

흉강액 호산구 증다증의 진단적 의의

울산대학교 의과대학, 서울중앙병원 임상병리과학교실
최 윤 미 · 지 현 숙

= Abstract =

Diagnostic Utility of Eosinophilic Pleural Effusion

Youn Mi Choi, Hyun Sook Chi

Department of Clinical Pathology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center

Eosinophilic pleural effusion(EPE) is a relatively rare phenomenon. It is defined as the presence of 10% or more eosinophils in the pleural fluid, exclusive of erythrocytes. Several reports have discussed the etiologic heterogeneity of EPE. The pathogenesis of EPE is not clear, but various etiologic factors are suggested in recent years. We decided to review our experience with EPE and to evaluate clinical utility of this phenomenon. Sixty-nine cases of eosinophilic pleural effusion(EPE) were reviewed. The etiologies of these cases were malignancy(44.9%), tuberculosis(21.7%), paragonimiasis(11.6%), pneumonia(7.2%), heart failure(5.8%) and others(8.8%). The incidence of pneumothorax in patients with EPE was 18.8% and average percentage of eosinophils($55 \pm 18\%$) in pleural fluid of pneumothorax group was significantly higher than non-pneumothorax group($26 \pm 17\%$). This finding was statistically significant($p < 0.0001$). The cytological and chemical findings of pleural fluid and peripheral blood finding were analyzed according to underlying disease. We noted statistically significant difference of total protein, LD, glucose and percentage of peripheral eosinophil in paragonimiasis. We conclude that pathogenesis of EPE is still to be explored, but we might consider the possibility of associated malignancy, because the malignancy is one of the most common underlying disease in EPE, particularly in patients without evidence of pneumothorax.

Key Words : Eosinophilic pleural effusion, Cytology, Chemistry, Peripheral blood eosinophil

I. 서 론

흉강액에서 호산구 증다증(Eosinophilic pleural effusion, EPE)은 비교적 드문 현상으로 흉강액 내 호산구 분포가 10% 이상인 경우로 정의한다.¹ EPE를

일으키는 원인 질환으로는 기흉, 흉곽수술후, 흉곽손상후, 폐렴, 심부전, 기생충감염증, 과민성증후군, 전신성홍반성낭창, 다동맥염(polyarteritis), 호지킨씨병, 석면침착증 등이 보고되었고²⁻⁶ 그밖에 드물지만 결핵, 악성종양에 동반된 흉강액에서도 호산구 증가를 보고하고있다.⁷ 흉강액의 호산구 증가는 늑

막손상에 따른 비특이적 반응으로 그 병인론과 관련된 자극인자들이 서로 복합적으로 작용해 호산구 증가를 일으키는 것으로 알려져있다.²⁻⁷ 그 자극인자들로는 흉강액 내로 유출된 적혈구로부터 유리된 호산구주화성인자, 흉강 내 공기, 혈청내의 면역단백질, 감각된 림프구, 폐조직 내의 주화성인자 등 여러가지 인자들이 제시되고있으나⁸⁻¹⁴ 아직 확실한 병인론은 밝혀져있지 않다. 또한 우리나라에서 흉강액 호산구 증다증의 원인별 분류에 대한 빈도가 아직 보고되어있지 않은 실정이고 원인 질환을 알수 없는 환자에서 흉강액 호산구의 증가를 보일 경우 그 감별진단에 어려움이 있을 것으로 사료되었다. 이에 저자들은 흉강액 호산구 증다증을 보인 69명의 환자를 대상으로 그들의 원인 질환에 따른 빈도를 분석 하였으며, 각 질환별로 호산구 증가인자 중 하나로 알려진지는 기흉이 같이 동반된 경우 그렇지 않은 경우에 비하여 호산구 증가가 더욱 현저한가를 알아보고자하였다. 또한 질환별로 흉강액의 세포 분포, 화학적 분석 및 말초혈액 소견을 서로 비교하여 이것으로써 각 질환들을 구별할 수있는 기준을 설정, 궁극적으로 흉강액 삼출조건을 보이는 환자들 중 흉강액 호산구 증다증을 보일 경우 원인 질환을 알수없는 환자들의 진단에 이르는데 도움을 주고자 본 연구를 실시하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

1989년 7월부터 1992년 7월 사이에 서울중앙병원 임상병리과로 분석을 의뢰한 흉강액들 중 호산구 증다증을 보인 69명을 대상으로 연구를 실시하였다. 이들의 임상상은 병록지를 참조하였다. 이들의 남녀비는 49대 20이었고, 평균나이는 55±15세 (범위 81-16세)이었다.

