

한타바이러스 폐 증후군

단국대학교 의과대학 내과학교실

이계영, 김윤섭, 지영구, 배현주, 윤성철, 김건열

= Abstract =

A Case of Hantavirus Pulmonary Syndrome

**Kye Young Lee, M.D., Yun Seup Kim, M.D., Young Koo Jee, M.D.,
Hyun Ju Bai, M.D., Sung Cheul Yun, M.D., Keun Youl Kim, M.D.**

Department of Internal Medicine, College of Medicine Dan Kook University, Chunan, Korea

Hantavirus pulmonary syndrome(HPS) is a systemic disease that is caused by a newly discovered and characterized virus of the Hantavirus genus, which is most frequently referred to as the sin nombre virus. The clinical syndrome resembles other hantavirus syndromes worldwide, except that it is characterized by a brief prodromal illness followed by rapidly progressive, noncardiogenic edema, and that it is more deadly than any previously recognized hantavirus infection. The clinical manifestations of HPS are characterized by four clinical phases : prodrome, pulmonary edema and shock, diuresis, and convalescence. Mortality is greatest in the first 24 hours of the pulmonary edema and shock phase of the illness. These phases are strikingly similar to the clinical phases of Hemorrhagic fever with renal syndrome(HFRS) induced by Hantaan virus, except that HPS has not been associated with renal failure and Disseminated intravascular coagulation(DIC). We here report a case of hantavirus pulmonary syndrome developed in a 58 year-old man. He had a flu-like illness followed by the rapid onset of respiratory failure due to noncardiogenic pulmonary edema. HPS was diagnosed by clinical manifestations, identification of high titer antibody to Hantaan virus antigen and histologic finding of transbronchial lung biopsy (TBLB) specimen. The patient was treated with mechanical ventilation and initial corticosteroid pulse therapy resulting in successful outcome.

Key words : Hantavirus Pulmonary Syndrome(HPS), Noncardiogenic pulmonary edema

서 론

한타바이러스는 발열기, 저혈압기, 핏노기, 이뇨기,

회복기 등의 특징적인 임상기를 거치면서 혈액학적 이상소견, 저명한 신장침범, 혈관 투과성의 항진 등의 특성을 나타내는 출혈성 신증후군의 원인 미생물로서

폐를 침범하는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 왔다^{1~4)}. 1993년 5월경 미국 남서부 지역에서 건강히 지내던 17명의 성인에서 독감증세 후 급속히 진행되는 원인 미상의 성인형 호흡곤란 증후군이 발생하여 이 중에서 13명이 사망하는 돌발적인 괴질 사건이 있었는데, 추적 결과 한타바이러스가 원인 미생물로 밝혀지면서 이를 한타바이러스 폐증후군이라 명명하였다^{5, 6)}. 한타바이러스 폐증후군은 한타바이러스에 의해 유발되는 짧은 전구증상 후에 신속히 진행되는 혈관투과성 항진에 의한 비심인성 폐부종을 지칭하는 질환이다^{5, 6)}.

우리나라에서의 신증후성 출혈열은 일부 도서 지역을 제외한 전역에서 발생하고 있으며 그 발생빈도가 증가하고 있기에 이 질환의 원인중의 하나인 한타바이러스와 질환의 임상상 등에 대해서 많은 연구와 보고가 있어 왔으나 한타바이러스 폐 증후군에 대해서는 아직까지 보고된 바 없다^{1~4)}. 저자들은 선행질환 없이 독감증세 후에 급속히 진행되는 저산소성 호흡부전과 흉부방사선 소견상 양측성 미만성 폐부종 소견을 보인 58세 남자에서 한타바이러스 감염이 혈청학적 검사로 확인된 한타바이러스 폐증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김○성, 남자, 58세

주 소: 급속히 진행되는 호흡곤란

현병력: 농촌에서 농사를 짓던 환자는 내원 7일전 발열, 오한, 근육통 등의 증상이 발생하여 약국에서 감기약을 복용하였으나 증상의 호전 없었으며, 내원 3일전부터는 호흡곤란이 발생하였다. 이후 호흡곤란이 매우 급속히 진행하여 인근 종합병원 응급실을 방문하였으나 청색증을 동반하는 급성폐부종으로 기계적환기 치료가 필요하다는 소견하에 본원으로 전원되어 중환자실에 입원하였다.

