

사지마비가 동반된 Enterovirus 71 급성 뇌수막 뇌염 1례

오 민 수¹, 이 진 숙², 김 언 주³, 홍 정 연²제주대학교 의학전문대학원 ¹의학과, ²소아과학교실, ³제주환경자원연구원 보건연구부 미생물과

Abstract

A case with enterovirus 71 acute meningoencephalitis associated with quadriplegia

Min Soo Oh¹, Jin Sook Lee², Yun Ju Kim³, Jung Yun Hong²¹Jeju National University School of Medicine, ²Department of Pediatrics, Jeju National University School of Medicine, ³Division of Microbiology, Department of public Health Research, Institute of Environmental Research of Jeju Special self-Governing Province, Jeju, Korea

Since 1997, epidemic of hand-foot-mouth disease caused by Enterovirus 71 has become an important issue in the Asia-Pacific region because some patients progress to severe neurological complication such as acute flaccid paralysis, brainstem encephalitis. The authors experienced and report that an 12-month-old boy with hand-foot-mouth disease developed acute meningoencephalitis associated with quadriplegia. *Enterovirus 71* was isolated in CSF and stool by RT-PCR and sequencing, but MRI showed no lesion in brain and spinal cord. Although IVIG treatment was not shown effective, the patient recovered fully by supportive treatment. (J Med Life Sci 2010;7:161-164)

Key Words : Enterovirus 71, Meningoencephalitis, Brainstem encephalitis, Quadriplegia

서 론

Enterovirus 71(EV71)은 RNA 바이러스인 *Picornavirus*과의 *Enterovirus*속에 속한다. 1969년 캘리포니아에서 어린 뇌염 환자의 대변으로부터 처음 EV71이 분리된 이후¹⁾, 세계 다양한 지역에서 EV71 감염에 의한 크고 작은 유행(epidemic)이 발생했으며 뇌간 뇌염(brainstem encephalitis), 급성 이완성 마비(acute flaccid paralysis) 등 치명적인 중추신경계 질환을 동반할 수 있다는 점에서²⁾ 공중 보건에 중요한 문제가 되고 있다.

국내에서는 EV71에 의한 경미한 손발입병과 뇌수막염 증상을 보였으나³⁾ 2001년 Roh 등에 의해 EV71 감염에 의한 소아마비성 마비가 보고된 바 있으며⁴⁾ 최근 EV71 뇌염에 의한 사망 사례가 확인되었다⁵⁾. 현재까지 EV71 감염에 의한 사지마비에 대한 보고는 없었으며 이에 저자들은 EV71 감염에 의한 급성 뇌수막 뇌염과 그에 동반된 사지마비에 대한 증례 1례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

12개월 남아가 내원 1일전부터 시작된 발열로 외래를 통해 입원

하였다. 환아는 내원 1주 전에 편도선염과 장염으로 본원 소아과 외래 진료 후 약 복용하면서 경과 관찰 중이었다. 이후 기침은 호전을 보였으나 내원 3일 전부터 기침이 다시 시작되어 주로 밤에 기침을 하였으며 내원 전날 밤 10시경부터 발열이 시작되어 39.5℃까지 올라갔고 이후 4-6시간 간격으로 해열제를 지속적으로 복용하였으나 38℃ 이하로는 떨어지지 않았다. 외래 방문을 위해 병원에 도착한 후 분출성, 비담즙성 구토를 4-5회, 수양성 설사를 3회 동반하고 보체는 경향을 보여 입원하였다. 이전의 수술력이나 입원력은 없었으며 예방접종은 예정대로 시행하였고 발달 과정에도 문제가 없었다. 환아 위로 어린이 집을 다니는 누나가 있으며 별다른 증상은 없었다.

