해외에서 유입된, 급성 간염을 동반한 뎅기열 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실

서상준 · 서연석 · 안재홍 · 박은범 · 이순재 · 손장욱 · 엄순호

Abstract

A Case of Imported Dengue Fever with Acute Hepatitis

Sang-jun Suh, M.D., Yeon Seok Seo, M.D., Jae Hong Ahn, M.D., Eun Bum Park, M.D.,
Sun Jae Lee, M.D., Jang-uk Sohn, M.D., Soon Ho Um, M.D.

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Dengue fever is an acute febrile disease caused by the dengue virus, which belongs to the flaviviridae family, and this virus is transmitted by the bite of the mosquito *Aedes aegypti*. It occurs in the tropical climates of the South Pacific, Southeast Asia, India, Africa and the subtropical zone of America. Imported cases of Dengue fever and Dengue hemorrhagic fever are rapidly increasing as many Koreans are now traveling abroad. Liver injury is usually detected by laboratory investigation according to a surveillance protocol. Although liver injury by dengue virus has been described in Asia and the Pacific islands, the pathogenic mechanisms are not yet fully clarified. It is usually expressed in a self-limiting pattern and the patient has a complete recovery. We report here on a case of a young woman who presented with general weakness, nausea and significant elevation of the aminotransferase levels, and she was diagnosed with dengue fever. (**Korean J Hepatol** 2007;13:556-559)

서론

뎅기열(dengue fever)은 flavivirus속에 속하는 뎅기바이러스(dengue virus)종의 네 가지 혈청형(serotype) 모두에 의해서 발생하는 급성 발열질환이다. 뎅기바이러스에 의한 감염증은 전세계적으로

동남아시아, 남태평양, 아프리카, 아메리카 등 넓은 영역에 걸쳐 있는 풍토병으로 최근 수년간 여행자들의 중요한 감염질환의 하나로 부각되고 있다. 국내에서도 해외여행의 증가에 따라 해외에서 전염병이 유입될 가능성이 높아짐에 따라 뎅기열을 법정전염병에 추가하여 관리하고 있다.

Key Words: Dengue; Hepatitis, acute; Korea

◇ Received February 12, 2007; accepted February 27, 2007

◇ Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; anti-HA, antibody to hepatitis A; anti-HEV, antibody to hepatitis E; CPK, creatinine phosphokinase; HBsAg, hepatitis B surface antigen; anti-HBs, antibody to HBsAg; anti-HBc, antibody to hepatitis core antigen; HCV, hepatitis C virus

◇ Corresponding author: Yeon Seok Seo, E-mail: drseo@korea.ac.kr; Phone: 02) 920-6608; Fax: 02) 953-1943

주소: 서울시 성북구 안암동 5가 고려대학교 안암병원 내과학교실 (우) 138-736

임상양상으로 고열, 반점, 백혈구감소증과 혈소판 감소증을 동반하는 dengue fever (DF)와 출혈이 동반되면서 순환장애를 나타내는 dengue hemorrhagic fever (DHF), 심한 경우 혈관의 투과성의 증가와 저혈압 속을 동반하는 dengue shock syndrome (DSS)이 나타난다. 국내에는 현재까지 5예가 문헌에 보고되어 있으며, 이 중 2예가 Dengue 출혈열이었고 나머지는 Dengue 열이었다.¹⁻⁵

저자들은 전신무력감, 구역과 함께 간효소 수치의 급격한 상승으로 급성 간염 의심하에 시행한 검사에서 Dengue 열로 진단된 1예를 경험하였다.

사 례

24세 여자 환자가 7일 전부터 시작된 전신무력감 및 구역으로 병원에 왔다. 그녀는 내원 2주 전부터 동남아(캄보디아, 베트남)에서 기자로 근무하였으며 내원 7일 전 발열 및 오한이 발생하여 현지 병원을 방문하여 항생제로 치료하였으나 증세가 호전되지 않아 귀국하였다고 했다. 과거력이나 가족력은 특이사항이 없었다. 당시 환자는 급성 병색을 보였고, 혈압은 100/70 mmHg, 체온 37°C, 맥박 88회/분, 호흡 20회/분이었다. 내원 후 5-6시간이 지나면서 소양감을 동반한 발진이 몸통에서 시작되어 사지로 퍼져나가는 양상을 보였다. 입원 당시 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 수 3,000/ μ L (호중구 44%, 림프구 46%), 혈색소 15.1 g/dL, 헤마토크릿 45.4%, 혈소판 72,000/ μ L였고, prothrombin time은 11.8초(INR, 1.00)였다. 혈청생화학검사에서 aspartate aminotransferase (AST) 690 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 625 IU/L, alkaline phosphatase (ALP) 93 IU/L, γ -glutamyl transpeptidase 155 IU/L, total bilirubin 0.35 mg/dL, lactate dehydrogenase (LDH) 1,222 IU/L, creatine phosphokinase (CPK) 847 IU/L였고 ceruloplasmin은 21 mg/dL였다. 단순흉부촬영은 정상 소견이었고, 복부초음파 소견은 특별한 이상이 없었다. 일주일 간격으로 2회 시행한 IgM anti-HAV는 모두 음성이었다. HBsAg/anti-HBs, IgM anti-

