

## 유전분증이 동반된 비전형적 임상경과의 신증후성 출혈열 1례

계명의대 내과학교실 및 유전의학연구소

이정은 · 도영록 · 김상일 · 이원식 · 송홍석

= Abstract =

A Case of Unusual Clinical Course in Patient with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Associated with Secondary Amyloidosis

Jeong Eun Lee, M.D., Young Rok Do, M.D., Sang Il Kim, M.D.  
Won Sig Lee, M.D. and Hong Suk Song, M.D.

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

Hemorrhagic fever with renal syndrome(HFRS) is a symptom complex of fever, chill, myalgia, hemorrhagic diathesis and acute renal failure. We experienced a case of non-oliguric HFRS associated severe thrombocytopenia. Peripheral blood smear showed large atypical lymphocytosis and hemophagocytic histiocytes on bone marrow aspiration. Hantaan virus antibody titer was 1:5,120. Congo-red stain after potassium permanganate treatment of bone marrow biopsy revealed yellow-green birefringence and immunohistochemistry for AA amyloid antibody showed weak positive staining in the stroma of the bone marrow.

Herein, we report a case of unusual HFRS associated with secondary amyloidosis and review the literature.

**Key Words :** Hemorrhagic fever with renal syndrome, Amyloidosis

### 서 론

신증후성 출혈열(hemorrhagic fever with renal syndrome: HFRS)은 Hantaan 바이러스 혹은 Hantaan related 바이러스감염으로 인하여 발열, 오

한, 두통, 배부통, 근육통 등의 전신증상과 출혈성 경향 및 급성신부전증을 일으키는 질환이다. 신증후성 출혈열은 병태생리학적인 변화에 따라 발열기, 저혈압기, 흡뇨기, 이뇨기, 회복기의 5병기로 나눌 수 있으며, 바이러스의 혈청형, 바이러스의 독력, 숙주의 감염에 대한 반응 등의 차이로 불현성 감염에서 전격성 증증까지로 다양하게 나타나서 한탄바이러스감염의 약 30%, 서울바이러스감염의 약 15%에서만 전형적인 다섯 병기를 취하는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 그러나 흡뇨기가 없는 경우가 50%

송홍석 : 700-712, 대구시 중구 동산동 194

계명의대 내과학교실

Tel : (053)250-7436 Fax : (053)250-7434

에 달하고<sup>2)</sup> 저혈압기, 핍뇨기 및 신부전의 증거도 없으며 출혈성경향도 매우 경미하여 임상적으로 신증후성 출혈열로 진단이 매우 어려운 경우도 약 5%에서 관찰된다고 하였다<sup>3), 4)</sup>. 이러한 비전형적인 임상경과를 취하는 예는 진단이 과거에는 매우 어려웠으나 현재는 혈청학적 검사의 발달로 진단이 용이하여졌다. 유전분증은 불용성의 섬유단백이 여러 장기에 침착되어 장기의 비대나 기능장애를 일으키는 질환인데<sup>5)</sup>, 원발성 유전분증은 동반되는 질환없이 결절성으로 혀, 심장, 골격근, 신경 및 피부 등의 조직간질에 주로 침범하며, 속발성 유전분증은 골수염, 결핵, 류마티스관절염, 나병과 같은 만성적인 감염이나 염증질환에서 동반되는데 주로 신장, 간, 비장, 부신 등의 실질조직기관에 주로 침범된다. 현재까지 신증후성 출혈열에서 속발성 유전분증이 동반된 보고는 없었다.

저자들은 발열기가 저명하지 않고 저혈압기, 핍뇨기, 이뇨기도 없이 경미한 출혈성 경향만 보이고 병의 경과도 짧아 임상적 진단이 힘들었으나 혈청학적 검사로 신증후성 출혈열로 진단하였으며, 또한 골수조직검사상 조혈조직들이 아밀로이드로 대체되어 이차성 유전분증이 동반되어 있는 신증후성 출혈열의 매우 드문 예를 경험하였기에 이에 보고하는 바이다.

