ORIGINAL ARTICLE

혈액투석을 받는 말기신질환 환자에서 말초혈액의 호산구증가증

김경하¹, 장태익², 윤석윤¹, 이민영¹, 이남수¹, 원종호¹, 장명희³

¹순천향대학교 의과대학 순천향대학교 서울병원 중앙혈액내과, ²국민건강보험공단 일산병원 신장내과, ³국민건강보험공단 일산병원 중앙혈액내과

Eosinophilia in Patients with End Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis

Kyoung Ha Kim¹, Tae Ik Chang², Seung Yun Yoon¹, Min-Young Lee¹, Namsu Lee¹, Jong-Ho Won¹, Myung Hee Chang³

¹Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul; ²Department of Internal Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital; ³Division of Oncology-Hematology, Department of Internal Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Objective: Eosinophilia in patients on hemodialysis has already been reported. It has been associated with allergy to dialyzers and exaggerated activation of complement during hemodialysis. Its etiology, however, remains unknown. In addition, there are not enough studies on eosinophilia in patients on hemodialysis in Korea. Therefore, we performed this retrospective study to find out the prevalence and possible etiologic factors of blood eosinophilia in patients undergoing hemodialysis.

Methods: Between January 2013 to December 2015, the patients hospitalized for hemodialysis at Soonchunhyang University Hospital and National Health Insurance Service Medical Center (Ilsan Hospital) were included in this study. Eosinophilia was defined when absolute eosinophil count was greater than 500/ μ L, respectively. We retrospectively reviewed the medical records of patients about parasite infection, other malignancies, and history of kidney transplantation.

Results: Of the 2,155 patients hospitalized for hemodialysis at two centers, 1,057 patients (49%) were found to have eosinophilia. We investigated 1,199 patients' information (Soonchunhyang University Hospital) by the medical records. Two hundred two patients (16.8%) had no identifiable and/or possible causes. Only two patients complained of symptoms such as itching. Steroids were administered to control symptoms, and both patients had normal eosinophil levels, and steroids were discontinued. Other patients did not complain of specific symptoms associated with eosinophilia and did not take medication such as steroids. Eosinophilia was improved in 49% of patients without special treatments.

Conclusion: We found that the eosinophil counts in patients with end stage renal disease on hemodialysis were frequently elevated. However, in most cases, eosinophilia was not clinically relevant.

Keywords: Eosinophilia; End-stage renal disease; Hemodialysis

서론

호산구증가증은 말초혈액 호산구 수가 500/ μ L 이상이거나 백혈구의 5% 이상인 경우로 정의하며[1], 크게 일차적으로 골수의 생성이 증가되면서 클론성을 갖는 경우와 기저질환에 의해 이차성으로

발생하는 경우로 나누어진다. 이차성 호산구증가증의 흔한 원인으로는 기생충감염, 알레르기질환, 약물 등에 의한 반응, 자가면역질환 및 암 등이 있다[1,2]. 다른 원인이 배제되고 표적 장기에 호산구 침윤이 있으며, 호산구 수치가 1,500/ μ L 이상인 경우 과호산구증후군(hypereosinophilic syndrome)을 고려해 볼 수도 있다[1]. 이와 같

Correspondence to: Myung Hee Chang
Division of Oncology-Hematology, Department of Internal Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, 100 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10444, Korea
Tel: +82-31-900-6965, Fax: +82-31-900-6967, E-mail: mhchang@nhimc.or.kr
Received: Sep. 6, 2021 / Accepted after revision: Dec. 1, 2021

© 2021 Soonchunhyang Medical Research Institute
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

이 호산구증가증은 양성질환부터 악성종양까지 그 원인이 다양하며, 치료와 예후에 있어서 큰 차이를 보이기 때문에 정확한 진단이 중요하다. 이차성 호산구증가증이 발생하는 다양한 원인 중 한 가지로, 지속적으로 혈액투석을 받는 말기신질환 환자에서 말초혈액의 호산구증가증의 빈도가 높다고 알려져 있다[3-7]. 하지만 아직까지 명확한 원인과 특징 및 임상적 의미에 대하여 잘 알려져 있지 않다. 특히 국내 혈액투석 환자들의 혈중 호산구증가증에 대한 연구는 더욱 드물다. 따라서 본 연구에서는 혈액투석을 받는 말기신질환 환자에서 말초혈액의 호산구증가증의 발생률, 특징, 원인 등에 대하여 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2013년 1월부터 2015년 12월까지 국민건강보험 일산병원과 순천향대학교 서울병원에 내원하여 말기신부전으로 혈액투석을 받았던 환자들을 대상으로 하였다. 이들 중 의무기록을 통해 후향적으로 일반혈액검사를 확인할 수 있는 환자들만을 선별하였으며, 감염으로 인한 장기 입원환자들을 배제하기 위하여 조사기간 중 항생제 사용 환자들은 제외하였다. 호산구증가증은 말초혈액검사에서 호산구 수가 $500/\mu\text{L}$ 이상인 경우로 정의하였다.