HBc, HBV DNA (COBAS Amplicor polymerase-chain-reaction assay v.2.0, Roche; 검출한계, 60 IU/mL), anti-HCV, HCV RNA (COBAS Amplicor HCV RNA test v.2.0, Roche; 검출한계, 10 IU/mL) 및 IgM anti-HEV 모두 음성이었다. 면역혈청검사에서 항핵항체(FANA)와 항미토콘드리아 항체도 음성이었다.

내원 후 2회에 걸쳐 시행한 혈액배양검사 결과는 모두 음성이었고, Widal test 및 말라리아에 대한 말초혈액도말검사, 렙토스피라증, 한탄바이러스, 쯔쯔가무시병에 대한 항체검사도 음성이었다. Dengue 열을 감별하기 위하여 국립보건원에 Dengue 바이러스에 대한 면역혈청검사(immunochromatoassay, Panbio)를 의뢰하였다.

환자는 입원 후 수액요법을 포함한 보존치료를 하면서 경과를 관찰하였다. 입원 다음날 오전에 37.4°C의 발열이 한 차례 있었으나 자연히 소실되었으며, 전신에 보였던 발진은 3일 만에 소실되었다. 입원 5일째 시행한 추적 말초혈액검사에서 백혈구 수 5,600/ μ L, 혈색소 12.4 g/dL, 헤마토크릿 37.7%, 혈소판 122,000/ μ L로 백혈구 및 혈소판 수치는 회복되는 추세를 보였고, 혈청생화학검사에서 AST 228 IU/L, ALT 316 IU/L로 역시 회복되는 추세를 보였다. 환자의 전신상태가 호전되어 입원 11일째 퇴원하여 한 달 뒤 외래에서 추적관찰하였고 AST 20 IU/L, ALT 11 IU/L로 정상화되었다. 이 때 Dengue 바이러스에 대한 혈청검사가 양성이었으며 Dengue 열로 진단하였다.

고 찰

Dengue 열은 flavivirus의 인체감염 중 가장 많이 발생하는 감염질환으로 Aedes aegypti, A. albopictus, A. polynesiensis 등의 매개충에 의해 옮겨진다. 이 질환은 세계적으로 분포하나 주 매개충인 A. aegypti의 분포에 따라 동남아시아, 남태평양 지역, 인도, 아메리카의 아열대 지역에서 가장 많이 발생하고 있다. 국내에서도 국립보건원의 법정 전염병 신고 체계를 통해 신고된 사례가 2004년에

16건에서, 2006년 36건으로 급증했다. 2007년 4월 까지 해외 유입 건수만 19건에 이른다.⁶ 이처럼 뎅기열 감염 입국 환자가 늘고 있는 것은 최근 파라과이, 브라질, 볼리비아, 아르헨티나 북부 등 중남미 지역에서 뎅기열 환자가 급증하고 있는 영향 탓이 크다는 분석이다. 아울러 방글라데시, 인도, 인도네시아, 몰디브, 미얀마, 스리랑카, 태국, 동티모르 등 동남아시아 8개국에서도 매년 지속적으로 뎅기열 환자가 발생하고 있는 점도 국내에서 뎅기열 감염 해외 유입 환자가 증가하는 데 일조하고 있는 것으로 보건당국은 파악하고 있다.⁷

