

신증후출혈열에서 급성 췌노성 신부전의 임상양상 및 예측인자

국군수도병원 내과, 육군본부 의무감실², 연세대학교 의과대학 내과학교실³

김영근·이상철·김창수²·허상택·최창민·김준명³

=Abstract=

Clinical characteristics and predictors of acute oliguric renal failure in hemorrhagic fever with renal syndrome

Young Keun Kim, M.D., Sang Cheol Lee, M.D., Chang Soo Kim, M.D.²,
Sang Taek Heo, M.D., Chang Min Choi, M.D. and June-Myung Kim, M.D.³

Department of Internal Medicine, The Armed Forces Capital Hospital, Sungnam, Korea; Office Of Surgeon General, Army Headquarter, Gyeryong, Korea²; Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea³

Background : Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), caused by hantaviruses infection, develops acute renal failure (ARF) of variable severity. Because oliguric ARF is severe form, associated with more complications and hemodialysis requirement, we investigated the characteristics and predictors of oliguric ARF in HFRS patients.

Methods : From Oct. 2000 to Dec. 2004, Sixty one patients, admitted at Armed Forces Capital Hospital, with typical clinical feature of HFRS and serologically confirmed hantaan virus infection were studied. The medical records were reviewed retrospectively and patients were categorized into oliguric and nonoliguric ARF group according to urine output (<400 mL/24h). We compared clinical symptoms, signs, laboratory findings and clinical course between two groups.

Results : Twenty four patients (39.3%) categorized into oliguric ARF group and 37 patients (60.7%) into nonoliguric ARF group. There were no significant differences in age, duration from onset to hospital, clinical symptoms and signs. But, leukocyte count, platelet count, serum sodium, potassium, creatinine, AST, ALT on admission, maximum leukocyte count and minimum platelet count showed significant differences. Maximum serum creatinine was 10.8 ± 2.4 mg/dL in oliguric ARF, 4.7 ± 2.1 mg/dL in nonoliguric ARF ($p < 0.001$). Hemodialysis was required with 21 patients (87.5%) in oliguric ARF and 2 patients (5.4%) in nonoliguric ARF. Risk of oliguric ARF in HFRS increased when laboratory findings on admission were as follows: leukocyte count $\geq 15 \times 10^9/L$ (RR 2.36 [95% CI 1.19-4.67]), platelet count $\leq 38 \times 10^9/L$ (RR 2.35 [95% CI 1.14-4.84]), AST $\geq 110 IU/L$ (RR 3.10 [95% CI 1.43-6.73]) and microscopic hematuria $\geq 5/HPF$ (RR 3.68 [95% CI 1.24-10.91]).

Conclusions : HFRS patients with oliguric ARF showed more elevation of serum creatinine and more requirement of hemodialysis than HFRS patients with non-oliguric ARF and leukocyte count, platelet count, AST and microscopic hematuria on admission were helpful to predict the development of oliguric ARF in HFRS patients. (Korean J Med 70:190-195, 2006)

Key Words : Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS), Hantaan virus, Acute renal failure, Oliguria, Predictor

·접 수 : 2005년 5월 18일

·통 과 : 2005년 7월 27일

·교신저자 : 김준명, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 내과학교실(120-752)

E-mail : jmkim@yumc.yonsei.ac.kr

Table 1. Characteristics of demographic feature, sign and symptom of patients with HFRS associated with nonoliguric or oliguric acute renal failure*

	Nonoliguric ARF (n=37)	Oliguric ARF (n=24)	p value
Age	23.2±5.6	22.9±5.1	0.661 [†]
Days from onset of symptom to hospital	3.9±1.2	4.3±1.0	0.383 [†]
Nausea/vomiting	26 (70.3%)	18 (75.0%)	0.687 [†]
Flank pain	17 (45.9%)	12 (50.0%)	0.757 [†]
Diarrhea	14 (37.8%)	9 (37.5%)	0.979 [†]
Petechia	10 (27.0%)	11 (45.8%)	0.131 [†]
Shock, <90/60 mmHg	6 (16.2%)	6 (25.0%)	0.138 [§]

