

신증후출혈열 회복 후 발생한 뇌하수체 기능 저하증 1례

계명대학교 의과대학 내과학교실 및 의과학연구소

김성종 · 곽진호 · 신동우 · 김민수 · 서상혁
이상수 · 여준기 · 박근용

A Case of Panhypopituitarism after Recovery from Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

Seong Jong Kim, M.D., Jin Ho Kwak, M.D., Dong Woo Shin, M.D.,
Min Su Kim, M.D., Sang Hyuck Seo, M.D., Sang Soo Lee, M.D.,
Jun Ki Yeo, M.D. and Keun Yong Park, M.D.

*Department of Internal Medicine,
Keimyung University School of Medicine and Institute for Medical Science,
Taegu, Korea*

= Abstract =

Hemorrhagic fever with renal syndrome is acute viral disease caused by Hantaan virus, its clinical features are high fever, hypotension, bleeding tendency and renal failure. In the autopsy finding of hemorrhagic fever with renal syndrome, almost all patients shows coagulation necrosis of anterior pituitary gland which is known as one of the most characteristic microscopic finding but there has been rare reports of panhypopituitarism in living patients with hemorrhagic fever with renal syndrome.

Recently we have experienced one case of panhypopituitarism patient. He was admitted our hospital under the impression of hemorrhagic fever with renal syndrome and had managed 17 years ago. After discharge he recognized general weakness, axillary and pubic hair loss but he didn't have any evaluation or treatment. 17 years later, he visited our hospital this time due to severe general weakness and febrile sensation. In patients serum, we could find high titer of antibody against Hantaan virus. The patient was confirmed as panhypopituitarism by combined anterior pituitary function test. There was no evidence of other hypothalamic or pituitary disease by several test including sella MRI. After hormonal substitution therapy with prednisolone and thyroid hormone was started, clinical picture became normalized.

We conclude that hemorrhagic fever with renal syndrome can be a cause of panhypopituitarism and high index of suspicion should be maintained to detect hypopituitarism in patient with past history of hemorrhagic fever with renal syndrome when appropriate symptoms and signs are present.

서 론

신증후출혈열은 한탄 바이러스 또는 한탄관련 바이러스의 감염에 의한 급성 바이러스성 감염 질환으로 알려져 있다. 임상적으로 고열, 저혈압, 출혈증상 및 신부전 등의 증상을 나타내는데 이러한 소견은 광범위한 모세혈관 및 혈관내피세포의 손상에 의하여 초래된다. 육안상의 3 대 소견으로는 신수질에 국한된 출혈, 우심방의 선택적인 출혈, 뇌하수체 전엽의 괴사이다(김현철과 박성배, 1997). 이 질환의 뇌하수체 전엽의 병변은 병리조직학적으로 Sheehan 증후군과 감별이 어려우며, 심한 울혈과 출혈 및 응고성 괴사를 보이고 심한 경우 녹두경 (infundibular stalk), 중외간부 (Pars intermedius)까지 출혈이 파급될 수 있다. 이러한 응고성 괴사의 기전은 혈관내피계의 손상으로 울혈, 혈류 정체 및 내혈관 응고 (intravascular coagulation)가 진행되어 결국 국소적 무산소혈증이 발생되는 것 때문으로 추정할 수 있다(Dennis et al, 1978; Kim et al, 1974). 이런 변화는 부검 소견상에서 저혈압기보다 펩뇨기 및 이뇨기에 그 빈도 수가 높아 펩뇨기 이후에는 거의 모든 부검에서 관찰할 수 있고 후기에는 기질의 위축을 동반한다. 반면 뇌하수체 후엽은 울혈 소견 만을 보일 뿐 대개 특기할 소견은 관찰되지 않는데 이와 같은 양상의 괴사는 Sheehan 증후군에서의 소견과 극히 유사하거나 동일하다. 이러한 뇌하수체 전엽의 출혈 및 괴사의 빈도는 보고자에 따라 다양하나 사망 예 중 50~90%에서 (Steer, 1955), 특히 발병 9 일 후 사망한 예들의 부검에서는 100% 까지 보고되며 (Lukes, 1955) 괴사의 정도 역시 심한 경우에는 전엽 전체가 괴사소견을 보이고 회복기에 사망한 예 들에서는 전엽 내에 섬유화 소견을 보인다.