사람은 뎅기바이러스에 감염된 모기에 물리게 되면 뎅기바이러스에 감염된다. 성충 모기의 경우는 낮 시간 동안 집안에 머물면서 주로 일출 후 2-3시간, 일몰 2-3시간 전에 사람을 무는 경향이 있다. 그러나 날씨가 흐린 날은 모기들이 하루 종일 집안에 머물면서 사람을 물게 된다.^{8,9} 잠복기는 평균 4-7일이며 뎅기바이러스 감염은 무증상에서부터 비특이적인 증상까지 다양한 임상 양상을 나타낼 수 있다. 비특이적인 증상으로는 간염, 뇌염, 심근염, Reye's syndrome, hemorrhagic uremic syndrome, 혈소판감소자반증이 있다. 진찰 소견으로 발열과 상대서맥, 안구충혈, 인두발적, 반점상 발진이 있을 수 있다. 발진은 질병 1-2일째 일시적으로 나타나 1-5일간 계속되는데 초기에는 얼굴, 목 및 가슴부위에 점상 발진이 일시적으로 나타나다가 발병 3-4일째에 사지와 얼굴로 퍼지게 된다. 열이 떨어진 직후 전신의 발진은 사라지고 발등, 다리, 손, 팔 등에 국소적으로 점상출혈이나 비출혈 잇몸출혈 등 경미한 출혈 경향이 경과 중에 나타난다. 성인에서는 장관출혈이나 월경과다, 림프절종창 등이 나타나지만, 사망은 드물다. 본 사례의 경우에도 4-7일의 평균 잠복기를 감안할 때 동남아에 있는 동안 감염되어 국내로 유입된 경우로 생각된다.

뎅기바이러스감염증은 검사실에서 환자의 혈청이나 조직에서 바이러스를 직접적으로 검출하거나 바이러스의 항원이나 역전사중합효소연쇄반응을 이용해 RNA를 검출함으로써, 또는 환자의 혈청에

서 특이항체를 찾아냄으로써 진단할 수 있다. 증상이 생긴 후 6-7일까지 IgM 항체가 검출되며, 혈액에서 바이러스를 세포배양하여 검출할 수도 있다. 약 2주 간격으로 혈청에서 혈구응집억제검사(hemagglutination-inhibition, HI)나 중화항체검사 등으로 항체의 증가나 감소를 확인하거나, 발열 후 5일에서 2개월 사이에 IgM antibody-capture ELISA (MAC ELISA)법으로 IgM 항체를 검출하여 진단할 수도 있다. 또한 최근에는 Panbio사나 SD사에서 나온 rapid kit로 IgM/IgG를 검출할 수 있는 immunochromatographic assay가 있다.¹⁰ 본 사례의 경우 발열 및 발진이 관찰되며 최근 동남아 지역에 있었다는 점 등으로 뎅기열을 의심할 수 있었으며 뎅기바이러스에 대한 IgM 항체검사에 양성을 보여 확진하였다.

뎅기바이러스 감염에 의한 간손상은 1970년에 처음 기술된 이래 미국보다는 아시아와 태평양 지역에서 더 흔히 보고되었다. 병리기전은 아직 알려져 있지 않으나, 일부는 바이러스와 면역기전의 반응으로 인한 것으로 생각한다.¹¹ 바이러스는 간세포 내에서 증식기로 접어들면서 간손상을 일으켜 간세포의 세포자멸사, 소포지질정체(microvesicular steatosis), Councilman-Rocha Lima body가 나타나는데, 이는 황색열과 기타 바이러스의 감염과 유사하다.^{12,13} 통증을 동반하는 간비대가 주된 증상이며 전체 환자의 30%에서 관찰된다. Dengue hemorrhagic fever와 연관되어 나타나며, 간비대의 크기와 질병의 심한 정도는 비례하지 않는다.¹⁴ 간수치의 상승이 뎅기바이러스 감염 환자의 90%까지 나타나며, 1973년부터 1982년까지 타이와 말레이시아에서 보고된 뎅기바이러스에 의한 간손상의 경우 경증의 간효소치 상승을 보였으나 이후 높은 사망률을 동반한 전격간염의 사례가 몇 차례 보고되기도 하였는데, 이는 주로 어린이와 젊은 성인에서 나타났다.¹² Kuo 등이 270명의 뎅기바이러스 감염 환자를 조사한 바에 따르면 AST와 ALT가 각각 93.3%와 82.2%에서 상승되었다고 한다. 또한 AST, ALT가 정상 상한치의 10배 이상 오르는 경우가 각각 11.1%, 7.4%였다. 대부분 AST가 ALT

보다 높았는데 뎅기바이러스 감염 중 심근세포 손상 때문에 AST가 방출되기 때문이라고 설명하고 있다. AST 및 ALT의 상승은 9일 이내에 주로 상승하였다가 2주 이내에 정상화되는 것으로 알려져 있으며, 이 때 ALP 및 빌리루빈이 함께 상승하는 경우는 드물다.¹⁵ 본 사례의 경우에도 AST가 ALT 보다 약간 더 상승하였으며 함께 시행하였던 CPK 및 LDH가 모두 상승하여 근육세포의 손상이 AST 및 ALT 수치 상승에 상당 부분 기여하였을 것으로 생각하였다.

