호산구성 간침윤의 진단 및 치료

심다운^{1*}, 윤재현^{2*}, 전충환², 최성규²전남대학교 의과대학 내과학교실 ¹알레르기내과, ²소화기내과

Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Liver Infiltration

Da Woon Sim^{1*}, Jae Hyun Yoon^{2*}, Chung Hwan Jun², Sung Kyu Choi²¹Division of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology, ²Division of Gastroenterology and hepatology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

As a result of advances in imaging technique, eosinophilic liver infiltrations (ELIs) are frequently found in clinical practice. ELIs are often found not with clinical symptoms but with incidental routine imaging checkups. ELIs appear on ultrasonography as diverse features such as round hyperechoic nodule mimicking hemangioma or small iso to hypoechoic nodule in subcapsular area. ELIs appear on computed tomography scans as multiple, hypoattenuated, small, round lesions that has blurred margins and are mainly discerned during the portal phase. ELI is associated with several common conditions that include peripheral eosinophilia, such as parasitic infections, allergic diseases, and drug hypersensitivities. Among the parasite infection, toxocariasis is the most common cause of ELIs in Korea. Although ELI is usually a benign condition commonly caused by parasitic infections, hypereosinophilic syndrome, allergic disease and malignancies are one of the causes of ELIs. Therefore, physicians should evaluate the cause of ELIs.

Keywords: Causes; Hypereosinophilic syndrome; Liver; Parasites

서론

호산구성 간침윤이란 여러 원인 질환에 의해 호산구의 국소 간침윤이 관찰되는 질환을 말한다[1]. 호산구성 간침윤이라는 용어는 매우 다양하게 쓰이고 있으며 국소 호산구 간침윤, 국소 호산구성 괴사, 국소 호산구 관련 괴사 등이 혼용되어 쓰이고 있다[2]. 가장 널리 쓰이는 용어로 정리해 보면 과거에는 국소 호산구성 간질환을 괴사 동반 여부에 따라 국소 호산구 침

윤과 호산구성 간농양으로 구별하였으나 최근에는 국소 호산구성 간질환이라는 용어를 사용하기도 한다[1].

일반적으로 호산구성 간침윤을 가진 환자에서 말초혈액 호산구 증가증을 동반하는 경우가 많다고 알려져 있다[3]. 이러한 말초혈액 호산구 증가증은 조직의 손상과 관련 있음이 알려져 있으며 간은 약 20-30% 정도 영향을 보인다고 알려져 있다[4]. 호산구의 장기 침범은 이차적인 원인에 의한 경우가 많은데 예를 들면 약물, 기생충 감염, 알레르기 질환, 과호산구 증후군의

Address for Correspondence: Chung Hwan Jun, M.D.Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital,
42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea
Tel: +82-62-220-6296, Fax: +82-62-225-8578
E-mail: estevanj@naver.com**Received :** 2018. 12. 18**Revised :** 2019. 1. 14**Accepted :** 2019. 1. 15

* These authors equally contributed to this work.

간침범 등의 질환이 있다[5]. 또한 악성 종양이 있는 경우 간내전이 없이도 간내 호산구 침윤이 동반될 수 있다[6]. 또는 드물지만 원발성 담즙성 간경변증(primary biliary cholangitis), 호산구성 위장관염(eosinophilic gastroenteritis), 원발성 경화성 담도염(primary sclerosing cholangitis) 등에서도 일어날 수 있는 것으로 보고되고 있다[6]. 호산구성 간침윤은 임상에서 비교적 드물지 않게 경험할 수 있으며 최근 computed tomography (CT)를 포함한 영상 기법의 발달과 적용이 증가하면서 이러한 병변들의 보고도 늘어나고 있다. 호산구성 간침윤의 영상학적 검사에 대해서는 여러 연구가 많으나[7-11], 호산구성 간침윤을 일으킬 만한 기저 질환의 규명이나 경과에 대한 자료가 부족한 실정이며 영상학적 검사를 통한 적절한 추적 관찰에 대한 가이드라인도 없는 상태이다. 따라서 본 종설에서는 이러한 호산구성 간침윤을 보이는 환자를 실제 임상에서 만났을 때 영상학적인 진단 방법, 기저 질환의 규명 및 경과에 대한 설명을 통해 호산구성 간침윤에 대한 이해를 높이고자 한다.