## 증례

환자 : 박○○, 남자 29세

주소 : 4일간의 두통

**현병력 :** 환자는 평소 건강하게 지내오던 자로, 최근에 야외에 나간 적이 없었으며 입원 4일전부터 경미한 열감, 오한 및 두통이 있어 약국에서 투약하였으나 두통이 지속되었으며, 입원당일 개인의원을 방문하여 실시한 말초혈액검사상 심한 혈소판감소증과 요검사상 단백뇨가 있어 본원으로 전원되었다.

**과거력 및 가족력 :** 특이사항 없음.

**이학적 소견 :** 내원 당시 혈압 110/70mmHg, 체온 37.0°C, 맥박수 80회/분, 호흡수 20회/분이었다.

의식은 명료하였고 인후의 점상출혈이 관찰되었으나 경부강직, 안면홍조, 복부압통, 늑막추각 압통은 없었으며 심폐음은 정상이었고 말초림프절증대도 없었다.

**검사 소견 :** 말초혈액검사상 백혈구 17,700/ $\mu$ L, 혈색소 18.3g/dL, 헤마토크리트 53.7%, 혈소판수 27,000/ $\mu$ L이었으며, 요검사상 비중 1.030, 단백뇨 3+, 혈뇨 1+가 있었고 24시간 요단백은 5.2g이었고 크레아티닌청소율은 10.8mL/분이었다. 혈청검사상 칼슘 7.4mg/dL, 무기인 3.1mg/dL, 총콜레스테롤 90mg/dL, 혈액요소질소 28mg/dL, 크레아티닌 2.8mg/dL, 총단백 5.3g/dL, 알부민 3.0g/dL, 빌리루빈 0.6g/dL, alkaline phosphatase 44U/L, AST 132U/L, ALT 43U/L, LDH 42.4U/L, 요산 5.1mg/dL였으며, 소다음 139mEq/L, 포타슘 4.0mEq/L, Cl 107mEq/L, 프로트롬빈시간은 11.6초, 활성부분트롬보플라스틴시간은 47.4초, 섬유소원은 259mg/dL였다. 혈청 IgG 1,225mg/dL, IgA 175mg/dL, IgM 237mg/dL, IgD 0.5mg/dL, IgE 219U/mL였으며, C<sub>3</sub> 72mg/dL, C<sub>4</sub> 45.5mg/dL, B형 간염 표면항원은 음성이었고 표면항체는 양성이었으며, C-반응단백 2.25mg/dL, VDRL 및 류마토이드인자는 음성이었으며, anti-dsDNA 3.76IU/mL였다. 뇌척수액의 일반검사는 정상이었고, 척수액, 소변 및 혈액의 균배양검사는 모두 음성이었으며, CMV항체, heterophil항체 및 EBV IgM VCA은 음성이었다.

**골수천자 및 조직검사 :** 말초혈액도말검사상 백혈구수의 증가 및 좌방이동이 있으며 비정형 림프구가 23%로 증가되어 있었고(Fig. 1), 골수도말검사상 세포총실도는 정상이며 M/E비는 5.6:1로 증가되어 있으며 형질세포는 0.5%를 차지하고 정상 형태이며, 양성 식혈증후군(benign hemophagocytic syndrome)의 소견을 보였으며(Fig. 2), 골수조직검사상 거핵세포수는 정상이며 골수조직은 아밀로이드의 호산성결절로 대체되어 있었다(Fig. 3, 4).

