

자가면역 간염과 관상동맥류를 동반한 만성활동성 Epstein-Barr Virus 감염 1예

충남대학교 의과대학 소아과학교실

김미진 · 이지정 · 박경수 · 김선영 · 길홍량

A Case of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection with Autoimmune Hepatitis and a Coronary Aneurysm

Mi Jin Kim, M.D., Ji Joung Lee, M.D., Kyoung Soo Park, M.D.,
Sun Young Kim, M.D. and Hong Ryang Kil, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Infectious mononucleosis caused by primary infection of Epstein-Barr virus (EBV) is a self-limiting lymphoproliferative disease, and shows concomitant clinical features such as pyrexia, anorexia, sore throat, cervical lymphadenopathy, liver dysfunction and hepatosplenomegaly. In rare cases, EBV establishes a latent infection in B lymphocytes and runs a chronic course and shows infectious mononucleosis-like symptoms repeatedly. This syndrome, named chronic active EBV infection, may trigger an autoimmune disease that mainly affects the liver and red blood cells, and carries a very poor prognosis. The cardiovascular complications of chronic active EBV infection are very rare and may be associated with coronary arterial disease. This case describes a 5-year-old boy, who developed chronic active EBV infection and was diagnosed as having autoimmune hepatitis with a coronary aneurysm. (*Korean J Hematol* 2006;41:311-316.)

Key Words: Chronic active EBV infection, Autoimmune hepatitis, Coronary aneurysm

서론

Epstein-Barr virus (EBV) 감염은 전 세계적으로 유병률이 높으며, 대부분의 사람들이 성인이 되면 EBV에 대한 항체를 가지게 된다. 소아기의 EBV 초회 감염은 대부분 증상이 없거나 일시적인 전염단핵구증의 증상을 보이며 자연적으로 호전되는 경우가 많지만, 드물게는 발열, 식욕부진, 인후통, 경부 림프절종대, 간비비

대 등 전염단핵구증의 증상들이 반복되어 만성화가 되기도 한다.^{1,2)} 이를 만성활동성 EBV 감염(chronic active EBV infection)이라고 하며, 자가면역 간염이 동반된 경우 예후는 매우 불량하여 몇 년 안에 혈액학적 또는 비혈액학적 원인으로 사망할 수 있다.^{3,4)} 또한 관상동맥 질환이 동반되는 만성활동성 EBV 감염은 드물게 보고되고 있는데, 가와사키병과의 연관성도 제시되고 있는 상태이며 증상이 없기 때문에 사망 후 부검 시 발견되는 경우도 있다.⁵⁻⁷⁾

접수 : 2006년 8월 28일, 수정 : 2006년 10월 17일
승인 : 2006년 10월 18일
교신저자 : 김선영, 대전광역시 중구 대사동 640번지
☎ 301-721, 충남대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 042-280-7252, Fax: 042-255-3158
E-mail: sunyoung@cnuh.co.kr

Correspondence to : Sun Young Kim, M.D.
Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungnam National University
640, Daeja-dong, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea
Tel: +82-42-280-7252, Fax: +82-42-255-3158
E-mail: sunyoung@cnuh.co.kr

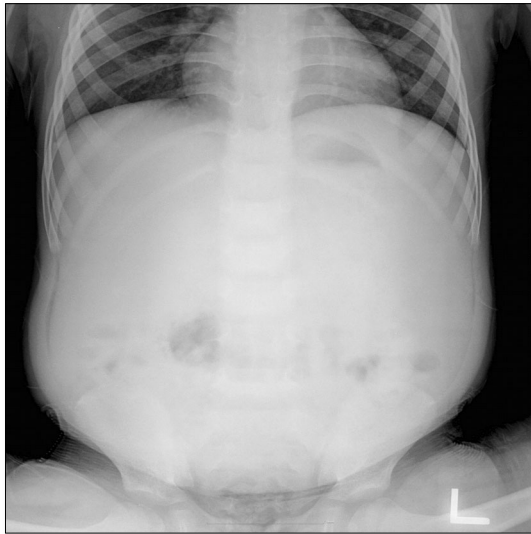


Fig. 1. Hepatosplenomegaly is noted in the simple abdomen radiography.

저자들은 항핵항체, 루푸스항응고인자, 항카디오리핀항체 등이 양성이면서 지속적인 간염 소견을 보였던 만성활동성 EBV 감염 환자에서 동반된 관상동맥류를 확인하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 이○○, 5세, 남아

주 소: 지속되는 발열, 경부 림프절종대, 간비비대
가족력: 특이 사항 없음.

