

용혈성 요독 증후군

전북대학교 의과대학 내과학교실

김 원

용혈성 요독 증후군(hemolytic uremic syndrome : HUS)은 1955년에 Gasser 등¹⁾에 의해서 5예가 처음 보고되었다. 이후에 1983년에 Karmali 등²⁾에 의해서 E. coli와 용혈성 요독 증후군의 연관성에 대한 보고 (typical HUS)가 있었고 이후에 설사와 동반되지 않는 비전형적인 용혈성 요독 증후군(atypical HUS)이 알려졌다^{3,4)}. 소아기에 설사와 연관된 HUS는 혈전성 혈소판감소성 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)과 다른 면이 많지만 성인에서 설사와 동반되지 않는 HUS는 TTP와 구분할 수 없는 점이 많아서 같은 질환군으로 보는 경향이 있다. 이번 강좌에서는 내과영역에서 용혈성 요독 증후군에 대한 최근에 제시된 병태생리와 치료에 대하여 정리해보고자 하였다.

용어의 정의

용혈성 요독 증후군(hemolytic uremic syndrome : HUS)은 용혈성빈혈, 혈소판감소증, 그리고 요독증을 동반하는 증후군을 말한다. 반면 혈전성 혈소판감소성 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)은 고전적인 정의에 의하면 혈소판 감소증, 혈관용혈성빈혈, 신경학적 증상, 신기능장애, 그리고 발열이 있는 증후군이다. 용혈성 요독 증후군과 혈전성 혈소판 감소성 자반증을 구분하여서, 신경학적인 증상이 많고 신부전이 적은 경우에 혈전성 혈소판 감소성 자반증으로 구분하였고, 급성신부전의 증상이 더 많고 신경학적인 증상이 적다면 용혈성 요독 증후군으로 분류하였다. 그러나 최근에는 두 질환군의 혈관 병리소견이 같고 성인 환자에서 초기 치료가 두 질환군 모두에서 혈장교환술로 시작하기 때문에 한 질환군으로 생각하는 경향이 있다. 따라서 두 질환군을 합하여 혈전성 혈소판 감소성 자반증-용혈성 요독 증후군(thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic

syndrome) 등으로 부르기도 한다. 이외에도 혈전성 혈관병증(thrombotic microangiopathy)을 사용하기도 하는데 이 혈전성 혈관병증은 TTP와 HUS의 소견 이외에도 혈관내에서 혈전이 형성되고 혈소판 감소증이 있으며 혈관용혈성 빈혈이 있는 작은 혈관질환 (small vessel disease)을 포함한다. 이번 강좌에서는 설사와 동반되지 않은 HUS를 TTP와 구별하지 않고 HUS/TTP으로 표시하였다.

병 리 소 견

HUS와 TTP에서 특징적으로 관찰되는 소견은 혈전성 미세혈관병증이다. 혈소판과 fibrin으로 주로 구성된 혈전이 신장, 뇌, 피부, 폐장, 심장, 비장, 그리고 부신 등의 혈관을 침범하는 것이 특징적인 병리 소견이다.

신장에서의 병리소견을 보면 사구체와 세동맥(arterioles)에서 각각 병변이 관찰된다. 소아기에 발생한 HUS 신장의 광학현미경적 소견상 흔히 관찰되는 소견은 사구체 병변이다. 사구체 병변은 모세혈관 벽의 비후와 함께 내피세포의 심한 부종이 있고 사구체 모세혈관 내강이 좁아지는 소견을 보인다. 모세혈관 내강에서 적혈구, 섬유소, 혈전 등을 관찰할 수 있다. 성인이나 나이가 많은 소아기 환자에서 발생한 HUS 환자의 신장에서 관찰되는 소견은 사구체병변과 함께 동맥혈관에 관련된 소견이 관찰된다. 혈전이 interlobar arteries에서 주로 관찰되며 intimal edema, myointimal cell proliferation이 동반된다. 사구체 모세혈관벽은 구겨진 소견(wrinkled)이 있으며 glomerular tuft가 위축되고 Bowman's capsule은 두꺼워져 있다. 면역형광염색 소견에서 사구체의 모세혈관벽과 동맥내의 혈전에 섬유소가 미만성, 과립성으로 침착된다. 일부에서는 IgM과 C₃가 모세혈관과 사구체에서 과립상으로 침착 된다. 전자 현미경적 소견상 사구체