내원 시 환아의 몸무게는 9.8kg으로 아프기 전보다 0.2kg 감소한 상태였으며 맥박수는 분당 120회, 호흡수는 분당 24회로 정상 소견을 보였고 체온은 38.3℃였다. 환아는 급성 병색을 띠었으나 의식은 명료하고 약간의 보채는 경향을 보였으며 지속적인 발열이 동반되었다. 약간의 기침 외에 가래, 콧물 등의 증상은 없었으나 인두충혈과 편도비대가 관찰되었고 경부 림프절은 촉진되지 않았다. 흉부 청진에서 심폐음의 이상소견은 발견되지 않았다. 변비는 없으나 오심, 구토, 설사 증상이 동반되었고 과도하게 향진된 장음이 들렸다. 토혈, 흑색변, 혈변, 복통은 없었으며 혈뇨, 거품뇨, 탁뇨도 관찰되지 않았다. 먹는 양이 떨어지거나 소변량이 감소하지 않았으며 경부 강직의 뇌수막 자극 징후나 경련도 보이지 않았다. 피부에는 양쪽 손에서 수포가 관찰되었으나 구강에는 수포가 없었다.

입원 당시 일반혈액검사서 백혈구수 14,000/ μ l(중성구

Address for correspondence : Jung Yun Hong
Department of Pediatrics, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail : hongped@jeju.ac.kr

62.8%, 림프구 30.7%, 단핵구 6.1%, 호산구 0%, 호염구 0.4%), 혈색소 13.1g/dl, 적혈구용적 36.5%, 혈소판수 248,000/ μ l, 적혈구침강속도 13mm/hr 이었다. 일반화학검사에서는 혈당 127mg/dl, total Ca 10.5mg/dl, BUN 9.9mg/dl, Cr 0.5mg/dl, 총단백 7.4mg/dl, 알부민 4.8mg/dl, total bilirubin 0.3mg/dl, Alkaline phosphatase 561U/l, AST 34U/dl, ALT 15U/dl, Na 138mmol/l, K 4.2mmol/l, Cl 101mmol/l, CRP 1.38mg/dl 이었다. 입원 당일 실시한 호기성 혈액배양검사서 *Streptococcus sanguinis* 양성 소견을 보였으며 혐기성 혈액, 대변, 코인두에서 시행한 세균 배양은 음성이었다. 인후에서 호흡기 바이러스12종에 대한 결과는 음성이었으며 대변에서 *Rota virus*는 검출되지 않았다. 추가로 입원 2병일, 6병일에 시행한 호기성 혈액배양검사에서는 *Streptococcus sanguinis*가 발견되지 않았다. 입원 8병일에 시행한 뇌척수액 배양 검사에서 적혈구 15/ μ m³, 백혈구 8/ μ m³, 단백질 41mg/dl, 당 53mg/dl, LDH 39IU/l, 알부민 26.09mg/dl, IgG 0.92mg/dl이었고 일반 미생물 배양 검사와 분자유전자 검사에서 세균, HSV, *M.pneumoniae*에 대한 결과가 모두 음성이었다. 이후 제주환경보건연구원에 입원 2병일과 8병일에 의뢰한 대변과 뇌척수액 Enterovirus RT-PCR 검사에서 양성소견을 보였으며 염기서열분석으로 EV71을 확인하였다. 입원 당일 손발입병에 대한 보존적 치료를 시행하였으며 입원 2병일에 발열에 동반된 빈맥과 빈호흡이 관찰되었다. 입원 3병일에는 혈액배양 양성소견으로 세균감염이 의심되어 항생제 치료를 시작하였고 구토, 설사 등의 소화기 증상은 없어졌으나 오른

쪽 손과 목젓 오른쪽 면에 새로운 수포가 관찰되었다. 열이 내린 상태에서도 빈맥과 빈호흡이 지속되었으며 근육긴장저하 소견을 보이기 시작했다. 입원 5병일에는 발열은 없어졌으나 근육긴장저하 상태가 심해져 목을 가누지 못하고 앉거나 뒤집지 못하는 사지마비 소견을 보였다. 입원 7병일에는 1분 이하의 시간 동안 목을 가눌 수 있었으며 입원 7병일에 시행한 뇌와 척수의 자기공명영상 소견상 특이 소견은 없었다. 입원 8병일에 시행한 근전도 및 신경 전도 속도 검사에서 이상 소견은 발견되지 않았고 뇌척수액 소견 상 증가된 백혈구수로 EV71 감염이 의심되어 정맥면역글로불린 2g/kg/day을 24시간 동안 정주하였다. 입원 9병일에 다시 발열과 함께 근육긴장저하 상태가 악화되었고 심부진반사도 감소하였다. 입원 10병일에 환아는 1분 이내의 시간 동안 혼자 앉아 있을 수 있었고 입원 11병일에는 목도 비교적 잘 가눌 수 있었다. 보호자의 요구로 입원11병일에 서울대병원으로 전원하였으며 퇴원 한달 후 환아는 재활치료를 통하여 혼자 걸을 수 있었고 이후 이상소견은 관찰되지 않았다.

