CASE REPORT

임신 중기에 발생한 원인불명 급성간염 1예

전혜지, 류애리

순천향대학교 의과대학 천안병원 산부인과

A Case of Idiopathic Acute Hepatitis with Complications in Mid-Trimester Pregnancy

Hye-Ji Jeon, Aeli Ryu

Department of Obstetrics and Gynecology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Although liver diseases in pregnancy are rare, they can seriously affect mother and fetus. Although any type of liver disease can develop during pregnancy, it is difficult to identify features of liver disease in pregnant women because of physiological changes. Physiologic changes of pregnancy can be confounding with the symptoms of liver diseases. It can not only complicate mother's life but also burden life of fetus to growth restriction. We describe an uncommon case of acute hepatitis with disseminated intravascular coagulation and clinical chorioamnionitis coincidentally in mid-trimester pregnancy. She experienced the development of acute hepatitis of unknown causes. She presented with fever, maternal tachycardia, and fetal tachycardia. We decided termination of pregnancy because of 16 weeks' gestation. After termination, she was managed about acute hepatitis. So we report our case with a brief reviews of the literature.

Keywords: Hepatitis; Mid-trimester pregnancy; Chorioamnionitis

서론

임신 중 간질환이 발생하는 경우는 약 3%~5% 정도로 대부분의 경우 임신과 관련해서 발생하는 자간전증 및 간염과 동반된 간기능 이상이 가장 흔히 관찰된다[1]. 임신부에서 발생하는 간질환은 첫째, 임신으로 인해 유발된 간질환 즉, 급성 지방간(acute fatty liver of pregnancy), 간 내 담즙정체(intrahepatic cholestasis of pregnancy), 임신 오조(hyperemesis gravidarum), 둘째, 만성간질환을 가지고 있는 상태에서 임신한 경우, 셋째, 임신과 동시에 또는 임신 중에 새로 발생한 경우 등으로 구분된다. 태아 및 모체의 이환율 및 사망률을 낮추기 위해서는 임신 중 발생한 간질환의 원인을 정확히 진단하는 것이 중요하다.

용모양막염은 태아막, 태반, 양수, 탈락막에 감염이 발생한 경우이며 임신부에서 고열이 발생하면 임상적으로 용모양막염을 의심

할 수 있다. 용모양막염은 신생아에서 조기패혈증, 폐렴, 백색질뇌손상, 뇌성마비의 연관성이 보고되고 있고 임신부에서 패혈증이 발생할 수 있으므로 광범위 항생제 치료와 더불어 바로 분만을 시도해야 한다[2].

저자들은 순천향대학교 천안병원 산부인과에서 경험한 임신 중기에 심각한 합병증을 동반한 원인불명의 급성간염과 이와 동시에 용모양막염이 발생한 증례를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

32세 임신 16주의 경산모가 내원 1주일 전부터 발생한 고열 및 상복부 통증으로 개인 산부인과에 입원하여 보존적 치료 중 고열 증상이 지속되고 혈액검사상 간기능검사 수치가 증가하고 혈소판 감

Correspondence to: Aeli Ryu

Department of Obstetrics and Gynecology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea

Tel: +82-41-570-2150, Fax: +82-41-570-7887, E-mail: bestal@schmc.ac.kr

Received: Nov. 2, 2016 / Accepted after revision: Nov. 28, 2016

© 2016 Soonchunhyang Medical Research Institute

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

소가 관찰되어 본원 응급실로 전원되었다. 산과력은 1-0-0-1이고 첫 번째 자녀는 2015년에 제왕절개로 분만하였으며 분만 예정일은 2017년 4월 3일이었다. 내과적 과거력 및 가족력상 특이사항은 없었고, 한약 및 그 외 약물 복용력은 없었다. 흡연력과 음주력도 없었다.

내원 당시 환자의 의식은 명료하였고 외견상 양안 공막에 황달소견이 관찰되었다. 혈압은 110/70 mm Hg, 맥박은 108회/분, 호흡수는 18회/분, 체온은 38°C였으며 대기 중 혈중 산소포화도는 88%~90%이었다. 복부 진찰에서 압통 및 반발통은 없었고 골반 진찰에서 점상 질출혈 및 착취가 나는 질 분비물, 약 1 cm의 자궁경부개대 및 50%의 자궁경부숙화도가 관찰되었다.