**복부초음파검사소견 :** 오른쪽 신장은 115mm, 왼쪽 신장은 116mm로 커져 있으며, 소량의 양쪽 늑막삼출액이 관찰되었다.

**치료 및 경과 :** 입원 후 발열, 핍뇨 및 이뇨기는

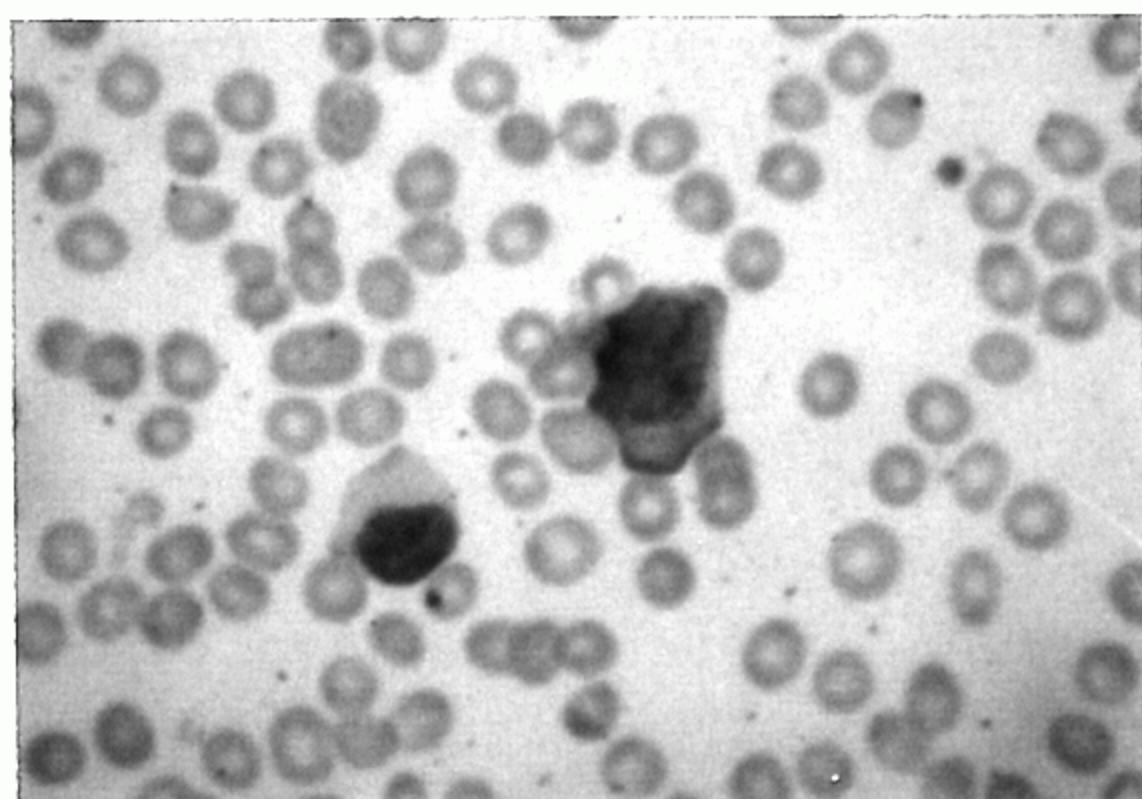


Fig. 1. Peripheral blood smear shows large atypical lymphocyte with deeply basophilic cytoplasm(Wright stain,  $\times 1,000$ ).