과거력 및 사회력: 7년전에 폐결핵을 진단받고 치료하여 완치된 병력이 있으며 30 pack-year의 흡연력

이 있었다.

가족력: 특이사항 없음

진찰소견: 전신상태는 불량하였으며, 안면은 창백하게 보였다. 내원 당시의 혈압은 160/100mmHg, 체온은 38.3℃, 맥박수는 86회/분, 호흡수는 28회/분이었고, 의식은 비교적 명료하였다. 안저검사는 정상 소견이었으며, 경부에서 종괴나 임파절은 촉진되지 않았다. 흉부 진찰시 심잡음은 없었으나 양쪽 폐 기저부에서 수포음이 청진되었다. 복부검사에서는 청진상 장음이 감소되어 있었고 하지 진찰상에 특이소견은 없었다. 또한 신경학적 검사에서도 특이소견은 없었다.

검사실 소견: 내원당시의 말초혈액검사상 백혈구 13,250/mm³, 헤모글로빈 12.1g/dl, 헤마토크릿 37%, 혈소판 275,000/mm³ 이었고, 프로트롬빈, aPTT, fibrinogen은 정상 소견이었다. 소변검사 소견은 정상이었다. 혈청 총단백은 5.1g/dl, albumin 2.8g/dl, BUN 22mg/dl, Cr 0.8mg/dl, SGOT 25 IU/L, SGPT 61 IU/L, Alkaline phosphatase 149 IU/L, r-GT 71 IU/L, total bilirubin 0.56mg/dl, CK 134 IU/L, LDH 881 IU/L, HBsAg 음성, anti-HBs 음성, HCV 음성, 전해질 검사상 Na⁺ 132mEq/L, K⁺ 4.0mEq/L, Cl⁻ 104mEq/L 이었다. 대기중 동맥혈가스검사상 pH 7.54, pCO₂ 29mmHg, pO₂ 33.6mmHg, HCO₃ 24.7mmol/L, SaO₂ 65.4% 이었다. 항산균 객담도말 검사는 음성이었고 객담 및 혈액 배양 검사도 음성이었다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선촬영상 양쪽 폐부에 경계가 불분명한 폐포 음영이 거의 전체 폐야를 차지하고 있었고 수많은 작은 폐 결절들이 흩어져 있었으며, 공기 기관지조영상과 양폐의 상부에 불투명한 유리같은 음영이 관찰되었다 (Fig. 1). 폐의 고해상도 전산화 단층촬영상 양폐 하엽에 경화성 병변이 관찰되며, 주위에 망상형 음영과 불투명한 유리같은 음영이 관찰되었다. 또한 좌측 폐첨부와 좌측 상엽에는 결절과 선상의 폐 침윤들이 있으며, 종격동측면에 다수의 폐기종이 보였고 양측 폐에 흉수가 관찰되었다 (Fig. 2). 복부 초음파 검사상 흉수가 관찰되는 것 이외에는 특

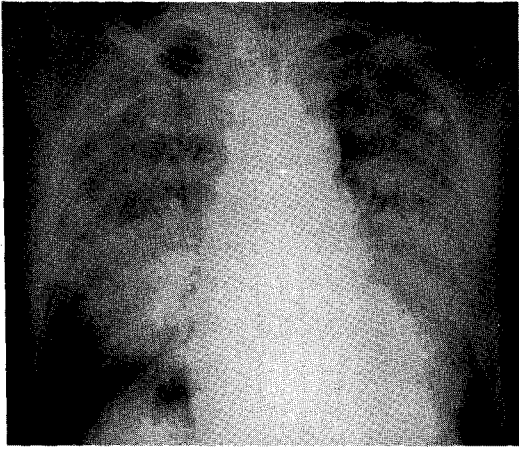


Fig. 1. Chest radiography on admission show bilateral fluffy marginal haziness and fine nodularity on both lung fields, suggestive finding of fulminant pulmonary edema (ARDS).