모세혈관내 내피세포의 부종이 있고 기저막에서 내피세포가 떨어져 나간 소견이 관찰된다. Fibrin-like material의 침착으로 사구체 내피세포 아래 부분에 widening이 오고 치유과정에서 동맥내막(intima)의 비후와 interlobular artery에서 양과깍질 같은 비후 (onion-skin hypertrophy)가 관찰된다. 이런 병리소견이 관찰되는 다른 신장 질환은 경피증(scleroderma), 신 이식 후 만성거부반응, 고혈압성 신경화(nephrosclerosis), 그리고 흔하지는 않지만 사이클로스포린과 tacrolimus에 의한 신독성, 방사선조사에 의한 신염(radiation nephritis) 등이 있다.

원 인

많은 경우에 있어서 원인이 밝혀지지 않은 idiopathic type이지만 일부 환자에서 원인이 알려져 있는데 환경적 요인(설사와 관련된 감염, 약물, 독소)이 작용하고 일부 환자에서 유전적 소인이 복합되어 혈전성 미세혈관병증을 일으키는 것으로 생각된다 (Table 1).

1. 감염

출혈이 동반되는 설사가 있는 다음에 발생하는 전형적 HUS이 소아 HUS 환자의 대부분(약 90% 이상)에서 그리고 성인 HUS의 일부에서(약 50% 이하) verocytotoxin(또는 Shiga toxin)을 분비하는 E. coli (O157:H7)가 검출된다⁵⁾. 설사와 관련이 있는 HUS의 빈도를 보면 5세 이하의 소아에서 가장 높고(2.6명/10만명/년) 50대 성인에서 가장 낮다(0.5명/10만명/년)⁶⁾. 미국에서 E. coli 감염 후에 HUS의 발병율은 약 9%이었다는 보고가 있다⁷⁾. 지역적, 계절적 빈도의 차이도 있는데 특히 6월부터 9월 사이에 E. coli O157:H7의 감염이 많을 때 설사와 관련이 있는 HUS의 빈도도 증가한다. 이외의 원인균으로 Shigella dysenteriae type 1, Streptococcus pneumoniae, HIV 등이 있다(Table 1).

Pneumococcus 감염 후에 HUS이 발생할 수 있는데 이때에는 혈장교환이나 혈장수혈은 될 수 있는데로 피하여야 한다. 왜냐하면 혈장내에 포함되어 있는 Thomsen-Friedenreich 항원에 대한 항체가 있는 경우에 polyagglutination을 일으키거나 용혈을 일으킬 수 있기 때문이다⁸⁾. HIV 감염이 HUS/TTP의 원인

이 될 수 있으며 HIV 감염이 진행되어서 cytomegalovirus에 대한 예방 치료로 valacyclovir를 사용하는 경우에 HUS/TTP와 비슷한 증상이 발생할 수 있다⁹⁾.

2. 약 물

Cyclosporine, tacrolimus, OKT3, ticlopidine, quinine 그리고 mitomycin-C 등이 HUS/TTP를 유발 또는 악화시킬 수 있다. HUS/TTP는 장기 이식이나 골수 이식 환자에서 cyclosporine, tacrolimus 치료와 연관될 수 있는데 아마도 직접적으로 혈관내피세포에 대한 손상과 약물자체가 혈소판 응집을 증가시키는

Table 1. Etiologic Classification of the Hemolytic Uemic Syndromes(HUS)

| | |
|------------------------------------|--|
| Infections | |
| | Escherichia coli O157:H7 and other serotypes |
| | Shigella dysenteriae type 1 |
| | Streptococcus pneumoniae |
| | Aeromonas |
| | HIV |
| Hereditary HUS | |
| | autosomal recessive |
| | autosomal dominant |
| | inborn error of cobalamin metabolism |
| Drug- and treatment-associated HUS | |
| | cyclosporin A |
| | tacrolimus |
| | mitomycin C |
| | oral contraceptives |
| | quinine |
| | ticlopidine hydrochloride |
| | irradiation |
| | OKT3 |
| HUS associations | |
| | pregnancy |
| | solid organ transplant |
| | bone marrow transplant |
| | malignancy, |
| | systemic lupus erythematosus |
| | systemic sclerosis |
| | Sjogren's syndrome |
| | poststreptococcal glomerulonephritis |
| | membranoproliferative glomerulonephritis |
| Idiopathic HUS | |
| | with recurrent episodes, |
| | without recurrent episodes |
| | with complement deficiency |
| | without complement deficiency |

