

## 흡연에 의한 급성 호산구성 폐렴 1예

경희대학교 의과대학 내과학교실

조현철, 이영주, 박명재, 강홍모, 유지홍

### A Case of Smoking Induced Acute Eosinophilic Pneumonia

Hyun Chul Jo, M.D., Young Joo Lee, M.D., Myung Jae Park, M.D., Jee Hong You, M.D., Hong Mo Kang, M.D.

Departments of Internal Medicine, KyungHee University of Medicine, Seoul, Korea

Acute eosinophilic pneumonia (AEP) has been described as an idiopathic febrile illness with a duration of less than seven days with severe hypoxemia, pulmonary infiltrates, and no history of asthma. It has been reported that AEP is associated with smoking. Although the pathogenesis of smoking induced AEP is being actively studied, there is no direct histological evidence that smoking actually induces AEP. Recently, we encountered a case of AEP that may have been caused by smoking. We performed a cigarette smoking challenge test to verify that smoking was indeed the cause of AEP in this patient. Smoking induced an increase the proportion of eosinophils in the bronchoalveolar lavage fluid without any respiratory symptoms or abnormal radiological findings. This result suggests that smoking was the cause of AEP in this patient. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 58: 515-520)

**Key words** : Acute eosinophilic pneumonia, Smoking, Cigarette smoking challenge test

## 서 론

급성 호산구성 폐렴(acute eosinophilic pneumonia, AEP)는 1989년 Allene 등이 호산구의 폐침윤, 발열성 호흡부전, 흉부 X 선상 미만성 음영의 증가, 말초 혈액의 호산구 증가, 스테로이드 치료에 대한 현저한 반응, 그리고 치료 후 재발하지 않는 특징을 보인다고 기술한 바 있는 비교적 발생 빈도가 낮은 질환이다<sup>1</sup>. 급성 호산구성 폐렴의 원인으로는 약물에 대한 과민 반응<sup>2,3</sup>, 감염<sup>4</sup>, 흡입된 항원<sup>5,6</sup> 혹은, 원인 불명의 전신성 호산구 증가 등이 있다. 최근에 흡연에 의해 발생한 급성 호산구성 폐렴에 대한 보고가 있으며<sup>8,9,10,11</sup> 이중 일부 환자에서 흡연유발검사를 시행하여 흡연이 급성 호산구성 폐렴의 원인임을 객관적으로 증명한 증례<sup>8,9</sup>도 보고되고 있다. 최근 본 저자들은 흡연에 의한 급성 호산구성 폐렴 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자 : 26세 남자, 장O훈

주 소 : 발열

현병력 : 환자는 평소 건강히 지내던 중 내원 4일전부터 시작된 마른 기침과 경미한 흉부불쾌감, 경도의 호흡곤란 그리고 발열이 있었으나 단순한 상기도 감염으로 생각하고 임의로 diclofenac 75mg 근육주사하고 지냈으나 이후 호흡곤란의 증상 더욱 심해져 시행한 흉부 X선 상에서 양측 폐하에 미만성 간질성 침윤 소견 보여 입원하였다.

과거력 : 호흡기질환 및 알레르기 등의 과거병력 없었다.

개인력 : 직업이 의사였던 환자는 과거에는 흡연을 하지 않았으나 발병 2주전부터 처음으로 하루에 2갑 이상의 흡연을 시작하였으며 내원 2일전 발열 등 증상으로 디클로페낙(diclofenac) 75mg을 한차례 근육 주사 한 것 이외의 다른 약물 복용력은 없었다.

진찰 소견 : 입원 당시 환자는 급성 병색을 보이고 있었고 혈압은 110/70 mmHg, 맥박수는 102회/분, 호흡수는 22회/분, 체온은 36.4 °C 흉부 청진상 양 폐야에서 흡기 시 수포음이 들렸으며 그 외 특이소견은 관찰되지 않았다.