HFRS, Hemorrhagic fever with renal syndrome; ARF, Acute renal failure

*All patients were men; [†]Mann-Whitney U test; [‡]Chi-square test; [§]Fisher's exact test

서 론

신증후출혈열(이하 HFRS)의 원인 바이러스인 한타바이러스가 분리된 이후로¹⁾ 같은 한타바이러스속의 Puumala, Dobrava 같은 바이러스가 분리되었고, 1993년에 사망률이 높은 Sin Nombre virus에 의한 Hantavirus pulmonary syndrome (이하 HPS)이 보고되면서 한타바이러스감염에 대한 관심이 증가 되고 있다²⁻⁴⁾. HPS는 지금까지 약 1,000예가 보고되고 있는 반면 HFRS는 전 세계적으로 매년 약 150,000예가 발생할 정도로 작지 않은 공중보건학적 문제가 되고 있다^{4, 5)}.

HFRS는 한타바이러스속 관련 바이러스에 의하여 발생하는 급성 감염성 질환으로 발열, 두통, 복통, 신부전 및 출혈성 경향을 나타내며 발열기, 저혈압기, 췌노기, 이뇨기, 회복기의 특징적인 경과를 나타낸다⁵⁻⁷⁾.

HFRS에 동반된 급성신부전을 소변양에 따라 췌노성 또는 비췌노성으로 구분할 수 있는데^{8, 9)}, 급성 췌노성 신부전의 경우 합병증이 발생할 가능성이 높고 신대체요법이 필요할 때가 많다⁸⁾. 이에 저자들은 췌노를 동반한 HFRS 환자와 췌노를 동반하지 않았던 HFRS 환자의 비교를 통하여 임상양상의 특징과 췌노성 급성신부전의 발생 예측인자를 파악하고자 하였다.

대상 및 방법

2000년 10월 1일부터 2004년 12월 31일까지 국군수도병원에 내원하여 HFRS의 전형적인 임상양상을 보이고 혈청학적으로 양성을 나타낸 환자를 대상으로 하였다. 현재 군내에서 발생하는 모든 HFRS 환자는 국군수도병원에서 치료를 실시하고 있기 때문에 본 연구에 포함된

환자의 경우, 연구기간동안 군내에서 발생한 모든 환자를 포함한다.

혈청학적 검사는 high-density particle agglutination assay를 이용한 한타바이러스 특이 항체 검출시약인 한타다이[®](녹십자 상아, 용인, 한국)를 이용하여 역가가 1:640 이상이거나 추적 검사에서 역가가 4배 이상 증가할 경우 양성으로 판정하였다. 연구기간 중 70명의 환자가 HFRS로 진단받았으나 중복감염된 2예, 이뇨기 이후에 내원한 6예, 사망 1예를 제외한 61명을 최종 연구대상으로 선정하였다. 환자의 의무기록을 통하여 내원시 임상 증상 및 증후, 검사실 소견, 임상경과 등을 파악하였다.

입원 기간 중 한번이라도 24시간 소변량이 400 mL 이하였던 환자를 췌노군으로 그렇지 않았던 환자를 비췌노군으로 분류하여 내원시 증상 및 증후, 검사실 소견, 임상경과를 비교하였으며, 두 집단간 큰 차이가 나타난 인자를 이용하여 췌노성 급성신부전 발생의 상대 위험도를 계산하였다. 기간은 증상 발현일 즉, 고열 발생일을 기준으로 하여 표기하였다. 모든 분석은 SPSS 11.0 프로그램(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특징과 임상적 증상 및 증후

총 61예 중 혈청학적 검사상 1:640 이상 56예(1:640 4예, 1:1280 이상 52예), 추적검사상 역가가 4배 이상 증가한 경우가 5예였다. 비췌노군 37예(60.7%), 췌노군 24예(39.3%)였고, 모두 남자였으며, 평균 연령은 23.1±5.4 (18~42)세였다. 두 집단간의 나이, 증상 발현 후 내원까

Table 2. Comparison of laboratory findings of patients with HFERS associated with nonoliguric or oliguric acute renal failure on admission