2. 분석 방법

흉강액에서의 호산구 증다증은 흉강액내 100개의 백혈구에 대하여 호산구가 10% 이상인 경우로 정의하였다. 69명 환자의 원인 질환을 여섯군으로 분류하였고 그들의 흉강액을 가지고 세포수 산정, 화학 분석 및 말초혈액 소견을 알아보았다. 세포수 산

정에는 적혈구수, 백혈구수와 감별혈구계산이 포함되었고, 화학 분석에는 pH, 총단백량, 포도당, LD (lactate dehydrogenase)가 포함되었다. 통계적 처리는 결과치를 평균값±표준편차로 나타내었고 유의성 검정은 Student's t-test 법으로 하여 0.05 미만인 경우 유의하다고 판정하였다.

3. 측정 방법

세포분석은 EDTA(ethylenediamine tetraacetic acid) 항응고제가 포함된 흉강액을 Neubauer chamber로 적혈구와 백혈구수를 측정하였고, 백혈구수가 약 500개 정도면 100 μ 를, 약 1000개 정도면 20 μ 를, 500개 미만이면 300 μ 를 취하여 70 rpm에서 5분간 원침하였다(Shandon cytospin 2). 원침후 Wright 염색을 하여 광학 현미경으로 검경하였다. 100개의 백혈구에 대하여 호중구, 림프구, 호산구, 조기구 등의 백분율을 구하였다. 화학 분석은 glucose의 경우 glucose oxidase 법으로, 총단백량은 biuret 법으로, LD(lactate dehydrogenase)는 pyruvate를 기질로 하여 NADH(nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen)를 조효소로 반응시켜 측정하였고, pH 측정은 Litmus 용지로하였다. 말초 혈액의 호산구는 EDTA항응고제가 함유된 혈액을 유리 slide에 도말하여 Wright 염색을 한 후 백혈구 백분률로 나타내었다.

II. 결 과

1. 흉강액 호산구 증다증이 있는 69명에 대한 원

Table 1. Underlying diseases of patients with eosinophilic pleural effusion

| Underlying diseases | No. of patients | Percentage |
|---------------------|-----------------|------------|
| Malignancy | 31 | 44.9 |
| Tuberculosis | 15 | 21.7 |
| Paragonimiasis | 8 | 11.6 |
| Pneumonia | 5 | 7.2 |
| Heart failure | 4 | 5.8 |
| Others* | 6 | 8.8 |
| Total | 69 | 100.0 |

* Included 3 cases of rib fracture and 3 cases of unknown etiology

인 질환을 알아본 결과 악성 종양이 가장 많았고 (44.9%) 그 다음이 결핵이었다. 그밖에도 기생충 질환(폐흡충증), 폐렴, 심부전과 기타 질환들이 포함되었다(Table 1). 기타 질환에는 늑골 골절상 3명과 원인을 알 수 없는 경우 3명이 포함되었다. 이들 질환 중 폐흡충 질환환자의 나이(38±13세)가 다른 군의 평균 나이(55±15세)에 비하여 유의하게 낮았다.(p<0.005)

2. 호산구 주화성인자들 중 하나인 흉곽내 공기가 내재된 원인질환과 더불어 호산구 증가의 원인일 가능성이 있으므로 그에 대한 조사도 함께 실시하였다. 그 결과 원인 질환과는 무관하게 기흉이 있는 경우가 13명(18.8%)이었고 기흉이 없는 경우는 56명(81.2%)이었다. 그들의 흉강액 호산구는 기흉이 있는 경우 평균 55±18%이었고 기흉이 없는 경우 26±17%로 유의한 차이를 보이고 있었다.(p<0.0001, Table 2)

