

지속적인 경구용 Acyclovir 억제요법이 요구된 미숙아의 재발성 단순포진 바이러스 감염 1례

성애병원 소아과, 울산대학교병원 소아과*, 한림대학교 의과대학 한강성심병원 임상병리과†

김성석 · 홍기웅 · 김은령 · 김영돈* · 이규만†

A Case of Recurrent *Herpes Simplex Virus* Disease of a Preterm Infant, Who Needed Continuous Oral Acyclovir Suppressive Therapy

Sung Seok Kim, M.D., Ki Woong Hong, M.D., Eun Ryoung Kim, M.D.
Young-Don Kim, M.D.* and Kyoo Man Lee, M.D.†

Department of Pediatrics, Sung-Ae General Hospital, Seoul,
Department of Pediatrics*, College of Medicine, Ulsan University Hospital, Ulsan,
Department of Laboratory Medicine†, Hangeang Sacred Heart Hospital,
College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Neonatal *herpes simplex virus*(HSV) infections result in significant morbidity and mortality. Although acyclovir treatment has improved survival, severe neurological sequelae can occur in the majority of survivors. HSV infections limited to the skin, eyes and mouth(SEM) can cause neurologic impairment. A direct correlation exists between the development of neurologic deficits and the frequency of cutaneous HSV recurrences. National Institutes of Allergy and Infectious Diseases(NIAID) Collaborative Antiviral Study Group conducted a phase I/II trial of continuous oral acyclovir therapy for the suppression of cutaneous recurrences. We describe a preterm infant who had two recurrences after neonatal SEM disease had been treated with intravenous acyclovir, and there were no more recurrences after continuous oral acyclovir suppressive therapy for six months. We report this case with a review of related literature. (J Korean Pediatr Soc 2003;46:939-943)

Key Words : *Herpes simplex virus*, Acyclovir, Preterm infant, Skin, eyes and mouth(SEM)

서 론

단순 포진 바이러스(*Herpes simplex virus*, HSV)에 의한 신생아 감염은 높은 사망률과 유병률을 보이며, 연간 약 2,000 내지 5,000분만 당 1명의 비율로 신생아 감염률이 증가하는 추세를 보이고 있기 때문에^{1,2)}, 이 질환의 조기 발견과 예방 및 치료가 매우 중요하다고 하겠다. 임상적 증상과 예후에 따라 HSV 1형과 2형에 의한 신생아 감염은 첫째, 피부와 눈 혹은 구강 등에 국한된 skin, eyes and mouth(SEM) 질환, 둘째, 뇌염(피부, 눈 및 구강 감염이 동반되기도 하고 안 되기도 함), 셋째, 다수의 장기를 침범하는 파행성 감염으로 나뉘며^{1,2)}, 대부분의 경우 (85-90%) 출생 시 산도를 통해서 감염되나 산전 및 출생 후 감

염도 공중보건 및 예후적 차원에서 반드시 확인되어야 한다. 신생아의 SEM 질환은 가장 경한 형태를 보이고 사망률도 매우 낮지만, 항바이러스 요법에도 불구하고, 망막염과 강직성, 소두증 등의 신경학적 합병증을 일으킬 수 있으며, 특히 HSV 2형에 의한 재발성 감염의 경우 재발 횟수와 신경학적 후유증 사이에 상당한 연관성을 가지는 것으로 알려져 있다^{2,3)}. 따라서 신경학적 후유증을 예방하기 위한 치료는 반드시 필요하지만 아직까지는 엄밀한 기준이 확립되지 못하였으며 현재 외국의 경우 지속적인 경구용 acyclovir 억제요법에 대한 다 연구기관 조사가 진행 중에 있다²⁾.

