

## 용혈성 요독 증후군

포천중문의대 소아과학교실

박 혜 원

### Hemolytic uremic syndrome

Hye Won Park, M.D.

Department of Pediatrics, Pochon CHA University, Sunnam, Korea

The hemolytic uremic syndrome (HUS) is a rare disease of microangiopathic hemolytic anemia, low platelet count and renal impairment. HUS usually occurs in young children after hemorrhagic colitis by shigatoxin-producing enterohemorrhagic *E. coli* (D+HUS). HUS is the most common cause of acute renal failure in infants and young children, and is a substantial cause of acute mortality and morbidity; however, renal function recovers in most of them. About 10% of children with HUS do not reveal preceding diarrheal illness, and is referred to as D- HUS or atypical HUS. Atypical HUS comprises a heterogeneous group of thrombomicroangiopathy (TMA) triggered by non-enteric infection, virus, drug, malignancies, transplantation, and other underlying medical condition. Emerging data indicate dysregulation of alternative complement pathway in atypical HUS, and genetic analyses have identified mutations of several regulatory genes; i.e. the fluid phase complement regulator Factor H (CFH), the integral membrane regulator membrane cofactor protein (MCP; CD46) and the serine protease Factor I (IF). The uncontrolled activation of the complement alternative pathway results in the excessive consumption of C3. Plasma exchange or plasma infusion is recommended for treatment of, and has dropped the mortality rate. However, overall prognosis is poor, and many patients succumb to end-stage renal disease. Clinical presentations, response to plasma therapy, and outcome after renal transplantation are influenced by the genotype of the complement regulators. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), another type of TMA, occurs mainly in adults as an acquired disease accompanied by fever, neurologic deficits and renal abnormalities. However, less frequent cases of congenital or hereditary TTP associated with ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease, with thrombospondin 1-like domains 13) gene mutations have been reported, also.

Recent advances in molecular genetics better allow various HUS to be distinguished on the basis of their pathogenesis. The genetic analysis of HUS is important in defining the underlying etiology, predicting the genotype-related outcome and optimizing the management of the patients. (**Korean J Pediatr** 2007;50:931-937)

**Key Words :** Hemolytic uremic syndrome, Shigatoxin-producing *E. coli*, Complement, Factor H, Thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS-13

### 서 론

용혈성 요독 증후군(hemolytic uremic syndrome, HUS)는 비면역성(Coombs 검사음성) 미세혈관병증 용혈성빈혈(microangiopathic hemolytic anemia, MAHA), 혈소판 감소증과 신기능 저

하 등을 특징으로 하는 드문 질환으로 영아나 어린 소아의 급성 신부전의 가장 흔한 원인이다<sup>1,2)</sup>. 미세혈관병증 용혈성 빈혈의 성상은 파편이 된 적혈구(schistocytes)가 말초혈액 도말 검사에서 관찰되고 혈청 lactate dehydrogenase(LDH), 유리 혈색소와 망상 적혈구가 증가하며, 대개의 경우 혈소판 수치는 60,000/mm<sup>3</sup> 이하로 감소한다<sup>1,3)</sup>.

임상 증상과 예후에 따라 전형적 또는 설사 연관형(diarrhea-associated; D+HUS 또는 Shiga toxin 연관형; Stx-HUS)과 비전형적 또는 설사와 무관한 형(atypical 또는 D-HUS) 두 가지 유형으로 구분한다. 특히 비전형적인 경우에는 젊은 성인에서

접수 : 2007년 8월 23일, 승인 : 2007년 9월 13일

책임저자: 박혜원, 포천중문의대 소아과학교실

Correspondence: Hye Won Park, M.D.

Tel : 031)780-5230 Fax : 031)780-5239

E-mail : parkhyewon@dreamwiz.com

재발성으로 발열, 중추신경계증상과 동반되어 나타나는 혈전성 혈소판 감소성 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)과 비슷한 임상 양상을 보인다<sup>4)</sup>.

## 본 론

### 1. 분류

최근 원인에 대한 이해가 증가하면서 발병 원인과 임상 양상에 따른 분류가 시도되고 있다<sup>4)</sup>(Table 1). 주로 소아에서 발병하는 전형적 또는 설사 연관형 HUS는 Shiga toxin 또는 Shiga-like toxin을 생산하는 *E. coli*(Shiga toxin-producing *E. coli*, 이하 STEC)나 *Shigella dysenteriae* type 1에 오염된 음식, 음료, 우유, 물을 섭취하여 대장염이 발생하면서 시작된다. Neuraminidase를 생성하는 *Streptococcus pneumoniae* 같은 세균, *coxachie*, ECHO, *influenxa*, *varicella*, HIV 등의 바이러스에 의한 감염은 비전형적 HUS를 초래한다. 비전형적 HUS는 C3 convertase inhibitor인 Factor H 유전자의 돌연변이 또는 Factor H 결핍, Von Willebrand Factor(VWF)-cleaving protease (ADAMTS-13) 결핍에 의하여 유전성으로 발병하기도 하며, cyclosporine, mitomycin, cysplatin, 경구 피임제 등의 약제나 전신성 홍반성 루푸스, 항인지질 항체 증후군(antiphospholipid antibody syndrome) 등의 전신 질환, 이식 거부 반응, 임신 등에 의해 발병하는 것이 알려져 있다.