본 론

임상 양상 및 혈액학 검사

호산구성 간침윤은 대부분 증상이 없거나 혹은 다른 질환의 검진 시에 우연히 발견되는 경우가 60% 정도로 보고되고 있다[12]. 지금까지 국내에서 시행된 연구에서도 비슷한 정도로 관찰되는데 Kang 등[6]의 연구에 따르면 전체 54명의 환자 중에서 무증상 혹은 우연히 발견된 경우가 전체의 65%였으며, Kwon 등[13]의 연구에서도 대상자 126명 중에서 77%의 환자에서 무증상 혹은 우연히 발견되었다. 증상이 있는 환자들에서도 다양한 부위의 복통, 피로감, 전신 쇠약감 등의 비특이적인 증상이 관찰되었다[6,13].

검사실 소견에서 말초혈액 호산구가 증가되어 있는 경우가 흔하다. 보통 말초혈액에서 $500/\text{mm}^3$ 이상의 호산구가 관찰될 때 호산구 증가로 정의하는데[14], 말초혈액 호산구 증가를 보이는 질환 중 과호산구 증가증후군(hypereosinophilic syndrome), 호산구성 육아종 다발혈관염(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 증후군 및 기생충 질환 등 간침범을 보이는 질환이 다수 있다. 이러한 기저 질환을 가지고 있는 환자의 경우 기저 질환이 치료되는 경우 간침윤의 호전을 기대할 수 있다. 따라서 호산구성 간침윤이 의심되는 환자에서는 말초혈액 호산

구에 대한 검사가 필요하며 호산구 증가증이 있다면 이에 대한 원인 규명이 필요하다. 말초혈액 호산구 증가증의 원인으로 선진국에서는 알레르기 질환이나 약물 알레르기가 높은 비율을 차지하고 있지만, 전 세계적으로는 가장 흔한 원인은 기생충 감염이다[15].

기저 질환에 따른 진단 및 임상 양상

감염 질환

다양한 감염 질환에서 말초혈액 호산구 증가증을 일으킬 수 있다. 그러나 감염 질환 중에서 이차성 호산구증가증을 일으키는 것은 기생충 감염이 가장 흔하다. 대표적인 기생충 질환은 개회충(toxocara canis)이며 보고에 따르면 호산구 증가증 환자의 약 84%가 개회충에 대한 검사에서 양성 소견을 보였다고 한다. 개회충증은 개회충의 충란에 오염된 물질을 흡입이나 섭취하게 되었을 때 발생하며 자연적으로 소실되는 경우도 많지만 유충에 의해 간, 폐 등의 장기 침범이 가능하다. 임상 양상은 비특이적인 증상이 대부분이며 우연히 발견되는 경우가 많다. 대부분의 진단은 환자의 혈청에서 효소 결합 면역 침강 분석법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)으로 개회충 항원에 대한 항체를 측정하는 방법을 사용한다. 따라서 호산구 간침윤을 동반한 호산구 증가증 환자에서 생식과 여행력을 포함한 기생충 감염에 대한 문진을 반드시 시행해야 하며 기생충에 대한 혈청 ELISA 검사 외에도 반복적인 대변검사가 필요할 수 있겠다.

과호산구 증가증후군(hypereosinophilic syndrome)

1975년 제시된 특발성 과호산구 증가증후군의 진단 기준은 다음과 같다. 호산구 증가증을 유발할 다른 원인이 없으며 6개월 이상 지속되는 말초혈액의 호산구 수치가 $1,500/\text{mm}^3$ 이상이며 호산구의 장기 침범으로 인한 조직 손상이나 기능장애가 동반되는 세 가지 진단 기준을 만족할 때 과호산구 증가증을 정의한다[16]. 호산구에 의한 장기 침범과 손상의 정도는 다양하며 명확한 진단 기준은 없으나 장기 침범의 경우는 폐, 심장, 소화관, 피부 등의 조직의 섬유증, 혈전증/색전증, 피부증상 및 만성적이거나 반복적인 신경학적 이상을 나타내는 말초 또는 중추 신경 병증 그리고 간, 췌장, 신장 등의 침범 중 한 가지 이상을 만족할 때로 정의한다[16]. 과호산구 증가증후군의 임상 양상은 침범 장기에 따라 다르며 증상도 다양하다. 과호산구 증가증후군은 좋지 않은 예후를 가지고 있는 것으로 알려져 있는데 치료

하지 않는 경우 5년 생존율이 80% 정도이며 15년 생존율은 42%로 사망하는 환자의 대부분은 심혈관계 합병증으로 사망한다[17]. 혈액학적 이상, 심부전, 혈중 vitamin B12 증가, 혈중 tryptase 증가 등은 나쁜 예후를 나타내는 인자가 된다[18]. 치료는 전신 스테로이드를 사용하며 스테로이드 용량을 감량할 때 hydroxyurea가 사용되기도 하며 유전자 검사 결과에 따라 imatinib을 사용하기도 한다[19]. 과호산구 증후군의 경우 치료를 하지 않을 경우 예후가 좋지 않으므로 간의 호산구 침윤을 보이는 환자에서는 이러한 간의 침범이 과호산구 증가증후군을 의미하는 것은 아닌지 고민해 볼 필요가 있겠다.

