소아환자에서 바이러스뇌염의 예측인자 및 예후인자

서울특별시 어린이병원 소아청소년과¹, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과학교실², 영상의학과³

김재연¹ · 박유진² · 이지원² · 김지혜³ · 이문향² · 이지훈²

Predictive and Prognostic Factors of Viral Encephalitis in Pediatric Patients

Purpose: Encephalitis is an inflammation affecting brain parenchyma. At the time of presentation, it may be difficult to differentiate between viral encephalitis and altered mental status or seizures during febrile illness. The aim of the present study is to identify the predictive factors and to determine the prognostic factors of viral encephalitis in children presenting as seizure with fever.

Methods: From the retrospective review of the medical records, children with seizures or altered mental status during febrile illness who presented to Samsung Medical Center between January 2008 and May 2013 were included in the study.

Results: 81 patients were enrolled in this study (female:male=32:49). The mean age at admission was 4.9 ± 4.3 years (range 0-14 years old). The patients were categorized into two groups according to the clinical diagnosis: (1) Viral encephalitis (VIRAL ENC, n=66), (2) Complex febrile seizures imitating viral encephalitis (C-FS, n=15). The predictive factors of viral encephalitis were focal and/or lateralized abnormalities in electroencephalography (EEG) ($P < 0.001$).

Conclusions: EEG can be helpful to predict the viral encephalitis, in pediatric patient who shows delayed restoration of consciousness after seizure during febrile illness.

Key Words: Encephalitis, Predictive factor, Prognostic factor, EEG

Jaeyeon Kim, MD¹, Yu Gene Park, MD², Jiwon Lee, MD², Ji-Hye Kim, MD, PhD³, Munhyang Lee, MD, PhD², Jeehun Lee, MD, PhD²

¹Seoul Metropolitan Children's Hospital

²Department of Pediatrics and ³Department of Radiology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of medicine, Seoul, Korea

Submitted: 8 May, 2017

Revised: 10 May, 2017

Accepted: 30 May, 2017

Correspondence to Jeehun Lee, MD, PhD
Department of Pediatrics, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, 81
Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul, 06351, Korea
Tel: +82-2-3410-0910, Fax: +82-2-3410-0043
E-mail: jhlee0101@skku.edu

서론

뇌염은 바이러스 등의 감염원이 뇌 실질을 직접적인 침범하거나 면역반응이 뇌 실질을 파괴하여 신경학적 기능 이상, 뇌증, 성격의 변화, 발열, 발작 그리고 국소 신경학적 결손 등을 나타내는 임상 증후군이다^{1,2}. 일반적으로 바이러스 뇌염의 발병률은 성인보다 소아청소년 환자에서 높으며, 매년 모든 연령에서 10만명 당 3-30명의 빈도로 발생한다^{3,4}. 헤르페스바이러스, 진드기 또는 모기에 의해 매개되는 아르보바이러스(arbovirus) 그리고 비소아마비 장바이러스(non-polio enteroviruses)는 바이러스 뇌염의 주요 원인이며⁵, 그 중 신경세포를 선별적으로 침범하여 신경학적 사망률과 이환률이 높은 바이러스는 헤르페스바이러스(three α -herpesviruses), 단순헤르페스바이러스(human herpes simplex virus) 그리고 수두대상포진바이러스(varicella-zoster virus)이다⁵.

1세 미만의 연령에서는 이후 연령에 비해 뇌염으로 인한 사망률과 심각한 후유증이 5배 이상인 것으로 알려져 있다⁶. 뇌염에 의한 사망률은 3-15% 정도이며^{6,7} 60% 환자에서 장기적인 장애가 발생하는 것으로 알려져 있다⁸⁻¹⁰. 소아청소년기 뇌염환자들의

예후인자와 관련하여 많은 연구들이 보고되었으며 불량한 예후 인자로서 낮은 연령, 발작, 국소 신경학적 징후들, 낮은 글라스고우혼수척도(Glasgow coma scale)점수 그리고 비정상적인 방사선학적 소견 등이 보고되었다^{11,12)}. 또한 발작을 동반한 급성기 바이러스 뇌증과 N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NTproBNP)의 증가 소견이 관련성이 있다는 연구가 보고되었다^{13,14)}. 급성열성뇌증(Acute febrile encephalopathy)은 발열이 있으면서 발작과 의식의 변화가 나타나는 것으로 정의된다. 급성열성뇌증의 가장 흔한 원인으로 화농성 뇌수막염(36.7%), 급성 바이러스 뇌염(28.3%), 뇌 말라리아(21.7%) 등이 있다고 알려져 있으며 불량한 예후인자로서 조절되지 않는 발작, 8점 미만의 글라스고우혼수척도 점수, 서맥, 쇼크 그리고 심각한 빈혈 등이 보고되었다¹⁵⁾.

그러나 초기에 임상적으로 발열과 함께 의식의 변화 또는 발작을 보였을 경우 바이러스 뇌염과 복합열성경련과 같은 뇌염 유사질환의 감별은 쉽지 않을 수 있으며, 이에 대한 연구는 적다. 따라서 본 연구에서는 발열을 동반한 일시적인 의식의 변화 또는 발작을 보인 환자들을 대상으로 향후 바이러스 뇌염으로 이환 될 예측인자를 확인하고, 소아청소년 바이러스 뇌염의 예후인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2008년 1월부터 2013년 5월까지 5년간 삼성서울병원의 응급실을 방문한 환자 중에서 38℃ 이상의 발열을 동반하면서 의식의 변화, 성격의 변화 혹은 발작 그리고 19세 미만의 소아청소년 환자들을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 본 연구에서는 비정상적인 신경학적 소견, 중앙 또는 다른 의학적인 질병을 동반하고 있는 환자들의 경우는 제외하였으며 또한 생후 6개월 미만의 영아 및 퇴원 후 추적 관찰이 되지 않은 환자들도 제외하였다.