검사실소견 : 입원 당시 시행한 온혈구 계산 검사에서

Address for correspondence : **Myung Jae Park, M.D.**

Department of Internal Medicine, KyungHee

University of Medicine, Seoul, Korea

Phone : 02-958-8197 Fax : 02-968-1848

E-mail : mjpwis@chol.com

Received : Feb. 21. 2005

Accepted : May. 20. 2005

혈색소 14.2 g/dL, 백혈구 11,900/mm<sup>3</sup> (중성구 76%, 림프구 16%, 호산구 5%), 혈소판 253,000/mm<sup>3</sup> 이었으나 입원 3일 후 시행한 온혈구 계산 검사에서는 호산구가 20%로 증가되는 소견을 보였다. C-reactive protein(CRP) 27 mg/dL, ESR 27 mm/hr로 증가되어 있었으며 요 검사는 정상이었다. 혈액 화학검사상 나트륨 135.3 mEq/L, 칼륨 3.85 mEq/L, 염소 105.5 mEq/L, 혈청요소 10mg/dL, 크레아티닌 0.8mg/dL, AST 31 U/L, ALT 13 U/L, 총단백 5.8 g/dL, 알부민 2.9 g/dL, 칼슘 8.3 mg/dL, 인 3.2 mg/dL 이었다. 동맥혈 가스 분석 결과 실내공기 흡입시에 pH 7.423, PaCO<sub>2</sub> 41.9 mmHg, PaO<sub>2</sub> 60.9 mmHg, HCO<sub>3</sub> 26.8 mmol/L, SaO<sub>2</sub> 93% 였다. 객담검사상 그람 염색 및 배양 검사상 세균 및 진균은 모두 음성이었으며, 폐 흡충 및 간흡충에 대한 피부 반응 검사는 음성 이었고 대변 검사에서도 기생충란은 발견되지 않았다. 내원 4일째 시행한 기관지 폐포세척액은 투명한 노란색을 띠는 소견을 보였으며 (Fig. 1(a)) 호산구가 76%로 매우 증가된 소견을 보였다(Fig. 2). 폐기능 검사상에서는 forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) 78%, forced expiratory vital capacity(FVC) 74%, FEV<sub>1</sub> / FVC 86%, total lung capacity(TLC) 77%로 제한성 환기장애소견을 보이고 DLco는 60%로 감소된 소견을 보이고 있었다. IgE는 416 IU/mL로 증가되어 있었으나 Multiple radioallergosorbent tests에서 *Aspergillus fumigatus* 등 다른 항원들에 대한 양성 반응을 보이지 않았다.

방사선 검사 : 입원 당일 시행한 흉부 X선에서는 양 폐하의 경계가 불분명한 미만성 결절성, 간질성 음영 및 마쇄 유리상 병변이 보였으며 흉막 삼출은 보이지 않았다(Fig.3(a)). 입원 3일 후 시행한 흉부 X선 (Fig.3(b))은 이러한 음영이 전폐야로 더욱 진행하였고 흉막 삼출 소견 또한 보였다. 같은 날 시행한 흉부 단층 촬영 소견 또한 폐의 말초 부위를 제외한 전 폐야에서 미만성 결절성, 간질성 음영 및 마쇄유리상 병변이 보였다(Fig. 4(a), 4(b)).

진단 및 임상경과 : 환자는 입원 후 산소 공급 및 항생제 치료를 시작하였으나 내원 3일째 시행한 흉부 방사선에서 양측 폐 침윤소견이 더욱 악화 되는

소견을 보였으며 동맥혈 가스 분석 결과도 분당 1L의 산소를 흡입하는 상태에서 pH 7.389, PaCO<sub>2</sub> 47.6 mmHg, PaO<sub>2</sub> 47.6 mmHg, HCO<sub>3</sub> 25.9 mmol/L, SaO<sub>2</sub> 82.9%의 소견으로 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>치는 170으로 심한 저산소혈증의 소견을 보였다. 방사선 소견 및 기관지 폐포세척액 소견을 근거로 급성 호산구성 폐렴으로 추정하고 내원 5일 째 부터 prednisolone 60mg/day을 경구 투여 시작하였으며 스테로이드 사용 4일 후 호흡곤란, 기침, 발열의 증상이 호전되어 퇴원하였다. 이후 한 달간 스테로이드의 용량을 점차 줄여가며 투여하였다. 한달 후 환자의 증상과 흉부