### 2. 병리소견

신장의 조직병리 주 병변은 사구체 모세혈관, 세동맥, 엽간소동맥에서 나타나며 신혈관의 혈전성 미세혈관병증(thrombotic microangiopathy, TMA)이 주된 소견이다<sup>5-7)</sup>. 설사 연관형에서는 사구체 모세혈관이(Glomerular TMA), 비전형적인 경우에는 소동맥이(Arterial TMA) 흔히 침범된다<sup>6)</sup>. 광학현미경상 사구체 병변은 모세혈관 벽의 비후와 내피세포의 심한 부종으로 사구체 모세 혈관 내강이 좁아지고 그 안에 적혈구, 혈소판, 섬유소혈전 등을 관찰 할 수 있다<sup>5, 6)</sup>. 심한 경우에는 급성 신피질 괴사(Cortical necrosis)를 일으킬 수 있다<sup>5)</sup>. 시간이 경과되면 사구체 경화, 세뇨관 위축과 간질의 반흔이 생길 수 있다. 면역형광염색 소견에서 사구체 모세혈관 벽과 동맥내의 혈전에서 섬유소가 미만성, 과립성으로 침착 되고 일부에서는 IgM과 C3가 모세혈관과 사구체에서 과립상으로 침착 된다. 전자 현미경적 소견상 모세혈관 내 내피세포의 부종이 있고 기저막에서 내피세포가 떨어져 나간 소견이 관찰된다. 섬유소 같은 물질의 침착으로 사구체 내피세포 아래부분이 넓어지고 치유과정에서 동맥내막의 비후와 엽간세동맥의 양과겹질 같은 비후가 관찰된다<sup>7)</sup>.

### 3. 전형적, 설사 연관형(Stx-HUS)

#### 1) Shiga toxin-/Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli*(STEC): enterohemorrhagic *Escherichia coli*(EHEC), *Shigella dysenteriae* type 1

##### (1) 역학

STEC의 감염원은 주로 소, 돼지, 양, 닭 등의 분변이며, 대규모 집단발병의 원인은 햄버거와 같이 고기를 갈아서 덜 익혀 조리한 소고기, 오염된 야채, 소독되지 않은 상수도나 수영장의 물, 살균되지 않은 우유나 사과 주스 등의 섭취나 탁아소 내에서 발생이나 사람간의 접촉이 보고되어있다.

1983년 Karmali 등<sup>8)</sup>이 대변에서 vero toxin을 분비하는 *E. coli*를 분리하여 STEC 감염과 HUS가 연관되어 있는 것을 처음 발견한 이후 Riley 등<sup>9)</sup>이 덜 익힌 햄버거에 의한 출혈성 대장염의 집단 발생이 *E. coli*의 O157:H7 혈청형에 의한 것임을 보고하였다. 소아 HUS의 90-95%가 STEC 감염증과 관련이 있는 것으로 알려져 있고 북미와 유럽에서는 70% 정도의 Stx-HUS 증례가 O157:H7 혈청형의 *E. coli*에 감염되어 발생하는 것으로 보고되고 있다<sup>2)</sup>.

Tarr 등은 1971년부터 1980년까지 Washington King County에서 후향적 연구를 진행하여 15세 이하의 소아에서 HUS의 연간 발병률이 1.16/100,000명이며 특히 3세 이하의 연령에서 3.02/100,000명으로 높다는 것을 보고하였다<sup>10)</sup>. 이후 Canadian Pediatric Kidney Disease Reference Centre에서는 1986년부터

**Table 1.** Classification of HUS, TTP, and Related Disorders<sup>4)</sup>

Etiology advanced
Infection induced
Shiga toxin-/Shiga-like toxin-producing organism (STEC); enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> (EHEC), <i>Shigella dysenteriae</i> type 1
Neuraminidase-producing organism; <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Disorders of complement regulation
Genetic disorder of complement regulation
Acquired disorder of complement regulation, anti-Factor H antibody
Von Willebrand proteinase, ADAMTS-13 deficiency
Genetic disorder of ADAMTS-13
Acquired Von Willebrand proteinase deficiency; autoimmune, drug induced
Defective cobalamine metabolism
Quinine induced
Etiology unknown
HIV
Malignancy, cancer chemotherapy and ionizing radiation
Calcineurin inhibitors and transplantation
Pregnancy, HELLP syndrome and oral contraceptive pill
SLE, antiphospholipid antibody syndrome
Glomerulopathy
Familial
Unclassified

1988년 사이에 전향적 연구를 시행하여 15세 이하의 소아에서 평균 연간 발병률 1.14/100,000이며 5세 이하에서 3.11/100,000 명으로 가장 높은 발병률을 보인다는 비슷한 결과를 얻었다<sup>11)</sup>. 1971년부터 1990사이의 20년에 걸친 미국 Utah 주의 157명의 환자를 대상으로 한 광범위한 연구에서 1.42/100,000명의 연간 발생률과 *E. coli* O157:H7이 62%의 환자의 대변에서 검출됨을 보고하였다<sup>12)</sup>.

그러나 우리나라 질병관리본부에서 분리된 STEC 혈청형은 O91형이 42.9%로 가장 많았고 O157형은 10.1%에 불과하였고, 그 외에 O26, O104, O111, O119, O145, O21 순의 빈도로 분리되었다. Non-O157:H7 STEC 감염은 O157:H7와 달리 sorbitol-MacConkey agar 배양으로 검출되지 않으므로 보고된 예가 적기는 하나 최근 이에 대한 중요성의 강조와 관심이 증가하고 있는 추세이다<sup>13)</sup>. 인도 등 개발도상국에서는 Shiga toxin-producing *Shigella dysenteriae*가 Stx-HUS와 흔히 연관되어 있다<sup>14)</sup>.