2. 방법

1) 각 그룹간의 분류와 정의

가) 임상양상에 따른 그룹

81명의 환자들을 임상 진단에 따라 (1) 임상적으로 바이러스 뇌염으로 진단된 환자군 (VIRAL EMC), (2) 바이러스 뇌염과 유사한 증상을 보인 복합열성경련 환자군(C-FS)의 두 그룹으로 분류하였다 (Table 1).

(A) 다른 선택적 대안 없이 24시간 이상의 의식의 변화가 동반되는 경우 (B) 뇌척수액 분석 결과 다핵구증(CSF WBC $\geq 5/\mu\text{L}$) 또는 단백의 증가(CSF protein $\geq 50 \text{ mg/dL}$), 뇌신경영상에서 바이러스 뇌염이 추정되는 경우, 그리고 다른 원인에 의하지 않는 뇌염과 일치하는 뇌파의 검사소견 (C) 새로 발생한 국소 신경학적 소견 또는 전신 및 부분발작을 보인 경우 위 내용 중 A를 포함하고 B 또는 C의 내용 중 2가지 이상을 충족 시킬 경우, 혹은 B 또는 C 조건 중 3가지 이상을 충족 시킬 경우 바이러스 뇌염으로 진단하였으며, 위의 조건을 충분히 충족 시키지 못하나 바이러스 뇌염이 임상적으로 추정되는 경우는

A를 포함하고 B 조건 중 1가지 이상을 충족 시킬 경우 바이러스 뇌염으로 진단하였다.

나) 바이러스 원인 확인에 따른 분류

바이러스 뇌염의 원인에 따라 세 군으로 분류하였다.

(1) 확인된 원인군(confirmed etiology)은 중추신경계내의 배양검사, 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction), 특이 항체검사 등에 의하여 확인된 경우로 정의하였다. (2) 추정되는 원인군(probable etiology)은 살균이 되지 않은 대변, 호흡기 혹은 소변에서 확인된 경우 또는 혈액에서 확인된 경우 그리고 전신적 반응으로 나타난 특이 항체가 확인된 경우로 정의하였다. (3) 원인미상(unknown etiology)인 경우는 균이 확인되지 않은 경우로 정의하였다^{16,17)}.

다) 복합열성경련, 뇌증

중추신경계 감염 및 염증이 배제된 경우로서 발열이 있는 상태에서 15분 이상의 발작 또는 장기간 발작(prolonged seizure)을 보인 경우, 국소 발작 또는 24시간 이내에 반복된 발작을 보이나 발작 후 의식의 회복이 지연되는 환자인 경우를 뇌염과 유사한 증상을 보인 복합열성경련으로 정의하였다. 뇌증은 12시간 이상에서 의식이 변화한 경우로 정의하였다.

2) 평가 및 추적 관찰

가) 임상 증상 및 검사소견

환자들의 인구학적 자료, 임상적 특징, 뇌파, 뇌 자기공명영상, 바이러스 중합효소연쇄반응(PCR), 미생물 배양 검사 그리고 항체 검사들을 의무기록을 통하여 확인하였다.

나) 예후에 따른 분류

5년 이내 외래 추적관찰 시 신경학적 검진소견이 정상이며 정상적인 삶을 유지할 수 있는 경우를 양호한 예후로 정의하였다. 사망 혹은 운동 장애, 인지기능장애, 발달 지연으로 재활치료 중인 경우 그리고 뇌전증을 불량한 예후로 정의하였다.

3. 통계 분석

예측인자와 예후인자를 확인하기 위하여 SPSS ver. 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 통계학적 분석은 다변량 기호논리 회귀분석(multivariate logistic regression analysis)을 시행하였으

Table 1. Definition of Clinically Diagnosed with Viral Encephalitis

Defining the clinically diagnosed with viral encephalitis
Clinically definite encephalitis ¹⁾
A. Altered mental status lasting ≥ 24 hrs with no alternative cause identified.
B. CSF WBC $\geq 5/\mu\text{L}$ or CSF protein $\geq 50 \text{ mg/dL}$
Neuroimaging suggestive of encephalitis
EEG that is consistent with encephalitis and not attributable to other cause
C. Generalized or partial seizures not fully attributable to pre-existing seizure disorder; new onset of focal neurologic findings
Summation: Unspecified part of A and possible if ≥ 2 features from B or C; confirmed if ≥ 3 features from B or C
Clinically suspected encephalitis ¹⁾
A. Altered mental status ≥ 12 hrs with no alternative cause identified or seizure
B. EEG that is consistent with encephalitis and not attributable to another cause
Neuroimaging suggestive of encephalitis
Summation: Unspecified part of A and possible if ≥ 1 feature from B.
CSF, cerebral spinal fluid; WBC, white blood cell; EEG, electroencephalogram.

