

비전격 급성 A형 간염환자에서 4개월간 지속된 급성 신부전 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실², 계명대학교 신장연구소

윤정수¹·황은아¹·최미선²·김정은¹·한승엽¹·박성배¹·김현철¹

Prolonged acute renal failure for 4 months in non-fulminant hepatitis A virus infection

Jeong Soo Yoon, M.D.¹, Eun Ah Hwang, M.D.¹, Mi Sun Choe, M.D.², Jung Eun Kim, M.D.¹,
Seung Yeup Han, M.D.¹, Sung Bae Park, M.D.¹ and Hyun Chul Kim, M.D.¹

Departments of Internal Medicine¹ and Pathology², Keimyung University School of Medicine, Kidney Institute, Daegu, Korea

Non-fulminant hepatitis A viral infection is rarely associated with renal abnormalities. The acute renal failure caused by acute hepatitis A, typically, has a short, benign course, and is rarely prolonged. An unusual case of a 29-year-old male with serologically proven acute hepatitis A infection, complicated by protracted acute oliguric renal failure, is presented. The patient recovered and the laboratory parameters returned to normal four months after the initial hospitalization. A renal biopsy revealed typical findings of acute tubular necrosis; continuous renal replacement therapy and intermittent hemodialysis were necessary. (Korean J Med 75:S885-S888, 2008)

Key Words: Hepatitis A; Kidney failure, Acute; Renal replacement therapy

서 론

급성 A형 간염은 일반적으로 증상이 경미하고 자연 회복되는 경과를 보이는 간질환이나 간 외 침범이 동반되는 경우 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있다¹. 전격성 급성 A형 간염의 경우 약 80%에서 신장 침범이 동반되는 반면, 비전격성인 경우 신장 침범은 드문 것으로 알려져 있으며, 그 발생 기전에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있지 않다². 비전격성 급성 A형 간염에 동반된 신장 침범으로는 간질성 신염, 급성 요세관 괴사, 급성 사구체 신염 등이 보고되어 있으며³⁻¹¹, 국내에서도 간질성 신염 2예¹², 급성 요세관 괴사 1예¹³ 및 Ig A 신병증¹⁴이 신생검을 통해 보고되어 있다. 비전격성 급성 A형 간염에 동반한 급성 신부전의 경우 예

후는 비교적 양호하여 대부분 2개월 이내에 신기능이 완전히 회복되는 것으로 보고되어 있다³. 저자들은 비전격성 급성 A형 간염 환자에서 4개월간 지속된 급성 요세관 괴사에 의한 심한 급성 신부전 1예를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 김○동, 남자, 29세

주 소: 우상복부 통증

현병력: 평소 건강하게 지내오던 자로 내원 2주 전 상가 집에서 식사를 한 병력이 있으며 내원 4일 전부터 간헐적인 발열감, 요통, 전신통이 발생하였으며, 내원 1일 전부터는 발열 및 우상복부 통증이 동반되어 본원 응급실로 내원하였다.

과거력 및 가족력: 특이사항 없음

• Received: 2007. 7. 26

• Accepted: 2007. 10. 4

• Correspondence to: Eun Ah Hwang, Department of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Hospital, 194 Dongsan Dong, Junggu-District, Daegu 700-712, Korea E-mail: flint1223@dsmc.or.kr

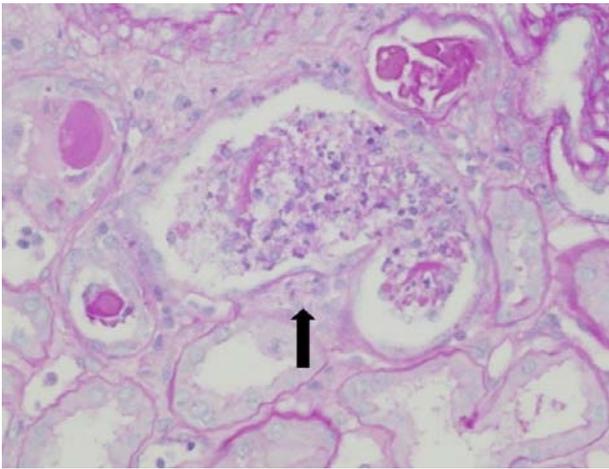


Figure 1. There is thinning and detachment of tubular epithelial cells (thick arrow) with loss of the brush border and cast formation in the tubular lumen. PAS stain, $\times 200$

