

流行性 出血熱患者의 Radio Renogram

서울大學校 醫科大學 內科學教室

<指導：李文鎬 教授>

金 明 宰

=Abstract=

¹³¹I-O-Iodohippurate Renogram in Epidemic Hemorrhagic Fever

Myung Jae Kim, M.D.

Dept. of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul Nat. Univ.

(Director: Prof. Munho Lee, M.D.)

¹³¹I-labeled-O-iodohippurate renograms in 15 cases of epidemic hemorrhagic fever(E.H. fever)during oliguric, diuretic and convalescent phase were analysed quantitatively and qualitatively, namely by its configuration, Tmax T 1/2 and renal index of Hirakawa.

The results were as following:

- 1) Changes on the renograms in E.H. fever showed simultaneous bilateral renal impairment.
- 2) The characteristic configurations of renogram in the oliguric phase were:
 - ① Moderately decreased absolute amplitude of initial spike.
 - ② Continuous rising second slope.
 - ③ No appearance of terminal descent.

Those were most likely to those of renograms in acute ureteral obstruction or acute dehydration state.

- 3) During the diuretic phase, the renogram showed the point of maximal amplitude, but the steepness of 2nd slope was markedly decreased.

The appearance of terminal descents was observed with unusually high amplitude despite of the tremendously large amount of urinary output during this phase.

- 4) In convalescence, the renograms were essentially normal in configuration, but the renal index of Hirakawa was not recovered until this phase.
- 5) Renograms in E.H. fever showed the characteristic patterns in each phase of its clinical course.
- 6) ¹³¹I-OIH-Renogram might be an useful method for the evaluation of renal function in E.H. fever during its course.

1. 緒 論

流行性出血熱(以下 E.H.F.라고 略함)은 全般的인 毛細血管損傷을 主病變으로 하는 特異한 疾患이며 韓國을 包含한 滿洲, 시베리아 等の 東北亞細亞地域에서 發生되는 virus性 疾患으로서 일찌기 蘇聯 및 日本學者들에 依하여 病原體, 感染經路 및 病理學的變化에 대한 研究가 發表된 바 있다.

이 疾病은 4月에서 6月에 이르는 春期 및 9月에서

11月에 걸친 秋期の 兩流行期를 가지며 그外 期間에는 散發的인 發生을 보인다. 韓國에서는 主로 軍事分界線을 中心으로 하는 서울北方地域에만 發生하는 것으로 알려져 왔으나^{27,28,29} 近者에는 漢江 以南地域에서도 發生例가 報告되고 있다.^{15,19}

이 E.H.F.의 潛伏期는 보통 12~16日이고 極端의 境遇 9~35日인 때도 있으며 臨床經過는 大體로 1) 發熱期, 2) 低血壓期, 3) 乏尿期, 4) 利尿期 및 5) 回復期의 5病期로 區分되며 死亡率은 5~15%²⁶로 低血壓期,

乏尿期 및 利尿期에 똑같은 死亡率을 보여준다.

流行性出血熱의 主된 病理學的所見은 右心室, 腎髓質, 腎盂, 胃腸管의 粘膜下, 下垂體前葉, 腎周圍 및 副腎周圍組織을 包含한 後腹膜腔, 皮膚 및 肺 등의 諸臟器內에 顯著한 出血, 下垂體前葉 및 腎髓質 등에서 觀察되는 非特異性이며 限局性 或은 焦點性인 凝固性壞死及 程度의 差異를 가진 全身 各臟器의 退行性變化를 들 수 있다. ²²⁻²⁶⁾

臨牀的으로 腎이 侵犯된 것을 蛋白尿로 쉽게 알 수 있으며 그外 窒素血症(azotemia), 乏尿, 等張尿, 低比重尿, 肉眼 또는 顯微鏡의 血尿, 圓筒尿 등을 觀察함으로써 알 수 있다.

腎機能이 損傷되는 가장 重要한 原因은 腎毛細血管의 收縮이나 痙攣이 流行性出血熱의 初期에 觀察되는 腎細尿管의 壞死에 重要한 役割을 할 것으로 믿어지고 있다. ²⁶⁾ 또한 全般的인 毛細血管의 擴張 및 透過性增大에 依한 血漿量의 減少가 作用하리라고 보며 低血壓도 補助의 因子로 作用할 것으로 믿고 있다. ^{24, 36)}

放射性同位元素를 利用한 renogram 은 1955年 Block²⁾에 依하여 Urokon-I¹³¹을 써서 最初로 試圖되었으나 特徵的인 追跡曲線을 形成치 못하므로 그後 Miokon, Hypaque 등이 使用되었다. 그러나 이들은 排出時間이 短點을 갖고 있었다. 그後 ¹³¹I-iodopyracet (Diodrast)가 代置使用되었으나 投與量의 10~15%가 肝을 通하여 體外로 排出되는 까닭에 右側腎의 放射能이 正常以上으로 높게 나타나 假陽性(false positive)의 結果를 얻게될 可能性이 적지 않은 缺點이 있다.

이와 같은 缺點을 解決한 것이 I¹³¹-orthoiodohippurate (¹³¹I-OIH)로 1960年 Nordyke⁵⁾ 등이 처음으로 使用한 後 널리 臨牀的으로 利用되고 있다. ¹³¹I-OIH는 腎細尿管細胞를 通하여 體外로 迅速히 排出되면서 時間經過에 따라 renogram에 特徵的 追跡曲線을 呈示하여 腎機能을 잘 反影하여 준다.

Renogram 은 試藥 注入後 約 12秒內에 거의 垂直으로 上昇하여 30秒 乃至 1分內에 所謂 "A"點(Fig. 1)에 到達하는 "initial spike" 또는 "vascular phase"와 그後 徐徐히 上昇하여 2~7分에 "B"點에 到達하는 (Tmax) 所謂 "functional," "secretory" 또는 "accumulating phase"라 稱하는 "secondary phase"에 이르고, 그後 다시 下降하는 "evacuation" 혹은 "excretory phase"라고 불리우는 "terminal descent"를 갖는 特徵的 曲線을 그린다. terminal descent는 正常에서는 急速한 下降을 보여 下降始作後 約 5分內에 B點에서의 放射能의 1/2에 到達하고 (T1/2) 注射後 約 15分頃에는 plateau를 形成하여 約 1時間後에 放射能의 消失을 보여 준다.

보통 initial spike의 높이는 腎血管容積과 腎周圍血管

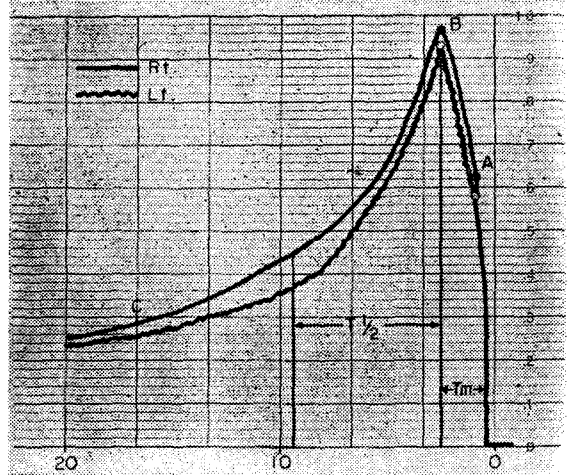


Fig. 1. Normal ¹³¹I-OIH renogram.