#### (2) 임상양상

STEC에 노출되면 30-60%에서 출혈성 대장염이 발병하고 약 15%에서는 HUS로 진행된다<sup>15)</sup>. Stx-HUS는 특징적으로 전구 증상으로 설사가 선행한 후에 급성 신부전으로 진행된다. STEC에 노출되어 질병에 이환 되기까지 평균 3일(1-8일) 정도 걸린다. 일단 감염이 되면 증상이 소실된 후에도 수주간 대변에 배출된다(특히 5세 이하의 소아에서). 대변 배양에서 STEC이 검출되는 것으로 진단한다. 전형적으로 복통과 설사로 시작하며, 70-90%의 경우에 1-2일 사이에 설사가 출혈성으로 된다. 구토는 30-60% 경우에, 발열은 30% 경우에 동반된다. 혈액의 백혈구 증가증이 흔히 발견된다. 대개 설사 시작 후 6일 정도 지나 HUS로 진단된다. 대부분 제일 먼저 혈소판이 감소되고, 혈관 내에 형성된 혈전을 통과하면서 물리적으로 적혈구가 파괴되며 갑자기 창백해지는 빈혈 증상이 나타나고 점차 혈청 크레아티닌이 상승한다. 감뇨성 신부전으로 진행하여 2-6주간 지속될 수 있으며 고혈압, 부종, 복수, 육안 혈뇨가 동반되기도 한다. 피부나 위장관의 출혈반, 황달, 간비대기가 나타날 수 있다. 부분적 또는 불완전(partial or incomplete) HUS<sup>16)</sup>인 경우에는 혈소판 감소증은 있으나 빈혈은 동반하거나 동반하지 않기도 하며 혈청 크레아티닌은 정상이다. 70%의 환자에서 적혈구 수혈이 필요하고 50%에서 투석이 필요하며 25%에서 경련과 의식장애 등 신경학적 증상을 동반한다. 급성기 사망률은 최근 투석과 집중 치료로 감소하였으나 여전히 3-5%에 이른다.

#### (3) 발병기전

STEC 감염되어 대장염이 발생하면 1개의 A 아단위와 5개의 B 아단위로 이루어진 shigatoxin이라는 독소를 생산한다<sup>17, 18)</sup>. 이 독소는 혈관 내로 들어가 다핵구와 결합하여 신장까지 이동한다. Shigatoxin의 B 아단위와 세포 표면에 표현된 globotriaosylceramide(Gb3)라는 특수한 glycolipid 수용체가 결합하여 endocytosis 의해 세포 내로 들어가 독성을 나타낸다<sup>18)</sup>. 이 수

용체는 신세뇨관 상피세포와 장에 많이 표현되어 있다. 세포 내에서 A 아단위는 N-glycosidase로서 리보솜의 기능을 차단하여 단백질 합성을 억제하고 그 결과 내피 세포가 손상된다<sup>17-19)</sup>.

이러한 shigatoxin은 세포 독성(cytotoxicity) 이외에 염증성 사이토카인과 케모카인 등의 분비를 유도하는 세포 자극효과(stimulatory effect)가 있다. 즉, TNF-IL-1, IL-8의 분비를 자극하고 이들 사이토카인은 내피세포에서 Gb3수용체의 표현을 유도하여 shigatoxin의 작용을 증가시킨다<sup>19)</sup>. 내피 세포 손상은 표면 음전하를 소실 시키고 큰 VWF multimer를 생산한다<sup>18)</sup>. 또 shigatoxin은 혈소판을 활성화 시켜 혈전의 생성을 촉진한다<sup>18)</sup>. 신혈관 내피 세포 손상과 혈전은 적혈구에 상처를 입혀 용혈을 초래하는 한편 사구체 여과율을 감소시킨다<sup>19)</sup>.

#### (4) 치료

급성 혈성 설사를 하는 환자, 특히 발열이 없이 심한 설사를 하는 환자는 *E. coli* O157:H7의 감염을 의심하여야 하고 감염 관리를 위하여 입원시키는 것이 권장되고 있다<sup>15)</sup>. HUS가 발병하기 전에는 설사 및 탈수 상태에는 등장성 수액을 정주하여 탈수 교정(생리 식염수, 20 mL/kg) 및 유지요법(생리식염수, normal saline with 5% dextrose, or lactated Ringer's solution)을 시행한다<sup>15)</sup>. 매일 CBC, 전해질, BUN, 크레아티닌 등을 포함한 검사를 시행하고 수분 전해질, 산-염기 이상 등을 교정하고 환자의 순환상태를 모니터 한다. 크레아티닌 상승하면 고혈압이나 순환계 울혈의 징후가 나타나는지 유의하며 필요하면 급성 신부전을 치료할 수 있는 센터로 의뢰하여 복막투석이나 혈액투석을 시행한다.

