

신증후성 출혈열 후에 발생한 Henoch-Schönlein 자반증성 신염과 비골신경 마비

충남대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실²

김의식¹ · 장원익¹ · 정지윤¹ · 정사라¹ · 최대은¹ · 임범진²
나기량¹ · 이강욱¹ · 서광선² · 신영태¹

Henoch-Schönlein Purpura and Peroneal Nerve Palsy after Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

Eui Sik Kim, M.D.¹, Won Ik Jang, M.D.¹, Ji Yoon Jung, M.D.¹, Sarah Chung, M.D.¹
Dae Eun Choi, M.D.¹, Bum Jin Im, M.D.², Ki-Ryang Na, M.D.¹,
Kang Wook Lee, M.D.¹, Kwang Sun Suh, M.D.² and Young-Tai Shin, M.D.¹

Department of Internal Medicine¹ and Pathology²
College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

In the course of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), mild neurological symptoms such as headache, vertigo and nausea are common. Peripheral neuropathy in HFRS is very rare. Henoch-Schönlein purpura (HSP) is an immunologically mediated systemic vasculitis of small blood vessels affecting the skin, gastrointestinal tract, joints and kidneys, predominantly. Neurological complications in HSP include headache, focal cerebral deficit, coma, convulsion, subarachnoid hemorrhage and chorea. Peripheral neuropathy is also very rare. However there was no case report about HSP and peroneal nerve palsy after HFRS. With a brief review of the literature, we report a case of HSP and peroneal nerve palsy following HFRS.

Key Words : Henoch-Schönlein Purpura, Haemorrhagic fever with renal syndrome, Peroneal nerve palsy

서 론

신증후성 출혈열 (hemorrhagic fever with renal syndrome)은 한타바이러스 (Hantavirus)에 의한 급성 전염병으로 주로 출혈성 소인과 급성신부전으로 나타나는 급성 질환이다. 신증후성 출혈열에서 신경계 합병증의 발생율은 13% 정도이며, 대부분 중추신경계 병변이다¹⁾. 가장 흔하게 발생하는 신경학적 증상들은 두통 (97%), 복시 (40%), 그리고 구토 (31%) 등이다²⁾.

신증후성 출혈열에서 말초 신경병증이 보고된 예는 매우 드물며, 신증후성 출혈열과 동반된 가톨릭 신경마비 (abducens nerve palsy)³⁾가 보고된 예가 있었으나, 비골 신경 마비 (peroneal nerve palsy)에 대한 보고는 지금까지 없었다.

비골신경마비는 외상, 압박, 종양, 당뇨 및 혈관염 등에 의하여 발생하는 것으로 알려져 있다. Henoch-Schönlein (H-S) 자반증 환자에서 아직까지 병리기전은 완전하게 밝혀지지 않았다⁴⁾. 또한 신증후성 출혈열과 H-S 자반증성 신염 (Henoch-Schönlein purpura nephritis)이 함께 동반되었던 증례는 지금까지 보고된 바 없었다.

저자들은 최근 신증후성 출혈열을 진단받은 51세 남자 환자에서 임상 경과 중 전형적인 H-S 자반증성 신염 및 비골 신경마비가 함께 동반된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

접수 : 2009년 5월 9일, 승인 : 2009년 6월 22일
책임저자 : 이강욱 대전시 중구 대사동 640
충남대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 042)280-7160, Fax : 042)257-5753
E-mail : kwlee@cnu.ac.kr

증 례

환 자: 최○○, 남자, 51세

주 소: 발열

과거력: 특별히 진단 받은 질환은 없음.

현병력: 환자는 평소 건강하게 지냈으며, 정미소 및 논농사와 소를 사육하는 일을 하였다. 2007년 11월경 입원 일주일 전부터 발생한 발열, 근육통이 지속되어 개인의원에서 시행한 혈액검사상에서 백혈구 증가와 혈소판 감소증이 있어서 전원되었다.