Height of A: Initial phase. Slope from A to B: Secretory phase. Slope from B to C: Excretory phase.

內의 放射性活動도와도 有關하다고 한다. Secretory phase는 細尿管細胞內에 축적된 放射性同位元素의 量과 關係있다고 생각되고 腎의 ERPF를 나타낸다고 主張하는 學者¹⁷⁾도 있으며, 다른 學者⁹⁾는 腎細尿管內의 尿속에 排泄된 ¹³¹I의 放射能도 이 曲線에 影響을 준다는 것을 動物實驗으로 밝히고 있다. B點에 이르는 時間은 追跡子가 腎細尿管細胞로 移行하는 程度와 有關하다고 한다. ¹⁷⁾

terminal descent는 大部分의 境遇 尿의 體外 流出率과 關係한다고 한다.

上述한 바와 같이 radio-renogram은 比較的 正確히 腎機能을 表示해 주며 術式이 簡單하여 容易하게 施行할 수 있으며 이에 關한 報告는 적지않다. 그러나 腎機能障礙가 主病變인 E.H.F.患者에서 各期別로 나타나는 病變을 renogram을 使用하여 觀察한 研究는 거의 없으며 著者는 ¹³¹I-OIH-renogram을 使用하여 各期別 E.H.F.를 觀察한 바 있어 이에 報告하는 바이다.

2. 檢査方法 및 檢査對象

1966年 가을 및 1967年 봄에 流行한 流行性出血熱患者로서 서울大學病院 內科에 入院한者中 15例에서 各病期別로 ¹³¹I-OIH-renogram을 施行하였다. 特히 5例中 6例에서는 乏尿期, 利尿期 및 回復期의 各期에 經時的 檢査를 實施하였으며, 乏尿期에 檢査한 것이 9名, 利尿期에는 10例에서 12回의 renogram이 施行되고, 回復期에서는 9例에서 施行되고 그中 2例는 2回의 檢査를 施行하였다.

本疾患의 早期診斷이 어렵고 同時에 發生地域이 比較的 遠距離인 關係로 全患者가 發熱期를 지나서 入院한 患者였고 1例만이 수시간의 低血壓期를 入院前에 經驗한 患者였던 關係로 本檢査對象患者들의 發熱期 및 低血壓期의 renogram은 觀察할 수 없었다.

檢査에는 Nuclear Chicago 製의 1 inch NaI crystal을 使用한 dual retometer (model No. 8732)를 가진 detector system을 使用하고 range는 10,000 c.p.m., time constant는 1 sec., 幅 11.4 cm의 檢査紙로 速度는 12 inch/hr.로 하였다. 患者는 앉은 姿勢에서 7~10 μ c의 ¹³¹I-OIH를 前肘靜脈에 注入하였다.

Renogram은 20分間 記錄하였다. renogram의 分析은 定性的方法과 定量的方法이 여러 學者들에 依하여 報告되고 있으나 完全하고 滿足할만한 絶對的 分析方法은 없다.¹⁴⁾

分析上 가장 큰 難點은 同一對象에서 똑같은 條件下에서 施行하더라도 各期의 絶對的 amplitude의 再現性이 없^{8,11)} 分析值를 各個腎에서 絶對值로 얻는 것은 不可能한 것으로 되어 있다. 即 renogram의 形像은 같으나 A나 B點의 높이등은 檢査時마다 變化하고 있다. 따라서 renogram은 同時에 施行한 두 腎의 機能을 比較하는데 가장 큰 有用性이 있는 것으로 되어있다.⁵⁾ 따라서 本檢査에서도 renogram의 定性分析을 主로 하고 Tobe¹⁴⁾의 方法에 의한 Tmax와 T 1/2 (Fig. 1)을 測定하여 보았다.

또한 相對的比較가 可能한 Hirakawa¹¹⁾의 renal index를 求하여 各期의 renogram이 腎機能을 反映한 媒介變數로 利用하였다.

3. 檢査成績

(1) 乏尿期: 乏尿期는 Fig. 2에서 보는 바와 같은 모

양의 renogram을 9名의 患者의 乏尿期에서 例外없이 觀察할 수 있었다.

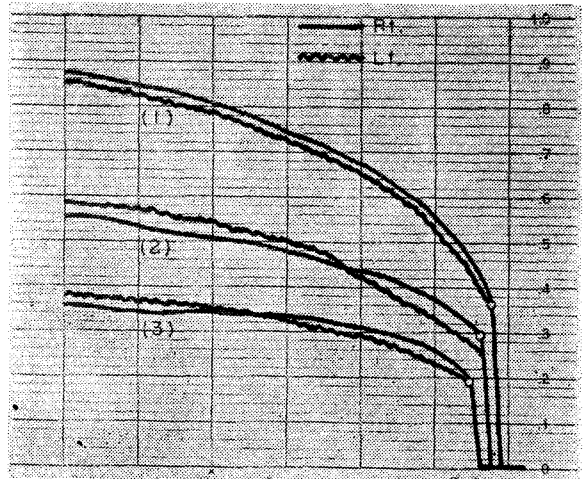


Fig. 2. ¹³¹I-OIH renogram in oliguric phase of E.H. fever.

(1): No. 5, S.H.J. (2): No. 7, K.O.S. (3): No. 4, H.Y.W.

즉 약간 낮게 보이는 initial spike 後에 계속적인 上昇을 나타내는 傾斜를 보여주며 이와 같은 傾向은 renogram을 記錄한 20分間 繼續上昇함을 볼 수 있고 急性脫水나 急性尿管閉塞時의 形像^{6,13)}과 같은 pattern을 나타내고 있다. Table 1에서와 같이 B點에 이르는 時間인 Tmax는 거의 0으로 全 renogram에서 測定不可能하였고 測定이 可能했던 2個의 renogram도 曲線의 끝에만 變했을뿐 계속 上昇을 보였다.

乏尿期 renogram上의 變化는 全 乏尿期 renogram에서 똑같이 나타남을 보았다.

著者³⁹⁾들은 1965年과 1966年에 本大學 放射性同位元素診療室에서 얻은 380餘對의 正常 및 各種 腎疾患의

Table 1.

