급성 감염 증상 후 발생한 소아기 뇌염 및 뇌증: 단일 기관 연구

전남대학교 의과대학 소아과학교실

최가은 · 홍승희 · 우영중 · 김영옥

Acute Childhood Encephalitis and Encephalopathy following Infectious Symptoms: a Single Center Study

Purpose: Acute encephalitis and encephalopathy are preceded by respiratory or enteric infection, whose pathogens can be detected more easily with advanced tools. However, studies for pathogens in Korea remain scarce. We investigated the clinical characteristics and pathogens in childhood encephalitis and encephalopathy. **Methods:** We retrospectively reviewed the records of children with acute encephalitis and encephalopathy admitted to our hospital between March 2013 and February 2017.

Results: The 51 included patients were aged 5.8 ± 4.4 years (mean $\pm$ standard deviation), comprising 36 with encephalitis (70.6%) and 15 with encephalopathy (29.4%). Respiratory symptoms (62.7%) were more common than enteric symptoms (45.1%). Brain MRI was abnormal in 54.9%, and leu-kocytosis in the cerebrospinal fluid was noted in 41.2%. The prevalence of diseases was highest in winter (29.4%). In encephalitis, eight patients had infective encephalitis (15.7%), comprising enterovirus (N=4), Epstein-Barr virus (N=3; one with HHV6 coinfection), and tsutsugamushi infection (N=1). The 11 patients with ADEM included 1 each with adenovirus, influenza A, and mycoplasmal infection. One patient with Bickerstaff-brainstem encephalitis had mycoplasmal pneumonia. In the 15 patients with encephalitis of unknown etiology, rhinovirus (N=3), influenza A (N=2), adenovirus (N=1), and mycoplasmal infection (N=6) were found. In the encephalopathy group, three patients had abnormal brain MRI: ANE with influenza A, AESD with exanthem subitum, and norovirus-associated MERS. In the remaining 12 patients, influenza A (N=2), adenovirus, rhinovirus, enterovirus, norovirus (N=1 for each virus), and mycoplasmal infection (N=4) were found.

Conclusion: Acute childhood encephalitis and encephalopathy were the most prevalent in winter and were frequently associated with respiratory infections.

Key Words: Encephalitis, Acute febrile encephalopathy, Child, Viruses, Bacteria

Ga Eun Choi, MD, Seung Hee Hong, MD, Young Ok Kim, MD, PhD, Young Jong Woo, MD, PhD

Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

We announced this report as a poster presentation in the 66th Annual Fall Meeting of The Korean Paediatric Society, 2016.

Submitted: 29 December, 2017

Revised: 30 January, 2018

Accepted: 31 January, 2018

Correspondence to Young Ok Kim, MD, PhD
Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School, 42, Jebongro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea
Tel: +82-62-220-6646, Fax: +82-62-220-6103
E-mail: ik052@jnu.ac.kr

서론

급성 뇌염, 뇌증은 드물게 발생하지만 일부 소아 환자에서 심각한 신경학적 장애, 사망을 초래할 수 있는 응급질환으로 의식변화, 행동 및 언어 장애, 편마비, 기타 뇌신경장애로 발현된다^{1,2)}. 뇌염, 뇌증의 원인은 다양하며, 평소 건강하던 소아에서 발열 등 급성 감염 증상 후에 발병하는 뇌염, 뇌증의 경우 병원체의 직접적인 침범 이외에도 면역학적 기전에 의해 질환이 유발될 수 있다^{3,4)}. 최근에는 혈청 항체 검사 외에도, 뇌척수액,

호흡기, 대변 및 혈액에서 병원체의 테옥시리보핵산(deoxyribonucleic acid, DNA)에 대한 중합효소 반응 검사(polymerase chain reaction, PCR) 또는 다중 중합효소 검사(multiplex PCR)가 비약적으로 발전함에 따라 병원체 검출율이 높아지고 있다^{5,10)}.

일본에서는 전국 규모로 소아 뇌증 환자들을 조사해 분류하고 검출된 병원체 빈도를 보고한 바 있다⁶⁾. 반면 우리나라에서는 급성 감염증상 후 신경증상이 나타났던 소아를 대상으로 뇌염, 뇌증을 임상적으로 분류하고, 검출된 병원체의 빈도 및 뇌염, 뇌증 분류에 따른 임상경과를 조사한 자료는 아직 부족한 실정이다⁷⁾. 따라서 본 연구에서는 평소 건강하던 소아에서 급성 감염 증상이 보인 후 발생한 뇌염, 뇌증 환자를 분류하고, 이 분류에 따른 빈도를 조사하는 한편, 계절적 발생 빈도, 동반된 감염 병원체의 종류와 빈도, 임상경과를 알아보고자 하였다. 또한 지금까지 명확한 진단이 어려웠던 환아들에 대한 임상경과와 예후 예측에 대한 정보도 함께 제공하고자 하였다.