저자들은 재태기간 30주 5일, 출생체중 1,560 g으로 태어나 acyclovir 정주요법에도 불구하고 출생 2개월 이내에 2회 재발되었던 HSV 2형 감염 환아에서 지속적인 경구용 acyclovir 억제요법을 실시하여 장기간 억제효과를 보였던 재발성 HSV 감염 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2003년 5월 22일, 승인 : 2003년 7월 11일

책임저자 : 김은령, 성애병원 소아과

Tel : 02)840-7216 Fax : 02)832-8569

E-mail : nicu@chollian.net

증 례

환 아 : 임〇〇 아기, 생후 14일, 여아

주 소 : 흉부 및 복부의 반복되는 수포

출생력 및 가족력 : 환아는 22세 된 산모의 첫아이로 조기 분만 진통이 발생하여 제태기간 30주 5일에 출생체중 1,560 g으로 질식분만 하였다. 출생 시 Apgar 점수는 1분에 5점, 5분에 7점이었다. 산모는 임신 중 특이한 병력 없이 건강하였고 발열, 복부통증, 질부의 소양감 및 통증의 병력도 없었다. 본원 산과에서 분만 후 산모에게서 시행한 산부인과 검사에서도 특별한 병소는 없었다.

진찰 소견 : 출생 당시 호흡수 및 맥박수는 정상이었고 기면이나 청색증은 없었다. 신체 계측상 체중 1,530 g(50-75 per-

centile), 두위 28.0 cm(25-50 percentile), 흉위 27.5 cm(75-90 percentile), 신장 43.5 cm(75-90 percentile)를 보였고 대천문은 열려 있었으며 경한 흉부 함몰이 있었다. 호흡음은 약간 거칠었고 심박은 규칙적이었으며 간은 우측 늑골하 1 cm 정도 만져졌다. 의식상태는 정상이었고 신경학적 검사상 특이소견은 없었다. 입원 14일째에 두피, 귀, 흉부 및 복부의 집락성 수포가 불규칙하게 산포된 병변이 발견되었다(Fig. 1).

검사 소견 : 단순 포진 발병 당시 말초 혈액 검사상 혈색소 14.2 g/dL, 백혈구 수 8,200/mm³, 혈소판 수 279,000/mm³이었으며, 혈당 및 CRP는 정상이었다. 혈청 전해질과 간기능 검사치, 흉부 X-선 소견은 모두 정상이었다. 뇌척수액 검사에서 백혈구 2/mm³, 적혈구 5/mm³, 단백 114 mg/dL, 당 99 mg/dL이었다. 입원기간 동안 수포성 병변 이외에 혈액, 소변, 뇌척수액에서 시행한 배양검사는 음성이었다. 불규칙하게 산포된 수포성 병변의 피부생검 소견상 각질 하부에서 수포가 관찰되었고 수포 내에는 다핵거세포(multinucleated giant cell)들이 있었으며, 이들 세포 내에서 둥근 호염성 핵내 봉입체를 발견하였다. Tzanck 도말에서도 다핵거세포가 관찰되었고(Fig. 2), 수포성 병변에서 채취한 검체를 human diploid lung fibroblast에 접종하여 세포 병변효과를 관찰할 수 있었으며, 간접면역 형광항체 염색법에 의해 HSV 2형임을 확인할 수 있었다(Fig. 3). 혈청의 간접면역 항체법에 의한 *Herpes simplex* IgM은 음성이었다. 각막 혼탁이 관찰되어 시행한 안과 검사에서 수지상 궤양과 상피하 염증 침윤이 관찰되었으며 산동한 후 시행한 안저 검사상 망막과 맥락막에 염증소견 및 피사소견은 발견되지 않았고 추적 관찰에서 미숙아 망막증도 없었다(Fig. 4). 뇌 척수액 검사, 뇌 자기공명영상, 뇌파검사, 청력 유발검사서 특이소견은 없었다. 산모에서 시행한 *Herpes simplex* IgM 및 배양검사는 음성이었다.