Table 2. Incidence of pneumothorax in patients with eosinophilic pleural effusion

| Underlying diseases | No.of patients with PTX*(%) | % of eosinophil | |
|---------------------|-----------------------------|-----------------|-------------|
| | | with PTX | without PTX |
| Malignancy | 3/31 (9.7) | 61±14 | 21±10 |
| Tuberculosis | 5/15 (33.3) | 62±15 | 31±19 |
| Paragonimiasis | 0/8 (00.0) | 0 | 41±22 |
| Pneumonia | 0/5 (00.0) | 0 | 17±5 |
| Heart failure | 1/4 (25.0) | 56±0 | 43±20 |
| Others | 4/6 (66.7) | 43±18 | 17±4 |
| Total | 13/69 (18.8) | | |
| Average | | **55±18 | 26±17 |

* Pneumothorax

** P<0.0001

3. 흉강액에서의 세포분석 결과 평균 적혈구수는 약 5만개로 증가되었고, 평균 백혈구수는 약 5천 4백개였다. 평균 호산구는 32%, 평균 호중구는 12%, 평균 림프구는 34%, 그밖에 평균 조직구 15%, 평균 중피세포 4%이었다.(Table 3) 각 원인 질환별로 통계적 유의한 차이는 없었다.

Table 3. Cytologic findings of eosinophilic pleural effusion

| Underlying diseases | RBC (/μl) | WBC (/μl) | Eosin* (%) | PMN (%) | Lymph (%) |
|---------------------|-----------|-----------|------------|---------|-----------|
| Malignancy | 63253 | 3878 | 25±16 | 15±21 | 35±24 |
| Tuberculosis | 63856 | 10318 | 41±23 | 6±7 | 39±23 |
| Paragonimiasis | 12730 | 4356 | 30±14 | 8±9 | 34±15 |
| Pneumonia | 5778 | 1230 | 17±5 | 20±21 | 30±19 |
| Heart failure | 93500 | 1628 | 47±18 | 11±15 | 25±9 |
| Others | 8390 | 1830 | 34±19 | 11±19 | 31±9 |
| Average | 50952 | 5473 | 32±20 | 12±18 | 34±22 |

*Eosin : Eosinophil

PMN : Polymorphonuclear leukocyte

Lymph : Lymphocyte

4. 흉강액에서의 화학분석 결과 평균 pH는 7.6이었고 평균 총단백질은 4.5g/dl이었고, 평균 포도당농도는 113mg/dl이었고 평균 LD는 2379U/l이었다. 각 질환 별로 그 차이를 살펴보면 폐흡충증에서 총단백량 6.1g/dl, 포도당량 41mg/dl, LD 8774U/l로 나머지 질환군의 평균수치와 비교했을 때 총단백량 및 LD는 유의하게 증가하였고, 포도당량은 감소하였다.(Table 4)

Table 4. Chemical findings of eosinophilic pleural effusion

| Underlying diseases | pH | Protein (g/dl) | Glucose (mg/dl) | LD (U/l) |
|---------------------|---------|----------------|-----------------|------------|
| Malignancy | 7.6±0.4 | 4.3±1.0 | 120±55 | 1279±1001 |
| Tuberculosis | 7.5±0.4 | 4.3±0.9 | 109±62 | 2108±2969 |
| Paragonimiasis* | 7.5±0.4 | *6.1±2.3 | *41±50 | *8774±6941 |
| Pneumonia | 7.7±0.3 | 4.5±0.8 | 139±23 | 1007±695 |
| Heart failure | 7.8±0.2 | 3.2±0.7 | 128±39 | 1567±866 |
| Others | 7.5±0.3 | 4.4±1.3 | 159±121 | 1396±1560 |
| Average | 7.6±0.4 | 4.5±1.4 | 113±69 | 2379±3787 |
| P value of * | NS | < 0.01 | < 0.01 | < 0.0005 |

NS : not significant

5. 말초혈액에서의 호산구증다증의 유무를 알아본 결과 22명(31.9%)에서 말초혈액 호산구 증다증(>10%)을 보였고, 총 69명의 말초혈액 평균 호산구는 9%였다. 이들 중 폐흡충증에서의 말초혈액 호산구 증다증의 빈도는 87.5%로 다른군에 비하여 월등히