이 소견은 없었다.

경과 및 치료 : 내원 당시 심한 저산소성 호흡부전으로 바로 중환자실로 입원하였고 기도삽관후에 기계환기 치료를 시행하였다. 항생제치료와 기타 보조적 치료를 시작하였으며, 내원 2일째에 체온은 36.5℃로 정상화 되었고, 소변량은 시간당 약 50cc 정도 배출되었으나 단순 흉부 방사선촬영상 폐부종은 더 진행되는 소견을 보였다. 용적호흡기, 산소의 흡입농도 60%, 정상 호흡기량 600ml/min, 호흡빈도 분당 12회, 호기말 양압 6cmH₂O의 기계환기 치료시에 동맥혈가스 검사소견은 pH 7.35, pCO₂ 50.2mmHg, pO₂ 65.8mmHg, HCO₃ 27.1mmol/L, SO₂ 90.7% 이었고, 혈압은 150/80mmHg, 중심 정맥압은 9cmH₂O 이었다. 내원 3일째에 quinolone계통의 항생제와 고용량의 스테로이드를 사용하였다. 이면성 심초음파를 시행하였는데 심지출력은 30% 정도로 감소되어 있었고 전벽과 측벽의 운동성이 감소되어 있었으며 그리고 좌심실의 비후가 보여 ACE inhibitor와 calcium channel blocker를 추가 하였다. Antimycoplasma Ab, anti-nuclear Ab, anti-ds-DNA Ab, 그리고 RA factor

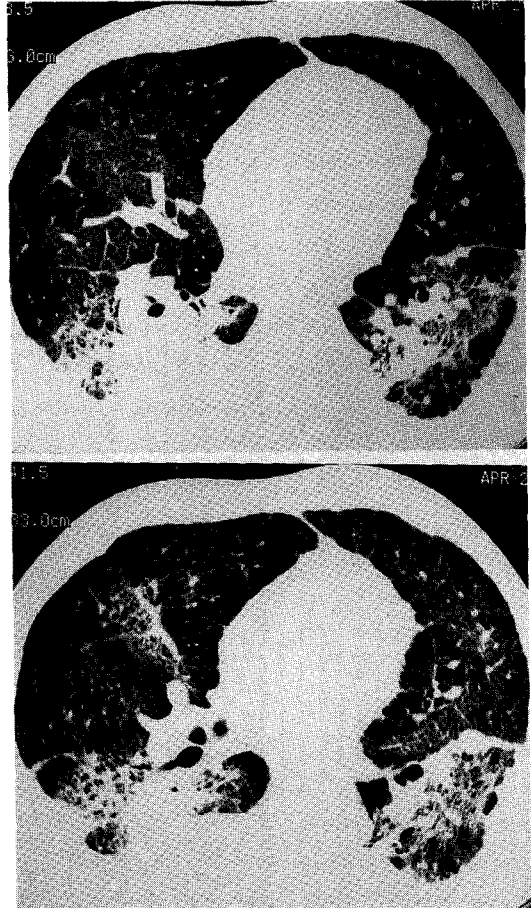


Fig. 2. Thin-section CT shows consolidation and adjacent ground glass opacity, predominantly on dependent portion and thickening of intraalveolar interstitium showing reticulation.

는 모두 음성이었다. 환자는 그후 임상적, 방사선학적, 그리고 혈액학적으로 호전되는 양상을 보였고 내원 5일째에는 단순 흉부 방사선촬영상 양쪽 폐에 경화와 침윤이 감소되는 소견을 보였다 (Fig. 3). 자가호흡을 시작하였고 산소를 분당 5리터로 공급하였을 때 동맥혈가스 검사상 pH 7.43, pCO₂ 41.6mmHg, pO₂ 78.2mmHg, HCO₃ 31.8mmol/L, SO₂ 96.3%