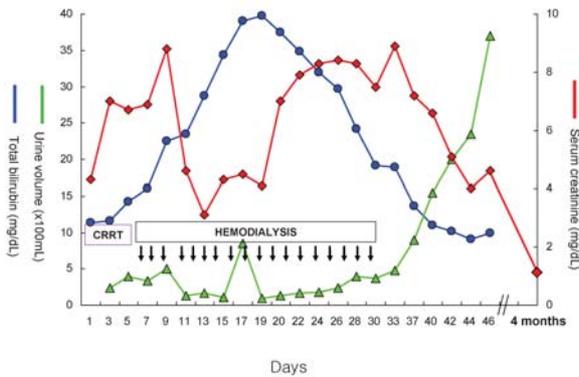


Figure 2. Changes in the total bilirubin, urine volume, and serum creatinine while hospitalized.

사회력: 흡연력 및 음주력 없음.

진찰 소견: 내원 당시 혈압은 140/80 mmHg, 맥박 88회/분, 체온 36.4°C, 의식은 명료하였고, 환자는 급성 병색이었다. 결막은 창백하지 않았으나 공막의 심한 황달이 관찰되었다. 혀는 마르지 않았고, 피부 탄력도 감소되지 않았다. 흉부 청진상 폐음은 깨끗하였고, 심장 청진상 특이소견은 없었다. 복부 촉진하여 압통이나 종괴, 간이나 비장 종대, 복수는 관찰되지 않았으며 양측 사지의 함몰 부종도 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 13,270/mm³, 혈색소 15.6 g/dL, 혈소판 64,000/mm³이었으며, 혈액응고검사에서 프로트롬빈 시간 21.2초(INR 1.86)였다. 요검사에서 비중 1.030, albumin 75 mg, glucose (-), RBC 16-20/HPF, WBC

2-4/HPF였다. 혈청 생화학검사에서 총 빌리루빈 11.4 mg/dL, AST/ALT 11,430/6,564 IU/L, 혈중 BUN 34 mg/dL, 혈중 크레아티닌 4.3 mg/dL, 총 단백 6.3 g/dL (알부민 3.9 g/dL), 암모니아 1.19 μ g/mL, LDH 5,983 IU/L였고, 전해질검사에서 혈청 나트륨 140 mEq/L, 칼륨 4.6 mEq/L, 염소 93 mEq/L였다. 나트륨 이온 분획 배설율 (FENa)은 2.26%였다. B형 간염 표면 항원 및 항체, C형 간염 항체는 모두 음성이었으며, A형 간염 항체 Ig M이 양성이었다.

방사선 소견: 단순 흉부 및 복부 촬영상 특이소견이 없었음.

복부CT: 간문맥 주변의 조영이 감소되어 있고 비장은 다소 커져 있고 담낭의 허탈, 담낭벽 부종이 동반되어 있었다. 양측 콩팥의 크기는 정상 범위이나 콩팥 실질의 음영은 감소되어 있었다.

병리 소견: 입원 25일째 시행한 신생검에서 광학현미경상 급성 요세관 괴사 소견과 함께 간질의 경한 염증세포의 침윤과 부종이 관찰되었으나 사구체의 이상소견은 관찰되지 않았다. 면역형광현미경상 Ig G, M, A, C3, C4, C1q에 모두 음성이었으며, 전자현미경에서 요세관 상피세포의 바리솔 가장자리(brush border)의 소실을 보였다(그림 1).

