[UCI]I804:24011-200000264041

2013년 8월

석사학위논문

원인불명 호산구 증가증 환자에서 개회충증의 빈도와 임상양상에 대한 연구

조선대학교 대학원

의 학 과

서준원

원인불명 호산구 증가증 환자에서 개회충증의 빈도와 임상양상에 대한 연구

Evaluation of prevalance and clinical impact for unknown origin hypereosinophilia patients

2013년 8월 23일

조선대학교 대학원

의 학 과

서준원

원인불명 호산구 증가증 환자에서 개회충증의 빈도와 임상양상에 대한 연구

지도교수 정춘해

이 논문을 의학 석사학위신청 논문으로 제출함

2013년 4월

조선대학교 대학원

의 학 과

서준원

서준원의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 박 치 영 (인)

위 원 조선대학교 교수 박 상 곤 (인)

위 원 조선대학교 교수 정 춘 해 (인)

2013년 5월

조선대학교 대학원

ABSTRACT ____ i

I. 서론 ____ 1

II. 대상 및 방법 ____ 3

III. 결과 ____ 5

IV. 고찰 ____ 7

V. 결론 ____ 9

참고문헌 ____ 14

표 목 차

Table 1 _____ i

Table 2 _____ ii

Table 3 _____ iii

Table 4 _____ iv

ABSTRACT

Evaluation of prevalance and clinical impact for unknown origin hypereosinophilia patients

By Seo Jun-won
Advisor : Prof. Sang-gon Park, M.D, Ph.D.
Department of Medicine,
Graduate School of Chosun University

(Background) Toxocariosis is one of the causes of eosinophilia and eosinophilic infiltration in the various organs. Studies of the prevalance and clinical impact of toxocariasis in hypereosinophilia patients have been rare.

(Objective) The purpose is to evaluate the prevalence and clinical impact of toxocariasis in patients with unknown origin hypereosinophilia.

(Method) Patients with presenting with peripheral blood eosinophilia (>500/μL or ≥10% of WBC) from July. 2010 through February. 2013 were enrolled. After rule out the medication histroy and the presence of allergic diseases, specific serum IgG antibiody to Toxocara canis larval antigen was measured

by ELISA. At the same time, internal organ involvement was also evaluated.

(Result) One-hundred eleven patients were evaluated. Sixty nine patients (62%) were shown unknown origin hypereosinohilia, and forty five patients (65%) were diagnosed with toxocariasis. Treatment with albendazole with for unknown origin hypereosinophilia patients is highly effective.

(Conclusion) The prevalence of toxocariasis is high in patients with unknown origin hypereosinophilia. The toxocara ELISA is very impotant for evaluation of the cause of unknown origin hypereosinophilia.

Key word : Eosinophilia, Toxocariosis

I. 서론

호산구는 1846년 Wharton Jones에 의해 처음 발견되었고, 골수에서 생성되어 분화, 성숙 과정을 거쳐 말초 혈액 및 조직에 1:100의 비율로 존재하는 세포로서 말초혈액에서 500/μL 이상인 경우를 호산구증가증이라고 정의한다.[1)]

호산구증가증은 기생충 감염, 약물에 대한 과민반응, 알레르기 질환, 결체조직 질환 및 호지킨 림프종, 폐암, 위암, 췌장암, 난소암 등 내부장기의 악성 종양 등과 연관이 있다.[2)] 특발성 호산구증가증은 이차성 및 백혈병 및 만성 골수성 질환등의 클론성 호산구 증가증이 배제되며 호산구증가증의 다른 원인을 알 수 없고 말초 혈액의 호산구가 6개월 이상 1,500/μL개 이상 증가하며 주요 장기 침범과 동반된 경우로 정의한다.[3)] 이러한 경우, 적절히 치료하지 않는다면 50% 미만의 5년 생존율을 보일 수 있고,[4)] 이런 나쁜 예후를 고려하여 빠른 진단 및 치료가 필요하지만 호산구증가증의 진단적 접근에 대해서 통일된 지침이 제시된 바 없고, 특히, 호산구 증가의 원인이 명확하지 않은 경우에는 어느 수준까지 검사 및 치료를 진행해야 하는지 정해진 바 없다.[1)]

개회충증은 개나 고양이의 장 기생충인 Toxocara canis의 충란을 섭취하여 감염되는 인수공통 질환이다.[5),6)] 대부분 무증상이지만 때로는, 전신쇠약, 근육통 등의 비특이적인 증상에서부터 발열, 간비종대, 호흡기 증상, 복통 등 장기 침범 부위에 따라 다양한 임상 증상이 유발되기도 한다.