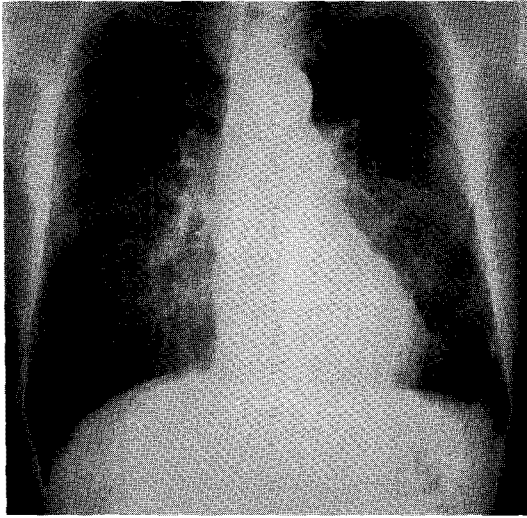


Fig. 3. Follow up chest radiography after treatment shows clear up of pulmonary edema and residual reticulonodular densities, which finding indicates post-ARDS fibrosis.

이었고, 말초혈액검사상 백혈구는 $9,380/\text{mm}^3$ 로 차츰 감소하는 양상을 보였다. 소변량은 차츰 증가하여 시간당 300cc 가량 배출되었다. 스테로이드를 점진적으로 줄여나갔으며 내원 8일째에 일반 병실로 갈수 있었고, 폐 기능검사를 시행하였는데 FVC 75.3L, FEV₁ 2.60L, FEV₁/FVC 83.3%, FEF₅₀/FVC 85.2%, DLCO/VA 18.1ml/min/mmHg/l로 정도의 제한성 환기장애와 심한 폐확산능의 감소소견을 보였다. 환자는 병실에서 호흡곤란이나 기타 불편함없이 지냈으며 내원 11일 부터는 소변량이 시간당 100cc 정도로 배출되었다. 내원 12일째에 시행한 게이트 심장 혈액풀 스캔(MUGA scan)상 심구출력은 64.3%로 향상되었고, 심근의 운동성도 정상소견을 보였다. 폐 기능검사를 다시 시행하였는데 FVC 84.7L, FEV₁ 3.40L, FEV₁/FVC 96.9%, FEF₅₀/FVC 175% 로 정상적인 폐 환기능을 보였다. 내원 9일째에 시행한 Leptospiral Ab는 음성, Rickettsial Ab는 음성이 나왔으나 Hantaan virus Ab는 양성(X1280)이 나

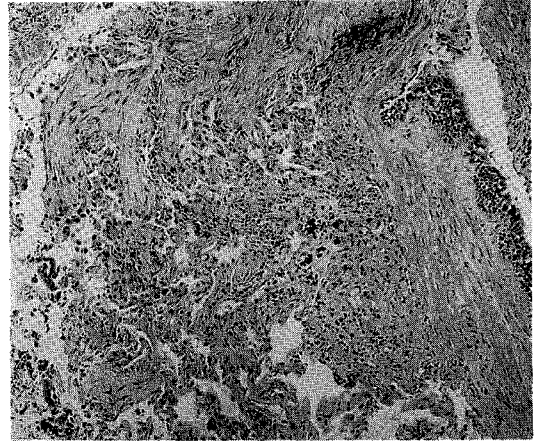


Fig. 4. TBLB shows focal mild lymphocytic interstitial infiltration, diffuse collagenous fibrosis. A fewer alveoli are lined by some activated type II pneumocyte.

와서 임상적 소견과 혈액학적 소견 등을 미루어 한타 바이러스 폐 증후군을 진단할수 있었다. 내원 17일째에 기관지 내시경검사를 시행하였으며 기관지내 특이 소견은 없었고 우상엽에서 조직검사를 시행하였다. 조직병리검사상 폐포내의 부종소견이 있었고 섬유아세포의 증식과 단핵구세포의 염증에 의한 폐의 간질에 침범소견이 있어 급성 폐 손상에 합당한 소견을 보였다(Fig. 4). 환자는 내원 18일째에 퇴원을 하였고, 외래에서 3개월후에 시행한 이면성 심초음파상 심구출력은 84%로 향상되었고, 정상적인 심근의 운동성을 보였으며 5개월후에 시행한 폐 기능검사에서도 정상적인 폐 환기능을 보였고 확산능도 역시 향상되었다.