	Nonoliguric ARF (n=37)	Oliguric ARF (n=24)	p value*
Hematocrit (%)	46.9±6.7 (29.9-66.0)	49.0±5.9 (40.6-59.2)	0.226
Leukocyte count (×10 ⁹ /L)	14.5±12.1 (3.4-48.7)	24.2±11.9 (6.1-48.3)	0.001
Platelet count (×10 ⁹ /L)	59±43 (7-177)	31±29 (3-146)	0.001
Serum sodium (mmol/L)	134±5 (126-148)	131±7 (123-154)	0.010
Serum potassium (mmol/L)	4.1±0.5 (3.4-5.2)	4.4±0.7 (3.4-6.5)	0.023
Serum creatinine (mg/dL)	2.1±1.6 (0.7-8.4)	3.7±2.0 (0.9-9.4)	0.001
AST (IU/L)	108±66 (21-285)	154±78 (54-325)	0.002
ALT (IU/L)	56±34 (17-167)	88±73 (24-281)	0.026
Serum protein (mg/dL)	5.5±0.8 (4.4-7.4)	5.4±0.8 (4.1-7.2)	0.359
Serum albumin (mg/dL)	3.3±0.6 (2.4-4.4)	3.1±0.6 (2.2-4.8)	0.303
Microscopic hematuria (> 5/HPF)	19 (51.4%)	21 (87.5%)	0.004 [†]

ARF, Acute renal failure; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotrasferase

*All the tests were performed using Mann-Whitney U test except categorical values; [†]Chi-square test

Table 3. Clinical course of patients with HFERS associated with nonoliguric or oliguric acute renal failure

	Nonoliguric ARF (n=37)	Oliguric ARF (n=24)	p value*
Leukocyte			
Highest (×10 ⁹ /L)	21.1±11.3 (8.9-54.9)	30.6±15.1 (11.5-80.9)	0.002
Day [†]	5.7±1.8 (3-12)	5.4±1.0 (3-8)	0.397
Platelet			
Lowest (×10 ⁹ /L)	40±30 (7-136)	20±14 (3-52)	<0.001
Day [†]	4.8±1.3 (2-8)	4.9±1.0 (3-7)	0.810
Serum creatinine			
Highest (mg/dL)	4.7±2.1 (1.3-9.2)	10.8±2.4 (5.5-17.1)	<0.001
Day [†]	7.6±1.4 (5-12)	9.3±2.0 (6-13)	<0.001
Serum albumin			
Lowest (mg/dL)	2.9±0.3 (2.3-3.7)	2.8±0.3 (2.2-3.4)	0.316
Day [†]	6.7±2.0 (3-12)	7.3±1.8 (4-11)	0.186
Hemodialysis			
Required cases (%)	2 (5.4)	21 (87.5)	<0.001 [‡]

HFERS, Hemorrhagic fever with renal syndrom; ARF, Acute renal failure

*All the tests were performed using Mann-Whitney U test except categorical values; [†]Day from onset of symptom; [‡]Chi-square test

지의 기간, 임상적 증상, 점상 출혈 및 속 등의 임상적 증후는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(표 1). 모든 환자에서 발열이 관찰되었다.

2. 내원시 검사실 소견

비뫼뇨군에 비해 뫼뇨군에서 백혈구, 혈청 creatinine, 혈청 칼륨, aspartate aminotrasferase (AST), alanine

aminotrasferase (ALT)는 높았으며 혈소판, 혈청 나트륨은 낮았고, 현미경적 혈뇨(>5/HPF)의 빈도가 높았다(표 2). 두 군간 Hematocrit, 혈청 단백질 및 알부민은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(표 2).