치료 및 경과 : 입원 6일째에 총 혈청 빌리루빈치가 16 mg/dL로 상승하여 교환수혈을 시행하였으며 입원 11일째에 무호흡이 지속되어 인공환기요법을 시행하였다. 입원 14일째에 두피,

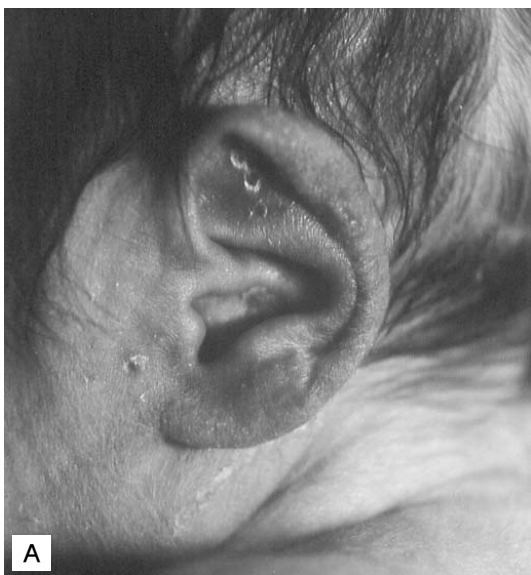


Fig. 1. Cutaneous lesion of auricle and anterior chest wall of infant with herpes simplex virus infection shows grouped vesicles on an erythematous base.

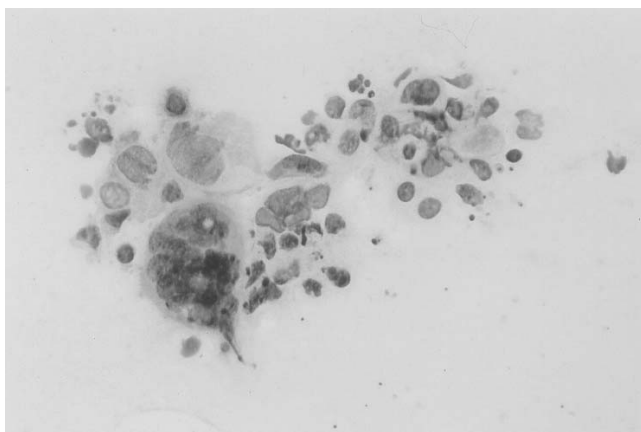


Fig. 2. Tzanck smear of viral blister shows the multinucleated giant cell.

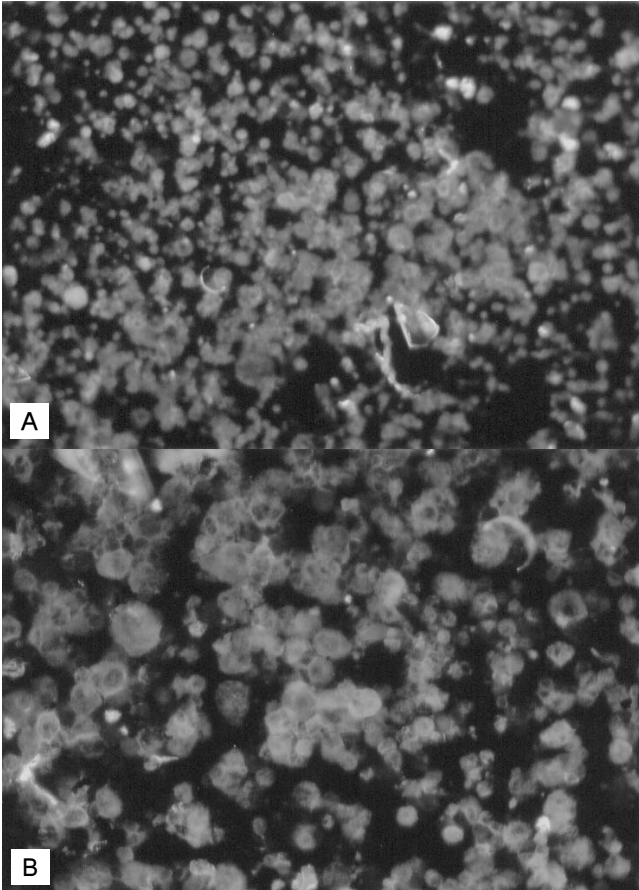


Fig. 3. Indirect fluorescent antibody technique shows type 2 herpes simplex virus antigen in MRC-5 cell. Magnification $\times 100$, $\times 200$.