진찰소견: 입원 시 혈압 70/50 mmHg, 맥박 103 회/분, 호흡수 18 회/분, 체온 36.3°C였으며, 의식은 명료하였고, 급성 병색을 보였다. 양안의 결막충혈이 관찰되었다. 경부 림프절 종대나 경정맥 팽대 소견은 없었다. 흉부 청진상 호흡음은 깨끗하였으며, 심장 박동은 규칙적이었다. 복부는 팽대되어 있었고 전반적인 압통이 있었으나 반발통은 없었다. 양측 늑골척추각 부위의 압통이 동반되었다. 양 하지에 함요부종이 관찰되었다. 양측 액와부, 팔오금 부위 및 사타구니 부위에 점상출혈이 관찰되었다.

검사소견: 입원 시 시행한 혈액검사상 백혈구 22,000/mm³, 혈색소 15 g/dL, 혈소판 9,000/mm³ 이었다. 혈액화학검사상 총단백/알부민 4.6/2.6 g/dL, AST/ALT 102/25 IU/L, 총 빌리루빈 1.2 mg/dL, 혈중 혈액요소질소/크레아티닌 35/2.4 mg/dL, 혈당 94 mg/dL, LDH 1,292 IU/L, 칼슘 7.6 mg/dL, 인 3.1 mg/dL, 나트륨 134.4 mEq/L, 칼륨 3.9 mEq/L, 염소 101 mEq/L 이었다. 혈청 크레아티닌산화효소 (CPK) 3,138 U/L (정상범위: 55-170), 크레아티닌산화효소-MB 동종효소 (CK-MB) 12 ng/mL (정상범위: 0-3.6), FDP 40 μg/dL (정상범위: 0-5), fibrinogen 132 mg/dL (정상범위: 200-400)이었다. 적혈구침강반응속도 (ESR)는 2 mm/h, C-반응단백 (CRP)은 2.8 mg/dL이었다. 동맥혈 가스 검사상 pH 7.34, PaCO₂ 29 mmHg, PaO₂ 122 mmHg, HCO₃⁻ 15 mEq/L, O₂ 포화도 99%이었다. 혈액응고 검사상 프로트롬빈 시간은 13.2초 (INR:1.15)였다. 혈청검사상 한타 바이러스 항체는 1:5,120로 양성이었으며, 렙토스피라 항체, 쯔쯔가무시 항체는 모두 음성이었다. 소변 검사 상 요비중 1.01, pH 6.0, 요단백 3+, 요당 2+, 적혈구 many/HPF, 백혈구 1-2/HPF 이었다. HBs 항원 음성, HBs 항체 양성하였고, anti-HCV 항체, anti-HIV, VDRL은 모두 음성이었다. 말초 혈액도말 검사상 혈소판 감소 이외에는 특이소견이 없었다.

방사선학적 소견: 단순 흉부촬영과 단순 복부촬영상에서 특

이 소견은 없었다. 진찰 소견상 복부팽대와 압통이 있어 시행한 복부 전산화단층촬영상에서 양측 신장이 커져 있었고 장과 복부 연조직 부종과 함께 췌장의 부종과 수분저류 소견을 보였다.

치료 및 임상경과: 입원 직후 혈압이 60/40 mmHg으로 감소하여 승압제를 사용하고, 호흡수가 분당 35회로 증가하여 시행한 흉부 단순촬영상 양 폐야에 음영이 증가하였다. 진행하는 폐부종에 의한 호흡곤란으로 기관삽관 후 기계호흡을 시행하였다. 소변량이 하루 280 mL로 감소하여 지속적 정정맥 혈액여과투석 (CVVHDF; PRISMA, Gambro, Sweden) 치료를 시작하였다.

제7병일에 단순흉부 촬영상에 호전을 보여 기계호흡을 중지하고 승압제를 중지하였으나, 무뇨증이 지속되어 일반적 혈액투석으로 전환하여 주 3회 투석을 유지하였다.

