

1993년에 유행한 무균성 뇌막염 — 서울지역 소아를 대상으로 —

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 소아과학교실
박 윤 아 · 고 태 성 · 박 영 서 · 문 형 남 · 홍 창 의

=Abstract=

Aseptic meningitis in 1993 — The study of pediatric patients in Seoul, with the emphasis on the isolation of causative agent —

Yoon-Ah Park, Tae-Sung Ko, Young-Seo Park, Hyung-Nam Moon, Chang-Yee Hong
Department of Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center

From May to July 1993, we observed an epidemic of aseptic meningitis. We performed clinical and virological studies on 174 children with aseptic meningitis who had been admitted to the Department of Pediatrics, Asan Medical Center, from May to July, 1993

The results were as follows;

- 1) This epidemic of aseptic meningitis was most prevalent in June 1993. The most of the patients were 3 to 6 years old and male to female ratio was 1.6 : 1.
- 2) The most patients suffered from fever, vomiting, headache, and abdominal pain was noticed in 36% of patients, characteristically.
- 3) In 7 cases among 10 randomly sampled cases, enterovirus was cultured. Among them, we performed serotyping in 3 cases and Echovirus 9 was isolated.

Key Words: Aseptic meningitis, Echovirus 9

I. 서 론

'무균성 뇌막염'은 뇌척수액 배양검사에서 세균, 진균 및 결핵균이 자라지 않는 뇌막의 염증질환을 의미한다. '바이러스성 뇌막염'은 보다 분화된 표현으로, 무균성 뇌막염의 대부분을 차지하며 그 중 장관바이러스(enterovirus)에 의한 뇌막염이 85% 이상으로 알려져 있고 그 외 Arbovirus, Mumps virus, Herpes simplex virus 등이 원인으로 알려져 있다.¹⁻³

1993년 5월부터 7월 사이에 전국적으로 무균성 뇌막염의 유행이 관찰되었고, 이들의 임상양상이 유사하여 원인바이러스 규명을 위해 본 연구를 시행하였고, 그 결과를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 대상 및 방법

1. 대 상

1993년 5월 중순부터 7월 중순까지 2개월간 울산

의대 서울중앙병원 소아과에 입원하여 무균성 뇌막염으로 진단받은 174명을 대상으로 하였다.

2. 방 법

대상환아 174명에서 혈액검사, 뇌척수액 검사를 하였고, 임상경과를 관찰하였으며 그 중 10례에서 뇌척수액 바이러스배양검사를 위해 뇌척수액을 Hank's Balanced Solution, 0.5% Bovine serum albumin 과 항생제가 섞인 이동배지 (transport media)에 넣어 영하 70°C 보관 상태로 일본 'Special Reference Laboratory'(동경에 소재한 연구소)에 의뢰하여 시행하였고, 그 방법은 다음과 같았다.

Transport media에 담긴 뇌척수액을 Eagle MEM (Minimum Essential Media)와 5% FBS(Fetal Bovine Serum), Human Embryo (MCR-5), Monkey kidney (MA 104) cell line에 심고, 세포병변효과 (cytopathic effect, 이하 CPE로 약함)를 관찰하였고, 바이러스의 CPE가 있는 경우, 장관 바이러스 항혈청 (Enterovirus antiserum)으로 중화항체검사를 시행하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 발생빈도

관찰기간중 무균성 뇌막염 환아는 174명으로 연령 분포는 생후 1개월부터 15세까지 넓은 분포를 보였으며, 3세부터 6세사이가 87명으로 전체의 50%를 차지하였다. (Fig.1)

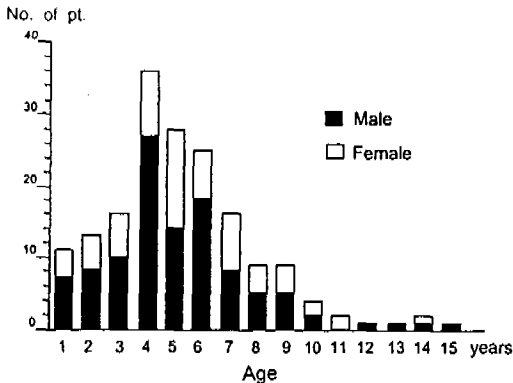


Fig 1. Age and Sex distribution

성별분포는 남아 108명, 여아 66명으로, 그 비율

은 1.6:1로 남아에서 많았다.

월별분포로는 5월이 15명, 6월 133명, 7월 26명이었다.