귀, 흉부 및 복부의 집락성 수포가 불규칙하게 산포된 병변과 각막 혼탁이 관찰되었으며, 심하게 보채거나 발열은 없었다. HSV 감염 의심 하에 격리실로 옮겨 acyclovir 정주요법을 시작하였고 acyclovir 크림을 피부에 도포하였다. 피부병변의 수는 증가하지 않았고, 치료 9일째에 가피가 형성되었으며, acyclovir를 19일간 정맥주사한 후 피부병변은 완전히 소실되었다. 입원 49일째에 흉부 및 복부에 수포성 병변이 재발하여 다시 acyclovir를 14일간 정맥주사 하였고 피부병변은 소실되었다. 입원 66일째에 동일한 병소에 동일한 형태의 수포성 병변이 다시 재발하여 acyclovir를 지속적으로 하루 3회 경구 투여(300 mg/m²/dose)하기 시작하였고 더 이상 병변의 확산이 없이 소실되었다. 투약 기간 동안 일반혈액 추적 검사상 혈소판감소증이나 중성구 감소증은 보이지 않았다. 그 후는 재발이 없었으며 정상적인 체중 증가가 있고 건강상태도 양호하여 입원 92일째에 퇴원하였다. 현재 환자의 나이는 2년 1개월로 가정상의 문제로 집단시설을 통해 입양되었으며 acyclovir 억제요법은 총 6개월간 지속적으로 경구 투여한 후 중지하였고 현재까지 더 이상의 재발은 없었으며 발달지연이나 신경학적 이상소견은 관찰되고 있지 않다.



Fig. 4. Fluorescein dye stain on cornea shows corneal erosion.

고 찰

신생아의 HSV 감염은 최근 미국의 통계에 의하면 연간 약 3,000분당 1명의 비율, 즉 매년 약 1,500명의 신생아가 HSV 감염에 이환되는 것으로 추정되며 매년 감염률이 증가하는 추세를 보이고 있다^{2, 4}. 임상적으로 과거에는 신생아의 HSV 감염을 국소 감염 및 전신 감염으로 크게 나누었으나, 새로운 분류에 의하면 임상적 증상과 예후에 중점을 두어 첫째, 피부와 눈 혹은 구강 등에 국한된 SEM 질환, 둘째, 뇌염, 셋째, 다수의 장기를 침범하는 파행성 감염 등으로 나눈다¹.

신생아의 HSV 감염경로는 크게 자궁 내, 출생 시, 출생 후로 나눌 수 있는데, 자궁내 감염에 영향을 미치는 요인으로는 초감염 여부, 산모의 항체 보유 상태, 조기 양막파수, 태아 두피감시 같은 태아 감시기구 등을 들 수 있고, 감염 증상이 심한 신생아의 경우 피부의 수포성 병변이나 반흔, 눈의 질환 등이 출생 시 이미 명확하게 관찰되며, 더 심한 경우에는 소두증 및 수두증도 나타날 수 있다. 이러한 자궁내 감염은 임신기간 중 어느 때나 발생 가능하다¹. 신생아 HSV 감염의 약 85-90%가 출생시의 감염으로 보고되어 있으며, HSV 감염 병력이 있는 무증상 산모의 자궁 경부에서의 바이러스 배설률은 3.03%로 매우 낮으나^{5, 6}, 산모가 초감염일 경우에 신생아 감염은 재발 감염보다 10배 정도 높았다⁴. HSV 2형에 의해 감염된 경우 산모의 HSV 2형에 대한 항체가 HSV 2형의 신생아 감염을 감소시키며 HSV 1형에 의한 감염은 감소시키지 못하는 것으로 알려져 있다⁴. 출생 후 감염은 감염된 유방으로 모유 수유시 산모로부터 전염될 수 있고⁷, 환자의 아버지⁸, 구순 감염이 있는 친척, 병원 직원, 무증상으로 바이러스를 배설하는 지역사회 모든 사람들이 신생아 감염의 병원소가 될 수 있다. 특히 출생 후 감염 및 병원 내의 폭발적 감염 발생에 관해서는 바이러스 DNA를 restriction endonuclease fingerprinting으로 분석함으로써 전파 경로를 확인할 수 있었다⁷⁻⁹.

