소아 장바이러스 뇌수막염의 임상적 특징 및 신경학적 합병증

단국대학교 병원 소아청소년과¹, 영상의학과²

최서열¹ · 이영석² · 유지숙¹

Clinical Features and Neurologic Complications of Pediatric Enteroviral Meningitis

Purpose: To explore clinical features and neurologic complications of pediatric enteroviral meningitis, and to evaluate risk factors according to the presence of cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis and neurologic complications.

Methods: Retrospective review of medical records of patients aged between 1 month and 18 years who were found positive for CSF enterovirus reverse transcription polymerase chain reaction in Dankook University Hospital from March 2009 to February 2015.

Results: A total of 151 children was enrolled in the study. Ninety four patients were males and the age at diagnosis was 40.9 ± 47.0 months. Most common season of admission was summer ($n=99$, 65.6%). Most frequent presenting symptom was fever followed by poor oral intake, decreased activity, and headache. Fifty five (36.4%) patients had no CSF pleocytosis. Complications were observed in 4 (2.6%). Mean blood white blood cell, CSF protein levels were higher, and CSF glucose levels were lower in group with pleocytosis ($P<0.05$). There were more seizure development and mental changes, higher peak body temperature, longer fever duration, and longer duration from symptom onset to CSF tapping in group with complications ($P<0.05$). All were boys and mean age at admission was younger in group with complications, without statistically significant difference.

Conclusion: Relatively high proportion of children with enteroviral meningitis showed no pleocytosis. Complications such as meningoencephalitis, refractory status epilepticus, or recurrent seizure rarely occurred, although most had good clinical outcomes.

Key Words: Enterovirus, Meningitis, Pleocytosis, Complication

Seo Yeol Choi, MD¹, Young Seok Lee, MD, PhD²,
Jeesuk Yu, MD, PhD¹

¹Department of Pediatrics and ²Radiology,
Dankook University College of Medicine, Cheonan,
Korea

This study was presented as an oral presentation
in the Korean Child Neurology Society Annual
Symposium, 2015.

Submitted: 29 August, 2017

Revised: 28 September, 2017

Accepted: 28 September, 2017

Correspondence to Jeesuk Yu, MD, PhD
Department of Pediatrics, Dankook University
Hospital, Dankook University College of Medicine,
201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan-si,
Chungcheongnam-do 31116, Korea
Tel: +82-41-550-6590, Fax: +82-41-556-0524
E-mail: dryujs@dankook.ac.kr

서론

인간 장바이러스(human enterovirus)는 Picornaviridae 과에 속하는 ribonucleic acid (RNA) 바이러스로서, 경구감염으로 전파되어 위장관에서부터 감염이 시작되게 되며, 대부분 증상이 없거나 가벼운 발열로 끝나지만 때때로 다른 장기들을 침범하여 다양한 임상 양상을 보이기도 한다^{1,2)}. 이 중 장바이러스에 의한 중추신경계 감염은 모든 연령대에서 나타날 수 있으며 주로 6월에서 8월 사이에 호발한다^{3,4)}. 장바이러스 뇌수막염은 무균성 뇌수막염의 80–92% 정도를 차지하고^{2,5)}, 일반적으로는 양성 경과를 가지며 자연 관해 되는 질환이지만, 간혹 수막뇌염, 경련, 마비, 급성 횡단성 척수염 등의 심한 경과를 밟기도 한다^{6,7)}.

기준에 장바이러스 감염을 규명하던 표준적인 방법은 바이러스 배양 후 중화항체를 이용해 확인하는 방법이었지만, 장바이러스 reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)이 널리 사용됨에 따라 신속하고 정확한 결과를 얻을 수 있게 되었다^{8,9)}. 뇌수막염을 진단함에 있어서 과거에는 뇌척수액 검사에서 백혈구 증가증이 관찰되는 뇌막의 염증을 기본 전제로 하였지만¹⁰⁾, RT-PCR 등 분자유전학적 기법들이 발전함에 따라 뇌척수액 검사에서 뚜렷한 백혈구의 증가를 보이지 않아도 뇌수막염의 임상증상이 있으면서 뇌척수액 검체에서 장바이러스가 검출된 사례들이 관찰되었고, 이를 뇌척수액 백혈구 증가증을 동반하지 않은 장바이러스 뇌수막염으로 보고하고 있다. 국내외 몇몇 연구들에서도 소아의 장바이러스 뇌수막염의 적지 않은 환자들에서 뇌척수액 백혈구 증가증이 동반되지 않았다는 보고가 있다¹¹⁻¹⁵⁾.

본 연구는 뇌척수액에서 장바이러스 RT-PCR 검사가 양성으로 나온 장바이러스 뇌수막염 소아 환자들의 임상적인 특징을 알아보고, 뇌척수액 백혈구 증가증의 유무에 따른 임상적, 생화학적 검사 소견의 차이 및 신경학적 합병증의 발생과 관련 있는 위험인자를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2009년 3월부터 2015년 2월까지 단국대학교병원 소아청소년과에 입원하여 뇌척수액에서 장바이러스 RT-PCR 검사를 시행 받아 양성으로 나온 생후 1개월부터 18세까지의 소아들을 대상으로 하였다. 뇌척수액의 RT-PCR에서 양성반응을 보이면 장바이러스 뇌수막염으로 진단하였으며, 검사 결과가 애매하거나(equivocal) 약 양성(weakly positive)으로 나온 결과들은 제외하였다. 뇌척수액 검사를 시행한 기준으로는, 3개월 미만에서 발열을 보여 반드시 뇌수막염을 감별해야 했던 경우, 신체 진찰 상 수막 자극증상을 보인 경우, 발열과 함께 뇌압 상승 증상(두통, 구역 및 구토 등)을 보인 경우, 발열과 함께 의식변화 및 신경학적인 이상 소견을 보였던 경우, 발열의 원인을 찾을 수 없었던 경우 등이 포함되었다. 환자들의 의무기록을 바탕으로 임상 소견 및 검사 소견들에 대한 후향적 분석을 시행하였다.