2. 자료수집

대상 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토하여 자료를 수집하였다. 환자의 기초정보, 호산구증가증의 발생시점 및 호산구증가기간을 확인하였으며, 호산구증가증의 다른 가능한 원인들을 배제하기 위하여 과다호산구증가증후군, 기생충질환, 자가면역질환, 혈관질환 및 다른 악성질환의 동반 유무와 신장이식을 받은 과거력을 확인하였다. 검사결과 항목은 일반혈액검사, 대변 총란검사, 간흡충, 폐흡충, 스파르가눔 및 유구낭미충에 대한 혈청항체검사 및 골수검사 등의 검사를 검토하였다. 호산구증가증과 관련된 증상 및 치료 여부도 확인하였다. 본 연구는 순천향대학교병원 연구윤리심의위원회, 국민건강보험공단 일산병원 임상시험심사위원회의 후 승인을 받았다(승인번호 2013-05-001). 후향적 연구이므로 연구대상자들의 informed consent는 생략되었다.

3. 호산구증가증 분류

말초혈액의 호산구 수에 따라 $500/\mu\text{L}$ 이상 $1,000/\mu\text{L}$ 미만, $1,000/\mu\text{L}$ 이상 $1,500/\mu\text{L}$ 미만, $1,500/\mu\text{L}$ 이상으로 분류하여 조사하였다.

결 과

연구기간 중 2개 기관에 내원하여 말기신부전으로 혈액투석을

Fig. 1. Flow chart of the study.

받았던 환자들 중 혈액검사를 확인할 수 있었던 환자는 총 2,155명이었다. 이 중에서 혈액검사에서 1회 이상 호산구 수가 $500/\mu\text{L}$ 이상으로 측정되었던 적이 있었던 환자는 총 1,057명(49%)이었다. 이들 중 순천향대학교 서울병원의 환자들 총 1,199명은 의무기록을 통해 추가적인 특성을 파악하였다. 1,199명 환자 중 호산구 수가 $500/\mu\text{L}$ 이상이었던 환자는 302명으로 빈도는 25.2% (302/1,199)였다. 이들 중 호산구증가증의 기간이 1주일 미만인 40명이 제외되었으며, 호산구증가증의 다른 원인이 있던 환자 60명(기생충검사 양성[11명], 악성종양[9명], 신장이식 과거력[18명], 투석 이전부터 호산구증가[22명])을 제외하고 202명의 혈액투석 이외의 다른 특정 원인을 확인하지 못한 호산구증가증 환자(16.8%, 202명/1,199명)를 분석하였다(Fig. 1). 남자는 125명(61.9%), 여자는 77명(38.1%)이었으며, 연령의 중간값은 66세(18-97세)였다. 이 중 $500/\mu\text{L}$ 이상 $1,000/\mu\text{L}$ 미만의 환자는 126명(62.4%), $1,000/\mu\text{L}$ 이상 $1,500/\mu\text{L}$ 미만의 환자는 40명(19.8%), $1,500/\mu\text{L}$ 이상의 환자는 36명(17.8%)이었다(Table 1).

혈액투석을 시작한 시점부터 해당 병원에서 호산구증가증이 최초 확인되었던 시점까지의 기간의 중간값은 45.6개월이었다. 202명 중 호산구증가증 원인감별을 위해 기생충검사를 받고 음성이었던 환자는 41명이었으며, 호산구 수치가 $1,500/\mu\text{L}$ 이상이면서 가려움증 등의 증상이 있었던 1명의 환자는 골수검사를 받았으며, platelet-derived growth factor receptor α 는 음성이었다.

전체 202명의 환자 중에서 호산구증가증의 치료로 스테로이드를 투여받은 환자는 2명(프레드니솔론 30 mg으로 시작)이었으며, 이들 모두 스테로이드 투여 후 호산구는 정상으로 감소되었다. 이 2명을 제외한 200명의 환자는 호산구증가증에 대한 치료를 받지 않았으며, 이들 중 98명(49%)은 별다른 치료 없이 호산구증가증이

Table 1. Baseline clinical characteristics

Characteristic	Value
No. of patients	202
Age (yr)	66 (18–97)
Sex	
Male	125 (61.9)
Female	77 (38.1)
Cause of end-stage renal disease	
Diabetes	77 (38.1)
Hypertension	56 (27.7)
Glomerulonephritis	3 (1.5)
Lupus nephritis	2 (1.0)
Polycystic kidney disease	2 (1.0)
IgA nephropathy	1 (0.5)
Others (renal artery hypertension, contrast induced nephropathy)	2 (1.0)
Unknown	59 (29.2)
Eosinophil count	
$\geq 500/\mu\text{L}$, $< 1,000/\mu\text{L}$	126 (62.4)
$\geq 1,000/\mu\text{L}$, $< 1,500/\mu\text{L}$	40 (19.8)
$\geq 1,500/\mu\text{L}$	36 (17.8)
Parasite examination	41 (20.3)
Bone marrow examination (including PDGFR α)	1 (0.5)

Values are presented as median (range) or number (%).