STEC 대장염에서 항생제나 지사제를 사용하면 HUS발생이 높아진다는 보고가 있으므로 투여하지 않는 것이 안전하다<sup>20)</sup>. 항생제의 사용이 HUS발생 위험을 증가시키는 기전은 확실하지는 않으나 세균의 분해로 Shiga toxin의 분비를 조장하거나<sup>21)</sup> stx 유전자가 존재하는 박테리오파지를 유도하여 독소의 분비를 증가시킨다고 알려져 있다<sup>22)</sup>. 비스테로이드성 소염제도 신혈류를 감소시킬 수 있으므로 권장되지 않는다.

최근 경구용 Shiga toxin 흡착제(Synsorb-PK)와 중화 항체, 유전자 조작 toxin 중화 *E. coli*의 임상시험이 진행 중이며, 예방과 치료가 연구되고 있다<sup>23-27)</sup>. 그러나 이에 대한 HUS의 예방 효과와 임상 효과 및 대하어는 아직 회의적이다<sup>28)</sup>.

### 4. 비전형적, 설사 비연관형

#### 1) 폐렴구균 감염증(neuraminiase-producing organism: *Streptococcus pneumoniae*)

폐렴구균 등 neuraminidase를 생성하는 균의 감염에 의하여 HUS가 발생할 수 있다<sup>29)</sup>. 폐렴구균에 의해 생성된 neuraminidase가 적혈구, 혈소판과 사구체 내피세포의 세포막에 존재하는 glycoprotein으로부터 N-acetyl neruamic acid를 분해한다. N-acetyl neruamic acid가 제거되면 Thomsen-Freidenrich 항원(T-항원)이 노출되고 혈장 내에 존재하는 이에 대한 IgM

항체와 항원항체반응이 일어나 용혈성 빈혈, 혈소관 감소증과 혈전성 신세혈관증을 초래한다<sup>30, 31)</sup>. 다른 HUS와 달리 ABO, Rh, Coombs test 등의 혈구 응집반응 검사에서 적혈구의 T-항원이 노출되어 위양성 반응을 나타낸다. 이 경우에 항T-항체(혹은 혈장)를 포함하는 혈액제제를 환자에게 수혈하면 적혈구 용혈에 의한 심각한 부작용의 가능성이 있다. 그러므로 폐렴구균 폐렴이나 뇌막염과 연관된 HUS가 의심되는 경우에는 무분별한 수혈은 금기사항에 해당된다. 수혈이 반드시 필요한 경우에는 세척적혈구나 IgM을 제거한 혈액성분을 이용하고, 혈장교환이 필요한 경우에도 신선동결혈장 대신 알부민을 사용해야 한다<sup>29, 31)</sup>.

**2) 보체계 조절의 이상(disorders of complement regulation), 보체계 활성화 반응 조절 인자의 유전적 결함(Genetic disorder of complement regulation)**

**(1) 발병기전**

과거로부터 HUS의 급성기에 혈청 보체 C3가 감소하는 것이 보고 되었다<sup>32)</sup>. 전형적인 Stx-HUS인 경우에는 회복기에 C3가 정상화 되지만 비전형적인 경우에는 질병이 완화된 후에도 C3가 계속 낮게 측정되고 C4는 대개 정상이므로 보체계 활성화 경로 중 부경로(alternative pathway)가 선택적인 활성화되는 것을 의미한다. 가족성 HUS 환자와 가족원에서 C3의 감소가 Factor H의 결함과 연관되어있고 유전되는 것이 제시되었다<sup>33)</sup>. 이후로 부경로 보체계 활성화 반응 조절 인자들 중 *Complement Factor H(CFH)*, *Factor I*, *Membrane Co-Factor(MCP)* 유전자의 돌연변이가 가족성 HUS의 원인으로 밝혀졌다<sup>34)</sup>.

Factor H는 부경로 보체 활성화에서 가장 중요한 액체계(fluid-phase) 조절인자로서 20개의 complement control protein(CCP) 혹은 short consensus repeats(SCR)로 명명되는 상동단위(homologous unit)로 구성된 150-kDa의 당단백(glycoprotein)이다<sup>35, 36)</sup>. Factor H는 주로 간에서 생성되며 해당 유전자(*CFH*)는 98 kb 크기의 23개의 exon으로 구성되고 1번 염색체(1q32)의 RCA(regulators of complement activation) gene cluster 내에 존재한다<sup>37, 38)</sup>. Factor H는 C3b의 불활성화를 증강시킴으로 부경로 보체 활성화를 억제하는 역할을 한다<sup>36, 38)</sup>. CFH의 돌연변이 빈도는 가족형 HUS에서는 40%, 산발형에서는 13%이고 대부분 이형 돌연변이(heterozygous mutation)이다. 현재까지 보고된 60여 종류의 돌연변이 중 60%가 Factor H

의 C-terminus 부위(CCP19, CCP20)에 존재한다<sup>39)</sup>. 그러나 돌연변이가 있어도 실제 질병으로 표현되는 경우는 약 50% 정도로 불완전한 투과성(incomplete penetrance of the disease phenotype)을 나타낸다. 그러므로 돌연변이는 하나의 촉발 인자이고 HUS가 발병하려면 추가적인 자극이나 이차적 내피세포의 손상이 필요할 것이라고 생각된다<sup>39, 40)</sup>. 또한 Factor H의 농도와 C3가 반드시 연관되어 있지는 않다. 즉, CFH 돌연변이 환자들 중에 상당 수가 정상 C3와 정상 또는 오히려 증가된 Factor H의 농도를 나타내는 경우도 있다.