개회충증은 유충에 의해 분비되는 개회충 항원을 이용한 효소면역측정법에 의해 개회충에 대한 혈청 항체를 측정하는 것이 가장 효과적인 진단 방법[7)]으로 민감도는 78%~100%, 특이도는 90%~92%를 보인다.[8)]

증상이 없는 인구 집단을 대상으로 검사하였을 때 혈청 양성률은 2～80%의 다양한 결과를 보인다는 보고가 있고[9)], 유럽에서는 도시지역에서 약 2~5%, 시골지역에서는 14~37%의 혈청 양성율[10)]을 보여 시골에서 양성률이 높은 경향을 보이고 국내 보고에서도 역시 시골 지역의 증상이 없는 건강인에게서 약 5%의 혈청 양성율을 보이는 것으로 알려져 있다.[11),12)]

이렇듯 원인을 알 수 없는 호산구증가증의 경우 정확한 평가 기준이 정해져 있지

않은 상황에서 흔히 시행하지 않는 개회충에 대한 검사를 시행하였으며, 다른 원인이 없는 호산구증가증 환자에서 개회충증의 빈도 및 개회충증 치료의 임상적 중요성에 대해 알아보고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

2010년 7월부터 2013년 2월까지 호산구 증가로 내원한 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 호산구 증가는 말초혈액의 호산구 수가 500개 이상인 경우로 정의하였다.[13)]

대상 환자들은 말초혈액 검사에서 우연히 발견된 호산구 수 500개 이상의 호산구 증가증을 보였고 첫 내원시 (1) 기관지 천식이나 알레르기성 비염 등의 알레르기성 질환을 시사하는 임상증상 및 과거력, (2) 최근 6개월 이내 약물 복용력, (3) 최근 1년 이내 간천엽, 육회, 및 민물회 등의 생식력 등의 내용이 포함된 문진과 신체검진을 시행하였고, 흉부 X선 사진, 흉부 및 복부 컴퓨터 단층 촬영, 대변검사, 말초혈액에서의 기생충 효소면역측정법(ELISA) 및 개회충 ELISA를 시행하였다.

2. 기생충 및 개회충 ELISA

각종 기생충에 대한 검사는 간흡충, 폐흡충, 스파르가눔, 유구낭미충의 기생충에 대한 특이 IgG 항체를 확인하였고 개회충에 대한 혈청학적 검사는 Toxocara ELISA kit (Bordier affinity products, Crissier, Switzerland)를 이용하였다. 통상의 ELISA 방법대로 T.canis 유충의 분비 항원(Toxocara excretory/secretory Ag, TES)에 대한 특이 IgG 항체를 측정하여, 음성 대조군의 흡광도를 기준으로 약양성 이상으로 나오는 경우를 양성으로 판단하였다. 이 시약의 민감도는 90% 이상이다.

3. 진단

알레르기성 질환이 있거나 MAST 검사에서 3+이상의 소견을 보이고, 최근 6개월 이내의 새로운 약물이나 건강식품의 복용의 과거력이 있는 경우, 간흡충, 폐흡충, 스파르가눔, 유구낭미충의 기생충 ELISA 검사나 대변검사에서 양성이 나온 경우는

알레르기 질환, 약물, 기생충 감염에 의한 호산구 증가증으로 각각 진단하였고 개회충 ELISA 검사에 양성인 경우를 개회충증으로 진단하였다.

복부 컴퓨터 단층 촬영 결과 다발성의 저음영의 결절이 보이는 경우 및 흉부 컴퓨터 단층 촬영에서 다수의 미만성 결절이 있는 경우를 간침범, 폐침범으로 정의하였다.

개회충증에 대해서는 albendazole 500mg/day으로 5일 동안 치료를 시행하였고 더불어 폐나 간의 장기침범이 있거나 말초혈액의 호산구수가 1500/μL이상인 경우는 경구 스테로이드를 투여하였으며 치료 후 호산구 수가 500/μL 이하 또는 전체 백혈구 수에서 10% 미만으로 떨어지고 장기 침범이 호전된 경우를 치료 호전으로 정의하였다.

III. 결과

1. 대상환자의 임상적 특징

호산구 증가증 환자 111명 중 남자는 75명(66%), 여자는 38명(33%)이었고 평균 연령은 56세였으며, 평균 호산구수는 2251/μL 였고 다른 원인을 알 수 없는 호산구 증가증인 대상환자는 총 69명이었다.[Table.1]

2. 호산구 증가증의 원인과 빈도

전체 111명 중 MAST 3+이상의 소견을 보이거나 천식, 알레르기 비염 등의 Allergic disease에 의한 호산구증가증 23명, Drug 복용에 의한 호산구 증가증 1명, 간흡충, 폐흡충, 스파르가눔, 유구낭미충의 다른 기생충질환이 확인된 23명을 제외하고 현재까지의 진단중 원인을 알 수 없는 69의 환자들 중 45명(65%)이 개회충 ELISA 검사에서 양성으로 판정되었다.