과거력: 생후 12개월에 전염단핵구증 진단받고 입원 치료 받았으며, 그 이후부터 경부 림프절종대와 간비비대가 지속되었고 저색소성 소구성빈혈도 교정되지 않았다. 발열과 함께 aspartate transaminase (AST)와 alanine aminotransferase (ALT) 수치가 상승하면서 호중구감소증, 혈소판감소증과 함께 림프절종대, 간비비대가 심해지는 경우가 4세까지 5차례 있어 그때마다 입원 치료 받았으며 그 중 세 차례는 면역글로불린을 투여 받은 후 증상 호전을 보였고 경부 림프절종대가 너무 심하여 호흡 곤란을 보이는 경우에는 스테로이드를 복용하였다.

4세에 내원 전일부터 38.4°C까지 오르는 발열을 주소로 입원하여 시행한 말초혈액검사상 혈색소 9.3g/dL, MCV 55.1fL, MCH 17.3pg, MCHC 31.4g/dL, 백혈구

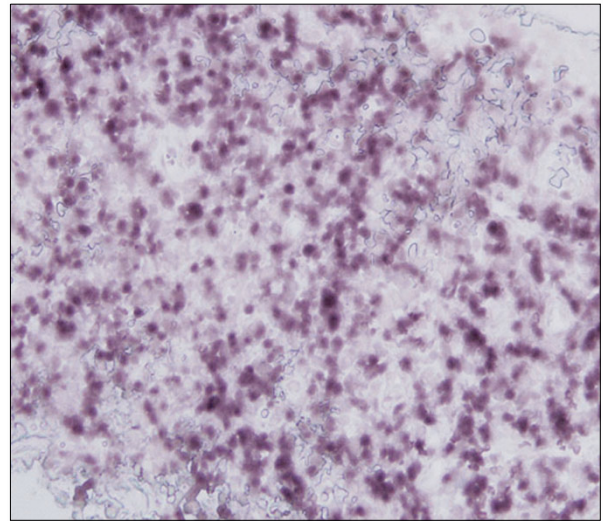


Fig. 2. EBV was observed in many lymphocytes by in situ hybridization in the cervical lymph node (dark stained cells) (immunochemicalhistostaining, $\times 400$).

5,670/mm³ (호중구 59%, 림프구 33%, 단핵구 6%, 호산구 1%, 비전형림프구 1%), 혈소판 218,000/mm³이었고, 직접/간접 Coombs' 검사는 모두 음성이었으며 말초혈액 도말검사상 저색소성 소적혈구 형태를 보였다. 혈액화학검사상 AST/ALT 117/65IU/L, 총 빌리루빈 0.40 mg/dL, LDH 712IU/L이었고, C-반응성 단백질은 0.37 mg/dL, 혈청 철은 166 μ g/dL, 총철결합능은 348 μ g/dL이었고, ferritin은 17.5ng/dL이었다. IgG/IgA/IgM 은 각각 788/52/293mg/dL이었으며, HBs Ag/Ab, HAV IgM, HCV Ab는 모두 음성이었다. EBV IgG, EA (early antigen) IgG, EBNA (EBV nuclear antigen) IgG는 양성이었으며, 자가 항체 중에서 항핵항체, 루푸스항응고인자, 항카디오리핀항체가 양성이었다. 흉부 단순 방사선검사에서는 특이 소견 없었으며 복부 단순 방사선검사에서는 간비비대 소견을 보이고 있었다(Fig. 1). 골수 검사에서는 혈구탐식성림프조직구증의 소견은 보이지 않았으며 적혈구계열이 감소되어 있었다. 경부 림프절 조직검사에서는 림프구증식증과 불규칙한 모양의 과증식성 여포가 관찰되었으며 많은 수의 림프구들에서 in situ hybridization 방법으로 EBV 감염을 증명할 수 있었다(Fig. 2). 혈액, 골수, 경부 림프절에서 EBV PCR (polymerase chain reaction)은 양성이었으며 흉부, 복부, 경부 전산화 단층촬영에서 다발성 림프절종대 소견이 관찰되었다(Fig. 3). 성염색체연관림프증식증후