기전이 연관될 것으로 추측하고 있다^{10, 11}). Cyclosporine을 중단하거나 tacrolimus로 변경하는 경우에 호전이 될 수도 있지만 호전되지 않을 수도 있다¹²). Ticlopidine도 심혈관질환에서 사용하는 경우에 1/1,600-1/4,800의 빈도로 HUS/TTP가 발생한다¹³). Quinine은 재발성 HUS/TTP을 일으킬 수 있고 quinine-dependent antiplatelet antibodies가 발견되어 이 물질이 혈소판을 감소시킬 것으로 추측하고 있다¹⁴). Quinine에 의한 경우에는 quinine을 중단하고 혈장교환이나 혈장 수혈을 실시하면 대부분에서 호전이 있다.

3. 임신과 경구피임제

임신 또는 분만 후에 HUS/TTP가 발생할 수 있으며 estrogen이 함유된 경구피임약이 또한 연관될 수 있다¹⁵). 전체 임신에서 HUS/TTP 발생율은 1/25,000이며 발병 시기는 임신 초기, 중기, 말기 또는 분만 후에 모두에서 발생할 수 있다¹⁶). 임신과 관련된 TTP/HUS는 혈소판감소증과 동반된 임신중독증과 감별진단이 중요하다.

4. 암과 유전

소화기, 폐장 그리고 전립선 암 환자에서 HUS/TTP가 발생할 수 있고 항암제의 사용과 관련되어서 mitomycin C, bleomycin, cisplatin 등이 연관된다. 이외에 유전성으로 발생하는 재발성 HUS/TTP도 있다.

5. antiphospholipid antibodies, 기타

Antiphospholipid antibody 양성인 환자군에서 혈전성 혈관염, 정맥 또는 동맥의 혈전증, 잦은 유산이 동반되는데 이때 HUS/TTP가 발생하기도 한다. 경피증(scleroderma)에서 전신성홍반성 낭창에서 antiphospholipid antibodies 없이 HUS가 발생하기도 한다.

발 생 기 전

1. von Willebrand factor-cleaving protease 활성도 감소

von Willebrand factor(vWF)는 혈관내피세포에서 만들어져서 vWF multimers로서 혈액에서 존재하게 된다. 흔하지 않게 이 vWF multimers가 커져서 larger multimers가 되는 경우에 정상인 경우에는 혈

장내에 vWF-cleaving protease에 의해서 정상적인 크기의 vWF multimers가 만들어진다¹⁷).

TTP 환자의 혈전과 혈장에서 unusually large von Willebrand factor(ULvWf)라고 불리우는 larger multimers가 발견되는데 이 large multimers와 TTP와의 연관성이 제시되었다^{18, 19}). TTP 환자에서 증가된 ULvWf는 혈소판을 활성화 시켜서 혈소판을 혈관 내에서 응집시키는 것으로 알려졌다. TTP 환자에서 ULvWf가 증가하는 것은 혈장내에서 존재하는 vWF-cleaving protease의 활성도가 선천적으로 거의 없거나 감소하는 것과 관련이 있기도 하고 후천적으로 vWF-cleaving protease의 활성도가 감소하는 많은 경우에 이 효소의 활성도를 줄이는 자가 항체가 발견되었다^{20, 21}). 따라서 TTP 환자에서 어떤 원인인든지 이 효소의 활성도가 감소하거나 존재하지 않으면 larger multimers가 혈액내에서 증가하고 이어서 혈소판 응집, 혈소판 감소가 나타나게 된다²²).

그러나 같은 연구에서 TTP가 아닌 HUS 환자에서 vWF-cleaving protease의 활성도가 23명 중에서 단지 2명에서만 낮았고 나머지 21명에서는 vWF-cleaving protease의 활성도가 정상을 보임으로서 HUS와 vWF-cleaving protease는 관련이 적을 것으로 추정되었다. 따라서 vWF-cleaving protease의 활성도 차이가 HUS와 TTP의 차이점으로 제시되었지만 이에 대해서는 향후 연구 결과를 더 지켜보아야 할 것 같다.