3. 장기 침범 및 증상의 빈도

원인을 알 수 없는 호산구 증가증 환자 69명 중에서 51명의 환자가 간 초음파 또는 흉부 및 복부 컴퓨터 촬영을 하였고, 그 중 26명(50.9%)이 간, 폐의 장기를 침범한 것으로 확인되었다. 이중 간은 23명(21%), 폐는 18명(16%)에서 장기침범 소견이 확인되었으며 개회충으로 진단된 43명 중에서 간은 16명(37%), 폐는 13명(30%)에서 장기 침범이 확인되었다.[Table.1], [Table.2]

4. 임상경과 및 치료

원인을 알 수 없는 호산구 증가증 환자 69명 중 37명(53%)에게 albendazole이 투여되었고 조직침범이 확인되거나 말초혈액의 호산수 수가 1500/μL이상 높은 환자 33명(47%)에게 steroid가 투여되었다. albendazole 단독 투여는 14명(18%), Steroid 단독 투여는 10(14%), Steroid 및 albendazole 병합투여는 23명(33%)

이었다.[Table.3]

개회충증으로 진단된 45명 중 34명(75%)에게 albendazole, 26명(57%)에게 Steroid가 투여되었으며 12명(26%)에서 albendazole 단독, 4명(9%)에게 Steroid 단독, 22명(49%)에게 스테로이드 및 albendazole 병합으로 치료하였다.[Table.4]

원인을 알 수 없는 호산구 증가증 환자를 대상으로 했을 때 steroid 투여군에서 albendazole 투여군이 비투여군보다 호산구증가증의 호전율이 높았고 steroid 비투여군에서도 역시 albendazole 투여군이 비투여군보다 호전율이 높은 비율을 보이면서 통계학적으로 의의있게 호산구 증가증을 호전시켰다.(p=0.000).[Table.3]

원인을 알 수 없는 호산구증가증 환자 중 개회충증으로 진단된 45명 중 총 35명(78%)에서 호산구수가 정상으로 회복되었고 이 군에서도 마찬가지로 steroid 투여군에서 albendazole 투여군이 비투여군보다 호산구증가증의 호전율이 높았고(p=0.05) steroid 비투여군에서도 역시 albendazole 투여군에서 비투여군보다 호산구증가증의 호전율이 통계학적으로 의미있게 높았다. (p=0.004)[Table.4]

또한 steroid 복용 여부와 상관없이 albendazole 투여에 따른 호산구증가증의 호전율을 살펴보았을 때에도 albendazole 투여군에서 89.2%, 비투여군에서 12.5%보다 유의하게 호산구증가증 호전율이 높았다.(p<.001)

개회중증으로 진단된 43명 중 8명에게서만 Toxocariosis ELISA 검사를 추적관찰할수 있었고, 이 중 3명에게서만 Toxocariosis ELISA 음전을 확인할 수 있었으며 각각 11개월, 12개월, 1주 후에 음전을 확인하였다.

Ⅳ. 고찰

개회충증은 전세계적으로 흔하고 중요한 인수공통질환[7]으로 개나 고양이의 장분비물을 통해 배출된 충란을 섭취하여 감염되고, 충란이 분화된 유충이 혈류를 통해 간, 폐 등의 장기 침범을 일으킬 수도 있지만 대부분의 감염은 무증상이다.[3]

개회중 감염이 있을 때 숙주에서는 보호작용의 일환으로 호산구가 증가할 수 있어 특별한 감염 증상이 없더라도 호산구 수가 올라갈 수 있어 많은 환자들이 우연히 시행한 혈액 검사에서 호산구 증가 소견이 발견되어 내원하게 되는 경우가 많다.[14]

국내에서는 동물의 생간이나 육회를 즐겨 섭취하는 경향이 높아 원인을 알 수 없는 호산구증가증 소견을 보이는 환자들에게 있어 무증상의 기생충감염을 의심해 보아야 한다. 특히, 간천엽의 경우 개회충 감염 유병율이 일반인의 7.8배[3]로 알려져 있어 호산구 증가증 환자 내원 시에 반드시 확인해야 하며, 이를 즐겨 섭취하는 개인력이 있는 경우에는 개회충에 의한 호산구 증가증을 반드시 의심하여야 한다.