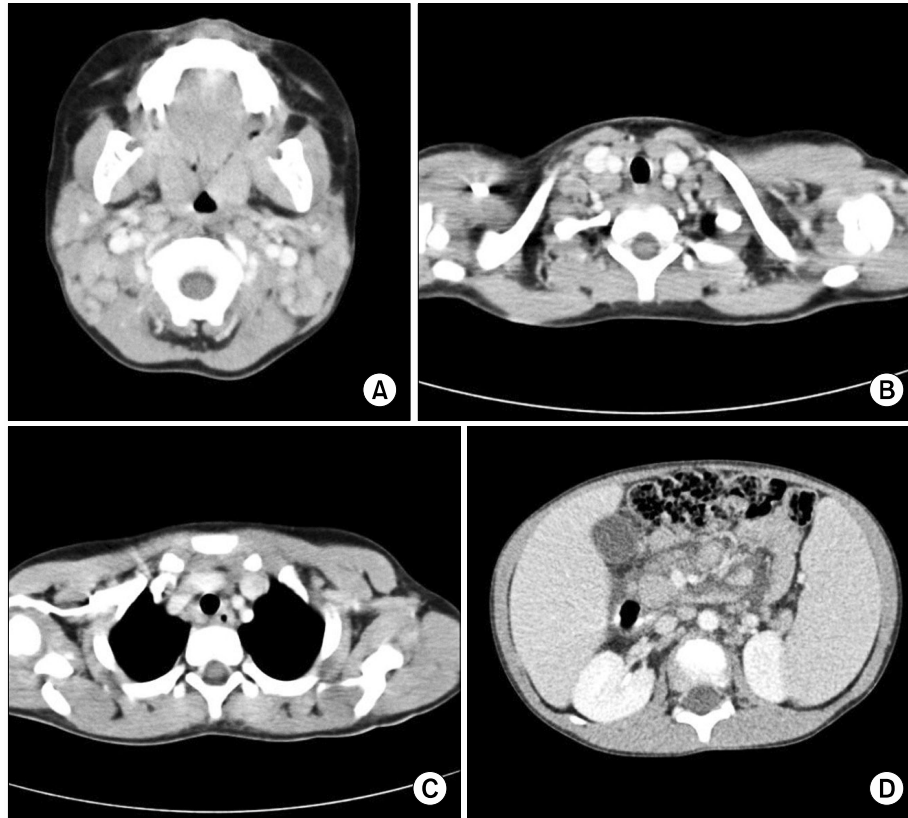


Fig. 3. Multiple conglomerated lymph nodes are found around both upper internal jugular, mid jugular, lower jugular, posterior triangular, submandibular and submental area (A), supraclavicular area (B), Rt. subcarina, paraesophageal area (C), abdominal aorta, inferior vena cava, celiac axis and mesenteric roots (D).

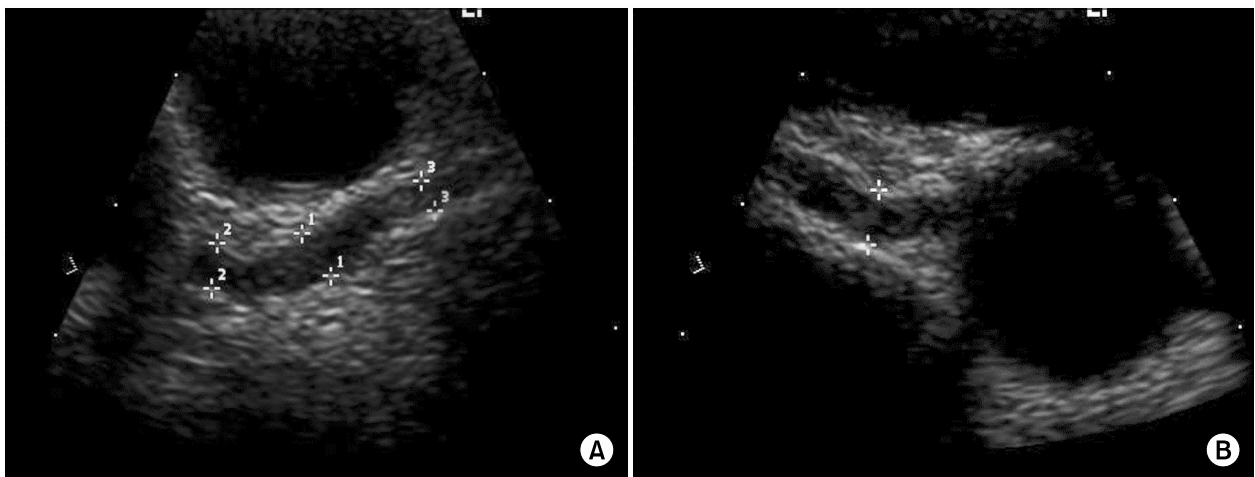


Fig. 4. Echocardiogram revealed normal left ventricular size and contractility without any regional wall motion abnormalities. The aneurysm in the proximal left anterior descending artery (LAD) measured 4.6mm (A) and the one in the proximal right coronary artery (RCA) measured 5.7mm (B).