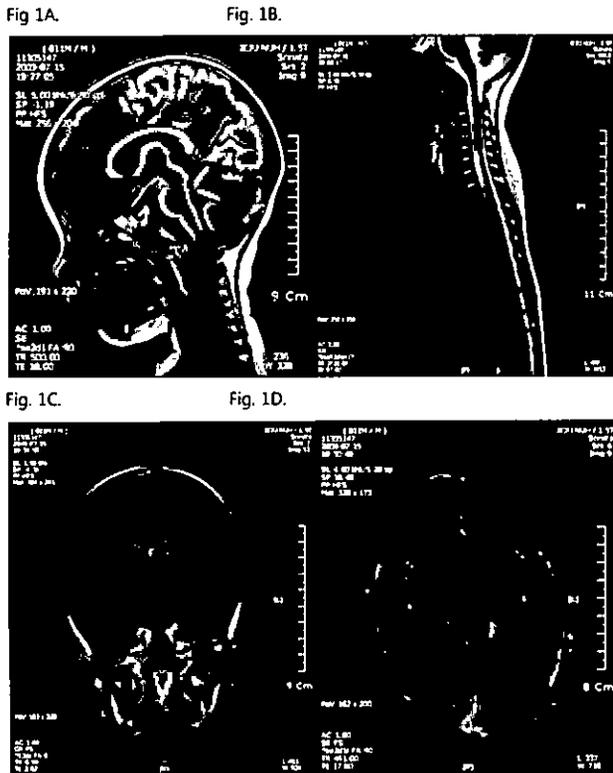
고찰

EV71 감염은 주로 여름에서 초가을 시기에 발생하며 초기증상으로 급성 발열과 구토 등의 비특이적 열성질환이 나타난다. 손발입병이나 헤르페스 목구멍염(herpangina)의 발진이 나타나거나 가벼운 뇌수막염을 동반할 수 있으며 대개는 자연적으로 치유가 된다. 그러나 5세 이하의 영유아에서 종종 뇌간뇌염이나 급성 이완성 마비 등의 심각한 중추신경계 합병증을 일으키며 사망에 이르게 되기도 한다^{2, 5)}.

1997년 이후로 아시아 지역에서는 EV71 감염에 의한 손발입병의 유행이 주기적으로 발생하고 있으며, 동반된 중추신경계 합병증으로 인한 높은 사망률로 인해 심각한 문제가 되고 있다⁶⁾. 1998년 대만에서는 손발입병이 대규모로 유행하여 129,106명의 환자 중 405명이 심각한 중추신경계 합병증으로 진행됐고 78명의 사망자가 발생하였으며²⁾ 2008년 중국에서도 488,955명의 손발입병 환자가 발생하여 126명의 사망자가 발생하였다⁶⁾. 사망자의 대부분은 EV71 감염에 의한 것으로 확인되었다²⁾. 국내에서도 손발입병이 본격적인 유행은 아니지만 증가양상을 보이고 있으며 2009년 5월 5일에 EV71 감염에 의한 손발입병 증상을 보인 12개월 여아가 뇌염으로 사망한 최초의 사례가 보고되었 다³⁾.