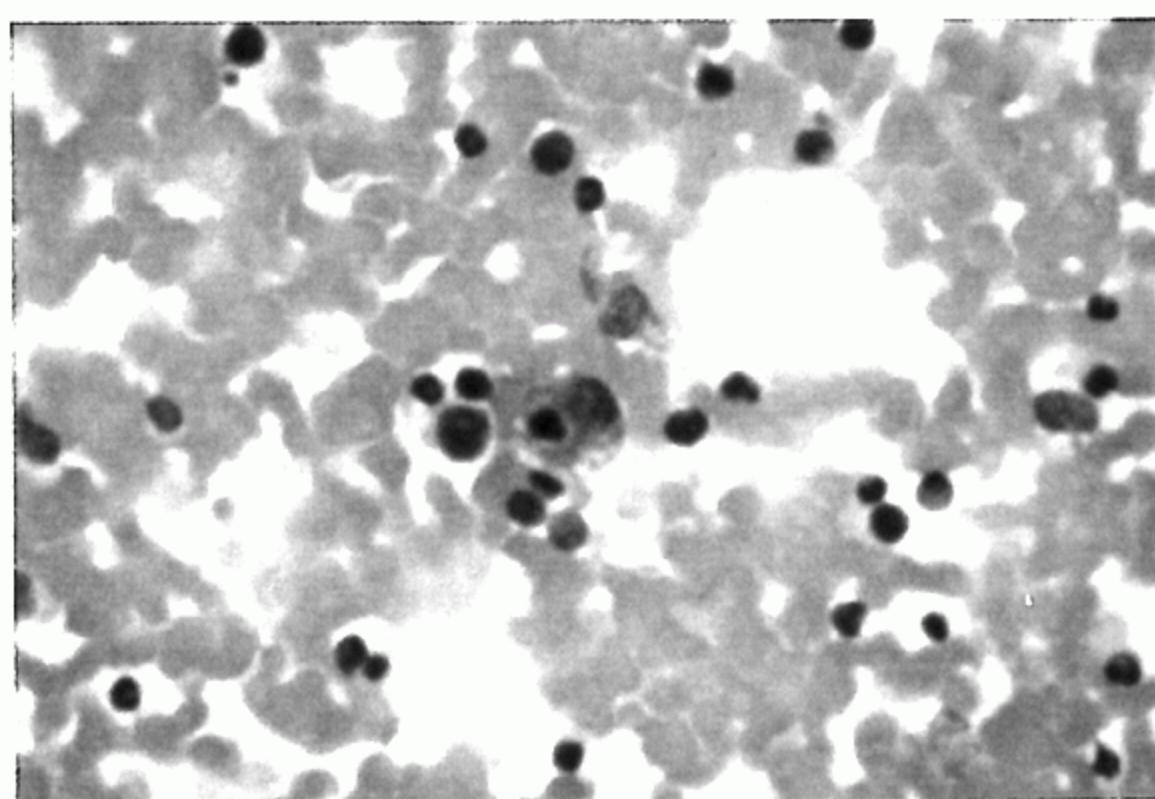


Fig. 2. Bone marrow aspiration smear shows hemophagocytic histiocytes which contains a normoblast(Wright stain,  $\times 200$ ).

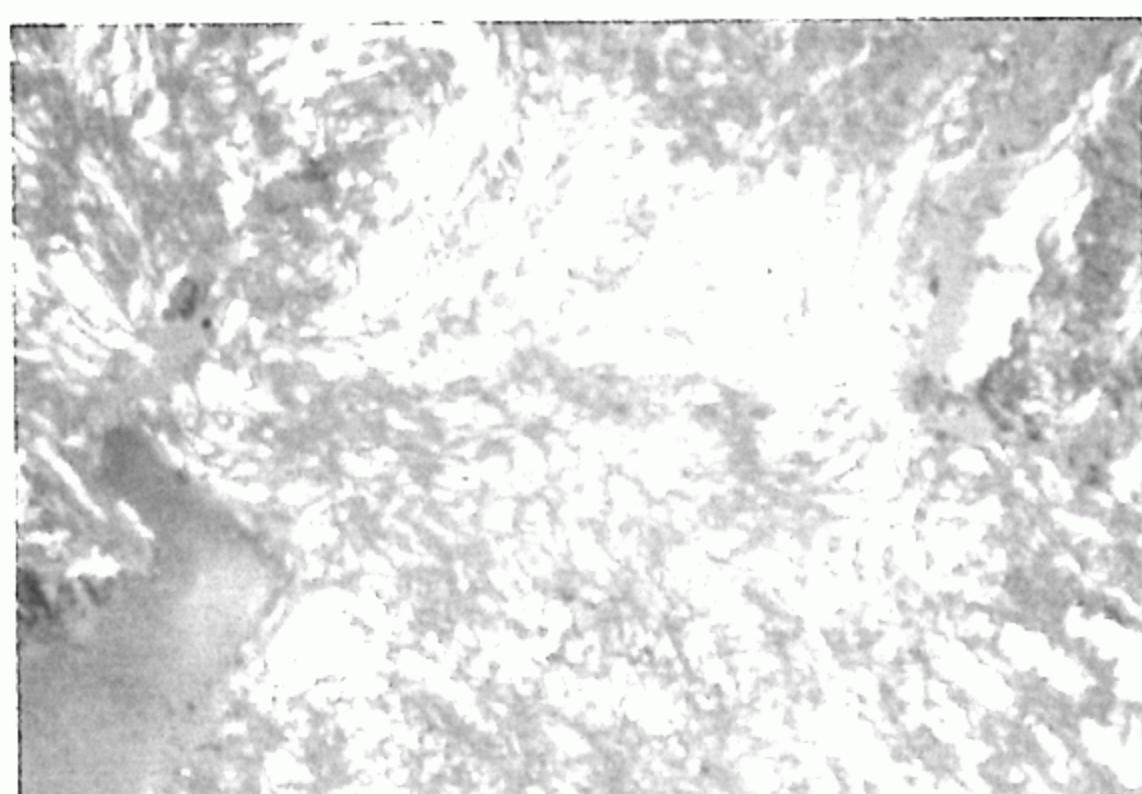


Fig. 3. Congo-red stain after potassium permanganate treatment of bone marrow biopsy reveals yellow-green birefringence observed by the polarizing microscope( $\times 100$ ).