최근 신증후출혈열의 이환 중 생체내 뇌하수체의 형태학적 변화가 터키안 전산화 단층촬영 (sella CT)으로 증명되었고 (장기현 외, 1984; Lim et al, 1986), 급성기 초기에서도 뇌하수체 기능저하증이 보고되어 (Lee et al, 1986) 신증후출혈열의 후유증으로서 뇌하수체 기능저하증에 대한 검토

가 필요할 것으로 생각된다.

저자들은 계명대학교 동산병원 내과에 입원하였던 57 세의 남자에서 신증후출혈열 후 발생한 뇌하수체 기능저하증을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자 : 신 0 주, 57 세, 남자

주소 : 전신 쇠약감

현병력 : 환자는 경남 거창에 사는 농부로써, 입원 17년전 고열, 오한, 전신근육통, 얼굴 부종, 요량 감소등의 증상을 주소로 본원에 입원하여 신증후출혈열로 진단 받고 증상치료 후 호전되어 퇴원하였다. 이후 점차 턱수염과 액와모 및 치모가 소실되고, 전신 쇠약감, 성욕감퇴, 발기부전이 진행되었으나 특별한 진단과 치료 없이 17년간 지내다가 내원 3일전 전신 쇠약감과 열감을 주소로 내원하게 되었다.

과거력 : 30년전 담석증으로 담낭절제술 받음

가족력 : 특이사항 없음.

이학적 소견: 입원 당시 의식은 명료하였으며 혈압 80/40 mmHg, 맥박 58회/분, 체온 36 °C 였고 신장 166 cm에 체중은 58 kg 이었다. 입술과 눈 주위에 잔주름이 심하였고, 구렛나루가 없었다 (Figure 1). 결막에 빈혈 소견은 보이지 않았고, 공막에 황달도 없었다. 경부에서 갑상선 종대나 림프절 비대 소견은 없었고, 심음과 호흡음도 깨끗하였다. 복부에서도 간 및 비장도 촉지되지 않았고 복수 및 하지부종은 없었다. 치모 및 액와모가 없었으며 (Figure 2) 고환의 크기는 5 ml 미만으로 촉지 되었다.

검사실 소견: 입원 당시 말초 혈액상은 혈색소 10.5 mg/dL, 백혈구 4,690/mm³, 혈소판 173,000/mm³ 이었다. 소변검사도 정상이었으며 일반화학검사에서 총빌리루빈 0.3 mg/dL, 총혈청단백 5.4 gm/dL, AST 33 IU/L, ALT 96 IU/L, alkaline phosphatase 51 IU/L, BUN 13.0 mg/dL, creatinine 1.0 mg/dL, 공복시 혈당이 98 mg/dL 였다. 혈청 전해질은 Na⁺ 124 mEq/

Table 1. Results of combined pituitary stimulation test

	Basal(min)	30(min)	60(min)	90(min)	120(min)
Cortisol (g/dL)	14.50	13.91	16.80	16.87	14.35
LH (mIU/mL)	0.72	1.70	1.94	2.02	2.07
FSH (mIU/mL)	1.52	1.85	2.04	2.03	2.02
Prolactin (ng/mL)	1.14	1.95	1.58	1.39	1.39
GH (ng/mL)	0.21	0.19	0.20	0.24	0.21
TSH (U/mL)	0.75	1.53	1.57	1.21	1.24
Glucose (mg/dL)	96	53	49	46	55

(LH, luteinizing hormone ; FSH, follicle stimulating hormone ; GH, growth hormone ; TSH, thyroid stimulating hormone)

$\text{L}, \text{K}^+ 4.9 \text{ mEq/L}, \text{Cl}^- 105 \text{ mEq/L}$ 였다. *Hantaan* virus 항체검사는 신증후출혈열 항원을 이용한 간접 면역 형광 항체 검사에서 강양성 (4+)으로 혈청학적 확진을 할 수 있었다. 갑상선 기능검사에서 $\text{T}3 74.64 \text{ ng/dL}$, $\text{T}4 1.66 \text{ g/dL}$, $\text{TSH } 77 \text{ IU/mL}$ 였고, 뇌하수체의 분비능력을 보기

위한 뇌하수체 복합 자극검사를 시행한 결과 Table 1과 같이 뇌하수체 전엽 호르몬의 분비능이 전반적으로 감소되어 있었다. 심전도는 정상소견을 보였다.