대상 및 방법

2013년 3월부터 2017년 2월까지 전남대학교병원 소아청소년과에서 발열 등 급성 감염 증상을 보인 후 의식 변화 및 신경 증상을 보여, 뇌염 및 뇌증으로 진단 받았던 18세 이하 환아들을 대상으로 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 의무기록이나 진단검사가 불충분한 경우, 기저에 신경학적 질환이 동반된 경우, 전신질환이나 대사질환에 의한 뇌염 또는 뇌증은 배제하였다.

감염 증상 후 발현된 급성 뇌염은 갑작스러운 의식 변화를 보이는 환자에서, 기타 신경학적 증상과 함께 1) 뇌 자기 공명 검사(brain magnetic resonance imaging, brain MRI)에서 가돌리늄(gadolinium) 조영제 투여 후 조영 증강 및 T1 영상에서 부종(edema)으로 추정되는 신호 변화와 T2 영상이나 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) 영상에서 고강도 신호를 나타내는 염증성 변화로 추정되는 이상 신호 증강이 있거나, 2) 뇌척수액에서 원인 병원체가 검출된 경우, 3) 뇌척수액 백혈구 증가가 동반된 경우, 4) 뇌염 병원체 혈청 항체 검사가 양성인 경우, 5) 척수액 또는 혈액에서 자가면역 뇌염 항체 또는 혈청 항강글리오시드(antiganglioside) 항체 등이 양성인 경우 중 적어도 1가지를 만족할 경우로 정의하였다^{3,8,9)}. 단, 뇌 MRI에서 이상 소견을 보이나, 비염증성 변화를 보여 Hoshino 등의 연구에서 뇌증으로 분류되었던 acute necrotizing encephalopathy (ANE), acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD), mild encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS) 등은 Hoshino의 논문에서 사용되었던 정의에 따라 뇌증 환자군에 포함하였다⁶⁾. 급성 뇌증은 의식 변화와 신경학적 증상은 동반되지만, 뇌염에 합당한 소견은 관찰되지 않는 경우로 정의하였다^{6,11)}.

뇌염 환자군은 1) 직접적인 병원체가 밝혀진 뇌염, 2) 병원체의 직접적인 중추신경계 침범이 아닌 교차 면역반응 등에 의해 뇌염이 발생하는 경우, 3) 원인이 밝혀지지 않은 뇌염으로 분류하였다^{3,12)}. 면역성 뇌염은 급성 파종뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM), 비커스태프 뇌간 뇌염(Bickerstaff brainstem

Fig. 1. Number of patients with acute encephalitis and encephalopathy following infectious symptoms or signs. ADEM, acute disseminated encephalomyelitis; ANE, acute necrotizing encephalopathy; AESD, acute encephalopathy with biphasic seizures; MERS, mild encephalopathy with a reversible splenic lesion; MRI, magnetic resonance imaging. *Cases with cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis and stool positivity for enterovirus.

Table 1. Clinical Characteristics of the Encephalitis and Encephalopathy Patients

	Encephalitis	Encephalopathy	Total	P
Patients, N (males N, %)	36 (27, 75.0%)	15 (9, 60.0%)	51 (36, 70.5%)	0.229
Age (years), mean±SD (range)	5.2±3.8 (0.1–13.9)	7.1±5.5 (0.7–14.8)	5.8±4.4 (0.1–14.8)	0.329
Neurologic symptoms, N (%) [*]	25 (69.4%)	14 (93.3%)	39 (76.4%)	0.728
Seizures, N (N) [†]	15 (8) [†]	10 (4) [†]	25 (12) [†]	0.261
Ataxia, N	4	1	5	
Motor weakness, N	4	1	5	
Visual disturbance, N	3	2	5	
Fever, N (%)	26 (72.2%)	10 (66.7%)	36 (70.6%)	0.464
Respiratory symptoms, N (%) [‡]	21 (58.3%)	11 (73.3%)	32 (62.7%)	0.518
Enteric symptoms, N (%) [§]	18 (50.0%)	5 (33.3%)	23 (45.1%)	0.580

SD, standard deviation.

^{*}All patients showed altered mental status, and three patients had multiple symptoms.[†]Number of patients that presented with status epilepticus included infectious encephalitis (N=3), acute disseminated encephalomyelitis (ADEM; N=1), encephalitis of unknown etiology (N=4), infection-associated encephalopathy (N=3), and encephalopathy of unknown etiology (N=1).[‡]Respiratory symptoms included cough, coryza, and nasal stuffiness.[§]Enteric symptoms included abdominal pain, vomiting, and diarrhea.