2. 증상 및 이학적 소견

임상증상 및 이학적 소견은 발열 100%, 구토 91%, 두통 79%, 경부강직 64% 순이었고 복통이 동반된 경우가 36%에서 있었다. 그 외 현미경적 혈뇨 및 방광염증세를 1%에서 보였다. (Table 1)

Table 1. Clinical Manifestations

Symptoms & Signs	Number of patients(N=174)	%
Fever	174	100
Vomiting	158	91
Headache	137	79
Neck stiffness	112	64
Abdominal pain	62	36
Cough	25	14
Anorexia	23	13
Sore throat	19	11
Irritability	13	7
Rhinorrhea	10	6
Diarrhea	5	3
Rash	5	3
Ocular pain	2	1
Seizure	1	0.6

3. 말초혈액 검사소견

말초혈액 백혈구수는 3,900-26,300/mm³으로 다양한 분포를 보였으며 평균 10,390±3,925/mm³이었다. 그 중 중성구는 51±19%, 임파구는 39±17%이었다.

적혈구 침강 속도는 평균 23.4±14.5mm/hr이고, CRP는 1.18±2.54mg/dL이었다.

(CRP 양성 :>0.8) (Table 2)

4. 뇌척수액 검사소견

뇌척수액 백혈구수는 7- 8,480/mm³, 평균 803±1,261/mm³으로 넓은 범위에 있었고 중성구는 평균 23±23%, 임파구는 평균 56±23%이었다.

Table 2. Peripheral Blood Findings

	n/N	%
WBC Count < 5,000 (/mm ³)	3/174	2
5,000 - 10,000	91/174	52
≥10,000	80/174	46
ESR (mm/hr)		
< 20	21/45	47
≥20	24/45	53
CRP		
Positive	16/61	26
Negative	45/61	74

n:number of patients, N:total number of tested patients

단백은 평균 31.9±29.6 mg/dL, 당은 평균 67.6±17.7mg/dL, 이었다.

Table 3. CSF Findings

WBC Count(/mm ³)	Number of patients(N=174)	%
< 50	33	19
50 - 100	24	14
101 - 500	52	30
501 - 1,000	19	11
> 1,000	46	26

5. 바이러스 검사

대상환아 174명 중, 임의로 추출한 10례에서 바이러스 배양검사를 시행하였고, 그 중 7례에서 장관 바이러스가 배양되었다. 장관 바이러스가 배양된 7례중 3례에서 계대배양을 거쳐 혈청형검사를 시행한 결과, 3례 모두에서 Echovirus 9이 분리되었다.

6. 임상경과

전체 환아에서 6개월이상의 추적관찰을 한 결과, 전례에서 후유증 없이 회복되었다.

IV. 고 찰

무균성 뇌막염은 뇌막의 염증 반응을 나타내는 질환으로 뇌척수액의 세포수 증가, 다양한 범위의 단백질량 증가 및 정상 범위의 당량을 보이고, 뇌척수액 도말

및 배양검사에서 세균이 나오지 않는 경우를 말한다. 이같은 무균성 뇌막염의 원인은 대부분 바이러스에 의한 것이며 그 중 장관바이러스가 85% 이상을 차지하고 있다.^{1,3}

장관바이러스는 Picornavirus genus에 속하는 RNA virus이다. 전세계적으로 분포되어있으며 온대지방에서는 따뜻한 계절에 높은 유행률을 가진다. 따라서 무균성 뇌막염도 장관바이러스의 유행시기인 여름과 가을에 유행을 보인다.^{1,2}

국내의 보고로는 류 등⁵과 지 등⁶ 등에 의하면 여름과 가을에 무균성 뇌막염의 발생빈도가 높다하였고 조 등⁷은 1990년에 대대적으로 유행하였던 Enterovirus 71에 의한 무균성 뇌막염이 4월과 7월사이에 주로 발병하였음을 보고하였다. 본 연구에서도 1993년 5월부터 7월사이에 무균성 뇌막염이 유행하여 앞의 연구들과 일치하였다.

장관바이러스에 의한 무균성 뇌막염의 호발연령은 1세에서 4세로 알려졌으며,⁴ 국내에서의 보고는 조 등²에 의하면 4-5세가 27.5%로, 박 등⁸도 1-5세가 55.4%로 가장 많다고 하였으며, 저자들의 이번 연구에서도 3-6세가 50%로 가장 많았다.