고 안

한타바이러스 폐증후군은 1993년 5월에 미국의 남서부지역의 농촌 지역에서 건강하던 사람들이 감기증세 후에 빠른 시간내에 알수 없는 심한 호흡부전에 이르러 사망하게 되는 유행병이 발생하면서 처음으로 알려지게 되었다⁵⁾. 1976년 한국에서 최초로 발견된 한타

바이러스는 RNA 바이러스로 Bunyviridae 과의 한타바이러스 속에 속한다⁸⁾. Bunyviridae 과의 바이러스는 전세계적으로 여러 출혈열을 일으키는데 대표적으로 사하라 이남의 아프리카와 자이레에서 Rift valley fever, 동유럽과 아시아에서 Crimean-Congo 출혈열 등이 알려져 있다⁹⁾. 한타바이러스 폐증후군 발생 이전에는 미국내에서 Bunyviridae에 의한 질환은 거의 알려지지 않았는데 오직 캘리포니아 뇌막염을 일으키는 Lacross virus, California virus, Jamestown Canyon virus 등이 북아메리카에서 알려진 bunyaviruses와 연관된 질환이었다.

한타바이러스는 다른 bunyviruses 내의 바이러스와 비슷하게 특정 설치류를 저장소(reservoir)로 이용하는데 대개 농촌지역의 생쥐, 들쥐, 시궁쥐들이 주요 저장소이다¹⁰⁾. Bunyviridae의 다른 속들은 저장소인 설치류에서 매개체인 절지동물을 통해 인간 숙주로 전파되는데 반하여 한타바이러스는 바이러스 입자를 포함하고 있는 설치류의 소변과 분변의 분무에 의해 직접적으로 숙주에 전파된다¹¹⁾. 초기의 설치류 감염 후 지속되는 수일 동안의 바이러스혈증 기간 동안 바이러스는 숙주의 전신에 퍼지게 된다¹²⁾. 이 바이러스 혈증기간후에는 한타바이러스 항원은 폐, 신장, 그리고 기타 장기에서 발견되어지며 이들 조직은 숙주의 일생동안 항원 양성으로 남게된다. 감염된 설치류는 건강하고 체내에 중화성 IgM 과 IgG 항체가 생성되지만 소변, 분뇨, 그리고 타액을 통하여 바이러스를 분비한다¹³⁾. 한타바이러스 폐증후군을 일으키는 새로운 한타바이러스 종이 1993년에 알려지기까지는 사람에게 질병을 일으키는 한타바이러스는 3가지 종류가 알려져 있었다¹⁴⁾. 첫째는 동북아시아의 농촌지역에서 신증후출혈열을 일으키는 한타바이러스로 이것은 야생 쥐인 *Apodemus agrarius*에 의해 사람에게 전파된다¹⁵⁾. 둘째는 스칸디나비아에서 유행성 신장병이라 불리는 경미한 형태의 증후군을 일으키는 Puumala virus로 들쥐류인 *Clethrionomys glareolus*로 부터 사람에게 전파된다^{16,17)}. 세번째는 서울 바이러스로 아시아의 도시지역에서 발생하는 신증후출혈열의 원인으로

도시지역의 생쥐에 의해 전파된다^{11,14,18)}. 한타바이러스 폐 증후군을 일으키는 종은 sin nombre 바이러스로 일차숙주는 deer mouse인 *Peromyscus maniculatus*로 간혹 다람쥐, 개 등도 포함되기도 하며 인간에서는 설치류로부터 흡인 분무에 의해 역시 직접 전파된다.