방사선 소견 : 흉부 X-선은 정상소견을 보였고, 뇌 자기 영상 촬영상 T1 image 에서 얇고 평

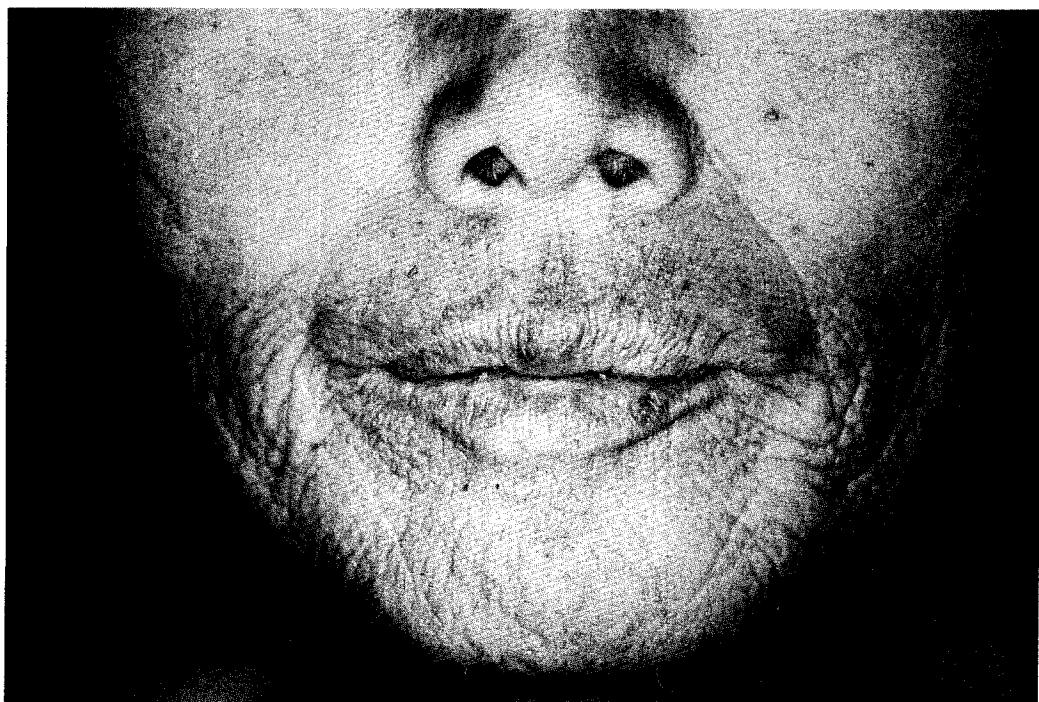


Figure 1. Face of patient showed fine wrinkles around mouth and loss of facial hair.

편한 뇌하수체 후엽 (Figure 3)을 보였으며 T2 image 에서는 터키안이 뇌척수액으로 채워진 empty sella turcica 소견 (Figure 4)을 보였다.

치료 및 경과 : 환자의 병력과, 호르몬 검사 및 뇌 자기 영상 활용을 통하여 뇌하수체 전엽 기능 저하증으로 진단하고 hydrocortisone (이후 prednisolone 으로 전환)과 thyroid hormone 치환요법을 시작하여 자각 증상의 상당한 호전을 보였으며, 외래 추적 관찰을 하기로 하고 퇴원하였다.

