

급성 신기능 손상을 동반한 A형 간염

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내과학교실

김자경 · 백용한 · 이관식

Acute Hepatitis A Complicated with Acute Kidney Injury

Ja Kyung Kim, M.D., Yong Han Paik, M.D., and Kwan Sik Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

— 359쪽 논문에 대한 논평임 —

A형 바이러스는 1973년 Feinstone에 의해¹ 처음 알려진 RNA 바이러스로서 Picornaviridae과 (family)의 Hepatovirus속 (genus)으로 분류된다. A형 간염은 대개 경구를 통해 감염되며, 급성 감염 후 대부분의 경우 만성으로 진행되지 않고 대증요법으로 완치되고 예방 접종을 통해 예방할 수 있다.

전세계적으로 A형 간염의 유행률은 각 지역의 사회경제적 및 위생상태, 백신의 보급 등에 따라 다르게 나타난다. 과거 1990년 이전의 국내 A형 간염은 저개발국에서 흔히 보이는 5세 이하의 소아에서 발생, 불현성 감염을 거쳐 자연면역을 획득하여 성인에서의 현증 감염은 적은 빈도를 보인다. 그러나 최근 사회경제적 발전에 따른 위생환경의 개선으로 소아기에 바이러스에 대한 노출 없이 성장한 후, 성인이 된 후에 A형 간염바이러스에 노출되면서, 증상이 현저한 현증 급성 간염의 형태로 주로 발병하며 때로는 집단 감염의 형태로 나타나기도 한다.² 국내의 A형 간염 항체의 보유율은 1980년도의 보고에³ 의하면 15세 이상 인구의 90-100%로 개발도상국의 형태와 비슷하였으나 1996년도에는 20세 미만의 항체 보유율이 5.4%로 현저히 감소된 소견을 보였다.⁴ 우리나라에서 현증 A형 간염의 발생은 1995년 이전까지는 미미하였고 집단적 발생이 없었던 것으로 보이나,⁵ 이후 산발적인 환자 발생을 보고하였고, 2000년 이후부터 발생빈도가 급격히 증가하면서, 2009년 보고된 현증 A형 간염

환자는 약 15,000여 명으로 증가하였다.

현증 A형 간염 환자들의 대부분은 1-2주 내에 증상이 호전되나, 일부의 환자에서는 전격성 간부전, 지속성 간염, 담즙정체성 간염, 재발성 간염 등의 비전형적인 임상경과를 보이기도 한다. A형 간염과 연관된 간외 증상으로는 용혈 (hemolysis) 등의 혈액학적 이상, 급성 담낭염, 급성 췌장염, 급성 신손상(acute kidney injury), 흉수, 심낭염, 급성 관절염 등이 있다. 또한 여러가지 신경학적 이상이 발생할 수 있는데, 단신경염(mononeuritis), Guillain-Barre syndrome, 뇌염(postviral encephalitis), transverse myelitis 등이 동반될 수 있다. 최근에는 과거에 비해서 비전형적인 형태의 임상경과나 합병증, 이로 인한 사망 혹은 간이식을 시행한 예가 증가하고 있다.⁶

A형 간염의 여러가지 합병증 중 급성 신손상이 자주 보고되고 있다. 과거에는 발병 8주 이내에 급격한 간세포의 기능 부전과 함께 간성 혼수가 발생하는 것으로 정의되는 전격성 간염 환자에서 최대 80%까지 급성 신손상이 동반되는 것으로 알려져 있으나, 1978년 Wilkinson 등⁷이 비전격성 A형 간염에서 급성 신손상이 동반되는 경우를 처음으로 보고하였고 매우 드물다고 하였다. 최근에는 비전격성 간염에서의 급성 신손상도 드물지 않게 보고되어 있다.⁸⁻¹²

급성A형 간염과 관련되어 발생한 급성 신손상의 기전은 불명확하다. 다양한 임상소견 및 병리소견을 토대로 여러 발병기전이 제시되고 있다. 첫째, 식욕 감소, 발열, 구토, 설

연락처: 김자경, 135-720, 서울시 강남구 도곡동 146-92
강남세브란스병원 내과
Tel: (02) 2019-3310, Fax: (02) 3463-3882
E-mail: ceciliak@yuhs.ac

Correspondence to: Ja Kyung Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 146-92, Dogok-dong Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel: +82-2-2019-3310, Fax: +82-2-3463-3882
E-mail: ceciliak@yuhs.ac