DRESS 증후군

DRESS 증후군은 중증 피부 유해반응에 속하는 약물 과민반응으로 전신적인 피부발진, 발열, 혈액학적 이상, 림프절 비대 그리고 장기 침범을 나타내는 질환이다[20]. 장기 침범 중 가장 빈번한 장기는 간으로 전체 환자의 60-80%에서 간침범 소견이 관찰된다[21]. 피부 병변은 단순한 약 발진과 구분이 되지 않으나 호산구 간침윤과 같은 장기 침범 소견은 DRESS 증후군의 특징적인 소견으로 진단에 중요한 역할을 할 수 있다. DRESS 증후군에서는 장기의 침범이 주된 문제이며 DRESS 증후군을 조기에 의심하여 원인 약제를 중단하고 전신 스테로이드를 사용하는 것이 중요하다[22]. 일반적으로 약물 과민반응은 원인 약제를 중단하고 호전되는 경과를 보이나 DRESS 증후군의 경우 원인 약제의 중단에도 악화되거나 수개월 후에도 호전과 악화를 반복하는 경과를 보이는 경우도 있다[23]. 따라서 호산구 간침윤을 보이는 환자에서는 피부 증상의 확인 및 환자가 복용하고 있는 약제에 대한 조사가 필요하다. 처방이 필요한 전문 의약품 외에도 일반 의약품, 한약, 생약 그리고 건강식품에 대해서도 자세한 조사가 필요하다.

호산구성 육아종 다발혈관염(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)

호산구성 육아종 다발혈관염은 과거에 척-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome)으로 불렸던 질환으로 호산구가 풍부한 육아종성 혈관염이 특징으로 주로 소혈관을 침범하며 천식을 동반하는 경우가 많다[24]. 혈관 외의 호산구성 염증은 모든 장기에서 발생할 수 있는데 신경계, 신장 그리고 폐에서 흔하며 간침범도 동반될 수 있다[25]. 호산구성 육아종 다발혈관염은 드물지만 전신의 침범이 흔히 발생하며 심장의 침범이 함께 관찰될 경우 사망률이 증가하게 된다[25]. 따라서 호산구 간침윤이 관찰되는 환자에서 호산구성 육아종 다발혈관염의 간침범은 아닌지 환자에게 동반된 다른 장기의 침범 여부를 살펴봐야 할 것이다. 천식이 동반되어 있는 환자나 심장과 관련된 증상을 함께 보이는 환자에서는 더 주의 깊은 관찰이 필요하겠다.

영상학적 검사

복부 초음파(abdominal ultrasonography)

간의 국소적인 호산구 침윤은 초음파 검사에서 다발성의 저에코 병변으로 보이는 경우가 흔하나 고에코 병변으로 보이는 경우도 보고되고 있다[9]. 초음파에서 관찰되는 병변은 주로 크기가 작고 경계가 불분명한 원형 혹은 타원형의 결절로 주변에 뚜렷한 껍질이나 테두리는 보이지 않는다[9] (Fig. 1). 그러나 호산구성 간침윤이 있다고 하여 모두 초음파에서 관찰할 수 있는 것은 아니며, 초음파에서 관찰되는 병변도 환자 개개인의 차이가 큰 것으로 알려져 있다[9,26].

전산화단층촬영(computed tomography)

호산구성 간침윤은 문맥기에서 가장 뚜렷하게 관찰되며 보통

Figure 1. (A) Abdomen sonography of the liver shows round hyperechoic nodule such as hemangioma like lesion. (B) Abdomen sonography of the liver shows small isoechoic nodule in subcapsular area. (C) Abdomen sonography of the liver shows small hypoechoic nodule.

