

신장이식 환자에서 발생한 범발성 단순포진바이러스 감염

— 증례 보고 —

연세대학교 의과대학 외과학교실, 병리학교실*

김도일 · 이해경 · 이준호 · 오창권
김유선 · 박기일 · 송건창* · 박찬일*

= Abstract =

Disseminated Herpes Simplex Infection with Fulminant Hepatitis in Renal Transplant Recipient

— Case report —

Do Yil Kim, M.D., Hae Kyung Lee, M.D., Joon Ho Lee, M.D., Chang Kwon Oh, M.D.
Yu Seun Kim, M.D., Kiil Park, M.D., Keon Chang Song, M.D.* and Chan Il Park, M.D.*

Departments of Surgery and Pathology* Yonsei University College of Medicine

Herpes simplex virus infection is a rare but usually fatal cause of acute hepatitis in adult. Most previously reported cases have occurred in debilitated or immunosuppressed patients.

We report a fatal case that occurred in renal transplant recipient. A patient had disseminated herpes simplex virus infection manifested by fulminant hepatitis and disseminated intravascular coagulation. Many various sized vesicular eruptions were present in the trunk, abdomen, and face. This patients died in spite of acyclovir therapy that was started early in the clinical course. We also review the literature concerning previously reported cases of disseminated herpes simplex virus infection.

Key Words: Herpes simplex virus, Fulminant hepatitis, Renal transplantation

서 론

범발성 단순포진 바이러스(HSV)감염은 신생아에서 높은 사망율을 보이는 것으로 잘 알려져 있으나^{2,10)} 성인에 있어서 이것은 매우 드문 질환으로서 그 보고는 극히 드문 일이다. 일반적으로 성인에게 있어서 단순포진바이러스 감염은 피부, 점막 그리고 이와 연관된 신경절에 국한되어 발생하나, 드물게 면역 억제상태의 환자나 영양결핍이 심한 환자에게 HSV에 의한 전격성(電擊性) 간염과 범발성 감염의 보고가 있으며 이는

치명적인 결과를 야기하는 경우가 대부분인 것으로 보고되고 있다.^{11,16,17)} 저자들은 말기 신부전으로 신장이식수술 시행후 면역억제제를 사용하고 있던 환자에서 범발성 단순포진바이러스 감염과 이에 따른 전격성 간염이 발생한 증례를 경험하여 이에 보고하는 바이다.

증 례

본 29세 남자환자가 3일간의 심와부 동통을 주소로 내원하였다. 환자는 과거력상 1990년 5월 말기신부전으로 신장이식수술을 시행하고, 이후 면역 억제제로

Fig. 1. Skin lesion: Variable sized, elevated scaly patches based, tense vesicular eruptions were found on abdomen, Lt, flank, back, face, scalp and thigh.

cyclosporine A 225 mg/day, Prednisone 10 mg/day, Azathioprine 50 mg/day로 투약하고 있던중 내원 3일전부터 심와부 동통과 전신에서 발견할 수 있는 수포성 발적으로 내원하였다. 내원당시 환자의 이학적 소견상 혈압은 170/100 mmHg였고, 맥박은 분당 84회이었으며, 체온은 37.1°C이었으며 급성병색을 보였다. 피부증상은 다양한 크기의 수포성 발적이 복부에서는 약간 융기된 인설반(scaly patches)위에 있었으며, 그외 등, 안면, 두피 및 대퇴부에서 발견되었다(Fig. 1). 호흡음이나 심음은 정상이었으며, 복부 진찰 소견상 편평하고 부드러웠으나 심와부에서 동통이 심하였고 간종대나 비종대의 소견은 없었다.