Various data in oliguric phase

No.	Name	Days of illness	Proteinuria	B.U.N. (mg %)	Urine volume (L/24hr)	Tmax (min)		T 1/2 (min)		Hirakawa R.I.	
						Rt.	Lt.	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.
1	Y. Y. T.	8	卄	90.0	0.50	—	—	—	—	0.25	0.15
2	C. H. M.	7	卄	60.5	0.60	—	—	—	—	0.32	0.17
3	R. S. H.	10	卄	48.0	0.70	3	—	—	—	0.16	0.03
4	H. Y. W.	6	卄	80.0	0.50	6.5	—	—	—	0.10	0.16
5	S. H. J.	8	卄	29.0	0.80	—	—	—	—	0.24	0.39
6	J. S. H.	8	卄	88.5	0.45	—	—	—	—	0.12	0.20
7	K. O. S.	7	卄	64.0	0.53	—	—	—	—	0.31	0.25
8	R. H. K.	10	卄	79.0	0.40	—	—	—	—	0.01	0.12
9	C. J. C.	9	卄	61.5	0.40	—	—	—	—	0.44	0.34
										0.18	0.16

—: No appearance after 20 min.

renogram 을 여러 學者들의 定性分析方法을 利用하여 平均值를 求하고 各方法의 妥當度를 比較하여 報告한 바 있으며 Tobe 氏 方法¹⁴⁾의 韓國正常人的 Tmax 및 T 1/2 은 各各 다음과 같았다.

Tmax: 3.1±0.8 min T 1/2: 6.2±1.3 min

또한 Hirakawa 氏의 renal index 는 Hirakawa 氏의 値와 別差없었다. Hirakawa 氏는 正常値를 0.61±0.06 이라고 하였다.

Tmax 와 T 1/2 은 測定이 不可能했고 Hirakawa 氏의 renal index 는 B 點의 決定이 不可能하므로 測定不能이나 便宜上 얻은 renogram 에서 最高點을 잡아 計算하였으며 그 結果는 Table 1에서 보는 바와 같이 右側이 平均 0.18, 左側이 平均 0.16 으로 正常値^{11, 39)}에서 크게 벗어났다.

(2) 利尿期: 著者는 便宜上 1日 尿量이 1,500 cc 를 넘기 始作한 날로부터 利尿期로 定하고 利尿期는 始作日로부터 10日까지로 잡고 觀察하였다.

利尿期의 renogram 은 Fig. 3에서 보는 것과 같이 initial spike 後에 完만한 曲線의 secretory phase 가 나타나고 乏尿期에서와 같은 계속적 上昇은 없고 B 點의 出現과 excretory phase 가 몇例를 除하고는 稀히하게 나타나 남이 特徵이었다.

Fig. 3에 圖示된 것은 여러 患者의 것을 經時的으로 配列하여 본 것으로 利尿始作後 7日乃至 8日의 renogram 에서는 excretory phase 의 出現을 뚜렷이 認知할 수 있다. 그러나 傾斜는 相當히 完滿하고 20分까지도 T 1/2 은 測定이 不可能하다. 腎機能의 回復는 兩側 거의 같은 程度로 이루어 지는듯 보이나 利尿期 第5日에 얻은 renogram 은 左右腎의 回復速度가 若干 다른듯한

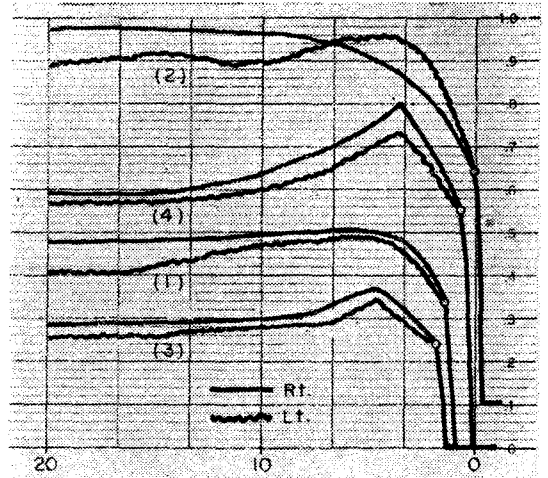


Fig. 3. ¹³¹I-OIH renogram in diuretic phase of E.H. fever.

(1): Diuresis 3rd day. (2): Diuresis 5th day.
(3): Diuresis 7th day. (4): Diuresis 8th day.

結果를 보여주고 있다.

T 1/2 은 20分以上이 大部分이고 1時間以上 걸릴 것으로 생각된다 (Table II).

이 stage의 Hirakawa 氏의 renal index 는 正常値에서 크게 벗어나 左右腎 모두 平均 約 0.61으로 乏尿期와 別差가 없었다.

(3) 回復期: 實際로 E.H.F.에서 利尿와 低比重尿는 數週乃至 數個月 繼續되므로 利尿期와 回復期를 區分하기는 容易치 않으나 患者의 快癒感의 增高 및 다른 臨床所見 例컨대 (B.U.N.), 電解質, 蛋白尿 및 尿比重

Table 2. Various data in diuretic pasc

No.	Name	Days of Illness	Days of Diuresis	Prot.	B.U.N. (mg %)	S. G.	Urine Volume (L/24hr)	Tmax (min)		T1/2 (min)		Excretory phase appearance		Hirakawa R.I.	
								Rt.	Lt.	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.
1	Y.Y.T.	13	5	+	60.3	1.011	3.5	6	6	—	—	—	—	0.12	0.05
		22	9	±	12.3	1.010	4.1	3	3	—	—	±	±	0.14	0.12
2	C.H.M.	10	3	+	13.6	1.012	2.4	3.5	3	—	—	±	±	0.09	0.12
5	S.H.J.	15	4	+	17.7	1.012	3.7	4.5	5	—	—	+	+	0.28	0.31
6	J.S.H.	15	3	+	100.0	1.013	2.8	4.5	2.5	—	—	—	—	0.14	0.08
		21	9	±	24.5	1.011	2.5	3	4	—	—	±	±	0.22	0.14
7	K.O.S.	12	4	+	58.5	1.010	2.7	7	4.6	—	—	—	+	0.11	0.14
8	R.H.K.	16	3	+	53.2	1.011	2.9	9	6.5	—	—	—	—	0.08	0.09
10	L.K.H.	15	4	卍	30.2	1.010	2.5	4.5	3.5	—	17	—	+	0.34	0.46
11	R.E.J.	20	4	+	103.0	1.014	1.5	5	6	—	—	±	—	0.26	0.15
13	S.S.O.	21	7	+	60.0	1.010	4.2	6	—	—	—	±	—	0.06	0.12
14	P.Y.H.	19	8	+	76.0	1.007	5.2	4	3.5	—	—	—	—	0.05	0.09
													mean	0.16	0.16

