

## 호산구증다증과 동반된 맥관부종 1례

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실\*

연세의대 부설 알레르기연구소

고원기·윤영연·박중원·김준명·강혜윤\*·조상호\*·홍천수

### A case of angioedema associated with eosinophilia

Won Ki Ko, Yeong Yeon Yun, Jung Won Park, Jun Myung Park,

Hye Yoon Kang\*, Sang Ho Cho\*, and Chein-Soo Hong

Department of Internal Medicine, Institute of Allergy, Department of Pathology,

Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Episodic angioedema with eosinophilia was described by Gleich, et al. as a distinct entity characterized by recurrent angioedema, urticaria, leukocytosis with remarkable eosinophilia, fever and periodically increased body weight. Since then, several cases of this disorder have been reported in the United States, Europe and Japan.

We present a Korean patient whose clinical, histopathologic, and laboratory findings are consistent with the syndrome of episodic angioedema with eosinophilia. This case supports the previous study that revealed some differences between Asian and Caucasian patients.

**key words:** angioedema, eosinophilia

### 서 론

맥관부종은 크게 IgE 매개성, 보체 매개성, 비면역성 그리고 특발성으로 분류되어지며<sup>1)</sup> 더 구체적인 분류로는 특별한 항원에 의한 민감성이나 추위나 압력 등에 의한 물리적인 자극에 의한 경우, 유전성이나 후천성, 괴사성 혈관염과 연관되어지는 경우, 그리고 비만세포에 직접 작용하는 약물에 의한 경우 등으로 다양하게 나누어진다<sup>2)</sup>. 이러한 맥관부종은 일반적으로 말초혈액이나 조직에서의 호산구 증가와 동반되지 않는다<sup>3,4)</sup>. 그러나 Miller 등<sup>5)</sup>은 맥관부종이 얼굴, 목, 상지 등에 발생한 환자에서 체중이 약 2kg까지 증가하고 백혈구치가 44,000/mm<sup>3</sup>이며 이중 호산구치가 85%까지 증가된 예외적인 경우를 보고하였고, 그

뒤 Gleich 등<sup>9)</sup>은 호산구증가와 동반된 맥관부종은 특발성 호산구증다증후군의 한 이형으로 생각되어지나 그 임상양상이나 예후의 차이 때문에 특발성 호산구증다증후군과 명확히 다른 질병일 것으로 보고하였다.

이러한 호산구증다증과 동반된 맥관부종은 서양에서 뿐 아니라 일본에서도 여러 증례가 보고되고 있으나<sup>9,10,20-23)</sup> 국내에서는 아직까지 보고가 없는 실정이다. 이에 저자들은 최근 별다른 병력이 없는 28세 여자에서 호산구증다증과 동반된 맥관부종 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

통신저자:연세의대 알레르기·면역 내과 홍천수

접수: 1998년 1월 5일, 통과: 1999년 2월 10일

## 증례

환자 : 채○희, 여자 28세

주소 : 하지의 부종 및 가려움을 동반한 피부  
발진

현병력 : 평소 건강히 지내오다가 내원 약 2주 전 갑자기 오른쪽 발목에서부터 시작된 부종이 하지, 손목, 어깨 등으로 진행하면서 체중이 2주 사이에 5kg 증가하였다. 이후 부종이 발생한 부위에 국소적인 열감과 함께 주로 하지에 가려움을 동반한 피부발진이 진행되고 통증이 있으면서 증상 호전되지 않아 본원 내원하였다.

과거력 : 특이 사항 없었음

가족력 : 특이 사항 없었음

이학적 소견 : 내원 당시 발열, 무력감, 두통, 기침 등의 전신증상의 동반은 없었고 이학적 검사상 키 160cm, 몸무게 55kg, 혈압 110/60mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 14회/분, 체온 36.5°C이었으며 양측 하지와 손목 및 오른쪽 어깨에 부종이 관찰되었으나 합요부종의 양상은 아니었고 통증이나 압통 등의 소견은 없었다. 부종이 관찰된 부위 중 하지에 다발성으로 다양한 크기의 반점상피부병변이 관찰되었으며 그 외 다른 특이 소견은 발견되지 않았다.

