소아 급성 뇌염에서 응급실 방문 첫 24시간 이내 추정 가능한 예후인자

부산대학교 어린이병원 소아청소년과 소아과학교실¹, 부산대학교병원 소아청소년과², 고신대학교 복음병원 소아청소년과³
송지연¹ · 남상욱¹ · 김영미² · 연규민³ · 이윤진¹

Can be Clinical Outcomes of Pediatric Acute Encephalitis Predicted within 24 hr in Emergency Department?

Purpose: To evaluate the risk and clinical outcome indicators of pediatric acute encephalitis within 24 hour in the emergency department.

Methods: The authors retrospectively reviewed the medical charts of children admitted to a tertiary center with the diagnosis of acute encephalitis between 2009 and 2013. Three objectively-defined groups were identified according to clinical outcomes during hospitalization and discharge: (A) favorable outcomes with nearly complete recovery; (B) unfavorable outcomes with cognitive and/or motor deficit or neurological complication; (C) especially, progression to the epilepsy among children of group B.

Results: 128 children met the inclusion criteria (89 in group A, 39 in group B, and 26 in group C). The difference among the groups A, B and C respectively was in age (5.6 ± 4.6 , 6.8 ± 5.0 and 7.5 ± 5.3 years, $P=0.042$ [A vs C]). The most common presenting symptoms were fever (79.7%), decreased mentality (68.0%), and seizures (60.2%). Status epilepticus (SE, >5 min) (38.5%, 38.5% vs 12.4%, $P<0.001$) and relapse seizures after first 24 hr (51.3%, 61.5% vs 2.2%, $P<0.001$) were more frequent in group B and C than in group A. Continuous diffuse slowing (74.4%, 76.9% vs 51.7%, $P=0.017$) and epileptiform discharges (30.8%, 34.6% vs 10.1%, $P=0.004$) on electroencephalogram (EEG) were significantly often in group B and C than in group A. Patients of group B and C (20.5% and 19.2%, $P<0.001$) had significantly higher incidence of the brain edema on initial brain MRI than them of group A (5.6%).

Conclusion: SE, relapse seizures, diffuse slowing on EEG, and brain edema may suggest of the unfavorable outcomes in children of acute encephalitis.

Key Words: Encephalitis, Outcome, Risk, Child

Ji-Yeon Song, MD¹, Sang-Ook Nam, MD, PhD¹,
Young Mi Kim, MD, PhD², Gyu Min Yeon, MD³,
Yun-Jin Lee, MD, PhD¹

¹Department of Pediatrics, Pusan National University Children's Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, ²Department of Pediatrics, Pusan National University Hospital, Busan, ³Department of Pediatrics, Kosin University Gospel Hospital, Busan, Korea

This study was supported by a 2016 research grant from Pusan National University Yangsan Hospital. This study was oral presented in 2014 annual meeting of Korean Child Neurology Society.

Submitted: 25 June, 2016

Revised: 19 August, 2016

Accepted: 20 August, 2016

Correspondence to Yun-Jin Lee, MD, PhD
Department of Pediatrics, Pusan National University Children's Hospital, 20 Geumo-ro, Yangsan-si 50612, Korea
Tel: +82-55-360-2180, Fax: +82-55-360-2181
E-mail: jinnyeye@hanmail.net

서론

급성 무균성 뇌염은 뇌조직에 발생하는 염증 과정으로 원인균의 직접적인 침범이나 자가면역 반응에 의하여 중추신경계가 침범되어 중증의 임상 경과를 취하는 질환이다. 해마다 약 3.3-10.5명의 발생률을 보이며 어린 연령일수록 발병률은 더 높고 발병하는 평균 연령은 3-7.5세로 남아에게서 더 높은 비율로 발병한다¹⁾. 선행감염의 원인으로는 장바이러스, 수두대상포진(varicella-zoster) 바이러스, 홍역, 풍진, 인플루엔자, 엡스타

인-바(Epstein-Barr) 바이러스 및 마이코플라스마 감염 등이 밝혀져 있다^{2,3)}. 발열, 두통, 의식변화, 경련, 국소적 신경학적 이상 등의 임상 증상이 동반되는데^{1,4-7)} 그 중 가장 흔한 증상은 발열(64-93%)이며 의식변화(45-82%)가 다음으로 흔한 신경학적 증상으로 나타난다¹⁾. 뇌척수액 검사에서 백혈구증가 여부는 매우 다양하게 발현하게 된다(33-97%)^{1,6)}. 사망률은 0-5%로 높진 않지만 신경학적 결함이 남는 경우는 6.7-67%로 다양하게 나타난다¹⁾.