며 $P<0.001$ 인 경우 통계적으로 유의 하다고 판정하였다(IRB No. 2014-12-021).

결과

총 81명 중 남자는 49명, 여자는 32명이었다. 발병 시 평균 연령은 4.9 ± 4.3 세(범위 0-14세) 였으며, VIRAL ENC (임상적으로 바이러스 뇌염으로 진단된 환자군)은 66명(81%), C-FS (바이러스 뇌염과 유사한 증상을 보인 복합열성경련 환자군)은 15명(19%) 이었다.

1. 임상소견

1) 초기 임상양상

초기에 발생한 임상증상은 총 81명 중 발작이(42%) 가장 많은 부분을 차지하였다. VIRAL ENC 환자들 중 2/3 이상이 기면(68%), 혼돈(19%) 그리고 혼미(13%)를 보였다(Table 2).

2) 발작의 양상

초기 임상양상으로 총 63명의 환자가 발작을 보였으며, 이 중 부분 발작을 보인 경우는 VIRAL ENC 환자는 39명(59%), C-FS 환자는 13명(87%)이었다. VIRAL ENC 환자들 중, 5명이 경련중첩증(status epilepticus)으로 치료 받았다. 총 28명의 환자가 복합부분발작을 보였으며 이 중 각각 명해 보이는 발작(dialectic seizure), 자동증, 부분

간대발작, 부분 강직발작 그리고 부분 강직간대발작이 포함되었다¹⁹⁾. 나머지 24명은 부분 발작의 2차 전신화를 보였다. 그리고 1명의 간대성근경련발작, 10명의 전신 강직 또는 전신 강직간대발작을 포함하여 총 11명이 전신 발작을 보였다.

2. 원인균과 뇌척수액 검사소견

전체 환자 중 원인미상의 환자가 35명(43%)이었다. 추정되는 원인균(probable etiology)을 가진 환자는 39명(48%)이었으며 확인된 원인균(confirmed etiology)을 보인 환자는 7명(9%)이었다. 뇌척수액 분석 결과 총 31명(38%)의 환자에서 다핵구증(평균, $6/\mu\text{L}$, 범위 0-1,210/ μL)을 보였으며 VIRAL ENC 환자의 경우 53%가 다핵구증을 보이지 않았다. 전체 환자 중 22명(27%)의 환자가 뇌척수액 단백이 증가되었으며(평균, 21 mg/dL, 범위 7.8-326.5 mg/dL, 뇌척수액의 비정상적인 포도당 농도는 14명(17%)에서 확인되었다(Table 2).

66명의 바이러스성 뇌염환자들 중 7명은 확인된 원인균, 32명은 추정되는 원인균이 확인되었다. 확인된 원인균으로 뇌척수액에서 장바이러스(enterovirus) 2명, 그리고 제1형 단순헤르페스바이러스(HSV type 1) 5명이 중합효소연쇄반응(PCR)으로 확인되었다. 추정되는 원인균으로 장바이러스가 11명에서 확인되었으며 그 외 인플루엔자 바이러스(H1N1), 마이코플라즈마, 수두대상포진바이러스, 헤르페스바이러스, 그리고 parvovirus B19들이 확인되었다. 장바이러스는 대변에서 중합효소연쇄반응(PCR)으로 검출 되었으며 그 외 바이러스들은 호흡기바이러스 중합효소연쇄반응(PCR), 혈청항체분석 그리고 혈청바이러스 중합효소연쇄반응(PCR)에 의해 검출되었다. 전체 환자 중 확인된 원인균과 추정되는 원인균을 포함한 13명의 장바이러스 뇌염환자들 중 6명이 Enterovirus 71 (EV71)로 확인되었다.

Table 2. Clinical Characteristics, Etiology and Cerebral Spinal Fluid Findings

	Total (n=81)	VIRAL ENC (n=66)	C-FS (n=15)
Clinical characteristics			
Age (year)*	4.9±4.3	7.0±4.4	1.4±1.3
Male, n (%)	49 (60)	45 (68)	4 (27)
Hospital days	18.9±0.7	22.5±39.7	2.9±1.6
Clinical presentation			
1) Seizure, n(%)	34 (42)	19 (29)	15
2) Encephalopathy [†] , n(%)	18 (22)	18 (27)	
1)+2), n(%)	29 (36)	29 (44)	
Etiology			
Confirmed etiology, n(%)	7 (9)	7 (11)	
HSV type 1, n		5	
Enterovirus, n		2	
Probable etiology, n(%)	39 (48)	32 (48)	7 (47)
Unknown, n(%)	35 (43)	27 (41)	8 (53)
CSF			
Pleocytosis [‡] , n(%)	31 (38)	31 (47)	
Abnormal CSF protein [§] , n(%)	22 (27)	21 (32)	1 (7)
Abnormal CSF glucose , n(%)	14 (17)	12 (18)	2 (13)

*Mean±standard deviation.

[†]Encephalopathy defined as ≥12hrs altered mental status.

[‡]pleocytosis was recorded of white blood cell counts were >14 μL in neonates, >10 μL in infants (aged 1 month to 12 months) and >4 μL in all others.

[§]Abnormal protein defined as greater than >50 mg/dL; ^{||}Abnormal glucose defined as <60 mg/dL.

HSV, herpes simplex virus; CSF, cerebral spinal fluid.