Table 3. Various data in convalescence

No.	Name	Days of Illness	Days of Diuresis	Prot.	B.U.N. (mg %)	S. G.	Urine Vol. (L/24 hr)		T max		T 1/2		Phase C appearance		Hirakawa R.I.	
							Rt.	Lt.	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.		
1	Y. Y. T.	30	17	—	10.7	1.012	3.0	3	3	13	10	+	+	0.23	0.27	
2	C. H. M.	18	11	—	9.6	1.010	3.0	2.5	3	12	11	+	+	0.41	0.50	
3	R. S. H.	24	11	—	17.3	1.013	5.3	2	3	21	20	+	+	0.26	0.29	
6	J. S. H.	29	17	—	8.1	1.020	4.0	2.5	2.5	12	12	+	+	0.59	0.61	
7	K. O. S.	19	11	—	10.3	1.009	2.6	7	7	—	—	+	—	0.38	0.38	
12	P. K. S.	27	15	—	8.4	1.012	2.9	3	3.5	—	—	+	+	0.15	0.26	
13	S. S. O.	25	11	+	37.0	1.010	2.3	2.5	3	—	—	±	±	0.18	0.10	
		36	22	—	26.6	1.014	1.5	1.5	2	—	—	+	+	0.31	0.34	
14	P. Y. H.	24	13	±	23.7	1.007	5.4	3	3	—	—	+	+	0.25	0.22	
		29	18	—	13.3	1.012	5.6	3	3	12	13	+	+	0.45	0.35	
15	L. K. Y.	24	15	—	16.5	1.013	2.7	2.5	2	9	10	+	+	0.44	0.26	
Mean														0.34	0.33	

等의 好轉이 始作될 때 回復期에 들어갔다고 보겠으며 著者는 分類의 便宜上 利尿始作後 第11日 부터를 回復期로 定하였다.

回復期 renogram 上의 特徵은 initial spike, secretory phase 및 excretory phase 의 區分이 뚜렷해지고 正常 renogram 과 別差 없는 形像을 보여준다 A 點에서 B 點에 이르는 所謂 slope B가 相當히 完滿하고 excretory phase 의 끝때도 完滿하여 (Fig. 4) T 1/2이 正常보다 約 2倍以上 延長됨을 알 수 있다(Table 3).

Renal index 도 相當히 好轉하여 乏尿期나 利尿期와

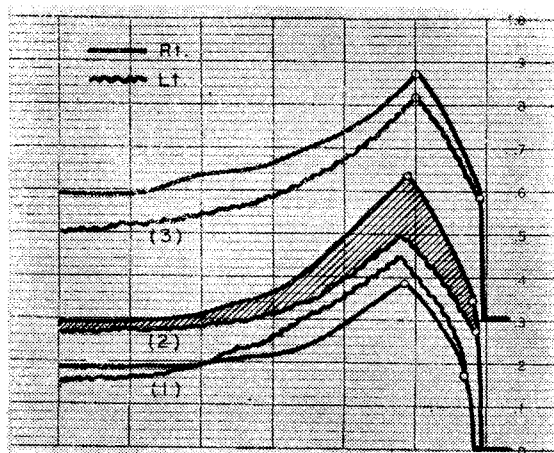


Fig. 4. ¹³¹I-OIH renogram in convalescent phase of E.H. fever.

- (1) Diuresis 11st. day (1st. Convalesc.)
- (2) Diuresis 15th day (5th. Convalesc.)
- (3) Diuresis 17th day (7th. Convalesc.)

큰 差를 보이되(0.34~0.33) 아직도 正常値와는 큰 差異를 볼 수 있었다(Table 3).

患者의 檢査所見으로 尿의 濃縮能力의 缺如 및 殘存하는 窒素物質의 血中蓄積, 尿量過多를 볼 수 있었으나 患者의 自覺症狀은 完全回復되어 大部分 患者가 退院을 自請하여 끝까지 完全回復을 觀察할 수 없었다.

症例報告

症例 1 : (Case No. 1. Y. Y. T.) 男子 52 歲.

52 歲의 農夫로 1966 年 11 月 26 日 廣範圍한 腹痛, 腰痛, 嘔逆을 主訴로 內科에 入院하였다. 患者가 진술한 病歷에 依하면 11 月 20 日에 惡寒, 發熱, 關節痛을 經驗하고 約 3 日後 嘔逆, 嘔吐, 血尿 및 鼻出血이 있었다고 한다. 臍周圍에 甚한 腹痛을 同時에 호소하였고 腰痛도 甚했다고 한다. 尿量의 減少나 眩氣症 또는 意識不明狀態는 入院時까지 經驗치 못하였다고 한다. 入院時 體溫은 38.2°C 였고 血壓은 120/70 mmHg 였다.

入院時 理學檢査所見으로는 患者는 피로해 보이기는 하였으나 脫水症은 없었고 結膜의 斑點狀出血과 充血 및 腹部의 壓痛外에는 特異所見은 없었고 入院 24 時間 동안의 尿量은 30 cc 程度로 患者는 乏尿期에 入院했음을 알았다. 入院 第 3 日(發病後 8 日)에 第 1 次의 renogram 을 施行하였는데 이날의 尿量은 500 cc 였고 renogram 은 典型的인 乏尿期型으로 secretory phase 의 極大點을 20 分까지도 잡을 수 없었고 계속 상승하는 曲線을 보였으며 excretory phase 는 觀察할 수 없었다 (Fig. 5의 (1) 및 Table 1의 case No. 1).

第 9 病日인 入院 第 4 日에 利尿가 始作되었고 利尿期 第 5 日(第 14 病日)에 두번째 renogram 을 施行하였는바

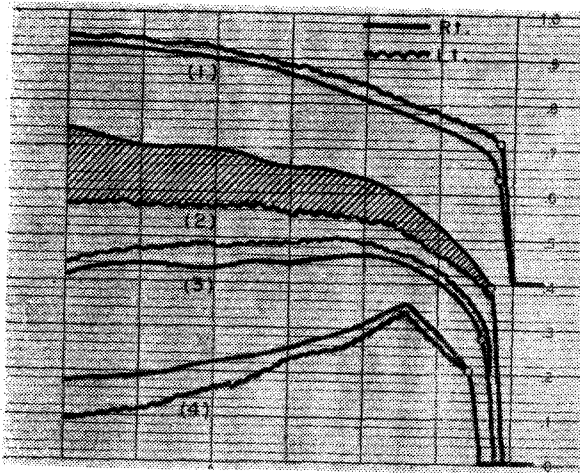


Fig. 5. Serial renograms in case No. 1.

- (1) : Oliguric phase (8th day of illness)
- (2) : Diuretic phase (13rd day of illness)
- (3) : Diuretic phase (22nd day of illness)
- (4) : Convalescent phase (30th day of illness)

완만하나마 secretory phase의 極大點이 나타나고 excretory phase는 如前히 없으며 左側 renogram은 極大點(B點)을 지나자 곧 plateau를 形成한 것을 볼 수 있다(Fig. 5의 (2)).

發病後 22日째인 第9利尿日에 施行한 세번째 renogram은 完만한 물매의 不確實한 excretory phase가 左右 兩側에 같은 程度로 나타나는 것을 볼 수 있고(Fig. 5의 (3)), 利尿始作後 17日만에 찍은 回復期의 renogram은 特徵的 追跡曲線을 나타내어 正常型에 가까우나 曲線의 물매가 完만하다. 이들 經時的 renogram과 Table 1, 2, 3의 다른 data를 比較하여 보면 腎機能의 漸次的 回復이 renogram과 잘맞는 것을 볼 수 있다.

renal index는 乏尿期에 보다 利尿期에 더 낮은 값을 보이는데 이는 前述한 바와 같이 乏尿期의 極大點을 任意選定한 結果로 생각된다. 回復期의 renal index는 乏尿期 및 利尿期보다는 훨씬 큰 값을 보이나 아직도 정상치에는 크게 未達하고 있다.