뎅기열은 보통 저절로 회복되고 치명적인 경우는 드물다. 따라서 치료는 주로 보존요법으로 증상에 대한 대증치료와 수액요법이다. 그러나 회복기가 길어지면 무력감이나 우울증세를 보일 수 있으며, 해파린과 아스피린, 간에 독성을 줄 수 있는 약물은 금기이다.

본 사례는 동남아에서 근무하던 중 발열, 오한, 오심과 구토가 계속되어 귀국하였으며, 간수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하여 급성 간염 의심하에 입원하여 뎅기열로 진단한 경우이다. 최근 뎅기열의 해외 유입 건수가 늘고 있으며 급성 간염과 유사한 증상과 혈청검사 소견을 보일 수 있으므로 급성 간염으로 내원한 환자들 중 최근 해외여행력이 있는 경우 감별진단으로 생각해 보아야 할 것으로 생각한다.

요 약

뎅기열은 flaviviridae속에 속하는 뎅기바이러스에 의해서 발생되는 급성 발열질환으로 *Aedes aegypti*의 매개충에 의해 옮겨진다. 이 질환은 *Aedes aegypti*의 분포에 따라 동남아시아, 남태평양 지역, 인도, 아메리카의 아열대 지역에서 가장 많이 발생하고 있다. 국내에서도 해외여행이 증가되면서 해외 유입 건수가 늘고 있다.

24세 여자 환자가 2주간 동남아(캄보디아, 베트남)에서 기자로 근무하던 중 내원 7일 전 발열과 오한으로 현지 병원에서 치료받았으나 오심과 구토가 계속되어 귀국하였다. 간수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하여 급성 간염 의심하에 입원하

여 1일 만에 전신에 반점상의 발진을 보였다. 대증치료와 수액요법으로 증상 및 혈청검사 모두 호전되었으며, 국립보건원에 의뢰한 혈청검사를 통해 뎅기열로 진단하였다.

색인단어: 뎅기열, 급성 간염, 해외 유입 전염병

참고문헌

1. Lee CJ, Kim HR, Kim MJ. A case of imported dengue hemorrhagic fever. *Korean J Inf Dis* 1995;28:403-406.
2. Kwon SR, Cho BK, Yoon SJ, Cho YB, Kim IK, Park BJ, et al. A case of dengue hemorrhagic fever imported from Africa. *Korean J Infect Dis* 2000;32:467-469.
3. Kim MS, Kim JK, Kim YK, Lee KS, Yeom JS, Huh AJ, et al. A case of imported dengue fever. *Korean J Med* 2002;62:548-552.
4. Bae SJ, Chung JW, Kim JY, Kim NJ, Kim YS, Ryu JS, Woo JH. A case of dengue hemorrhagic fever imported from Philippines. *Korean J Med* 2003;65(Suppl):917-920.
5. Moon SY, Rho YJ, Kim JH, Kim JY, Kim JG, Lee JH, et al. A case of dengue shock syndrome imported from Myanmar. *Infect Chemother* 2003;35:230-234.
6. Korea Center for Disease Control and Prevention. Communicable diseases weekly report 2007;6(18):1.
7. Korea Center for Disease Control and Prevention. Communicable diseases weekly report 2007;18:10.
8. Platt KB, Linthicum KJ, Myint KS, Innis BL, Lerdthusnee K, Vaughn DW. Impact of dengue virus infection on feeding behavior of *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57:119-125.
9. Scott TW, Naksathit A, Day JF, Kittayapong P, Edman JD. A fitness advantage for *Aedes aegypti* and the viruses it transmits when females feed only on human blood. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57:235-239.
10. WHO. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd ed. Geneva, WHO, 1997:40-47.
11. Huerre MR, Lan NT, Marianneau P, Hue NB, Khun H, Hung NT, et al. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children. *Virchows Arch* 2001;438:107-115.
12. Lum LC, Lam SK, George R, Devi S. Fulminant hepatitis in dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24:467-471.
13. Marianneau P, Flamand M, Deubel V, Despres P. Apoptotic cell death in response to dengue virus infection: the pathogenesis of dengue haemorrhagic fever revisited. *Clin Diagn Virol* 1998;10:113-119.
14. de Souza LJ, Goncalves Carneiro H, Souto Filho JT, Ferreira de Souza T, Azevedo Cortes V, Neto CG, et al. Hepatitis in dengue shock syndrome. *Braz J Infect Dis* 2002;6:322-327.
15. Kuo CH, Tai DI, Chang-Chien CS, Lan CK, Chiou SS, Liaw YF. Liver biochemical tests and dengue fever. *Am J Trop Med Hyg* 1992;47:265-270.