EV71가 유발하는 중추신경계 질환에는 급성 이완성마비와 뇌간뇌염이 특징적이다²⁾. 급성 이완성 마비는 척수의 전각세포나 뇌간의 운동신경핵에 생긴 염증에 의한 것으로 poliovirus에 의한 회색질척수염(poliomyelitis)과 유사하다고 밝혀졌다^{7, 8)}. 1975년 불가리아에서 EV71 대유행시 21%에서 회색질척수염과 유사한 마비성 증상을 보였으며⁹⁾ 1998년 대만에서도 마비 증상을 보이는 환자들이 보고되었다¹⁰⁾. 국내에서도 2001년 Roh 등이 오른팔에 소아마비성 마비를 보이는 3개월 여아의 대변에서 EV71 감염을 확인한 바 있으며⁴⁾ 최근 2009년에는 EV71에 의해 왼쪽 다리에 이완성 마비 증상을 보인 20개월 손발입병 환자가 발생하였다³⁾.

Figure 1. Brain and Spine MRI sagittal / axial T1,T2 Image.



뇌간뇌염은 EV71에 의한 중추신경계 합병증 중 가장 치명적인 질환이다¹¹⁾. 뇌간은 중뇌(midbrain), 교뇌(pons), 연수(medulla oblongata)를 말하며 뇌의 가장 아래쪽에 위치하고 뇌피질 척수로 및 뇌신경핵이 밀집하여 있는 부위로서 그 침범 정도에 따라 의식과 호흡양상의 변화, 다발성 뇌신경 이상, 사지마비 등의 신경학적 이상소견을 초래한다^{12, 13)}. 2003년 Odaka 등은 뇌척수액 검사 상 뇌간뇌염환자의 37%에서 백혈구 증가, 59%에서 단백 증가가 동반되며 뇌간뇌염 환자 30%에서 자기공명영상에 이상소견이 관찰되었다고 보고하였다¹⁴⁾. 뇌간뇌염은 자기공명영상 소견에서 확인된 병변으로 환자의 신경계 증상을 예상할 수 있으며⁵⁾ 중뇌를 침범하는 중간 뇌염(mesencephalitis)과 교뇌, 연수를 침범하는 능형뇌염(rhombencephalitis)으로 구분되는데¹³⁾ 최근의 EV71 감염은 능형뇌염을 유발한다고 보고되고 있다⁵⁾. 능형뇌염은 떨림(tremor), 조화운동실조(ataxia), 사지약화(limb weakness), 간대성 근경련(myoclonus), 뇌신경 손상(cranial nerve palsies) 등의 증상을 보이며 다른 원인으로 인한 능형뇌염과 달리 EV71은 치명적인 폐부종과 폐출혈을 일으킬 수 있다^{2, 5, 7)}. EV71 감염에 의한 폐부종과 폐출혈은 뇌간의 혈관운동 중추와 호흡중추의 파괴로 인한 신경성(neurogenic)으로 여겨지며 빈맥, 빈호흡, 청색증의 증상이 나타나고 매우 빠르게 진행되어 EV71 감염에 의한 사망의 주된 원인이 되고 있다^{2, 5, 7, 11)}. 본 증례에서 환아는 열성 질환과 손발입병이 선행되었으며 이후 빈맥과 빈호흡, 사지마비의 뇌수막뇌염 소견이 관찰되었고 이후 뇌척수액 검사에서 백혈구 증가 소견을 보였다. 의식장애나 뇌수막자극 징후는 관찰되지 않았고 빈맥과 빈호흡 증상과 EV71 감염의 특성으로 보아 뇌간뇌염이 의심되었으나 자기공명영상 소견상 병변을 확인하지 못했다. 손발입병을 동반하고 빈맥, 빈호흡 증상으로 볼 때 최근 유행하는 EV71 균주와 유사하다고 생각되지만 염기서열 분석을 통한 유전자형이 확인되지 않았고 확실한 폐부종 소견을 볼 수 없어 비교적 가벼운 뇌간뇌염으로 생각된다. 사지마비는 본 증례의 특징적 증상으로 환아는 목을 가누지 못하고 앉거나 뒤집지 못하는 이완성 마비 소견을 보였다. 소아마비성 마비와 달리 대칭적으로 마비가 왔으며 사지가 모두 마비된 것으로 보아 뇌간이나 상위 경부 척수에서 사지로 가는 신경로에 병변이 있을 것으로 생각되나 자기공명영상 및 근전도검사, 신경전도검사서 이상소견은 발견되지 않았다.