고 찰

신증후출혈열은 RNA 바이러스인 Hantaan Virus에 의해 발생되는 급성 바이러스 감염 질환으로 (Lee *et al*, 1978; White *et al*, 1982) 1930년대부터 소련, 일본 학자들에 의하여 어느 정도 알려지기 시작하였으나 한국 동란 중 미군에서 대량의 환자가 발생함에 따라 그 임상상이 정립된 질환이다. 이 바이러스는 광범위한 조직과 장기들에 모세 혈관염을 유발하여 부종, 울혈, 출혈 및 림프구 침윤을 나타내며 임상적으로는 발열, 출혈성 경향, 단백뇨, 신부전 등을 특징으로 한다 (Lee, 1987; Antoniadis *et al*, 1987). 갑작스런 발열과 오한을 시작으로 점차 출혈성 징후가 나타나는데 주로 발열기에 나타나며 대부분 점상 출혈 형태로 액화, 흉부, 안면, 두피에 나타나고 흉부 이하의 부분에서는 잘 나타나지 않는 것으로 알려져 있고 (이정상 외, 1980), 특징적인 소견으로는 신수질에 국한된 울혈과 출혈, 우심방의 선택적 출혈, 뇌하수체 전엽의 괴사를 들 수 있다. 이와 같은 출혈의 가장 기본적인 병리조직학적 병변은 모세혈관 단위의 변화로 전신세동맥의 확장, 울혈과 초점성 모세관 파열 등 모세혈관염의 소견으로 알려져 있으며 발생 기전은 혈액 응고인자의 감소, 혈소판 수명의 감소, 혈소판 응집력의 감소, 범발성 혈관내 응고 및 다른 섬유소 용해계의 활성화, 모세혈관 취약성의 증가, 요독증 자체의 영향 등 복합요인이 작용하리라 생각된다 (Kim *et al*, 1974;

김현철과 박성배, 1997).

이 질환의 부검례에서 뇌하수체의 출혈 및 응고성 괴사는 선택적으로 발견되며, Lukes (1955), Park *et al* (1989)의 부검례에서 72-77%에서 관찰할 수 있었고 심한 예에서는 파막하에 몇 개의 세포만이 남은 정도였다고 보고하였고, 김용일 (1972)은 29례의 부검상 뇌하수체 전엽에 응고성 괴사를 보인 예가 28 (97%)례에 이른다고 보고하였다. 이러한 부검 소견을 고려하면 생존예에서도 임상 경과 중 뇌하수체 기능부전을 보이는 경우가 많으리라 생각해 볼 수 있으나, 임상적으로 뇌하수체 기능 부전의 보고는 Mayer (1952)가 처음이고 내분비 검사 등으로 확인된 최초의 임상증례는 Zockler & Orbinson (1955)의 보고이며, 국내에서도 김원동 외 (1977)가 보고한 이후 최근의 박찬원 외 (1994)의 보고까지 10편내의 보고가 있을 정도로 드물다. 이와 같은 이유는 생존례의 경우, 부검 소견에 비해 임상적으로 손상의 정도가 경미하고, 뇌하수체 부전증 증상이 신증후출혈열의 자체 증상으로 오인되어 누락될 가능성이 있으며, 뇌하수체 기능 저하를 보일 정도의 중증례는 충분히 임상적으로 관찰이 되기 전에 사망하는 경우가 많기 때문에, 뇌하수체 전엽의 파괴시기와 뇌하수체 기능 저하증의 발현 시간 간에 서로 차이가 있고, Sheehan (1939)의 보고와 같이 뇌하수체의 50% 내지 90% 이상 손상되어야 임상적 증세가 나타날 수 있고, 단순 뇌하수체 부전이 있더라도 일상 생활을 하는데 지장을 주지 않으며 단지 스트레스시에만 발현이 되어 임상적으로 발견하기 어려운 점 등이 원인이 된다 (박찬원 외, 1994).