한편 장관바이러스는 분변 경구전염 (fecal to oral transmission)을 하므로 기저귀를 차고 있는 1세 미만의 영아가 흔한 전파원이 된다는 보고도 있는데 Chonmaitree 등⁹에 의하면 1983년부터 1987년까지 장관바이러스 무균성 뇌막염환아 중 1세미만이 69%, Wildin 등¹⁰에 의하면 1세 미만이 81%라고 하였으며, 국내에서는 저자 등¹¹이 1991년도에 무균성 뇌막염이 1세미만(67%)에서 호발했음을 보고한 바 있다.

무균성 뇌막염의 임상증상은 대개 급성경과를 밝으며, 고열, 두통, 경부강직, 구토 등의 뇌막자극 증세를 나타낸다.¹² 이번 유행에서도 대부분 고열과 두통, 구토를 보이며 특징적으로 복통이 동반된 경우가 많아 장관바이러스에 의한 감염을 짐작할 수 있었다.

혈액검사상으로 무균성 뇌막염과 세균성 뇌막염을 감별하기는 어려우며 Chonmaitree 등⁹은 백혈구수가 4,800-29,800/mm³을 보이면서 다핵구의 비율은 4-90% 임파구는 5-76%를 나타낸다고 하였다. 저자들의 경우도 백혈구수는 3,900-26,300/mm³으로 다양한 분포를 보였으며, 중성구는 51±19%, 임파구는 평균 39±17%로 나타났다.

바이러스성 감염에는 적혈구 침강속도가 증가되지 않는 경우가 대부분이나, 이번 유행에서 평균 23.4 ± 14.5 mm/hr로 양성인 경우가 26%이었다. 말초혈액 CRP도 평균 1.18 ± 2.54 로 양성인 경우는 26%이었다.

무균성 뇌막염에서 뇌척수액내 세포수는 수 개에서 수 천개/mm³일 수 있으나 중앙치는 100-500/mm³의 범위이며 초기에는 중성구가 우위를 차지하나 점차 단핵구가 증가하게 되며, 단백량은 정상이거나 경미하게 증가하며 당량은 대부분 정상이다.¹³ 저자들의 경우 뇌척수액 백혈구수는 $7-8,480$ /mm³으로 넓은 범위를 보였으며, 중성구는 평균 23%, 임파구는 평균 56%로 임파구가 높게 나타났다. 단백질은 평균 31.9 ± 29.6 mg/dL로 정상, 당은 평균 67.6 ± 17.7 mg/dL로 정상수준 이었다.

중추신경계 세균성 감염의 이환율과 사망률은 잘 알려져 있어서 무균성뇌막염과 빠른 감별을 요하며, 이를 위해 많은 검사법이 있으나, 가장 중요한 것은 바이러스의 분리이다.

무균성뇌막염의 80-90%를 차지하는 원인바이러스는 장관바이러스로 Picornavirus genus에 속하며, Picornavirus genus는 poliovirus, echovirus, coxsackievirus group A, coxsackievirus group B, new enterovirus 68-71, hepatitis A virus의 6군으로 구성되어 있다.⁴ 장관바이러스는 명칭에서 보여주듯이 소화기내에서 감염을 일으키고 번식한다. 또한 장관바이러스는 icosahedral symmetry의 단백질막을 가지는 단일나선 RNA 게놈으로 구성된 30 nm 분자로 구성되어 있다.

장관바이러스의 RNA는 양성 단일나선이어서, 바이러스 증식 주기의 messenger RNA로 작용한다. 이 messenger RNA는 바이러스의 모든 구조 단백질의 염기서열을 포함하는 다단백을 code한다. 모든 장관바이러스는 바이러스의 피막을 구성하는 전구단백의 분열에서 나온 4가지 단백을 code 한다. 이런 단백질은 radiolabeled infected cell의 추출물과 혈청형 특이혈청, 포도상구균 단백질 A간의 면역침전법으로 관찰할 수 있다.

바이러스의 증식을 일으킬 수 있는 세포계(cell line)는 많이 있으나, 모든 장관바이러스에 해당되는 조직배양 체계는 없다.