제20병일경 소변량이 2,000 mL 이상으로 증가하여 혈액투석을 중단하였으나, 우측 하지의 위약감을 지속적으로 호소하였고, 우측 발의 족부 하강 (foot drop) 증상이 더욱 심해졌다. 이에 대해 시행한 근전도 검사 (Viking Quest, NICOLET, U.S.A.)에서 운동 및 감각 비골 신경의 전도를 보이지 않아 우측 비골 신경 마비로 진단하고 물리 치료를 시행하였다 (Table 1). 당시 시행한 혈액검사상 백혈구 4,180/mm³, 혈색소 6.3 g/dL, 혈소판 37,000/mm³ 이었다. 일반화학검사상에서 혈청 총단백/알부민 6.2/2.7 g/dL, AST/ALT 63/36 IU/L, 총 빌리루빈 3.5 mg/dL, 혈중 혈액요소질소/크레아티닌 119/2.7 mg/dL, 혈당 119 mg/dL, LDH 1,332 IU/L, 칼슘 9.4 mg/dL, 인 5.7mg/dL 이었다. 혈청검사상 FDP 37.9 ug/dL, Fibrinogen 288 mg/dL, 면역글로블린 G/A/M 1061/334/70 mg/dL, C3/C4 114/26 mg/dL 였다. 소변 검사상 요비중 1.01, pH 6.0, 요단백 (1+), 요당 (-), 적혈구 31-35/HPF, 백혈구 1-2/HPF 이고, 단회뇨 단백/크레아티닌 비는 409.5 mg/g 이었다.

입원 40일경 양 하지에 반구진 발진 (maculopapular rash) 모양의 붉은 반점들이 생겨 시행한 피부 조직 검사상에서 백혈구파괴 혈관염 (leukocytoclastic vasculitis)의 양상을 보여 Henoch-Schönlein 자반증으로 진단하였다 (Fig. 1). 환자는 점차 전신부종이 심해지고 소변 검사 상 음성이었던 요단백이 증가되어 24시간 뇨단백 검사상 8,500 mg/day로 나와 신생검을 시행하였다. 당시 혈액화학검사상 총단백/알부민 5.5/2.6 g/dL, AST/ALT 23/36 IU/L, 총 빌리루빈 2.0 mg/dL, 혈중 혈액요소질소/크레아티닌 21/0.9 mg/dL, LDH 671 IU/L, 칼슘 8.4 mg/dL, 인 2.9 mg/dL 이었다. 광학현미경상에서 총 14개의 사구체 중 2개 (14.3%)에서 전체적인 경화가 관찰

Table 1. Results of Nerve Conduction Study. Motor and Sensory Nerve Conduction Velocity Study Revealed no Nerve Conduction of Right Peroneal Nerve Below EDB

<Motor Nerve Conduction>				
Nerve and Segment	Latency Difference (ms)	Amp (mV)	Distance (mm)	Conduction Velocity (m/s)
Post Tibial Motor. R	(3-6.1)	(5.8-32)		(40-62)
AH- Ankle	3.8	5.6	100	
Ankle- popliteal fossa	12.2	5.0	370	44
Peroneal Motor. R	(2.6-6.2)	(2.6-20)		(40-64)
EDB- Ankle	NR	NR	70	
Ankle- B Fibula	NR	NR	300	
B Fibula- A Fibula	NR	NR	100	
<Sensory Nerve Conduction>				
Nerve and Segment	Peak Latency (ms)	Amplitude (μ V)	Conduction Velocity (m/s)	
Superficial Peroneal Sen.R	(2-3.5)	(0-10)	(40-67)	
Ankle-12 Proximal Rt	NR	NR		
Ankle-12 Proximal Lt	2.0	17	61	

Abbreviations : A fibula, above fibula; B fibula, below fibula; AH, abductor hallucis; EDB, extensor digitorum brevis; NR, no response