뇌염의 급성기 이후 장기적인 신경학적 후유증으로 인지 저하, 정서 불안정, 행동 문제, 두통, 뇌전증 혹은 지속적인 운동 장애 등이 동반될 수 있다^{2,3,8)}. 이러한 소아 뇌염 이후 신경학적 후유증이 동반되는 불량한 예후와 관련된 위험 인자에 대한 연구들이 시행되어 왔다. 문헌 조사에 따르면 만 1세 미만의 어린 영아⁹⁻¹¹⁾, 국소신경학적 이상 징후^{3,8,12,13)}, 반복적인 경련 혹은 뇌전증지속증(status epilepticus)^{2,8-10,12-14)}, 뇌파 이상 소견^{3,8,12-15)}, 뇌 자기공명영상촬영(MRI)에서 대뇌피질의 고신호강도 소견^{8,9,13)} 등이 소아 급성 뇌염 이후 불량한 예후의 위험 인자로 보고되고 있다. 불량한 예후와 연관된 위험 인자에 대한 앞선 연구들은 모두 후향적 연구였고 동일한 병원 내에서도 뇌염의 급성기 치료 과정이 환자들마다 일치하지 않은 경우도 포함하고 있었다.

급성 뇌염이 의심되는 소아 환자에서 병원 방문 직후 초기에 행해지는 진찰 및 검사 소견들을 바탕으로 이후 치료에 대한 반응 및 예후에 대한 추정은 이후 환자의 장기적인 치료 과정에 있어서 매우 중요하다. 이에 저자들은 소아 무균성 뇌염의 급성기 치료 이후 신경학적 후유증이 동반되는 불량한 예후에 관여하는 위험 인자들 중에서 특히 응급실 방문 첫 24시간 이내 파악할 수 있는 소견들을 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2009년 1월부터 2013년 12월까지 부산대학교병원 어린이병원에서 급성 무균성 뇌염으로 진단되어 입원치료 받았던 환자들을 대상으로 후향적 의무기록 조화를 통해 조사하였다. 대상 환자의 선정 기준으로는 (1) 1개월에서 18세 미만의 연령, (2) 응급실 방문 12시간 이내에 뇌척수액, 뇌파 및 뇌 MRI 검사가 모두 시행된 경우, (3) Table 1¹⁾의 급성 무균성 뇌염의 진단 기준에 부합하는 환자들이었다. 이들 중에서 (가) 뇌척수액 검사 소견에서 세균성 혹은 결핵성 뇌수막염에 해당하거나 의심되는 경우, (나) 외상이나 약물 중독, 혹은 다른 전신질환으로 인한 의식저하 상태의 환자들은 제외하였다.

뇌전증지속증(status epilepticus)은 경련이 5분 이상 지속되거나 의식 회복 없이 반복되는 경우로 정의하였고¹⁾ 불응성 뇌전증지속증(refractory status epilepticus)은 2가지의 주사 항경련제 사용에도 불구하고 경련이 지속되는 경우로 정의하였다¹⁶⁾. 재발성 경련(relapse seizure)은 경련이 멈추었지만 24시간 이후 다시 반복하는 경우로 정의하였다.

2. 방법

응급실 도착 당시 임상 증상을 바탕으로 급성 무균성 뇌염이 의심되는 환자들에서 진단적 접근과 동시에 보조적인 치료를 수행하였다. 면역 글로불린 정주 요법(400 mg/kg/day for 5 days) 및 예상되는 뇌압상승에 대해 만니톨(1 g/kg/day)과 저용량의 텍사메타손(0.15 mg/kg q 6 hr) 주사치료를 시작하였다. 항바이러스제(acyclovir) 정주 요법은 초기에 시작한 후 혈액 및 뇌척수액 검사 소견에서 헤르페스 바이러스 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)이 음성으로 확인되면 중단하였다. 경련 발생의 유무에 따라 항경련제 주사 등의 추가적인 치료 여부를 결정하였다. 대상 환자들의 의무 기록을 후향적으로 조사하였다. 환자들의 성별, 연령 분포, 응급실 방문 시점의 의식상태 및 동반 증상, 경련 발생 여부, 시행된 약물 치료 및 치료 기간, 검사실 소견, 뇌파 소견, 뇌 MRI 소견, 무균성 뇌염으로 인한 신경학적 후유증들을 조사하였다. 뇌파 검사는 급성기에 진정제를 사용하지 않은 상태로 시행되었고 소아신경분과 전문의 및 뇌파 전임의가 판독하였다. 뇌파 검사 기록에서는 배경파의 정상 혹은 비정상 여부, 국소성 혹은 미만성 서파 및 발작간기 뇌전증모양방전(interictal epileptiform discharge)의 비정상전기활동 소견들을 파악하였다. 뇌 MRI의 영상 소견은 소아뇌신경영상 전문의가 판독하였다. T1, T2 강조영상 및 조영증강영상에서 음영증가소견(high signal), 뇌부종(edema), 출혈(hemorrhage), 뇌실질의 위축(atrophy) 소견들이 조사되었다.