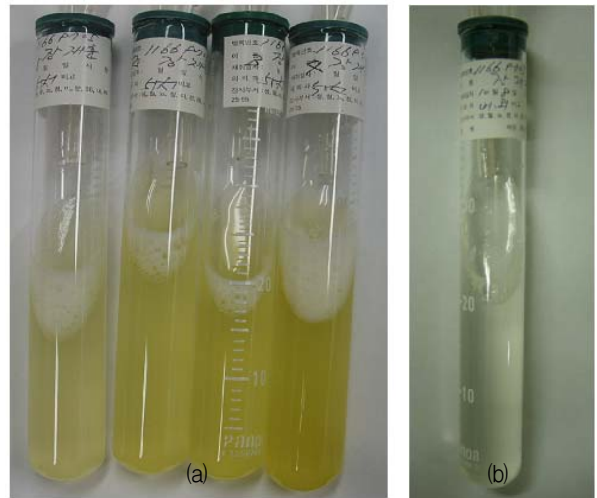


Figure 1. Gross finding of bronchoalveolar lavage fluid on initial (a) and after cigarette smoking challenge (b)

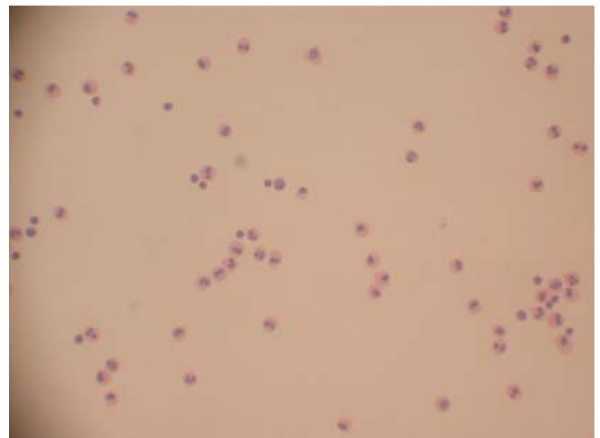


Figure 2. Microscopic finding of Bronchoalveolar lavage fluid. Many eosinophils are observed.(H&E stain x 100)

방사선 및 폐기능 소견이 완전히 정상으로 회복되었고 동시에 시행한 온혈구 계산 검사 소견상 호산구도 1.3%로 정상으로 회복되었다. 환자의 상태가 정상화된 한달 후 환자의 동의하에 흡연유발검사를 시행하였다. 검사 전날 하루 동안 환자가 자유롭게 흡연하되 입원 시 나타났던 증상이 있으면 즉시 중지하도록 하였으며 환자는 당일 총 3갑의 흡연을 하였다. 흡연 후 환자는 발열, 호흡곤란, 기침, 객담 등 임상증상을 호소하지 않았으며 흉부 방사선 검

사소견(Fig. 3(c)) 및 폐기능 소견도 정상이었다. 그러나 흡연유발을 시행한 다음날 온혈구 계산 검사상 호산구가 23%, IgE도 168 IU/mL로 증가하였다. 흡연유발 다음날 시행한 기관지 폐포세척액 검사상 육안적으로 폐포세척액의 색은 처음과 같이 투명한 노란색이 아닌 정상적인 기관지 폐포세척액의 소견을 보였으나(Fig. 1(b)) 도말 염색검사상 호산구가 처음의 76%보다는 높지 않지만 49%로 정상에 비해 매우 증가된 소견을 보였다. 흡연유발검사 6개월 후인