신생아의 SEM 질환은 가장 경한 형태를 보이고 사망률도 매우 낮지만, 항바이러스 요법에도 불구하고, 신경학적 손상을 동반할 수 있으며, 특히 HSV 2형에 의한 재발성 감염의 경우 재발 횟수와 신경학적 후유증 사이에 상당한 연관성을 가지는 것으로 알려져 있다^{2,3)}. 생후 6개월 이내, 3회 이상의 피부 병변 재발이 있었던 경우는 2회 이하로 재발한 경우보다 신경학적 후유증을 남길 위험이 훨씬 높은 것으로 보고되고 있다³⁾. 따라서 신생아에서의 HSV 감염이 재발되는 경우는 반드시 적절한 치료가 필요할 것으로 사료된다.

HSV 감염의 진단은 SEM 질환과 과중성 감염에서 주로 발생하는 수포성 피부발진을 통해서 의심할 수 있지만 뇌염만 있는 경우 약 30%에서는 특징적인 피부발진이 나타나지 않기도 한다¹⁰⁾. HSV 감염이 의심되는 경우, 수포의 바닥을 긁어 Wright 염색 또는 Giemsa 염색하여 다핵거세포를 관찰하는 방법(Tzanck 시험)을 진단에 사용하기도 한다. 그 외에도 수포액이나 피부생검조직에서 세포내의 바이러스나 핵내 봉입체를 관찰하기도 한다. 그러나 진단에 있어서 가장 확실한 방법은 배양하여 바이러스를 분리해 내는 것인데 1980년대 후반에 와서야 가능하였고, 바이러스 검사를 할 수 없는 경우는 병소의 세포학적 검사로 추정진단을 할 수 있다. 혈청학적 검사는 혈청에서 항체가 나타나려면 2주 내지 8주가 소요되므로 감염의 조기 진단에 도움이 안 되며, HSV 1형과 2형의 구분도 되지 않는다.

치료에 있어서 HSV는 피부, 눈 및 구강에 국한된 국소감염 일지라도 약 70%에서 뇌염 및 과중성 감염으로 진행할 수 있으므로 임상가가 가능한 초기에 치료 시작에 대한 판단을 하는 것이 매우 중요하다¹¹⁾. 1976년 DNA 중합 효소의 억제제로 알려진 vidarabine은 치료의 효과 면에서 신생아 HSV 감염의 사망률을 감소시키고 이환율을 개선시켰으나¹²⁾, 오심, 구토, 간효소의 상승, 드물지만 떨림 및 환각 등의 부작용이 acyclovir보다 많아 HSV 감염의 치료에는 vidarabine보다 acyclovir가 더 선택되고 있으며¹³⁾ 모든 HSV 감염증 치료에 더 효과적인 약제로 평가받고 있다.

신생아의 SEM 질환 후에 재발되는 피부병변의 억제에 있어서 경구용 acyclovir 억제 요법에 대해서 최근 National Institutes of Allergy and Infectious Diseases(NIAID) Antiviral Study Group의 phase I/II 연구 보고에 의하면 지속적 경구 억제 요법은 신생아의 SEM 질환 후 재발성 피부병변을 예방할 수 있으며 신경학적 후유증을 예방하기 위해서 필요하나 신경학적 결과에 미치는 영향을 명확하게 밝히기 위해서는 규모가 더 큰 phase III 연구가 필요하다고 하였으며 현재 연구가 진행 중에 있다. 지속적으로 하루 3회 경구 투여한 경우의 81%는 치료 기간 중 더 이상 피부병변의 재발은 보이지 않았으며, 지속적인 경구 억제요법을 하기 전의 연구에서는 단지 54%의 재발 억제율을 나타냈다. 또한 하루 2회 경구 투여보다 3회 경구 투여가 환자의 순응도나 높은 혈중 농도 유지에 효과적이지만 구체적인 효과 및 용량 등을 명확하게 밝히기 위해서는 역시 규모가 더

큰 phase III 연구가 필요하다고 하겠다²⁾.