ADEM (N=11)	3	3	0	5
Enterovirus (N=4)	1	1	2	0
Respiratory* (N=32)	9	5	8	10

Fig. 2. Seasonal distribution of acute encephalitis and encephalopathy. Seasons were categorized as March to May (spring), June to August (summer), September to November (autumn), and December to February (winter). *Number of patients with respiratory symptoms.

encephalitis, BBE) 등을 포함하였다¹³⁻¹⁵⁾. 뇌증은 1) 뇌 MRI에서 비염증성 이상 소견을 보이는 경우 (ANE, AESD, MERS), 2) MRI 결과는 정상이나, 뇌척수액 이외 검체에서 비뇌염성 병원체가 확인된 경우, 3) 뇌 MRI 결과가 정상이며, 모든 검체에서 병원체가 밝혀지지 않은 경우로 구분하여 빈도를 조사하였다 (Fig. 1)^{6,16-19)}.

선행되었던 감염 증상에 대해 발열 및 복통, 구토, 설사 등의 소화기 증상 및 기침, 콧물, 코막힘 등의 호흡기 증상 동반 여부를 조사하였고, 동반되었던 경련, 마비, 보행실조 등 신경학적 증상 및 입원 전후 임상경과, 진단 시 혈액, 소변, 척수액, 대변, 호흡기 검체에서 기본 진단 검사 결과, 배양 검사 결과 및 병원체 별 항원, 항체 검사 결과,

PCR 또는 multiplex PCR 검사 결과, 뇌영상 및 뇌파 검사 결과 등을 수집하였다^{5,10)}. 뇌염, 뇌증의 소분류 별 환자수, 빈도, 뇌 MRI 이상 빈도, 계절별 발생 빈도, 원인 병원체의 종류 및 검출 빈도, 임상 특징을 조사하였다. 계절은 3월에서 5월까지를 봄, 6월에서 8월까지를 여름, 9월에서 11월까지를 가을, 12월에서 다음해 2월까지를 겨울로 구분하였다.

조사 항목별 빈도 비교를 위해 피어슨 카이제곱검정 (Pearson's chi-square test)을 시행하였고, 기대값 5 미만인 경우 20% 이상인 경우 피어슨의 정확검정법 (Fisher's exact test)을 이용하였다. 의미있는 P-value는 0.05 미만으로 정의하였으며, SPSS ver. 22.0 software

(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 통계자료를 분석하였다.

결과

1. 급성 뇌염 및 뇌증 환자의 분류와 빈도

급성 감염 증상 후 의식 변화를 보였던 54명 환자들 중, 전신 질환 연관 1명, 검사를 원치 않았던 1명, influenza A 감염 후 급성 다발성 장기 부전으로 검사를 시행할 수 없었던 1명 등 총 3명을 제외한 51명이 포함되었다. 급성 뇌염은 36명(70.6%), 뇌증은 15명(29.4%)이었고, 평균 연령은 각각 5.2세, 7.1세였다. 의식 변화 외 가장 흔한 신경증상

은 경련(25명, 49.0%)이었으며, 12명에서 경련중첩으로 발현되었다. 발열은 70.6%, 호흡기 증상은 62.7%, 소화기 증상은 45.1%에서 각각 관찰되었다. 뇌증 환자에서는 호흡기 증상(73.3%)이 소화기 증상(33.3%)에 비해 빈번하였으나, 뇌염환자에서는 비슷하였다. 뇌 MRI 이상은 28명(54.9%)에서 관찰되었고, 뇌증 3명이 포함되었다. 뇌척수액 백혈구 증가는 21명(41.2%)에서 확인되었다(Fig. 1, Table 1).

급성 뇌염 및 뇌증은 겨울(15명, 29.4%)에 가장 빈번하였고, 가을(14명, 27.5%), 봄(12명, 23.5%), 여름(10명, 19.6%) 순이었다. 뇌증은 계절별로 차이가 없었으나, 뇌염은 겨울에 빈번하였다. 대표적인 면역성 뇌염인 ADEM은 겨울에 흔하게 발병한 반면 enterovirus 뇌염은 겨울에는 발병이 없었다. 호흡기 증상을 동반한 뇌염, 뇌증은 겨울, 봄

Table 2. Pathogens Proven in Patients with Acute Encephalitis and Encephalopathy following Infectious Symptoms

Etiology	N	Multiplex PCR test*	Pathogen proven	Isolated pathogen†
Encephalitis	36	32 (88.9%)	22 (68.8%)	
Infectious	8	8 (100.0%)	8 (100.0%)	Enterovirus (N=4), EBV (N=3; N=1 [‡]), HHV6 (N=1; N=1 [‡]), <i>R. tsutsugamushi</i> antibody (N=1)
Immune-mediated	13	10 (76.9%)	4 (40.0%)	
ADEM	11	8 (72.7%)	3 (33.3%)	Adenovirus (N=1), influenza A virus (N=1), <i>M. pneumoniae</i> IgM (N=1)
BBE	2	2 (100.0%)	1 (50.0%)	Metapneumovirus and <i>M. pneumoniae</i> IgM (N=1)
Unknown	15	14 (93.3%)	10 (71.4%)	
Abnormal brain MRI	12	12 (100.0%)	9 (75.0%)	Rhinovirus (N=3; N=2 [‡]), influenza A virus (N=1), adenovirus (N=1), <i>M. pneumoniae</i> IgM (N=6; N=2 [‡])
CSF pleocytosis only	3	2 (66.6%)	1 (50.0%)	Influenza A (N=1)
Encephalopathy	15	15 (100%)	11 (73.3%)	
Abnormal brain MRI	3	3 (100%)	2 (66.7%)	Influenza A (N=1), norovirus (N=1)
Normal brain MRI	12	12 (100%)	9 (75.0%)	Influenza A (N=2), adenovirus (N=1), rhinovirus (N=1), enterovirus (N=1), norovirus (N=1; N=1 [‡]), <i>M. pneumoniae</i> IgM (N=4; N=1 [‡])