은 조영증강 computed tomography (CT)의 동맥기나 지연기에서 대부분 2 cm 이하의 작은 크기와 다발성의 원형 혹은 타원형의 경계가 불분명한 낮은 음영의 결절로 보인다[11,13] (Fig. 2). CT에서 보이는 일시적인 낮은 음영은 간세포암, 간경변 또는 정맥염 때 유발되는 간문맥의 폐쇄 때도 관찰되나 호산구성 간침윤을 동반한 환자의 CT 소견과는 차이가 있다[11]. 보통 전자의 경우 간 실질은 동맥조영기에 일시적인 조영증강을 보이나 문맥기에는 동등음영을 보이게 되며 후자의 경우 문맥기에 조영증강이 감소하나 동맥조영기에는 동등음영을 보이게 되어 차이가 있다. 그러나 드물게 동맥기에 조영증강을 보이는 호산구성 간침윤도 있어 이런 경우에는 간세포암과의 구별이 어려워 병변의 모양, 조영증강 양상, 신호강도, 주변부 경계를 고려하여 판단이 이루어져야 한다[12].

최근 호산구성 간침윤을 분석한 다른 연구에서는 호산구성

간침윤은 대부분 피막아래의 간 실질이나 간문맥 근처에 위치한다는 사실을 발견했다[3]. 그리고 간피막 아래에서 관찰되는 병변의 경우는 간문맥 주위의 병변이 원형인 것에 비하여 대부분 썩기 모양으로 병변의 모양에서 다소 차이가 있다는 점도 관찰되었다[3]. 또한 과호산구 증후군 환자에서 간침범을 관찰한 연구에서는 lobar 또는 segmental involvement를 주로 보여 기저 질환에 따른 호산구성 간침윤의 위치가 다를 수 있음을 시사하는 연구도 있다[11]. 이러한 호산구성 간침윤 병변의 개수는 말초혈액 호산구 분율과 연관이 있으며 보통 말초혈액 호산구 수가 감소되면 병변도 감소함이 알려져 있다[27] (Fig. 2). 기생충에 의한 호산구성 간침윤의 경우는 전형적인 CT 소견과 더불어 병변의 모양과 위치의 변화가 관찰되면 진단에 도움이 될 수 있다[28].

Figure 2. (A) CT scan of the liver during the arterial phase shows subtle, low attenuated nodules. (B) Corresponding portal venous phase CT scan shows more discrete, low attenuated nodules. (C) After medication with albendazole, following CT during the arterial phase shows improvement of low attenuated lesion. (D) After medication with albendazole, corresponding portal venous phase CT scan improvement of low attenuated lesion. CT, computed tomography.

자기공명영상(magnetic resonance imaging)

국소 호산구 침윤은 magnetic resonance imaging (MRI)에서는 문맥기에 불규칙하고, 경계가 불분명한 저음영의 결절로 관찰된다[29]. 또한 MRI에서는 T1 강조영상에서 주변 정상 조직과 같거나 약간 낮은 신호강도를 보이며, T2 강조영상에서는 주변 조직보다 약간 높은 신호강도를 보인다[29] (Fig. 3). 국소 호산구 침윤은 MRI에서 경계가 불분명하며 정맥기에서 저신호 강도로만 나타나지만, 호산구성 농양으로 발전하면 조금 더 경계가 분명해지며 태두리에 조영증강을 보이기도 한다[29]. 이러한 차이는 호산구 간농양의 경우 더 심한 염증을 나타내어 조영증강을 보일 수 있다고 알려져 있다[12].

치료 및 경과

앞에서 살펴본 바와 같이 다양한 기저 질환에 의해 호산구성 간침윤이 발생할 수 있어 일반적인 원인 규명의 순서나 치료의 지침이 정해져 있지 않다. 기저 질환에 따라 예후가 서로 다르므로 진단이나 치료 방침은 의심되는 기저 질환에 따라 다르게 적용되어야 할 것이다. 과호산구 증가증후군, 호산구성 육아종 다발혈관염 및 DRESS 증후군의 경우 스테로이드 투여로 호산구 증가증 및 호산구성 간침윤이 호전된다. 경험적으로 기생충 약물을 투여하는 경우도 있는데 개회충에 의한 호산구성 간침윤이 문진상 의심된다면 알벤다졸(albendazole)을 사용할 수 있겠다. 특별한 치료 없이 저절로 소실되는 경우도 많다고 알려져 있으나 현재까지 이루어진 대부분의 연구가 후향적 의무기록을 분석한 연구들로 적절한 추적 관찰이 이루어지지 않은 경우가

Figure 3. (A) T1-weighted image shows 1.7 cm sized relatively poorly defined, subtle low signal intensities in subcapsular region. (B) T2-weighted image shows 1.7 cm sized poorly defined high signal intensities in subcapsular region. (C) Dynamic arterial phase image does not depict any hepatic lesions. (D) Dynamic portal phase image shows bizarrely or irregularly shaped low signal intensities.