3. 내원 후 검사실 소견 및 임상경과

최대 백혈구 수치가 나타난 날은 뫼뇨군 5.4±1.0

Table 4. Risk of development of acute oliguric renal failure in HFRS according to laboratory finding on admission

Laboratory finding on admission	RR (95% CI)
Leukocyte count $\geq 15.0 \times 10^9/L$	2.36 (1.19 - 4.67)
Platelet count $\leq 38 \times 10^9/L$	2.35 (1.14 - 4.84)
AST ≥ 110 IU/L	3.10 (1.43 - 6.73)
Microscopic hematuria $\geq 5/HPF$	3.68 (1.24 - 10.91)

HFRS, Hemorrhagic fever with renal syndrome; RR, Relative risk; CI, Confidence interval; AST, Aspartate aminotranferase

(3~8)일, 비췌노군 5.7±1.8 (3~12)일($p=0.397$), 최소 혈소판 수치가 나타난 날은 췌노군 5.4±1.0 (3~8)일, 비췌노군 4.8±1.3 (2~8)일($p=0.810$)로 두 군간의 차이는 없었으나 췌노군에서 최고 백혈구 수치는 높았고 최저 혈소판 수치는 낮았다(표 3). 최대 혈청 creatinine 수치가 나타난 날은 췌노군 9.3±2.0 (6~13)일로 비췌노군 7.6±1.4 (5~12)일에 비해 늦게 나타났으며($p<0.001$), 최대 혈청 creatinine 수치도 높았다(표 3). 최저 혈청 알부민의 두 군간의 차이는 없었다(표 3).

췌노군에서 췌노가 시작된 날은 5.5±1.4 (3~8)일, 췌노기간은 4.9±2.6 (1~11)일이었다. 혈액 투석이 필요하였던 경우는 췌노군 21예(87.5%), 비췌노군 2예(5.4%), 투석횟수는 췌노군 3.2±1.3(1~6)회, 비췌노군 2예 모두 2회였으며, 투석 시작일은 췌노군 6.6±1.4 (4~9)일, 비췌노군 6.0±1.4 (5~7)일 이었고, 투석 시작시 혈청 creatinine 수치는 췌노군 9.4±2.3 (5.1~15.3) mg/dL, 비췌노군 6.4±4.0 (3.6~9.2) mg/dL였다.

4. 췌노성 급성신부전의 예측인자

내원시 검사실 소견 중 차이가 큰 백혈구, 혈소판, AST의 증위값 및 현미경적 혈뇨의 빈도를 이용하여 췌노성 급성신부전의 상대위험도를 계산하였다. 백혈구 $15 \times 10^9/L$ 이상, 혈소판 $38 \times 10^9/L$ 이하, AST 110 IU/L 이상 및 현미경적 혈뇨의 유무에 따른 췌노성 급성신부전 발생의 상대위험도는 각각 2.36 (95% CI 1.19-4.67), 2.35 (95% CI 1.14-4.84), 3.10 (95% CI 1.43-6.73), 3.68 (95% CI 1.24-10.91)이었다(표 4).

고 찰

한타바이러스에 의한 HFRS는 경미한 증상에서부터 사망에 이를 수 있는 등 다양한 임상양상을 나타낸다⁷⁻¹¹). 치료는 Ribavirin 정맥 투여가 신부전, 출혈성 경향 및

사망률을 줄이는 효과가 있다고 알려져 있지만 증상 발현 첫 4일 이내에 투여되어야 하는 등의 제한점이 있어¹²), 출혈성 경향의 교정, 투석 등 대증적 치료가 중요하며, 특히 적절한 투석은 5~15% 이상의 사망률을 5% 이하로 줄일 수 있다²).

급성신부전은 소변량에 따라 췌노성 및 비췌노성으로 구분할 수 있는데¹³), HFRS에 동반된 급성 췌노성 신부전의 경우 합병증이 발생할 가능성이 높고 신대체요법이 필요할 때가 많아^{7, 8}) 중증형이라 할 수 있다. 본 연구에서도 췌노군에서 투석이 필요하였던 경우는 87.5%로 비췌노군 5.4%에 비하여 대부분에서 투석이 필요하였고, 혈청 creatinine 최고치도 높게 나타났었다(표 3). 췌노군의 빈도는 39.3%로 나타났는데 이는 Avisic-Zupanc의 연구⁹)에서 나타난 35%와 비슷한 빈도라 할 수 있다. 그러나 국내 1977년의 조 등의 연구⁸)에서 나타난 65.8% 보다는 감소하였다. 급성 췌노성 신부전의 빈도 감소는 진단 기술의 발달로 인하여 과거에는 진단하기 어려웠던 경미한 증상을 나타낸 HFRS의 진단이 증가한 것이 한 원인일 수 있다.