Table 1. Laboratory test at the time of admission

Laboratory tests	Results (normal range)
Complete blood cell	
White blood cell (/mm ³)	8,630 (4,000–10,800)
Hemoglobin (g/dL)	10.8 (12.0–16.0)
Platelets (/mm ³)	26,000 (13,000–400,000)
Chemistry panel	
Aspartate aminotransferase (IU/L)	132 (0–40)
Alanine aminotransferase (IU/L)	65 (0–40)
Blood urea nitrogen (mg/dL)	7.4 (8.0–20.0)
Creatinine(mg/dL)	0.6 (0.5–1.2)
Total bilirubin (mg/dL)	5.7 (0.2–1.2)
C-reactive protein (mg/L)	186.86 (0–5.0)
Coagulation profile	
Prothrombin (international normalized ratio)	1.24 (0.88–1.12)
Activated partial thromboplastin time (sec)	34.8 (26.0–36.4)
D-dimer (mcg/mL)	8.8 (0–0.5)
Antithrombin III (%)	44.20 (80–120)
Fibrin degradation product (mcg/dL)	90.99 (0–2.01)
Fibrinogen (mg/dL)	134 (194–432)

일반혈액검사상 심한 혈소판 감소증이 있었고, 혈청생화학검사상 간효소 수치 및 빌리루빈 수치의 증가 및 C반응성 단백 수치의 증가가 있었다. 혈액응고검사상 프로트롬빈 시간의 지연소견, D-dimer의 증가, 항트롬빈 III의 감소, fibrin degradation products의 증가 및 fibrinogen 감소가 나타났으며 파종성 혈관 내 응고장애소견을 보였다(Table 1).

영상학적 검사는 내원 시 시행한 흉부 X선검사상 양쪽 폐에 삼출액 소견을 보였고, 복부초음파상 태아 몸무게는 152 g으로 임신 16주 크기였으며 태아 심장박동수는 169회/분(범위, 120–160회/분)으로 빈맥이 관찰되었다. 자궁경부 길이는 20 mm(범위, 25–50 mm)로 짧은 자궁경부 길이 소견을 보였다. 그 외에 양수량과 태반에 특이소견은 보이지 않았다. 임상적 용모양막염 의심하에 질 분비물을 채취하여 *Mycoplasma hominis* polymerase chain reaction (PCR) 및 *Ureaplasma urealyticum* PCR검사를 시행하였고 모두 양성소견이 나왔다.

급성간염과 동반된 용모양막염 의심하에 이차적으로 진행된 파종성 혈관 내 응고소견이 관찰되어 임신 중절을 결정하고 자궁경부개대 및 제거술(dilatation and evacuation)을 시행했다. 자궁경부개대대는 라미나리아(laminaria)를 삽입하여 시행하였고 라미나리아를 삽입하고 약 14시간 후 양막이 파열되면서 태아가 만출되었다.

시술 후 복부 및 골반 컴퓨터단층촬영을 시행하였고 간병증(hepatopathy) (Fig. 1A) 및 이에 의한 담낭의 이차적 변화(Fig. 1B), 비장종대(Fig. 2) 및 흉수소견이 관찰되었다. 골반 내에 약간의 복수가 있었으며, 그 외에 특이소견은 없었다. 급성간염의 원인을 찾기 위한 정밀검사 및 적절한 치료를 위해 소화기내과로 전과를 하였다. 급성바이러스성간염을 감별하기 위하여 A형, B형, C형 및 E형 간염바이러스 표지자 검사와 Epstein-Barr 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV), 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 및

Fig. 1. The images of computed tomography. (A) Hepatopathy which reveals low attenuated, heterogenous enhancing liver (arrows). (B) Secondary gallbladder wall thickening was noted (arrows).

Fig. 2. Splenomegaly as moderate that the largest dimension is about 14 cm.

단순 헤르페스 바이러스(herpes simplex virus, HSV) 표지자 검사를 시행하였고, 그 외 월슨병에 의한 간염을 감별하기 위하여 혈중 세룰로플라스민 및 구리농도검사, 자가면역성 간염 감별을 위해 자가항체검사를 시행하였다(Table 2). 검사결과 모두 의미 있는 검사 수치는 나오지 않았다.

임신 종결 시행 후 응고장애와 혈소판 감소증의 교정을 위하여 신선동결혈장 및 농축혈소판을 수혈하였고, 급성간염에 대한 대증적 치료를 시행한 후 임상증상과 혈액검사가 호전되는 경과를 보여 입원 8일째 퇴원하였다.