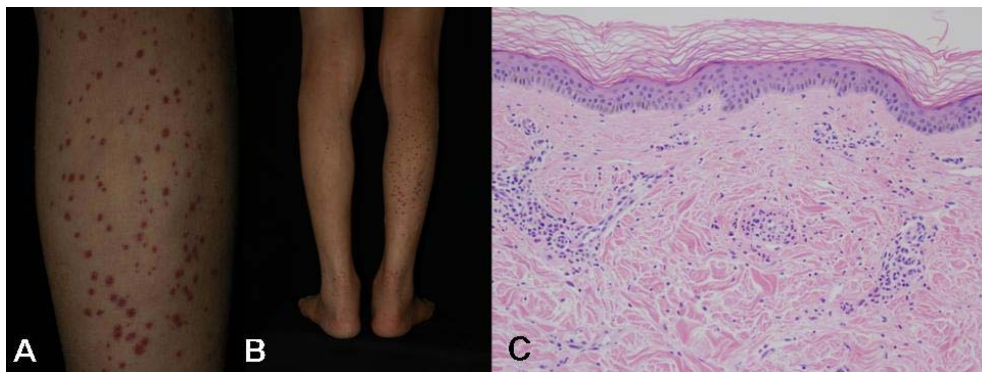


Fig. 1. Palpable maculo-papular rash are noted on both lower leg, on the 40th day of illness (A & B). Images from a skin biopsy show leukocytoclastic vasculitis (C; Magnification, \times 200).

되었고 나머지 사구체에는 호중구 침착을 동반한 미만성 모세혈관내 증식성 사구체 신염의 소견을 보였다. 면역형광검사에서 미만성의 면역글로블린 A의 침착이 관찰되어 H-S 자반증성 신염 (Henoch-Schönlein Purpura nephritis, class IIB)으로 진단되었다 (Fig. 2).

환자는 프레드니솔론과 시클로포스파미드로 치료받으며 외래 추적관찰 중이며, 치료 7개월경 혈청 알부민치는 4.0 g/dL로 정상치로 회복되었으며, 치료 11개월째 요검사상 단백뇨는 사라졌다. 치료 후 14개월째 요검사상 단백뇨는 없었고, 족부 하강은 완전하지는 않지만 계단은 혼자서 오르내릴 수 있을 정도로 회복되었다.

고 찰

1990년 이전에는 국내에서 해마다 약 1000여명의 신증후성 출혈열 환자가 입원치료를 받아 왔으나, 1991년부터 예방접종을 시작하였으며, 이후 1995년부터는 환자수가 700명 이하로 점차 감소되고 있다⁵⁾. 최근에는 매년 입원 환자수가 100-300명 정도까지 감소하였다⁶⁾. 사망률은 과거 15% 내외로 높았으나, 최근 들어서 투석 등 적절한 치료를 통하여 5% 미만으로 점차 감소되었다. 질환의 경과 중 출혈성 경향에 의한 합병증이 발생할 수 있으나 대부분 후유증 없이 회복된다.

한타바이러스 감염의 주된 병인은 광범위한 혈관의 손상으로

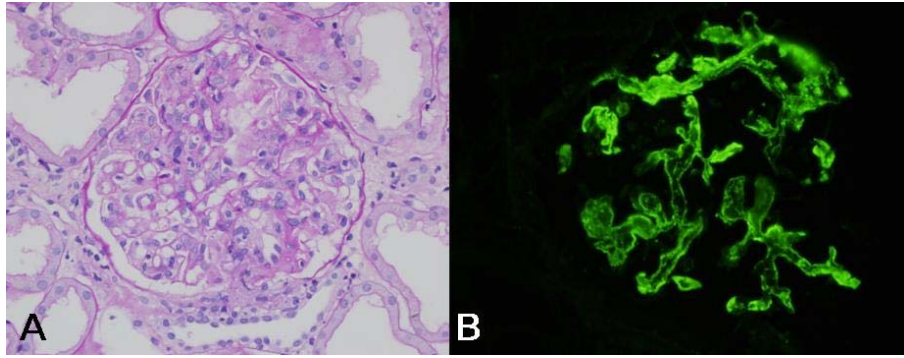


Fig. 2. Images from a renal biopsy show (A) diffuse proliferation of mesangial cells and matrix with infiltrating neutrophils (PAS stain) and (B) granular staining for IgA in mesangial regions and segmentally along capillary walls (A & B; Magnification, $\times 400$).

알려져 있고⁷⁾, 직접적인 바이러스의 침입, 복제 및 세포파괴 또는 면역 체계의 활성화를 통해 혈관의 손상을 야기한다고 알려져 있다⁸⁾.