EBV, Epstein-Barr virus; HHV6, human herpesvirus 6; ADEM, acute disseminated encephalomyelitis; BBE, Bickerstaff brainstem encephalitis; MRI, magnetic resonance imaging.

*Multiplex PCR test for viral and bacterial pathogens in throat swab, stool, and cerebrospinal fluid (CSF).

EBV, and HHV6 were detected on CSF multiplex PCR test; adenovirus, influenza virus, metapneumovirus were detected on respiratory multiplex PCR test; and norovirus was detected on stool multiplex PCR test. Enterovirus was detected on CSF, respiratory, and stool multiplex PCR tests. *Tsutsugamushi* antibody and *Mycoplasma* IgM were detected in serum.

†*Mycoplasma pneumoniae* IgM test was performed in all patients with acute encephalitis and encephalopathy.

‡Coinfection.

Fig. 3. Axial brain MRI images of ANE (A and B), AESD (C and D) and MERS (E and F) patients. A and B (diffusion-weighted images [DWIs]) show diffusion-restriction lesions in bilateral dorsomedial thalami. C (DWI) and D (apparent diffusion coefficient sequence) show bilateral symmetric diffusion restriction in both frontal subcortical white matters. E (DWI) and F (fluid-attenuated inversion recovery) shows diffusion restriction in the corpus callosum splenium.

에 가장 빈번하였다(Fig. 2). 원인 병원체에 대한 검사는 47명(92.2%)에서 시행되었으며, 뇌염의 경우 22명(68.8%), 뇌증의 경우 11명(73.3%)에서 확인되었다(Table 2).

2. 급성 뇌염 환자

1) 감염성 뇌염

총 8명(15.7%)에서 뇌염 병원체가 확인되었으나, 2명은 뇌척수액이나 뇌 MRI 이상을 동반하지 않았고, 2명은 뇌 MRI 이상을 동반하였다. 뇌척수액에서 원인바이러스가 밝혀진 경우는 6명, 대변에서만 enterovirus가 검출된 경우 1명, 뇌척수액 백혈구 증가와 함께 혈청 *Orientia tsutsugamushi* (*O.tsutsugamushi*) 항체가 확인된 경우가 1명이었다^{8,20}. 원인 바이러스 중, enterovirus가 4명으로 가장 흔하였고, 다음은 Epstein-Barr virus (EBV, 3명)이었다. 8명 중 4명이 경련을 동반했고, 3명이 경련 중첩증이었으며, 1명이 장기 항경련제를 복용하였으나, 기타 장애는 남지 않았다(Table 2, 3).

2) 면역성 뇌염

뇌염 중 면역성 뇌염이 13명(25.5%)으로 가장 많았고, 이중 ADEM이 11명으로 가장 흔하였는데, 호흡기 adenovirus, influenza A virus, 혈청 *M. pneumoniae* immunoglobulin M (IgM) 항체가 각각 1례씩 확인되었다. 퇴원 후 6개월이상 경과가 확인된 ADEM 환자 10명 중 2명만 반복되는 경련으로 투약 중이었고, 기타 장애는 동반되지 않았다. BBE으로 진단된 2명은, 항GM1, GD1b, GQ1 IgG 항체가 양성되었고, 한 명은 심한 *M. pneumoniae* 폐렴으로 입원 치료 중이었는데, 모두 완쾌되었다(Table 2, 3).

3) 원인이 밝혀지지 않은 급성 뇌염

뇌 MRI에서 ADEM 외 염증소견이 보인 12명(23.5%) 중 9명에서 병원체가 확인되었다. 호흡기에서 rhinovirus(3명), influenza A(1명), adenovirus(1명)가 검출되었고, 6명에서 혈청 *M. pneumoniae* IgM 항체가 양성되었는데 5명이 호흡기 증상을 동반하였다. 10명에서 6개월이상 경과가 확인되었고, 2명에서 인지 및 운동장애, 경련이 지속되었다.

뇌척수액 백혈구 증가만 관찰되었던 환자는 3명(5.9%)으로 1명에서 influenza virus A가 검출되었으며, 모두 퇴원 시 완쾌되었다(Table 2, 3).