2. 연구 방법

장바이러스 뇌수막염으로 진단된 환자들의 임상적, 생화학적 검사 소견들을 분석하였고, 이들을 뇌척수액 백혈구 증가 여부 및 신경학적 합병증 동반 유무에 따라 그룹을 나누어 비교 분석하였다. 나이, 성별, 발병 계절 등 인구학적인 요인들과 발열, 두통, 복통, 구역 또는 구토, 설사, 피부발진, 경련, 의식변화, 최고 체온, 발열 기간, 입원 기간, 수막 자극증상 등 임상 증상 및 진찰 소견, 그리고 말초 혈액과 뇌척수액의 백혈구, 단백질, 당분 등을 포함한 여러 생화학적 검사 소견들이 분석에 사용되었다.

뇌척수액 백혈구 증가증은 생후 4-7 주 사이에서는 $15/\text{mm}^3$, 8주 이상부터는 $5/\text{mm}^3$ 를 초과한 경우로 정의하였다¹⁶⁾. 외상성 천자로 판단되는 경우에는 혈청의 적혈구, 백혈구 수치를 비교하여 뇌척수액 백혈구 수와 단백질 수치를 보정하였다¹⁷⁾. 신경학적 합병증은 단순 열성 경련을 제외한 경련의 발생, 뇌 영상 검사에서 이상 소견의 존재, 그리고 추적관찰 중 신경발달의 장애가 발생한 경우 등으로 정의하였다. 환아들이 보인 경련의 유형 중, 두 가지 이상의 항경련제 치료에 반응을 하지 않고 60분 이상 지속된 경련을 불응성 뇌전증 지속증(refractory status epilepticus), 외래 추적관찰 중 경련이 여러 번 반복되어 항경련제 치료를 하여야 했던 경우를 재발성 경련으로 정의하였고, 그 외의 경우를 단순 열성 경련으로 분류하였다.

3. 통계 분석

통계분석은 SPSS 버전 24.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) 프로그램을 이용하였다. 그룹 간의 각 변수에 대한 통계적 유의성은 비연속변수의 경우 Pearson's χ^2 test와 Fisher's exact test, 연속변수의 경우 Mann-Whitney U test와 Student's t -test 등을 이용하여 알아 보았고, 유의하게 나온 인자들을 logistic regression을 이용하여 단변량 분석 및 다변량 분석을 시행함으로써 위험요인이 무엇인지 알아 보았다. P -value가 0.05보다 작을 경우에 통계적으로 의미 있는 것으로 해석하였다.

4. 연구 계획의 승인

본 연구는 단국대학교병원 원내 기관생명윤리위원회를 통하여 연구 계획이 사전 승인되었다 (IRB No. 2017-05-022).

Fig. 1. Age (A) and Seasonal (B) distribution of children diagnosed with enteroviral meningitis.

결과

1. 장바이러스 뇌수막염 환자의 임상적 특징

총 151명이 연구 대상군에 포함되었다. 이는 장바이러스 RT-PCR 양성을 보인 192명 중 소아청소년과에 입원하지 않은 3명, 신생아중 환자실에 입원 중이었던 1명, 그리고 약 양성 혹은 애매한 결과를 보인 37명을 제외한 것이다. 남아 94명(62.3%), 여아 57명(37.7%)으로 남녀 비는 1.65:1이었으며, 평균 입원 나이는 40.9(범위: 1.0–193.4)개월이었다. 대상 환아들을 5개의 연령군으로 나누었을 때, 1개월부터 3개월 미만에서 64명(43%)으로 가장 많았고(Fig. 1A), 발병 계절은 여름이 99명(65.6%)으로 가장 많았다(Fig. 1B). 총 발열 기간은 평균

2.8(범위: 1–30)일, 증상 시작부터 척수천자까지의 시간은 평균 1.7(범위: 1–7)일, 그리고 총 입원 기간은 평균 5.5(범위: 1–114)일이었다(Table 1). 내원 당시 임상증상은 발열 149명(98.7%), 경구섭취 저하 73명(48.3%), 활동성 저하 70명(46.4%), 두통 67명(44.4%), 구역 및 구토 62명(41.1%), 감기증상 25명(16.6%) 순으로 확인되었고, 진찰 시 52명(34.4%)에서 수막자극증상을 보였다. 경련은 총 8명(5.3%)에서 나타났는데, 이 중 5명이 단순 열성 경련, 2명이 불응성 뇌전증 지속증, 그리고 1명이 재발성 경련이었다. 혈액 검사 소견에서 평균 백혈구 수는 11.1(범위: 3.8–26.8) $\times 10^3/\text{mm}^3$, 평균 C-reactive protein (CRP)은 1.2(범위: 0.0–23.4) mg/dL이었으며 뇌척수액에서 백혈구

Table 1. General Characteristics of Study Group

Parameters	(N=151)
Age (months) *	40.9 $\pm$ 47.0 (1.0–193.5)
Gender (M:F)	M=94, F=57 (1.65:1)
Without pleocytosis, N (%)	55 (36.4)
With complication, N (%)	4 (2.6)
Peak fever ($^{\circ}\text{C}$) *	38.8 $\pm$ 0.5 (38.0–40.2)
Duration of fever (days) *	2.8 $\pm$ 3.0 (1–30)
Duration between the symptom onset and LP (days) *	1.7 $\pm$ 1.3 (1–7)
Days of hospitalization (days) *	5.5 $\pm$ 12.5 (1–114)
Follow-up duration (months) *	4.3 $\pm$ 11.4 (0.1–90.4)

M, male; F, female; PCR, polymerase chain reaction; LP, lumbar puncture.

*Data are expressed by Mean $\pm$ SD (range).