검사 소견 : 내원 당시 일반 혈액 검사상 백혈구치는  $14,690/\text{mm}^3$ 로 증가되어 있었고 이중 호산구치는 51.3%( $7,536/\text{mm}^3$ )로 증가되어 있었으며 ESR은 10 mm/hr, CRP는 0.36 mg/dl이었다. 일반 화학 검사상 lactic dehydrogenase[LDH]가 213 IU/l로 약간 증가되어 있는 외에는 다른 소견은 모두 정상이었다. 혈청 총 IgE 치는 113 U/ml 이었으나 그 외 IgG/A/M 1700/177/232 mg/dl, C3/C4 63.7/21.7 mg/dl로 정상이었고 다양한 기생충에 대한 특이 항체검사 및 anti-DNA, anti-ANA 검사상 모두 음성이었으며, 심초음파상 구축율 66%였고 좌심실 비후 등의 이상 소견은 없었으며 그 외 다른 검사도 모두 정상이었다.

병리 소견 : 내원 후 부종이 지속된 하지에서 시행한 조직검사상 세정맥 주위로 임파구 및 상

당히 증가된 호산구의 침윤 소견 보였으나 혈관염 소견은 관찰되지 않았고(Fig. 1) 골수 검사상 정상적인 호산구가 22.7%까지 증가된 소견이외에 다른 특이 소견은 없었다(Fig. 2).

Fig. 1. Superficial perivenular lymphocytic infiltration with marked eosinophil infiltration in skin biopsy from left ankle ( H & E,  $\times 400$  )

치료 및 경과 : 환자는 내원 후 부종은 서서히 감소하는 양상이었으며 발병 후 19일째 백혈구치 18100/mm<sup>3</sup>, 이중 호산구치는 64.2%(11620/mm<sup>3</sup>)로 최대로 증가한 이후 백혈구치 및 호산구치는 모두 계속 감소하는 양상이었고 부종 및 체중도 점차 감소하였다. 그러나 환자가 증상의 보다 빠른 호전을 원하여 발병 후 27일째부터 prednisolone 30mg을 2일 투여하였고 발병 후 29일째

Fig. 2. 70-80% cellularity marrow showing normal M/E ratio, full maturation, increased eosinophilic series and adequate number of megakaryocytes ( H & E,  $\times 400$  )

백혈구 8,730/mm<sup>3</sup>, 이중 호산구 0.8%(75/mm<sup>3</sup>)로 감소하면서 제반 증상이 모두 호전되어 퇴원하였으며 이후 특별한 투약이나 치료없이 부종이 모두 사라지고 체중이 정상인 50kg으로 회복되었다(Fig. 3).

은, 기존의 특발성 호산구증다증후군과는 다르게 분류될 수 있는 질환이 있음을 보고하였고 그 뒤 Katzen 등<sup>10)</sup>과 여러 다른 저자들<sup>20-23)</sup>에 의해서 동일 질환에 대한 여러 증례가 보고되었다. 최근 Wolf 등<sup>20)</sup>은 이러한 호산구증다증에 동반된 맥관부종은 T-helper 임파구에 의해 매개되는 것으로 보고하였고 현재 이 질환은 한 독특한 질환으로 인정되고 있다.