군과 감별하기 위해 시행한 SLAM (signaling lymphocyte activation molecule)-associated protein (SAP) 유전자 검사에서는 특이 소견 없었다. 환아는 면역글로불

린 투여 후 호전되어 8병일에 퇴원하였다.

현병력: 환아는 내원 전일 38.4°C까지 오르는 발열을 주소로 내원하였으며, 경부 림프절종대와 간비비대가

심해진 소견 보여 입원하였다.

진찰소견: 입원 당시 혈압 127/91mmHg, 체온 37.3°C, 맥박수 136회/분, 호흡수 28회/분이었다. 몸무게는 16.8 kg (25~50 percentile), 키 98.6cm (10~25 percentile), 머리둘레 51cm (50~75 percentile)이었고 계통 문진상 환아는 전반적으로 기운이 없어 보였으며 간헐적인 발열과 식욕부진이 있었다. 이학적 소견상 인후부 발적이나 편도비대는 없었고 양쪽 경부에 다발성의 림프절 종대가 있었으며, 고정되어 있고 압통은 없었다. 흉곽은 대칭적 팽창을 보였으며 폐음은 깨끗하였고 심음은 규칙적이었다. 복부는 부드러웠으며 간과 비장이 각각 4횡지, 3횡지로 촉진되었으며 만저지는 서혜부 림프절은 없었다.

검사소견: 환아는 내원 당시 말초혈액검사에서 혈색소 10.4g/dL, MCV 57.7fL, MCH 17.9pg, MCHC 31.0g/dL, 백혈구 4,650/mm³ (호중구 70%, 림프구 22%, 단핵구 6%, 호산구 1%, 호염기구 1%), 혈소판 205,000/mm³ 이었고, 화학검사상 AST/ALT 84/50IU/L, 총 빌리루빈 0.27mg/dL, LDH 762IU/L, ferritin 57.8ng/mL, 중성지방 190mg/dL이었다. C-반응성 단백질은 0.95mg/dL이고 EBV IgG, EA IgG, EBNA IgG, EBV PCR은 양성이었다. 조혈모세포이식을 준비하기 위하여 시행한 심장 초음파 검사에서 좌우 관상동맥이 각각 4.6mm, 5.7mm로 늘어난 소견이 관찰되었으며(Fig. 4), 심전도와 흉부 방사선검사에서 특이소견은 없었다.

치료 및 경과: 면역글로불린 2g/kg를 투여하였고 관상동맥류에 대한 치료로 아스피린과 Clopidogrel을 복용 중이며 발열은 입원 5병일에 소실되었고 림프절종대와 간비비대는 지속되는 상태로 완치를 위해 저강도 전처치 제대혈 조혈모세포이식을 시행하였으며 현재 31병일로 이식연관 합병증이나 급성 이식편대숙주병 없이 간비비대도 호전된 상태로 세포수 회복 중이다.

고 찰

EBV는 Herpes virus에 속하며, 초회 감염에 의해 전염단핵구증이 발병할 수 있는데 이는 자연 소실되는 림프증식성질환으로, 발열, 인두염, 피부발진, 경부 림프절종대와 간비비대가 올 수 있다.^{1,2)} 드문 경우로 EBV가 B 림프구에 잠복 감염되어 만성화되고, 반복적

인 전염단핵구증의 증상이 나타나기도 하는데 이를 만성활동성 EBV 감염이라 한다.^{1,2)}

EBV는 비말로 전파되며 인후두에서 EBV가 직접 B 림프구에 감염되고, EBV에 감염된 B 림프구는 증식하게 된다. EBV는 급성 감염 시 B 림프구의 다클론성 활성화와 수반하여 일어나고, 항체들이 숙주세포와 바이러스 단백질 모두에 대해 생성된다. 그리고 만성활동성 EBV 감염으로의 진행에는 억제 T 세포, 자연세포 독성세포와 세포독성 T 세포들이 관여하게 되는데 이 T 세포들이 EBV에 감염된 B 세포의 증식을 조절하는 역할을 한다.^{2,8)}