치료 및 경과: 급성 A형 바이러스성 간염에 의한 우상복부 통증 및 발열로 진단하고 보존적 치료를 시작하였다. 내원 당시부터 1일 소변량이 300 mL 이하로 감소되어 있어 수액공급을 하였으나 요량의 증가가 없었으며 입원 2일째부터 furosemide 지속 정주를 시작하였다. 입원 3일째 지속적인 이뇨제의 투여에도 불구하고 핏뇨 상태가 지속되면서 혈청 BUN 70 mg/dL, 크레아티닌 7.0 mg/dL 로 증가하고 폐부종이 동반되어 지속적 신대체요법(Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT)을 시작하였다. 총 55시간의 지속적 신대체요법 시행 후 폐부종은 호전되었으나 신기능 부전 및 핏뇨는 지속되어 주 3~4회의 간헐적 혈액투석치료를 전환하였다. 치료 중 환자의 의식은 명료한 상태를 유지하였고, 간 효소치는 입원 이후 서서히 감소하는 경과를 보였으나 혈청 총 빌리루빈치는 계속 상승하여 입원 19일째 39.8 mg/dL까지 최고로 상승하였다가 이후 매우 서서히 감소하였다(그림 2). 입원 25일째, 여전히 핏뇨가 지속되고 있는 가운데 급성신부전의 원인 규명을 위해 신생검을 시행하였다. 신생검에서 급성 요세관 괴사에 합당한 소견을 보여 간헐적 혈액투석치료를 지속하였다. 입원 35일째 1일 요량이 630 mL로 증가되었으며 이후 서서히 요량이 증가하기 시작하였고, 입원 43일째 1일 요량이 2,000 mL 이상으로 증가되어

혈액투석치료를 중단하였다. 입원 47일째 1일 요량 4,300 mL, 혈청 크레아티닌 4.6 mg/dL 상태로 퇴원하여 외래에서 경과를 추적하였으며 발병 4개월째 혈청 총 빌리루빈 2.3 mg/dL, AST 64 IU/L, ALT 71 IU/L, 혈청 크레아티닌 1.0 mg/dL로 정상을 회복하였다.

고 찰

급성 A형 간염은 B형 또는 C형과는 달리 만성 간질환으로 진행하지 않으며 임상적으로 비교적 경한 경과를 보이는 질환으로 알려져 있다. 특히, 성인에서 전격성 간염으로의 진행은 매우 드물며, 전격성 간염으로 진행되는 경우 약 80%에서 신장 침범이 동반되는 것으로 보고되어 있다¹⁾. 이와 달리 비전격성 급성 A형 간염의 경우는 신장 침범이 매우 드물어서 전 세계적으로 현재까지 약 30예 정도가 보고되어 있다²⁾.

비전격성 급성 A형 간염에 동반된 급성 신부전에 대한 보고는 Wilkinson 등²⁾이 처음으로 3예를 보고한 바 있다. 급성 A형 간염에서 간부전이 동반된 경우 침습적인 신생검은 출혈 위험이 높아 약 60% 환자에서 시행되고 있는데 급성 신부전의 원인으로는 급성 요세관 괴사가 가장 많으며 그 외 간질성 신염 및 사구체 신염 등이 보고되어 있다³⁻¹¹⁾. 국내에서는 급성 요세관 괴사 2예¹³⁾, 급성 간질성 신염 2예¹²⁾, Ig A 신병증 1예¹⁴⁾ 및 Guillain-Barre 유사 증후군과 동반된 급성 신부전 1예¹⁵⁾가 보고되어 있다.

급성 A형 간염에서 급성 요세관 괴사가 동반되는 기전에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바는 없으나 몇몇 기전이 제시되어 있다. 첫째, 급성 A형 간염 환자에서 구토나 설사로 인한 탈수 및 유효 혈장량 부족이 발생하여 레닌-안지오텐신계를 활성화시키고 신혈류량을 감소시킴으로써 신전성 급성신부전을 일으킬 수 있다. 둘째, 드물게 간염 항원에 의한 면역 복합체 매개성 신염이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있는데 Morita 등¹⁸⁾은 A형 간염 바이러스를 정맥 주사한 명주 원숭이에서 증식성 사구체 신염을 유도하였고, 신생검을 통해 메산지움에 IgG, IgM이, 모세혈관에 IgA와 보체 C3가 침착된 것을 관찰할 수 있었음을 보고한 바 있다. 또한 국내 이 등¹⁵⁾은 급성 A형 간염 환자에서 신생검을 통해 메산지움내 IgA 침착을 확인하였고, 혈장교환 치료에 효과가 있었음을 보고하였다. 셋째, A형 간염 환자에서 간기능 부전으로 내독소 혈증이 발생하면 혈관 수축물질에 대한 신혈관 감수성이 증가되고, 이것이 신혈관 저항을 증가시키고 신혈류를 감소시켜 신기능 이상을 초래할 수 있다²⁾. 또한