2. 혈관내피세포 손상

HUS/TTP 환자에서 혈소판이 활성화되는 것은 혈관내피세포 손상으로 인한 이차적인 반응이라는 가설이 있다. 혈관내피세포 손상은 세균 독소에 의한 직접적인 손상, 면역작용에 의한 손상 그리고 mitomycin C 또는 사이클로스포린 등의 약물에 의한 손상 등 여러 가지 원인이 제시되고 있다^{23, 24}).

현재까지는 세균독소와 HUS의 연관성이 가장 높은데 감염된 음식을 섭취하면 E. coli는 대장 점막의 수용체에 부착되어 증식하며 세포를 파괴하는데 이 과정에서 설사가 일어나며, E. coli O157:H7과 같이 verotoxin(Shiga-like toxin)을 분비하는 균주는 혈관을 손상시켜 출혈성 대장염을 일으킨다. 일단 독소가 체순환계대로 들어가면 표적 기관의 혈관내피세포에 손상을 주어 HUS의 임상증상을 일으킨다. Ver-

otoxin에 대한 glycolipid 수용체가 혈관내피세포에 존재하는 것이 알려져 있고 신장의 수질부 보다는 피질부에 많이 존재하는 것으로 알려져 있다²⁶⁾. 세균의 독성물질에 의해서 혈관내피세포가 직접적으로 손상을 당하는 것 이외에도 내피세포에 대한 complement fixing antibodies, antiendothelial antibodies, adhesion molecule, IL-8, neutrophil chemoattractant에 의한 호중구 침윤 등으로 인하여 손상 당할 수 있다. Cytokine으로서 TNF- α , interleukin-1이 HUS 환자에서 shiga-like toxin에 관여하는 cytokine으로서 알려졌다. 약물이나 종양에 의한 HUS/TTP에서는 혈중에 면역복합체와 autoantibodies가 발견되기도 한다.

3. Plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1)

Plasminogen activator inhibitor는 조직에 fibrinolysis component로 존재하는 plasminogen activator, urokinase에 대한 억제제(inhibitor)이다. 혈관 또는 사구체내의 혈전을 용해시키도록 혈전용해에 관여하는 기전이 작용하는데 이때 PAI-1에 의해서 혈전이 제거되지 않거나 적어지기 때문에 HUS가 발생한다는 가설이다. Bergstein 등에 의해서 설사와 관련된 소아 HUS 환자와 임상증상이 심한 HUS 환자에서 PAI-1이 증가하는 것이 보고되었고 또한 TTP 환자의 혈장에서 PAI-1이 증가하는 것을 확인하였다²⁶⁾.

4. 혈소판 억제 인자의 결핍

혈소판 응집(aggregation)을 정상적으로 억제하는 인자의 결핍이 혈소판 혈전을 일으키기 때문에 정상 혈장을 수혈하는 경우에 임상증상이 호전될 수 있다는 가설이 있다. Platelet aggregating factor(PAF p37)가 HUS와 TTP에서 관찰되기도 하였으며 혈소판 응집을 억제하는 prostacyclin의 생성이 내피세포에서 감소한다는 보고도 있다²⁷⁾.

5. 유전적 소인

HUS 환자의 약 5%에서는 상염색체 우성 또는 열성으로 유전하여 발생한다고 보고되었다^{28, 29)}. 한 연구에서는 linkage analysis상 complement regulatory proteins에 해당하는 염색체 1q32와 관련이 있다는 보고가 있고 serum regulatory protease인 factor H의 돌연변이(mutation)가 생긴 몇몇 가계에 대한 보

고가 있다^{30, 31)}.

임상 증상

설사와 관련된 HUS는 대부분 설사가 선행된 후 1일에서 14일(평균 1주일) 후에 발생한다. 미세혈관병증성 용혈성빈혈과 혈소판 감소증, 꺾노를 동반하는 급성 신부전이 전형적인 임상소견이며 기면, 착란, 황달, 자반 등의 소견이 동반되기도 하며 경련(약 10%), 혼수 등의 신경학적 증상이 나타나기도 한다. 신부전의 기간은 평균 1주일 정도 지속된다.