EBV와 연관되어 10~15%에서 간비대가 오며, 간 효소의 상승은 80% 이상에서 발병 2~3주경에 나타나 발병 5주경에 정상으로 되는데 이 중 약 5~25%에서는 혈청 빌리루빈 수치도 상승한다.^{1,2,9)} 만성활동성 EBV 감염이 간에 영향을 미치는 경우 비특이적 간염에서 간경화까지 다양한 임상 양상으로 나타날 수 있는데,¹⁾ 자가면역 간염과의 연관성에 대해서 Vento 등¹⁰⁾은 억제/유발 T 세포의 유전적 결함이 있는 환자에서 EBV에 감염된 B 세포가 간세포에 표현되어 있는 asialoglycoprotein 수용체에 항체를 생성하여 간염이 유발된다고 보고한 바 있다. 만성활동성 EBV 감염과 연관된 자가면역 간염의 경우 스테로이드 치료로 수 년간은 일시적인 회복을 보일 수 있으나, 예후가 매우 불량하여 결국에는 몇 년 안에 혈액학적 또는 비혈액학적 원인에 의해 사망할 가능성이 매우 높다.^{3,4)} 환아의 경우 EBV IgG, EA IgG, EBNA IgG, EBV PCR이 지속적으로 양성이면서 전염단핵구증의 증상이 악화되는 경우 면역글로불린과 스테로이드를 사용하면 증상이 호전되는 것을 관찰할 수 있었으며 완치를 위해 조혈모세포이식을 준비하던 중 시행한 심장 초음파에서 우연히 관상동맥류를 발견하게 되었다.

만성활동성 EBV 감염으로 인한 심장이나 폐에 대한 합병증은 1993년 Kikuta 등⁷⁾이 처음 보고하였는데, 관상동맥류를 동반한 만성활동성 EBV 감염 환자에서 심근과 대동맥 조직에서 EBV 유전자를 중합효소연쇄반응법으로 증명하였다. 이후 부검상에서 거대 관상동맥류와 대동맥류가 보고되고 양측성 관상동맥류도 발견됨으로써 관상동맥류는 만성활동성 EBV 감염의 증상들 중 하나로 생각되고 있다.^{6,7)} 또한 만성활동성 EBV 감염으로 인해 사망하는 환자의 경우 그 사인이 심부

전, 신부전, 림프증식성질환의 순으로 나타나고 있으며, 심혈관계 합병증은 15세 이전에 발생하는 경우가 대부분으로 이에 대한 주의가 필요하다.^{5,6)} 만성활동성 EBV 감염과 연관된 관상동맥류의 병인은 아직 정확히 밝혀진 바는 없으나 EBV에 감염된 림프구에 의한 작용으로 추정한다.⁶⁾

관상동맥류가 있는 경우 소아에서는 가와사키병과 감별을 해야 하는데, EBV와 가와사키병 또는 관상동맥류와의 연관성은 명확히 밝혀져 있지 않다. 가와사키병 환자의 약 50%에서 EBV가 양성이지만 EBV 양성이라고 해서 가와사키병을 의심할 수는 없다. 그러나 가와사키병 환자에서 EBV capsid 항원에 대한 항체가 양성에서 완전히 음성으로 되는 과정이 보고된 바 있어 EBV에 의한 초회 감염의 아형일 가능성이 제시된 바는 있다.¹¹⁾ 본 증례의 환아는 지속적인 림프절종대와 간비비대, 저색소성 소구성빈혈을 생후 12개월 이후 지속적으로 보이면서 증상의 악화가 반복되어 왔던 경우로 가와사키병과는 구별되는 임상 증상을 보여왔고 관상동맥류는 심장과 연관된 증상이 없이 우연히 발견되었으며 추적 관찰 중이다.