3. 뇌파검사

총 81명의 환자들 중 1명의 VIRAL ENC 환자를 제외한 80명이 뇌파검사를 시행하였다. 53명(66%)은 내원 24시간 이내에 뇌파검사를 시행하였으며 나머지 27명은 24시간 이후에 뇌파검사를 시행하였다(평균 1.72 ± 1.63 일). 소아신경분과 전문가가 판독하였으며 46명(58%)의 환자들은 뇌파검사를 시행 하기 전 지속되는 발작을 조절하기 위해 또는 검사진행을 위해 전처치약을 사용하였으며 뇌파검사 실행 전, 투약을 받은 8명의 VIRAL ENC환자들은(12%)는 stage 3 비렘수면기(non-rapid eye movement)의 정상수면뇌파를 보였다. 26명(40%)의 VIRAL ENC 환자에서 국소 서파(focal slow) 또는 국소 모양방전들(focal epileptic discharge)이 보였으며 편측화 서파(lateralized slow) 또는 편측화 모양방전들(lateralized epileptic discharge)은 12명(18%), 미만성 서파(diffuse slow)는 16명(25%)에서 관찰되었다. 반면 1명(7%)의 C-FS환자에서 국소 서파(focal slow) 또는 국소 모양방전들(focal epileptic discharge)이 보였으며 그 외는 정상 뇌파소견을 보였다.

4. 뇌 자기공명영상

총 81명의 환자가 뇌 자기공명영상을 시행하였으며 확산강조영상(DWIs)도 동시에 시행하였다. VIRAL ENC의 21명 환자들은 대뇌피

질에서 T2 강조영상에서 음영 증가(T2 high-signal intensity)를 보였다; 국소 병변 16명, 미만성 병변 5명. VIRAL ENC의 8명 환자가 T2 강조영상의 음영 증가와 확산 강조 영상의 병변이 일치하는 소견을 보였으며 추정되는 원인균인 6명의 EV71 환자들 중 2명의 환자들에게서 T2 강조영상의 음영 증가가 경하게 증가된 소견을 보였으며, 확산강조영상(DWIs)에서는 동일한 병변이 뚜렷이 나타났으며, 겔보기 확산 계수(apparent diffusion coefficient)의 값은 감소되었다.

5. 치료

본 기관의 치료방침에 따라 발열을 동반하면서 의식의 저하가 지속되거나, 부분발작 등을 보여 바이러스 뇌염이 의심이 되는 소아청소년 환자들의 경우 뇌척수액의 바이러스 중합효소연쇄반응(PCR)과 세균성 배양검사결과를 통해 바이러스 혹은 세균감염이 확인될 때까지 항생제 및 항바이러스제를 사용하였다. 또한 장바이러스 감염 또는 치명적인 바이러스 뇌염이 의심되는 환자들은 면역글로블린을 정맥 주사로 투여하였다. 이후 임상양상 및 최종검사결과에 따라 치료의 지속여부를 결정하였으며 반복적인 발작을 보일 경우 항경련제를 구제 또는 유지 약물로 사용하였다. 모든 환자들은 전해질 불균형, 혈류 역학의 불안정, 자율신경계 및 호흡계의 불안정과 관련하여 집중 치료 및 감시를 받았으며 6명의 EV71 뇌염환자들은 면역글로블린 정맥 주사로 투여받았다. 이 중 한 명은 심근염의 징후들을 보여 지속적으로 집중적인 활력 징후에 대한 감시가 필요하였다.

6. 예후

81명 중 4명의 환자를 제외한 77명의 환자들이 6개월이상 추적관찰이 가능하였다. 평균 추적기간은 361.3 ± 30.4 일이었다. 1명은 뇌사 상태였으며, VIRAL ENC의 환자들은 총 12명이 인지기능장애를 보였다. 이 중 집중력 문제(n=4), 기억력 저하(n=2), 불분명한 발음(n=2), 난폭한 행동(n=3) 그리고 정신병(n=1)이 포함되었다. 반신부전마비(n=2), 상지 또는 하지의 강직(n=3), 불안정 보행(n=2) 그리고 운동조절실조(n=1)를 포함한 총 8명의 운동이상소견이 VIRAL ENC 환자에서 확인되었다(Table 3). 총 15명의 환자가 증후성 뇌전증으로 이행하여 평균 2.5개의 항경련제를 복용하고 있었다.

7. 예측인자와 예후인자

1) 예측인자 및 예후인자

81명의 환자들 중 뇌 자기공명영상, 뇌파 그리고 미생물학적 검사를 시행한 80명을 대상으로 예측인자를 분석하였다 VIRAL ENC 환

자들 중 가장 흔한 뇌파 소견은 국소 서파였으며 국소 서파 또는 국소 서파가 동반된 국소 모양방전들, 편측화 서파 또는 편측화 서파가 동반된 편측화 모양방전들이 C-FS 환자보다 유의하게 높은 빈도로 보였다($P<0.001$).

뇌 자기공명영상의 경우, 국소 병변의 T2 강조영상의 음영 증가가 VIRAL ENC 환자에서 32%로 보였으며 이중 대뇌 피질이 가장 흔한 국소 병변 이었다. 하지만 예측인자로서 통계적으로 의의는 보이지 않았다(Table 4). 그 외 발생연령 및 발작의 양상, 원인 균 그리고 초기 임상증상도 통계학적으로 유의하지 않았다.