본 연구에서는 췌노군과 비췌노군의 임상적 증상 및 증후, 내원시 검사실 소견 및 임상경과를 비교하였다. 췌노군에서 출혈성 경향 및 저혈압의 빈도가 높게 나타나는 경향이 있었지만 통계적 의미는 없었고, 두 군간 발열, 오심, 소화기 증상 및 배부통 등의 증상 차이를 발견할 수 없었다.

내원시 검사실 소견을 비교하였을 때 다양한 항목에서 두 군간 차이가 나타났다. 췌노군에서 신기능을 반영하는 혈청 creatinine이 높게 나타났는데 두 군간 증상 발현부터 내원할 때까지의 기간의 차이가 없기 때문에, 췌노군에서 단위 기간 당 혈청 creatinine 상승이 더 빠르게 나타난다고 할 수 있다. 혈청 나트륨, 칼륨도 차이가 있었다. 이는 신기능 감소에 따른 이차적인 변화,

HFRS에서 동반될 수 있는 뇌하수체기능 저하¹⁴⁾와 중증 환자에서 나타날 수 있는 renin과 aldosterone의 해리현상^{15, 16)} 등으로 설명할 수 있다. 이 등¹⁷⁾은 HFRS에서 혈청 renin activity가 증가한다고 하였는데 뱀노균에서 혈청 나트륨이 낮고 칼륨이 높게 나타난 것은 renin과 aldosterone의 해리현상으로 설명이 가능하지만 HFRS에서 aldosterone에 대한 자료가 없어 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 뱀노균에서 내원시 혈소판의 수치 및 최저치가 더 낮은 것으로 조사되었으며, 혈소판은 증상 발현 후 4~5일경 최저점에 이른 후 급격히 회복하였고 최저치를 나타낸 3~5일 후에 최고 혈청 creatinine 치가 나타났다. 또한 내원시 백혈구 수치와 최고치의 경우에도 뱀노균에서 높게 나타났는데 백혈구 수치는 증상 발현 5~6일에 최고치를 이루고 서서히 떨어졌으며 최고치를 이룬 2~4일 후 최고 혈청 creatinine 치가 나타났다.

최근 연구결과에 따르면, 혈소판 감소의 정도가 전신적 염증반응 및 이어지는 신기능 감소와 관련이 있는 것으로 조사되었지만^{18, 19)}, 본 연구에서는 혈소판감소뿐만 아니라 백혈구 증가도 신기능 감소와 관련이 있는 것으로 조사되었다. 최초증상 발현일로부터 최초입원시까지의 기간은 뱀노균과 비뱀노균이 서로 차이가 없었으며, 또한, 최저혈소판 및 최고 백혈구 수치가 나타나는 시기도 두 집단이 차이가 없는 것으로 조사되었다. 따라서 뱀노균의 경우 증상 발현 초기부터 혈소판 감소와 백혈구 증가가 발생하는 것으로 판단되며, 이 두 수치는 초기 HFRS 환자에서 신기능 감소를 예측할 수 있는 중요한 지표로 판단된다.

AST와 ALT도 뱀노균에서 높게 나타났는데 AST는 초기에 높게 나타나다가 질병 경과에 따라 서서히 떨어지는 양상을 보였고, ALT는 초기에 낮게 나타나다가 질병 경과에 따라 서서히 높아지는 양상을 보였다(data not shown). 이 등¹¹⁾은 ALT보다는 AST가 환자의 예후에 더 밀접한 관계가 있다고 보고 하였는데 본 연구에서도 ALT보다는 AST가 더 통계적으로 유의하였다(표 1). 이것은 AST의 상승이 간세포 손상보다는 신세포의 손상을 의미하는 것이라 할 수 있다.