Primate epithelial cell은 장관바이러스가 많은 종류 증식할 수 있기에 일반적으로 사용된다. 바이러스를

조직배양하여 CPE를 보는 것은 24-48 시간 내에 30-40% 양성, 1주내에 90% 양성률을 보여 빠른 진단을 할 수 있다.^{9,10}

장관바이러스의 분리에 동물에 대한 병원성을 보는 방법이 있다. Coxsackievirus의 경우 조직배양에는 잘 자라지 않으나, mice에 감염을 시킨후 병변을 일으키는 조직부위에 따라 Coxsackievirus A,B를 감별할 수 있다.⁴

그러나 조직배양이나 동물접종 (animal inoculation)만으로는 장관바이러스에 의한 감염이라는 정도밖에 알 수 없어 subtype을 알기 위해서는 중화항체검사에 의한 혈청학적 방법을 이용해야 한다. 그러나 혈청형이 복잡하고 다양하여 실용적이지 못하다. 장관바이러스의 감염이 의심될 때 적어도 68혈청형에 대한 검사를 시행해야 하므로 실제 이용하기 어렵고 중화항체 검사법은 유행이 있을 때 유행지역에서 특이항체검사를 하여 바이러스를 분리하는데 유용하게 쓸 수 있다.

뇌척수액과 같은 임상검체로 부터 직접적으로 바이러스 항원을 검출하고자 하는 노력이 진행중이며, 수 시간내에 항원을 검사할 수 있는 방법이 있다면 이상적일 것이다. ELISA 나 Counterimmunoelectrophoresis에 의한 항원 검출을 하고 있으며, 이는 검체에 따라 양성율이 다르다. 대개 장관바이러스는 대변에서 혈액이나 뇌척수액보다 높은 TCID₅₀(50% tissue culture infective dose)을 나타내므로 대변에서 가장 잘 검출된다.⁴

현재까지의 바이러스 검출방법은 속도와 민감도면에서 실질적이지 못한 경우가 많다. 따라서 불필요한 일원을 하게된다거나 원인균이 세균 및 바이러스배양에서 증명되기까지 불필요한 항생제나 항바이러스제를 사용하기도 했다. 최근 중합효소 연쇄반응 (polymerase chain reaction)은 실험상에서 수 시간내에 5-6 log가량 핵산배열을 증폭시켜 바이러스감염을 증명할 수 있다. Robert 등¹⁴에 의하면 뇌척수액 바이러스배양 양성인 경우는 물론 장관바이러스감염이 의심되나, 배양 음성인 경우에서까지 중합효소 연쇄반응 양성으로 나와 더 민감하고 더 신속한 진단을 할 수 있다하였다.

장관바이러스 중 중추신경계감염을 잘 일으키는 바이러스로는 Coxsackie B 2-5, A9, A16, Echovirus 4, 6, 9, 11, 18, 30, Enterovirus 71등이 있으며,^{4,15} Wilfert 등⁴은 그 중 Echovirus 9이 가장 흔히 일으킨

다고 한다.

국내에서도 무균성뇌막염의 원인바이러스에 대한 보고들이 있었는데 1990년 조 등⁷은 Enterovirus 71, Echovirus 30에 의한 무균성뇌막염의 유행을 보고하였고, 1991년 저자 등¹¹은 3개월 미만의 환아에서 Coxsackie B5 에 의한 무균성뇌막염의 유행을 보고하였다. 1992년에는 뚜렷한 무균성뇌막염의 유행을 볼 수 없었으며, 1993년에는 전국적으로 5월부터 7월 사이에 무균성뇌막염의 유행이 있었고 이의 원인바이러스 규명을 위해 저자들은 일본의 Special Laboratory Reference에 뇌척수액을 의뢰하여 10배중 7배에서 장관바이러스를 배양하였고, 7배중 임의로 추출한 3례에서 계대배양을 거쳐 혈청형 검사를 시행하였고, 시행한 3례 모두에서 Echovirus 9이 분리되어, 이 기간중의 원인 바이러스로 생각되었다.

한편, 일본에서는 해마다 무균성뇌막염의 원인 바이러스에 대한 보고가 있어 왔는데 1989년부터 1991년 사이에는 Echovirus 30이 가장 많은 유행률을 보였으며, 1992년부터는 차차 Echovirus 9과 Echovirus 3가 많이 분리되어, 지형적으로 가까운 우리나라에서와 비슷한 분포를 나타내었다.¹⁶

무균성뇌막염은 대부분 후유증 없이 좋아지지만 1세 미만의 영아에서는 심각한 결과를 가져올 수 있는데, Lake 등¹⁷은 신생아에서 장관바이러스 감염시 사망률이 11%나 된다고 하였으며, Sells 등¹⁸은 비교군에 비해 두 위, 지능, 언어발달이 뒤진다고 하였다. 따라서 1세미만의 무균성뇌막염은 장기간의 추적관찰을 요한다.⁴ 저자들은 이번에 유행하였던 무균성뇌막염 환자들을 6개월이상 추적관찰하였는데, 전 레에서 후유증 없이 회복되었다.