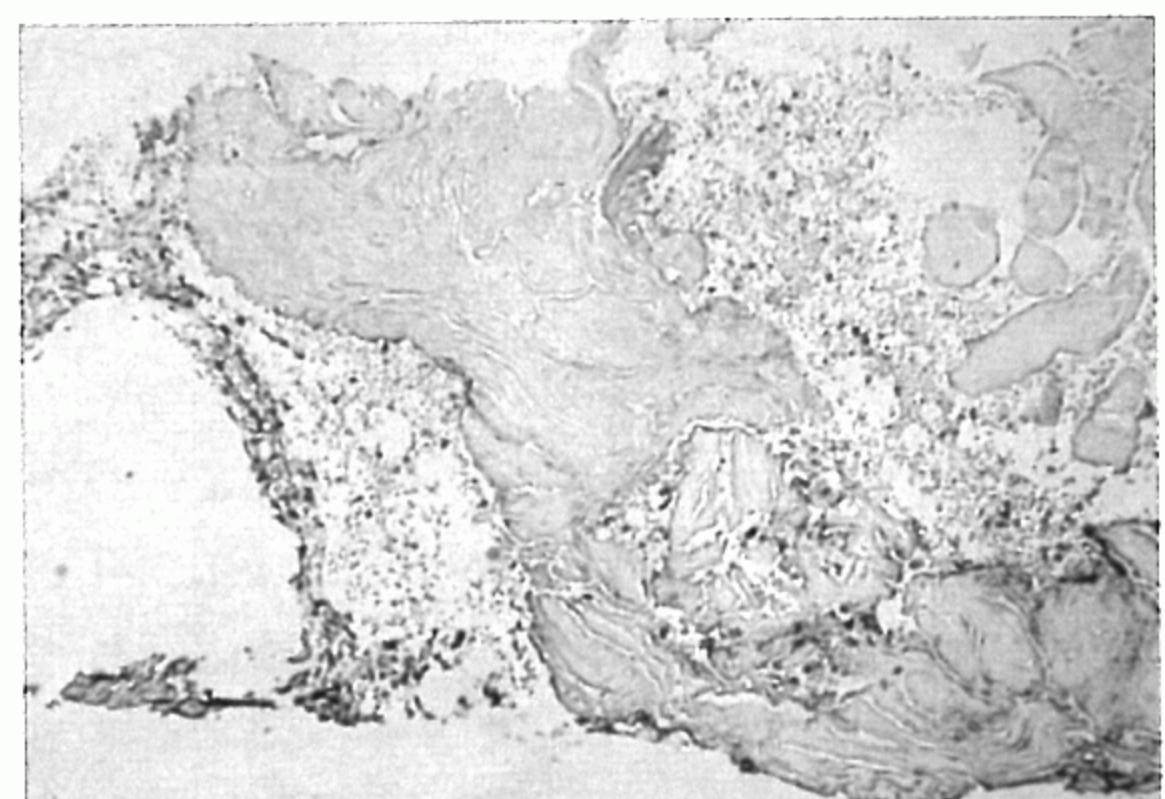


Fig. 4. Immunohistochemistry for AA amyloid antibody shows weak positive staining in the stroma of the bone marrow( $\times 100$ ).

관찰되지 않았으며, 대증요법 후 입원 6병일째 증상호전과 함께 혈색소 14.4g/dL, 혈소판수 216,000/ $\mu\text{L}$ 로 호전되고 단백뇨도 소실되었으나 혈액요소질소 49mg/dL, 크레아티닌 3.5mg/dL은 가장 높은 수치를 보였으나 1개월 후 외래에서 실시한 추적검사에서 혈액요소질소 17mg/dL, 크레아티닌 1.2mg/dL로 정상화되었고, 한탄바이러스 항체역가가 1:5,120으로 신증후성 출혈열로 확진되었다.

