

폐구균 감염으로 유발된 용혈성 요독 증후군 (Hemolytic Uremic Syndrome) 1례

중앙대학교 의과대학 소아과학교실

심윤희, 임인석, 최응상

=Abstract=

A Case of Hemolytic Uremic Syndrome Induced by Pneumococcal Infection

Yoon-Hee Sim, M.D., In Seok Lim, M.D., Eung Sang Choi, M.D.

Departments of Pediatrics, College of Medicine,

Chung Ang University, Seoul, Korea

Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) is the most common cause of acute renal failure in children and is comprised of the combination of hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal failure. Atypical HUS, rare in childhood, has worse prognosis than that of typical HUS and is associated with chemotherapy drug, other bacterial (especially *Streptococcus pneumoniae*) or viral infections, and so on. We report a case of HUS caused by pneumococcal infection in 4-year-old boy. While he was admitted with pneumonia and pleural effusion, pneumococcal infection could be revealed. Although HUS progressed rapidly, he immediately received 3-time hemodialysis and recovered completely after two weeks. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2002 ; 10 : 237-42)

Key Words : Hemolytic uremic syndrome, Atypical HUS, Acute renal failure, *S.pneumoniae*, Hemodialysis

서 론

용혈성 요독 증후군은 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 급성신부전의 임상양상을 보이는 질환으로서 1955년 Gasser등¹⁾에 의해 처음으로 기술되었으며, 서구에서 소아의 급성 신부전의 가장 흔한 원인으로 알려져 있다. 전형적인 경우 shiga-like toxin을 생산하는 enterohemorrhagic *E.coli*(EHEC)에 의해 유발되며, 설사(특히 혈변) 등의 전구증상과 연관된다. 드물게 폐구균 감염으로도 유발되며, 이 경우 분비된 neuraminidase가 적혈구, 혈소판, 사구체의 세포막에서 Thomsen-Friedenreich 항원을 노출시켜 이에 대한 항체가 용혈과 혈전을 초래한다고 생각되고, 매우 불량한 예후를 보이는 것으로 알려져 있다. 저자는 폐렴 및 흉막 삼출로 내원하여 폐구균 감염이 진단된 후 심한 비전형적 용혈성 요독 증후군으로 진행된 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환아 : 서 O O, 4년 1개월, 남아

주소 : 기침 및 발열

현병력 : 평소 별다른 증상 없이 건강히 지내던 중 내원 3일전부터 기침과 발열이 있어 동네 소아과에서 계속 치료받았으나 증상 지속되고, 내원 당일부터는 우측 흉부에 호흡시 악화되는 통증이 동반되며 기침과 발열 악화되는 소견 보여 본원 응급실 경유하여 입원

접수 : 2002년 9월 30일, 승인 : 2002년 10월 12일

책임저자 : 임인석

서울시 용산구 한강로3가 65-207

중앙대학교 부속 용산병원 소아과학교실

전화 : (02) 748-9967 FAX : (02) 795-4698

E-mail : yh1117@dreamwiz.com

원하였다.

과거력 및 가족력 : 특이 사항 없었다.

이학적 소견 : 내원당시 활력 징후는 혈압은 90/60 mmHg, 맥박수는 136회/분, 호흡수는 36회/분, 체온은 섭씨39.0도였다. 의식상태는 명료하였으나 급성병색을 보이고 있었다. 두경부 진찰상 결막은 창백해 보이지 않았고, 인후 발적 및 편도 비대 보이지 않았다. 흉부 진찰상 대칭적으로 팽창하였고 흉부함몰은 없었으며, 호흡음은 우측 전후 하부 폐야에서 감소소견 있었고, 전폐야에서 거칠었으나 수포음은 들리지 않았다. 심음은 규칙적이었으며 잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드러웠고 간, 비장 및 신장은 촉진되지 않았다. 사지에 함요부종이나 청색증도 없었다. 신경학적 검사상 특이 소견 없었다.