높았을 뿐 아니라, 호산구 증가 양상도 평균 24%로 중등도의 증가를 나타내어 다른군에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다. ($p < 0.001$, Table 5)

Table 5. Incidence of peripheral blood eosinophilia in patients with eosinophilic pleural effusion

| Underlying diseases | No. of patients with PB eosinophilia (%) | % of eosinophil |
|---------------------|--|-----------------|
| Malignancy | 5/31 (16.1) | 5±5 |
| Tuberculosis | 4/15 (26.7) | 8±8 |
| Paragonimiasis | 7/8 (87.5) | *24±14 |
| Pncumonia | 3/5 (60.0) | 11±9 |
| Heart failure | 2/4 (50.0) | 10±7 |
| Others | 1/6 (16.7) | 3±3 |
| Total | 22/69 (31.9) | |

* $P < 0.0005$.

IV. 고 찰

흉강액의 호산구 증다증에 관한 병인론은 아직 정확히 밝혀져있지 않은 상태이나 Chapman 등¹⁵은 늑막강 내로 적혈구의 유출에 의해 호산구 증식이 유발된다고 기술하였으나 대부분의 출혈성 흉강액은 호산구 증가가 동반되었지 않다는 점에서 의문이 제기되고있으며 또 다른 원인 인자로 늑막강 내로 유출된 공기가 호산구의 염증성 반응을 유발한다고 보고하였다.^{6, 14, 16} 그 실패로 기흉, 흉곽손상, 흉곽수술후에 흉강액의 호산구 증다증이 많이 나온다고 보고하였다. 그러나 그 기전에 대해서는 아직도 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다. 그밖에도 면역복합체,^{17, 18} leukotrienes,¹⁹ 비만세포²⁰ 등과같은 호산구 주화성 요소들이 흉강액내의 호산구 증식을 유발한다고 보고하고있으나 그 역시 기전에 대해서는 논란이 많다.

흉강액에서의 호산구 증가는 비교적 드물게 나타나는 현상으로 특히, 악성종양과 결핵에서는 매우 드물게 나타나는 소견이다. Adelman 등에 의하면 늑막 삼출액을 가지고있는 환자들 중에서 악성 종양환자의 경우 4.9%와 결핵의 경우 1.3%에서 흉강액 호산구증가를 보였고, 그밖에 석면침착증에서는 52%로 보고하였으나 원인을 알수없는 경우도 39%

나 된다고 보고하였다.²¹ 본 연구의 결과 흉강액 호산구 증다증을 보인 경우 중에서는 악성 종양이 가장 많았으며(44.9%), 그다음이 결핵이었다(21.7%). 늑막삼출액 중 호산구 증가가 있는 경우만 연구 대상에 포함시켜서 전체 흉강액에 대한 흉강액 호산구증가의 정확한 빈도는 알수 없었다. Wysenbeek 등⁷은 흉강액 호산구 증다증 중 악성종양이 동반된 경우를 33%로 보고하였고, Campbell 등³은 6%로 보고하여 보고자에따라 연구 대상 및 방법이 달라 큰 차이를 보이고있다. 본 연구의 경우 악성종양환자 31명 중 흉강액 내에서 악성종양세포가 발견된 경우는 단지 3예로 이들은 모두 원발장기가 폐인 폐선암종이었다. 본 연구 중 악성종양에서 기흉의 빈도는 9.7%이고, 나머지는 진단방사선학적으로 기흉이 없는 환자들이었다. 그러므로 악성종양에서의 흉강액호산구 증다증의 원인인자로 공기 유입, 악성종양세포, 그밖에도 여러인자가 복합적으로 관련되었을 것으로 사료되고있다. 반면 결핵의 경우, 기흉의 빈도가 본 연구의 결과 33.3%로 다른질환군에 비해 높은 빈도를 보이고있어 반복적인 흉강액 검사로인한 공기의 유입이 호산구 증가의 한 원인인자로 작용하였을 가능성을 제시하고있다.