신증후출혈열의 특징은 혈액학적 이상, 신장 침범, 그리고 혈관내의 투과성 항진이며, 호흡기의 침범과 증상은 주된 특징이 아니다¹⁻⁴⁾. 심한 질환시에는 발열기, 저혈압기, 핏노기, 이노기, 그리고 회복기의 다섯 가지 단계를 임상적 경로로 보이지만 30~40%는 경미하게 나타나고 20~30%의 빈도에서 심한 경과를 취한다⁹⁾. 한타바이러스 폐증후군은 신증후출혈열의 임상적 경과와 비슷하게 4가지의 임상적 단계를 특징으로 하는데 전구기, 폐 부종과 쇼크기, 이노기, 그리고 회복기가 포함된다. 전구기는 3~6일 정도 지속되며, 증상은 신증후출혈열의 발열기때와 비슷한데 이 기간은 신증후출혈열에서 갑자기 끝나는데 비해서 호흡기 증상과 쇼크가 나타나면서 끝난다. 폐 부종과 쇼크기는 3~6일 정도 지속되며, 이 기간의 첫 24시간 내에 사망율이 제일 높고, 이 기간에서 남은 사람은 대개 다음 단계인 이노기로 진행된다. 이노기가 되면 소변량은 시간당 300~500ml가 되며, 동시에 호흡기 및 혈액학적 이상이 빠른속도로 교정된다. 회복기는 약 6개월정도 이다. 이들 단계는 신증후성 출혈열과 상당히 비슷하지만 혈관 투과성의 증가가 복막과 신장의 모세혈관 보다는 폐 모세혈관에 국한되며, 신부전과 별로 연관이 없는 것이 차이점 이다. 전구기의 증상은 신증후출혈에서도 많이 볼수 있는 것들이나 흉막 압박, 연하통, 안구주위의 부종, 홍반성 조홍, 자반이나 결막출혈 등과 같이 신증후출혈열에서 흔히 보이는 것들은 없다. 호흡곤란은 자주 있는 증상은 아니나 질환이 진행되는 것을 의미하고 곧이어 호흡부전에 이르게 된다. 이학적 소견으로는 빈호흡, 빈맥이 가장 흔하며, 발열, 저혈압, 수포음 등이 있을 수 있다¹⁾. 폐 청진상 수포음은 전구기에서는 잘 안들리며 폐 부종기에 들린다. 저혈압은 흔한 소견이 아니며, 있을 시에

는 진행성 질환을 나타내고 적극적인 응급조치가 필요하다.

한타바이러스 폐 증후군의 호흡기 발현은 바이러스 감염의 세포에 대한 직접적인 효과, 폐·모세혈관 내 피세포에 바이러스 항원의 존재 혹은 바이러스로 인해서 생기는 면역반응에 기인한다. 한타바이러스 폐 증후군은 대개 호흡기와 순환기의 생리에 커다란 영향을 미치며, 호흡기 증상이 나타난 직후 급속도로 빠르게 진행되는 것을 특징으로 한다. 호흡곤란을 나타내는 환자는 대개 빠른시기에 기도삽관과 기계호흡이 필요하게되며, 입원당시에 호흡곤란이 없었다 하더라도 호흡곤란 증세가 보이면 오래되지 않아 기계호흡이 필요할 정도의 호흡부전에 빠지게 된다. 그러므로 환자가 입원할 때부터 첫 3일까지의 호흡기 및 혈액학 상태에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다. 이 기간을 지나면 빠른 시간내에 거의 정상 폐 기능을 보이고 보통 1주일 이내에 기계호흡에서 벗어날 수 있다. 이 증후군을 다른 질환과 감별하는 가장 큰 특징은 비심장성 폐부종이다¹⁾. 폐기능 검사상 정도로 감소된 폐 확산능을 보이나 3~6개월내에 회복된다. 혈액학적 특징은 폐혈증에서의 쇼크때는 심박출량의 증가와 낮은 전신적 혈관 저항성을 보이는데 반해, 심박출량의 감소와 정상 혹은 증가된 전신적 혈관저항을 보이는데 있다. 심박출량의 감소는 심근 수축력의 감소에 기인한다. 심초음파상 심한 경우에 좌심실구출력의 심한 감소를 보이지만 국소적 혹은 미만성 허혈은 보이지 않는다. 한타바이러스 폐 증후군은 심한 신부전이 일어나지 않으며 출혈증세가 저명하지 않고 범발성 혈관내 응고이상증을 유발하지 않는 것이 신증후성출혈열과 구별되는 특징이다.