Factor H외에 세포막에 결합된(integral membrane, surface-bound) 보체 활성화 조절 인자인 Membrane Cofactor(MCP/CD46) 유전자(*MCP*)의 돌연변이도 HUS와 연관되어있다<sup>34, 41)</sup>. MCP는 4개의 CCP로 구성되며 적혈구를 제외한 인체의 거의 모든 세포막, 특히 신장의 내피세포에 고농도로 표현된다. MCP의 역할은 Factor I의 세포막 보조 인자(co-factor)로서 C3b와 결합하여 세포막에서 활성화되는 것을 방지한다<sup>40)</sup>. MCP 유전자는 43 kb 크기의 14 exon으로 이루어져 있으며 역시 RCA gene cluster 내에 위치한다. MCP 돌연변이는 비전형 HUS의 10-20%에서 발견된다<sup>34, 40)</sup>.

그 밖에 가용성 serine protease인 Factor I도 C3b의  $\alpha$ -chain을 펩타이드 연결을 분해하여 활성화를 막는 역할을 하는 보체 조절 인자이다<sup>42, 43)</sup>. *Factor I* 유전자는 RCA gene cluster가 아닌 4번 염색체 4q25에 위치하며 63kb, 13 exon으로 구성된다<sup>42)</sup>. *Factor I* 돌연변이 빈도는 비전형 HUS의 5%정도를 차지한다<sup>34)</sup>.

**(2) 유전형에 따른 임상양상 및 치료**

보체 조절 인자의 유전적 결함에 의한 비전형적 HUS의 임상양상은 돌연변이된 유전자에 따라 다르다. *CFH* 돌연변이에 의한 HUS(CFH-HUS)와 *Factor I* 돌연변이에 의한 HUS(FI-HUS) 경우 70% 이상에서 말기 신부전에 이르거나 사망하는 불량한 예후를 보이며 신이식 후 이식된 신장에서 80% 이상 재발한다<sup>39, 44)</sup>. 한편 *MCP* 돌연변이 HUS(MCP-HUS)는 CFH-HUS 비하여 예후가 양호하여 말기 신부전에 이르는 경우가 드물고, 자연 관해에 이르기도 하며 신이식 후 재발도 10% 이하로 보고되고 있다<sup>40, 41)</sup>(Table 2).

Factor H와 Factor I는 혈장에 존재하는 액체상의 조절 인자

**Table 2.** Genotype-phenotype Correlation in Complement Regulation Disorder

Regulation factor <i>Gene</i>	Factor H <i>CFH</i>	MCP/CD46 <i>MCP</i>	Factor I <i>FI</i>
Mutation frequency	30%	13%	5%
End-stage renal disease/death	70%	14%	>60%
Post-transplantation recurrence	80%	10%	100%
Location of protein	Plasma	Cell-membrane	Plasma
Site of production	Liver	Most cells	Liver
Transplantation	Liver-kidney	Kidney	Liver-kidney
Response to plasma therapy	Effective	Less effective	Effective

로서 CFH-HUS와 FI-HUS 에서는 유전자 결함에 의해 부족한 인자를 혈장에 존재하는 정상 인자들로 혈장 치료로서 보충해 주어 효과가 있으나, MCP는 세포막에 존재하므로 혈장치료가 효과적이지 못하다<sup>34, 40</sup>. 혈장의 투여방식은 대개 치료 시작 시에는 용혈의 징후가 사라지고 혈소판과 신기능이 회복될 때까지 매일 또는 격일로 혈장 교환을 실시하고 1회 혈장 교환 용량은 40-65 mL/kg 정도로 한다<sup>45, 46</sup>. 정기적인 예방적 혈장투여가 신기능의 악화를 막는다는 보고가 있고 homozygous Factor H deficiency 경우에는 Factor H의 반감기가 6일, heterozygous deficiency 경우에는 반감기가 2.5일이므로 HUS 재발 시에 또는 예방적으로 혈장을 주입할 때는 2-3주 간격으로 10-20 mL/kg의 신선냉동혈장을 투여한다<sup>45-48</sup>. 그러나 혈장 치료에는 여러 가지 한계점이 있다. 혈장 주입에는 감염이나 에이즈 바이러스의 감염의 위험, 아나필락시스의 가능성, 혈장 점도를 증가시켜 고혈압을 유발하는 등의 부작용이 있고 혈장 교환 시에는 쇼크의 가능성이 있다. 혈장 치료란 단지 일시적인 효과 뿐이고 근본적인 치료가 되지 못하므로 치료의 종료 시점을 정할 수 없고 또한 결국 말기 신부전으로 이행하여 장래에 이식이 필요할 것을 염두에 둔다면 혈장 투여로 인한 면역화는 바람직하지 않다.

환자가 Factor H와 Factor I는 간에서 합성되므로 CFH-HUS와 FI-HUS로 인하여 말기 신부전에 이른 경우에는 이식 신에서 매우 재발율이 높으므로 신장의 단독 이식보다는 간과 신장의 이식을 동시에 시행하는 것이 시도되고 있다<sup>49, 50-52</sup>. 반면 MCP-HUS의 경우는 이론적으로 정상 MCP가 공여 신장의 세포막에 존재하므로 단독 신이식으로 유전적 결함을 해결할 수 있다<sup>40</sup>. 이와 같이 유전자형에 따른 임상 양상 및 예후, 치료가 상이하므로 비전형적인 HUS는 유전자 검사가 중요하며 특히 신이식을 결정할 때는 반드시 고려되어야 한다<sup>34, 40</sup>.