검사소견 : 내원 당시 혈색소 10.6 g/dL, 백혈구 16,450/mm³, 혈소판 318,000/mm³이었고, 전해질은 및 BUN 9.0 mg/dL, Creatinine 0.5 mg/dL로 모두 정상 범위였으며, 소변검사도 정상이었다. 단순 흉부 X-선 촬영상에는 우하엽에 부분적인 침윤소견 및 소량의 흉막삼출이 관찰되었다. 내원시 시행한 인후 배양 검사에서 *S.pneumoniae*가 배양되었으며, Vancomycin에 감수성이 있는 것으로 판명되었고, 혈액배양검사는 음성이었다. 마이코플라즈마 항체와 거대세포 바이러스 및 Epstein-Barr 바이러스 항체는 모두 음성이었다. 입원 제 7병일 쯤 갑작스런 호흡곤란, 심한 창백 및 육안적 혈뇨 증세 보여 시행한 흉부 X-선 소견상 폐침윤 및 흉막삼출이 악화된 소견 보였으며(Fig. 1), 혈액검사상 혈색소 4.3 g/dL, 적혈구 용적률 12.1%, 백혈구 17,010/mm³, 혈소판 22,000/mm³이었고, 말초 혈액 도말 검사상 fragmented RBC 와 helmet cell등이 관찰되는 용혈성 빈혈 양상을 보였다(Fig. 2). BUN 35.0 mg/dL, Creatinine 0.7 mg/dL, SGOT/SGPT 141/22 IU/L 로 증가하였으며,

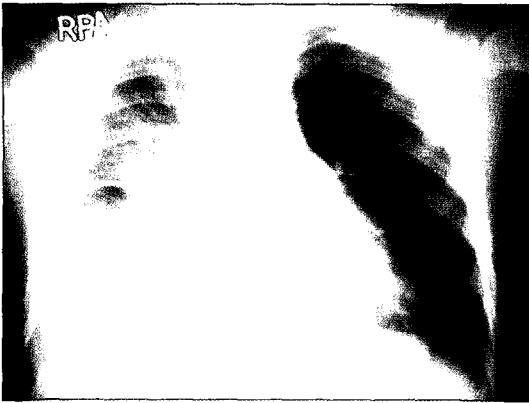


Fig. 1. Chest X-ray: Infiltration and pleural effusion involving right lower lung field were seen.

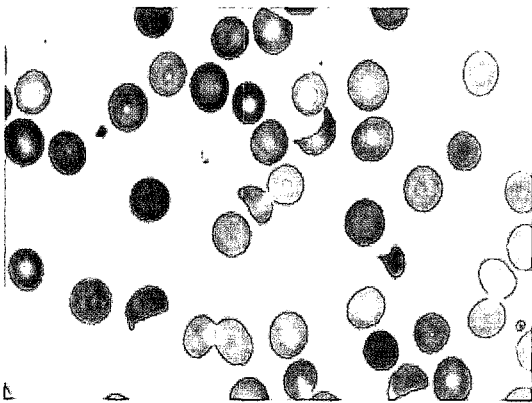


Fig. 2. Peripheral blood morphology; Fragmented RBC, Helmet cell and scanty platelets were seen.

소변검사서 고배율 현미경 시야상 적혈구가 10-29개 관찰되었고, 단백뇨는 4+였다. PT/aPTT는 95%/37.5sec로 정상이었고, FDP 40 $\mu\text{g/ml}$, Fibrinogen 960 mg/ml으로 증가, Haptoglobin 13 mg/dL로 감소되어 있었다.

치료 및 경과 : 농축 적혈구 및 혈소판 수혈과 함께 대증요법 시행 중 제 9병일 째 호흡곤란 악화 및 간 종대, 심부전 소견 관찰되었다. 이후 급속히 핍뇨와 고혈압을 보이며, 수시간내 의식상태 저하되고, 폐부종이 심하게

악화되었으며, 당시 BUN 82 mg/dL, Cr 1.7 mg/dL까지 증가되어 3차례 혈액투석을 시행하였다. 발병 2주째 혈색소 10.0 g/dL, 백혈구 7,150/mm³, 혈소판 439,000/mm³, BUN 14 mg/dL, Cr 0.5 mg/dL로 완전히 회복되어 퇴원하였으며, 이후 두 차례 폐렴으로 입원치료하였으나, HUS의 재발 없이 완치되어 현재 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