뇌하수체는 문맥계로 대표되는 특이한 혈액공급원을 갖고 있으며 혀혈성이나 무산소혈증과 같은 상황에 비교적 견고하다. 또한 뇌하수체 후엽은 실제로 Sheehan 증후군의 경우에도 잘 보존되어, 신증후출혈열 후 중추성 뇌봉증의 속발까지 있었던 보고는 남연호 외 (1986)와 박찬원 외 (1994) 이외에는 비교적 희소하다고 하겠다. 뇌하수체 전엽의 괴사성 병변으로 나타날 수 있는 내분비학적인 변화는 Sheehan 증후군이 좋은 전형

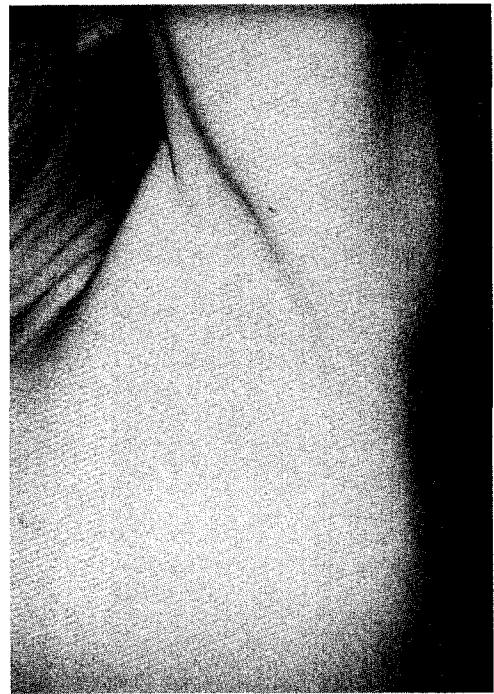
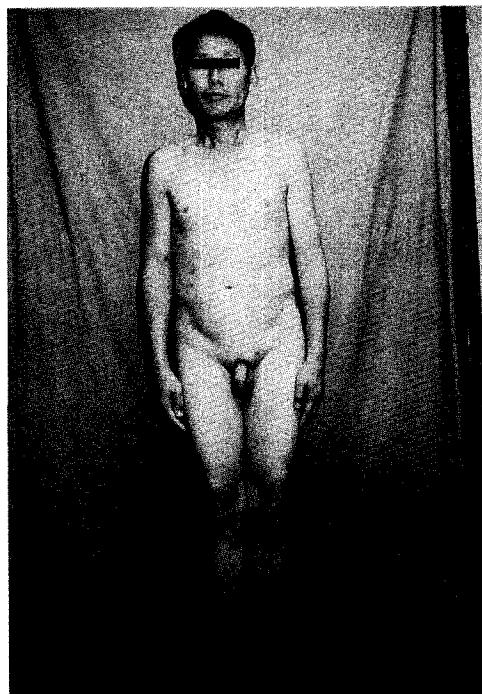


Figure 2. Loss of pubic hair (left) and axillary hair (right).



Figure 3. Sella MRI (T1) showed thined, flattened pituitary gland against bony floor and dorsum sella.



Figure 4. Sella MRI (T2) showed empty sella turcica, filled with cerebrospinal fluid.

이 될 수 있으나, 반면 신증후출혈열의 임상경과 중 예상되는 전엽기능의 장애에 대하여는 연구된 바가 드물다. 우리나라에서는 이문호 외 (1982) 가 신증후출혈열 환자 10례를 대상으로 임상경과 중 발열기, 펩뇨기, 이완기, 회복기에 각각 뇌하수체 전엽호르몬의 기저치 및 자극에 대한 분비능을 검사하였는데, 이들 각 호르몬의 기저치는 정상 혹은 증가된 소견을 보였으며 발열기와 이뇨기 사이에 분비능의 저하가 나타났다가 회복기에 정상화되는 일과성 뇌하수체 전엽 기능의 저하의 결과를 보고하였고, 이정상 외 (1989)의 연구에 의하면 신증후출혈열 환자 중 중증환자 일부에서 혈청 호르몬 농도, 뇌하수체 자극 시험과 뇌하수체의 형태학적 검사로 뇌하수체 기능 저하가 이환기 중, 즉 발병 10일부터 1개월 내 발생할 수 있고, 이러한 이환기중 발생하는 급성 뇌하수체 기능저하증의 임상상은 신증후출혈열 자체의 증상의 일부와 같아 임상적으로 진단하기 어렵다고 보고된 바 있다. 그러나 이러한 전엽호르몬의 변화는 이 질환이 갖는 다인자변수 (multiple variation)에 의해 다양한 영향을 받을 수 있는데, 급성신부전, 감정이나 신체적 스트레스, 영양부족, 병세의 경증에 따라서 예상되는 뇌하수체의 손상정도의 변이성등은 뇌하수체 전엽의 호르몬분비능에 다양한 변화를 초래할 수 있음을 고려하여야 할 것이다. 최근 이근후 외 (1985)는 신증후출혈열 환자 220명 중 임상적으로 뇌하수체 기능저하증이 의심되었던 5명을 대상으로 뇌하수체 기능에 대한 복합 자극 검사를 시행한 결과 5명 모두에서 혈중 뇌하수체 호르몬 농도의 전반적인 저하와 복합 자극검사에 대한 무반응 소견을 볼 수 있었고 뇌하수체 기능저하증이 신증후출혈열의 후유증으로 발생할 수 있다고 발표하였다. 이러한 성적은 생존한 신증후출혈열 환자에서, 심한 뇌하수체 전엽 기능 장애가 생기더라도 발생율은 낮다는 것을 시사해주는 소견으로 생각되나 실제 위에서 보고한 증례와 같이 후유증으로 심한 뇌하수체 전엽 기능장애를 나타내는 수가 있으므로 신증후출혈열에 이완된 후 회복된 환자들에서 서서히 진행되는 뇌하수체 기능 저하증의 가능성에 대해 보다