무균성뇌막염에서 원인바이러스를 밝힘으로써 신속한 항생제 치료를 요하는 세균성 뇌막염과의 감별을 명확히 할 수 있으며, 불필요한 항생제 사용 및 입원기간을 줄일 수 있다. 바이러스학의 발전으로 최근 특수하고 민감한 단일클론성 항체와 같은 검사법이 나오고 있으며 이러한 진단방법의 발전은 무균성뇌막염에 대한 이해를 도울 것이며, 앞으로 치료제의 개발에도 도움을 줄 것으로 생각된다.

V. 결 론

저자들은 1993년 5월부터 7월 사이에 서울중앙병원에 입원하였던 무균성 뇌막염환아 174명을 대상으로 다음과 같은 결론을 내렸다.

- 1) 1993년 5월부터 7월 사이에 무균성뇌막염이 유행하였고, 연령별로는 3세부터 6세사이가 50%로 가장 많이 발병하였고, 남녀비는 1.6:1로 남아에서 많았다.
- 2) 임상증상은 발열, 구토, 두통이 대부분의 경우에 나타났고, 그 외 복통이 동반된 경우가 62례(36%)로 나타났으며, 전 레에서 후유증없이 회복되었다.
- 3) 뇌척수액 바이러스 배양검사를 시행한 10배중 7례에서 장관바이러스가 배양되었고, 그 중 혈청형 검사를 시행한 3례 모두에서 Echovirus 9이 분리되어, 이 기간 중 유행한 무균성뇌막염의 원인바이러스는 Echovirus 9으로 생각되었다.

참고문헌

1. Vaughan VC, Behrman RE: Nelson Textbook of Pediatrics, 14th ed. Philadelphia, WB saunders Co, 1991;664-666.
2. Feigin RD, Cherry JD: Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 2nd ed. Philadelphia, WB saunders Co, 1987;478-484.
3. Abraham M, Rudolph: Rudolph's Pediatrics, California, Prentice-Hall International Inc, 1991;1817-1818.
4. Wilfert CM, Lehrman SN: Enteroviruses and meningitis. *Pediatr inf dis* 1983;2(4):333-341.
5. 류승하, 박순복, 임백근, 김종수: 무균성뇌막염의 임상적 고찰, 소아과 1984;27:1176-1183.
6. 지동현, 이명익, 김순화, 손근찬: 무균성뇌막염의 임상 및 척수액 단백질에 대한 고찰. 소아과 1987;30:1107-1114.
7. 조은영, 강미구, 홍수중, 김기수, 박영서, 박인숙, 문형남, 홍창희: 1989-1990년 서울지역에 유행한 무균성 뇌막염에 대한 고찰. 소아과 1991;34:1565-1572.
8. 박강우, 최대영, 김성원: 1990년도 상반기에 부산지역에서 유행한 무균성 뇌막염의 임상적 고찰. 소아과 1991;34:1400-1408.
9. Chonmaitree T, Baldwin CD, Lucia HL: Role of vi-

- rology laboratory in diagnosis and management of patients with central nervous system disease. Clin microbiol rev 1989;2:1-14.
10. Wildin S, Chonmaitree T: The importance of the virology laboratory in the diagnosis and management of the viral meningitis. Am J Dis Child 1987;141:454-457.
 11. 박윤아, 조은영, 김기수, 박영서, 문형남, 홍창의: 1991년에 유행한 무균성 뇌막염 - 원인바이러스의 규명. 소아과 1993;36:506-511.
 12. Singer JI, Maur PR, Riley JD, Smith PB: Management of central nervous system infections during epidemic of enteroviral aseptic meningitis. J pediatr 1980;96:559-563.
 13. Ratzan KR: Viral meningitis. Med Clin North Am 1985;69:399-413.
 14. Rotbart HA: Diagnosis of enteroviral meningitis with the polymerase chain reaction. J Pediatr 1990;117:85-89.
 15. Ron Dagan, Jerri AJ, Marilyn AM: Association of clinical presentation, laboratory findings, and virus serotypes with presence of meningitis in hospitalized infants with enterovirus infection. J Pediatr 1988;113:975-978.
 16. Infectious agents surveillance center: Infectious agents surveillance report (Japanese), 1993;14:69-70.
 17. Lake AM, Lauer BA, Clark JC: Enterovirus infections in neonates. J Pediatr 1976;89:787-791
 18. Sells CJ, Carpenter RC, Ray CG: Sequelae of central nervous system enterovirus infections. N Eng J Med 1975;203:1-4.