호산구증가를 보인 흉강액에서의 세포분석 결과 모든 경우에서 적혈구수가 증가되었고, 호산구수는 폐렴의 경우 가장 낮은 수치를 보였으나 연구대상이 적어 통계적 차이는 없었으며, 호중구는 결핵과 폐흡충증에서 가장 낮았으나 이 역시 통계적 차이는 없었다. 림프구의 경우 Wysenbeek 등⁷이 보고한 19±17% (n=36) 보다 많은 34±22%였으나 각 질환별 유의한 차이는 없었다. Veress 등⁵은 흉강액 호산구 증다증의 경우 흉강액 내의 림프구가 호산구 증식을 유발시키는 면역학적 자극인자로서 제시되고있으나 본 연구 결과 호산구와 림프구와의 상관관계는 없었고, Wysenbeek 등⁷의 경우에서도 그들간의 상관관계가 없었다고 보고하였다.

화학분석결과 평균 총단백량은 4.5±1.4g/dl로 심부전증을 포함한 각질환군에서 모두 삼출액 소견을 보였다. 이것은 Bower 등⁴과 Veress 등⁵의 연구결과와 일치하는 것으로 단백량이 흉강액호산구 증식의 또다른 원인인자로서 제시될수있는 소견이나 본 연구결과 호산구수와 단백질과는 통계적 상관관계는

없었다. 그밖에 LD도 전 질환군에서 모두 증가되었다. 특히 폐흡충증의 경우 총단백량과 LD가 다른 군에 비해 유의하게 높았으며 포도당량은 유의하게 낮아 다른 경우에 비해 녹막염이 더욱 심함을 알 수 있었다. 그밖의 질환군간에는 유의한 차이가 없었다.

말초혈액에서의 호산구증가유무를 알아본 결과, 단지 22명(31.9%)에서 말초혈액 호산구증다증을 보였고 특히 폐흡충증의 경우는 호산구의 증가가 다른 군에 비해 유의하게 높았다. ($p < 0.0005$) Kokkola 등²에 의하면 흉강액 호산구 증다증환자들 중 49%에서 말초혈액 호산구 증다증을 보고했으며 Veress 등⁵은 30%를 보고하였다. 즉 이들 모두 본 연구 결과와 비슷한 결과를 보고하고있어 말초혈액 호산구 증다증과 흉강액에서의 호산구증가는 폐흡충증을 제외하고는 서로 상관성이 적음을 알 수 있었다.

이상의 결과로 흉강액의 호산구증다증은 여러 다양한 원인인자들에 의하여 유발될 수 있는 소견으로 원인 질환별로 살펴본 결과 폐흡충증과 그밖의 질환들을 구별할 수 있었다. 즉, 폐흡충증의 경우 화학분석상 LD와 총단백량이 다른 군에 비해 유의하게 높았고 포도당량이 유의하게 낮아 호산구성 흉막염의 소견을 보였으며 말초혈액에서의 호산구수도 다른 군에 비해 유의하게 증가되었다. 그러나 그의 질환에 동반된 흉강액에서의 호산구증가에 대한 병인론은 앞으로 더 연구해야 할 과제로 사료되었다.

V. 결 론

흉강액에서의 호산구증다증은 백분율 검사상 10% 이상인 경우로 정의하며 다양한 원인에 의해서 발생할 수 있다. 흉강액의 호산구 증가는 녹막손상에 따른 비특이적 반응으로 그 병인론과 관련된 자극인자들이 서로 복합적으로 작용해 호산구 증가를 일으키는 것으로 알려져 있으나 아직 확실한 병인론은 밝혀져 있지 않은 상태이다. 또한 우리나라에서의 원인 질환 별 흉강액 호산구 증다증에 대한 빈도가 아직 보고되어 있지 않은 실정이고 원인 질환을 알 수 없는 환자에서 흉강액 호산구의 증가를 보일 경우 감별진단에 어려움이 있을 것으로 사료되었다. 이에 저자들은 1989년 7월부터 1992년 6월 사이에

울산의대 서울중앙병원 임상병리과로 의뢰된 흉강액에서 호산구증다증을 보인 69명을 대상으로 원인 질환에 따른 빈도를 알아보고, 질환별로 흉강액의 세포수 산정, 화학적 분석 및 말초혈액 소견을 바탕으로 각 질환들을 구별할 수 있는 기준을 설정, 원인 질환을 알수없는 환자들의 진단에 이르게 하는데 도움을 주고자 본 연구를 실시하여 다음과같은 결과를 얻었다.