많은 관심을 갖고 경과를 추적해야 될 것으로 생각되었다.

본 증례의 경우는 신증후출혈열로 전단 받고 치료 후 17년이 경과되어 다시 내원 하였으나, 당시 전형적인 신증후출혈열의 임상 경과를 밟았으며 신증후출혈열에 대한 면역형광반응 검사로 확진이 되었고, 퇴원 후 서서히 진행되는 턱수염, 액 와모, 치모의 소실을 보이고, 성욕의 감퇴, 발기부전, 전신 쇠약감등의 전형적인 뇌하수체 전엽 기능 저하증을 보였으며 17년 후 다시 내원시 시행한 복합 뇌하수체 호르몬 자극 검사상 뇌하수체 기능 저하를 보였고 문진 및 뇌 자기 영상 촬영 등 여러 검사에서 뇌하수체 기능 저하를 보일 수 있는 다른 질환들을 배제할 수 있었기에 신증후출혈열 후유증으로 인한 지속적인 뇌하수체 기능 저하증임을 증명할 수 있었다. 현재까지의 보고에 의하면 일과성인 뇌하수체 기능저하와 지속적인 경우 모두가 관찰이 되고 있는데 앞에서도 살펴본 바와 같이 발열기 및 펩뇨기 사이에 일시적으로 뇌하수체 기능 저하를 보이다가 이뇨기 및 회복기에 서서히 정상으로 회복되는 일과성인 뇌하수체 기능저하 (이문호 외, 1982)도 있고, 발병 후 수 개월 또는 수년이 경과된 후에 진단된 보고 (김원동 외, 1977; 송영욱 외, 1981)도 있어 신증후출혈열 호발지역에서 특별한 원인 없이 뇌하수체 기능 부전이 발견되거나 회복기 이후에도 전신 쇠약 등 증상이 계속되면 반드시 후유증을 의심하여 감별할 필요가 있다고 사료된다.