3. 급성 뇌증 환자

1) 뇌 MRI 이상을 동반한 뇌증

뇌증 환자들 중 ANE, AESD, MERS가 1명씩 포함되었으며, 호흡기 influenza A, 돌발진, 대변 norovirus가 각각 확인되었다. AESD 환자는 경한 임상경과를 보였고, 척수액에서는 HHV6가 검출되지 않았지만 임상경과로 돌발진을 진단하였다. 3명 모두 완쾌되어 퇴원하였다(Table 2, 3, Fig. 3).

2) 뇌 MRI 영상이 정상인 뇌증

뇌 MRI가 정상인 뇌증 환자 12명(23.5%) 중, 9명에서 호흡기 병원체가 확인되었다. 호흡기에서 검출된 바이러스는 influenza A (2명), rhinovirus (1명), adenovirus (1명), enterovirus (1명, 대변에서도 enterovirus가 검출되었으나 호흡기 증상만 동반됨)이었다. 4명에서 *M. pneumoniae* IgM 항체가 양성되었는데, 2명은 호흡기 증상이 동반되었고, 두통만 동반된 1명에서 대변 norovirus가 동반 검출되었다. 환자들 중 4명은 경련중첩증이 있었고, 3명은 퇴원 이후에도 반복적으로 경련이 발생하여 항경련제 복용 중이며 이 중 2명은 인지장애도 동반되었다(Table 2, 3).

고찰

뇌염은 병원체가 뇌를 직접 침범하였거나 면역기전에 의해 의식변화를 동반한 신경학적 증상을 나타내는 증후군으로, 바이러스 뇌염의 유병율은 소아에서 성인보다 높고, 10만명당 3-30명의 빈도이다^{1,21,22}. 뇌염 병원체는 100종류 이상 알려졌지만 검출되지 않는 경우도 많다^{23,24}. 흔한 병원체로는 herpes simplex virus (HSV), varicella zoster virus (VZV), EBV, HHV6, cytomegalovirus (CMV), enteroviruses 등이 있

Table 3. Clinical Outcomes of Patients with Encephalitis or Encephalopathy following Infectious Symptoms or Signs

Etiology	N	ICU ≥14 days	Late sequelae	Seizures	Intellectual D	Motor D
Encephalitis	36	3 (8.3%)	4 (11.1%)	4 (11.1%)	2 (5.6%)	1 (2.8%)
Infectious	8	0	0	0	0	0
Immune-mediated	13 (1)*					
ADEM	11 (1)*	1	2	2	0	0
BBE	2	0	0	0	0	0
Unknown	15 (2)*	2	2	2 (1 [†])	2 (1 [†])	1 (1 [†])
Encephalopathy	15	2 (13.3%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)
Abnormal brain MRI	3	0	0	0	0	0
Normal brain MRI	12					
Infection-associated	9	2	3	3 (2 [‡])	2 (2 [‡])	0
Unknown	3	0	0	0	0	0

ICU, intensive-care unit; D, disability; ADEM, acute disseminated encephalomyelitis; BBE, Bickerstaff brainstem encephalitis; MRI, magnetic resonance imaging.

*Transferred to other hospitals.

[†]The patient with a tracheostomy had recurrent seizures, intellectual disability, and motor deficit.

[‡]Two patients had recurrent seizures and intellectual disability.

고, influenza virus, adenovirus, *M. pneumoniae* 등도 원인이 될 수 있는데, multiplex PCR 기법의 발전으로 검출율이 높아지고 있다^{1,3,5,20,24-26}. Glaser 등²⁴의 연구에서는 1998년부터 2005년까지의 뇌염 환자 1,570명 중 29%에서 감염성 병원체를 발견하였는데, 바이러스가 69%, 세균이 20%였다. 본 연구에서는 36명 뇌염 환자 중 8명(22.2%)이 감염성이었으며, enterovirus, EBV순으로 검출되었으나, 세균은 검출되지 않았다. 이는 예방 접종과 항생제 치료의 발전 때문이라고 여겨진다^{39,40}.

ADEM은 뇌염 환자 15-20%에서 진단되며, 유병률은 10만명당 0.4-1.1명인데, 나이, 인종, 지역별 차이는 없다^{22,27}. 주로 호흡기 증상 후 발병하며, 봄, 겨울에 호발한다³⁸. 본 연구에서는 전체 뇌염 환자들 중 11명이 ADEM으로 진단되어 감염성 뇌염보다 흔하였고, influenza A virus, adenovirus, *M.pneumoniae* IgM 항체가 각각 1례씩 검출되었으며, 겨울에 호발하였다. BBE는 선행하는 감염 후 외안근 마비와 ataxia, 의식 변화를 동반하고 항강글리오시드(antiganglioside) 항체가 검출될 수 있다²⁸. 본 연구에서는 2명 중 1명이 심한 마이코플라스마 폐렴이 선행되었다.