Table 2. Laboratory Findings of Study Group

Parameters	Mean $\pm$ SD (range) (N=151)
Blood	
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	11.1 $\pm$ 4.1 (3.8–26.8)
CRP (mg/dL)	1.2 $\pm$ 2.9 (0.01–23.4)
ESR (mm/hr) (N=48)	13.3 $\pm$ 12.8 (2.0–80.0)
CSF	
WBC (/mm 3)	186.5 $\pm$ 427.0 (0–4,176)
Segmented neutrophils (%)	15.2 $\pm$ 23.5 (0–100)
Protein (mg/dL)	46.6 $\pm$ 34.7 (8–306)
Glucose (mg/dL)	58.7 $\pm$ 9.9 (36–84)
CSF/serum glucose ratio	0.6 $\pm$ 0.1 (0.2–1.1)
CSF opening pressure (mmH $_2$ O) (N=55)	152.9 $\pm$ 52.0 (10–200)

WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte Sedimentation rate; CSF, cerebrospinal fluid.

Table 3. Comparison of Clinical and Laboratory Findings between Group with Pleocytosis and the Group without Pleocytosis

	With Pleocytosis (N=95)	Without Pleocytosis (N=55)	P-value
Age (months) *	47.6 $\pm$ 49.9 (1.1–193.4)	30.1 $\pm$ 39.6 (1.0–136.4)	0.063
Gender (M:F)	M=58, F=37 (1.57:1)	M=36, F=19 (1.89:1)	0.591
Peak fever ($^{\circ}\text{C}$) *	38.7 $\pm$ 0.5 (38.0–40.0)	38.8 $\pm$ 0.6 (38.0–40.2)	0.384
Duration of fever (days) *	3.2 $\pm$ 3.6 (1–30)	2.3 $\pm$ 1.3 (1–6)	0.141
Duration between the symptom onset and LP (days) *	1.9 $\pm$ 1.5 (1–7)	1.4 $\pm$ 0.8 (1–4)	0.063
Days of hospitalization (days) *	5.6 $\pm$ 11.4 (2–114)	5.3 $\pm$ 14.3 (1–109)	<0.001
Complication, N (%)	3 (3.2)	1 (1.8)	1.000
Clinical findings			
Headache, N (%)	52 (54.7)	15 (27.3)	0.001
Nausea or vomiting, N (%)	48 (50.5)	14 (25.5)	0.002
Diarrhea, N (%)	0 (0.0)	4 (7.3)	0.017
Seizure, N (%)	2 (2.1)	6 (10.9)	0.052
Mental change, N (%)	2 (2.1)	2 (3.6)	0.624
Kernig sign, N (%)	19 (20.0)	3 (5.5)	0.016
Brudzinkii sign, N (%)	14 (14.7)	4 (7.3)	0.203
Neck stiffness, N (%)	40 (42.1)	12 (21.8)	0.013
CSF opening pressure (mmH $_2$ O) * (N=55)	160.3 $\pm$ 51.0 (10–200)	137.6 $\pm$ 52.0 (20–200)	0.063
Laboratory findings *			
Blood WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	11.9 $\pm$ 3.8 (5.1–23.0)	9.9 $\pm$ 4.3 (3.8–26.8)	0.004
Blood CRP (mg/dL)	0.9 $\pm$ 3.1 (0.01–23.39)	1.57 $\pm$ 2.50 (0.01–11.76)	<0.001
CSF protein (mg/dL)	51.0 $\pm$ 34.7 (8.0–306.0)	39.1 $\pm$ 33.6 (11.0–242.4)	<0.001
CSF glucose (mg/dL)	56.8 $\pm$ 9.4 (36.0–78.0)	61.9 $\pm$ 9.8 (40.0–84.0)	0.002
CSF/serum glucose ratio	0.6 $\pm$ 0.1 (0.29–1.11)	0.6 $\pm$ 0.1 (0.20–0.91)	0.052

M, male; F, female; LP, lumbar puncture; CSF, cerebrospinal fluid; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein.

*Data are expressed by Mean $\pm$ SD (range).

수는 평균 186.5(범위: 0–4,176)/mm³, 단백질은 평균 46.6(범위: 8–306) mg/dL, 뇌척수액/혈청 당 비율은 평균 0.6(범위: 0.2–1.1)이었다(Table 2). 뇌척수액 백혈구 증가증을 보이지 않은 환아는 55명(36.7%), 신경학적 합병증을 보인 환아는 4명(2.6%)이었다. 뇌척수액 미생물 배양검사는 모든 환아에서 음성이었다.

2. 뇌척수액 백혈구증가증 유무에 따른 임상 소견 및 검사 소견

뇌척수액 백혈구 증가증을 동반한 환아는 95명(63.3%), 동반하지 않은 환아는 55명(36.7%)이었고, 1명은 뇌척수액 검체 양 부족으로 백혈구 수를 측정하지 못하였다. 이를 연령에 따라 나누었을 때, 1개월에서 3개월 사이의 64명 중에서도 25명(39.1%)에서 뇌척수액 백혈

구 증가증이 관찰되지 않았고, 나이 분포에 따른 뇌척수액 백혈구 증가증의 빈도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.086$). 입원 시 나이는 각각 47.6(범위: 1.1–193.4)개월, 30.1(범위: 1.0–136.4)개월로 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.063$)(Table 3). 신경학적 합병증이 발생한 경우는 뇌척수액 백혈구 증가증을 동반한 그룹에서 3명, 동반하지 않았던 그룹에서 1명이었고 이 역시 그룹간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=1.000$). 초기 증상으로 두통(54.7%), 구역 및 구토(50.5%), Kernig 징후(20.0%)와 경부 강직(42.1%)이 백혈구 증가를 동반한 그룹에서 통계적으로 의미 있게 더 많이 나타났다($P<0.05$). 평균 발열 기간은 뇌척수액 백혈구 증가증을 동반한 경우와 동반하지 않은 경우에서 각각 3.2일, 2.3일 이었고, 입