용혈성 요독 증후군은 미세맥관 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 급성 신부전을 특징으로 하는 질환으로 서구에서 소아의 급성 신부전의 가장 흔한 원인이다. 설사 특히 혈변의 전구증상을 보이는 전형적인 균과 상기도 감염을 전구증상으로 하거나 약물 등에 의한 이차적인 경우, prostacyclin의 대사 이상에 의해 야기되는 특발성의 비전형적인 균으로 분류할 수 있으며,⁸⁾ 서구에서는 90% 정도에서 설사를 동반한 전형적 전구증상이 선행된다고 하였다⁹⁾. 5세 미만의 소아¹⁰⁾에서 특히 1-2세 사이의 영아에서 높은 빈도를 보인다¹²⁾고 보고되었다. 전형적인 균은 VTEC에 의하여 분비되는 verotoxin(shiga-like toxin)에 의하여 초래되는데 이는 A와 B의 2개의 subunit로 구성되어 있는 단백질로 B subunit가 Gb3 수용체에 강한 친화력을 보여 Gb3 수용체가 풍부한 신장의 상피세포, 내피세포, 사구체 간질 세포 등과 결합하여 강력한 세포독성 물질들을 배출해 표적 장기의 모세혈관들에 손상을 일으킨다¹³⁾. 또, 적혈구에 표현되는 P1 항원에도 친화력이 높아 적혈구 파괴에 관여한다. 폐구균 감염과 연관된 HUS의 발병 기전은 Novak²⁾등에 의해 제시되었다. 폐구균에 의해 분비된 neuraminidase는 세포막으로부터 N-acetylneuraminic acid를 제거함으로써 적혈구, 혈소판, 사구체 모세혈

관벽에 정상적으로 존재하는 Thomsen-Friedenreich 항원^{3,4)}을 노출시킨다. 항원-항체 반응이 이 항원을 표현하는 세포 표면에 손상을 야기하며, 결국 용혈과 혈소판 감소증, 그리고 신장의 미세혈관병증 등 HUS의 임상양상을 나타낸다^{5,6,7)}.

임상증상으로 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 급성 신부전증이 발생하며, 그 외에 황달, 간비종대, 부종, 복통, 혈변 등의 증상들을 보인다. 신장과 장관 이외의 장기 침범은 어떠한 장기도 가능하나 가장 흔한 것은 중추 신경계의 침범으로 기면, 혼미, 보챔, 진전, 운동실조 등의 경미한 증상과¹⁴⁾ 혼수, 전신성 간질 같은 심한 증상도 보고되고 있다^{11, 12)}. 또, 체장을 침범하여 일시적으로 또는 드물게 지속적인 당내성을 보이거나¹⁴⁾ 고혈압 등으로 인해 심근의 비대 소견을 보이고 심전도상에 심근 허혈의 소견을 보이는 경우도 있다¹⁴⁾.

용혈성 요독 증후군의 병리조직학적 소견을 보면 신장의 주된 병변부위는 사구체 모세혈관, 세동맥, 소엽간동맥으로 초기에는 혈소판과 섬유소성 혈전에 의한 병변이 특징이며 심한 경우에는 신피질의 급성 괴사가 야기되기도 하고 질병이 진행되면서 나타나는 후기 변화로는 내피세포 팽창, 내피세포와 기저막과의 분리, 매산지움의 증식이 흔히 관찰된다. 사구체 모세혈관의 병변은 어린 소아에서 흔히 발견되고 세동맥과 동맥의 병변은 연장아에서 흔하며 후자는 고혈압과 관련이 있고 예후가 좋지 못하다.

용혈성 요독 증후군 환자는 모두 입원 치료를 하여야 하며 수분과 전해질 이상, 빈혈, 혈소판 감소, 고혈압, 요독증과 경련의 조절을 위한 대증적 치료가 중요하다. 75% 정도의 환자에서 농축 적혈구나 혈소판의 수혈이 필요하고 50% 정도에서 투석 치료가 필요하다¹⁵⁾. 특히, 폐구균 연관성 HUS의 치료는 보조적 치료와 함께 원인 질환을 교정하는 데

에 그 목적이 있으며, 혈장이 포함된 혈액 성분은 혈장내 Thomsen-Friedenreich 항원에 대한 IgM 항체의 존재로 인해 원칙적으로는 임상 증세를 악화시키게 되므로²⁾ 수혈이 필요시 세척 적혈구의 사용이 권장된다. 신선냉동혈장 수혈과 혈장 교환술은 prostacyclin 생성 촉진 요소를 보충하고 prostacyclin 생성 억제 물질을 제거할 목적으로 사용하며 효과를 보았다는 보고^{16,17)}가 있다. 기타 prostacyclin 주입, 정맥용 감마글로불린, 항혈전제제, 항산화제인 비타민E 등의 치료법이 사용되고 있다. 용혈성 요독 증후군의 예후는 사망률이 5-10% 정도이고 대략 4%에서 말기 신부전으로 진행하며 50% 정도에서 경한 신장에의 후유증을 남긴다고 한다¹⁸⁾. 비전형적인 용혈성 요독 증후군은 전형적인 경우보다 예후가 좋지 못하여 1993년 발표된 연구¹⁷⁾에 의하면 20명의 비전형적인 환자 중에 25%가 사망하였고 40%에서 신기능 장애, 20%에서 말기 신부전을 보였으며 55%에서 한번 이상의 재발을 경험하였다고 한다.