요 약

신증후출혈열 이완시 출혈성 합병증은 어느 장기에서나 발생할 수 있으며 특히 부검시 뇌하수체 전엽의 선택적 윤혈, 출혈 및 응고성 괴사 (coagulation necrosis)는 거의 전 예에서 관찰된다. 하지만 실제로 이 질환의 생존예에서 질병의 경과중이나 그 후유증으로 뇌하수체 기능 저하증을 보인 문헌적 고찰은 드문 편이다. 이에 저자들은 신증후출혈열의 회복 후 발생한 뇌하수체 기능 저하증 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 김용일: 한국형 유행성 출혈열의 병리. *대한내과학회지* 1972;15(1):161-166.
- 김원동, 원대식, 김성우, 고창순, 이문호: 뇌하수체 전엽 부전증을 보인 한국형 출혈열의 1 예. 제29차 대한내과학회학술대회 초록집 1977;20(3):950.
- 김현철, 박성배: 임상 신장학, 제3판, 계명대학교 출판부, 1997, pp 183-190.
- 남연호, 신복동, 손영진 외: 뇌하수체 전엽 및 후엽 호르몬 분비능의 장애를 동반한 한국형 출혈열. *경희의학* 1986;2(1):137-142.
- 박찬원, 도준영, 윤경우: 한국형 출혈열 이완 후 발생된 뇌하수체 전엽 기능 저하증 및 중추성 뇨봉증이 발생한 1 예 보고. *대한신장학회지* 1994; 13(3):652-656.
- 송영욱, 유명희, 이홍규, 민현기, 이문호: 한국형 출혈열 이환 후 발생된 뇌하수체 기능 저하증 1 예. *대한내과학회집지* 1982;25(5):534-538.
- 이근후, 김대중, 이중호 외: 한국형 출혈열 후이증으로서의 뇌하수체 기능저하증. *대한의학협회지* 1989;32(9):1006-1010.
- 이문호, 유명희, 이명철, 조보연, 이홍규, 고창순: 신증후 출혈열의 병인론에 관한 연구. 뇌하수체의 기능변화에 관하여. *대한의학협회지* 1982; 25(4):325-340.
- 이정상, 한진석, 안규리, 김윤구, 김성권: 한국형 출혈열에서 뇌하수체 기능저하의 의의. *대한내과학회집지* 1989;37(4):454-462.
- 이정상, 조보연, 이명철 외: 혈청학적 방법으로 진단된 한국형 출혈열의 임상상에 관한 연구. *서울의대학술지* 1980;21(2):163-178.
- 장기현, 한만정, 김성권, 이정상: 한국형 출혈열에 있어서 터키안의 고분해능 전산화단층촬영소견. *대한방사선학회지* 1984;20(3):424-429.
- Antoniadis A, Le Duc JW, Daniel-Alexiou S: Clinical and epidemiological aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome

- (HFRS) in Greece. *Eur J Epidemiol* 1987;3(3):295-301.
- Dennis LH, Conrad ME: Accelerated intravascular coagulation in a patient with Korean hemorrhagic fever. *Arch Intern Med* 1968;121(5):449-452.
- Kim R, Cho SH, Choi TJ, Kim DS: Serum and urine fibrinogen degrading product in patients with Korean hemorrhagic fever. *Yonsei Med J* 1974;15(2):103-114.
- Lee HW, Lee PW, Johnson KM: Isolation of the etiologic agents of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1978;137(3):298-308.
- Lee JS, Ahn C, Oh HY, Kim S, Lee M, Kim YI: Panhypopituitarism and Central Diabetes Incipidus as a Complication of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Seoul J Med* 1986;27:53-58.
- Lee M: Coagulopathy in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Kor Med Sci* 1987;2(4):201-211.
- Lim TH, Chang KH, Han MC, et al: Pituitary Atrophy in Korean Hemorrhagic Fever. *Am J Neuroradiol* 1986;7(4):633-637.
- Lukes RJ: The Pathology of Thirty-nine Fatal Cases of Epidemic Hemorrhagic Fever. *Am J Med* 1955;16:639-650.
- Mayer CF: Epidemic hemorrhagic fever of Far East Fever (EHF) or endemic hemorrhagic nephrosonephritis. *Lab Invest* 1952; 1(3):291-311.
- Park SC, Pyo HJ, Soe JB, et al: A clinical study of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Seoul virus infection. *Kor J Intern Med* 1989;4(2):130-135.
- Sheehan HL: Post-partum necrosis of the anterior pituitary. *J Pathol Bacteriol* 1939; 45:189-214.
- Steer A: Pathology of Hemorrhagic Fever.

Am J Pathol 1955;31:202-221.

White ID, Shirey FG, French GR, Hoggins JW, Lee HW: Hantaan virus, etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, has Bunyavirus-like morphology. *Lancet* 1982;1:768-

771.

Zoeckler SJ, Orbinson JA: Panhypopituitarism following Epidemic Hemorrhagic Fever, Clinical Feature, Report of a Case. *Ann Int Med* 1955;43:1316-1319.