본 증례에서 환자는 맥관부종, 피부발진, 병변 부위의 열감, 체중 증가 그리고 말초혈액에서 호산구 증가 소견을 보였으나 심초음파상 심장은 좌심실비후 등의 이상소견없이 정상이었고, 폐나 간 그리고 비장 등의 다른 내부장기를 침범한 소견은 보이지 않았으며 부종 등의 임상양상은 자연적으로 완화되는 소견을 보였고 조직병리소견상 세정맥 주위에 임파구 및 호산구 침윤 소견을 보였다. 이러한 양상은 Gleich 등<sup>9)</sup>이 발표한 호산구증다증과 동반된 맥관부종에 합당한 임상양상을 보였고 본 환자에서 가장 두렷한 임상양상은 맥관부종이었는데 얼굴 및 어깨, 하지 등에 가려움이 동반된 맥관부종이 발생하여 약 3주기량 지속되었으며 체중은 10일동안 5kg이 증가하였고 이후 서서히 감소하여 발병 후 40일만에 정상으로 회복되었으며 부종이 발생한 부위 등에 국소적인 열감을 호소하였고 검사실 소견상 IgE는 약간 증가되어 있었으나 IgM은 정상소견을 보였다.

본 환자에서 발병초기에 백혈구치 7,400/mm<sup>3</sup>, 이중 호산구가 11%(814/mm<sup>3</sup>)였으나 맥관부종이 점차 진행하면서 백혈구치 18,100/mm<sup>3</sup>, 이중 호산구 64.2%(11620/mm<sup>3</sup>)까지 증가하였고 이후 맥관부종을 포함한 제반증상이 특별한 치료없이 천천히 완화되는 양상을 보이면서 백혈구치 및 호산구치도 점차 감소하는 양상을 보였다. 그러나 환자가 신속한 증상호전을 원하여 스테로이드 1일 30mg투여 2일 후 백혈구치 8,730/mm<sup>3</sup>, 이중 호산구 0.8%(75/mm<sup>3</sup>)까지 감소하면서 맥관부종을 포함한 제반증상이 모두 호전되었고 퇴원후 특별한 투약이나 치료없이 부종이 모두 사라지고

Fig. 3. Clinical course. WBC: white blood cell

## 고 칠

Hardy와 Anderson 등<sup>8)</sup>은 처음으로 Löffler증후군, Löffler심내막염, 호산구성 백혈병 그리고 특발성 호산구증다증후군을 호산구증다증후군으로 기술하였는데, 이의 임상양상은 호산구수치가 매우 높으면서, 심장 및 폐 그리고 간과 비장을 혼하게 침윤하고 예후는 무증상인 경우에서부터 치명적인 양상까지 매우 다양하게 진행하는 것으로 보고하였다. 그 뒤 Chusid 등<sup>7)</sup>은 호산구증다증후군을 기생충이나 다른 알레르기 질환 등의 호산구증가에 대한 원인이 없으면서 말초혈액에서 호산구체가 1,500/mm<sup>3</sup> 이상 6개월간 지속되고 내부장기의 침범이 있는 것 등을 진단기준으로 제시하였다. 이후 Parillo 등<sup>6)</sup>은 이러한 호산구증다증후군이 있는 환자중 75%에서 율률성 심부전이 있었고 심초음파를 시행한 환자중 82%에서 좌심실 비후등의 이상소견이 있으며 그 예후가 좋지 않음을 보고하였고 이러한 환자들은 적절한 치료를 시행받았음에도 불구하고 7년간의 추적관찰에서 30%의 치사율을 보였다. 이후 Gleich 등<sup>9)</sup>은 특발성 호산구증다증후군 중 맥관부종이 동반되고 내부장기의 침범이 없으면서 예후가 매우 좋

체중이 정상으로 회복되어 이러한 호산구치의 증감이 맥관부종을 포함한 제반증상의 변화와 연관되는 것으로 생각된다.