총 62명의 VIRAL ENC 환자가 6개월이상 추적관찰이 가능하였으며 양호한 예후는 38명, 불량한 예후인 경우는 24명이었다. 총 62명 중 15명이 증후성 뇌전증으로 항경련제를 복용 중으로 확인 되었다. 그 외 국소 T2 강조영상의 음영 증가 및 초기 임상증상은 예후인자로서 유의 하지 않았다.

고찰

본 연구는 응급실에 발열을 동반한 발작이나 의식저하를 주된 증상으로 내원한 환자에서 바이러스 뇌염의 예측인자를 확인하고 바이러스 뇌염으로 확인된 환자들의 예후인자를 알아보고자 시행되었다.

열을 동반한 급성열성뇌증(Acute febrile encephalopathy)에 관하여 보고된 연구는 다수 있으나¹⁵⁾, 소아청소년 환자들을 대상으로 뇌염과 유사한 증상을 보인 복합 열성 경련과 바이러스뇌염과 감별을 알아보고자 한 연구는 드물다.

본 연구는 발열을 동반하면서 의식 및 성격의 변화, 발작의 증상을 보였던 19세 미만의 소아청소년 환자 81명을 대상으로 분석하였으며 뇌파에서 국소 혹은 편측의 이상 소견은 바이러스 뇌염환자들의 예측인자로 확인되었다. 초기 임상증상으로 발작을 보였던 총 63명의 환자들의 경우 83%가 부분발작을 보였으며, 부분발작 중 명한 양상의 발작(dialectic seizure)이 가장 흔한 형태였다. 각 군 간에 발작의 증상(semiology)에는 차이가 없었으며 발작의 양상은 뇌염발생의 예측인자로서 통계학적으로 유의하지 않았다.

소아청소년기에 발생하는 뇌염의 예후인자는 이전 연구에서 다수 보고되었다^{2,8,9,20)}. 특히 발작은 불량한 예후인자와 관련이 있는 것으로 보고되었으며^{8,12,21)}, 증후성 뇌전증으로의 이행과 연관되는 것으로

Table 3. Outcome of the Patients

	Total (n=77)	VIRAL ENC (n=62)	C-FS (n=15)
Death, n (%)	1 (1)	1 (2)	
Normal, n (%)	53 (69)	38 (61)	15
Abnormal, n (%)	23 (30)	23 (37)	
Motor abnormalities, n		8	
Cognitive impairments, n		12	
Developmental delay, n		3	
Symptomatic epilepsy, n (%)	15 (19)	15 (24)	

Table 4. Predictive Factors of Viral Encephalitis

	VIRAL ENC (n=65)	C-FS (n=15)	P-value
Sex (male), n (%)	44 (68)	4 (27)	0.006
Seizure			
Partial seizure/Generalized seizure, n (%)	57 (88)	15	0.195
EEG			
Focal or lateralized / Diffuse, n (%)	54 (83)	1 (7)	0.000
Brain MRI			
Focal T2 high-signal intensity lesions, (%)	39 (60)	2 (13)	0.675
Etiology			
Confirmed etiology/Probable etiology, n (%)	38 (58)	7 (47)	0.643

EEG, electroencephalogram; MRI, magnetic resonance imaging.

보고되었다²²⁾. 본 연구에서도 VIRAL ENC 환자에서 초기 임상증상 중 발작이 가장 많은 부분을 차지하였으며 15명(24%)의 VIRAL ENC 환자가 증후성 뇌전증환자로 이행함을 확인 할 수 있었다. 하지만 예후 인자로서 통계학적으로 유의한 의의는 보이지 않았다. 임상초기의 부분 발작들은 대뇌 피질에 국소 병변이 존재할 가능성이 높으며 이런 경우 더 많은 신경학적 손상을 반영하는 것으로 알려져 있다^{10,23)}. 본 연구에서 12시간 이상 의식의 변화를 동반한 전신 강직간대발작을 가진 경우 뇌 자기공명영상소견에서는 양측 대뇌반구 및 시상에서 T2 강조영상의 음영 증가의 소견이 확인되었다. 이러한 소견은 뇌의 심한 손상을 반영하는 것으로 추정된다. 소아청소년들을 대상으로 시행한 연구 중 바이러스 뇌염에서 비정상적인 영상학적 소견은 불량한 예후 인자로서 다수 보고되었다^{21,24)}. 특히 이상소견이 많을수록 환자의 예후에 더 심각한 영향을 미치는 것으로 보고되었으며²⁴⁾, Wang 등¹⁰⁾의 연구에서도 뇌 자기공명영상에서 국소 병변을 가지고 있는 경우가 불량한 예후를 가지는 경향이 있다고 보고 하였다. 본 연구에서도 바이러스 뇌염환자의 1/3 이상 뇌 자기공명영상에서 국소적 T2 강조영상의 음영 증가를 보였으며 이들은 예후가 좋지 않았지만 통계적으로는 유의하지 않았다.