### 3) Von Willebrand Factor-cleaving protease(VWF-CP), ADAMTS-13 결핍

혈전성 혈소판 감소성 자반증(TTP)은 용혈성 요독 증후군(HUS)과 함께 혈전성 미세혈관병증(TMA)으로서 전신적인 미세혈관 내 혈소판 응고가 뇌 등 장기에 허혈을 유발하여 신경학적 증상이 혼란 특징이 있으나 임상적으로 두 질환을 완전히 구분하기는 어렵다<sup>53</sup>. 과거에는 이 두 질환을 같은 병의 다른 표현양상이라고도 생각하여 TTP/HUS라고 표기하기도 하였다<sup>53-55</sup>.

TTP의 병인은 미세혈관계 내피세포의 손상에 의한 혈소판의 과응집과 혈전 형성이 중요하다고 알려져 있는데 1982년에 만성적으로 반복되는 TTP 환자의 혈관내피 세포에서 비정상적으로 큰 분자량의 본빌레브란드 인자 다량체(Unusually Large von Willebrand Factor Multimer; 이하 UL-VWF)가 분비되어 혈장에 축적되는 것이 발견되었고, 이러한 다량체의 분해과정의 장애를 질환의 병인으로 생각하게 되었다. 이후로 UL-VWF 다량체를 분해하는 효소인 Von Willebrand factor cleaving protease(VWF-CP) 즉, ADAMTS-13(a disintegrin and metalloproteinase domain, with thrombospondin type I motif)의

결핍 또는 억제인자(inhibitor)로 작용하는 자가 항체에 의한 활성도 저하가 TTP의 원인이라고 알려져 있다<sup>53</sup>.

VWF는 혈관 손상부위에서 혈소판 응집에 중요한 역할을 하는 당단백질로서 220-kDa 폴리펩타이드 아단위가 이황화 결합에 의해 연결되어 혈관 내피세포에서 생성되고 다량체 형태(UL-VWF)로 혈관 내피세포에서 분비되어 혈류를 순환하게 된다<sup>56</sup>. 각각의 폴리펩타이드 아단위는 콜라겐과 혈소판 당단백질 GPIb와 GPIIa의 결합부위를 가지고 있으며, 과도한 결합 시 혈소판 기원의 혈전이 발생할 수 있다. 혈액으로 분비된 UL-VWF 다량체는 정상 혈장에서 존재하는 ADAMTS-13의 분해 작용에 의해 보다 작은 분자량의 VWF 다량체가 된다. VWF 다량체의 혈소판 수용체와의 결합능은 다량체의 크기와 관계 있어 UL-VWF 다량체가 정상적으로 혈장에 존재하는 VWF 다량체보다 기능적으로 효과적인 혈소판과의 결합능을 가지고 있다. 하지만 정상 혈장에는 존재하는 ADAMTS-13이 VWF 다량체를 단량체로 분해하는 역할을 함으로써 혈소판과의 결합을 억제한다. 만약 ADAMTS-13의 장애로 인하여 VWF 다량체가 분해되지 못하면 좁아지거나 손상된 혈관내벽을 통과할 때 충돌리기 변형력(shear stress)에 의하여 펼쳐지게(unfolding) 되고 혈소판의 부착과 응집이 촉진되어 혈전을 형성한다<sup>53</sup>.

ADAMTS-13은 disintegrin과 metalloproteinase domain을 갖고 thrombospondin type I motif가 8번 반복되는 zinc metalloprotease family에 속하며 145 kD의 폴리펩타이드로서 간의 동모양혈관주위세포(perisinusoidal cells)에서 생성된다<sup>57, 58</sup>. ADAMTS-13 유전자는 염색체 9번(9q34)에 존재하며 29 exon으로 이루어져 있다<sup>59</sup>. 현재까지 선천성 가족성 TTP로 알려진 Upshaw-Shulman 증후군 외에 일부 비전형적 HUS 환자, Evans syndrome, ITP 등의 질환에서도 ADAMTS-13의 3% 이하의 심한 활성도의 저하와 약 20여개의 다양한 돌연변이가 보고되었고 그 위치는 전 exon에 걸쳐 퍼져 있다<sup>55, 60-63</sup>. 환자에서 유전자의 돌연변이는 compound heterozygote 또는 homozygote로 대개 상염색체 열성으로 유전된다<sup>54</sup>.

또한 전형적인 HUS에서도 VWF의 양적 질적 이상이 알려져 있고, 급성기에 ADAMTS-13의 활성도의 감소가 보고되어 있다. 성인의 후천적인 TTP는 억제인자(inhibitor)로 작용하는 자가 항체에 의하여 발생한다<sup>64</sup>.

## References

- 1) Siegler R, Oakes R. Hemolytic uremic syndrome; pathogenesis, treatment, and outcome. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:200-4.
- 2) Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1035-50.
- 3) Morris BH, Miller-Loncar CL, Landry SH, Smith KE, Swank PR, Denson SE. Feeding, medical factors, and developmental outcome in premature infants. *Clin Pediatr(Phila)* 1999;38:451-7.