호산구증다증과 동반된 맥관부종에 대한 병인론에 관해서는 완전히 이해되고 있지는 않지만 호산구가 매우 중요한 역할을 할것으로 생각되어 진다. 호산구증다증후군, 담마진, 아토피성 습진, 호산구성 봉과직염, 그리고 호산구증다증과 연관된 맥관부종 등 혈액 및 조직에 호산구증가가 있는 상태에서는 MBP(major basic protein)가 혈액과 조직에 존재하는데<sup>9,10,13-15)</sup>, 호산구의 과립방출과 이에 따른 2차적인 호산구과립단백질 (major basic protein, eosinophil cationic protein, eosinophil-derived neurotoxin, eosinophil peroxidase)의 방출이 조직에 손상을 주며<sup>11,12)</sup>, 호산구가 생성하는 leukotriene C4와 혈소판활성화요소(platelet-activating factor)가 이러한 질환에서 염증반응과 부종을 매개하는 것으로 알려졌다<sup>11,12,16)</sup>. 또한 호산구증다증이 유발되는 기전은 확실히 알려지지 않았지만 활성화된 T 임파구에 의해 매개되어 발생하며<sup>17,18,19)</sup> Wolf 등<sup>20)</sup>은 발열과 권태 등과 같은 전신적인 증상은 이러한 T 임파구에 의해 생성된 interleukin-2에 의해 발생하는 것으로 설명하였다.

최근 주목할 만한 연구로 Kawano 등<sup>22)</sup>은 활성화된 호산구의 표면항원인 CD69가 호산구증다증과 동반된 맥관부종에서는 특발성 호산구증다증 후군과는 다르게 활성화되지 않았고, 이 두 질환을 감별하는데 유용한 지표가 될 것으로 보고하였다. 또한 Sakurada 등<sup>21)</sup>은 호산구증다증이 있는 환자에서 호산구와 백혈구에 대한 비정상적인 C5a수용체의 발현이, 증상이 완화되고 호산구증가가 소실된 후 정상으로 회복됨을 발표하면서, C5a수용체의 발현과 이 질환의 병인론과의 관련 가능성을 보고하였다.

Shikiji 등<sup>23)</sup>은 일본인에서 호산구증다증과 동반된 맥관부종을 16례를 보고하면서 과거 구미와 유럽 등에서 보고된 동일질환과 차이점이 있음을

보고하였다. 먼저 백인인 경우 남녀비는 1:2였고 맥관부종이 사지뿐 아니라 몸통 및 얼굴에 발생하였으며 부종발생은 대부분 한달을 주기로 하였고 발열과 같은 전신적인 증상이 동반되었으며, IgM 및 IgE 그리고 활성화된 조력 퀼프구가 증가되고 매주기마다 스테로이드 투여가 필요하였다. 그러나 일본인의 경우 대부분이 젊은 여성에서 발생하였고 맥관부종이 사지에만 국한되어 발생하였으며 발열 등의 전신적인 증상이 없었고 IgM과 IgE 등이 정상범주안에 있었으며 증상은 대부분 저절로 완화되었고 이러한 질환의 재발을 경험하지 못하였음을 보고하였으며 이는 동양인과 서양인과의 인종적인 차이에서 비롯되는 것으로 생각되어지나 명확한 이유는 아직 밝혀지지 않았다. 본 증례에서 환자는 발열 등과 같은 전신적인 증상이 없었으며 IgE는 약간 증가되어 있었으나 IgM은 정상이었고 치료에 있어서 스테로이드 투여가 꼭 필요하지 않았다는 점 등에서 구미유럽에서 발표된 질환의 양상보다는 일본에서 발표된 질환의 양상과 더욱 비슷한 소견을 보이고 있다. 그러나 본 환자에서 일본인에서와 같이 주기적인 증상의 재발이 없을 것인가에 대해서는 충분한 기간을 두고 추적관찰이 필요할 것으로 사료된다.

## 결 론

저자들은 28세의 여자환자에서 평소 건강하게 지내다가 갑자기 발생하여 3주동안 지속된 호산구증다증과 동반된 맥관부종 1례를 진단하고, 이 질환이 임상양상에 백인과 동양인의 차이가 보고되었는데, 본 증례는 후자와 유사한 양상을 보였다.