신증후성 출혈열의 중추신경계 합병증은 12.7%에서 나타나며, 경련이 8.6%, 뇌졸중이 3.3%, 정신증이 1.0% 순으로 호발한다. 경련은 주로 펌프기와 이노기 초기에 나타나고, 모두 대발작의 양상이며, 항경련제에 양호하게 반응하는데, 원인은 고혈압성 뇌증, 요독성 뇌증, 뇌부종, 국소적 뇌출혈 등을 생각할 수 있으나, 확실한 기전은 아직 밝혀지지 않았다¹⁾. 그 외에 보고된 신경계 합병증은 급성 횡단성 척수염과 가톨릭 신경마비가 있다^{3, 9)}. 근골격계의 합병증으로 약 50% 정도의 환자에서 질환의 경과 중에 근육통과 요통을 호소한다¹⁰⁾.

신증후성 출혈열에서 말초 신경계 합병증에 대한 보고는 매우 드물며, 대퇴 구획 증후군과 동반된 양측 좌골 신경병증에 대한 보고가 있다¹¹⁾. Yao 등¹²⁾은 Hantaan virus가 신증후성 출혈열 환자의 뇌척수액에 존재한다고 보고하면서, 독소 또는 대사물질이 신경에 염증을 일으켜 신경손상 또는 혈관에 허혈성 손상을 유발한다고 보고하였다. 그러나 Alexeyev 등²⁾은 신증후성 출혈열 환자에서 신기능의 저하와 신경학적 증상은 관계가 없다고 보고하여 기전에 대한 명확한 견해는 없다.

족부 하강은 발의 신전근 (extensor muscle) 약화로 발생한 증상을 일컫는다. 이의 가장 흔한 원인은 비골 신경마비이며 이는 외상, 압박, 오랫동안 무릎을 꿇는 습관, 종양 및 당뇨 및 혈관염에 의한 신경염으로 인하여 유발될 수 있다¹³⁾. 신증후성 출혈열의 신경병증 기전에 대한 논란의 여지가 있다. 혈관염에 의한 경색이나 출혈성향에 의한 혈종이 신경병증을 유발했을 수 있으나, 이에 대한 명확한 근거는 없었다.

H-S 자반증은 촉진성 자반, 관절통, 혈뇨, 복부통증 및 위장

관 증상 등을 나타내는 전신질환으로 면역복합체가 혈관에 침착하여 생기는 혈관염으로 알려져 있다. 주된 병리학적 병변은 염증세포 침윤을 동반한 혈관염으로 피부병변은 백혈구과피 혈관염 (leukocytoclastic vasculitis)의 양상을 띠며, 신장조직 검사상에서는 면역글로블린 A의 메산지움 침착을 보인다. 이런 면역복합체 형성과 침착이 H-S 자반증의 증상들을 일으키는 중요한 병태생리이다. H-S 자반증을 유발하는 원인은 불분명하지만, 세균 바이러스 감염증, 혈청병, 살충제 등의 화학물질, 아스피린, 항생제 등의 여러 약물, 자가면역 질환, 만성 B형 및 C형 간염, 악성종양 등이 H-S 자반증의 발병과 연관된 선행요인들로 알려져 왔다¹⁴⁾.

지금까지 드물지만 H-S 자반증과 동반된 말초 신경병증에 대한 몇몇 보고가 있었다¹⁵⁻¹⁷⁾. H-S 자반증이 발생한 환자에서의 치료경과중 비골 신경마비에 의한 족부 하강을 프레드니솔론과 시클로포스파미드로 치료하여 호전된 증례보고가 있다¹⁸⁾. 그리고 H-S 자반증으로 진단한 소아에서 족부 하강이 발생한 경우로 근전도상에서 뒤정강신경 (posterior tibial nerve)의 단일신경염으로 진단하고 스테로이드 치료를 시행하여 호전되었다¹⁵⁾. Belman 등¹⁶⁾은 H-S 자반증으로 진단받은 3가지 증례에서 발생한 신경학적인 증상으로 좌측 반맹 (hemianopsia) 및 좌측 반부전마비 (hemiparesis) 그리고 일시적인 우측 하지 위약감을 호소한 3가지의 증례를 통해 혈관염으로 인한 신경계 증상을 확인하였다. 그리고 Guillain-Barré 증후군과 동반된 증례¹⁷⁾ 등이 있었다.