EV71 감염에 대한 치료는 수분제한(fluid restriction), 만니톨(mannitol), 혈관확장제(vasodilators)와 같은 보존적인 치료가 주가 된다⁷⁾. 염증이 뇌척수염에 중요한 기전이라는 일부 임상적 근거들에 의해 IVIG나 스테로이드(steroid), 또는 비스테로이드성 항염증제(non-steroid anti-inflammatory agents)들이 치료로 사용되고 있으나 효과가 명확히 입증되지는 않았다¹¹⁾. 본 증례에서도 IVIG를 치료에 사용하였으나 치료 효과가 바로 보이지 않고 오히려 증상이 악화되는 것으로 볼 때 IVIG가 치료에 도움이 되지는 않았다고 여겨진다. Enterovirus의 흡착이나 탈피를 막는 항바이러스제인 Pleconaril이 사용되었으나 상대적으로 효과가 크지 않아 지금은 쓰이지 않고 있고 현재 새로운 항바이러스제들과 백신 개발이 진행 중에 있다⁷⁾.

본 증례에서 저자들은 손발입병으로 내원한 12개월의 환아에서 급성 뇌수막뇌염과 사지마비 증상을 관찰할 수 있었다. 보건환경연구원서 RT-PCR 검사를 통해 EV71 감염을 확인하였으며 추후 환아의 EV71 유전자형 확인과 다른 EV71 감염 환자들의 임상 양상의 관찰 및 분석이 필요하다고 생각된다. IVIG치료는 효과를 보지 못했으며 보존적 치료와 재활치료를 통해 환아는 이후 정상으로 회복되었다. 국내에서도 EV71 감염에 의한 심각한 중추신경계 합병증에 대해서 대비가 있어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- Schmidt NJ, Lennette EH, Ho HH. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. *J Infect Dis* 1974;129:304.
- Ho M. Enterovirus 71: the virus, its infections and outbreaks. *J Microbiol Immunol Infect* 2000;33:205-16.
- KCDC. Case reports and genetic identification of serious infections by enterovirus 71 in Korea, 2009. *PHWR* 2009;2:296.
- Roh HK, Chung HJ, Jee YM, Cheon DS. A case of poliomyelitis associated with enterovirus 71 infection. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:1305-10.
- Huang CC, Liu CC, Chang YC, Chen CY, Wang ST, Yeh TF. Neurologic Complications in Children with Enterovirus 71 Infection. *N Engl J. Med* 1999;341:936-42.
- Yong F, Ren L, Xiong Z, Li J, Xiao Y, Zhao R, et al. Enterovirus 71 outbreak in the People's Republic of China in 2008. *J Clin Microbiol* 2009;47(7):2351-52.
- Abzug MJ. Enterovirus 71: emergence of the new poliomyelitis. *South Afr J Epidemiol Infect* 2009;24(3):5-8.
- Canale ST, Beaty JH. Campbell's Operative Orthopaedics, 11th ed, Elsevier, 2007;1401.
- Shindarov LM, Chumakov MP, Voroshilova MK, et al. Epidemiological, clinical, and pathophysiological characteristics of epidemic poliomyelitis-like disease caused by enterovirus 71. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*. 1979;23:284.
- Chen CY, Chang YC, Huang CC, Lui CC, Lee KW, Huang SC. Acute flaccid paralysis in infants and young children with enterovirus 71 infection: MR imaging findings and clinical correlates. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:200-5.
- Charles P. Enterovirus 71 in the Asia-Pacific region: an emerging cause of acute neurological disease in young children. *Neurol J Southeast Asia* 2003;8:57-63.
- Kang TH, Kim KO, Hywang GG. A case of Brainstem Encephalitis. *J Korean Pediatr Soc* 1996 1996;39(7): 1010-14.

- 13) Kwon HE, Park EJ, Lee YJ, Lee JS. A case of brainstem encephalitis presented with diplopia and headache. J Korean Child Neurol Soc 2009;17(2):253-6.
- 14) Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata

K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis; clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. Brain 2003;126:2279-2290.