回復期 renogram (Fig. 5의 (4))을 實施했을 때의 患者의 一般狀態는 急速한 好轉을 보였었고 單只 尿量이 1日 3,000 cc 程度로 많고 比重이 1,012로 낮은 것만 볼 수 있었다.

症例 2 : (Case No. 6. J.S.H.) 男子, 46歲.

京畿道 坡州에 사는 商人으로 1966年 9月20日 彌漫性腹痛, 泄瀉, 食後嘔吐等을 主訴로 內科에 入院하였다. 이런 症狀들은 入院 3日전에 始作되었다고 한다.

入院 約 4日전에 微熱을 經驗하고 3日前부터 腹痛을 느꼈는데 이 痛症은 黑色의 水性泄瀉로 輕減되고 다시 일어나서 泄瀉로 輕減되는 反復되는 經過를 20餘回

經驗했다고 한다. 그러면서 嘔吐가 始作되었고 體溫은 40°C 까지 올랐었다. 入院當時 患者는 急性疾患患者의 外見을 呈示하고 體溫은 36.5°C였으며, 無尿狀態로 血壓은 110/90 mmHg였다.

理學的 檢査에 依하면 甚한 結膜充血을 볼 수 있었으나 皮膚, 口蓋粘膜 등에서 出血痕跡은 發見되지 않았다.

腹部에서 轉位濁音이 認知되었다. 第6病日에 첫번째 renogram을 施行하였는데 當時血壓은 130/100 mmHg, 尿量은 500 cc였다 (Fig. 6의 (1) 및 Table 1의 case No. 6).

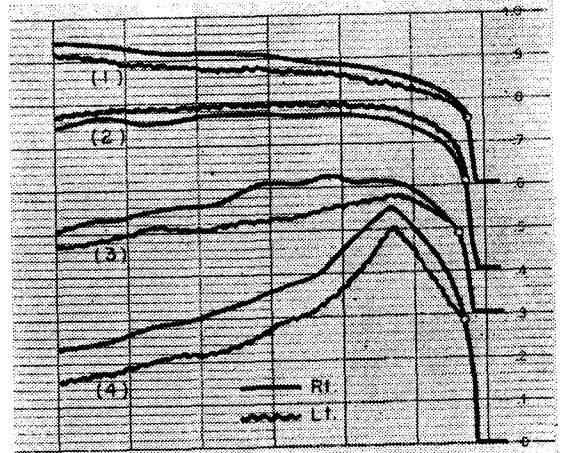


Fig. 6. Serial renograms in case No. 6.

- (1) Oliguric phase (8th day of illness)
- (2) Diuretic phase (15th day of illness)
- (3) Diuretic phase (21th day of illness)
- (4) Convalescent phase (29th day of illness)

第13病日에 利尿가 始作되었는데 當時血壓은 140/90 mmHg. 尿量은 1,570 c.c/日이었다.

第15病日인 利尿期 第3日에 두번째 renogram (Fig. 6의 (2)). 다시 利尿期 第9日에 세번째 renogram을 시행하였으며 (Fig. 6의 (3)). 尿量은 3,200 c.c였고 血壓은 150/95였다. 이 患者는 以後 좋은 經過를 取하였으나 10月13日 精神分裂症과 비슷한 發作을 보여 精神科로 轉科되어 約 3日間の 狂亂狀態를 거쳐서 約 1週日後 退院하였다.

그後 第29病日인 利尿始作後 17日만에 네번째 renogram을 施行한 結果 左右兩側에서 secretory phase의 물매가 더 빨라지고 또한 뚜렷한 excretory phase가 나타남을 볼 수 있었다 (Fig. 6의 (4)).

이 患者의 經時的 renogram은 流行性出血熱의 各病期마다 renogram 위의 變化를 잘 보여주고 있다. 即 乏尿期에는 initial spike後에 계속적인 secretory phase의 上昇을 보이며 excretory phase를 볼 수 없고 利尿

期の初期에는 正常 initial spike 後에 물매가 완만한 secretory phase 를 그리며 곧 plateau 에 가까운 excretory phase 에 該當하는 線을 示하였다(Fig 6 의 (2)).

그後 利尿期가 延長되면서 완만하지만 뚜렷한 excretory phase 를 나타낸다.

回復期에는 거의 正常型의 追跡曲線을 보여준다.

이 患者의 renal index 는 各病期別로 經時的으로 增加하여 回復期에는 正常值를 나타내었다(Table 1, 2, 3 의 case No. 6).

4. 考 按

流行性出血熱은 全身에 全般的인 毛細血管의 擴張 및 透過性의 增大로 疾病初期에 많은量의 血漿 및 赤血球가 血管外로 流出하므로서 循環血量이 急激히 減少한다.

正常人의 心係數는 3~4 L/min/m²인데 流行性出血熱의 發熱期에는 오히려 4.6~8.0/min/m²로 增加하고 低血壓期에는 2.3~3.1/min/m²로 減少하거나 正常值의 下限에 있다.²¹⁾ 그후 알려지지 않은 原因에 依하여 流出되던 血漿은 數日內로 다시 血管內로 들어온다.^{30 33 36)}

이와같은 血漿喪失이 shock의 原因이 되겠지만 毛細血管이 擴張되고 그안에 赤血球의 滯溜가 있고 이것이 또한 效果인 血液의 循環을 妨害한다. 따라서 이것이 또한 shock의 原因이 된다.^{26, 33, 36)}

Shock는 低血壓였어도 招來되며 全流行性出血熱의 約 16%에서 認知할 수 있다고 한다.³⁰⁾ 따라서 거의 全患者에서 發生하는 乏尿를 低血壓에 基因한 腎血液量의 감소에만 基因한다고 생각하기는 困難하다.^{26, 32, 33)}

流行性出血熱患者의 腎의 病理學的所見은 腎이 巨大하게 커져있고 창백한 灰色乃至 黃褐色의 表面을 가지며 皮質은 창백한 灰褐色을 示하고 腎髓質은 甚한 萎縮을 보여준다.²²⁻²⁶⁾ 腎髓質의 萎縮은 皮質과 髓質의 移行部에 가장 甚하여 마치 赤血球의 大海에 腎細尿管이 떠 있는 것 같은 印象을 준다고 한다.

腎皮質內에 있는 腎細尿管들은 여러程度의 退行性變化를 가지고 있으며 細胞들은 水性變性, 壞死 또는 脫落等을 보이고 壞死는 腎細尿管上皮細胞를 局所的 또는 焦點的으로 侵犯한다.^{24 26)}

大部分의 腎細尿管이 無定型의 蛋白沈渣物로 充滿되어 있거나 cast를 가지며 大部分이 granular cast, hyaline cast이며 heme cast, hemoglobin cast도 볼 수 있다.