또한 최근에는 바이러스 뇌염의 경우, 뇌 자기공명영상(conventional MRI)이 초반에는 정상일 수 있어서 질병의 감별이 어려운 경우 중추 신경계의 세포 변화를 감지할 수 있는 섬세한 도구로 확산강조영상(DWI)을 사용한 사례가 많이 보고되고있다^{20,22,25,26)}. 특히 EV71 뇌염의 경우 확산강조영상이 더 민감하게 병변을 감지할 수 있다는 내용이 많이 보고되었다²⁶⁻²⁸⁾. 본 연구에서도 2명의 EV71 바이러스 뇌염환자의 경우 임상 초기에 뇌 자기공명영상에서 각각 중뇌와 시상에서 경미하게 국소적 T2 강조영상의 음영 증가소견을 보였으나 확산강조영상에서는 병변의 제한된 확산(restricted diffusion)과 낮은 겉보기 확산 계수(ADC)가 관찰되어서 쉽게 감별 할 수 있었다. 이처럼 활력 징후가 불안정한 급성 뇌증으로 방문한 환자들을 감별해야 할 경우 확산강조영상이 최근 보고된 연구들처럼 임상 진료함에 있어서 유용하게 도움이 될 것이라고 생각된다²⁴⁾.

뇌파는 뇌염을 진단함에 있어서 폭 넓게 사용되어왔으며 뇌염의 예후인자로서도 의미를 갖는다^{4,21)}. 이전 연구에 따르면 뇌염으로 진단된 소아청소년 환자들의 임상양상과 뇌파소견이 90% 일치한다고 하였으며²¹⁾, 뇌파에서 국소 서파 또는 국소 모양방전들의 소견을 보인 환자들의 경우 뇌염 후 뇌전증으로 진행될 확률이 높다고 보고되었다^{10,21)}. 본 연구에서는 국소 서파 또는 국소 모양방전들의 소견을 보인 경우 예후가 좋지 않은 경향이 있었으나 통계적으로 의의를 보이지 않았다. VIRAL ENC 환자와 C-FS 환자를 비교하였을 때 54% (n=60)의 VIRAL ENC 환자들에게서 국소 서파 또는 국소 모양방전들의 소견을 보였으며, C-FS는 7% (n=1)가 나타났다. 이는 초기 예측인자로서 통계학적으로도 의의가 있었으며 더 나아가서 임상에서 예후인자로 사용될 수는 있으나 초기에 감별 진단 시 유용한 도구가 될 수 있음을 시사한다.

본 연구에서 뇌파검사를 진행하기 위해 불가피하게 41명의 환자들에게 전처치약물을 사용하였으며 그 결과 8명의 VIRAL ENC 환자들은 Stage 3 비렐수면기의 정상 수면 뇌파 소견을 보였다. 이는 전처치약물에 의한 위음성의 가능성을 제기한다. 뇌파검사시 전 처치 투여

약물들의 단점들을 보완하기 위한 연구는 적으나^{29,30)} hydroxyzine, promethazine, melatonin, 그리고 clonidine을 진정 효과를 유도하기 위하여 사용했었다는 연구들이 보고된 바 있다³¹⁻³³⁾. 최근에는 dexmedetomidine이 뇌파 소견상 최대 주파수(peak frequency)와 진폭(amplitude)의 변화를 적게 일으키는 것으로 보고 되었다^{29,34)}. Gold 등⁴⁾은 지속뇌파검사(continuous EEG)가 소아청소년 뇌염환자에서 발작 및 발작 유사증상을 분류함으로써 치료에 도움이 될 것 이라고 보고 하였다. 뇌파검사에 영향을 주는 전처치약물들의 영향을 배제하기 위해 반복적인 추적뇌파검사 또는 지속뇌파검사를 시행하는 것이 도움이 될 것으로 사료된다.

소아청소년 연령에서 뇌염의 원인 바이러스는 100 종류 이상으로 알려져 있으나³⁵⁾ 검사결과에서 원인 바이러스가 확인된 경우는 많지 않았다³⁶⁾. 비록 임상양상과 관련하여 적절한 검사를 시행하였더라도 62%가 원인 미상이었다는 보고가 있으며^{3,37)} 뇌염이 의심되었던 소아청소년 환자들을 대상으로 3년간 다기관 전향연구에서 약 30%의 환자들에서 원인이 밝혀졌다²⁰⁾. 본 연구 에서도 27명(41%)의 VIRAL ENC 환자들은 원인균이 검출되지 않았으며 확인된 원인균과 추정되는 원인균들과 비교하였을 때 예측 인자로서 통계학적으로 의미 있게 나타나지 않았다.

바이러스 뇌염 환자들의 뇌척수액 검사소견 중 다핵구증은 뇌염의 경과를 예측함에 있어서 의미 있는 차이가 없었다고 보고되었으며, 뇌염의 예후와도 관련성을 보이지 않았다고 보고된 바 있다^{10,39)}. 본 연구에서도 VIRAL ENC환자의 뇌척수액의 다핵구증이 예후 인자로서 의의를 가지지 못하였음을 확인할 수 있었다. 반면 환자의 반 이상에서 다핵구증을 보이지 않았는데 초기 임상증상이 나타난 시기부터 뇌척수액 검사까지의 시간 혹은 항생제 및 항바이러스 제제 사용으로 인한 위음성의 가능성을 제기한다.

Michaeli 등⁹⁾은 뇌염을 가진 소아환자들이 주의력결핍/과잉행동장애(50%) 그리고 학습장애(20%)등의 높은 발병률을 가진다고 보고하였으며 또한 뇌염환자들의 전향적 연구를 통하여 집중력(42%), 행동장애(27%), 언어장애(20%) 그리고 기억손실(19%) 등이 불량한 예후로 가장 많이 보고된 바 있다³⁸⁾.