많을 것으로 판단되어 실제로 호산구성 간침윤 환자의 기저 질환을 찾기 위한 노력 및 경과에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

영상의학 기법의 발전 및 촬영 빈도의 증가로 인해 간의 염증성 병변은 과거보다 흔하게 관찰할 수 있으며 이는 앞으로도 더 증가할 것이다. 그중 호산구성 간침윤은 다양한 질환에 의해서 발생하며 치료 및 예후도 이에 따라 달라질 수 있다. 따라서 호산구성 간침윤이 관찰되는 환자에서는 원인 질환에 대한 추가적인 검사 및 자세한 문진이 필요할 것이다.

중심 단어: 원인; 과호산구 증가증후군; 간; 기생충

REFERENCES

- Kim WH, Kim SH, Kim YH, et al. Fluorine-18-FDG PET findings of focal eosinophilic liver disease: correlation with CT and/or MRI, laboratory, and pathologic findings. *Abdom Imaging* 2010;35:437-446.
- Lim JH, Lee KS. Eosinophilic infiltration in Korea: idiopathic? *Korean J Radiol* 2006;7:4-6.
- Guo BL, Hu QG, Ouyang FS, et al. CT and MRI findings in focal eosinophilic infiltration of the liver. *Abdom Radiol (NY)* 2017;42:2874-2881.
- Yan BM, Shaffer EA. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut* 2009;58:721-732.
- Simon D, Wardlaw A, Rothenberg ME. Organ-specific eosinophilic disorders of the skin, lung, and gastrointestinal tract. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:3-13; quiz 14-15.
- Kang HR, Kwon HS, Song WJ, et al. Analysis of 54 cases of eosinophilic liver abscess-underlying diseases and clinical characteristics. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2004;24:229-235.
- Kim GB, Kwon JH, Kang DS. Hypereosinophilic syndrome: imaging findings in patients with hepatic involvement. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:577-580.
- Cha SH, Park CM, Cha IH, et al. Hepatic involvement in hypereosinophilic syndrome: value of portal venous phase imaging. *Abdom Imaging* 1998;23:154-157.
- Nam KJ, Jung WJ, Choi JC, et al. Hepatic involvement in hypereosinophilia: sonographic findings. *J Ultrasound Med* 1999;18:475-479.
- Won JH, Kim MJ, Kim BM, et al. Focal eosinophilic infiltration of the liver: a mimick of hepatic metastasis. *Abdom Imaging* 1999;24:369-372.
- Lim JH, Lee WJ, Lee DH, Nam KJ. Hypereosinophilic syndrome: CT findings in patients with hepatic lobar or segmental involvement. *Korean J Radiol* 2000;1:98-103.
- Lee HW. Focal inflammatory lesions of the liver. *Korean J Med* 2013;84:333-340.
- Kwon JW, Kim TW, Kim KM, et al. Clinical features of clinically diagnosed eosinophilic liver abscesses. *Hepatol Int* 2011;5:949-954.
- Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998;338:1592-1600.
- Park CS, Kim TB, Jo YS, Mun HB. Diagnosis and treatment of eosinophilia-a guideline for Korean patients. *Allergy Asthma Immunol Res* 2006;26:186-197.
- Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:607-612.e9.
- Lefebvre C, Bletty O, Degoulet P, et al. Prognostic factors of hypereosinophilic syndrome. Study of 40 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1989;140:253-257.
- Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982;97:78-92.
- Sheikh J, Weller PF. Clinical overview of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:333-355.
- Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am* 2010;94:645-664, xv.
- Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:693.e1-e14; quiz 706-708.
- Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:709.e1-e9; quiz 718-720.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-1285.
- Ramentol-Sintas M, Martínez-Valle F, Solans-Laqué R. Churg-strauss syndrome: an evolving paradigm. *Autoimmun Rev* 2012;12:235-240.
- Sinico RA, Bottero P. Churg-strauss angitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:355-366.
- White WL, Wahner HW, Brown ML, James EM. Sequential liver imaging in the hypereosinophilic syndrome: discordant images with scintigraphy, ultrasound, and computed tomography. *Clin Nucl Med* 1981;6:75-77.
- Lee WJ, Lim HK, Lim JH, Kim SH, Choi SH, Lee SJ. Foci of eosino-

- phil-related necrosis in the liver: imaging findings and correlation with eosinophilia. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1255-1261.
28. Sakai S, Shida Y, Takahashi N, et al. Pulmonary lesions associated with visceral larva migrans due to *Ascaris suum* or *Toxocara canis*: imaging of six cases. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:1697-1702.
29. Kim YK, Kim CS, Moon WS, Cho BH, Lee SY, Lee JM. MRI findings of focal eosinophilic liver diseases. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1541-1548.