腎髓質은 顯著하고 甚한 萎縮을 나타내고 細動脈 및 細靜脈들은 擴張되고 萎縮되어 그안에 많은 赤血球의 滯溜를 보이며 間質은 血液의 管外流出을 보여준다. Henle's loop와 總輸尿管도 變性을 일으켜 乏尿期 死亡患者에서는 腎細尿管의 擴張과 그 上皮細胞의 扁平化를 볼 수 있고²⁵⁾ 또한 好酸性物質 및 hyaline cast들이 이

러한 細尿管을 메우고 있다. 때로는 pyramid의 中央에 特異한 bland necrosis가 있다.²⁶⁾

따라서 腎의 障害는 shock에 由來한다기 보다는 毛細血管의 損傷이 直接原因이고 shock는 補助因子로서 이 두가지 要因에 依한 低酸素血症에 基因한 腎細尿管細胞의 代謝障害가 招來되고 따라서 腎細尿管細胞機能 이 喪失되는 것으로 보여진다. 特히 小血管들의 擴張과 血漿의 流出로 滯溜된 赤血球 및 浮腫으로 因한 組織分壓의 上昇이 低酸素血症의 原因이 되며 全身에 걸친 循環血液量의 偏重分布도 原因이 된다고 한다.^{26, 32, 33)}

上述한 바와 같이 shock는 補助的 役割을 하며, 있는 경우 GFR 및 ERPF는 正常의 約 1/6로 감소한다.³²⁾

또한 血液의 循環量이 增加한 境遇에도 腎細尿管細胞의 回復이 늦어지는 것은 腎髓質의 萎縮이 長期間 繼續되는데 基因하며 利尿期에 보는 shock의 發生은 이에 基因하기도 한다. 그러나 아직까지 腎의 損傷을 招來하는 正確한 原因은 알려져 있지 않다.

流行性出血熱에서 hippuran을 利用하여 測定한 renal clearance (C_{PAH})는 乏尿期와 利尿期에 다같이 감소하여 正常值의 1/3~1/2까지 減少하며³²⁾ 利尿는 renal clearance의 好轉없이 오는 osmotic diuresis이다.

放射性同位元素를 利用한 renogram은 initial spike가 前述한 바와 같이 腎血管의 容積을 反映하는 것으로 解釋되고 있다. Winter⁴⁾의 實驗에 依하면 한쪽 腎을 除去한 後 그 部位에 追跡探針을 대어보면 正常腎이 있을 때의 約 1/3에 該當하는 initial spike를 보았다고 한다.

即 initial spike는 腎의 血管容積과 同時에 腎周圍血管의 放射能도 同時에 表示하고 있음을 알 수 있다. 또한 그는 腎動脈을 完全결찰하면 initial spike가 顯著히 減少하는 것을 觀察하였다. 따라서 initial spike의 絕對值는 腎內로 流入되는 血量의 直接的인 媒介變數가 될 수 있을 것 같기도 하나 Spencer⁸⁾의 報告에 依하면 renogram을 한마리의 개에서 反復한 경우 가장 큰 變動을 보여 주는 것은 absolute amplitude였고 가장 적은 變動을 보인 것은 曲線의 形像이라고 했으며 이는 아마도 追跡探針의 定位를 正確히 할 수 없는 때문이리라고 하였다. Hirakawa¹¹⁾도 反復된 renogram은 形像은 같으나 absolute amplitude의 再現性은 없다고 報告하고 各 phase의 amplitude의 相互關係를 求할 수 있는 다음과 같은 renal index의 算出法을 發表하였다.

$$R.I. = \frac{(B-A)^2 + (B-C)^2}{B^2}$$

A: Initial spike의 amplitude

B: Maximal amplitude

C: Amplitud at the point of 15 min

그는 이것이 正確하고 高度로 銳敏한 screening index 라고 하였다. 그에 依하면 이 値는 正常에서 0.61 ± 0.06 이고 輕度の 機能障害가 있는 高血壓患者에서는 0.41 ± 0.14 , 中等度에서는 0.29 ± 0.1 , 重症에서는 0.06 이었다고 했다.

Stewart¹⁰도 maximal amplitude가 腎機能을 감소시키는 어떤 疾患에서도 감소되지만 이것이 여러 疾患의 renal occlusion의 程度를 판단하는 媒介變數는 못된다고 하고 이것이 47%의 假陽性 45%의 假陰性的 成績을 나타냈다고 報告하고 그는 B點에 이르는 Tmax와 amplitude가 1/2로 주는데 필요한 시간 T 1/2를 측정하여 比較하는 法을 發表하였다.

著者들이 1966年 測定한 韓國 正常人의 Tmax는 平均 3.1 ± 0.8 분이고 T 1/2는 6.2 ± 1.3 분이였다.³⁹

著者가 分析한 renogram中에는 觀察症例가 적고 特別히 發熱期 및 低血壓期의 患者는 觀察할 수 없었다. 洪¹⁰은 1966年 1例의 發熱期 renogram, 1例의 低血壓期 renogram을 다른 renogram들과 함께 報告한 바 있으며 그에 依하면 發熱期에는 兩側性에 變化가 오고 단지 excretory phase의 遲延만을 示하고 initial spike나 secretory phase는 正常이라고 하였다.

發熱期の 第3日에 이미 蛋白尿가 檢出됨이 보통인데²⁹ 이는 前述한 腎의 여러 病理組織學的變化가 이미 發熱期부터 始作됨을 추측케하고 血管內의 溶혈과 腎細尿管內의 cast formation 등이 影響을 주었으리라고 생각된다.

또한 發熱期에 Rumpel-Leed test가 陽性이고 口渴이 심한 것으로 미루어 毛細血管의 파괴와 血漿損失이 있음을 알 수 있고 이것도 renogram의 變化에 關여할 것이다. 洪¹⁰이 報告한 shock期の renogram은 乏尿期の renogram과 같은 모양을 보이고 있다.

著者의 觀察에서는 乏尿期에 initial spike가 나타나지 않는 amplitude의 감소가 있으며 excretory phase의 出現없는 accumulation phase의 계속 상승을 보여준다.

乏尿期에는 血管의 透過性的의 增加와 擴張으로 赤血球가 毛細血管內에 滯溜함과 溶혈로 血流 및 effective red cell mass가 감소하며 腎細尿管內에 cast形成, 腎髓質의 極甚한 溶혈, Bowman's capsule內의 蛋白沈渣 및 腎細尿管의 壞死와 變性等이 오고 C_{PAH}가 極도로 낮아지는 事實 등으로 보아³² accumulation phase의 계속적 상승은 Winter가 發表한 急性脫水 및 急性尿管閉塞時 나타나는 renogram의 變化發生機轉과 같지 않을가 생각된다.

또한 血液의 停滯에 依한 腎 및 腎周圍組織內의 放射能의 消失이 지연될 수도 있겠다.

