

제주도에서 발생한 신증후군 출혈열 1예

임채문¹ · 허상택¹ · 김진석¹ · 유정래¹ · 김영리^{2,4} · 이근화^{3,4}

제주대학교 의과대학 내과학교실¹, 진단검사의학교실², 미생물학교실³, 환경보호센터⁴

Case of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Jeju Island

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) caused by the Hantaan virus occurs frequently in Korea. On the other hand, the incidence of HFRS is very low in Jeju Island. A 62-year-old man was transferred from another hospital because of persistent fever, myalgia, generalized edema, epigastric pain, conjunctival injection, costovertebral angle tenderness, thrombocytopenia and azotemia. On the second hospital day, he exhibited oliguric symptoms. His urine output increased from the fourth hospital day. The test for the anti-Hantaan virus antibody was positive. Finally, he was diagnosed with HFRS and recovered with conservative management. HFRS should be considered when acute renal failure develops in patients with fever and thrombocytopenia in Jeju Island.

Key Words : Hemorrhagic fever with renal syndrome, *Hantavirus*, Jeju, *Crociodura shantungensis*

서론

신증후군 출혈열(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)은 신부전, 출혈, 혈소판감소증, 쇼크 등의 증상이 발생하는 급성열성질환으로 한타바이러스(*Hantavirus*)에 의해 유발되는 설치류 매개 인수공통감염병이다[1]. 우리나라는 한국전쟁 이후 신증후군 출혈열의 유행지역으로 해마다 신증후군 출혈열로 신고된 환자 수는 400여명 정도로 꾸준히 유지되고 있다[2]. 그러나 제주도에서는 신증후군 출혈열의 발생이 매우 드물다. 질병관리본부의 통계에 따르면 현재까지 2건이 보고되고 있으며, 혈청학적 연구를 통해 한타바이러스 항체 양성으로 확인된 경우도 위 2건을 포함하여 총 3 건에 불과하다[3]. 더욱이 이들의 감염경로, 임상경과에 대한 보고가 없어 제주도의 신증후군 출혈열 발생에 대해서는 알려진 바가 거의 없는 상황이다.

저자들은 발열, 복통, 신부전, 부종 등의 증상으로 내원하여 항생제와 수액요법 등의 치료를 받던 중 횡뇨기, 이뇨기, 회복기의 경과를 보이는 제주도에서 발생한 신증후군 출혈열 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Chae Moon Lim¹, Sang Taek Heo¹, Jinseok Kim¹, Jung Re Yu¹, Young Ree Kim^{2,4}, and Keun Hwa Lee^{3,4}

Departments of ¹Internal Medicine, ²Laboratory Medicine, ³Microbiology, Immunology, and ⁴The Environmental Health Center, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: March 6, 2012

Revised: June 7, 2012

Accepted: June 7, 2012

Correspondence to Sang Taek Heo

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 1, Ara 1-dong, 102 Jejudaehak-ro, Jeju-si, Jeju 690-756, Korea

Tel: +82-64-717-1296, Fax: +82-64-717-1131

E-mail: neosangtaek@naver.com

증례

62세 남성이 6일 전부터 지속되는 발열을 주소로 타원에서 전원되었다. 환자는 제주도 서귀포시에 거주하는 자로 내원 6일 전부터 지속되는 발열, 오한과 양쪽 허벅지, 종아리 뒤쪽의 근육통으로 인근 병원에 방문하여 치료를 받았으나 증상은 호전되지 않았다. 또한 초기에 눈 주위에 발생한 부종과 결막 충혈 증상으로 인근 안과에서 안약처방 받았으나 점차 얼굴 전체와 양측 하지 및 전신에 부종이 발생하고 발열이 지속되어 본원 내원 3일 전에 타 병원에 내원하여 수액치료를 받았으나 호전 없어 본원 내원 하루 전에 다른 병원으로 전원되었다. 당시 전신에 발진이나 가피 등의 피부 병변은 없었으나, 최근 굴 농사를 했었기 때문에 찌르가무시병의 가능성을 고려하여 doxycycline을 투여 받았다. 그러나 증상이 호전되지 않고 혈소판 감소 등의 이상 소견 지속되어 본원으로 전원되었다.