Table 4. Risk Factors Associated with the Presence of Pleocytosis

Factors	Univariate model			Multivariate model *		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Age at admission	1.009	1.001–1.017	0.030	1.003	0.984–1.022	0.755
Duration between the symptom onset and LP	1.445	1.025–2.039	0.035	1.822	1.074–3.092	0.026
Clinical findings						
Headache	3.225	1.573–6.611	0.001	3.598	0.396–32.690	0.255
Nausea or vomiting	2.991	1.444–6.193	0.003	2.687	0.525–13.743	0.235
Kernig sign	4.333	1.220–15.395	0.023	3.622	0.668–19.648	0.136
Neck stiffness	2.606	1.221–5.564	0.013	0.510	0.095–2.722	0.430
Seizure	0.176	0.034–0.903	0.037	0.059	0.001–2.972	0.157
Laboratory findings						
Blood WBC	1.146	1.041–1.260	0.005	1.335	1.147–1.555	<0.001
CSF protein	1.016	1.001–1.032	0.043	1.027	1.006–1.047	0.011
CSF glucose	0.945	0.911–0.981	0.003	0.887	0.826–0.953	0.001

OR, odds ratio; CI, confidence interval; LP, lumbar puncture; WBC, white blood cell; CSF, cerebrospinal fluid.

Table 5. Comparison of Clinical and Laboratory Findings between Group with Complication and the Group without Complications

	With Complication (N=4)	Without Complication (N=147)	P-value
Age (months) *	34.1±30.7 (12.1–79.5)	41.1±47.4 (1.0–193.4)	0.618
Gender (M:F)	M=4, F=0 (4:0)	M=90, F=57 (1.58:1)	0.298
Peak fever (°C) *	39.6±0.5 (38.9–40.0)	38.7±0.5 (38.0–40.2)	0.048
Duration of fever (days) *	13.3±12.0 (4–30)	2.6±1.7 (1–9)	0.003
Duration between the symptom onset and LP (days) *	4.5±3.0 (1–7)	1.6±1.2 (1–7)	0.012
Days of hospitalization (days) *	63.3±55.9 (10–114)	3.9±1.3 (1–10)	<0.001
Without pleocytosis, N (%)	1 (25.0)	54 (36.7)	0.624
Clinical findings			
Upper respiratory infection, N (%)	3 (75.0)	22 (15.0)	0.015
Seizure, N (%)	3 (75.0)	5 (3.4)	<0.001
Mental change, N (%)	3 (75.0)	1 (0.7)	<0.001
CSF opening pressure (mmHg) * (N=55)	16.8±4.6 (13–20)	15.2±5.3 (1–20)	0.782
Laboratory findings *			
Blood WBC (X10 ³ /mm ³)	12.5±9.1 (4.3–23.0)	11.1±3.9 (3.8–26.8)	0.991
Blood CRP (mg/dL)	10.6±12.2 (0.05–23.39)	0.9±1.7 (0.01–11.76)	0.369
CSF WBC (/mm ³)	1212.8±1983.4 (0–4,176)	157.7±275.9 (0–1,710)	0.179
CSF segmented neutrophils (%)	33.8±41.9 (0–95)	14.7±22.9 (0–100)	0.109
CSF protein (mg/dL)	168.1±127.8 (31.0–306.0)	43.3±21.9 (8.0–110.5)	0.027
CSF glucose (mg/dL)	66.8±7.6 (56.0–74.0)	58.4±9.8 (36.0–84.0)	0.092
CSF/serum glucose ratio	0.5±0.2 (0.29–0.74)	0.6±0.1 (0.20–1.11)	0.774

M, male; F, female; LP, lumbar puncture; CSF, cerebrospinal fluid; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cell.

*Data are expressed by Mean±SD (range)

원 기간은 각각 평균 5.6일, 5.3일, 증상 시작부터 척수천자까지의 기간은 각각 평균 1.9일, 1.4일로 관찰되었는데, 이 중 입원 기간이 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P<0.001$). 뇌척수액 백혈구 증가증을 보인 그룹에서 혈액 백혈구수가 더 높게 나타났고, 뇌척수액 단백질 농도는 더 높게, 뇌척수액 당 농도는 더 낮게 나타났으며 이는 통계적으로 유의하였다($P<0.05$)(Table 3). 위험인자 분석을 위해 단변량 및 다변량 분석을 시행하였을 때, 증상 시작부터 뇌척수액 검사까지의 기간, 혈액 백혈구 수, 뇌척수액 단백질 및 당 농도 등에서 두 그룹간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 4).

3. 신경학적 합병증 유무에 따른 임상 및 검사 결과

신경학적 합병증이 동반된 환자는 총 4명(2.6%)으로, 동반되지 않았던 그룹과 비교하였을 때, 입원 시 나이는 각각 평균 34.1개월, 41.1개월로 신경학적 합병증이 동반된 경우에 더 어렸지만 통계적으로 의미 있는 차이는 아니었다($P=0.618$)(Table 5). 뇌척수액 백혈구 증가증을 보이지 않은 수는 신경학적 합병증이 동반된 경우에서 1명(25.0%), 동반되지 않은 경우에서 54명(36.7%)으로 이 역시 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($P=0.624$). 신경학적 합병증이 동반된 그룹에서 상기도 감염 증상, 경련, 의식변화가 각각 3명(75.0%)