뇌증 연관 병원체로 influenza virus, HHV6, respiratory syncytial virus (RSV), HSV, rotavirus, norovirus 등이 있고, influenza virus가 가장 흔하다⁶. 본 연구에서도 influenza A 및 *M.pneumoniae* IgM 검출율이 가장 높았고 이외 rhinovirus, adenovirus, norovirus, enterovirus 등이 검출되었다. Hoshino 등⁶은 뇌 MRI 이상을 동반한 뇌증 중 ANE 경우 influenza virus, AESD에서는 HHV6, MERS 경우는 rotavirus를 가장 흔하게 보고하였다. 본 연구서도 각각 1증례씩이지만 비슷한 결과를 얻었고, MERS 환자에서는 norovirus가 검출되었는데, 최근 norovirus가 증가하는 추세가 반영된 것으로 생각된다²⁹.

*M.pneumoniae*는 소아 뇌염 환자의 9-31%에서 감염이 확인되지만 뇌척수액 PCR에서도 확인된 경우는 2-12%에 불과하고, 면역반응이 관여할 것으로 추정된다^{26,30-34}. 본 연구에서 혈청 *M.pneumoniae* IgM이 뇌염, 뇌증 환자 8명, 4명에서 각각 양성이었으며, 대부분 호흡기 증상이 동반되었다. 그러나 뇌척수액에서는 PCR 및 항체 검사가 시행된 경우가 없었고, 1주 간격으로 혈청 IgM 항체를 추적 관찰한 경우는 드물어, 감염 후 장기간 양성으로 지속되는 혈청 IgM 항체 검사 1회만으로 확진하는 것에 대해서는 제한점이 있었다.

계절에 따라서 뇌염, 뇌증의 병원체별 유병률이 달라질 수 있는데, chicken pox 뇌염은 늦겨울 및 초봄에, enterovirus 뇌염은 여름과 가을에, arbovirus 뇌염은 늦봄 및 여름, 가을에 보고된다²¹. 본 연구에서는 뇌염의 가장 흔한 원인병원체로 알려진 enterovirus가 유행인 여름에 유병률이 높을 것으로 기대하였으나 오히려 전체 뇌염, 뇌증의 빈도가 낮았고, enterovirus가 검출되지 않는 겨울에 높았다. 이는 감염성 뇌염보다는 면역성 뇌염이나 뇌증의 빈도가 높으며, 이들이 겨울철 호흡기 감염과 연관되었기 때문으로 여겨진다. 특히 뇌증 환자들은 호흡기 계 증상이 소화기 증상 보다 빈번하였다(73.3% vs. 33.3%). 본 연구는 뇌염, 뇌증 모두 남아가 75.0%, 60.0%로 빈번하였다. Kim 등^{6,7}의 바이러스 뇌염 연구에서는 남아가 68%였고, Hoshino 등의 소아 뇌증 연구에서 남아는 51.0%였다. 본 연구에서 환자들의 평균 연령은 뇌염 5.2세, 뇌증 7.2세였으나, Hoshino 등⁶의 뇌증 연구에서는 4.0세로 본 연구에서 보다 어렸다.

뇌염 및 뇌증은 나이, 계절, 원인 병원체에 따라 예후가 다르지만, 뇌염에 의한 사망률은 3-15% 정도이다^{21,35,36}. 병원체별 사망률은 non-polio enterovirus 1% 미만, HSV 및 EBV 10% 미만, measles 20% 정도로 보고되고, 다른 연령에 비해 1세 미만은 사망률과 신경학적 후유증 빈도가 높다²¹. 뇌염 및 뇌증의 신경 증상 중 경련이 가장 흔하게 보고되는데³⁷, 본 연구에서도 의식저하 이외 경련이 49.0%로 흔하였다. 본 연구에서 사망 환자는 없었고 대부분 완쾌되었으나, ADEM 환자들 2명(18%)이 항경련제를 장기 투약 중이었고, ADEM 이외 뇌 MRI 이상이 동반된 뇌염 환자들 2명(16.7%)에서 경련, 인지기능 저하 및 운동장애가 발생하였다. 뇌 MRI가 정상인 뇌증의 경우 3명(25.0%)에서 뇌전증 및 인지기능장애가 남았다. Hoshino 등⁶의 연구에서는 ANE의 경우 사망률과 후유증이 각각 28.2%, 56.3%, AESD의 경우 1.4%, 67.2%였고, MERS의 경우 사망없이 9.8%의 후유증을 보고하였으나 본 연구에 포함된 ANE, AESD, MERS 각각 1증례에서는 모두 완쾌되었다.