혈액학적검사소견은 백혈구증다증, 호중구의 증가, 헤마토크릿의 증가, 어떤 한시점에 PT/aPTT의 증가와 D-dimer의 증가를 보이며, fibrinogen은 정상 소견을 보인다. LDH는 증가하며 LDH의 동종효소는 LD3, LD4, LD5가 증가하고 LD1, LD2는 정상이다. AST/ALT 는 증가하며, 저알부민혈증을 보인다. 빌리루빈, alkaline phosphatase, 그리고 r-GT

는 정상 소견을 보인다. 소변검사는 대개 정상소견을 보인다. aPTT와 헤마토크릿의 증가는 나쁜 예후를 나타내는 지표라는 보고도 있다⁴⁾.

방사선학적으로는 폐 간질성 부종을 나타내는 Kerley's B 선, 기관지 주위의 수구양연형성, 폐문부의 불분명 등이 초기의 방사선 소견이며 저산소혈증이 심해질수록 폐포로의 침범이 폐 기저부에서 시작하여 모든 폐 부위로 진행된다. 흉수가 나타나기도 하지만 엽상 침윤은 나타나지 않는데, 울혈성 심부전의 방사선 소견과는 silhouette 증가가 없는 것으로 구별된다⁴⁾.

진단은 임상증세, 방사선 소견, 혈액학적 검사 소견 등을 미루어 의심할 수 있으나 초기나 경한 경우에는 진단이 어려운 점이 많다. 확진은 혈청내에 한타바이러스 항원에 대한 항체를 확인시에 이루어진다^{8,15)}.

병리학적으로는 폐포내 부종이 주요소견으로 세포 부스러기가 거의 없는 초자질 막이 보이며, 단핵구세포의 간질성 침윤이 존재한다. 호중구는 혈관내에 흔하나 간질, 폐포, 그리고 세기관지에는 존재하지 않는다. 호흡기 상피는 정상소견이며 폐 혈관내 혈관염은 없고 type II 폐포세포는 비교적 활성화 되지 않는다²⁾. 이러한 병리학적 소견은 주로 호중구의 간질성 침윤, type II 폐포세포의 활성화, 광범위한 세포성 부스러기의 존재가 특징인 급성 간질성 폐장염이나 성인성 호흡곤란 증후군과 감별되는 특징이다.

치료는 특정한 것이 없고 보조적인 치료가 주된 치료 방법이다. 진단이 혈청학적 방법으로 확진되기까지는 대개 경험적으로 항생제를 사용하는데 가장 이상적인 것은 β -lactam, aminoglycoside, erythromycin 혹은 tetracycline 등이 사용된다. 항바이러스제인 ribavirin이 치료에 도움이 된다는 보고도 있으나 아직은 논란이 있으며 inotropic 제제가 혈액학적으로 불안정시에 추천된다. 적절한 산소요법으로 심한 저산소혈증이 교정이 안될시는 기도삽관과 기계호흡이 필요하다. 한편 병태생리에 바이러스에 대한 면역반응이 매개가 된다는 것을 염두에 볼 때 cytokines 이나 염증 매개체의 조절에 스테로이드가 효과가 있다는 보고가 있으나 논란이 많다. 하지만 병이 지속적으로

로 진행시에는 과량의 스테로이드 치료가 치료의 한 방편으로 추천된다¹²⁾.

한타바이러스 폐 증후군은 독감과 유사한 짧은 전구 증상 후에 급속히 호흡부전에 이르는 중증의 임상양상을 나타내고, 높은 사망율을 보이는 질환이나, 초기 3 일간에 적극적인 치료를 시행시에는 급속히 회복되어 후유증을 거의 남기지 않기 때문에 감기 증상후에 빠른 시간내에 급성 호흡부전증에 이르는 환자를 경험할 때는 한타바이러스 폐 증후군을 감별진단에 염두해 두어야겠다.