1. 흉강액에서의 호산구 증다증은 악성종양, 결핵, 폐흡충증 등 다양한 질환군이 포함되었다.
2. 원인 질환과 더불어 기흉이 동반된 경우 호산구의 증가된 정도가 그렇지 않은 군에 비하여 현저하였다. 이로써 녹막 내의 공기가 호산구에 대한 주화성이 있음을 간접적으로 시사하였다.
3. 흉강액 화학분석 상, 다른 질환에 비해 폐흡충증시 총단백량과 LD가 유의하게 높았고 포도당량은 유의하게 낮아 호산구성 흉막염의 소견을 보였으며, 말초혈액 소견 상 현저한 호산구 증가를 보였다. 이로써 다른 원인 질환들로부터 폐흡충증을 감별하는데 도움이 되었다.

참 고 문 헌

1. Henry JB : Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 18th ed. Philadelphia. WB Saunders, 1991;464-465.
2. Kokkola K, Valta R : Aetiology and findings in eosinophilic pleural effusion. Scand J resp Dis 1974; 89 : 159-165.
3. Campbell GD, Webb WR : Eosinophilic pleural effusion. Am Rev Resp Dis 1964;90:194-120.
4. Bower G. : Eosinophilic pleural effusion. A condition with multiple causes. Am Rev resp Dis 1967; 95 : 746-751.
5. Veress JF, Koss LG, Schreiber K : Eosinophilic pleural effusion. Acta cytol 1979;23:40-44.
6. Spriggs AI, Boddington MM : The cytology of effusions. 2nd ed. New York. Grune and stratton, 19687. Wysenbeek AJ, Lahav M, Aelion JA, Kaufmann L : Eosinophilic pleural effusion : A review of 36 cases. Respiration 1985;48 : 73-76.
8. Archer R : The eosinophilic leukocytes. Philadelphia. FA Davis Co, 1963 : 14.
9. Laster CE, Gleich GJ : Chemotaxis of eosinophils

- and neutrophils by aggregated immunoglobulins. *J. Allergy Clin Immunol*, 1971;48 : 297-304.
10. Cohen S, Ward PA : In vitro and in vivo activity of a lymphocyte and immune complex-dependent chemotactic factor for eosinophils. *J Exp Med* 1971;133 : 133-146.
 11. Wasserman SI, Goetzi EJ, Austen KF : Preformed eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis. *J Immunol* 1974;112 : 351-358.
 12. Lett A, Hopewell PC, Costello J : Eosinophils, pleural effusions and malignancy. *Ann intern Med* 1978;89 : 425-426.
 13. Chapman JS : Effect of solvents on eosinophil stimulating substance of erythrocyte stroma. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961;108 : 566-569.
 14. Spriggs AI : Pleural eosinophilia due to pneumothorax. *Acta Cytol* 1979;23;425.
 15. Chapman JS : The reaction of serous cavities to blood. *J Lab Clin Med* 1955;46 : 48-59.
 16. Kumar UN, Varkey B, Mathai G : Posttraumatic pleural effusion and blood eosinophilia. *JAMA* 1975;234 : 635-636.
 17. Beckman JF, Bosniak S, Ganter HG : Eosinophilia and elevated IgE concentration in a serous pleural effusion following trauma. *Am Rev Respir Dis* 1974;100 : 484-489.
 18. Andrews BS, Narinder AS, Shadforth MF : The role of immune complexes in the pathogenesis of pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 1981;124 : 115-120.
 19. Czardezi BM : Is eosinophil chemotactic factor identical with leukotriene B ? *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1982;62 : 181-183.
 20. Kabayashi TK, Tsunashima T, Ohnishi S : The presence of mast cells in eosinophilic pleural effusions. *Acta Cytol* 1980;24 : 84-85.
 21. Adelman M, Albeldu SM, Gottlieb J : Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med* 1984;77 : 915-920.