만성활동성 EBV 감염의 치료는 정립되어 있지 않지만, 자가면역 간염, 용혈성빈혈 등과 같은 중증 질환을 동반한 EBV 감염은 면역억제 요법이 제시되고 있으며, 초기에 스테로이드와 Azathioprine 등의 면역억제제를 사용하면 경과를 향상시킬 수 있는 것으로 보고되고 있다.^{12,13)} 그러나 면역억제 요법은 일시적인 증상 완화만 시킬 수 있을 뿐이며, 반복적인 재발이 많아 최근에는 조혈모세포이식이 완치를 위한 치료법으로 제시되고 있다.^{14,15)} 조혈모세포이식을 시행함으로써 EBV의 박멸과 함께 면역학적인 재구성을 이룰 수 있으며, 공여자로부터 얻은 면역 체계는 EBV에 대한 정상적인 면역 반응을 보이게 할 수 있기 때문이다.¹⁵⁾

만성활동성 EBV 감염 시 자가항체에 대한 검사가 필요하고, 정기적인 심초음파를 시행하여 관상동맥 질환을 조기 발견하는 것이 중요하며 완치를 위해서는 조혈모세포이식을 고려해야 할 것이다.

요 약

EBV 초회 감염에 의해 전염단핵구증이 발병할 수 있는데 이는 자연 소실되는 림프증식성질환으로, 발

열, 인두염, 피부발진, 경부 림프절종대와 간비비대가 올 수 있다. 드문 경우로 EBV가 B 림프구에 잠복 감염되어 만성화되고, 반복적인 전염단핵구증의 증상이 나타나기도 하는데 이를 만성활동성 EBV 감염이라 한다. 만성활동성 EBV 감염은 자가면역 질환과 연관되기도 하는데 주로 간과 적혈구에 영향을 줄 수 있으며 이러한 경우 예후가 불량하다. 만성활동성 EBV 감염과 연관된 심폐질환은 아주 드문데 관상동맥을 침범하는 경우가 보고되고 있다.

저자들은 자가면역 간염과 관상동맥류가 동반된 만성활동성 EBV 감염 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Cho HS, Kim IS, Park HC, Ahn MJ, Lee YY, Park CK. A case of severe chronic active Epstein-Barr virus infection with T-cell lymphoproliferative disorder. *Korean J Intern Med* 2004;19:124-7.
- 2) Cohen JL. Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 2000;343:481-92.
- 3) Jones JF, Shurin S, Abramowsky C, et al. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 1988;318:733-41.
- 4) Kawa-Ha K, Ishihara S, Ninomiya T, et al. CD3-negative lymphoproliferative disease of granular lymphocytes containing Epstein-Barr viral DNA. *J Clin Invest* 1989;84:51-5.
- 5) Nakagawa A, Ito M, Iwaki T, Yatabe Y, Asai J, Hayashi K. Chronic active Epstein-Barr virus infection with giant coronary aneurysms. *Am J Clin Pathol* 1996;105:733-6.
- 6) Murakami K, Ohsawa M, Hu SX, Kanno H, Aozasa K, Nose M. Large-vessel arteritis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Arthritis Rheum* 1998;41:369-73.
- 7) Kikuta H, Sakiyama Y, Matsumoto S, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA in cardiac and aortic tissues from chronic, active Epstein-Barr virus infection associated with Kawasaki disease-like coronary artery aneurysms. *J Pediatr* 1993;123:90-2.
- 8) Hsiao CC. Epstein-Barr virus associated with immune thrombocytopenic purpura in childhood: a retrospective study. *J Pediatr Child Health* 2000;36:445-8.
- 9) Nickerson C, Luthra H, David C. Antigenic mimicry and autoimmune disease. *Int Rev Immunol* 1991;7:

205-24.

- 10) Vento S, Guella L, Mirandola F, et al. Epstein-Barr virus as a trigger autoimmune hepatitis in susceptible individuals. *Lancet* 1995;346:608-9.
 - 11) Kikuta H, Mizuno F, Osato T, et al. Kawasaki disease and unusual primary infection with Epstein-Barr virus. *Pediatrics* 1984;73:413-4.
 - 12) Bernard O, Hadchouel M, Scotto J, Odievre M, Alagille D. Severe giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood. *J Pediatr* 1981; 99:704-11.
 - 13) Melendez HV, Rela M, Baker AJ, et al. Liver transplant for giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia. *Arch Dis Child* 1997;77:249-51.
 - 14) Taketani T, Kikuchi A, Inatomi J, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection (CAEBV) successfully treated with allogenic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29:531-3.
 - 15) Fujii N, Takenaka K, Hiraki A, et al. Allogenic peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of chronic Epstein-Barr virus infection. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:805-8.
-