Acyclovir의 부작용으로 치료 기간 중 acyclovir 투여와 관련되어 중성구감소증이 약 46%에서 발생하였으며, 대부분 저절로 회복되거나 투여를 중지하면 바로 회복되는 것으로 보아 acyclovir의 일시적 골수억제작용에 의한 것으로 생각된다^{2,14)}. 또한, 항바이러스 약제에 대한 저항성이 발생한 예가 있으나 이는 면역기능이 저하된 환자에게서만 주로 나타났으며 HSV 감염이 동반된 후천성 면역결핍 증후군 환자들을 치료하는 동안 12명의 환자에서 acyclovir 저항성 변이종이 발생된 것으로 보고되어 있다¹⁵⁾. 이 경우 대부분은 thymidine kinase-negative(TK⁻) 변이종에 의한 저항성으로 밝혀졌으며 동물실험에서도 low TK⁻ HSV 2형 변이종이 독성감염을 일으키는 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 또한, 신생아에서도 후두에서 acyclovir 저항성 HSV 감염이 발견된 것으로 보고되어 있다¹⁷⁾. 따라서 신생아의 HSV 감염 시 지속적인 경구 억제요법의 통상적 사용은 권장되고 있지 않으며 피부병변의 재발이 빈번하게 발생할 때에만 지속적으로 acyclovir를 투여해야 하며 경구 억제요법 기간 중에 절대 중성구 수치를 주기적으로 확인하여야 한다.

국내의 경우에서도 재발성 SEM 질환에 대한 명확한 치료기준은 아직 확립되지 않은 상태이며 본 예의 환아는 가정상의 문제로 집담시설을 통해 입양될 예정으로 지속적 경구 억제요법이 반드시 필요한 상황이었으므로 저자들은 지속적 경구 억제요법을 시도하였으며 경구 억제요법 기간 중에 중성구의 감소 등 특이한 부작용은 없었다.

다양한 항바이러스 제제의 개발과 치료가 시도되고 있지만 신생아의 HSV 감염에 대한 가장 효과적이고 좋은 선택은 예방이다. 임신 초기에 산모의 감염시 특별한 지침은 현재로는 없는 상태이며, 가장 큰 문제가 되고 있는 출생시 감염에 대한 예방대책으로는 감염의 과거력이 있는 산모는 임신 34주 내지 36주부터 분만까지 매주 자궁경부 배양검사를 실시하여 분만 1주일 이내에 배양검사가 양성이거나, 생식기 병소가 있거나, 혹은 조기 양막파수 시는 4시간이 경과하기 전에 제왕절개술의 시행이 권장되고 있다^{1,18)}. 그러나 이러한 권장 사항은 분만 전 선별적 바이러스 배양검사가 분만 시 바이러스의 배설을 잘 예측하지 못하며 경제적으로 비효율적이고¹⁹⁾, 배양검사 외에 바이러스의 배설을 확인하는 검사가 아직 개발되지 못한 점 등이 해결되어야 할 과제들이다. 출생 후 감염의 예방을 위해서는 활동성 생식기 감염이나 재발성 구순 및 피부감염이 있는 산모는 아기를 만지기 전에 반드시 철저한 손씻기를 하도록 하며 모유수유를 금하도록 하고 부모 및 다른 가족 구성원들에게도 감염의 증거가 나타나는지 잘 살피도록 교육시킨다. 일반적으로 병원내 감염을 예방하기 위하여 수포가 있는 병원직원은 일시적으로 신생아실 출입을 금지시킬 수 있으며 신생아실 근무자에 대해서는 철저한 손씻기를 강조하고 지속적으로 교육시켜 신생아실에서 발병률을 최대한 줄일 수 있도록 노력해야 할 것이다.