치료 경과에서 신경학적 기능의 회복여부 및 후유증 동반에 따라 전체 환자를 세 군으로 나누어 서로 비교, 분석하였다. A군은 신경학적 결함 없이 이전의 건강 상태로 회복된 환자들, B군은 운동 혹은 인지정서장애, 행동문제 또는 뇌전증의 신경학적 합병증이 동반된 환자들, C군은 B군 중에서 뇌전증(epilepsy)이 발생한 환자들로 분류하였다.

Table 1. Diagnosis of Encephalitis : by the Following I or II¹⁾

I. ≥ 1 of findings giving evidence of cerebral dysfunction (A) & ≥ 2 of findings giving evidence of inflammatory response or infection (B)
II. ≥ 1 of findings giving evidence of cerebral dysfunction (A) & encephalitis finding in imaging (C)
(A) Evidence of cerebral dysfunction (≥ 1)
- Altered mentality : depressed up to coma, agitation, delirium, hallucination, aggressive behavior
- Seizures including status epilepticus
- Focal neurological deficit
- Ataxia
(B) Evidence of inflammatory response or infection (≥ 2)
- Fever > 38°C
- CSF: pleocytosis (WBC count > 6/mm ³)
- CSF: PCR or culture positive for infectious organisms
- Serum WBC > 15,000/mm ³
- C-reactive protein > 1 mg/dL
- Abnormal EEG
(C) Encephalitis findings in neuroimaging (CT/MRI)
- Hypodensities in CT or signal abnormalities in MRI

CSF, cerebrospinal fluid; WBC, white blood cell; PCR, polymerase chain reaction; EEG, electroencephalogram; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging.

3. 통계학적 분석

자료분석은 SPSS ver. 22.0(SPS Inc., Chicago, IL, USA) 이용하여 시행하였다. 통계학적 분석은 연속변수에 대해서는 연속형 및 범주형 변수에 대해 student *t*-test 및 chi-square test를 이용하였다. $P<0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결과

1. 임상소견

급성 무균성 뇌염으로 진단된 환자는 총 128명이었다. 신경학적 합병증 없이 양호한 임상 경과를 보인 환자들(A군)은 89명, 신경학적 후유증 동반된 환자들(B군)은 39명이었고 B군 중에서 뇌전증 발생한 환자들(C군)이 26명이었다(Table 2). 전체 환자들 중 남아가 53.9% (69명)이었고 A군(42/89, 47.2%)에 비해 B군(27/39, 69.2%, $P=0.021$)에서 남아 비율이 유의하게 높았다. 평균 연령은 6.0 ± 4.7 세였는데 A군은 5.6 ± 4.6 세, B군은 6.8 ± 5.0 세, C군은 7.5 ± 5.3 세로 C군이 A군에 비해 의미 있게 높은 연령을 보였다($P=0.042$). 가장 많이 나타난 증상은 발열(102명, 79.7%)이며 그 다음은 의식상태 변화(87명, 68%), 경련(77명, 60.2%), 두통(52명, 40.6%) 순이었다. 경련 양상 중에서 뇌전증지속 증은 26명(20.3%), 불응성 뇌전증지속 증은 14명(10.9%), 재발성 경련은 22명(17.2%)이었다. A군(48.3%) 환자들에 비해 B군(87.2%, $P<0.001$) 및 C군(84.6%, $P=0.001$) 환자들에 비해 경련 발생이 유의하게 적었고 뇌전증지속 증(A=12.4%; B=38.5%, $P<0.001$; C=38.5%, $P<0.001$), 불응성 뇌전증지속 증(A=4.5%; B=25.6%, $P<0.001$; C=30.8%, $P<0.001$) 및 재발성 경련(A=2.2%; B=51.3%, $P<0.001$; C=61.5%, $P<0.001$)의 발생률도 모두 의미 있게 낮았다. 운동실조(ataxia) 증상은 B군(35.9%,

$P=0.011$) 환자들에서 A군(15.7%)에 비해 의미 있게 자주 발생하였다(Table 2). 발열, 두통, 보챔 및 시야 증상은 세 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 초기 증상이 발생 후 내원해서 치료시작하기까지 걸린 기간(treatment lag)은 평균 3.0 ± 2.2 일이었는데 A군(2.3 ± 1.9 일) 환자들에서 B군(3.6 ± 2.7 일, $P=0.017$) 및 C군(3.7 ± 2.9 일, $P=0.025$)에 비해 평균 하루 정도 짧았고 통계적인 차이가 있었다(Table 2).