내독소 혈증은 저혈압, 신혈관 수축, 사이토카인의 분비, 호중구의 활성화를 통해 신장에 손상을 입히고 급성 신부전을 일으킴이 보고되어 있다¹⁹⁾. 넷째, 고빌리루빈혈증이 신혈관을 수축시키고 좌심실 수축력을 저하시켜 유효 순환 혈장량을 감소시킬 수 있으며, 담즙이 직접 신독성 효과를 나타낼 수도 있다^{19, 20)}. 또한 Wilkinson 등²⁾은 신생검에서 세뇨관 내 담즙의 침착을 관찰할 수 있으며 담즙이 직접 신독성 효과를 나타낼 것으로 추측하였다. Faust 등⁹⁾은 혈액투석이 필요한 급성 신부전 환자에서 투석치료가 필요 없는 환자에 비해 혈청 총 빌리루빈치가 유의하게 높음을 보고하면서 총 빌리루빈치를 투석치료의 예측인자로 제시한 바 있다.

본 증례의 경우 의식 변화가 없는 비전격 급성 A형 환자로 내원시 신체 검사상 탈수를 시사하는 소견은 없었고, 혈압 또한 안정적이었으며 검사실 소견에서도 나트륨 이온 분획 배설율이 2.26%로 신전성 급성 신부전의 증거는 없었다. 또한 면역형광현미경 검사에서도 보체의 침착이 관찰되지 않아 면역 복합체 매개성 신손상을 배제할 수 있었다. 비록 본 증례에서 신생검상 세뇨관 내 담즙 침착은 관찰되지 않았으나 심한 고빌리루빈혈증이 동반되어 있는 시기에 핏뇨가 심하였으며 혈청 총 빌리루빈치의 감소와 함께 요량이 증가하고 신기능이 회복되었던 점은 본 증례의 급성 요세관 괴사가 고빌리루빈혈증과 직접적인 연관이 있을 것으로 생각된다.

급성 A형 간염과 동반된 급성 신부전의 확립된 치료법은 없으며 일반적인 급성 신부전 환자의 치료와 동일하며, 보존적 치료와 함께 투석치료가 행해질 수 있다. 최근 Shroff 등¹¹⁾은 급성 신부전이 동반되어 있는 급성 A형 간염 환자에서 acetylcysteine의 투여로 전격성 간염으로의 진행을 예방하였을 뿐만 아니라 급성 신부전이 조속히 회복되었음을 보고한 바가 있다. 그 이론적 근거로 acetylcysteine은 직접적인 조직의 산화손상을 유발하는 자유기(free radical)를 제거해 줌으로써 급성 A형 간염에 의한 신손상을 예방할 것으로 제시하였으나 아직 이에 대해서는 추가 연구가 뒷받침되어야 할 것 같다.

급성 A형 간염에 동반된 급성 신부전의 신장 예후는 비교적 양호하여 발병 후 18개월까지 신기능이 회복되지 않았던 메산지움 증식성 사구체 신염에 의한 1예를 제외하고는 대부분이 간기능의 호전과 함께 발병 2~8주에 걸쳐 신기능이 완전히 회복되는 것으로 알려져 있다. 본 증례의 경우 급성 요세관 괴사가 급성신부전의 원인임에도 불구하고 약 6주간의 핏뇨기와 함께 정상 신기능 회복시까지 약 4개월의

장기간이 필요했으며 다른 증례에 비해 매우 심한 임상경과를 보였다. 이는 환자의 혈청 총 빌리루빈치가 다른 증례에 비해 매우 높았을 뿐 아니라 고빌리루빈혈증의 지속기간 또한 매우 길었던 점이 신장기능 회복 지연에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

결론적으로 비전격성 급성 A형 간염에 의한 신부전은 비교적 임상경과가 양호할 것으로 생각되나 본 증례와 같이 장기간 췌노와 신부전이 지속되는 경우도 있으며, 이 경우 신생검을 통한 원인 신질환의 규명이 환자의 치료방향을 결정하는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