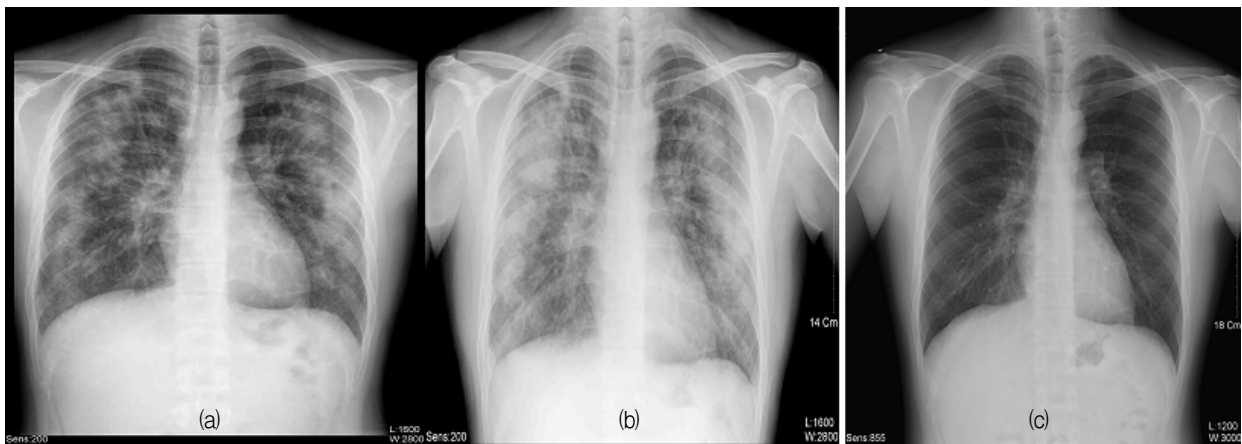


Figure 3. Chest radiograph on admission, showing diffuse reticular interstitial infiltration and ground glass opacity in both lung (a). After two days, reticular interstitial infiltration and ground glass opacity rapidly progress and right pleural effusion is noted (b). After cigarette smoking challenge, no parenchymal abnormality is observed (c).

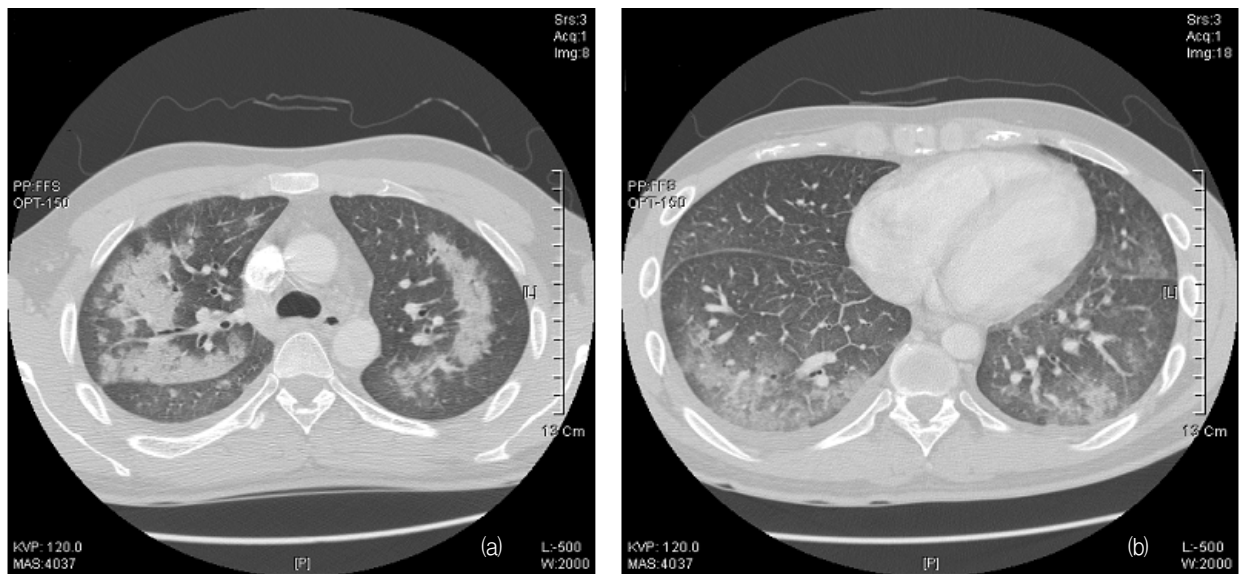


Figure 4. CT scan on third hospital day showing diffuse ground glass opacity in both upper (a) and lower lung field (b).