고 찰

임신 중에 간기능 이상을 동반하는 경우는 매우 드물고, 그 대부분이 임신과 관련해서 발생한 간질환이다. 임신 시 발생하는 간질환 중 가장 흔한 원인은 급성바이러스성간염이며, 급성E형간염을 제외하면 대부분 임신 중 임상 경과가 변하지 않는 것으로 알려져 있지만 임신으로 인한 생리학적 변화들이 담즙정체와 같은 담도계 질환을 더 취약하게 만든다고 알려져 있다[3]. 따라서 간기능 이상을 동반하는 임신부에서는 급성바이러스성간염의 가능성을 항상 고려해야 하는데 여기에는 급성 A, B, C, D, E형 간염과 HSV, CMV, EBV에 의한 간염이 포함된다. 급성바이러스성간염 중에 B형과 C형 간염이 가장 흔하고, E형 간염은 임신 중 악화되는 경우가 많고 치명률이 10%–20%에 달한다고 알려져 있다[4]. HSV에 의한 간염은 다른 급성바이러스성간염에 비해 더욱 드물며 매우 심한 전격성 간염을 일으킬 수 있는데 발열이나 상기도 감염증상 등의 전구 증상이 있다[5]. 혈청 aminotransferase와 프로스톱빈 시간이 현저히 증가해도 황달소견은 잘 나타나지 않는다. Acyclovir의 치료가 효과적이므로 즉각 분만은 권장되지 않는다. 임신 전 CMV immunoglobulin G 항체가 없던 산모에서 임신 초기 CMV에 감염되는 경우가 있는데 태아에 감염되어 선천성 청력장애가 발생할 수 있다. 그러나 CMV, EBV 등이 임신 시 간염으로 발현되

Table 2. Laboratory tests for acute hepatitis

Liver disease	Laboratory tests	Results
Acute HAV	Anti-HAV IgG	Negative
	Anti-HAV IgM	Negative
Acute HBs	Anti-HBs	Positive
	HBs surface antigen	Negative
Acute HCV	Anti-HCV	Negative
Acute HEV	Anti-HEV IgG	Negative
	Anti-HEV IgM	Negative
HSV hepatitis	Anti-HSV IgG	Positive
	Anti-HSV IgM	Negative
CMV hepatitis	Anti-CMV IgG	Positive
	Anti-CMV IgM	Negative
EBV hepatitis	EBV-VCA IgG	Positive
	EBV-VCA IgM	Negative
	EBV-EBNA IgG	Positive
	EBV-EBNA IgM	Negative
	EBV-EA IgG	Positive
	EBV-EA IgM	Negative
Wilson disease	Copper (mcg/dL)	139.42 (range, 64–134)
	Ceruloplasmin (mg/dL)	36.4 (range, 16–45)
Autoimmune hepatitis	Antinuclear antibody	Negative
	Anti-liver-kidney microsomal type 1 antibody	Negative
	Anti-mitochondrial antibody	Negative
	Anti-smooth muscle antibody	Negative

HAV, hepatitis A virus; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; HBs, hepatitis B; HCV, hepatitis C virus; HEV, hepatitis E virus; HSV, herpes simplex virus; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; VCA, viral capsid antigen; EBNA, Epstein-Barr nuclear antigen; EA, early antigen.

라도 대부분 자가감염증으로 끝나며 대증치료로 호전될 수 있다. 임신 여성이 약물로 인한 간독성이 나타날 수 있는데 methylodpa, 한약 등의 복용력이 있을 때 약물 유발성 간염의 가능성을 생각해야 한다[6]. 이 외에 aminotransferase 증가를 일으키는 원인 중에는 간 내 쓸개정체, 임신성 급성지방간, 전자간증, HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) 증후군 등이 있지만 이들 질환은 모두 임신 20주 이후에 호발하는 질환으로 알려져 있다. 본 증례의 경우 임신 16주에 급성간염이 발생하였는데, 임신 중 발생하는 간질환의 경우 발병 시기 즉, 임신 주수가 감별진단을 위한 매우 중요한 특징 중 하나임을 고려한다면 위에 제시한 질환의 가능성은 떨어진다. Seo 등[7]이 발표한 증례에서도 임신성 급성지방간의 발병이 임신 35주에 발생하였고 HELLP 증후군의 경우에도 보통 임신 27–37주 사이에 나타난다. 그 외의 원인감별을 위해 A, B, C, E간염, HSV, CMV, EBV검사를 시행하였고 비감염 결과를 보였고 아직까지 뚜렷한 원인을 찾지 못하고 있다(Tables 2–4).

용모양막염은 태아막, 태반, 양수, 탈락막에 감염이 발생한 경우로 조기 진통 및 조기 양막 파수를 일으켜 조산을 일으키는 산과질환

Table 3. Diagnostic categories of liver disease in pregnancy (trimester of occurrence)

Diagnostic category	
Coincidental to pregnancy	Viral hepatitis (1–3), gallstones (1–3), drugs (1–3), sepsis (1–3)
Underlying chronic liver disease	Chronic hepatitis B or C, autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, Wilson disease, primary biliary cirrhosis (rare), cirrhosis (uncommon)
Diseases unique to pregnancy	Hyperemesis gravidarum (1), intrahepatic cholestasis of pregnancy (late 2, 3), preeclampsia (3), HELLP syndrome ^{a)} (2–3), acute fatty liver of pregnancy (3)

Budd-Chiari syndrome, when associated with pregnancy, usually occurs in the postpartum period.

^{a)}Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets.