무증상의 개회충 감염의 진단은 개회충 항원을 이용한 효소면역측정법으로 개회충에 대한 혈청 항체를 검출하는 방법으로 민감도는 78%~100%, 특이도는 90%~92%에 이른다.[8] 본 연구에서도 T. canis의 항원에 대한 IgG 항체를 측정하여 전체의 65%가 개회충 감염으로 인한 호산구 증가증이라는 것을 확인할 수 있었다.

무증상 개회충증은 치료할 필요가 없으나, 증상이 있거나 본 연구와 같이 높은 호산구수, 장기 침범이 확인된 경우에는 약물 치료를 시행하는 것을 권장하며 알벤다졸(albendazole)을 하루에 800mg씩 5일간 복용하게 된다.[9]

본 연구에서 살펴본 바와 같이 원인을 모르는 호산구 증가증 환자에서 개회충 감염이 차지하는 비율이 62%나 되었고 이 환자들을 대상으로 albendazole을 투여 시 Steroid만 투여한 환자들 보다 호산구 증가증의 호전에 효과가 있으므로 원인불명 호산구증에는 반드시 개회충 검사를 하고 양성 소견이 보일 때에는 반드시 albendazole을 통한 치료를 시행하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

또한, 본 연구에서 ELISA 검사를 통한 개회충 항원에 대한 IgG 항체의 음전여부를 추적관찰한 결과 비록 많은 수에서 추적관찰을 시행하지는 않았으나 개회충 항체가 음전되기까지 수개월에서 1년 정도의 시간이 필요함을 확인할 수 있었고 이에 조기에 호산구수가 호전되지 않는다고 해서 서둘러 추가 검사를 시행하는 것 보다 감염된 환자들의 손 위생을 철저히 지키고, 생식을 중단 시키는 교육을 통해 감염을 예방하고, 정기적인 혈액검사를 통한 호산구수의 회복을 확인하는 것이 중요할 것으로 판단된다.

V. 결론

본 연구에서는 원인을 알 수 없는 호산구 증가가 있는 환자들에게 있어 개회충 항원에 대한 IgG 항체를 측정하여 개회충증의 빈도와 임상양상에 대해 조사하였다. 그 결과 원인을 알 수 없는 호산구 증가증에서 개회충증의 빈도는 높았으며 Albendazole의 투여로 많은 수에서 호산구수가 정상으로 회복되었다. 이에 원인을 알 수 없는 호산구 증가증의 경우 개회충에 대한 혈청검사를 통해 원인을 규명해 주는 것이 중요하다.

Table.1 Clinical Characteristics

	All patients(N=113)
Age(median)-yr	56
Eosinophil count(median)-/μL	2251
Other cause	
Allergic disease Drug Other parasite infection	23 2 23
Unknown origin eosinophila	69(62%)
Toxocariosis positive-no.(%)	45/69(65%)
Sex-no.(%)	Male 75(66%), Female 38(33%)
Organ involvement	
Lung Liver	18(16%) 23(21%)

Table.2 Clinical characteristics for Toxocariasis patients

	All patients(N=45)
Age(median)-yr	56
Eosinophil count(median)-/μL	2590
Sex-no.(%)	Male 32(71%), Female 13(29%)
Organ involvement	
Lung Liver	13(30%) 16(37%)

Table.3 Treatment with Albendazole for unknown origin hypereosinophilia patients

		Eosinophilia 호전	Eosinophilia 비호전	p-value
steroid(+)	Albendazole(+)	21	2	.000
	Albendazole(-)	2	8	
steroid(-)	Albendazole(+)	12	2	.000
	Albendazole(-)	2	20	

Table.4 Treatment with Albendazole for Toxocariosis Ab positive patients with unknown origin hypereosinophilia

		eosinophil호전	eosinophil비호전	p-value
steroid(+)	Albendazole(+)	20	2	.05
	Albendazole(-)	2	2	
steroid(-)	Albendazole(+)	11	1	.004
	Albendazole(-)	2	5	

참고 문헌

1) Park Chan-Sun, Kim Tae-Bum, Cho You-Sook, Moon Hee-Bom. Diagnosis and Treatment of Eosinophilia - A Guideline for Korean Patients. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol. 2006;26:86-197.

2) Lim JH, Lee KS, Eosinohilic Infiltration in Korea : Idiopathic? Korean J Radiol. 2006;7: 4-6.

3) Kwon NH, Oh MJ, Lee SP, Lee BJ, Choi DC. The Clinical Impact of Toxocariasis in Patients with Unknown Eosinophilia. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2005;25:299-304.