현재까지 환자는 특이 증세 보이지 않고 금연을 유지한 채로 정상적으로 생활하고 있다.

## 고 찰

1989년 Allen<sup>1</sup>은 4개의 급성 호산구성 폐렴을 보고 하면서 7가지 진단 기준을 제시하였다. 입원 하기 전 7일 이내의 급성 열성 질환, PaO<sub>2</sub> 60mmHg 이하의 심한 저산소증, 흉부 X 선상에서의 미만성 폐침윤, 기관지폐포 세척상 25% 이상의 호산구 증가와 진균, 기생충 또는 기타 폐감염이나 전신 감염의 증거가 없고 기관지 천식이나 다른 아토피성 질환의 과거력이 없으며 스테로이드 치료에 현저한 반응을 보이며 약제 중지 후 재발이 없어야 할 것을 제시했다. 급성 호산구성 폐렴은 주로 젊은 층인 20-40세 사이에 호발하며 남성이 여성보다 약 2배 가량 더 많이 발생한다고 알려져 있다. 급성 호산구성 폐렴의 원인으로는 감염, 흡입된 항원, 혹은 약물에 대한 과민성 반응, 원인 불명의 전신성 호산구 증가가 알려져 있으며 비교적 드문 질환이다. 아직까지 흡연과 급성 호산구성 폐렴과의 명확한 관계성을 증명할 만한 조직학적인 근거는 없는 실정이지만 급성 호산구성 폐렴을 앓는 환자들 중에서 급성 호산구성 폐렴이 발생 하기 전에 흡연을 처음 시작하였던 젊은 사람들에게서 발생률이 최근에 일본 연구자를 중심으로 보고되었다<sup>8,9,10,11</sup>. Watanabe 등<sup>13</sup>은 1989년부터 2001년까지 담배로 인해 발생한 급성 호산구성 폐렴으로 생각되는 21개의 증례를 종합한 결과 평균 발병 연령은 19.3세였고 흡연 시작 후 평균 14.3일에 발생하였다. 본 증례의 환자도 평소 흡연을 하지 않다가 발병 14일전부터 갑자기 하루 2갑 이상의 많은 양의 흡연을 시작하였고 이후 호흡곤란을 동반한 급성 열성 질환을 경험 하였으며 입원 3일 후 산소 1L 하에서도 PaO<sub>2</sub> 47.6mmHg의 심한 저산소증의 소견을 보였다. 또한 흉부 X선 검사에서 양측 폐하에 미만성 폐침윤을 보였고 기생충이나 진균 기타 폐감염 및 전신 감염의 증거 및 천식이나 아토피의 과거력이 없었으며 기관지폐포세척액에서 호산구가 79%로 증가하였다. 치료에서도 스테로이드 투여 5일 후부터 발열 및 호흡곤란이 호전되는 양상을 보여 Allen이

제시한 7 가지 진단 기준에 부합하는 사례로 그 원인을 찾을 수 없는 경우였다. 본 증례의 환자가 임의로 투여하였던 디클로페낙이 호산구성 폐렴의 원인이 될 가능성도 있지만 1회만 투여하였고 발병 전 처음으로 시작한 14일간의 흡연력 및 환자가 호전된 후 시행하였던 흡연유발검사서 호산구의 증가가 온혈구 계산 검사, 기관지 폐포 세척술에서 확인되었기 때문에 디클로페낙 보다는 흡연에 의해 유발된 급성 호산구성 폐렴의 가능성이 높다고 생각된다.