O'corner⁵는 개의 尿管을 結찰한 後 renogram을 實

施한 결과 正常値보다 떨어진 initial spike 後에 繼續적으로 增加하는 secretory phase만을 觀察했다고 報告하였는데 그의 曲線은 流行性出血熱患者의 乏尿期 曲線과 흡사하다. 그는 急性脫水時 11例中 10例가 먼저와 같은 閉鎖性 pattern을 보이며 水分의 再供給과 함께 迅速한 excretory phase의 下降을 보았다고 한다. Blaufcx¹²는 大手術途中에 얻은 renogram이 계속적인 secondary phase의 上昇을 보인다고 하고, 이때는 尿의 形成은 안되나 腎細尿管細胞들은 試藥을 分泌하는 能力을 그대로 갖고 있으므로 이런 曲線이 나오리라고 했다.

上述한 여러 報告들을 綜合考察할 때 流行性出血熱에서 血管損傷이 先行하고 이에 의한 低酸素血症에 의해 腎細尿管損傷이 오되 限局性 또는 焦點性等이라는 點과 血流의 減少 등을 불배 腎細尿管細胞의 機能은 部分的으로나마 維持되는 反面, 尿量의 減少에 의한 排泄 지연도 原因이 되어 excretory phase의 出現이 없고 계속상승하는 secretory phase가 나타나지 않는가 생각된다.

利尿의 始作은 무엇에 基因하는지 모르고 있으며 ADH나 水分抑制에 의하여 利尿가 調節되지 않는다.³³ 利尿가 始作된 初期의 renogram은 兩側이 程度의 差異는 있으나 Tmax가 正常에 가깝게 復歸되고 excretory phase가 特別히 完滿한 曲線으로 나타남을 볼 수 있다 (Fig. 3의 (1)).

이 時機에 蛋白尿 등이 漸次 消失되는 點으로 보아 腎細尿管內의 cast formation이 없는 것으로 생각된다. 시간이 經過함에 따라 excretory phase가 점차 뚜렷해지거나 initial spike에서 maximal amplitude에 이르는 곡선의 물레가 상당히 둔화된 것을 알 수 있다. Winter⁴는 Secondary phase의 둔화된 경사도는 腎機能障害를 意味하고 特別히 腎細尿管細胞機能의 低下를 뜻한다고 하였다. 利尿期에는 놀라운 程度로 많은 尿量이 排泄됨에도 尿의 流出率과 關係된다는 excretory phase의 下降이 지연되는 것은 興味있는 事實이다. 利尿期の 利尿는 renal clearance의 好轉없이 오는 Osmotic diuresis이며³² C_{PAH}는 正常의 1/2程度로 감소되어 있다.

Winter⁵⁴에 依하면 terminal descent의 傾斜度는 尿의 排泄와 同時에 周圍의 放射能의 消失程度를 反映한다고 한다.

이런 여러 見解들을 綜合해 불배 利尿期에는 多量의 尿量에도 不拘하고 腎細尿管機能은 甚히 低下되어 있음을 renogram으로 알 수 있으며 著者가 測定한 T 1/2이나 renal index가 腎機能의 障害를 어느程度 잘 反映하고 있으며 低張의 과도한 尿量도 osmotic diuresis임을 알려주는 證據의 하나라고 생각된다.

따라서 利尿期の 腎細尿管機能은 部分的으로 回復되어 腎細尿管細胞內에 축적되는 放射性同位元素는 腎血

液中の 放射性同位元素의 一部에 不過하고 축적된 것도 部分的으로 細尿管內로 排泄되어 많은 尿流出에 의해 재빨리 體外나 膀胱으로 移行하고 나머지 大部分의 同位元素가 계속 울혈상태를 보여주는 腎血管이나 周圍血管에 停滯하므로서 많은 尿量의 排泄이 있음에도 excretory phase의 下降이 지연되는 것으로 생각된다.

그렇지 않으면 脫水때처럼 流行性出血熱의 利尿期에도 ERBF가 감소하는 까닭에 그런 下降의 지연이 있을 수도 있을 것이다.

回復期 renogram의 모양은 正常과 거의 같은 曲線을 보여주나 아직도 excretory phase의 傾斜가 둔화된 것을 볼 수 있다.

이時機에 患者의 B.U.N.은 거의 正常化하고 尿比重은 1例를 除外하고는 全般的으로 낮은 狀態에 있으나 自覺症勢等은 完全 回復을 보였다.

따라서 回復期 renogram의 正常가까운 모양은 腎細尿管細胞機能의 回復狀態를 比較的 正確하게 나타내는 것 같다.

Hirakawa의 renal index는 乏尿期나 利尿期에 보다는 相當히 높은 값을 보이거나 1例를 除外한 다른 患者는 모두 正常値보다 훨씬 낮은데 이는 renogram의 형상만으로는 容易하게 알기 힘든 機能不全(例컨대 低比重尿)을 잘 알려주는 것으로 보인다.

前述한 여러가지 病理學的의 所見과 生理學的의 變化들을 감안하여 流行性出血熱의 renogram을 分析컨데 renogram上의 異常은 主로 腎細尿管機能의 障害와 周圍組織 또는 血管內 放射性同位元素의 축적을 反映하는 것으로 생각된다.

5. 結 論

서울大學校 醫科大學附屬病院에 入院하였던 流行性出血熱 15例에 對하여 乏尿期, 利尿期 및 回復期에 腎機能檢査를 하는 同時에 ¹³¹I-OIH를 使用하여 renogram을 實施하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 流行性出血熱의 renogram上의 變化는 兩側性이고 兩側腎의 變化程度는 大部分의 renogram에서 經時的으로 비슷한 程度의 異常値를 顯示하였다.

2) 乏尿期の renogram의 特徵은 initial spike의 높이가 全般的으로 正常보다 낮아지는 것 같고 maximal amplitude가 20分까지에도 나타나지 않고 繼續的인上昇을 보이는 secretory phase가 觀察되며 excretory phase는 觀察되지 않았다. 即 急性尿管閉塞이나 急性脫水時의 renogram像과 類似한 形像을 顯示하였다.

3) 利尿期에서는 secretory phase의 경사도가 正常보다 완만하나 T_{max}는 正常 範圍內에 있었고 T_{1/2}은 20分 以上으로 지연되며 尿量의 增加에도 不拘하고 큰

amplitude의 完만한 terminal descent를 보이는데 이는 周圍組織의 放射度 osmotic diuresis 및 腎細尿管細胞의 低下된 clearance의 結果라고 推測된다.

4) 回復期の renogram은 利尿期에 보다는 銳利한 曲線을 그리나, 亦是 maximal amplitude에 이르는 second ascent의 경사가 완만하며 이는 利尿期에와 같이 osmotic diuresis를 意味하는 것 같다.

5) 流行性出血熱의 renogram은 임상경과의 病期變化에 따라 各期別로 뚜렷한 差異를 보이며 腎機能의 障害가 가장 甚한 때는 乏尿期の 末期와 利尿期の 初期인 것 같다.