## 참 고 문 헌

- 1) Gigli I, Sheffer AL, Austen KF: Angioedema. In: Samter M, ed. Immunological diseases. 3rd ed. Boston: Little, Brown 941-52, 1978
- 2) Kaplan AP: Urticaria and angioedema. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, eds. Allergy: principles and practice. St. Louis: CV

- Mosby 1080-99, 1978
- 3) Ottesen EA, Cohen SG: The eosinophil, eosinophilia, and eosinophil-related disorders. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, eds. *Allergy: Principles and practice*, St. Louis: CV Mosby 584-632, 1978
  - 4) Beeson PB, Bass DA: The eosinophil. Major problems in internal medicine. Philadelphia: WB Saunders 14:210-4, 1977
  - 5) Miller TG, Pepper OHP: Metabolism studies of angioneurotic edema. *Arch intern Med* 18:551-6, 1916
  - 6) Parrillo JE, Borer JS, Henry WL, Wolff SM, Fauci AS: The cardiovascular manifestations of the hypereosinophilic syndrome: Prospective study of 26 patients, with review of the literature. *Am J Med* 67:572-82, 1979
  - 7) Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM: The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 54:1-27, 1975
  - 8) Hardy WR, Anderson RE: The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med*. 68:1220-9, 1968
  - 9) Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, Sachs MI, O'Connell EJ, Kohler PF: Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 310:1621-36, 1984
  - 10) Katzen DR, Leiferman KM, Weller PF, Leung DYM: Hypereosinophilia and recurrent angioneurotic edema in a 2½-year-old girl. *Am J Dis Child* 140:62-4, 1986
  - 11) Gleich GJ, Frigas E, Loegering DA, Wassom DL, Steinmuller D: Cytotoxic properties of the eosinophil major basic protein. *J Immunol* 123:2925-7, 1979
  - 12) Leiferman KM, Peters MS, Gleich GJ: The eosinophil and cutaneous edema. *J Am Acad Dermatol* 15:513-7, 1986
  - 13) Zucker-Franklin D: Eosinophil function related to cutaneous disorders. *J Invest Dermatol* 71:100-5, 1978
  - 14) Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA, Haugen HS, Venencie PY, Gleich GJ: Dermal deposition of eosinophil granule major basic protein in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 313:282-5, 1985
  - 15) Peters MS, Schroeter AL, Kephart GM, Gleich GJ: Localization of eosinophil granule major basic protein in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 81:39-45, 1983
  - 16) Peters MS, Schroeter AL, Gleich GJ: Immunofluorescence identification of eosinophil granule major basic protein in the flame figures of Wells' syndrome. *Br J Dermatol* 109:141-8, 1983
  - 17) Jörg A, Henderson WR, Murphy RC, Klebanoff SJ: Leukotriene generation by eosinophils. *J EXP Med* 155:390-402, 1982
  - 18) Basten A, Beeson PB: Mechanism of eosinophilia. II. Role of the lymphocyte. *J EXP Med* 131:1288-305, 1970
  - 19) Boyer MH, Basten A, Beeson PB: Mechanism of eosinophilia. III. Suppression of eosinophilia by agents known to modify immune responses. *Blood* 36:458-69, 1970
  - 20) Wolf C, Pehamberger H, Breyer S, Leiferman KM, Wolff K: Episodic angioedema with eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 20:21-7, 1989
  - 21) Nakashima K, Sakurada T, Imayama S: A case of episodic angioedema associated with blood eosinophilia: upregulated C5a receptor expression on eosinophils. *Allergy* 53:320-3, 1998
  - 22) Kawano M, Muramoto H, Tsunoda S: Absence of CD69 expression on peripheral eosinophils in episodic angioedema and eosinophilia. *Am J Hematol* 53:43-5, 1996
  - 23) Shikiji T, Urano Y, Takiwaki H, Arase S: A case of episodic angioedema associated with eosinophilia. *J Med Invest* 44:103-8, 1997