본 연구에서도 VIRAL ENC 환자 19%가 인지기능 장애를 보였으며 이 중 집중력 문제(n=4)가 가장 많은 부분을 차지하였다. 15명의 증후성 뇌전증인 환자들 중 11명이 인지기능 장애가 같이 동반되어 나타났다. 이들의 비정상적인 뇌 자기공명영상에서 뇌염 후 대뇌 피질의 비가역적인 손상으로 나타난 결과라고 생각된다⁹⁾.

본 연구는 후향적으로 시행된 연구라는 점과 환자들이 마지막 외래를 방문한 시점의 신경학적 상태에 따라 예후를 분류하여 추적기간이 일치하지 않는 것이 제한점이다. 또한, 모든 환자에서 예후를 평가함에 있어서 동일한 운동기능 평가 및 인지기능 검사가 시행되지 않았던 것도 제한점이다.

바이러스 뇌염의 예후인자에 관한 연구는 다수 보고되었으나^{6,7,11,21)} 바이러스 뇌염과 뇌염 유사질환에 대하여 예측인자를 보고한 연구는 알려진 바 없으며 뇌파가 예측인자로서 의의를 갖는 것을 확인하였다. 결론적으로 응급실 방문 초기에 뇌염 또는 뇌염과 유사한 증상을 동반한 환자의 경우 뇌파의 이상소견이 바이러스성 뇌염을 예측할 수

있어 발열 중 의식저하를 보이거나, 발작 후 의식의 회복이 지연되는 환자에서 뇌파를 조기에 시행하고 추적검사를 시행하는 것이 바이러스 뇌염을 조기에 진단하는 것에 도움이 될 것으로 사료된다.

요약

목적: 뇌염은 바이러스 등의 감염원이나 면역반응이 뇌 실질을 직접적인 침범하여 염증이 발생하는 것으로 소아청소년 연령에서의 발병률은 성인보다 많은 비율을 차지한다. 본 연구에서는 발열을 동반한 일시적인 의식의 변화 또는 발작을 보인 환자들을 대상으로 바이러스 뇌염의 예측인자를 확인하고 바이러스 뇌염의 예후인자를 알아보려고 하였다.

방법: 2008년 1월부터 2013년 5월까지 삼성서울병원 소아청소년과를 방문한 발열을 동반한 일시적인 의식의 변화 또는 발작을 보인 81명을 대상으로 후향적 의무기록을 조사하여 이들의 임상양상과 검사소견 등을 비교 분석하였다.

결과: 총 81명 중 남자는 49명, 여자는 32명이었다. 발병시 평균 연령은 4.9 ± 4.3 세(범위 0-14세) 였으며, VIRAL ENC (임상적으로 바이러스 뇌염으로 진단된 환자군)은 66명(81%), C-FS (바이러스 뇌염과 유사한 증상을 보인 복합열성경련 환자군)은 15명(19%) 이었다. 뇌파 소견 중 부분 또는 편측의 이상소견을 가진 경우($P < 0.001$)가 예측인자로 통계적으로 의의가 있었다.

결론: 응급실 방문 초기에 뇌염 또는 뇌염과 유사한 증상을 동반한 환자의 경우 뇌파의 이상소견이 바이러스성 뇌염을 예측할 수 있어 발열 중 의식저하를 보이거나, 발작 후 의식의 회복이 지연되는 환자에서 뇌파를 조기에 시행하고 추적검사를 시행하는 것이 바이러스 뇌염을 조기에 진단하는 것에 도움이 될 것으로 사료된다.

References

- 1) Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Learing AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57:1114-28.
- 2) Venkatesan A. Epidemiology and outcomes of acute encephalitis. *Curr Opin Neurol* 2015;28:277-82.
- 3) Bale JF Jr. Virus and immune-mediated encephalitides: epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Pediatr Neurol* 2015;53:3-12.
- 4) Gold JJ, Crawford JR, Glaser C, Sheriff H, Wang S, Nespeca M. The role of continuous electroencephalography in childhood encephalitis. *Pediatr Neurol* 2014;50:318-23.
- 5) Choi R, Kim GM, Jo IJ, Sim MS, Song KJ, Kim BJ, et al. Incidence and clinical features of herpes simplex viruses (1 and 2) and varicella-zoster virus infections in an adult Korean population with aseptic meningitis or encephalitis. *J Med Virol* 2014;86:957-62.
- 6) Rautonen J, Koskiniemi M, Vaheri A. Prognostic factors in childhood acute encephalitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:441-6.
- 7) Raschilas F, Wolff M, Delatour F, Chaffaut C, De Broucker T, Chevreton S, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002;35:254-60.
- 8) Fowler A, Stödberg T, Eriksson M, Wickström R. Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood. *Pediatrics* 2010;126:e828-35.
- 9) Michaeli O, Kassis I, Shachor-Meyouhas Y, Shahar E, Ravid S. Long-term motor and cognitive outcome of acute encephalitis. *Pediatrics* 2014;133:e546-52.
- 10) Wang IJ, 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.
- 11) 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.
- 12) Chen YJ, Fang PC, Chow JC. Clinical characteristics and prognostic factors of postencephalitic epilepsy in children. *J Child Neurol* 2006;21:1047-51.
- 13) Fukui M, Shimakawa S, Nomura S, Ohba C, Kashiwagi M, Miyamoto R, et al. Serum N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NTproBNP) levels are elevated during the acute phase of acute encephalopathy-associated virus infection. *J Child Neurol* 2015;30:823-7.
- 14) Rauchenzauner M, Haberlandt E, Foerster S, Ulmer H, Laimer M, Ebenbichler CF, et al. Brain-type natriuretic peptide secretion following febrile and afebrile seizures - a new marker in childhood epilepsy? *Epilepsia* 2007;48:101-6.
- 15) Bokade C, Gulhane R, Bagul A, Thakre S. Acute febrile encephalopathy in children and predictors of mortality. *J Clin Diagn Res* 2014;8:PC09-11.
- 16) Britton PN, Dale RC, Booy R, Jones CA. Acute encephalitis in children: progress and priorities from an Australasian perspective. *J Paediatr Child Health* 2015;51:147-58.
- 17) Granerod J, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton K, Davies NW, Walsh AL, et al. Causality in acute encephalitis: defining aetiologies. *Epidemiol Infect* 2010;138:783-800.
- 18) Alper G. Acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol* 2012;27:1408-25.
- 19) Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998;39:1006-13.
- 20) Flores-Gonzalez JC, Jordan-Garcia I, Turon-Vinas E, Montero-Valladares C, Tellez-Gonzalez C, Fernandez-Carrion F, et al. [Etiology, clinical presentation and outcome of severe viral acute childhood encephalitis (ECOVE study)]. *Rev Neurol* 2015;61:7-13.
- 21) Fowler A, Stödberg T, Eriksson M, Wickström R. Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome.