Hematocrit 및 혈청 albumin의 두 군간 차이는 나타나지 않았다. HFRS에서 단백질의 손실은 단백뇨와 혈관의 투과성 증가로 인한 장관내 손실 등으로 인하여 나

타나고²⁰⁾, 저알부민혈증 정도가 HFRS의 질병의 중증 정도와 관련 있다는 연구²¹⁾가 있지만, 본 연구에서는 두 군간 내원시 혈청 알부민과 최저 혈청 알부민 수치의 차이를 보이지는 않았다.

내원 검사실 소견에 따라 이어지는 급성 췌노성 신부전의 예측인자를 알아보기 위하여 직접적인 신기능 정도를 나타내는 혈청 creatinine을 제외하고 통계적인 의의가 큰 현미경적 혈뇨와 백혈구, 혈소판, AST의 중간값을 기준으로 하여 상대 위험도를 계산 하였다. 증상 발현 후 내원까지의 기간은 두집단간 통계적으로 유의한 차이가 없었지만, 내원시 검사실 소견이 백혈구 $15.0 \times 10^9/L$ 이상, 혈소판 $38 \times 10^9/L$ 이하, AST 110 IU/L 이상, 현미경적 혈뇨(5>HPF)가 있을 때가 그렇지 않을 때보다 급성 췌노성 신부전이 나타날 위험이 각각 2.36, 2.35, 3.1, 3.68배 높았다. 따라서 백혈구, 혈소판, AST 및 현미경적 혈뇨의 정도는 췌노성 신부전 발생의 중요한 예측요인으로 판단된다. 그러나 최초 증상 발현 시점부터 최저 혈소판 및 최고 백혈구 수치가 나타나는 기간은 뱀노가 시작되는 기간과 비슷하여 예측에 이용할 수는 없었다.

본 연구는 젊은 성인 남자만을 대상으로 하였다는 제한점이 있지만, HFRS 환자의 급성 췌노성 신부전을 예측하고 치료하는데 도움이 되리라 생각된다.

요 약

목적 : 한탄바이러스 감염에 의한 신증후출혈열(HFRS)은 다양한 정도의 급성신부전을 동반하는데, 급성 췌노성 신부전의 경우 합병증이 발생할 가능성이 높고 신대체요법이 필요할 때가 많아 주의를 요한다. 본 연구에서는 췌노의 동반 유무에 따른 HFRS 환자의 임상상을 비교하여 어떤 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

방법 : 2000년 10월 1일부터 2004년 12월 31일까지 국군수도병원에 내원하여 HFRS의 전형적인 임상양상을 보이고 혈청학적으로 양성을 나타낸 61명의 환자를 대상으로 의무기록을 검토하여 후향적 코호트 연구를 시행하였다. 24시간 소변량 400 mL를 기준으로 뱀노균, 비뱀노균으로 나누어 내원시 증상 및 증후, 검사실 소견, 임상경과를 비교하였다.

결과 : 총 61예 중 비뱀노균 37예(60.7%), 뱀노균 24예(39.3%)였고, 두 군간 나이, 증상 발현 후 내원까지의 기간, 임상적 증상, 증후의 차이는 없었다. 내원시 백혈

구, 혈소판, 혈청 creatinine, 혈청 나트륨, 혈청 칼륨, AST, ALT 및 입원 후 최대 백혈구 수치와 최소 혈소판 수치가 통계적으로 유의하였다. 최대 혈청 creatinine 수치는 췌노균 10.8 ± 2.4 mg/dL, 비췌노균 4.7 ± 2.1 mg/dL ($p < 0.001$)였고, 투석이 필요하였던 경우는 췌노균 21예 (87.5%), 비췌노균 2(5.4%)였다. 내원시 검사실 소견이 백혈구 $15 \times 10^9/L$ 이상, 혈소판 $38 \times 10^9/L$ 이하, AST 110 IU/L 이상 및 현미경적 혈뇨(>5/HPF)의 유무에 따른 췌노성 급성신부전 발생의 상대위험도는 각각 2.36 (95% CI 1.19-4.67), 2.35 (95% CI 1.14-4.84), 3.10 (95% CI 1.43-6.73), 3.68 (95% CI 1.24-10.91)이었다.