으로 통계적으로 유의하게 더 많이 나타났다($P<0.05$). 최고 체온은 각각 평균 39.6°C, 38.7°C로 신경학적 합병증을 보인 군에서 더 높았으며, 총 발열 기간과 증상 시작부터 척수천자까지의 기간은 신경학적 합병증을 보인 군에서 통계적으로 유의하게 더 길었다($P<0.05$). 혈액 검사와 뇌척수액 검사에서 그룹간에 유의한 차이를 보인 것은 뇌척수액 단백질 농도로, 신경학적 합병증이 동반된 군에서 평균 168.1(31.0–306.0) mg/dL, 동반되지 않은 군에서는 평균 43.3(8.0–110.5) mg/dL 이었다($P=0.028$). 발열 기간, 증상 시작부터 척수 천자까지의 기간, 경련 발생, 의식변화, 상기도 감염, 혈액의 CRP, 뇌척수액의 백혈구 수 및 단백질 농도 등이 신경학적 합병증의 의미 있는 위험인자로 나왔으나, 환자군의 수가 작아서 다변량 회귀분석에서는 통계적인 값을 도출해 내기 어려웠다(Table 6). 다음은 신경학적 합병증을 보인 네 명의 환자의 임상 소견 및 뇌 영상 소견을 정리한 것이다(Table 7, Fig. 2)

Case 1: 2세 남아로, 흡인성 폐렴으로 입원하여 치료받던 중, 27일째에 경련 보이기 시작하여 중환자실로 전실되었는데, 이 때 시행한 뇌척수액 및 대변의 장바이러스 RT-PCR에서 양성으로 나왔다. 경련 발생 3일째 시행한 뇌 자기공명영상에서 양측 치상핵(dentate nucleus)과 소뇌각(cerebellar peduncle)(Fig. 2A), 중뇌부터 연수까지 신호강도 증가 및 부종이 관찰되어(Fig. 2B) 수막염 및 뇌간 뇌염(rhombencephalitis)에 합당한 소견을 보였고, 3주 후 재 시행한 결과 뇌 실질의 전반적인 위축으로 진행되는 양상을 보였다(Fig. 2C).

Case 2: 6세 7개월 남아로, 의식저하 및 경련 주소로 본원 중환자실에 입원하였고, 내원일 시행한 뇌척수액의 장바이러스 RT-PCR에서 양성으로 나왔다. 내원일 시행한 뇌 전산화단층촬영은 특이 이상소견이 보이지 않았다. 여러 항경련제를 사용한 후에도 불응성 뇌전증 지속증 상태가 이어짐에 따라 추가적인 뇌 자기공명영상은 시행되지 못했다.

Case 3: 1세 8개월 남아로, 의식저하를 주소로 입원하여 내원일 시행한 뇌척수액과 대변의 장바이러스 RT-PCR에서 양성으로 나왔다. 내원일 시행한 뇌 자기공명영상 결과 소뇌의 우측 치상핵에서 신호강도 증가를 보였으나(Fig. 2D), 이후 환자의 의식 상태는 호전되었으며 9일 후 재 시행한 결과 이전에 관찰되었던 국소적인 병변은 거의 사라

Table 6. Risk Factors Associated with the Presence of Complications

Factors	Univariate model		
	OR	95% CI	P-value
Duration between the symptom onset and LP	2.124	1.327–3.399	0.002
Duration of fever	1.745	1.169–2.606	0.006
Peak fever	3.991	1.003–15.881	0.050
Clinical findings			
Upper respiratory infection	17.045	1.695–171.396	0.016
Seizure	85.200	7.482–970.246	<0.001
Mental change	438.000	21.844–8,782.394	<0.001
Laboratory findings			
Blood CRP	1.340	1.118–1.606	0.002
CSF WBC	1.002	1.000–1.003	0.030
CSF Protein	1.038	1.004–1.074	0.029

OR, odds ratio; CI, confidence interval; LP, lumbar puncture; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; CSF, cerebrospinal fluid.

Table 7. Summarization of Patients with Complications

Case no.	Gender	Age at adm.	Adm. duration	FU duration	CSF cell count			Enterovirus PCR positivity (CSF/stool)	Brain images	Location of brain abnormality
					WBC (/mm ³)	Protein (mg/dL)	Glucose (mg/dL)			
1	M	2y	114d	4m	432	31	69	pos. / pos.	MRI	Initial: bilateral dentate nucleus FU 3 weeks later: diffuse atrophic change
2	M	6y 7m	109d	42m	23(0*)	274.8	74	pos. / neg.	CT	None
3	M	1y 8m	10d	34m	4176	306	68	pos. / pos.	MRI	Initial: right dentate nucleus FU 9 days later: improved
4	M	1y	20d	90m	243	93	56	pos. / pos.	MRI	Initial: leptomeningeal enhancement FU 5 years later: atrophic change in left frontal area

adm., admission; FU, follow-up; M, male; d, days; y, year(s); m, months; CSF, cerebrospinal fluid; PCR, polymerase chain reaction; WBC, white blood cell; pos., positive; neg., negative; MRI, magnetic resonance imaging; CT, computed tomography.

*Correction of CSF WBC in a child with traumatic LP based on equation parameters including WBC and RBC in blood and CSF.

Fig. 2. Brain magnetic resonance imaging of children with complications. (A – C) A 2-year-old boy showed high signal intensity on T2WI in bilateral dentate nucleus (long arrows), cerebellar peduncle (short arrows), and midbrain (arrowhead) at the day of admission. Diffuse atrophic change of brain parenchyma were present on follow-up MRI after 3 weeks. (D, E) A 1-year-and-8-months-old boy showed high signal intensity in right cerebellar dentate nucleus (long arrow) on T2WI at the day of admission, and it almost disappeared on follow-up MRI after 9 days. (F, G) A 1-year-old boy showed leptomeningeal enhancement in both cerebral hemispheres at the day of admission on enhanced T1WI. There was an atrophic change in left frontal area (long arrow) on T2WI after 5 years. T2WI, T2-weighted magnetic resonance imaging; MRI, magnetic resonance imaging; T1WI, T1-weighted magnetic resonance imaging.

진 것으로 나타났다(Fig. 2E).