IgA, immunoglobulin A; PDGFR α , platelet-derived growth factor receptor alpha.

호전되었다. 나머지 102명은 이후 추적관찰 기간의 혈액검사에서도 호산구증가증이 지속되었다. 하지만 대부분의 환자에서 이와 관련하여 추가적인 검사나 치료는 시행되지 않았다(Table 2).

고 찰

본 연구에서는 3년간 2개 병원에서 말기신질환으로 혈액투석을 받는 환자에서 호산구증가증의 빈도는 1주일 미만의 일회성 호산구증가증까지 모두 포함한 경우 49% (1,057명/2,155명)였다. 이는 호산구 $500/\mu\text{L}$ 이상을 기준으로 한 수치였으며, 과호산구증가증후군을 진단하는 $1,500/\mu\text{L}$ 보다는 낮은 수치이나 대부분 이차성 호산구증가증 연구에서 기준으로 삼는 수치이다. 국내의 일개 대학병원 환자에서 호산구증가증의 빈도에 대한 분석을 시행했던 연구를 참고하면, 6개월간 해당 병원에 내원하여 일반혈액검사를 시행한 전체 41,137명 중 5,019명으로 12.2%의 빈도를 보였다[8]. 이 연구는 단일 기관의 후향적 연구이기는 하지만 비교할 수 있는 국내 다른 연구가 없음을 감안하여 참고자료로 삼는다면, 본 연구의 49%는 일반적인 다른 환자에 비해 매우 높은 빈도였다. 이들 중 본 연구목적에 부합하는 환자들을 찾기 위해 추가적인 정보 확인이 가능한 1,199명의 환자들을 선별하여 분석하였으며, 기생충 감염, 악성종양, 신장이식 및 투석 이전에 이미 호산구증가증이 있었던

Table 2. Treatments according to eosinophil counts

Variable	Eosinophil count			Total
	$\geq 500/\mu\text{L}$, $< 1,000/\mu\text{L}$	$\geq 1,000/\mu\text{L}$, $< 1,500/\mu\text{L}$	$\geq 1,500/\mu\text{L}$	
No. of patients	126	40	36	
Treatments of eosinophilia				
Corticosteroids	0	0	2 (6.0)	2 (1.0)
No treatment	126 (100.0)	40 (100.0)	34 (94.0)	200 (99.0)
Resolution of eosinophilia				
Yes	75 (59.5)	15 (37.5)	10 (28.0)	100 (49.5)
No	51 (40.5)	25 (62.5)	26 (72.0)	102 (50.5)

Values are presented as number or number (%).

환자 등을 배제하고 빈도를 확인하였으며, 최종적으로 혈액투석과 관련된 호산구증가증은 202명으로 16.8%였다.

말기신질환 환자에서 이차성 호산구증가증이 동반되는 경우는 다양하다. 흔히 일반적으로 알려져 있는 이차성 호산구증가증의 원인인 기생충질환과 알레르기질환이 동반되어 호산구가 증가될 수도 있지만, 호산구증가증을 동반하는 신장질환인 경우 혹은 상황인 경우도 있다. 예를 들어 자가면역질환인 호산구육아종증다발혈관염(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis), 혈전미세혈관병증(thrombotic microangiopathy), immunoglobulin G4 연관 신장질환, 신세포암, 신장이식 등이 그것이다[9]. 하지만 특정 질환과 관련된 경우 외에 투석으로 인한 호산구증가증도 드물지 않게 발생한다. 투석치료 중인 말기신부전 환자의 호산구증가증의 빈도는 19%–57% 정도로 높은 것으로 알려져 있다[3-7]. 이들 환자의 호산구증가증의 원인으로 투석회로의 물질에 대한 알려지지만 [10] 또는 투석 중 보체의 활성화에 의한 사이토카인 분비[11] 등이 거론되고 있다. 또한 기존에 사용하던 투석막이나 멸균방법을 새로운 투석막 혹은 멸균방법으로 바꾼 이후 보체활성화로 인한 반응들이 감소되었다는 보고도 있다[12]. 하지만 아직까지 정확한 기전과 임상적 의의가 밝혀지지 않았으며, 국내의 연구는 더욱 부족한 실정이다. 일부 증례보고, 초록 발표 등은 있었으나 혈액투석 환자들만을 대상으로 한 호산구증가증에 대한 연구는 거의 없었다. 따라서 본 연구는 다른 원인을 배제한 투석으로 인한 호산구증가증의 빈도를 확인하는 것이 일차 목표였으며, 16.8%로 높은 빈도를 보였음을 확인하였다.