설사가 선행되지 않는 비전형적인 HUS는 학동기 이후 소아와 성인에서 흔히 발생하며 증상이 대부분 심하게 발생한다. 소변검사에서는 거의 정상이거나 약간의 단백뇨(1-2 g/day), cast가 관찰된다. 약 반수에서 혈청보체가 감소되고, 소변에서 혈뇨 또는 red cell cast가 있다. 전자간증과 동반되어 발생하는 HUS의 경우에 태아곤란증후군(fetal distress), 간손상, 그리고 범발성 혈액 응고장애(약 30%)이 동반된다.

HUS이나 TTP를 하나의 질환군으로 보면 ① 미세혈관병증성 용혈성빈혈, ② 혈소판 감소증, ③ 꺾노를 동반하거나 신대체요법을 필요로 할 정도의 급성 신부전, ④ 신경학적인 이상, ⑤ 열이 전형적인 임상소견이다. 이전에는 이런 모든 소견이 진단에 필요하였지만 최근에는 혈장교환술을 손쉽게 이용할 수 있으므로 혈소판감소증과 미세혈관병증성 용혈성빈혈의 소견만 있어도 HUS을 의심하여 혈장교환술을 시작하는 것이 추천되기도 한다³²⁾. 다른 임상소견으로서는 복부통증과 호산구증이 동반될 수 있다.

검사 소견을 보면 미세혈관병증성 용혈성빈혈, 혈소판 감소증, 그리고 요독증이 발생한다. 미세혈관병증성 용혈성빈혈은 면역작용에 의한 용혈성빈혈이 아니어야하고 적혈구 fragment(schistocytes)가 말초혈액도말에서 관찰되어야 한다. 일부 환자에서 적혈구 fragment가 없는 경우도 있는데 HUS에서 회복되는 때이거나 HUS가 만성적으로 심하지 않게 지속되는 경우로 볼 수 있다.

전형적으로 혈청의 직접 빌리루빈이 증가하고 haptoglobin이 감소한다. 혈청의 lactate dehydrogenase(LDH)는 전형적으로 많이 증가하는데 LDH는 진단에도 중요하고 치료 반응을 보는데도 아주 중요하다. 혈소판 감소증은 95%에서 관찰된다. PT와

PTT는 대부분 정상이고 fibrinogen과 coagulation factors도 정상이다. 요산, 중성지방, 그리고 빌리루빈이 증가하기도 한다.

감 별 진 단

혈소판감소증, 미세혈관병증성 용혈성빈혈 그리고 신부전 등의 소견은 HUS 이외에도 다른 질환에서 발견되는데 이런 질환에는 systemic vasculitis, 악성고혈압, 범발성 혈액용고장애증(disseminated intravascular coagulation : DIC), postpartum acute renal failure 등이다. DIC와 HUS을 구별하기는 어려우나 HUS에서는 fibrinogen, coagulation component가 정상이고 PT, PTT가 정상인 경우가 많다.

치 료

설사가 진행되는 전형적인 HUS의 치료로는 수액 균형 조절 등의 보존적인 치료가 중요하며, 95%의 환자에서 보존적 요법만으로도 회복된다. 보조적인 치료법에는 적절한 영양 공급, 수액과 전해질 치료, 고혈압과 발작에 대한 치료, 빈혈이 심한 경우에 수혈, 그리고 적절한 투석요법이 중요하다.

성인에서 발생한 HUS는 치료하지 않는 경우에는 불가역적인 신부전으로 진행하여 사망률 90%로 아주 치명적인 결과를 초래한다³³. HUS 또는 TTP 환자에서 혈소판을 수혈하면 새로운 혈전이 생성되어 기존의 신경학적인 증상이나 신부전이 악화되므로 혈소판 감소증이 심하지 않으면 혈소판 농축액 수혈은 하지 말아야된다.