Sasaki 등<sup>12</sup>은 급성 호산구성 폐렴을 앓은 18세 여자 환자에게서 흡연유발검사를 시행하여 호흡곤란이 유발 되어진 예를 보고 함으로써 흡연이 급성 호산구성 폐렴의 원인 일 수 있다는 가능성을 좀 더 객관적으로 제시하였다. 그러나 Shintani 등<sup>10</sup>은 흡연으로 인해 발생하였다고 생각되는 여러 명의 급성 호산구성 폐렴 환자들에게서 흡연을 지속함에도 불구하고 급성 호산구성 폐렴이 재발하지 않는 것을 발견하였고 담배로 인한 급성 호산구성 폐렴 환자에게서 반복적인 흡연은 내성(tolerance)을 유발시킬 것이라고 가정 한 후 흡연유발검사상 양성 소견이 나온 환자에서 6주간의 금연을 시킨 후 다시 흡연을 시작하게 하였다. 이후 1년간의 추적 관찰을 통해 급성 호산구성 폐렴의 증상이 재발하지 않음을 보고하여 흡연으로 인한 급성 호산구성 폐렴에서의 다시 흡연을 하였을 때 처음 발병 시의 임상양상보다 약한 임상상을 보이는 내성(tolerance)의 존재를 증명하였고 이 내성의 개념으로 담배와 급성 호산구성 폐렴 사이의 명확한 연관성이 증명되지 않는 이유로 설명하기도 하였다. 또한 Watanabe 등<sup>13</sup> 흡연유발검사 시행 후 임상증상 및 흉부 X선의 변화를 보이지는 않은 환자에서 시행한 기관지폐포세척술 및 경기관폐생검 소견에서 호산구가 증가함을 보고하였다. 본 증례의 환자도 스테로이드 투여 후 임상소견, 방사선소견, 온혈구 계산 검사 소견이 모두 정상화 된 이후 시행한 흡연유발검사서 임상증세의 발현, 흉부 방사선 소견의 변화 및 폐기능의 악화등은 관찰되지 않았으나 온혈구 계산 검사상 호산구의 증가, 기관지폐포세척술 소견상 호산구의 증가 등이 관찰되었는데 이는 본 환자에서도 기존의 보고자들의 결과와 마찬가지로 흡연에 의해 발

생한 급성호산구성 폐렴 환자가 흡연에 대한 내성이 발생된 경우라고 생각할 수 있겠다.

급성 호산구성 폐렴은 특별한 치료 없이 저절로 호전되는 경우도 있으나 대개의 경우 경구 또는 정주 스테로이드 투여로 12-14 시간 내에 빠른 호전을 나타내는 것으로 알려져 있다. 그러나 본 증례의 환자의 경우 점차 용량을 줄이기는 하였으나 흉부 방사선 소견이 완전히 정상으로 될 때까지 한달 간의 스테로이드 투여가 필요하였는데 이는 본 환자에서 발병 전 처음으로 시작한 흡연의 양이 다른 환자에 비해 훨씬 많은 하루 2갑 이상을 흡연한 것과 이에 따라 입원 초기에 급성호흡곤란증후군의 진단기준에 해당할 정도의 심한 임상소견을 보였기 때문이라고 추정할 수 있겠다.

흡연이 급성 호산구성 폐렴을 유발시키는 이유는 잘 알려져 있지 않다. 흡연에 의해 발생한 급성 호산구성 폐렴의 초기에는 혈액 중에 중성구의 증가를 보이며 이후 호산구의 증가가 뒤따른다는 것이 관찰되었다<sup>8,9</sup>. 본 증례에서도 내원 당시에는 중성구가 75.8%, 호산구가 5%로 호산구의 증가가 명확하지 않았지만 내원 3일 후 시행한 혈액검사에서는 호산구가 19.6%로 증가하는 소견을 보였다.

흡연에 의한 급성 호산구성 폐렴의 정확한 기전에 대해서는 현재 정확히 알려진바 없으나 Miki 등은 흡연에 의한 급성 호산구성 폐렴 환자에게서 얻은 기도 상피 세포에서 담배 연기에 의한 자극에 의해서 IL-8이 분비됨을 보고하였으며 이것이 흡연에 의한 급성 호산구성 폐렴 초기 중성구의 증가와 관련이 있을 것임을 시사하고 또 기도 상피 세포가 흡연에 의한 급성 호산구성 폐렴의 발생 초기에 중요한 역할 할 것이라고 주장하기도 하였으며<sup>6,14</sup>, Grossi 등은 흡연에 의한 급성 호산구성 폐렴의 발생에 있어서의 IL-5, eotaxin 1.2, VEGF(vascular endothelial growth factor)의 중요성을 강조하였다<sup>15</sup>. 그러나 흡연에 의한 호산구성 폐렴의 발생기전에 대하여는 더 많은 연구가 필요하리라 사료된다.