## 고 찰

신증후성 출혈열은 Hanta virus 속의 Hantaan virus 혹은 Hantaan related virus에 의한 감염성 질환으로 발열, 출혈증상 및 신부전의 3가지 주증상을 특징으로 한다. 국내에서는 1951년 6. 25 동란시 유엔군에서 발생되어 처음 보고되었으며<sup>3)</sup>, 휴전선부근의 한강이북에서 주로 발생하였으나 1960년대 이후 점차 확산되어 현재는 일부 도시를 제외한 전국에서 발생하고 있으며<sup>6)</sup> 매년 1,000여명의 환자가 발생하고 있다<sup>7)</sup>. 1978년 Lee 등<sup>8)</sup>에 의해 원인 바이러스가 검출된 이후 혈청학적 진단방법이 개발되어 임상적으로 널리 이용되어 특히 신부전이 저명치 않거나 각 병기의 구분이 불명확하고 출혈성 경향이 경미하여 임상적으로는 진단이 어려운 비전형적 신증후성 출혈열의 진단에 큰 도움이 되고 있다.

신증후성 출혈열에서 발열기는 급작스런 고열, 두통, 배부통, 안구통 및 점상출혈의 증상이 있는데 보통 발열은 전례에서 나타나며, 열은 3~7일간 지속되고 해열기는 완만한 분리형으로 해열된다. 본 증례에서는 단기간의 열감만 있었고 입원기간 중에도 발열은 없었다. 저혈압기는 한탄바이러스감염의 약 25~40%, 서울바이러스감염의 15%에서 발생하는데, 해열 1~2일전이나 해열과 같이 일어나며, 수시간내지 3~4일간 지속되며 빈맥, 배부통, 늑挫추각 및 복부압통이 동반되는데, 본 증례에서는 저혈압, 빈맥, 배부통, 늑挫추각 및 복부압통들의 증상은 없었다. 핍뇨기는 평균 3~6일간 지속되고 환자의 반수 가량에서 일어나며 출혈증상이 심해지고 감염증이 합병될 수 있는 시기이나, 본 증례에서는 고요소질소혈증은 관찰되었으나 핍뇨는 없었으며 출혈증상도 단지 인후의 점상출혈만으로 매우 경미하였다. 이뇨기는 대부분의 환자에서 관찰되고 전신쇠약감을 주증상으로 호소하며, 회복기는 일반적으로 이뇨시작 후 1~2개월정도 걸린다. 급성 신부전은 한탄바이러스감염에서는 90~95%, 서울바이러스감염에서는 75%에서 나타나며, 30~50%에서 비핍뇨성으로 나타난다<sup>2)</sup>. 고뇨소질소혈증이 없는 비전형적인 경과를 보이는 경우는 한탄바이러스감염의 5~10%, 서울바이러스 감염의 25%로 알려져 있다<sup>9)</sup>.

혈액검사상 혈색소치는 발병 1~3일에는 정상이며 이후 혈장의 유출에 기인하여 증가되고 핍뇨기후기 및 이뇨기에 정상화되며, 말초혈액도 말상 fragmented 세포, burr 세포도 핍뇨기에 흔히 관찰된다. 백혈구는 발병 1~3일까지는 대부분 정상이나 이후 특히 해열시기에 증가되며 때로는 급격한 증가로 백혈병양 반응을 보이며, 미성숙 골수세포의 출현과 백혈구의 좌방이동을 볼 수 있으며, 1~2주경에는 비정형 림프구가 증가되기 시작하여 2~3주경에는 상대적 림프구증가를 보인다. 혈소판은 발병 3일경부터 감소되고 3주경이면 정상화되는데 이러한 혈소판감소증의 기전으로는 바이러스 자체의 혈소판에 대한 작용, 혈관내피세포 손상에 의한 혈소판 소모, 범발성 혈관내 응고증 및 면역기전에

의한 혈소판의 파괴 등이 알려지고 있다. 본 증례에서는 입원당시 혈색소증가, 백혈구증가, 혈소판감소가 있으며, 동시에 비정형 림프구의 절대적 증가 및 양성 식혈증후군의 소견이 관찰되었으며, 혈색소치는 입원 2일째, 백혈구증가 및 혈소판감소증은 제 6일째 정상화되었다.