1. 혈장교환술

혈장교환술은 환자의 혈장을 신선혈장으로 교환하여 혈소판의 소비를 줄임으로서 혈소판 수를 증가시키고 증상을 호전시키는 방법이다. Rock 등³⁴의 연구에서 보면 혈장교환술을 실시하는 경우에 단순히 혈장만 수혈하는 경우보다 생존율이 각각 78%와 50%로 혈장교환술을 더 좋은 치료로 제시하고 있다. 성인에서 발생한 비전형적인 HUS 환자와 신경계의 침범이 있는 환자에서 주로 사용되며 예후가 불량한 재발형이나 가족형에서도 혈장 치료가 추천된다. 소아기에 발생한 설사와 관련된 HUS는 심한 경우에는 혈장

교환술을 실시할 수 있으나 자연적으로 호전되기 때문에 혈장교환술을 일반적으로 실시하지는 않는다. Streptococcus pneumoniae 감염 후 발생한 경우에는 정상 혈장내에 있는 Thomsen-Fridenreich 항원에 대한 항체가 적혈구 응집과 용혈을 유발하므로 혈장 치료는 금기시 된다. 혈장교환술은 응급한 경우에는 TTP-HUS에 대한 진단이 명확하지 않은 경우에도 먼저 시작하고 나중에 다른 질환으로 진단이 되는 경우에는 혈장교환술을 중단할 수도 있다.

혈장교환술의 기전은 알려지지는 않았지만 일부 환자에서 혈장교환술을 실시하면 von Willebrand factor-cleaving enzyme에 특이적으로 작용하는 자가항체가 제거되고 신선혈장에 포함된 von Willebrand factor-cleaving enzyme이 보충되기 때문에 비정상적으로 큰 분자량의 larger multimers가 형성되지 않아 HUS/TTP를 호전시키는 것으로 여겨지고 있다. 그러나 혈장교환술을 실시할 때 자가항체를 제거하는 것이 중요한지 아니면 신선 혈장을 많이 공급해서 효소를 보충해서 질환이 호전되는 것인지는 향후에 더 규명되어야 되겠다. Ticlopidine 복용 후에 발생한 TTP-HUS 또는 성인에서 Escherichia coli에 의해서 발생한 TTP-HUS에서 혈장교환술이 효과가 있다는 보고가 있다³⁵.

혈장교환술을 시작하면 매일 실시하고 혈소판 수가 정상화되고 용혈이 없어질 때까지 실시하는데 주로 혈청 lactate dehydrogenase(LDH)가 정상화될 때까지 지속한다. 일반적으로 7-16일까지 혈장교환술을 실시하는데 치료 경과가 좋은 경우에 신경학적인 증상과 혈청 LDH가 호전되고 이후 혈소판 수치가 점차 증가하며 신기능이 점차 호전되는 경과를 취한다³⁶. 신기능이 정상으로 회복되는 경우도 있지만 많은 환자에서 신기능이 지속적으로 감소되거나 고혈압이 지속될 수도 있다^{37, 38}. 혈소판 수가 정상화되면 혈장 교환술의 빈도를 줄여나가는 데 약 1/3-1/2의 환자에서 혈장교환 횟수를 감소시켜 나가는 경우에 혈소판 수가 감소하거나 용혈증상이 악화되는 경우가 있으므로 주의 깊은 관찰이 요구된다³⁹.

2. 신선혈장수혈

단순하게 신선혈장만 수혈하는 것은 혈장내에 포함되어 있는 vWF multimer가 그대로 투여되기 때문에 혈소판에 의해서 형성되는 혈전을 더 생성시켜서

TTP-HUS를 더 악화시킬 수 있기 때문에 치료 효과가 한정적이라고 알려져 있다. Cryosupernatant plasma를 수혈하는 경우에도 whole plasma를 투여하는 경우와도 큰 차이는 없다는 보고가 있다⁴⁰⁾.

3. 기타 보조요법

Aspirin 또는 dipyridamole을 단독 투여하는 것은 효과적이지 못하고 혈장교환술에 보조적으로 사용할 수 있다³⁷⁾. Prednisolone 200 mg을 투여하는 경우에 용혈성빈혈 환자와 혈소판 감소증이 심하지 않은 경우에 효과가 있었다는 보고도 있다⁴¹⁾. Cytoxan, vincristine을 사용하여 효과가 있다는 보고가 있었고, 비장절제술이 혈장교환술을 오래 실시하거나 자주 재발되는 환자에서 실시한다는 결과도 있으나 이런 기타 보조 요법을 모든 환자에 적용하기에는 더 많은 연구 결과를 지켜보아야 될 것으로 사료된다.