본 연구는 단일 기관 연구이며 대상 환자 수가 많지 않고, 1세 미만 환자들의 이환율이 상대적으로 낮아 이전 연구 보고들과 결과에 차이가 있다는 제한점이 있다. 또한 장기 예후에 영향을 미치는 인자에 대한 연구는 부족하였다. 그러나, 건강했던 소아에서 급성 감염 증상 후 발생한 뇌염, 뇌증 환자를 소그룹으로 자세히 분류하고, 계절적 발생 빈도, 선행된 감염 증상, 동반 감염 병원체를 조사한 노력은 향후 전국규모 다기관 역학 연구의 방향을 제시하는 계기가 되리라 여겨진다. 또한 이러한 분류 과정에서 기존의 방법으로 명확한 분류가 어려웠던 일부 뇌염 및 뇌증 환자들의 임상경과와 예후 정보를 제공하려고 노력하였는데, 이와 같은 노력이 다기관 연구로 이어질 수 있다면 향후 더 유용한 역학 정보를 제공할 수 있을 것이다.

요약

목적: 급성 뇌염이나 뇌증은 증상 발현 전에 호흡기 감염이나 위장관 감염이 선행하는 경우가 흔하다. 최근에는 원인 병원체를 검사하는 진단법들이 발전함에 따라 보다 쉽게 병원체를 확인할 수 있게 되었으나, 한국에서는 자료가 부족한 실정이다. 본 연구에서는 급성 감염 증상이 보인 후 발생한 뇌염, 뇌증의 원인 병원체의 종류 및 임상경과를 알아보고자 하였다.

방법: 2013년 3월부터 2017년 2월까지 전남대학교 병원 소아청소년과에서, 급성 뇌염 및 뇌증으로 진단받았던 환자들을 대상으로 의무기록을 후향적으로 검토하였다.

결과: 총 51명의 환자들의 평균 나이는 5.8±4.4 세였으며 이 중 뇌염군은 36명(70.6%), 뇌증군은 15명(29.4%)이었다. 선행증상으로 호흡기 증상(62.7%)이 위장관 증상(45.1%)보다 빈번하였다. 뇌 자기공명영상 이상이 54.9%에서, 뇌척수액 백혈구 증가증이 41.2%에서 확인되었다. 계절 중 겨울에 질환의 발병이 가장 빈번하였다(29.4%). 뇌염 환자 중 감염성 뇌염 환자 총 8명(15.7%)에서 enterovirus (4명), EBV (3명, 1명은 HHV6 와 동반감염), 쯔쯔가무시(1명)이 확인되었다. 급성 파종뇌척수염으로 진단된 11명의 환자들 중 adenovirus, influenza A, mycoplasma 감염이 각각 한명씩 확인되었고 비커스태

프 뇌간 뇌염 환자 중 1명에서 마이코플라즈마 폐렴이 확인되었다. 원인이 밝혀지지 않은 뇌염 환자 15명 중에서 rhinovirus (3명), influenza A (2명), mycoplasma 감염(6명: 2명은 rhinovirus와 중복 감염)이 확인되었다. 뇌증군 환자들 중 뇌 영상 이상을 동반한 환자는 총 3명이었는데, influenza A 감염과 동반된 acute necrotizing encephalopathy, 돌발진을 동반한 acute encephalopathy with biphasic seizures, 대변 no-rivirus가 검출된 mild encephalopathy with a reversible splenial lesion이었다. 나머지 12명의 뇌증 환자들에서는 influenza A (2명), adenovirus (1명), rhinovirus (1명), enterovirus (1명), mycoplasma 감염(4명: 1명은 norovirus와 중복 감염) 등이 확인되었다.

결론: 소아기 뇌염 및 뇌증은 겨울에 발병율이 높았고, 호흡기 감염과 연관된 경우가 많았다.