2. 혈액 및 뇌척수액 검사

전체 대상군의 말초혈액 평균 백혈구(WBC) 수는 $1.17 (\pm 6.6)\times 10^3/\text{mm}^3$, C-반응단백(CRP)은 2.0 ± 4.0 mg/dL였고 세 군 사이에 의미 있는 차이는 없었다(Table 3). 뇌척수액 검사에서 전체 환자군의 평균 백혈구 수는 $187.6 (\pm 127.5)\times 10^3/\text{mm}^3$ 로 상승되어 있었고 세 군 사이에 의미 있는 차이는 없었다(Table 3). 뇌척수액 단백(A= 50.8 ± 76.5 mg/dL; B= 59.0 ± 50.5 mg/dL, $P=0.270$; C= 48.5 ± 39.7 mg/dL, $P=0.442$) 및 당(A= 68.7 ± 20.2 mg/dL; B= 75.4 ± 17.4 mg/dL, $P=0.058$; C= 73.9 ± 15.7 mg/dL, $P=0.113$)의 평균값은 세 군 모두 정상 범위였고 유의한 차이는 없었다(Table 3).

뇌척수액의 바이러스 중합연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)에서 장바이러스(8/128, 6.3%; A군 7명, B군 1명, C군 1명) 및 헤르페스 바이러스(4/128, 3.1%; A군 2명, B군 2명, C군 1명)가 양성으로 검출되었고 모두 세 군 사이에서 양성률의 유의미한 차이는 없었다.

3. 뇌파 소견

가장 흔한 이상 소견으로는 서파가 전체 환자의 78.1% (100/128)에서 관찰되었다. 특히 양쪽 대뇌반구 전체에 걸쳐 나오는 미만성 서파가 B군(29/39, 74.4%, $P=0.017$) 및 C군(20/26, 76.9%, $P=0.022$)에

Table 2. Comparison of the Demographic Profiles and Presenting Symptoms or Signs among the Three Groups

	Total (n=128)	Group A* (n=89)	Group B† (n=39)	Group C‡ (n=26)	P-value (A vs B/A vs C)
Boys, n (%)	69 (53.9)	42(47.2)	27(69.2)	16(61.5)	0.021/0.198
Age, years	6.0 ± 4.7	5.6 ± 4.6	6.8 ± 5.0	7.5 ± 5.3	0.093/0.042
Symptoms, n (%)					
Fever	102 (79.7)	70 (78.7)	32 (82.1)	22 (84.6)	0.660/0.504
Altered mentality	87 (68.0)	56 (62.9)	31 (79.5)	19 (73.1)	0.557/0.602
Seizures	77 (60.2)	43 (48.3)	34 (87.2)	22 (84.6)	<0.001/0.001
SE	26 (20.3)	11 (12.4)	15 (38.5)	10 (38.5)	<0.001/<0.001
RSE	14 (10.9)	4 (4.5)	10 (25.6)	8 (30.8)	<0.001/<0.001
Relapse	22 (17.2)	2 (2.2)	20 (51.3)	16 (61.5)	<0.001/<0.001
Headache	52 (40.6)	38 (42.7)	14 (35.9)	9 (34.6)	0.471/0.461
Ataxia	28 (21.9)	14 (15.7)	14 (35.9)	8 (30.8)	0.011/0.086
Irritability	22 (17.2)	13 (14.6)	9 (23.1)	5 (19.2)	0.242/0.568
Psychotic	22 (17.2)	13 (14.6)	9 (23.1)	8 (30.8)	0.242/0.061
Visual symptoms	9 (7.0)	4 (4.5)	5 (12.8)	3 (11.5)	0.090/0.186
Duration, days					
Treatment lag	3.0 ± 2.2	2.3 ± 1.9	3.6 ± 2.7	3.7 ± 2.9	0.017/0.025
Hospitalization	1.6 ± 55.0	16.5 ± 13.2	66.1 ± 89.3	72.7 ± 92.8	<0.001/<0.001
ICU stay	8.0 ± 14.6	1.0 ± 3.4	13.5 ± 24.0	13.2 ± 25.4	<0.001/<0.001

*Group A, patients with favorable outcomes. †Group B, patients with unfavorable outcomes. ‡Group C, patients with complicated by epilepsy.

SE, status epilepticus; RSE, refractory status epilepticus; ICU, intensive care unit.

서 각각 A군(46/89, 51.7%)에 비해 의미 있게 높은 비율로 관찰되었다. 반면 국소성 서파 소견은 세 군(A=12.4%; B=15.4%, $P=0.643$; C=23.1%, $P=0.176$) 모두에서 비슷한 정도로 관찰되었다. 뇌전증모양방전(interictal epileptiform discharges)이 전체 환자군의 16.4% (21/128)에서 관찰되었고 B군(30.8%, $P=0.004$) 및 C군(34.6%, $P=0.003$)에 비해 A군(10.1%)에서 의미 있게 낮은 빈도를 보였다(Fig. 1).