요 약

Acyclovir 정주요법에도 불구하고 출생 2개월 이내에 2회 재발되었던 HSV 2형에 의한 신생아 SEM 질환의 치료 및 발생 억제제를 위한 지속적인 경구용 acyclovir 억제요법을 실시하여 장기간 억제효과를 보았던 재발성 HSV 감염 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Whitley RJ, Arvin AM. Herpes simplex virus infection. In : Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1995:354-76.
- 2) Kimberlin D, Powell D, Gruber W, Diaz P, Arvin A, The NIAID Collaborative Antiviral Study Group, et al. Administration of oral acyclovir suppressive therapy after neonatal herpes simplex virus disease limited to the skin, eyes and mouth : results of a phase I/II trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:247-54.
- 3) Whitley R, Arvin A, Prober C, Corey L, Burchett S, Plotkin S, et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1991;324:450-4.
- 4) Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, Burchett S, Selke S, Berry S, et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med* 1991;324:1247-52.
- 5) Harger JH, Pazin GJ, Armstrong JA, Breinig MC, HO M. Characteristics and management of pregnancy in women with genital herpes simplex virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:784-91.
- 6) Vontver LA, Hickok DE, Brown Z, Reid L, Corey L. Recurrent genital herpes simplex virus infection in pregnancy : Infant outcome and frequency of asymptomatic recurrences. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:75-84.
- 7) Sullivan-Bolyai JZ, Fife KH, Jacobs RF, Miller Z, Corey L. Disseminated neonatal herpes simplex virus type 1 from a maternal breast lesion. *Pediatrics* 1983;71:455-7.
- 8) Douglas J, Schmidt O, Corey L. Acquisition of neonatal HSV-1 infection from a paternal source contact. *J Pediatr* 1983;103:908-10.
- 9) Hammerberg O, Watts J, Chernesky M, Luchsinger I, Rawls W. An outbreak of herpes simplex virus type 1 in an intensive care nursery. *Pediatr Infect Dis* 1983;2:290-4.
- 10) Arvin AM, Yeager AS, Bruhn FW, Grossman M. Neonatal herpes simplex infection in the absence of mucocutaneous lesions. *J Pediatr* 1982;100:715-21.
- 11) Whitley RJ, Nahmias AJ, Visintine AM, Fleming CL, Alford CA. The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. *Pediatrics* 1980;66:489-94.
- 12) Whitley RJ, Nahmias AJ, Soong SJ, Galasso GG, Fleming CL, Alford CA. Vidarabine therapy of neonatal herpes simplex virus infection. *Pediatrics* 1980;66:495-501.
- 13) Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, Schooley RT, Luby JP, The NIAID Collaborative Antiviral Study Group, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy of herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 1986;314:144-9.
- 14) Feder HM Jr., Goyal RK, Krause PJ. Acyclovir-induced neutropenia in an infant with herpes simplex encephalitis : case report. *Clin Infect Dis* 1995;20:1557-9.
- 15) Erlich KS, Mills J, Chatis P, Mertz GJ, Busch DF, Follansbee SE, et al. Acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;320:293-6.
- 16) Kimberlin DW, Crumpacker CS, Straus SE, Biron KK, Drew WL, Hayden FG, et al. Antiviral resistance in clinical practice. *Antiviral Res* 1995;26:423-38.
- 17) Nyquist AC, Rotbart HA, Cotton M, Robinson C, Weinberg A, Hayward AR, et al. Acyclovir-resistant neonatal herpes simplex virus infection of the larynx. *J Pediatr* 1994;124:967-71.
- 18) Whitley RJ, Corey L, Arvin A, Lakeman FD, Sumaya CV, The NIAID Collaborative Antiviral Study Group, et al. Changing presentation of herpes simplex virus infection in neonates. *J infect Dis* 1988;158:109-16.
- 19) Arvin AM, Hensleigh PA, Prober CG, Au DS, Yasukawa LL, Wittek AE, et al. Failure of antepartum maternal cultures to predict the infant's risk of exposure to herpes simplex virus at delivery. *N Engl J Med* 1986;315:796-800.