사에 동반된 유효 순환 혈류량의 감소로 인해 renin-angiotensin system이 활성화되고 신혈류량(renal blood flow)이 감소되어 생기는 신진성(prerenal) 신부전이다.¹³ 둘째, 고빌리루빈 혈증이 좌심실의 기능을 손상시키며 혈관 평활근과 자율 신경계에 영향을 주어 전신말초 혈관 저항과 유효 순환 혈장량을 감소되고 결국 신혈류량도 감소시켜 급성 신세뇨관 피사로 인한 신부전이다.¹⁴ 담즙산염 자체가 신세뇨관(renal tubules)에 독성으로 작용한다고 하며,¹⁵ 원위세뇨관에 담즙의 원주(bile casts)가 세뇨관 독성으로 작용된 경우가 최근 보고되기도 하였다.¹⁶ 셋째, 내독소혈증으로 인한 것으로, A형 간염 바이러스에 의해 세망내피계통(reticuloendothelial system) 기능이 손상되어 위장관에서 흡수된 내독소 제거기능이 저하되므로 내독소혈증이 발생할 수 있다.¹³ 일반적으로 내독소혈증은 전신혈관저항을 감소시켜 전신저혈압을 유발하지만 도리어 신혈관을 수축시켜 이미 감소된 신혈류량을 더욱 감소시키며, 사이토카인 분비 및 호중구의 활성화 등 및 파종혈관내응고증을 유발, 급성 신손상의 원인으로 작용하기도 한다.¹³ 넷째, B형 간염이나 C형 간염에서와 같은 면역복합체 매개 신손상을¹³ 생각할 수 있다. A형 간염 바이러스를 정맥 주사한 마모셋원숭이(marmoset)에서 증식성 사구체 신염을 유도하였고, 신생검을 통해 메산지움(mesangium)에 IgG, IgM이, 모세혈관에 IgA와 보체 C3이 침착된 것을 관찰할 수 있었다.¹⁷ 그러나, 신장 생검을 시행한 증례를 고찰해 보면 면역복합체가 관여하는 기전과 관계 없는 급성세뇨관 피사가 대부분이고,^{13,18} 면역글로불린이 사구체에 침착이 발견되는 경우에도 사구체손상의 정도가 신손상을 유발할 정도가 아니라는 점을 고려할 때 면역복합체와 연관된 기전은 더 연구가 필요할 것으로 판단된다. 이외에도 Glucose-6-phosphate dehydrogenase 결핍이 기저질환으로 존재하는 환자에서 A형 간염이 발병될 경우 심한 혈관내 용혈이 초래되며 유리된 헤모글로빈으로 인하여 급성 신손상이 발생할 수 있다.¹⁹

급성 A형 간염과 동반된 급성 신손상의 확립된 치료법은 없어 일반적인 급성 신손상의 치료와 동일하며, 보존적 치료와 함께 투석치료가 병행될 수 있다. 대부분 환자들은 예후가 비교적 양호하여 간기능의 호전과 함께 신기능이 완전히 회복되는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹⁰

이번 호에 게재된 Lee 등²⁰의 결과에 따르면, A형 간염 환자에서 급성 신손상 발생은 11.5%로, 2.7-7.2%^{10,18,21-24}인 기존 연구결과에 비하여 높았다. 이는 연구조사기관, 연구조사기간 및 급성 신손상의 정의 등의 차이에 기인하겠다. A형 간염 환자에서 급성 신손상 발생과 연관된 독립적인 위험인자는 입원 당시 고령, 혈소판 감소증, 프로트롬빈 시간 연장, 저알부민혈증으로 보고하였다. 기존의 연구에서는 고령, 당뇨병, 혈청 AST 상승, ALT 상승, 낮은 적혈구 용적률

(hematocrit), 혈액응고장애, 내원 당시 높은 평균 동맥압, 빌리루빈 증가, CRP 증가, 혈소판 감소증, 과도한 알코올 섭취, 흡연, 백혈구 증가, 저알부민혈증 등이 있었다.^{18,21,22,24} 기존 연구와 유사하게 간기능의 악화와 연관된 요소들이 급성 신손상의 위험인자이나 보고들마다 차이가 있는 것은 상이한 특성을 가진 대상이 포함되었고, 포함된 급성 신손상 환자가 모집단에 비하여 적고, 다양한 혼란변수가 있기 때문이다.

기존의 연구들은 급성 신손상을 동반한 환자들은 대부분 보존적 치료나 투석을 통해 자연 회복 되는 경우가 많다고 하였으나, 이번 발표는 간이식을 시행받거나 사망한 경우가 더 흔하여, 급성 신손상을 동반한 환자들의 자연 회복율이 더 낮다는 결과를 보고하였다. 이는 환자군 설정에서 전격성 간염 환자를 제외하지 않았고, 간이식이 가능한 의료가 관이라는 연구 환경의 특성이 반영되었을 것이다.