Table 4. Clinical findings with acute liver diseases in pregnancy

	Viral hepatitis	Acute fatty liver of pregnancy	Preeclampsia	HELLP syndrome ^{a)}	Intrahepatic cholestasis of pregnancy
Onset/trimester	All time	3 or postpartum	2–3	2–3 or postpartum	25–32 weeks
Clinical features	Gastrointestinal symptom, jaundice	Liver failure with coagulopathy, encephalopathy hypoglycemia, Disseminated intravascular coagulopathy	Epigastric/right upper quadrant pain, malaise, vomiting	Epigastric/right upper quadrant pain, malaise, vomiting	Pruritus, jaundice
Lab findings	Hepatitis serologic test positive	High uric acid levels, proteinuria	High uric acid levels, proteinuria	Hemolysis, thrombocytopenia, coagulopathy	Elevated bile acid levels
Aminotransferases (U/L)	2,000+	200–800	Normal–300	Normal–300	Normal–200
Bilirubin (mg/dL)	5–20	4–10	<5	<5, unless massive necrosis	<5
Prognosis	Prolonged	Poor	Recover after delivery	Recover after delivery	Recover after delivery

^{a)}Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets.

환이다. 감염 경로는 질과 자궁경부에 상주하고 있던 균이 자궁경관을 통해 자궁 내로 침투하는上行성 세균 감염이 대부분으로 대표적인 균주로는 마이코플라스마와 유레아플라스마 감염이 있으며 용모양막염 또는 패혈증이 동반되는 경우 신생아 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있다[8,9]. 대표적인 증상으로 산모에서 37.8°C–38.0°C 이상의 고열이 나며 이는 임상적 진단을 위해서는 필수적으로 들어가는 조건이다. 이외에 자궁압통, 임신부의 빈맥(>100/분), 임신부의 백혈구 증가(>15,000 cells/mm³), 태아의 빈맥(>160/분), 악취가 나는 양수 등이 있으며 이 중 임상적 진단을 위해서는 반드시 고열과 함께 다른 두 가지 이상의 소견이 있어야 한다. 용모양막염은 모체에는 비정상적인 진통, 자궁이완, 분만 후 출혈, 정맥혈전증, 그리고 패혈증을 유발하고, 신생아에서는 조기 신생아패혈증, 태아 뇌 발달이상, 심하면 사산에 이르기까지 하는 것으로 알려져 있다[10]. 본 증례의 경우 고열과 함께 임신부의 빈맥, 태아의 빈맥, 악취가 나는 양수 등이 용모양막염을 강하게 시사하였고 혈액검사상 파종성 혈관 내 응고장애 상태였고 이를 토대로 산모의 패혈증이 의심되는 상황이었다. 따라서 임신 16주에 신생아 생존 가능성과 산모의 전신상태를 고려하여 임신 종결을 결정하였다. 이후 환자의 질 분비물 검사결과 마이코플라스마, 유레아플라스마 감염이 보고되어 이에 따라 항생제로 자궁내막염 치료를 시행하였고 급성간염에 대한 대증적 치료를 하면서 급성간염에 대한 원인감별을 하였으나 뚜렷한 원인을 찾지 못하였다. 또한 내원 시

용모양막염 의심하에 즉각적인 처치를 시행하였고 연속적으로 간염에 대한 대증적 치료를 시행하였기에 파종성 혈관 내 응고장애의 일차적 원인이 용모양막염인지 아니면 급성간염인지 분명하게 감별하기는 어렵다. 그러나 임신 종결로 인해 간염과 혈액 응고장애에 대한 치료에 빠른 호전을 보였다고 생각한다. 이에 저자들은 최근 본원에서 경험한 임신 중기에 발생한 용모양막염과 이에 동반된 원인불명의 급성간염에 관한 증례를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

감사의 글

본 연구는 순천향대학교 학술비연구 지원으로 수행하였다.

REFERENCES

- Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008;47:1067-76.
- Cornette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004;9:459-70.
- Sookoian S. Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2006;5:231-6.
- Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murthy NS. Hepatitis E in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85:240-4.
- Klein NA, Mabie WC, Shaver DC, Latham PS, Adamec TA, Pinstein ML, et al. Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy: two patients success-

- fully treated with acyclovir. *Gastroenterology* 1991;100:239-44.
6. El Daief SG, Das S, Ekekwe G, Nwosu EC. A successful pregnancy outcome after Stevens-Johnson Syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2014;34:445-6.
 7. Seo MA, Kim CW, Kwon MJ, Ji BJ, Park KD. Acute fatty liver of pregnancy: a case report. *Korean J Obstet Gynecol* 2010;53:428-33.
 8. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-7.
 9. Murtha AP, Edwards JM. The role of Mycoplasma and Ureaplasma in adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41:615-27.
 10. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010;37:339-54.