## 요 약

최근 일본 연구자들을 중심으로 새로 시작한 흡연

에 의해 발생한 급성 호산구성 폐렴의 증례 보고가 증가하고 있고 또 발병기전에 대한 연구도 점차 증가하고 있는 추세이다. 본 저자들도 흡연에 의해 발생한 급성 호산구성 폐렴환자를 경험하고 이 환자에서 흡연유발검사를 통해 새로 시작한 흡연이 급성 호산구성폐렴의 원인임을 확인하여 이 환자의 임상적인 특징과 경과를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. *Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of non-infectious respiratory failure. N Engl J Med* 1989;321:569-74.
2. Kondo K, Inoue Y, Hamada H, Yokoyama A, Kohno N, Hiwada K. *Acetaminophen-induced eosinophilic pneumonia. Chest* 1993;104:291-2.
3. Bando T, Fujimura M, Noda Y, Hirose J, Ohta G, Matsuda T. *Minocycline-induced pneumonitis with bilateral hilar lymphadenopathy and pleural effusion. Intern Med* 1994;33:177-9.
4. Bouchard O, Arbib F, Paramelle B, Brambilla C. *Acute eosinophilic pneumonia and the larva migrans syndrome: apropos of a case in an adult. Rev Mal Respir* 1994;11:593-5.
5. Brander PE, Tukiainen P. *Acute eosinophilic pneumonia in a heroin smoker. Eur Respir J* 1993;6:750-2.
6. Miki K, Miki M, Okano Y, Nakamura Y, Ogushi F, Ohtsuki Y, et al. *Cigarette smoke-induced acute eosinophilic pneumonia accompanied with neutrophilia in the blood. Intern Med* 2002;41:993-6.
7. Mouri M, Nambu Y, Horii H, Kobayashi Y, Yamanouchi K, Sakurai S, et al. *Case report and review of literature on seasonal distribution and pathogenesis of acute eosinophilic pneumonia in Japan. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993;31:1578-84.
8. Shintani H, Fujimura M, Yasui M, Ueda K, Kameda S, Noto M, et al. *Acute eosinophilic pneumonia caused by cigarette smoking. Intern Med* 2000;39:66-8.
9. Shiota Y, Kawai T, Matsumoto H, Hiyama J, Tokuda Y, Marukawa M, et al. *Acute eosinophilic pneumonia following cigarette smoking. Intern Med* 2000;39:830-3.
10. Shintani H, Fujimura M, Ishiura Y, Noto M. *A case of cigarette smoking-induced acute eosinophilic pneumonia showing tolerance. Chest* 2000;117:277-9.
11. Godding V, Bodart E, Delos M, Sibille Y, Galanti L, de Coster P, et al. *Mechanisms of acute eosinophilic inflammation in a case of acute eosinophilic pneumonia in a 14-year-old girl. Clin Exp Allergy* 1998;

- 28:504-9.
12. Sasaki T, Nakajima M, Kawabata S, Miyashita N, Kobashi Y, Niki Y, et al. *Acute eosinophilic pneumonia induced by cigarette smoke. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1997;35:89-94.*
  13. Watanabe K, Fusimura M, Kasahara K, Yasui M, Myou S, Kita T, et al. *Acute eosinophilic pneumonia following cigarette smoking: a case report including cigarette-smoking challenge test. Intern Med 2002;41:1016-20.*
  14. Miki K, Miki M, Nakamura Y, Suzuki Y, Okano Y, Ogushi F, et al. *Early-phase neutrophilia in cigarette smoke-induced acute eosinophilic pneumonia. Intern Med 2003;42:839-45.*
  15. Grossi E, Poletti G, Poletti V. *Acute eosinophilic pneumonia with respiratory failure: a case likely triggered by cigarette smoking. Monaldi Arch Chest Dis 2004;61:58-61.*
-