- Eur J Paediatr Neurol 2008;12:484-90.
- 22) Rismanchi N, Gold JJ, Sattar S, Glaser CA, Sheriff H, Proudfoot J, et al. Epilepsy after resolution of presumed childhood encephalitis. *Pediatr Neurol* 2015;53:65-72.
- 23) Lin WC, Lee PI, Lu CY, Hsieh YC, Lai HP, Lee CY, et al. Mycoplasma pneumoniae encephalitis in childhood. *J Microbiol Immunol Infect* 2002;35:173-8.
- 24) Wong AM, Lin JJ, Toh CH, Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Chang YC, et al. Childhood encephalitis: relationship between diffusion abnormalities and clinical outcome. *Neuroradiology* 2015;57:55-62.
- 25) Peng SS, Tseng WY, Liu HM, Li YW, Huang KM. Diffusion-weighted images in children with meningoencephalitis. *Clin Imaging* 2003;27:5-10.
- 26) Tsuchiya K, Katase S, Yoshino A, Hachiya J. MRI of influenza encephalopathy in children: value of diffusion-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:303-7.
- 27) Shen WC, Chiu HH, Chow KC, Tsai CH. MR imaging findings of enteroviral encephalomyelitis: an outbreak in Taiwan. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1889-95.
- 28) Lian ZY, Huang B, He SR, Liang CH, Guo YX. Diffusion-weighted imaging in the diagnosis of enterovirus 71 encephalitis. *Acta Radiol* 2012;53:208-13.
- 29) Aksu R, Kumandas S, Akin A, Bicer C, Gümüş H, Güler G, et al. The comparison of the effects of dexmedetomidine and midazolam sedation on electroencephalography in pediatric patients with febrile convulsion. *Paediatr Anaesth* 2011;21:373-8.
- 30) Phan H, Nahata MC. Clinical uses of dexmedetomidine in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2008;10:49-69.
- 31) Ashrafi MR, Mohammadi M, Tafarroji J, Shabanian R, Salamati P, Zamani GR. Melatonin versus chloral hydrate for recording sleep EEG. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:235-8.
- 32) Fallah R, Alaei A, Akhavan Karbasi S, Shajari A. Chloral hydrate, chloral hydrate--promethazine and chloral hydrate-hydroxyzine efficacy in electroencephalography sedation. *Indian J Pediatr* 2014;81:541-6.
- 33) Keidan I, Ben-Menachem E, Tzadok M, Ben-Zeev B, Berkenstadt H. Electroencephalography for children with autistic spectrum disorder: a sedation protocol. *Paediatr Anaesth* 2015;25:200-5.
- 34) Gumus H, Bayram AK, Poyrazoglu HG, Canpolat DG, Per H, Canpolat M, et al. Comparison of effects of different dexmedetomidine and chloral hydrate doses used in sedation on electroencephalography in pediatric patients. *J Child Neurol* 2015;30:983-8.
- 35) Bale JF Jr. Infectious diseases of the nervous system. *Semin Pediatr Neurol* 2011;18:88-90.
- 36) Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006;43:1565-77.
- 37) Glaser CA, Gilliam S, Schnurr D, Forghani B, Honarmand S, Khet-suriani N, et al. In search of encephalitis etiologies: diagnostic challenges in the California encephalitis project, 1998-2000. *Clin Infect Dis* 2003;36:731-42.
- 38) Mailles A, De Broucker T, Costanzo P, Martinez-Almoyna L, Vailant V, Stahl JP. Long-term outcome of patients presenting with acute infectious encephalitis of various causes in France. *Clin Infect Dis* 2012;54:1455-64.
- 39) Song JY, Nam SO, Kim YM, Yeon GM, Lee YJ. Can be clinical outcomes of pediatric acute encephalitis predicted within 24 hr in emergency department?. *J Korean Child Neurol Soc* 2016;24:143-8.