Case 4: 1세 남아로, 발열을 동반한 경련을 주소로 입원하여 내원 일 시행한 뇌척수액과 대변의 장바이러스 RT-PCR에서 양성으로 나왔으며, 내원일 시행한 뇌 자기공명영상 결과 양측 대뇌 반구의 뇌척수액 공간을 따라 연수막 증강(leptomeningeal enhancement)을 보였고(Fig. 2F), 항경련제 사용 후 추가적인 경련의 발생 없이 20병일째 퇴원하였다. 이후 시작시기는 명확하지 않으나 간헐적인 경련 있었다고 하며, 6세 경 매일 하루 3-4 차례 경련 보여 내원하였다. 이 때 뇌 자기공명영상을 시행한 결과 좌측 전두엽의 위축성 병변이 관찰되었으며(Fig. 2G), 이후 항경련제 치료 중에 있다.

고찰

본 연구는 소아에서의 장바이러스 뇌수막염의 임상 양상과 뇌척수액 백혈구 증가증 유무 및 신경학적 합병증 유무에 따른 및 위험인자를 알아보고자 한 것으로, 소아의 장바이러스 뇌수막염은 주로 여름에 호발하였고, 남아가 많았으며, 3개월 미만의 어린 나이에 가장 흔한 것으로 나타났다. 또한 대상군의 비교적 높은 비율에서 뇌척수액 백혈구 증가증이 동반되지 않는 것으로 나타났다. 대부분은 양호한 경과를 보였고 외래관찰 기간 동안 신경학적 이상 소견이나 발달 지연 등을 보이지 않았지만, 드물게는 뇌염, 재발성 경련 또는 심각한 뇌전증을 보였다. 따라서, 신경학적 합병증의 위험인자에 대한 점검과 조기 진단 및 치료가 필요하다고 할 수 있겠다.

장바이러스 감염은 위장관 점막조직에서 시작되며, 이후 바이러스혈증으로 진행 후 비장과 림프절을 거쳐 심장, 중추신경계, 그리고 피부로 진행할 수 있다¹⁸⁾. 하지만 증상은 항상 발생하는 것이 아니며, 나이, 성별, 면역 및 영양 상태 등과 같은 생리학적인 특성이나 유전적 구조가 감염의 예후에 영향을 끼칠 수 있다^{19,20)}. 장바이러스 바이러스혈증 발생 후 중추신경계에 침범하는 경로는, 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)을 통한 직접적인 이동과, 근육으로부터 신경 연결 통로를 통한 이동으로 생각할 수 있다^{1,21,22)}. 중추신경계 침범은 대부분 가벼운 경과를 보이지만 때로는 심각한 중추신경계 질환을 야기하기도 하며, 뇌수막염, 뇌염, 수막뇌염, 급성 횡단성 마비 등의 형태로 나타날 수 있다^{1,6)}. 본 연구에서는 수막뇌염, 불응성 뇌전증 지속증을 동반한 수막뇌염, 그리고 재발성 경련의 형태로 신경학적 합병증이 나타났으며, 그 수는 4명(2.6%)이었다.

장바이러스 뇌수막염 발생의 위험요인으로 어린 나이, 면역결핍, 남성, 그리고 신체 운동 등을 제시하는 연구들이 있었는데²³⁻²⁵⁾, 본 연구에서도 남아 94명, 여아 57명으로 남녀 비가 1.64:1로 나타났으며, 1개월부터 3개월 사이가 64명(43%)을 차지하였다. 최근 문헌에서는 장바이러스 뇌수막염으로 진단된 환자의 16-43%에서 뇌척수액 백혈구 증가증이 관찰되지 않았고¹¹⁻¹⁵⁾, 90일 미만의 영아에서 이러한 경향이 더 많이 관찰되었다^{12,15,26)}. 본 연구에서는 뇌척수액 백혈구 증가증을 동반하지 않은 경우가 55명(36.7%)이었고, 1개월에서 3개월 사이의 환자들 중에서는 25명(39%)으로 나왔으며, 뇌척수액 백혈구 증가증 유무에 따른 연령별 차이는 없었다. 뇌척수액 내의 단백질 농도는 뇌척수액 백혈구 증가증을 동반한 경우가 평균 51.0 ± 34.7 mg/dL로 동반하지 않은 경우의 평균 39.1 ± 33.6 mg/dL에 비하여 유의하게 높은 것을 관찰할 수 있었다. 이는 뇌척수액 백혈구 증가증이 없었던 군에서 혈액뇌장벽의 선택적 투과성이 잘 유지되어 있어서라고 생각해 볼 수 있었다²⁷⁾.

신경학적 합병증과 관련하여 Le 등²⁸⁾이 바이러스성 뇌염을 대상으로 한 연구에서는 입원 시 새로이 발생한 경련, 낮은 Glasgow coma scale, 그리고 1세 미만의 어린 나이를 나쁜 예후의 위험요인으로 제시하였고, Ooi 등²⁹⁾이 1,500여명의 소아를 대상으로 시행한 7년간의 전향적인 연구에서는 장바이러스의 신경학적 합병증의 예측 요인으로 38.5°C 이상의 발열을 제시하기도 하였다. 본 연구에서도 신경학적 합병증이 동반된 군에서 평균 최고 체온, 뇌척수액 단백질 농도, 증상 시작부터 뇌척수액 검사까지의 기간 및 입원기간 등이 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 이는 최고 체온과 발열기간 등을 신경학적 합병증 발생의 위험요인으로 생각해 볼 수 있고, 조기 의식 및 조기 진단의 중요성을 보여준다고 할 수 있겠다. 또한, 본 연구에서 어린 나이와 남아에서 신경학적 합병증의 발생 위험이 높을 것으로 생각할 수 있었으나, 보다 많은 수를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