4) Rothenberg ME. Eosinophilia. N Eng J Med 1998; 338:1592-1600

5) Yoon YS, Lee CH, Kang YA, Kwon SY, Yoon HI, Lee JH, et al. Impact of Toxocariasis in Patients with Unexplained Patchy Pulmonary Infiltrate in Korea, J Korean Med Sci. 2009;24:40-5.

6) Morris PD, Katerndahl DA. Human toxocariasis. Review with report of a probable case. Postgrad Med 1987;81:263-7

7) Despommier D. Toxocariasis : clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. Clin Microbiol Rev 2003;16:265-72.

8) ROLDÁN, W. CORNEJO, W. ESPINOZA, Y. Evaluation of the dot-ELISA in comparison with standard ELISA for the immunodiagnosis of human toxocariasis. Mem. Inst. Oswaldo Cruz.2006;101:71-74.

9) Pawlowski Z. Toxocariasis in humans : clinical expression and treatment dilemma. J Helminthol. 2001;75:299-305

10) Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, Moriyama N. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral

CT scan versus radiography. Radiology 1996;201:798-802.

11) Park HY, Lee SU, Huh S, Kong Y, Magnaval JF. A seroepidemiological survey for toxocariasis in apparently healthy residents in Gangwon-do, Korea. Korean J Parasitol. 2002;40:113-117.

12) YJ Kim, SY Kyung, CH An, YH Lim, JW Park, SH Jeong, et al. The characteristics of eosinophilic lung diseases cause by toxocara canis larval infestation. Tuberc Respir Dis 2007;62:19-26.

13) van Assendelft OW. Reference values for the total and differential leukocyte count. Blood Cells. 1985;11:77-96

14) Arias Irigoyen J, Senent Sanchez CJ. Toxocariasis : a cause of hyper IgE and eosinophilia. J Investig Allergol Clin Immunol. 1995;5:232-4

15) JK Jang, SW Paik, MS Choi, JH Lee, KC Koh, GS Chae, et al. Clinica characteristics of 19 cases of biopsy-proven eosinophlic liver abscess : single center experience. Korean J Gastroenterol 2001;38:37-41.

16) Johkoh T, Muller NL, Akira M, Ichikado K, Suga M, Ando M, et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thinsection CT in 111 patients. Radiology 2000;216:773-80.

17) Yrma A. ESPINOZA, Pedro H. HUAPAYA, William H. ROLDÁN, Susana JIMÉNEZ, Zhandra ARCE, Elmer LOPEZ. CLINICAL AND SEROLOGICAL EVIDENCE OF Toxocara INFECTION IN SCHOOL CHILDREN FROM MORROPE DISTRICT, LAMBAYEQUE, PERU. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo. 2008;50:101-05

18) International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT scan screening. N Engl J Med 2006; 355:1763-71.

저작물 이용 허락서

학 과	의학과	학 번	20117474	과 정	석사
성 명	한글: 서준원 한문 : 徐晙源 영문 : Seo Jun-won				
주 소	서울특별시 중랑구 중화1동 102-4 이화빌라 106호				
연락처	E-MAIL : kaist-105@hanmail.net				
논문제목	한글 : 원인불명 호산구 증가증 환자에서 개회충증의 빈도와 임상양상에 대한 연구 영어 : Evaluation of prevalance and clinical impact for unknown origin hypereosinophilia patients				

본인이 저작한 위의 저작물에 대하여 다음과 같은 조건아래 조선대학교가 저작물을 이용할 수 있도록 허락하고 동의합니다.

- 다 음 -

1. 저작물의 DB구축 및 인터넷을 포함한 정보통신망에의 공개를 위한 저작물의 복제,
   기억장치에의 저장, 전송 등을 허락함
2. 위의 목적을 위하여 필요한 범위 내에서의 편집・형식상의 변경을 허락함. 다만, 저작물의 내용변경은 금지함.
3. 배포・전송된 저작물의 영리적 목적을 위한 복제, 저장, 전송 등은 금지함.
4. 저작물에 대한 이용기간은 5년으로 하고, 기간종료 3개월 이내에 별도의 의사표시가 없을 경우에는 저작물의 이용기간을 계속 연장함.
5. 해당 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 또는 출판을 허락을 하였을 경우에는 1개월 이내에 대학에 이를 통보함.
6. 조선대학교는 저작물의 이용허락 이후 해당 저작물로 인하여 발생하는 타인에 의한
   권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않음
7. 소속대학의 협정기관에 저작물의 제공 및 인터넷 등 정보통신망을 이용한 저작물의
   전송・출력을 허락함.

동의여부 : 동의(O) 반대( )

2013 년 4 월 19 일

저작자: 서준원 (서명 또는 인)

조선대학교 총장 귀하