- 4) Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006;70:423-31.
- 5) Loirat C, Taylor CM. Hemolytic uremic syndrome. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 887-915.
- 6) Inward CD, Howie AJ, Fitzpatrick MM, Rafaat F, Milford DV, Taylor CM. Renal histopathology in fatal cases of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome. *British Association for Paediatric Nephrology. Pediatr Nephrol* 1997; 11:556-9.
- 7) Taylor CM, Chua C, Howie AJ, Risdon RA, British Association for Paediatric Nephrology. Clinico-pathological findings in diarrhoea-negative haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:419-25.
- 8) Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983 Mar 19;1(8325):619-20.
- 9) Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR, et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* 1983 24:308:681-5.
- 10) Tarr PI, Hickman RO. Hemolytic uremic syndrome epidemiology: A population-based study in King County, Washington, 1971 to 1980. *Pediatrics*. 1987 Jul;80(1):41-5.
- 11) Rowe PC, Orrbine E, Wells GA, McLaine PN. Epidemiology of hemolytic-uremic syndrome in Canadian children from 1986 to 1988. the Canadian Pediatric Kidney Disease Reference Centre. *J Pediatr*. 1991;119:218-24.
- 12) Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, Milligan MK. A 20-year population-based study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics* 1994;94:35-40.
- 13) Bonnet R, Souweine B, Gauthier G, Rich C, Livrelli V, Sirot J, et al. Non-O157:H7 Stx2-producing *Escherichia coli* strains associated with sporadic cases of hemolytic-uremic syndrome in adults. *J Clin Microbiol* 1998;36:1777-80.
- 14) Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A, Vasudev AS. Hemolytic uremic syndrome in children in northern India. *Pediatr Nephrol* 1991;5:284-8.
- 15) Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005 19-25;365:1073-86.
- 16) Lopez EL, Contrini MM, Devoto S, de Rosa MF, Grana MG, Aversa L, et al. Incomplete hemolytic-uremic syndrome in Argentinean children with bloody diarrhea. *J Pediatr* 1995; 127:364-7.
- 17) Karch H, Tarr PI, Bielaszewska M. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in human medicine. *Int J Med Microbiol* 2005;295:405-18.
- 18) Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002 22:347:589-600.
- 19) Karmali MA. Infection by shiga toxin-producing *Escherichia coli*: An overview. *Mol Biotechnol* 2004;26:117-22.
- 20) Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000 29;342:1930-6.
- 21) Grif K, Dierich MP, Karch H, Allerberger F. Strain-specific differences in the amount of shiga toxin released from enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157 following exposure to subinhibitory concentrations of antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:761-6.
- 22) Kimmitt PT, Harwood CR, Barer MR. Toxin gene expression by shiga toxin-producing *Escherichia coli*: The role of antibiotics and the bacterial SOS response. *Emerg Infect Dis* 2000;6:458-65.
- 23) Armstrong GD, Rowe PC, Goodyer P, Orrbine E, Klassen TP, Wells G, et al. A phase I study of chemically synthesized verotoxin (shiga-like toxin) PK-trisaccharide receptors attached to chromosorb for preventing hemolytic-uremic syndrome. *J Infect Dis* 1995;171:1042-5.
- 24) Mackenzie AM, Lebel P, Orrbine E, Rowe PC, Hyde L, Chan F, et al. Sensitivities and specificities of premier *E. coli* O157 and premier EHEC enzyme immunoassays for diagnosis of infection with verotoxin (shiga-like toxin)-producing *Escherichia coli*. the SYNORB PK study investigators. *J Clin Microbiol* 1998;36:1608-11.
- 25) Trachtman H, Christen E. Pathogenesis, treatment, and therapeutic trials in hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:162-8.
- 26) Takeda T, Yoshino K, Adachi E, Sato Y, Yamagata K. In vitro assessment of a chemically synthesized shiga toxin receptor analog attached to chromosorb P (Synorb PK) as a specific absorbing agent of shiga toxin 1 and 2. *Microbiol Immunol* 1999;43:331-7.
- 27) MacConnachie AA, Todd WT. Potential therapeutic agents for the prevention and treatment of hemolytic uraemic syndrome in shiga toxin producing *Escherichia coli* infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:479-82.
- 28) Trachtman H, Cnaan A, Christen E, Gibbs K, Zhao S, Acheson DW, et al. Effect of an oral shiga toxin-binding agent on diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290: 1337-44.
- 29) Brandt J, Wong C, Mihm S, Roberts J, Smith J, Brewer E, et al. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics*. 2002;110:371-6.
- 30) Klein PJ, Bulla M, Newman RA, Muller P, Uhlenbruck G, Schaefer HE, et al. Thomsen-Friedenreich antigen in hemolytic-uraemic syndrome. *Lancet* 1977;12:2:1024-5.
- 31) Cochran JB, Panzarino VM, Maes LY, Tecklenburg FW. Pneumococcus-induced T-antigen activation in hemolytic uremic syndrome and anemia. *Pediatr Nephrol* 2004;19:317-21.
- 32) Stuhlinger W, Kourilsky O, Kanfer A, Sraer JD. Letter: Haemolytic-uraemic syndrome: Evidence for intravascular C3 activation. *Lancet* 1974 28;2:788-9.
- 33) Noris M, Ruggenti P, Perna A, Orisio S, Caprioli J, Skerka C, et al. Hypocomplementemia discloses genetic predisposition to hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: Role of factor H abnormalities. Italian registry of familial and recurrent hemolytic uremic syndrome/Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:281-93.
- 34) Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F,

- Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: The impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006 15;108:1267-79.
- 35) Ault BH. Factor H and the pathogenesis of renal diseases. *Pediatr Nephrol*. 2000;14:1045-53.
  - 36) Atkinson JP, Goodship TH. Complement factor H and the hemolytic uremic syndrome. *J Exp Med* 2007 11;204:1245-8.
  - 37) Taylor CM. Hemolytic-uremic syndrome and complement factor H deficiency: Clinical aspects. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:185-90.
  - 38) Zipfel PF. Complement factor H: Physiology and pathophysiology. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:191-9.
  - 39) Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br Med Bull* 2006;77-78:5-22.
  - 40) Richards A, Kathryn Liszewski M, Kavanagh D, Fang CJ, Moulton E, Fremeaux-Bacchi V, et al. Implications of the initial mutations in membrane cofactor protein(MCP; CD46) leading to atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2007;44:111-22.
  - 41) Kavanagh D, Goodship TH. Membrane cofactor protein and factor I: Mutations and transplantation. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:155-9.
  - 42) Geelen J, van den Dries K, Roos A, van de Kar N, de Kat Angelino C, Klasen I, et al. A missense mutation in factor I(IF) predisposes to atypical haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22:371-5.
  - 43) Nilsson SC, Karpman D, Vaziri-Sani F, Kristoffersson AC, Salomon R, Provot F, et al. A mutation in factor I that is associated with atypical hemolytic uremic syndrome does not affect the function of factor I in complement regulation. *Mol Immunol* 2007;44:1835-44.
  - 44) Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2392-400.
  - 45) Landau D, Shalev H, Levy-Finer G, Polonsky A, Segev Y, Katchko L. Familial hemolytic uremic syndrome associated with complement factor H deficiency. *J Pediatr* 2001;138:412-7.
  - 46) Gerber A, Kirchhoff-Moradpour AH, Obieglo S, Brandis M, Kirschfink M, Zipfel PF, et al. Successful(?) therapy of hemolytic-uremic syndrome with factor H abnormality. *Pediatr Nephrol* 2003;18:952-5.
  - 47) Nathanson S, Fremeaux-Bacchi V, Deschenes G. Successful plasma therapy in hemolytic uremic syndrome with factor H deficiency. *Pediatr Nephrol* 2001;16:554-6.
  - 48) Licht C, Weyersberg A, Heinen S, Stapenhorst L, Devenge J, Beck B, et al. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis* 2005;45:415-21.
  - 49) Remuzzi G, Ruggenti P, Codazzi D, Noris M, Caprioli J, Locatelli G, et al. Combined kidney and liver transplantation for familial haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2002 11;359:1671-2.
  - 50) Remuzzi G, Ruggenti P, Colledan M, Gridelli B, Bertani A, Bettinaglio P, et al. Hemolytic uremic syndrome: A fatal outcome after kidney and liver transplantation performed to correct factor h gene mutation. *Am J Transplant* 2005;5: 1146-50.
  - 51) Cheong HI, Lee BS, Kang HG, Hahn H, Suh KS, Ha IS, et al. Attempted treatment of factor H deficiency by liver transplantation. *Pediatr Nephrol* 2004;19:454-8.
  - 52) Saland JM, Emre SH, Shneider BL, Benchimol C, Ames S, Bromberg JS, et al. Favorable long-term outcome after liver-kidney transplant for recurrent hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation. *Am J Transplant* 2006;6:1948-52.
  - 53) Tsai HM. Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1072-81.
  - 54) te Loo DM, Levtchenko E, Furlan M, Roosendaal GP, van den Heuvel LP. Autosomal recessive inheritance of von willebrand factor-cleaving protease deficiency. *Pediatr Nephrol* 2000;14:762-5.
  - 55) Licht C, Stapenhorst L, Simon T, Budde U, Schneppenheim R, Hoppe B. Two novel ADAMTS13 gene mutations in thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome(TTP/HUS). *Kidney Int* 2004;66:955-8.
  - 56) Tsai HM. Von willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Mol Med* 2002;80:639-47.
  - 57) Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von willebrand factor-cleaving protease(ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001 2;276: 41059-63.
  - 58) Zheng X, Nishio K, Majerus EM, Sadler JE. Cleavage of von willebrand factor requires the spacer domain of the metalloprotease ADAMTS13. *J Biol Chem*. 2003 8;278:30136-41.
  - 59) Plaimauer B, Zimmermann K, Volkel D, Antoine G, Kerschbaumer R, Jenab P, et al. Cloning, expression, and functional characterization of the von willebrand factor-cleaving protease(ADAMTS13). *Blood* 2002 15;100:3626-32.
  - 60) Kokame K, Miyata T. Genetic defects leading to hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2004; 41:34-40.
  - 61) Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001 4;413:488-94.
  - 62) Veyradier A, Lavergne JM, Ribba AS, Obert B, Loirat C, Meyer D, et al. Ten candidate ADAMTS13 mutations in six french families with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura(upshaw-schulman syndrome). *J Thromb Haemost* 2004;2:424-9.
  - 63) Shibagaki Y, Matsumoto M, Kokame K, Ohba S, Miyata T, Fujimura Y, et al. Novel compound heterozygote mutations(H234Q/R1206X) of the ADAMTS13 gene in an adult patient with upshaw-schulman syndrome showing predominant episodes of repeated acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1289-92.
  - 64) Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Lammle B. Acquired deficiency of von willebrand factor-cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998 15;91:2839-46.