(本檢索을 始終 指導하여 주신 李文鎬教授님과 李章圭助教授님께 深甚한 感謝를 드리며 貴重한 資料를 損供해 주신 首都陸軍病院 洪昌基先生님과 同位元素室의 이영숙양께 감사말씀 드립니다.)

REFERENCES

- 1) Winter, C.C.: *Clinical Study of New Renal Function Test: Radioactive diodrast renogram. J. Urol.* 76:182, 1956.
- 2) Block, J.B., Hine, G.J. and Burrows, A.A.: *Use of Carrier diodrast with ¹³¹I-diodrast. Clin. Research* 6:38, 1959.
- 3) Block, J.B. and Barrows, B.A.: *Diagnostic use of I¹³¹-diodrast in hypertension due to unilateral renal disease. Circulation* 18:196, 1958.
- 4) Winter C.C.: *Further experiences with the radioisotope renogram. Am. J. Roentg.* 82:862, 1959.
- 5) Nordyke, R.A., Tubis, M. and Blahd, W.H.: *Use of Radioiodinated Hippuran for Individual Kidney function tests. J. Lab. Clin. Med.* 56:438, 1960.
- 6) O' corner, V. J. Jr., Liberti, J.L., and Grayhack, J.T.: *The early differential diagnosis of post-operative anuria using radioisotope renogram. J. Urol.* 86:276, 1961.
- 7) Boyd, J.D., et al.: *Urinary excretion of radiohippuran as a measure of renal function. J. Urol.* 86:294, 1961.
- 8) Spencer, C.C., Callendine, G.W. Jr., and Vincent, D.J.: *Reproducibility of the radioisotope renograms. J. Lab. Clin. Med.* 57—350, 1961.
- 9) Klapproth, H.J. et al.: *Functional Significance of the radioisotope renogram; An experimental Study. J. Urol.* 87:77, 1962.

- 10) Stewart, B.H., Haynil. T.P. and Arbor, A: *Critical Appraisal of the renogram in renal Vascular disease. JAMA 180:454, 1962.*
- 11) Hirakawa, A., Corcoran, A.C. and Loyke, H.: *Radioisotope renogram as a sensitive test of kidney function. J. Lab. Clin. Med. 58:825, 1962.*
- 12) Tauxe, W.N., Hunt, J. C. and Burbank, M. K.: *The radioisotope renogram (Orthoiodohippurate-¹³¹I): Standardization of technic and experience on data. Am. J. clin. path. 37:567, 1962.*
- 13) Blaufox, M.D., Campbell, J.C., Utz, D.C. and Awen, C.A.Jr.: *The radiorenogram in experimental hypertension. Proc. Soc. Expr. Biol & Med. 112:1069, 1963.*
- 14) Lee, M., Lee, T.S.: *Clinical use of radioisotope renogram. Korean current Medicine 8, 3, :35, 1965.*
- 15) Wisenbauch, P.E., Clark, R.E., Wills, N.E. and Jolliff, R.W.: *The radioisotope renogram in dogs with experimental renal artery stenosis. Am. Heart. J. 69:655, 1965.*
- 16) Hong, C.D.: *¹³¹I-Hippuran renograms in E.H. Fever :The Abstract of 5th anual Seminar of the Society of Korean Nuclear Medicine. 1966.*
- 17) Tauxe, W.N., Hunt J.C.: *Evaluation of renal function by isotope technique. Med. Clin. North America 50—937, 1966.*
- 18) Chun, C.W.: *Epidemic Hemorrhagic fever. ROK Armed Forces Med. J. 2:7, 1962.*
- 19) Chun, C.W., Kim, B.Y.: *Epidemic hemorrhagic fever Korean Current med. 5:35, 1963.*
- 20) Chang, W.K.: *E.H. fever among ROKA soldiers in 1953. Medicine (Korea) 1:35, 1953.*
- 21) Lamson, T.H. *E.H. fever. J.K.M.A. 5:1577, 1963.*
- 22) Hullinghorst, R.L., and Steer, A.: *pathology of E.H. fever. Ann. Int. Med. 38:77, 1953.*
- 23) Germer, W.P.: *Die Haemorrhagischen Fieber unter besonderer Beruecksichtigung des in Korea Auftretenden Haemorrhagischen Fieber. Wochenschr. D.M. 47:1717, 1955.*
- 24) Lukes, R.T.: *The pathology of thirty-nine fatal Cases of epidemic hemorrhagic fever. JAMA 16:639, 1954.*
- 25) Lee, S.S., Lee, S.K., and Bai, K.W.: *Pathologic studies on epidemic hemorrhagic fever. Korean Med. J. 8:101, 1963.*
- 26) Lee, S.S., Lee, H.J., Shon, M., and Kim, Y.I.: *The pathologic studies on Epidemic hemorrhagic fever (Korea):Seoul Univ. J. Med & Pharmacy Series 13:45, 1963.*
- 27) Hahn, B.T.: *Symptoms, Diagnosis and Treatment of E.H. fever. JKMA 6:364, 1963.*
- 28) Gresman, S.E.: *Epidemic hemorrhagic fever: Principles of Int. Med. (5th. Ed) McGraw-Hill Co. New York, 1966.*
- 29) Sheedy, J.A., Froeb, H.F., et al.: *The clinical course of epidemic hemorrhagic fever. JAMA 16:619, 1954.*
- 30) Giles, R.B., and Langdon, E.A.: *Blood volume in Epidemic Hemorrhagic fever. JAMA 16:654, 1954.*
- 31) Cugell, D. W.: *Cardiac Output in E.H. fever. JAMA 16:668, 1954.*
- 32) Froeb, H.F., and McDowell, M.E.: *Renal Function in epidemic hemorrhagic fever JAMA 16:671, 1954.*
- 33) Earle, D.P.: *Analysis of Sequential physiologic derangements in E.H. fever. JAMA 16:690, 1954.*
- 34) Hunter, R.H., Yoe, R.H., and Knoblock, E.C.: *Electrolyte Abnormalities in E.H. fever. JAMA 16:677, 1954.*
- 35) Giles, R.B., Sheedy, J.A. et al: *The Sequelae of Epidemic hemorrhagic fever. JAMA 16:629, 1964.*
- 36) Earle, D.P., Yoe, R.H., and Cugell, D.W.: *Relation between hematocrit and total serum proteins in E.H. fever. JAMA 16:662, 1954.*
- 37) McClure, W.W.: *Plethysmographic studies in E. H. fever. JAMA 16:664, 1954.*
- 38) Furth, F.W.: *Observations on the hemostatic defect in epidemic hemorrhagic fever JAMA 16: 651, 1954.*
- 39) Kim, Lee, m.: *Quantitative analysis of renograms in normal & renal diseases Abstracts. were reported at*
(I) *4th annual meeting of Korean Nuclear Medicine Society. 1965.*
(II) *5th annual meeting of Korean Nuclear Medicine Society. 1966.*