2년 전 위림프종과 협심증으로 진단받아 *Helicobacter pylori* 제균치료와 경피적관상동맥중재술 치료를 받았다. 내원 당시 aspirin, carvedilol, atorvastat을 복용 중이었다. 내원 3개월 전 홍콩 여행(3박 4일)을 갔으나 그 외 다른 지역 방문한 적 없었다. 가족력상 특이 사항 없었다.

내원 당시 생체징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박 86/min, 호흡수 20/min, 체온 36.0°C 였으며, 의식은 명료하였으나 급성 병색을 보였다. 두경부 검사에서 안면에 전제적인 부종과 결막의 충혈 소견이 확인되었으며, 혀와 구강에 건조 소견이 보였다. 흉부청진에서 호흡음은 정상이었으며, 심잡음은 없었다. 복부 촉진에서 이상 종물이나 장기는 촉진되지 않았으나 상복부 부위에 압통이 있었다. 장음은 정상으로 들렸다. 양쪽 늑척추각 부위에 압통과 하지의 함몰 부종이 있었으며, 전신에 발진이나 가피 등의 병변은 확인되지 않았다.

내원 당시 시행한 말초 혈액 검사에서 백혈구 7,000/mm³, 혈색소 12.7 g/dL, 헤마토크리트 36.6%, 혈소판 수는 28,000/mm³이었다. 혈청 생화학 검사에서 총 단백질 5.4 g/dL, 알부민 2.6 g/dL, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, ALP 202 IU/L, AST 68 IU/L, ALT 32 IU/L, 혈액요소질소 32.4 mg/dL, 크레아티닌 1.6 mg/dL, glucose 122 mg/dL, 적혈구 침강속도 42 mm/hr, C-반응성 단백 11.4 mg/L, procalcitonin 0.451 ng/mL이었다. 혈청 전해질검사서 나트륨 133 mmol/L, 칼륨 4.2 mmol/L, 인산염 106 mmol/L, 칼슘 6.6 mmol/L이었다. 요검사서 비중 1.02, pH 5.5, 단백질(++), 적혈구 10-19개/HPF, 백혈구 1-4개/HPF가 관찰되었다. 혈액응고검사서 프로트롬빈시간 및 부분적 프로트롬빈시간은 정상이었다. 흉부 및 복부의 X-선 검사에서 무딘 늑격막각과 마비성 장폐색의 소견이 있었다. 한탄바이러스, 찌르가무시, 렙토스피라 항체에 대한 혈청 간접면역형광검사를 실시하였다.

치료로 발열과 혈소판 감소증, 늑척추각 압통 등을 고려하여 급성 신증후군 가능성과 가을철 발열 질환과 굴 농사를 한다는 것을 고려하여 ceftriaxone과 doxycycline을 투여하였고, 수액요법과 함께 수분 섭취량과 배설량을 확인하였다.

소변 그람염색과 소변배양검사, 혈액배양검사에서는 특정 세균이 동정되지 않았다. 혈청 보체 검사에서 C3 83 mg/dL, C4 16 mg/dL 이

었고 항호중구세포질항체 역가는 1:40이었다. HBs 항원, HBV 항체, HCV 항체, HIV 항체는 모두 음성이었다. 2병일째 갑자기 설사를 보여 대변배양검사와 대변잠혈반응검사, 기생충검사, Widal test를 실시하였으나 모두 음성이었다.

환자는 2병일부터 3병일까지 궤뇨 소견을 보이면서 혈액요소질소 48.1 mg/dL, 크레아티닌 2.4 mg/dL로 상승하였고 전신부종을 호소하였다. 이후 4병일부터 소변량이 증가되기 시작하였고 간접면역형광 항체법을 이용한 한탄바이러스 항체 역가가 1:640으로 확인되어 신증후군 출혈열로 진단하였다. 항생제 투여를 중단하고 소변 배설량을 확인하며 수액요법을 계속하였다. 11병일째 소변량이 11,270 mL/일까지 증가하였고, 이후 13병일부터 점차 감소하였다. 내원15병일째 말초혈액 검사에서 혈소판 136,000/mm³, 혈청생화학검사상 혈액요소질소 15.2 mg/dL, 크레아티닌 1.4 mg/dL이었고, 내원 16병일째 퇴원하여 현재까지 안정적인 신기능을 유지하며 외래에서 추적 관찰 중이다.