4. 뇌 MRI 소견

뇌 MRI의 T2 강조영상에서 음영증가를 보인 전체 환자는 57명(46.1%), 뇌부종 소견 13명(10.2%), 출혈 소견 7명(5.5%)이었다. 특히 급성기의 뇌부종 소견이 B군(8/39, 20.5%, $P=0.010$)과 C군(5/26, 19.2%, $P=0.030$)에서 각각 A군(5/89, 5.6%)보다 유의하게 흔히 동반되는 소견이었다. 급성기 이후에 뇌 실질 위축을 보인 환자는 A군 1명(1.1%), B군 8명(20.5%, $P<0.001$), C군 5명(19.2%, $P<0.001$)으로 A군에서 B군 및 C군에 비해 적었고 통계적인 차이가 있었다(Fig. 2).

고찰

2009년 1월부터 2013년 12월까지 부산대학교병원 어린이병원에서 급성 무균성 뇌염으로 진단 및 치료받은 환자는 총 128명이었고 이들 중 30.5% (39명) 환자에서 신경학적 후유증이 동반된 불량한 예후를 초래하였다. 예방접종 비율이 높아지면서 급성 뇌염으로 인한 사망률은 점차 낮아지고 있지만(0-5%) 생존 환자들의 상당수(6.7-67%)에서 퇴원 시점 이후로 신경학적 후유증을 보고하고 있으며^{3,5,8,10,11} 본 연구 결과와 크게 다르지 않다. Fowler 등²⁾은 소아 뇌염 환자들 중 거의 절반에서 인격 변화 및 인지 저하와 같은 지속적인 신경학적 문제를 가졌다고 하였다. 본 연구에서 불량한 예후의 환자들(B군 및 C군)은 응급실 방문 후 24시간 내에 파악된 임상적 그리고 검사실 검사 소견들 중, 예후에 관련된 몇 가지 위험 인자를 나타내었고 이는 양호한 경과를 보인 환자들(A군)의 소견과 차이가 있었다. 뇌염의 발생 연령과 예후와의 상관관계에 대해서는 이전 연구들에서 항상 일치하는 소견은 아니었다. Ife 등¹⁰⁾ 및 Lee 등⁹⁾의 연구에서는 나이가 어릴수록 예후가 불량하다고 하였고 어린 연령의 면역학적 및 뇌신경 성숙의 취약성을 가설로 설명하였다. 그에 반해 Klein 등¹²⁾은 1세 미만의 어린 연령과 예후 사이에 상관관계가 없다고 보고하였다. 하지만 본 연구에서

Fig. 1. Comparison of the findings of the scalp electroencephalogram (EEG) studies among the three groups (group A, patients with favorable outcomes; group B, patients with unfavorable outcomes; group C, patients with complicated by epilepsy; IED, interictal epileptiform discharges).

Fig. 2. Comparison of the findings of brain magnetic resonance imaging (MRI) among the three groups (group A, patients with favorable outcomes; group B, patients with unfavorable outcomes; group C, patients with complicated by epilepsy).

Table 3. Comparison of the Laboratory and Cerebrospinal Fluid (CSF) Findings among the Three Groups

	Total (n=128)	Group A* (n=89)	Group B† (n=39)	Group C‡ (n=26)	P-value (A vs B/A vs C)
Serum					
WBC (X10 ³ /mm ³)	11.7±6.6	11.7±6.1	11.8±7.8	11.1±6.5	0.447/0.323
CRP (mg/dL)	2.0±4.0	2.2±4.5	1.6±2.6	1.8±3.0	0.225/0.340
CSF					
WBC (/mm ³)	187.6±327.5	247.1±566.0	52.0±61.6	27.9±32.2	0.082/0.101
Protein (mg/dL)	53.3±69.5	50.8±76.5	59.0±50.5	48.5±39.7	0.270/0.442
Glucose (mg/dL)	70.7±19.6	68.7±20.2	75.4±17.4	73.9±15.7	0.058/0.113
CSF/serum	0.62±0.16	0.62±0.16	0.62±0.16	0.61±0.16	0.465/0.380

*Group A, patients with favorable outcomes. †Group B, patients with unfavorable outcomes. ‡Group C, patients with complicated by epilepsy.

WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; CSF, cerebrospinal fluid.