References

- 1) Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;47:303-27.
- 2) Khandaker G, Jung J, Britton PN, King C, Yin JK, Jones CA. Long-term outcomes of infective encephalitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2016;58:1108-15.
- 3) Kennedy PG. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75 Suppl 1:i10-5.
- 4) Sonnevile R, Klein I, de Broucker T, Wolff M. Post-infectious encephalitis in adults: diagnosis and management. *J Infect* 2009;58:321-8.
- 5) Shin SY, Kwon KC, Park JW, Kim JM, Shin SY, Koo SH. Evaluation of the Seeplex(R) Meningitis ACE Detection kit for the detection of 12 common bacterial and viral pathogens of acute meningitis. *Ann Lab Med* 2012;32:44-9.
- 6) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 2012;34:337-43.
- 7) Kim JY, Park YG, Lee JW, Kim JH, Lee MH, Lee JH. Predictive and prognostic factors of viral encephalitis in pediatric patients. *J Korean Child Neurol Soc* 2017;25:99-105.
- 8) Kneen R, Michael BD, Menson E, Mehta B, Easton A, Hemingway C, et al. Management of suspected viral encephalitis in children - Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group national guidelines. *J Infect* 2012;64:449-77.
- 9) Gilden DH. Brain imaging abnormalities in CNS virus infections. *Neurology* 2008;70:84.
- 10) Hamson KE, Couturier MR. Multiplexed molecular diagnostics for respiratory, gastrointestinal, and central nervous system infections. *Clin Infect Dis* 2016;63:1361-7.
- 11) Takanashi J. Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev* 2009;31:521-8.
- 12) Pillai SC, Hacohen Y, Tantsis E, Prelog K, Merheb V, Kesson A, et al. Infectious and autoantibody-associated encephalitis: clinical features and long-term outcome. *Pediatrics* 2015;135:e974-84.
- 13) Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007;68:S23-36.
- 14) Sadek AA, Mohamed MA, Abou-Taleb A, Mohammed MI. Pattern and outcome of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in children: experience in a tertiary center, Upper Egypt. *Electron Physician* 2016;8:2679-85.
- 15) Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:576-83.
- 16) Karmarkar SA, Aneja S, Khare S, Saini A, Seth A, Chauhan BK. A study of acute febrile encephalopathy with special reference to viral etiology. *Indian J Pediatr* 2008;75:801-5.
- 17) Shinjoh M, Bamba M, Jozaki K, Takahashi E, Koinuma G, Sugaya N. Influenza A-associated encephalopathy with bilateral thalamic necrosis in Japan. *Clin Infect Dis* 2000;31:611-3.
- 18) Welk A, Schmeh I, Knuf M, Groendahl B, Goebel J, Staatz G, et al. Acute encephalopathy in children associated with influenza A: a retrospective case series. *Klin Padiatr* 2016;228:280-1.
- 19) Yuan ZF, Shen J, Mao SS, Yu YL, Xu L, Jiang PF, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion associated with Mycoplasma pneumoniae infection. *BMC Infect Dis* 2016;16:230.
- 20) Yang JH, Hwang IJ, Song JH, Rhee NRS, Woo YJ, Kim YO. A case of scrub typhus meningoencephalitis without eschar. *J Korean Child Neurol Soc* 2016;24:58-62.
- 21) Bale JF Jr. Virus and immune-mediated encephalitides: epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Pediatr Neurol* 2015;53:3-12.
- 22) Koskiniemi M, Korppi M, Mustonen K, Rantala H, Muttillainen M, Herrgård E, et al. Epidemiology of encephalitis in children. A prospective multicentre study. *Eur J Pediatr* 1997;156:541-5.
- 23) Bale JF Jr. Infectious diseases of the nervous system. *Semin Pediatr Neurol* 2011;18:88-90.
- 24) 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.
- 25) Meyer Sauter PM, Moeller A, Rely C, Berger C, Plecko B, Nadal D. Swiss national prospective surveillance of paediatric Mycoplasma pneumoniae-associated encephalitis. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14222.
- 26) 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.
- 27) Leake JA, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:756-64.
- 28) Steer AC, Starr M, Kornberg AJ. Bickerstaff brainstem encephalitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Child Neurol* 2006;21:533-4.
- 29) Park SH, Kim YO, Kim HK, Kim HS, Kim BY, Cheon KR, et al. Incidence of benign convulsions with mild gastroenteritis after introduction of rotavirus vaccine. *Brain Dev* 2015;37:625-30.
- 30) Tsiodras S, Kelesidis I, Kelesidis T, Stamboulis E, Giamarellou H. Central nervous system manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Infect* 2005;51:343-54.
- 31) Al-Zaidy SA, MacGregor D, Mahant S, Richardson SE, Bitnun A. Neurological complications of PCR-proven *M. pneumoniae* infections in children: prodromal illness duration may reflect pathogenetic mechanism. *Clin Infect Dis* 2015;61:1092-8.
- 32) Meyer Sauteur PM, Jacobs BC, Spuesens EB, Jacobs E, Nadal D, Vink C, et al. Antibody responses to *Mycoplasma pneumoniae*: role in pathogenesis and diagnosis of encephalitis? *PLOS Pathog* 2014;10:e1003983.
- 33) Christie LJ, Honarmand S, Talkington DF, Gavali SS, Preas C, Pan CY, et al. Pediatric encephalitis: what is the role of *Mycoplasma pneumoniae*? *Pediatrics* 2007;120:305-13.
- 34) Bitnun A, Ford-Jones EL, Petric M, MacGregor D, Heurter H, Nelson S, et al. Acute childhood encephalitis and *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001;32:1674-84.
- 35) Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB Jr., et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis* 2013;57:e22-e121.
- 36) Rautonen J, Koskiniemi M, Vaheri A. Prognostic factors in childhood acute encephalitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:441-6.
- 37) 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.
- 38) Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002;110:e21.
- 39) Boucher A, Herrmann JL, Morand P, Buzele R, Crabol Y, Stahl JP, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Med Mal Infect* 2017;47:221-35.
- 40) Cassio de Moraes J, Camargo MCC, Rossetto Hidalgo NT, Aparecida Barbosa H, Gattas VC, Vasconcelos HdG, et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *The Lancet* 1992;340:1074-8.