고찰

신증후군 출혈열은 2-3주의 잠복기 이후 발열기, 저혈압기, 궤뇨기, 이뇨기, 회복기의 임상병기를 나타내며 발열, 두통, 전신 쇠약, 근육통의 비특이적 증상과 함께 결막 충혈, 부종, 혈소판감소증과 응고시간 지연 등의 출혈성 경향이 나타난다[1]. 이러한 신증후군 출혈열은 한타바이러스(*Hantavirus*)에 감염된 설치류의 소변과 분변의 분무에 의해 호흡기를 통해 사람에게 전파된다[2].

질병관리본부의 통계자료에 따르면 2002년부터 2012년까지 10년 동안 신증후군 출혈열 발생수는 4,025건으로 매년 400건 정도로 발생하고 있다. 이 중 제주도에서 발생수는 단 2건으로 보고되고 있다. 그러나 이 통계자료는 환자의 주민등록상 거주지를 근거로 한 통계이므로 실제 제주도에서 발생했는지에 대한 정확한 근거는 찾을 수 없다.

한편 1996년부터 2005년까지 국내에서 발생한 신증후군 출혈열의 심환자 4,177명에 대한 한탄바이러스 항체의 혈청학적 연구에서 양성자 1,415명의 지역별 분포를 살펴보면 경기 39.9%, 강원 19.3%, 충북 8.5%, 서울 7.8%였으며 제주도에서는 3명의 양성자로 0.2%의 매우 낮은 발생률을 보였다[3]. 이 연구는 실제 제주도에서 신증후군 출혈열로 의심된 환자의 혈청에서 한탄바이러스에 대한 항체를 확인한 것으로 그 의미가 있지만, 실제 환자들이 다른 지방을 방문했을 가능성의 감염 경로 및 임상양상은 확인할 수 없는 한계가 있다.

이러한 연구 한계 및 신증후군 출혈열의 낮은 발생률로 인해 제주도에서 신증후군 출혈열은 내륙지방과 달리 임상적 중요성이 낮게 평가되었다. 따라서 이번 증례에서도 환자가 내원 당시 발열, 복통, 부종의 증상과 결막 충혈, 혈소판감소증, 신부전 소견 등의 신증후군 출혈열로 진단할 수 있는 전형적인 임상양상을 가지고 있었지만 제주도에서의 낮은 발생률로 인해 다른 질환의 가능성도 배제할 수 없었다. 또한 이번 증례는 환자가 발병 전에 해외를 다녀왔지만 신증후군 출혈열의 잠복기를 고려하면 해외나 다른 지역에서 감염되었을 가능성은 매우 적은 반면 제주도에서 감염되었을 가능성이 매우 큰 증례로서 그 임상적 중

요성이 크다고 할 수 있다.

본 증례의 환자는 타원에서 1주일 정도 있다가 전원된 환자로 타원에서는 한탄바이러스에 대한 혈청학적 검사를 시행하지 않았고 본원에 내원 당시에는 발열기도 지나고 땀노기 상태에 접어들 때 내원한 상태로 급성기에서 항체가의 4배 비교를 하기가 어려운 상황이었다. 이후 추적 검사에서 항체가는 지속적으로 1:640 소견을 보였다. 혈청학적 검사는 high-density particle agglutination assay를 이용한 한탄바이러스 특이 항체 검출시약인 Hantadia® (Greencross, Yougin, Korea)를 이용하였다. 본 증례는 항체가 양성과 임상증상으로 상기 질환을 진단하였다[2, 4].