요검사 소견 중 요비중은 초기에는 증가하나 핍뇨기 이후는 등장뇨 내지 저장뇨, 특히 이뇨기에는 저장뇨이다. 단백뇨는 거의 전례에서 관찰되고 발병 3~5일에 나타나며 평균 5~6일간 지속되며 이뇨기 시작과 동시에 소실되는데 이는 사구체막 투과성증가 및 세뇨관손상에 의한 기능장애에 기인한다 하였다. 요침사 소견으로는 현미경적 혹은 육안적 혈뇨를 보이며 농뇨를 보이기도 하고 핍뇨기와 이뇨기 초기에는 육안적으로 섬유소양 물질이 관찰되는데 이것은 병리조직상 섬유소가 주요소이며 임상진단에 중요한 소견이다. 본 증례에서는 단백뇨와 혈뇨가 관찰되었으나, 지속기간이 4일로 다소 짧았고 요침사소견상 섬유소양 물질은 관찰되지 않았다.

생화학 검사상 한탄바이러스감염의 90~95%, 서울바이러스감염의 약 75%에서 고뇨소질소혈증을 보이고<sup>9)</sup>, 다른 급성 신부전과는 달리 혈청 칼슘의 감소가 심하고 요산치의 증가 및 AST, ALT의 상승이 나타나는데<sup>1)</sup>, AST의 상승이 ALT보다 심하고 대개 정상의 5배 이하인데<sup>7)</sup> 이는 간조직의 손상에 의한 것보다는 심근과 신수질의 괴사 등 복합적 요인으로 발생한다고 해석되며, 이는 특수한 예를 제외하고는 빌리루빈치의 증가를 볼 수 없는 점으로도 이해할 수 있다<sup>10)</sup>.

유전분증은 불용성의 섬유단백이 여러 장기에 침착하여 장기의 비대나 기능 장애를 일으키는 질환으로<sup>5)</sup> 원발성, 속발성, 유전성, 국한성, 노인성의 5가지로 분류된다<sup>11)</sup>. 원발성 유전분증(AL type)은 동반되는 질환없이 light chain섬유가 결절성으로 혀, 심장, 골격근, 신경 및 피부 등의 조직 간질에 주로 침범하여 대설증, 울혈성 심부전, 기립성 저혈압, 말초 신경증 등을 초래하게 된다. 속발성 유전분증(AA type)은 반응성 유전분증으로 불리워 지

기도 하며 골수염, 결핵, 류마티스 관절염, 나병 같은 만성 감염 및 염증과 관련되며 신장, 간, 비장, 부신 등의 실질조직 기관에 더 잘 침범된다. 진단을 위한 생검 장소로는 골수, 직장, 신장, 피하지방 등이 선호되며, 생검상 특징적으로 hematoxylin-eosin 염색상 균질하고 호산성이며, Congo-red 염색에 양성이고 편광 현미경에서 녹색형광을 보이게 되면 진단할 수 있다. 원발성과 속발성 유전분증의 감별을 위해서 modified potassium permanganate 염색을 하게 되며 속발성에서는 Congo-red에 친화성이 낮아 녹색 복굴절의 관찰이 어렵고, 원발성은 potassium permanganate에 저항성이 있어 녹색 복굴절을 나타냄으로써 감별이 가능하다. 본 증례의 경우 비전형적인 신증후성 출혈열이 의심되어 입원하여 시행한 골수조직 검사상 골수조직이 아밀로이드의 호산성 결절로 대체되어 있는 소견을 보였는데, 신증후성 출혈열에 속발된 유전분증에 대한 보고는 없었던 것으로 생각된다. 유전분증에서의 골수소견은 대체적으로 형질세포가 10% 내외로 증가된 경우가 흔하며, 골수내 형질세포가 20% 이상되는 경우의 3/4에서 다발성 골수종이 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>11)</sup>.