한 글 요약

용혈성 요독 증후군은 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 급성신부전의 임상양상을 보이는 질환으로서 전형적인 경우 EHEC에 의해 유발되며, 설사(특히 혈변) 등의 전구증상과 연관된다. 비전형적으로 드물게 폐구균 감염으로도 유발되며, 이 경우 매우 불량한 예후를 보이는 것으로 알려져 있고, 아직 국내엔 폐구균 감염과 연관된 HUS에 대해 보고된 바가 없다. 저자들은 폐구균 감염이 진단된 후 급격히 심한 비전형적 용혈성 요독 증후군이 진행되었으나 성공적으로 치료한 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hamolytische uramische syndrome; bilaterale nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hamolytischen anemiean. Schweiz Med Wochenschr 1955;85:905-9.
2. Novak RW, Martin CR. Hemolytic uremic syndrome and T-cryptantigen exposure by neuraminidase-producing pneumococci: an emerging problem? Pediatr Pathol. 1983;1:409-13
3. Segar R, Joller P, Baerlocher K, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with neuraminidase-producing microorganism: treatment by exchange transfusion. Helv paeditr Acta. 1980;35:359-67
4. Klein PJ, Bulla M, Newman RA, et al. Thomsen-Friedenreich antigen in haemolytic-uremic syndrome. Lancet. 1977;2: 1024-5
5. Gilbert RD, Argent AC. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Infect Dis J 1998;17: 530-532
6. Cabrera GR, Fortenberry JD, Warshaw BL, Chambliss CR, Buttler JC, Cooperstone BG. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive Streptococcus pneumoniae infection. Pediatrics 1998;101: 699-703
7. McTaggart SJ, Burke JR, Streptococcus pneumoniae-induced haemolytic uraemic syndrome. J paediatr Child Health 1998; 934:192-5
8. Richard LS. The hemolytic uremic syndrome. Pediatr Clin North Am 1995;42: 1505-29.
9. Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, Milligan MK. A 20 year population-based study of postdiarrheal hemolytic uremic synrome in utah. Pediatr 1994;94: 35-40.
10. 이주은, 김수영. 소아 용혈성 요독 증후군의 임상적 특성. 소아과 2000;43:1473-9.
11. 김정심, 박은정, 정소희, 고시환, 엄미령, 박문수 등. 혈변을 동반한 용혈성 요독 증후군 5례. 대한소아신장학회지 1997;1: 170-5.
12. Kelles A, Dyck MV, Proesmans W. Childhood haemolytic uraemic syndrome : Long term outcome and prognostic features. Eur J Pediatr 1988;153:38-42.
13. Gordjani N, Sutor AH, Zimmerhackl LB, Brandis M. Hemolytic uremic syndromes in childhood. Semin Thromb Hemost 1997;23:281-93.
14. Gallo EG, Gianantio CA. Extrarenal involvement in diarrhoea associated haemolytic uraemic syndrome. Pediatr Nephrol 1995;9:117-9.
15. Begue RE, Mehta DI, Blecker U. Escherichia coli and the hemolytic-uremic syndrome. South Med J 1998;91:798-804.
16. Kalmin ND, Himot ED. Plasmapheresis in a child with the hemolytic-uremic syndrome. Transfusion 1983;23:139-42.
17. Fitzpatrick MM, Wallters MDs, Trompeter RS, Dillon MJ, Barratt TM. Atypical(non-diarrhea-associated) hemolytic-uremic syndrome in childhood. J Pediatr 1993;122:532-7.
18. Siegler RL. Hemolytic uremic syndrome in children. Curr Opin Pediatr 1995;7: 159-63.

19. Sylvie N. Georges D. Prognosis of Streptococcus pneumoniae-induced hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:362-5.