는 불량한 예후의 환자들(B군, 6.8 ± 5.0 세)이 경과가 좋았던 환자들(A군, 5.6 ± 4.6 세, $P=0.093$)에 비해 통계적인 차이는 없었지만 높은 평균 연령이었고 뇌전증 발생군(C군, 7.5 ± 5.3 세, $P=0.042$)은 유의하게 나이가 많았다. 이 점에 대해서 어린 영아들은 그들의 신경학적 취약성보다는 뇌의 탁월한 유연성으로 손상 후 뇌기능의 회복에 더 큰 이득을 보이는 것으로 저자들은 추정하는 바이다.

급성 무균성 뇌염의 흔한 증상들로 발열, 의식상태 변화, 경련, 두통이 알려져 있다^{1,4-7)}. 대부분의 연구에서 발열은 전례에서 발생하였는데 본 연구에서도 발열이 102명(79.7%)으로 가장 흔하였고 의식상태 변화(87명, 68%), 경련(77명, 60.2%), 두통(52명, 40.6%) 순으로 나타났다. 응급실 도착 당시의 초기 증상들 중에서 치료에 대한 반응 및 예후와 가장 관련된 증상은 경련이었다. 전체 경련(A=48.3%; B=87.2%, $P<0.001$; C=84.6%, $P=0.001$) 뿐만 아니라 뇌전증지속증(A=12.4%; B=38.5%, $P<0.001$; C=38.5%, $P<0.001$), 불응성 뇌전증지속증(A=4.5%; B=25.6%, $P<0.001$; C=30.8%, $P<0.001$) 및 재발성 경련(A=2.2%; B=51.3%, $P<0.001$; C=61.5%, $P<0.001$) 모두가 양호한 경과 환자들에 비해 불량한 예후 및 뇌전증 발생 환자들에서 의미 있게 자주 발생하였다. 국소신경학적 증상으로써 운동실조(ataxia) 증상이 불량한 예후와 관련된 인자로 조사되었다(A=15.7%; B=35.9%, $P=0.011$). 뇌염 이후 불량한 예후와 관련된 위험 요인들에 대한 이전 연구들에서 초기에 경련 발생^{2,8-10,12-14)} 및 뇌전증지속증^{8,12-14)}이 가장 흔히 입증되어 왔으며 어린 연령, 낮은 글래스고혼수척도(Glasgow Coma Scale) 점수^{8,12)} 및 국소신경학적 이상 징후도 연관성을 보고하였다^{8,11,15)}. 뇌전증지속증은 그 자체의 위험성뿐만 아니라 바비튜레이트(barbiturate) 혼수 및 기계환기가 필요하게 되고 그로 인해 대뇌피질에 광범위한 중증 손상을 초래됨으로써 뇌염 후 뇌전증을 포함한 불량한 예후의 위험을 증가시키게 된다¹⁷⁻¹⁹⁾. 초기에 국소신경학적 이상 징후는 대뇌피질의 국소병변이 있을 가능성이 높고 이런 경우에 반복적인 경련 및 뇌염 후 뇌전증을 더 자주 일으키는 것으로 알려져 있다¹³⁾.

뇌염을 앓은 소아들은 일반 인구에 비해 뇌전증 발생 위험이 거의 10배 정도 높으며 대개 치료에 잘 조절되지 않는 경련의 양상을 보이게 된다^{13,17,20)}. 본 연구에서 뇌염 후 뇌전증 발병율은 20.3% (26/128)이었다. 뇌염 이후 뇌전증 발생의 위험 인자들에 대한 연구들을 살펴보면 Lee와 Yu의 연구에서는¹³⁾ 불응성 뇌전증지속증 혹은 조절되지 않는 경련이 가장 위험 요인으로 제시되었다. Chen 등¹⁴⁾은 뇌전증지속증과 급성기 동안의 뇌파 검사에서 다초점극서파 소견이 뇌염 이후 뇌전증 발생을 증가시켰다고 보고하였다. 그 밖에도 현저한 의식 저하, 자발 호흡 장애 및 국소 혹은 다초점극파의 뇌파 소견 등이 뇌염 후 뇌전증 발생과의 상관 관계를 보고한 바 있었다²⁰⁾.

초기 증상이 발생한 시점부터 치료가 시작되기까지 걸린 기간(treatment lag)은 평균 3.0 ± 2.2 일이었는데, 경과가 좋았던 환자들(A= 2.3 ± 1.9 일)과 신경학적 후유증이 남은 환자들(B= 3.6 ± 2.7 일, $P=0.017$; C= 3.7 ± 2.9 일, $P=0.025$) 사이에 평균 하루 정도의 차이가 있었고 하루 이상의 치료 지연이 불량한 예후와 관련됨을 제시하였다(Table 2). 이전 연구들 중에 증상 시작부터 치료 시점까지 시간과 뇌염의 예후와의 연관성에 대해 조사한 연구는 알려진 바 없었다.