설치류에 의해 매개되는 질병인 신증후군 출혈열은 1976년 등줄쥐(*Apodemus agrarius*)의 폐조직에서 원인 바이러스인 한탄바이러스가 분리되었다. 이후 국내에서는 야생 들쥐의 최우점종인 등줄쥐에서 한탄바이러스가 분리되는데 반해, 농경지가 거의 없는 해발 500 m 이상의 산악지대에 서식하고 있는 두 번째 우점종인 흰뺨적다리붉은쥐(*Apodemus peninsulae*)에서 수청(Soochong) 바이러스가 분리되었고, 세 번째 우점종인 대륙발쥐(*Myodes regulus*)에서 무주(Muju) 바이러스가 분리되었으며 비무장지대에서 잡힌 식충목 동물인 우수리땃쥐(*Crocidura lasiura*)에서 임진(Imjin) 바이러스가 분리되었다[5]. 한편 제주도에 존재하는 설치류는 대륙지방의 우점종인 등줄쥐(*Apodemus agrarius coreae*)와 달리 제주등줄쥐(*Apodemus agrarius chejuensis*)가 존재하며, 그 외에 흰뺨적다리붉은쥐(*Apodemus peninsulae*), 집쥐(*Rattus rattus*), 제주땃쥐(*Micromys minutus hertigi*)가 존재하며 식충목 동물인 제주땃쥐(*Crocidura russula quelpartis*)가 존재한다고 보고되었다[6].

신증후군 출혈열 환자가 지속적으로 발생하고 있는 내륙지역에서는 그 지역에서 서식하고 있는 야생 설치류를 포획하여 한탄바이러스에 대한 혈청학적 연구 및 유전학적 연구를 통하여 한탄바이러스의 분포를 조사하는 연구가 진행되고 있다. 그러나 제주도에서는 신증후군 출혈열의 드문 발생으로 인해 야생 설치류의 한탄바이러스에 대한 조사는 거의 없는 실정이다. 다만 Arai 등의 연구에 따르면 제주도 지역에서 포획된 작은땃쥐(*Crocidura shantungensis*)에서 새로운 한탄바이러스인 제주(Jeju) 바이러스가 분리되었다[7]. 그러나 실제 제주바이러스가 신증후군 출혈열을 일으키는 지는 확인되지 않았지만 이번 증례를 통해서 제주도에도 신증후군 출혈열이 발생할 수 있는 만큼 제주도 설치류의 한탄바이러스에 대한 연구가 필요할 것이다.

신증후군 출혈열을 비롯한 주로 가을철에 발생하는 열성질환은 기후와 큰 관련성이 있다. 2001년부터 2008년까지 국내 기후변화 관련 감염병과 기상요인 간의 상관성을 연구한 결과를 살펴보면 신증후군 출혈열은 가을철 중에서도 11월의 강수량과 양의 상관성($r=0.756$, $P=0.03$)을 보였다[8]. 일반적으로 기온이 높고 강수량이 많으면 식물의 생산 증가로 먹이가 증가하여 설치류의 밀도가 높아지고, 설치류가 물이 있는 곳에 서식하는 습성을 고려하면 강수량이 많을수록 서식처가 확대될 가능성이 높다. 특히 등줄쥐의 번식 시기가 10-12월이고 임신한 등줄쥐는 일반 등줄쥐보다 2배 이상 많은 배설물을 분비하기 때문에 이 시기에 배설물에 존재하는 다량의 바이러스에 의해 감염될 확

률이 높아질 것으로 생각할 수 있다.

국립기상연구소의 자료에 따르면 지난 86년간(1924-2009) 제주도의 연평균 기온은 1.6℃, 연강수량은 94.4 mm가 증가하였다. 그러나 계절별 변화를 보면 여름철과 봄철의 강수량은 증가하는 경향을 보였으나 가을은 오히려 -4.1 mm/10년의 변화율로 감소하였다[9]. 따라서 전체적인 기후변화 경향을 보면 제주도에서 신증후군 출혈열의 발생 가능성은 증가될 것으로 예상할 수 있으나 가을철, 특히 11월 강수량과 신증후군 출혈열과의 발생률과의 관계에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