호산구 수가 $500/\mu\text{L}$ 이상인 환자 중 과호산구증후군에 준하는 수치인 $1,500/\mu\text{L}$ 이상인 환자는 3%로 혈액투석 환자에서 호산구증가증은 비교적 많은 빈도를 나타내는 했으나 대다수의 환자가 증상이 없었다. 따라서 임상에서 호산구증가증을 인지해서 추가적인 검사를 한 사례가 원인감별을 위해 기생충검사 등을 시행한 환자는 호산구증가증이 있었던 혈액투석 환자 전체 302명 중 74명 (24.5%)에 지나지 않았다. 물론 본 연구에 포함된 환자들 중 절반

이상의 환자가 혈관외과 추적환자여서 혈관수술 및 추적관찰을 위해 온 환자들이었으므로 무증상 환자들이 있어서 추가적인 검사가 시행되지 않은 사례가 많았던 점을 고려해야 한다. 하지만 호산구 증가증 환자들의 50%가량의 환자들이 특별한 치료 없이 호산구증가증이 호전되었던 것을 보면 빈도에 비해 호산구의 다른 장기 침범이나 증상 발생 등은 심하지 않은 것으로 추정해 볼 수 있었다 (Table 2). 하지만 이와 관련된 자세한 임상정보를 얻을 수 없었던 제한점이 있어 좀 더 명확한 자료를 제시하기 어려웠다.

본 연구는 후향적 연구이므로 이차성 호산구증가증의 다른 원인을 배제하기 위한 자료수집에 제한이 많았다. 또한 호산구증가증과 혈액투석 간의 상관성을 분석하기 위하여 투석 후 일정한 시점에서 호산구 수를 분석하는 등의 더 자세한 연구를 진행하지 못한 제한점을 가지고 있다. 또한 검사의 시행건수가 적어서 total immunoglobulin E (IgE) 분석을 통한 혈액투석 환자의 호산구증가증과 혈청 IgE와의 관련성을 제시하지 못하여서 투석환자의 호산구증가증 발생 기전을 추론할 수 있는 정보를 제시하지 못한 것 또한 제한점이다. 하지만 아직까지 국내에서는 말기신질환으로 혈액투석하는 환자의 호산구증가증에 대한 연구가 매우 부족한 실정이어서 2개 기관의 전체 혈액투석 환자를 대상으로 한 호산구증가증의 빈도를 확인했다는 데에도 의의가 있겠다. 또한 임상적인 의미에 있어서도 이들의 대부분이 증상이 없었으며, 절반의 환자에서 치료 없이 호전되는 점을 보아 일차성 호산구증가증과는 차이가 있을 것으로 생각되나 이는 대규모의 연구가 필요한 부분이다.

REFERENCES

1. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:39-44.
2. Lowe D, Jorizzo J, Hutt MS. Tumour-associated eosinophilia: a review. *J Clin Pathol* 1981;34:1343-8.
3. Backenroth R, Spinowitz BS, Galler M, Golden RA, Rascoff JH, Charytan C. Comparison of eosinophilia in patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1986;8:186-91.
4. Gabizon D, Kaufman S, Shaked U, Evans SY, Modai D. Eosinophilia in uremia. *Nephron* 1981;29:36-9.
5. Montoliu J, Lopez-Pedret J, Andreu L, Revert L. Eosinophilia in patients undergoing dialysis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:2098.
6. Scheuermann EH, Fassbinder W, Frei U, Koch KM, Baldamus CA. Eosinophilia in hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1983;36:133-8.
7. Voudiklaris S, Virvidakis K, Kalmantis T, Karafoulidou A, Mountokalakis T. Eosinophilia in patients undergoing regular hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1983;6:195-8.
8. Kim DW, Shin MG, Yun HK, Kim SH, Shin JH, Suh SP, et al. Incidence and causes of hypereosinophilia (corrected) in the patients of a university hospital. *Korean J Lab Med* 2009;29:185-93.
9. Gauckler P, Shin JI, Mayer G, Kronbichler A. Eosinophilia and kidney disease: more than just an incidental finding? *J Clin Med* 2018;7:529.
10. Hildebrand S, Corbett R, Duncan N, Ashby D. Increased prevalence of eosinophilia in a hemodialysis population: longitudinal and case control studies. *Hemodial Int* 2016;20:414-20.
11. Hoy WE, Cestero RV. Eosinophilia in maintenance hemodialysis patients. *J Dial* 1979;3:73-87.
12. Vienken J, Diamantoglou M, Henne W, Nederlof B. Artificial dialysis membranes: from concept to large scale production. *Am J Nephrol* 1999;19:355-62.