이번 발표가 단일 3차 의료기관을 대상으로 했다는 점은 아쉬운 점이라고 하겠다. 의료기관의 특성에 따른 임상 양상 분석 결과의 차이는 어느 정도 예상되는 바이며, 1, 2, 3차 의료기관을 포함하는 연구 결과가 더 대표성을 갖는 정확한 임상적 정보를 줄 수 있을 것이다.

결론으로 이번 발표는 국내에서 비교적 장기간 동안 많은 환자의 임상결과를 조사하여 급성A형 간염과 관련되어 발생한 급성 신손상은 점차로 증가하는 추세며, 급성 신기능을 동반할 수 있는 고위험군 환자를 예측하는데 좋은 근거를 제시하였다. 추후 이러한 증가 원인 및 위험인자에 대한 전국적인 다기관 연구가 필요하다고 생각된다.

참고문헌

1. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 1973;182:1026-1028.
2. Jung YK, Kim JH. Epidemiology and clinical features of acute hepatitis A: from the domestic perspective. *Korean J Hepatol* 2009;15:438-445.
3. Hong WS, Kim CY. Seroepidemiology of type A and type B hepatitis in Seoul area. *Korean J Intern Med* 1982;25:19-26.
4. Roh HO, Sohn YM, Park MS, et al. A seroepidemiologic study of hepatitis A virus in healthy children and adolescent in Kyonggi-do province. *Korean J Pediatr Infect Dis* 1997;4:232-239.
5. Byun K. Epidemic of hepatitis type A and type E. *J Korean Med Assoc* 1998;41:1054-1060.
6. Williams R. Classification, etiology, and considerations of outcome in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:343-348.

7. Wilkinson SP, Davies MH, Portmann B, Williams R. Renal failure in otherwise uncomplicated acute viral hepatitis. *Br Med J* 1978;2:338-341.
8. Oh SH, Lee JH, Hwang JW, et al. Four patients with hepatitis A presenting with fulminant hepatitis and acute renal failure and who underwent liver transplantation. *Korean J Hepatol* 2009;15:362-369.
9. Kim SE, Kim SJ, Kim HS, et al. Two cases of acute renal failure associated with non-fulminant acute hepatitis A. *Korean J Gastroenterol* 2006;48:421-426.
10. Song KS, Kim MJ, Jang CS, et al. Clinical features of acute viral hepatitis A complicated with acute renal failure. *Korean J Hepatol* 2007;13:166-173.
11. Kim KH, Lee TH, Yang JK, et al. Two cases of acute renal failure associated with nonfulminant acute hepatitis A. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:116-120.
12. Yoon HJ, Moon ME, Park HS, et al. Effects of chitosan oligosaccharide (COS) on the glycerol-induced acute renal failure in vitro and in vivo. *Food Chem Toxicol* 2008;46:710-716.
13. Lin CC, Chang CH, Lee SH, Chiang SS, Yang AH. Acute renal failure in non-fulminant hepatitis A. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2061-2066.
14. Green J, Beyar R, Bomzon L, Finberg JP, Better OS. Jaundice, the circulation and the kidney. *Nephron* 1984;37:145-152.
15. Green J, Better OS. Systemic hypotension and renal failure in obstructive jaundice-mechanistic and therapeutic aspects. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1853-1871.
16. Song J, Chang A. Jaundice-associated acute kidney injury. *NDT Plus* 2009;2:82-83.
17. Morita M, Kitajima K, Yoshizawa H, et al. Glomerulonephritis associated with arteritis in marmosets infected with hepatitis A virus. *Br J Exp Pathol* 1981;62:103-113.
18. Kim HW, Yu MH, Lee JH, et al. Experiences with acute kidney injury complicating non-fulminant hepatitis A. *Nephrology (Carlton)* 2008;13:451-458.
19. Jekarl DW, Oh EJ, Park YJ, Han K, Lee SW, Park CW. Acute hemolysis and renal failure caused by hepatitis A infection with underlying glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Korean J Lab Med* 2007;27:188-191.
20. Lee JH, Choi MS, Gwak GY, et al. Clinical features and predictive factors of acute hepatitis A complicated with acute kidney injury. *Korean J Gastroenterol* 2010;56:359-364.
21. Shin SJ, Kim JH. The characteristics of acute kidney injury complicated in acute hepatitis A. *Scand J Infect Dis* 2009;41:869-872.
22. Kim SH, Yoon HE, Kim YK, et al. Acute hepatitis A-associated acute renal failure in adults. *Nephron Clin Pract* 2008;109:c127-132.
23. Jung YJ, Kim W, Jeong JB, et al. Clinical features of acute renal failure associated with hepatitis A virus infection. *J Viral Hepat* 2010;17:611-617.
24. Lee KS, Yu JW, Kim JK, et al. Recent changes and clinical characteristics of acute hepatitis A complicated with ARF in Korea. *Hepatology* 2010;52:695A.