내원 당시, 말초혈액검사상 백혈구는 6700/mm³였고, SGOT/SGPT는 670/304 IU/L로 증가되어 있었으며, PTT는 35.3sec(정상: 12~32sec)로 연장되어 있었다. HSV에 의한 전신성감염으로 진단하고 입원당일부터 Acyclovir를 정주하기 시작하였다. 입원 4일째 환자는 고열(38.3°C)과 소변감소(<10cc/hr) 및 저혈압의 증상을 보이면서 이날 보낸 Prothrombin time 41%, FDP 및 D-Dimer가 양성으로 범발성 혈액 응고 장애의 양상을 보였다. 입원 5일째부터 환자는 토혈을 하면서 신부전 및 간부전의 양상을 보이며 심한 저혈압상태에서 회복되지 않은 채 7일째 사망하였다. SGOT/SGPT는 최고 2990/953 IU/L까지 상승하였으며, 혈소판은 14,000/mm³까지 감소하

Fig. 2. Skin biopsy: Intraepidermal vesicle which was formed by acantholysis was observed and was contained with acantholytic cells(H & E × 40, × 200).

였었다.

사망후에 보고된 바이러스 항체검사상 HSV IgM Ab(-), IgG Ab(+), CMV IgM Ab(-), IgG Ab(+)이었으며 B형 및 C형 간염의 표식인자도 음성으로 보고되었다.

입원 4일째 시행한 피부 조직 검사 소견상 수포는 표피내에 위치하고 있으며, 수포내에서 다수의 극세포 해리세포가 관찰된다. 그러나 극세포해리세포에서 핵내 봉입체는 관찰되지 않았다(Fig. 2).

사망후 시행한 간 조직검사 소견상 간조직은 광범위하게 괴사되어 있었고 염증세포의 침윤은 매우 미약하였다. 그러나 괴사되지 않은 간세포에서 핵내 봉입체는 관찰되지 않았다(Fig. 3).

고 찰

범발성 단순포진바이러스 감염은 면역 억제 상태,

Fig. 3. Liver biopsy: Liver parenchyme was shown massive necrosis but there were minimal inflammatory cells(H&E ×40).

즉 신장이식¹¹⁾, 임신⁷⁾, 심한 화상⁵⁾, 천식에 대한 steroid치료⁴⁾, 약물중독 혹은 악성종양 환자에게서 일차적인 기회 감염으로 유발되며 정상 성인¹²⁾에게서는 매우 드물다. 이질환은 특징적으로 고열과 특이한 피부 점막의 병변 및 혈청 transaminase농도의 과도한 상승을 보이며, 간부전 및 신부전과 범발성 혈액응고장애가 가장 흔한 사망 원인으로 알려져 있다. 환자는 보통 3일에서 10일간 비교적 경한 상태를 보이다, 갑작스럽게 과도한 간괴사와 DIC, 그리고 저혈압으로 1주일 이내 사망하게 되는 경우가 흔하다⁹⁾.

이 감염은 HSV type 1과 type 2 모두에게서 야기될 수 있으나, Ho⁶⁾과 Pass등¹⁴⁾의 전향적 연구에 따르면 이식전 환자의 70%에서 90%까지 HSV의 circulating antibody를 가지고 있으며, 이식후 추적조사시 활동성 단순포진바이러스 감염의 증후가 있는 환자의 대다수가 이전 혈청검사양성이었던 환자로서, 이는 대부분의 단순포진바이러스 감염이 잠복해 있던 바이러스의 재활성(Reactivation)의 결과라는 증거이며, 대부분 Type 1 바이러스에 의한 감염이라 하였다. 대부분의 환자에서 먼저 특징적인 구내염이나 피하병변을 보이게 되며, 간으로 염증이 파급되면 우상

복부 동통과 간종대에서 전격성 간염까지 다양한 임상 양상을 보이게 된다. 그리고 대부분의 환자는 응고기능의 이상을 보여 혈소판 감소와 피하출혈 및 범발성 혈액응고장애가 야기된다.

범발성 단순포진바이러스 감염은 급속히 사망에 이르게하는 질환으로, 더 나은 항바이러스제제의 사용이 가능하더라도 그치료가 용이하지 않은 것 같다. 근자에 Vidarabine³⁾과 Acyclovir¹³⁾가 단순포진감염에 가장 좋은 전신적 치료 약제로 알려졌으나, 범발성 단순포진바이러스 감염에 대해서는 유용한 임상 자료가 없는 실정이며, 본 증례의 경우도 비교적 초기부터 Acyclovir를 정주하여 치료하였지만 임상 경과를 변화시키지 못하였다.