중심 단어: A형 간염; 급성 신부전; 신대체요법

REFERENCES

- 1) Koff RS. *Hepatitis A*. *Lancet* 351:1643-1649, 1998
- 2) Wilkinson SP, Davies MH, Portmann B, Williams R. *Renal failure in otherwise uncomplicated acute viral hepatitis*. *Br Med J* 2:338-341, 1978
- 3) Lin CC, Chang CH, Lee SH, Chiang SS, Yang YH. *Acute renal failure in non-fulminant hepatitis A*. *Nephrol Dial Transplant* 11:2061-2066, 1996
- 4) Eng C, Chopra S. *Acute renal failure in nonfulminant hepatitis A*. *J Clin Gastroenterol* 12:717-718, 1990
- 5) Geltner D, Naot Y, Zimhoni O, Gorbach S, Bar-Khayim Y. *Acute oliguric renal failure complicating type A nonfulminant viral hepatitis: a case presentation and review of the literature*. *J Clin Gastroenterol* 14:160-162, 1992
- 6) Malbrain ML, Lambrecht GL, Brans B, Lins RL, Daelemans R. *Acute renal failure in non-fulminant hepatitis A*. *Clin Nephrol* 41:180-181, 1994
- 7) Zikos D, Grewal KS, Craig K, Cheng JC, Peterson DR, Fisher KA. *Nephrotic syndrome and acute renal failure associated with hepatitis A virus infection*. *Am J Gastroenterol* 90:295-298, 1995
- 8) Watanabe S, Nomoto H, Matsuda M, Tanaka K, Tanimoto T, Ebihara A, Tomino Y, Nomoto Y, Sakai H. *A case of acute renal failure associated with type A acute hepatitis responds dramatically to plasmapheresis*. *Tokai J Exp Clin Med* 11:1-4, 1986
- 9) Faust RL, Pimstone N. *Acute renal failure associated with nonfulminant hepatitis A viral infection*. *Am J Gastroenterol* 91:369-372, 1996
- 10) Kramer MR, Hershko C, Slotki IN. *Acute renal failure associated with non-fulminant type-A viral hepatitis*. *Clin Nephrol* 25:219, 1986
- 11) Shroff GR, Badve SV, Joshi AG, Desai DC, Abraham P, Sirsat RA. *Acute renal tubular injury with acute hepatitis A infection: is it just a coincidence?* *Nephrology* 9:44-46, 2004
- 12) Song SO, Lee KB, Park BJ, Kim HS, Lee SI, Son JI, Kim BI, Kim H, Park CP, Park MH. *Two cases of acute interstitial nephritis associated with acute hepatitis A*. *Korean J Nephrol* 18:1022-1027, 1999
- 13) Kim SE, Kim SJ, Kim HS, Kim HS, Nam ES, Lee SK, Shin SR, Kim HY. *Two cases of acute renal failure associated with non-fulminant acute hepatitis A*. *Korean J Gastroenterol* 48:421-426, 2006
- 14) Lee SM, Kim BS, Park GW, Lim MK, Maeng LS, Lee SH, Chang YS. *A case of acute renal failure and IgA nephropathy associated with acute hepatitis A*. *Korean J Med* 67(Suppl):S804-S808, 2004
- 15) Lee DK, Do JK, Kim YJ. *Guillain-Barre like syndrome associated with acute renal failure and thrombocytopenia following acute viral hepatitis A*. *J Korean Med Sci* 12:151-156, 1997
- 16) Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, Couser WG, Corey L, Wener MH, Alpers CE, Wilson R. *Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection*. *N Engl J Med* 328:465-470, 1993
- 17) Johnson RJ, Couser WG. *Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations*. *Kidney Int* 37:663-676, 1990
- 18) Morita M, Kitajima K, Yoshizawa H, Itoh Y, Iwakiri S, Shibata C, Mayumi M. *Glomerulonephritis associated with arteritis in marmosets infected with hepatitis A virus*. *Br J Exp Pathol* 62:103-113, 1981
- 19) Green J, Better OS. *Systemic hypotension and renal failure in obstructive jaundice: mechanistic and therapeutic aspects*. *J Am Soc Nephrol* 5:1853-1871, 1995
- 20) Green J, Beyar R, Bomzon L, Finberg JP, Better OS. *Jaundice, the circulation and the kidney*. *Nephron* 37:145-152, 1984