4. TTP/HUS의 재발과 치료에 저항성을 보이는 경우

약 10-20%에서 혈장치료에 반응을 보이지 않거나 부분적으로만 반응을 보이게 되는데 이러한 경우는 혈장교환술의 용량을 하루 2회로 증가시키거나 cryosupernatant을 수혈하는 것이 도움이 된다. 이외에도 vincristine, intravenous immune globulin, 비장절제술, heparin, corticosteroids을 투여하는 것이 도움이 된다는 보고도 있다^{42, 43)}. 재발(relapse)은 치료를 종료한지 30일 이후에 HUS/TTP가 다시 발생하는 경우를 말하는데 처음 치료에 잘 반응한 환자에서도 처음 1년 사이에 발생빈도가 높다. Canadian Apheresis Trial에서 63% 환자에서 추적한 결과 10년에서 36% 환자가 재발하였다고 보고하였다⁴⁴⁾. 따라서 HUS/TTP 환자는 치료가 종결된 후에도 재발되는지 지속적인 추적(CBC, LDH)이 필요하다. HUS/TTP 환자에서 혈액학적인 소견이 호전된 후에 비장절제술을 실시하는 경우에 재발이 억제된다는 보고도 있다⁴⁵⁾.

예 후

실사와 관련된 HUS에서는 뇌를 침범하는 경우(뇌 경색, 부종), 장경색(bowel infarction), 심장 또는 폐에 혈전이 침범하는 경우에는 예후가 좋지 않다. HUS의 약 5%에서 지속적인 고혈압이 있고 약 반수

에서 단백뇨나 사구체 여과율이 감소되게 된다. 소변 양이 나오지 않고 오래 경과되는 경우(무뇨기간이 10일 이상) 신장의 예후는 좋지 않다. 실사와 관련된 HUS에서는 재발율이 1%으로 낮지만 신장이식을 받은 경우에 재발율은 약 10%으로 증가한다.

실사와 관련되지 않는 비전형적인 HUS에서는 전형적인 HUS에서 보다 사망률이 15-30%으로 증가하며 만성신부전은 20-30% 그리고 재발율은 약 25%이다. 유전적으로 발생하는 HUS(familial HUS)는 말기 신부전으로 진행할 가능성이 높으며 산후에 발생하거나 암 그리고 mitomycin C와 연관된 HUS에서 사망률은 약 50%을 넘는다.

참 고 문 헌

- 1) Gasser C, Gautier E, Steck A, et al.: Hamolytisch-uramische syndrome: Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hamolytischen Anamien. *Schweiz Med Wochenschr* 85:905, 1955
- 2) Karmali MA, Steele BT, Petric M, et al.: Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing Escherichia coli in stools. *Lancet* 1: 619, 1983
- 3) Fitzpatrick NM, Walters MDS, Trompeter RS, et al.: Atypical(non-diarrhea-associated) hemolytic-uremic syndrome in childhood. *J Pediatr* 122: 532, 1993
- 4) Siegler RL, Pavia AT, Hansen FL, et al.: Atypical hemolytic-uremic syndrome: A comparison with postdiarrheal disease. *J Pediatr* 128:505, 1996
- 5) Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM: Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome[see comments]. *N Engl J Med* 333: 364, 1995
- 6) Rogers MF, Rutherford GW, Alexander SR: A population-based study of hemolytic uremic syndrome in Oregon, 1979-1982. *Am J Epidemiol* 123:137, 1986
- 7) Bell, BP, Goldoft, M, Griffin, PM, et al.: A multistate outbreak of Escherichia coli O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience. *JAMA* 272:1349, 1994
- 8) Remuzzi G, Ruggenti P: The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 48:2, 1995
- 9) Feinberg JE, Hurwitz S, Cooper D, et al.: A ran-