본 증례에서는 신증후성 출혈열 진단 하에 보존적 치료로 호전을 보이던 중 비골 신경마비가 나타난 예이다. 근전도 검사를 통하여 비골신경에 국한된 마비였다. 본 증례에서는 비골신경마비가 H-S 자반증과 연관되어 있을 것으로 생각할 수 있으나,

조직학적인 확진이 되지 못하였고, 증환자실 치료과정 중에 억제 대 사용에 의한 합병증 가능성도 배제할 수 없다. 신증후성 출혈열에서 H-S 자반증성 신염이 동반된 증례보고가 없어 우연하게 병발된 것인지 인과관계가 있는지는 분명하지 않았다. 하지만 신증후성 출혈열 후에 H-S 자반증성 신염, 비골신경마비가 발생한 예가 없었고 이후 효과적으로 치료한 경험을 하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Koh CS, Lee MH, Cho BY: A clinical observations of complications in korean hemorrhagic fever. *Korean J Med* 22:22-30, 1979
- 2) Alexeyev OA, Morozov VG: Neurological manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus: review of 811 cases. *Clin Infect Dis* 20:255-258, 1995
- 3) Lee EY, Choi SO, Choi GB, Kang DH, Yoon KI: Isolated abducens nerve palsy as a complication of haemorrhagic fever with renal syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 13:2113-2114, 1998
- 4) Kwon EH, Kim SJ, Na MA, Jung YS, Lee DW, Lee SB, Kwak IS: A clinicopathological study of the adult Henoch-Schönlein purpura. *Korean J Med* 65:323-334, 2003
- 5) Woo YD, Park SW, Kang JM, Woo JH, Lee HW: Seroepidemiologic survey of haemorrhagic fever with renal syndrome from 1994 till 2000. *Journal of Bacteriology and Virology* 31:193-198, 2001
- 6) Baek LJ, Kariwa H, Lokugamage K, Yoshimatsu K, Arikawa J, Takashima I, Kang JI, Moon SS, Chung SY, Kim EJ, Kang HJ, Song KJ, Klein TA, Yanagihara R, Song JW: Soochong virus: an antigenically and genetically distinct hantavirus isolated from Apodemus peninsulae in Korea. *J Med Virol* 78:290-297, 2006
- 7) Papadimitriou M: Hantavirus nephropathy. *Kidney Int* 48:887-902, 1995
- 8) Pensiero MN, Sharefkin JB, Dieffenbach CW, Hay J: Hantaan virus infection of human endothelial cells. *J Virol* 66:5929-5936, 1992
- 9) Kim MJ, Choi JS, Lee HK, Hyun JH: Acute transverse myelitis complicated in Korean hemorrhagic fever: a case report and review of the literature. *Korean J Intern Med* 1:126-129, 1986
- 10) 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* 19:70-76, 2000
- 11) Cheon KI, Eo SJ, Park MY, Choi SJ, Kim JK, Hwang SD, Seok H: A case of gluteal compartment syndrome in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Korean J Med* 71:1054-1059, 2006
- 12) Yao ZO, Yang WS, Zhang WB, Bai XF: The distribution and duration of hantaan virus in the body fluids of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 160:218-224, 1989
- 13) Stewart JD: Foot drop: where, why and what to do? *Pract Neurol* 8:158-169, 2008
- 14) Szer IS: Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 6:25-31, 1994
- 15) Bulun A, Topaloglu R, Duzova A, Saatci I, Besbas N, Bakkaloglu A: Ataxia and peripheral neuropathy: rare manifestations in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 16:1139-1141, 2001
- 16) Belman AL, Leicher CR, Moshé SL, Mezey AP: Neurologic manifestations of Schoenlein-Henoch purpura: report of three cases and review of the literature. *Pediatrics* 75:687-692, 1985
- 17) Moreau BA, Schuller E, Georges B: Association of Guillain-Barré syndrome and Henoch-Schönlein purpura: is immunoglobulin a responsible for the neurologic syndrome? *Am J Med Sci* 296:198-201, 1988
- 18) Amini M, Najafi I, Ganji MR, Hakemi MS, Nouri M: Foot-drop: an unusual complaint in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 24:219-220, 2009