Wang 등⁸⁾에서 급성 무균성 뇌염 환자의 52%에서 일반혈액 검사

에서 백혈구증가증(WBC 410,000/mL)과 CRP상승(40.9 mg/dL), 뇌척수액 검사에서 백혈구증가를 보였지만 경과를 예측하는데 의미 있는 차이는 없었다고 하였고 다만 백혈구감소증은 환자의 예후에 영향을 미치는 것으로 보고하였다. 본 연구에서는 혈액검사와 뇌척수액 검사에서 뇌염의 예후와 관련성을 보이는 소견은 없었다.

Fowler 등³⁾은 급성 뇌염 환자 90%에서 비정상 뇌파를 보였고 Chen 등¹⁴⁾은 국소성 또는 미만성 서파, 다초점극서파 소견을 보고하였다. 본 연구에서도 급성 무균성 뇌염 환자들의 뇌파에서 서파 및 뇌전증모양방전이 관찰되었다. 미만성 서파(A=51.7%; B=74.4%, $P=0.165$; C=76.9%, $P=0.022$) 및 뇌전증모양방전(A=10.1%; B=30.8%, $P=0.004$; C=34.6%, $P=0.003$)의 이상 소견 모두가 양호한 예후의 환자들에 비해 불량한 예후 및 뇌전증 발생 환자들에서 의미 있게 자주 발생하였다.

급성 무균성 뇌염 환자들의 뇌 MRI 소견에 대한 연구들에서 Wang 등⁸⁾은 뇌간, 대뇌 피질, 연수막의 음영증가를 조사하였고 연수막 음영증가 소견만이 예후와 관련성이 있다고 하였다. Lee 등⁹⁾은 대뇌피질의 고신호강도 소견의 환자들에서 예후가 불량하였다고 하였다. 우리 환자들의 초기 MRI 소견을 비교 분석했을 때 피질의 고신호강도, 조영증강 및 출혈 소견은 세 군 사이에서 의미 있는 차이가 없었고 뇌부종 소견이 불량한 예후 및 뇌전증 발생 환자들과 유의한 연관성을 보였다. 또한 급성기 이후에 재검한 MRI에서 뇌위축 소견 또한 불량한 예후의 위험 인자로 조사되었다.

본 연구도 이전의 다른 연구들과 같이 후향적 연구이긴 하지만 대상군에 포함된 환자들은 모두 응급실 도착 시점부터 본원 소아신경분과의 뇌염 의증 환자들에게 시행되는 검사 및 초기 치료의 원칙에 따라 동일한 진단 및 치료 과정이 수행되었다. 따라서 전체 대상 환자들 사이에 치료 과정의 불일치 때문에 초래될 수 있는 통계적 오류(bias)를 최소화할 수 있었을 것으로 추정하는 바이다. 본 연구의 제한점으로는 우선, 후향적 연구의 한계점을 들 수 있다. 환자들이 마지막 외래를 방문하였을 때의 신경학적 상태에 대한 의무기록을 바탕으로 전체 환자들을 세 군으로 분류하였다. 즉, 세 군의 추적기간이 동일하지 않았다. 둘째, 초기 증상들은 문진을 통해 이루어졌기 때문에 보호자들의 불명확한 기억으로 인한 증상 조사의 착오를 배제할 수 없다. 셋째, 뇌척수액 검사에서 원인 바이러스가 증명된 환자 수가 적은 편으로 원인 바이러스와 예후와의 관련성에 대한 조사가 불가능했던 점을 들 수 있다.

결론적으로 소아 급성 무균성 뇌염 환자들에서 응급실 도착 직후부터 경련 및 국소신경학적 이상 징후를 보이는 경우, 치료 시작까지의 기간이 길수록, 뇌파 검사에서 미만성 서파 및 뇌전증모양방전 소견 및 뇌 MRI에서 초기 뇌부종 소견이 보일 때, 급성기 치료 이후 신경학적 후유증 동반의 위험이 증가하였다. 따라서 응급실 방문 초기부터 상기 임상증상 및 검사 소견의 환자들은 더욱 적극적으로 치료함과 동시에 추후 면밀한 관찰이 필요할 것으로 사료된다

요약

목적: 급성 뇌염이 의심되는 증상으로 응급실을 방문한 소아 환자

들에서 응급실 방문 첫 24시간 이내에 시행된 혈액 및 뇌척수액 검사, 뇌파, 뇌 자기공명영상촬영에 대해 조사, 분석하고 추정 가능한 예후 인자를 파악하고자 하였다.