- domized, double-blind trial of valaciclovir prophylaxis for cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 177:48, 1998
- 10) Walfe JA, McCann RL, Sanfilippo F: Cyclosporine-associated microangiopathy in renal transplantation: A severe but potentially reversible form of early graft injury. *Transplantation* 41: 541, 1986
 - 11) Beaufrils H, de Groc F, Gubler MC: Hemolytic uremic syndrome in Behcet's disease treated with cyclosporine A: Report of 2 cases. *Clin Nephrol* 34:157, 1990
 - 12) Grace AA, Barradas MA, Mikhailidis DP, et al.: Cyclosporine A enhances platelet aggregation. *Kidney Int* 32:889, 1987
 - 13) Page Y, Tardy B, Zeni F, et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. *Lancet* 337:774, 1991
 - 14) Gottschall JL, Neahring B, McFarland JG, et al.: Quinine-induced immune thrombocytopenia with hemolytic uremic syndrome: Clinical and serological findings in nine patients and review of literature. *Am J Hematol* 47:283, 1994
 - 15) Weiner CP: Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the postpartum period. *Semin Hematol* 24:119, 1987
 - 16) Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG: The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 91:662, 1998
 - 17) Furlan M, Robles R, Lammle B, et al.: Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 87:4223, 1996
 - 18) Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al.: Unusually large factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 307:1432, 1982
 - 19) Murphy WG, Moore JC, Kelton JG: Calcium-dependent cystine protease activity in the sera of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 70:1683, 1987
 - 20) Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al.: Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 339:1578, 1998
 - 21) Tsai HM, Lian E: Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 339: 1585, 1998
 - 22) Chow TW, Turner NA, Chintagumpala M, et al.: Increased von Willebrand factor binding to platelets in single episode and recurrent types of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 57:293, 1998
 - 23) Morigi M, Michelletti G, Figliuzzi M, et al.: Verotoxin-1 promotes leukocyte adhesion to cultured endothelial cells under physiologic flow conditions. *Blood* 86:4553, 1995
 - 24) Ballermann BJ: Endothelial cell activation. *Kidney Int* 53:1810, 1998
 - 25) Obrigg TG, Vecchio PHD, Brown EJ: Direct cytotoxic action of Shigatoxin action on human vascular endothelial cells. *Infect Imm Un* 56:2372, 1988
 - 26) Bergstein JM, Riley M, Bang NU: Role of plasminogen-activator inhibitor type 1 in the pathogenesis and outcome of the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 327:755, 1992
 - 27) Monnens L, Van De Meer W, Langenhuisen C: Platelet aggregating factor in the epidemic form of hemolytic uremic syndrome in childhood. *Clin Nephrol* 24:135, 1985
 - 28) Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL: The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 9:1126, 1998
 - 29) Petermann A, Offermann G, Distler A, Sharma A: Familial hemolytic-uremic syndrome in three generations. *Am J Kidney Dis* 32:1063, 1998
 - 30) Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, et al.: Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 53:836, 1998
 - 31) Warwicker P, Donne RL, Goodship JA, et al.: Familial relapsing haemolytic uraemic syndrome and complement factor H deficiency. *Nephrol Dial Transplant* 14:1229, 1999
 - 32) George JN: How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 96:1223, 2000
 - 33) Remuzzi, G: HUS and TTP: Variable expression of a single entity. *Kidney Int* 32:292, 1987
 - 34) Rock, GA, Shumak KH, Buskard NA, et al.: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 325:393, 1991
 - 35) Bennett CI, Davidson CJ, Raishc DW, et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting of coronary artery stents and stroke prevention. *Arch Intern Med* 159:2524, 1999
 - 36) Thompson CE, Damon LE, Ries CA, Linker CA:

- Thrombotic microangiopathies in the 1980s: Clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. *Blood* 80:1890, 1992
- 37) Rosove MH, Ho WG, Goldfinger D: Ineffectiveness of aspirin and dipyridamole in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 96:27, 1982
- 38) Conlon PJ, Howell DN, Macik G, et al.: The renal manifestations and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1189, 1995
- 39) George JN, Gilcher RO, Smith JW, et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: Diagnosis and management. *J Clin Apheresis* 13:120, 1998
- 40) Zeigler ZR, Gryn JF, Rintels PB, et al.: Cryopoor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Blood* 92(Suppl 1):707a, 1998
- 41) Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS: Improved survival of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 325:398, 1991
- 42) Wong P, Itoh K, Yoshida S: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with intravenous gamma globulin(letter). *N Engl J Med* 314:385, 1986
- 43) Kierdorf H, Maurin N, Heintz B: Cyclosporine for thrombotic thrombocytopenic purpura(letter). *Ann Intern Med* 118:987, 1993
- 44) Ruggenti P, Galbusera M, Cornejo RP, et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Evidence that infusion rather than removal of plasma induces remission of the disease. *Am J Kidney Dis* 21:314, 1993
- 45) Crowther MA, Heddle N, Hayward CP, et al.: Splenectomy done during hematologic remission in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 125:294, 1996