그러나 Pettersson등¹⁵⁾과 Gold등⁸⁾은 Acyclovir를 이용하여 Herpes감염을 효과적으로 예방하였음을 보고하였고, Kusne등⁹⁾도 신장 및 간 이식시 이를 이용한 결과, 더이상의 Herpes감염이 없었음을 보고하였다.

본 증례의 경우 혈청 HSV IgM Ab가 음성이었고 조직검사상 핵내 봉입체를 찾을 수 없었으며 HSV에 대한 면역조직화학염색은 음성이었으나, 임상 양상과

독특한 피부병변의 경우로 미루어 볼때 범발성 단순포진 바이러스 감염이 확실하다고 사료된다. 간조직검사상 전격성(電擊性)간염의 소견을 보이나 염증세포의 침윤이 미약한 점등도 바이러스에 의한 간염의 증거라 하겠다.

REFERENCES

- 1) Anuras S, Summers R: *Fulminant herpes simplex hepatitis in an adult, Report of a case in a renal transplant recipient. Gastroenterology* 70: 425-428, 1976
- 2) Becker WB, Kipps A, McKenzie D: *Disseminated herpes simplex virus infection. Its pathogenesis based on virological and pathological studies in 33 cases. Am J Dis Child* 115: 1-8, 1968
- 3) Ch'ien LT, Cannon NJ, Charamella LJ, et al: *Effect of adenine arabinoside on severe herpesvirus hominis infections in man. J Infect Dis* 128: 658-663, 1973
- 4) Diderholm H, Stenram U, Tegner KB, Willen R: *Herpes simplex hepatitis in an adult. Acta Med Scand* 186: 151-155, 1969
- 5) Foley FD, Greenawald KA, Nash G, et al: *Herpes infection in burned patients. N Engl J Med* 282: 652-656, 1970
- 6) Gold D, Corey L: *Acyclovir prophylaxis for herpes simplex virus infection. Antimicrob Agents Chemother* 31: 361-367, 1987
- 7) Goyette RE, Donowho EM, Hieger LR, et al: *Fulminant herpes virus hominis hepatitis during pregnancy. Obstet Gynecol* 43: 191-196, 1974
- 8) Ho M: *Virus infections after transplantation in man. Arch Virol* 55: 1-24, 1977
- 9) Kusne S, Schwartz M, et al: *Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. J Infect dis* 163: 1001-1007, 1991
- 10) MacCallum FO: *Generalised herpes simplex in the neonatal period. Acta Virol* 3 (suppl): 17-21, 1959
- 11) Marrie TJ, McDonald AT, J, Conen PE, Boudreau SF. J: *Herpes simplex hepatitis. Use of immunoperoxidase to demonstrate the viral antigen in hepatocytes. Gastroenterology* 82: 71-76, 1982
- 12) Miyazaki Y, Akizuki S, et al: *Disseminated infection of herpes simplex virus with fulminant hepatitis in a healthy adult. APMIS* 99: 1001-1007, 1991
- 13) Oxford JS: *Inhibition of herpes virus by a new compound-acyclic guanosine. J Antimicrob Chemother* 5: 333-334, 1979
- 14) Pass RF, Whitley RJ, Whelchel JD, et al: *Identification of patients with increased risk of infection with herpes simplex infection after renal transplantation. J Infect Dis* 140: 487-492, 1979
- 15) Pettersson E, Hovi T, Ahonen J, et al: *Prophylactic oral acyclovir after renal transplantation. Transplantation* 39: 279-281, 1985
- 16) Shlien RD, Meyers S, Lee JA, Dische R, Janowitz HD: *Fulminant herpes simplex hepatitis in a patient with ulcerative colitis. Gut* 29: 257-261, 1988
- 17) Zimmerli W, Bianchi L, Gudat F, Spichtin H, Erb P, Planta M, Heitz PU: *Disseminated herpes simplex type 2 and systemic Candida infection in patient with previous asymptomatic human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis* 157: 597-598, 1988