결론 : HFRS 환자에 동반된 신부전에서 비췌노균에 비하여 췌노균이 더 중증형이라 할 수 있으며, 내원시 백혈구, 혈소판, AST 및 현미경적 혈뇨가 췌노성 신부전의 예측에 도움이 될 수 있다.

색인 단어 : 신증후출혈열, 한탄바이러스, 급성신부전, 췌노, 예측인자

REFERENCES

- 1) Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 137:298-308, 1978
- 2) Peters CJ, Simpson GL, Levy H. Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Annu Rev Med* 50:531-545, 1999
- 3) Krüger DH, Ulrich R, Lundkvist A. Hantavirus infections and their prevention. *Microbes Infect* 3:1129-1144, 2001
- 4) Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 3:653-661, 2003
- 5) Faulde M, Sobe D, Kimmig P, Scharninghausen J. Renal failure and hantavirus infection in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 15:751-753, 2000
- 6) 정석호. 한국형 출혈열의 임상경과 및 치료. *대한내과학회지* 19:392-396, 1976
- 7) World Health Organization. Haemorrhagic fever with renal syndrome: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 61:269-275, 1983
- 8) 조보연, 최성재, 김광원, 이정상, 이문호. 한국형출혈열에서 비췌노성 급성신부전의 임상적 관찰. *대한내과학회지* 23:325-330, 1980
- 9) Avsic-Zupanc T, Petrovec M, Furlan P, Kaps R, Elgh F, Lundkvist A. Hemorrhagic fever with renal syndrome in the Dolenjska region of Slovenia: a 10-year survey. *Clin Infect Dis* 28:860-865, 1999
- 10) 민현조, 김용섭, 박철희, 서상렬. 한국군내에서 발생한 신증후출혈열의 임상적 및 역학적 조사: 1991-1994. *대한내과학회지* 51:787-795, 1996
- 11) 이호영, 구철희, 이은경, 주현영, 김문재, 한대석. 한국형 출혈열 환자에서 동반된 간기능 장애가 그 예후에 미치는 영향. *대한내과학회지* 31:336-341, 1986
- 12) Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JJ, Wu ZO, LeDuc JW, Zheng ZM, Meegan JM, Wang QN. Prospective, double-blind, concurrent, placebo controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 164:1119-1127, 1991
- 13) Iglesias J, Lieberthal W. Acute renal failure. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. p. 15.11, New York, Mosby, 2000
- 14) 이정상, 한진석, 안규리, 김윤구, 김성권, 장기현. 한국형 출혈열에서 뇌하수체기능저하의 의미. *대한내과학회지* 37:454-462, 1989
- 15) Zipser RD, Davenport MW, Martin KL, Tuck ML, Warner NE, Swinney RR, Davis CL, Horton R. Hyperreninemic hypoadosteronism in the critically ill: a new entity. *J Clin Endocrinol Metab* 53:867-873, 1981
- 16) Findling JW, Waters VO, Raff H. The dissociation of renin and aldosterone during critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 64:592-595, 1987
- 17) 이정상. 급성신부전의 혈장 Renin activity에 관한 연구. *대한내과학회지* 16:311-326, 1973
- 18) Takala A, Lahdevirta J, Jansson S, Vapalahti O, Orpana A, Karonen S, Repo H. Systemic inflammation in hemorrhagic fever with renal syndrome correlates with hypotension and thrombocytopenia but not with renal injury. *J Infect Dis* 181:1964-1970, 2000
- 19) Rasche FM, Uhel B, Kruger DH, Karges W, Czock D, Hampl W, Keller F, Meisel H, Muller L, von Muller L. Thrombocytopenia and acute renal failure in Puumala Hantavirus infections. *Emerg Infect Dis* 10:1420-1425, 2004
- 20) Kim YO, Yang CW, Yoon SA, Song HC, Kim YS, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK. Intestinal protein loss in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 15:1588-1592, 2000
- 21) Kim YO, Yoon SA, Ku YM, Yang CW, Kim YS, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK. Serum albumin level correlates with disease severity in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Korean Med Sci* 18:696-700, 2003