방법: 부산대 어린이병원에서 2009년부터 2013년까지 급성 무균성 뇌염으로 진단 및 치료받은 소아들을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 환자들에 대해 세 군으로 분류하였다(A군: 신경학적 후유증 없이 회복된 환자들, B군: 운동 혹은 인지장애, 행동문제 등의 신경학적 합병증이 동반된 환자들, C군: B군 중에서 뇌전증이 동반된 환자들).

결과: 전체 대상환자는 128명이었었다(A군: 89명, B군: 39명, C군: 26명). 평균 연령은 C군(7.5 ± 5.3 세)이 A군(5.6 ± 4.6 세)에 비해 의미있게 높았다($P=0.042$). 가장 많이 나타난 증상은 발열(102명, 79.7%)이며 그 다음은 의식상태 변화(87명, 68%), 경련(77명, 60.2%) 순이었다. B군과 C군 모두 A군에 비해 급성기 경련발생, 뇌전증지속증, 불응성 뇌전증지속증, 재발성 경련이 모두 유의하게 자주 발생하였고 증상 발생 후 치료시작까지 걸린 기간도 의미있게 길었다. 뇌파 및 뇌 MRI 소견에서, B군과 C군에서 A군에 비해 미만성 서파와 뇌전증모양방전, 그리고 초기에 뇌부종 소견이 의미있게 흔히 관찰되었다.

결론: 급성 무균성 뇌염의 소아들에서 응급실 방문한 급성기부터 불량한 예후와 연관된 임상 양상 및 검사실 소견 유무를 파악해서 이후 치료 경과에 더 적극적인 지지와 면밀한 관찰을 고려하고자 함이다.

References

- 1) Sasaki J, Chegondi M, Raszynski A, Totapally BR. Outcome of children with acute encephalitis and refractory status epilepticus. *J Child Neurol* 2014;29:1638-44.
- 2) Fowler A, Stödbert T, Eriksson M, Wickström R. Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood. *Pediatrics* 2010;126:e828-35.
- 3) Fowler A, Stödbert T, Eriksson M, Wickström R. Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:484-90.
- 4) Specchio N, Fusco L, Claps D, Trivisano M, Longo D, Cilio MR, et al. Childhood refractory focal epilepsy following acute febrile encephalopathy. *Eur J Neurol* 2011;18:952-61.
- 5) Galanakis E, Tzoufi M, Katragkou A, Nakou I, Roilides E. A prospective multicenter study of childhood encephalitis in Greece. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:740-2.
- 6) Le VT, Phan TQ, Do QH, Nguyen BH, Lam QB, Bach V, et al. Viral etiology of encephalitis in children in southern Vietnam: results of a one-year prospective descriptive study. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e854.
- 7) Sutter R, Kaplan PW, Cervenka MC, Thakur KT, Asemota AO, Venkatesan A, et al. Electroencephalography for diagnosis and prognosis of acute encephalitis. *Clin Neurophysiol* 2015;126:1524-31.
- 8) Wang JI, Lee PI, Huang LM, Chen CJ, Chen CL, Lee WT. The correlation between neurological evaluations and neurological outcome in acute encephalitis: a hospital-based study. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:63-9.
- 9) Lee SY, Jang YS, Kim SJ. Prognostic factors and treatment strategies for acute viral encephalitis. *J Korean Child Neurol Soc* 2004;12:66-77.
- 10) Iff T, Donati F, Vassella F, Schaad UB, Bianchetti MG. Acute encephalitis in Swiss children: aetiology and outcome. *Eur J Paediatr Neurol* 1998;2:233-7.
- 11) Rautonen J, Koskineemi M, Vaheri A. Prognostic factors in childhood acute encephalitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:441-6.
- 12) Klein SK, Hom DL, Anderson MR, Latrizza AT, Toltzis P. Predictive factors of short-term neurologic outcome in children with encephalitis. *Pediatr Neurol* 1994;11:308-12.
- 13) Lee WT, Yu TW, Chang WC, Shau WY. Risk factors for postencephalitic epilepsy in children: a hospital-based study in Taiwan. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:302-9.
- 14) Chen YJ, Fang PC, Chow JC. Clinical characteristics and prognostic factors of postencephalitic epilepsy in children. *J Child Neurol* 2006;21:1047-51.
- 15) Lin JJ, Lin KL, Wang HS, Hsia SH, Wu CT. Analysis of status epilepticus related presumed encephalitis in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:32-7.
- 16) Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001;49:659-64.
- 17) Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Masuhr F, Schielke E, Meierkord H. A "malignant" variant of status epilepticus. *Arch Neurol* 2005;62:1428-31.
- 18) Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:534-9.
- 19) Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol* 2005;62:1698-702.
- 20) Yoshioka M, Kuroki S, Mizue H. Clinical and electroencephalographic studies of postencephalitic epilepsy. *Acta Paediatr Jpn* 1989;31:480-3.