요 약

저자들은 감기증상 후에 빠른 시간내에 급성호흡부전증에 이르렀던 환자에서 신증후성 출혈열과는 다르게 주로 호흡기와 순환기를 침범하는 한타바이러스 폐 증후군 1예를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고 하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Lee HW: Hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Rev Infect Dis* 11 : S864, 1989
2. Lee JS: Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Kid Int* 40 : 88, 1991
3. 양철우, 장대환, 조영호, 방병기, 이호왕: 신증후성 출혈열의 역학적 조사. *대한내과학회잡지* 42 : 802, 1992
4. 한진석, 이정상: 신증후성 출혈열의 예후: 합병증, 후유증 및 사인분석. *녹십자의보* 21 : 238, 1993
5. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, Simpson GL, Tempest B, Zaki SR, Ksiazek TG, Rollin PE, Nichol S, Umland ET, Moolenaar RL, Reef SE, Nolte KB, Gallaher MM, Butler JC, Breiman RF: Hantavirus pulmonary syndrome. A clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. *N Engl J Med* 330 : 949, 1994
6. Simpson SQ: Hantavirus pulmonary syndrome. *Current Pulmonary and Critical Care Medicine* 17 : 155, 1996
7. Bruno P, Hassell LH, Brown J, Tanner W, Lau A: The protean manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome. A retrospective review of 26 cases from Korea. *Ann Intern Med* 113 : 385, 1990
8. Spiropoulou CF, Morzunov S, Feldmann H, Sanchez A, Peters CJ, Nichol ST: Genome structure and variability of a virus causing hantavirus pulmonary syndrome. *Virology* 200 : 715, 1994
9. Butler JC, Peters CJ: Hantaviruses and hantavirus pulmonary syndrome. *CID* 19 : 387, 1994
10. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, Goldsmith CS, Nolte KB, Foucar K, Feddersen RM, Zumwalt RE, Miller GL, Khan AS, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST, Mahy BWJ, Peters CJ: Hantavirus pulmonary syndrome. Pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am J Pathol* 146 : 552, 1995
11. Dull SM, Brillman JC, Simpson SQ, Sklar DP: Hantavirus pulmonary syndrome. Recognition and emergency department management. *Ann Emer Med* 24 : 530, 1994
12. Armstrong LR, Zaki SR, Goldoft MJ, Todd RL, Khan AS, Khabbaz RF, Ksiazek TG, Peters CJ: Hantavirus pulmonary syndrome associated with entering or cleaning rarely used rodent-infested structures. *J Infect Dis* 172 : 1166, 1995
13. Hjelle B, Jenison S, Norah TM, Yamada T, Nolte K, Zumwalt R, Macinnes K, Myers G: A novel

- hantavirus associated with an outbreak of fatal respiratory disease in the southwestern united states. Evolutionary relationship to known hantaviruses. *J Virol* 68 : 592, 1994
14. Elliott LH, Ksiazek TG, Rollin PE, Spiropoulou CF, Morzunov S, Monroe M, Goldsmith CS, Humphrey CD, Zaki SR, Krebs JW, Maupin G, Gage K, Childs JE, Nichol ST, Peters CJ : Isolation of the causative agent of hantavirus pulmonary syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 51 : 102, 1994
 15. Lee HW, Lee PW, Johnson KM : Isolation of the etiology agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 137 : 298, 1978
 16. Niklasson B, LeDuc JW : Isolation of the nephropathia epidemica agent in Sweden. *Lancet* 1 : 1012, 1982
 17. Nolte KB, Feddersen RM, Foucar K, Zaki SR, Koster FT, Madar D, Merlin TL, Mcfeeley PJ, Umland ET, Zumwalt RE : Hantavirus pulmonary syndrome in the united states. A pathological description of a disease caused by a new agent. *Hum Pathol* 26 : 110, 1995
 18. Johnson KM, Elliott LH, Heyman DL : Preparation of polyvalent viral immunofluorescent intracellular antigens and use in human serosurveys. *J Clin Microbiol* 12 : 527, 1981
 19. Ketai LH, Williamson MR, Telepak RJ, Levy H, Koster FT, Nolte KB, Allen SE : Hantavirus pulmonary syndrome. Radiographic findings in 16 patients. *Radiology* 191 : 665, 1994
 20. Jenison S, Yamada T, Morris C, Anderson B, Keller N, Hjelle B : Characterization of human antibody responses to Four Corners hantavirus infections among patients with hantavirus pulmonary syndorme. *J Virol* 68 : 3000, 1994