장바이러스의 큰 분류인 폴리오와 비 폴리오 바이러스 중 장바이러스 기형이 중추신경계 감염을 흔하게 일으킨다고 알려져 있고³⁰⁻³²⁾, 때로는 뇌간을 전반적으로 침범할 수 있으며^{33,34)}, 이를 통해 자율신경 기능장애에 의해 사망을 초래할 수도 있다^{35,36)}. 국내의 연구들에서도 장바이러스 기형에 의한 신경학적인 징후를 무균성 뇌수막염, 뇌간 뇌염, 급성 이완성 마비, 뇌염으로 크게 분류하여 그 임상양상과 뇌 영상 검사 등을 연구한 바가 있었다^{37,38)}. 본 연구에서는 모든 환자에서 장바이

러스의 혈청형을 알아보는지는 않아서 혈청형들 사이의 그 임상양상 차이를 비교할 수는 없었지만, 수개월간의 시간 간격을 두고 재 시행한 뇌 영상소견을 검토해 보았을 때 2명에서 부분적인 혹은 전반적인 대뇌 위축을 보였다. 장바이러스의 중추신경계 감염의 경우 초반의 경과가 양호하더라도 이후에 장바이러스가 중추신경계에 남아 세포 사멸을 일으킨다는 연구도 있는데^{6,33)}, 이것이 본 연구 대상들 중 재발성 경련을 보인 환자의 경우 만성적인 신경학적 합병증의 원인일 가능성이 있으며, 장바이러스의 혈청형 또한 영향이 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로 신경학적 합병증이 발생한 대상 환자의 수가 너무 적어 다변량 분석을 시행할 수 없었다는 점과 대상 환자들의 외래 관찰 기간이 길지 않아 장바이러스 뇌수막염에 의한 장기적인 신경발달상의 예후 및 신경학적 합병증을 판단함에 있어 제한이 있었다는 점을 들 수 있다.

결론적으로, 장바이러스 뇌수막염은 비교적 높은 비율에서 뇌척수액 백혈구 증가증이 동반되지 않았고, 뇌척수액 백혈구 증가증의 유무가 환자의 예후에 미치는 영향은 없었으며, 대부분의 환아들은 양호한 예후를 보였다. 드물게 수막뇌염, 재발성 경련, 불응성 뇌전증 지속증 등 신경학적 합병증이 발생하였으며, 총 발열 기간과 증상 시작부터 뇌척수액검사까지의 기간이 신경학적 합병증이 동반된 경우 더 길어 조기 진단 및 치료가 중요함을 시사하였다. 어린 연령과 남아에서 신경학적 합병증이 더 많이 발생하는 경향이 있었으나 본 연구에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

요약

목적: 소아에서의 장바이러스 뇌수막염의 임상 특징 및 신경학적 합병증을 알아보고, 뇌척수액 백혈구 증가증의 유무와 신경학적 합병증의 발생 유무에 따른 위험인자의 차이를 알아보고자 하였다.

방법: 2009년 3월부터 2015년 2월 사이에 단국대학교병원에 입원한 1개월에서 18세까지의 환자들 중 뇌척수액의 장바이러스 RT-PCR에서 양성소견을 보인 환자들을 대상으로, 그 의무기록을 후향적으로 연구하였다.

결과: 총 151명이 본 연구에 포함되었다. 94명(62.3%)이 남아였으며, 진단 시 평균 나이는 40.9 ± 47.0 개월 이었다. 가장 흔한 입원 계절은 여름으로 나타났다($n=99$, 65.6%). 입원 시 증상은 발열, 경구섭취 감소, 활동 감소, 그리고 두통 순으로 많이 나타났다. 55명(36.4%)에서 뇌척수액 백혈구 증가증을 보이지 않았고, 신경학적 합병증은 4명(2.6%)에서 관찰되었다. 뇌척수액 백혈구 증가증을 보인 경우 혈액 백혈구 수와 뇌척수액 단백질은 더 높게, 뇌척수액 당 농도는 더 낮게 나타났다($P<0.05$). 경련의 발생, 뇌 영상 검사 이상소견의 존재, 그리고 진단 이후 발생한 신경발달 이상 등을 신경학적 합병증의 발생으로 정의해 보았을 때, 신경학적 합병증을 보인 군에서 경련의 발생 및 의식변화가 더 많았고, 최고 체온이 더 높았으며, 총 발열 기간이 더 길었다($P<0.05$). 신경학적 합병증을 보인 환자들은 모두 남아였으며 평균 입원 나이는 더 어렸지만, 통계적으로 유의하진 않았다.

결론: 장바이러스 뇌수막염이 진단된 환자들 중 3분의 1이 넘는 환

아들에서 뇌척수액 백혈구 증가증이 동반되지 않았으며, 대부분은 예후가 좋았지만, 뇌전증 지속증, 의식변화를 보인 수막뇌염, 재발성 경련 등의 신경학적 합병증이 드물게 나타났다. 신경학적 합병증을 보인 군에서 경련과 의식변화가 더 많았고, 총 발열기간이 더 길었으며, 최고 체온 및 뇌척수액 단백질과 백혈구의 수치가 더 높았다.