양성 식혈증후군은 Risdall 등<sup>12)</sup>이 herpes 바이러스, Epstein-Barr 바이러스 등에 의한 활동성 감염 시 반응성으로 골수에 조직구의 증식과 현저한 식혈현상이 나타난다고 하였고 Wong 등<sup>13)</sup>이 동양인을 대상으로 한 연구에서는 악성 림프종과 주로 세균감염에 의한 양성 식혈증후군이 관찰되었다. 두 연구결과 감염의 주된 원인이 세균과 바이러스로 상이하였으나 이는 인종 및 지역적 차이로부터 기인하는 것으로 생각된다. 그러므로 양성 식혈증후군은 활동성 바이러스 감염에 의해 초래될 수 있으며 원인질환 및 감염을 찾으려는 적극적인 노력이 필요할 것으로 생각되고, 본 증례 역시 한탄바이러스의 활동성 감염에 의해 양성 식혈증후군이 발생한 것으로 생각된다.

상술한 바와 같이 본 증례의 경우는 3~4일간의 경한 열감, 오한, 두통으로 내원하여 입원기간 동안 발열이 없었고, 저혈압기, 핍뇨기, 이뇨기도 볼 수

없었으며 이학적 소견상 인후의 경미한 점상출혈만 보이고, 전반적으로 병의 경과가 짧고 경한 비전형적인 임상경과를 취하였다. 따라서 전형적인 임상경과를 취하는 경우에는 병력이나 이학적 검사 및 검사실 소견만으로도 진단이 가능하나, 일부 환자에서 발열이 저명치 않거나 핍뇨, 신부전 등의 임상경과를 거치지 않는 비전형적인 경과를 취하는 경우도 있으므로, 이들의 정확한 진단을 위해서는 세심한 문진, 이학적 검사와 함께 혈청학적 검사를 반드시 실시하는 것이 좋겠다.

## 요 약

저자들은 혈소판감소증과 단백뇨를 주소로 내원한 29세 남자환자에서 발열기가 저명하지 않고 저혈압기, 핍뇨기 및 이뇨기도 없이 경미한 출혈성 경향만 보이고 병의 경과도 짧아 임상적 진단이 힘들었으나 혈청학적 검사로 신증후성 출혈열의 진단이 가능하였으며, 또한 양성 식혈증후군과 이차성 유전분증이 동반되었던 매우 드문 예를 경험하였기에 이에 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) 이정상 : 신증후성 출혈열. 대한의학협회지 37: 1415-1426, 1994
- 2) 조보연, 최성재, 김광원, 이정상, 이문호 : 한국형출혈열에서 비핍뇨성 급성신부전의 임상적 관찰. 대한내과학회지 23:325-330, 1980
- 3) Barbero GJ, Katz S, Krans H, Leedham CL : Clinical and laboratory study of 30 patients with hemorrhagic fever. Arch Int Med 91: 177-196, 1953
- 4) 권인순, 조보연, 이명철, 이정상, 이문호, 이호왕 : 혈청학적으로 진단된 비전형적 임상경과를 거친 한국형출혈열 환자에 대한 검토. 대한내과학회지 24:694-701, 1981
- 5) Glenner GG : Amyloid deposits and amyloidosis. N Engl J Med 302:1283-1292, 1980
- 6) 전종휘 : 한국형출혈열. 역학적 변천의 모습. 대

## 유전분증이 동반된 비전형적 임상경과의 신증후성 출혈열 1례

- 한내과학회지 19:357-370, 1976
- 7) Lee JS : Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Kidney Int* 40:88-93, 1991
- 8) Lee HW, Lee PW, Johnson KM : Isolation of the etiologic agents of Korean hemorrhagic fever. *J Inf Dis* 137:298-308, 1978
- 9) 김연수: 서울 바이러스 감염증에 의한 신증후성 출혈열에 관한 연구. 서울의대 석사학위 논문집 1993
- 10) 이호왕, 성인화, 박종준, 진몽우, 원대식, 김원동, 조보연: 한국형출혈열환자 혈청내 GOT, GPT 및 LDH에 관한 연구. 대한바이러스학회지 8:15-20, 1978
- 11) Kyle RA, Greipp PR : Amyloidosis(AL): Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 58:665-683, 1983
- 12) Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Kravit W, Balfour HH, Simmons RL, Brunning RD : Virus-associated hemophagocytic syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 44:993-1002, 1979
- 13) Wong KF, Chan JK : Reactive hemophagocytic syndrome. A clinicopathologic study of 40 patients in an oriental population. *Am J Med* 93:177-180, 1992