국내의 한 3차 병원에서 1995년부터 2000년까지 신증후군 출혈열에 의한 급성신부전으로 입원한 35명의 환자를 분석한 연구에서는 혈청학적 확인 이전에 신증후군 출혈열을 고려하지 못 하고 오진하는 경우가 71%나 되었다. 이는 최근의 신증후군 출혈열이 과거처럼 전형적인 질병경과를 보이지 않고 쇼크가 없거나 땀노의 빈도가 낮게 나타나기 때문인 것으로 설명하면서 최근에 발생하는 신증후군 출혈열의 임상단계를 발열기, 위장관기, 신장기의 3단계로 나누는 것이 최근 임상양상의 변화를 보완할 수 있을 것이라 하였다[10]. 이번 증례에서도 발열기는 확인되었으나 저혈압기는 확인되지 않았으며 땀노기는 매우 짧게 나타나면서 복통과 설사 등의 위장관 증상과 고질소혈증 등의 신부전 증상이 나타났기 때문에 처음에는 신증후군 출혈열을 의심하면서도 다른 급성 위장관염이나 급성 신우신염 등을 완전히 배제할 수 없었다.

결론적으로, 제주도에서 신증후군 출혈열은 임상 경험이 많지 않고 최근의 비특이적 임상증상으로 인하여 진단이 쉽지 않을 것이다. 하지만 이번 증례를 통하여 제주도에서도 발열과 혈소판감소증, 신부전, 출혈소견으로 내원한 경우 신증후군 출혈열을 고려하여 혈청학적 검사를 실시하고 임상단계에 맞는 치료를 실시하여야 할 것이다. 또한 인수공통감염병인 신증후군의 역학적 특성을 고려하여 제주도내 설치류에서 한탄 바이러스에 대한 혈청학적 연구 및 유전학적 연구를 통하여 그 분포를 조사하고 사람에게로의 감염을 예방해야 할 것이다.

References

1. Jun DW, Cho KR, Kim SM, Kahang KW, Kim HJ, Kang CM, Park CH. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in civilian. Korean J Nephrol 2000;19:70-6.
2. Kim HY. Hemorrhagic fever with renal syndrome. Infect Chemother 2009;41:323-32.
3. Noh YT, Cho JE, Han MG, Lee NY, Kim SY, Chu C, Lee HD, Nam JH, Park KY, Shin YH, Cho HW, Song HJ, Ju YR. Sero-epidemiological characteristics of haemorrhagic fever with renal syndrome from 1996 to 2005 in Korea. J Bacteriol Virol 2006;36:263-9.
4. Kim YK, Lee SC, Kim C, Heo ST, Choi C, Kim JM. Clinical and laboratory predictors of oliguric renal failure in hemorrhagic

- fever with renal syndrome caused by Hantaan virus. *J Infect* 2007;54:381-6.
5. Song JW, Kang HJ, Gu SH, Moon SS, Bennett SN, Song KJ, Baek LJ, Kim HC, O'Guinn ML, Chong ST, Klein TA, Yanagihara R. Characterization of Imjin virus, a newly isolated hantavirus from the Ussuri white-toothed shrew (*Crocidura lasiura*). *J Virol* 2009;83:6184-91.
 6. Shin JH, Park BS. Vertebrate fauna, speciation and geological History in the Cheju Island. *Kor J Env Eco* 1998;12:42-57.
 7. Arai S, Gu SH, Baek LJ, Tabara K, Bennett SN, Oh HS, Takada N, Kang HJ, Tanaka-Taya K, Morikawa S, Okabe N, Yanagihara R, Song JW. Divergent ancestral lineages of newfound hanta-viruses harbored by phylogenetically related crocidurine shrew species in Korea. *Virology* 2012;424:99-105.
 8. Kim SH, Jang JY. Correlations between climate change-related infectious diseases and meteorological factors in Korea. *J Prev Med Public Health* 2010;43:436-44.
 9. National Institute of Meteorological Research. Climate change VI climate: change in Jeju Island. 2010;1-80.
 10. Kim HJ, Han SW. Diagnostic challenge of hemorrhagic fever with renal syndrome on admission before its serological confirmation. *Korean J Nephrol* 2004;23:82-91.