References

- 1) Rhoades RE, Tabor-Godwin JM, Tsueng G, Feuer R. Enterovirus infections of the central nervous system. *Virology* 2011;411:288-305.
- 2) Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13:40-7.
- 3) Lin TY, Kao HT, Hsieh SH, Huang YC, Chiu CH, Chou YH, et al. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:889-94.
- 4) Rosenlew M, Stenvik M, Roivainen M, Järvenpää AL, Hovi T. A population-based prospective survey of newborn infants with suspected systemic infection: occurrence of sporadic enterovirus and adenovirus infections. *J Clin Virol* 1999;12:211-9.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of aseptic meningitis associated with multiple enterovirus serotypes--Romania, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:669-71.
- 6) Rudolph H, Schrotten H, Tenenbaum T. Enterovirus Infections of the central nervous system in children: an update. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:567-9.
- 7) Lee KY, Lee YJ, Kim TH, Cheon DS, Nam SO. Clinico-radiological spectrum in enterovirus 71 infection involving the central nervous system in children. *J Clin Neurosci* 2014;21:416-20.
- 8) Jeon JS, Kim JK, Yu J, Kim JW. Epidemic trends of enterovirus infections from pediatric patients in Cheonan, Korea. *J Clin Lab Anal* 2016;30:161-4.
- 9) Menasalvas-Ruiz AI, Salvador-García C, Moreno-Docón A, Alfayate-Miguélez S, Pérez Cánovas C, Sánchez-Solís M. Enterovirus reverse transcriptase polymerase chain reaction assay in cerebrospinal fluid: an essential tool in meningitis management in childhood. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:71-5.
- 10) Logan SA, MacMahon E. Viral meningitis. *BMJ* 2008;336:36-40.
- 11) Graham AK, Murdoch DR. Association between cerebrospinal fluid pleocytosis and enteroviral meningitis. *J Clin Microbiol* 2005;43:1491.
- 12) Yun KW, Choi EH, Cheon DS, Lee J, Choi CW, Hwang H, et al. Enteroviral meningitis without pleocytosis in children. *Arch Dis Child* 2012;97:874-8.
- 13) de Crom SC, van Furth MA, Peeters MF, Rossen JW, Obihara CC. Characteristics of pediatric patients with enterovirus meningitis and no cerebral fluid pleocytosis. *Eur J Pediatr* 2012;171:795-800.
- 14) Seiden JA, Zorc JJ, Hodinka RL, Shah SS. Lack of cerebrospinal fluid pleocytosis in young infants with enterovirus infections of the central nervous system. *Pediatr Emerg Care* 2010;26:77-81.
- 15) Meehan WP 3rd, Bachur RG. Predictors of cerebrospinal fluid pleocytosis in febrile infants aged 0 to 90 days. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:287-93.
- 16) Bonadio WA, Stanco L, Bruce R, Barry D, Smith D. Reference values of normal cerebrospinal fluid composition in infants ages 0 to 8 weeks. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:589-91.
- 17) Lyons TW, Cruz AT, Freedman SB, Neuman MI, Balamuth F, Mistry RD, et al. Interpretation of cerebrospinal fluid white blood cell counts in young infants with a traumatic lumbar puncture. *Ann Emerg Med* 2017;69:622-31.
- 18) Muehlenbachs A, Bhatnagar J, Zaki SR. Tissue tropism, pathology and pathogenesis of enterovirus infection. *J Pathol* 2015;235:217-28.
- 19) Ho BC, Yang PC, Yu SL. MicroRNA and pathogenesis of enterovirus infection. *Viruses* 2016;8. pii:E11.
- 20) Bible JM, Pantelidis P, Chan PK, Tong CY. Genetic evolution of enterovirus 71: epidemiological and pathological implications. *Rev Med Virol* 2007;17:371-9.
- 21) Yang WX, Terasaki T, Shiroki K, Ohka S, Aoki J, Tanabe S, et al. Efficient delivery of circulating poliovirus to the central nervous system independently of poliovirus receptor. *Virology* 1997;229:421-8.
- 22) Ren R, Racaniello VR. Poliovirus spreads from muscle to the central nervous system by neural pathways. *J Infect Dis* 1992;166:747-52.
- 23) Tebruegge M, Curtis N. Enterovirus infections in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:222-7.
- 24) Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin Neurol* 2000;20:277-92.
- 25) Österback R, Kallioikoski T, Lähdesmäki T, Peltola V, Ruuskanen O, Waris M. Echovirus 30 meningitis epidemic followed by an outbreak-specific RT-qPCR. *J Clin Virol* 2015;69:7-11.
- 26) Gwak JH, Suh WS, Lee JY, Lee JH, Sung IK. Clinical predictors of cerebrospinal fluid pleocytosis in neonates. *J Korean Soc Neonatol* 2012;19:121-6.
- 27) Sato M, Hosoya M, Honzumi K, Watanabe M, Ninomiya N, Shigeta S, et al. Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis. *Pediatrics* 2003;112:1103-7.
- 28) 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.
- 29) Ooi MH, Wong SC, Mohan A, Podin Y, Perera D, Clear D, et al. Identification and validation of clinical predictors for the risk of neurological involvement in children with hand, foot, and mouth disease in Sarawak. *BMC Infect Dis* 2009;9:3.
- 30) Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardosa MJ, Solomon T. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71.

- Lancet Neurol 2010;9:1097-105.
- 31) Lee KY, Lee MS, Kim DB. Neurologic manifestations of enterovirus 71 infection in Korea. *J Korean Med Sci* 2016;31:561-7.
- 32) Chen SP, Huang YC, Li WC, Chiu CH, Huang CG, Tsao KC, et al. Comparison of clinical features between coxsackievirus A2 and enterovirus 71 during the enterovirus outbreak in Taiwan, 2008: a children's hospital experience. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43:99-104.
- 33) Huang HI, Shih SR. Neurotropic enterovirus infections in the central nervous system. *Viruses* 2015;7:6051-66.
- 34) Tan SH, Ong KC, Wong KT. Enterovirus 71 can directly infect the brainstem via cranial nerves and infection can be ameliorated by passive immunization. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014;73:999-1008.
- 35) Chan LG, Parashar UD, Lye MS, Ong FG, Zaki SR, Alexander JP, et al. Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Sarawak, Malaysia: clinical and pathological characteristics of the disease. For the Outbreak Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;31:678-83.
- 36) Chang LY, Lin TY, Hsu KH, Huang YC, Lin KL, Hsueh C, et al. Clinical features and risk factors of pulmonary oedema after enterovirus-71-related hand, foot, and mouth disease. *Lancet* 1999;354:1682-6.
- 37) 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.
- 38) Ryu WS, Kang B, Hong J, Hwang S, Kim A, Kim J, et al. Enterovirus 71 infection with central nervous system involvement, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1764-6.