

외음부 병변이 없는 산모에서 발생한 제 2형 단순 포진 바이러스 뇌염 1예

단국대학교 의과대학 산부인과학교실
강 윤 단

A Case of Maternal Herpes Simplex Virus Type 2 Encephalitis without Genital Skin Lesion

Yun Dan Kang, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Herpes simplex encephalitis is the most common form of encephalitis, but herpes simplex virus type 2 (HSV-2) encephalitis is very rare during pregnancy. In immunocompetent patients, HSV-2 encephalitis is usually mild. With early diagnosis and prompt initiation of antiviral treatment, as well as enhanced neurocritical care, a favorable outcome can be expected in both mother and neonate. We report a rare case of maternal HSV-2 encephalitis diagnosed by polymerase chain reaction following appendectomy. The woman had no symptomatic genital lesion, and the infant was not infected.

Key Words: Herpes simplex virus, Encephalitis, Pregnancy

단순 포진 바이러스(herpes simplex virus, HSV)는 1형(HSV-1)과 2형(HSV-2)의 두 가지가 있으며, 감염이 시작된 부위, 숙주의 면역상태, 일차 감염인지 반복 감염인지에 따라 다양한 양상으로 나타난다. 단순 포진 바이러스 뇌염은 인간에게서 발생하는 뇌염 중 가장 흔한 것으로 알려져 있으나, 치료하지 않을 경우 높은 사망률을 보이는 치명적인 질병이다.¹ 주로 HSV-1에 의해서 발생하며, 전격성 괴사성 수막뇌염을 유발한다. 그러나 면역 기능이 정상인 경우 HSV-2에 의한 뇌염은 대개의 경우 경한 증상을 나타

낸다. 하지만 특히 임신 중 단순 포진 바이러스 뇌염은 특히 매우 드문 질환으로, 1986년 이후부터 단 7례의 증례 보고를 찾아볼 수 있었다.²

저자들은 외음부 피부 병변이 없는 임신 28주 산모에서 급성 충수돌기염으로 충수돌기 절제술 시행 후 발생한 제 2형 단순 포진 바이러스 뇌염 1례를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 홍 ○ 영, 24세

주소: 하북부 통증 및 오심, 구토

산과력: 0-0-0-0

월경력: 월경주기는 28일로 규칙적이었고 월경양은 보통이었다.

가족력 및 과거력: 외음부 피부 병변의 과거력 없었으며, 그 외 특이사항 없었다.

Received: 8 April 2015

Revised: 19 June 2015

Accepted: 19 June 2015

Correspondence to: Yun Dan Kang, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Dankook University College of Medicine, Anseo-dong San 16-5, Cheonan-si, Chungcheongnam-do 330-715, Korea

Tel: +82-41-550-3792, Fax: +82-41-556-3878

E-mail: yundan76@dankook.ac.kr

Copyright© 2015 by The Korean Society of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.
The Korean Journal of Perinatology · pISSN 1229-2605 eISSN 2289-0432 · e-kjp.org

현병력: 상기 환자는 임신 확인 후 개인 산부인과에서 정기적인 산전 진찰을 받던 중, 임신 28주에 하복부 통증 및 오심, 구토를 주소로 응급실 방문하였으며, 신체 검진상 급성 충수돌기염 진단 하에 충수돌기 절제술을 시행받았다. 수술 다음 날 갑자기 발생한 39℃의 열과 심한 두통으로 타이레놀을 복용하였으나 증상 호전되지 않았고, 안구통 및 졸려하는 증상 있어 신경과 협진 후 신경학적 검사 및 뇌척수액 검사를 시행하였다.

이학적 소견 및 검사 소견: 산모는 체중 62.5 kg, 혈압 110/60 mmHg, 맥박 86회/분, 호흡 20회/분, 체온 37.2℃ 이었고 전신상태는 양호했으며, 청진에서 심장과 폐에 이상 소견은 없었다. 태아 심음은 146회/분으로 산모의 왼쪽 하복부에서 규칙적으로 청취되었고 자궁수축은 없었다. 응급실 내원 시 혈액 검사에서 백혈구 12,800/mm³, 혈색소

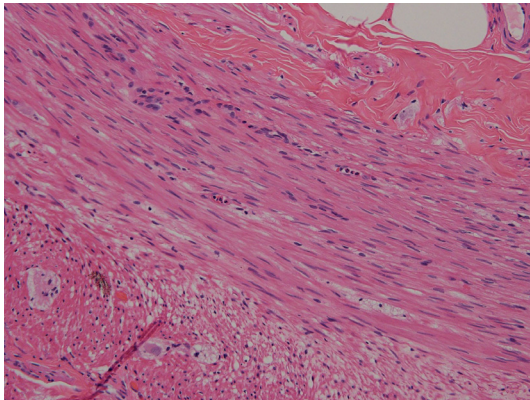


Fig. 1. Section of the appendix shows a few neutrophils in muscularis propria (H&E, ×200).

12.2 g/dL, 혈소판 313,000/mm³ 이었고, 요검사, 출혈 및 혈액응고검사, 간기능검사, 신기능검사, 심전도, 흉부 방사선 검사 등은 모두 정상 소견이었다. B형 간염 항원·항체 검사와 매독검사는 음성하였고, 혈액형은 Rh(+) AB형이었다. 신체 검진상 우측 하복부 압통 및 반발성 압통이 관찰되었다. 복부 초음파를 시행하였으며 장내 가스 및 커진 자궁으로 인해 명확한 충수돌기는 확인되지 않았고, 우측 부대장홈(paracolic gutter) 및 간콩팔 오목(hepatorenal space)에 액체 집적(fluid collection)도 관찰되지 않았다. 산모의 증상이 심해 수술을 결정하였으며 추후 조직병리 검사상 충수돌기염으로 확인되었다(Fig. 1). 급성 충수돌기 절제술 시행 후 다음날 39℃ 열과 두통을 호소하여 타이레놀을 2차례 복용하였으나 증상 호전되지 않았고, 이후에는 안구통 및 졸려하는 증상 있어 신경과 협진을 진행하였다. 신경학적 검사에서 의식은 다소 졸려 하였으며 모든 명령 수행은 가능하였지만 반응속도가 늦었다. 시간, 장소, 사람에 대한 지남력 및 기억력 모두 정상이었으나 역시 각성 상태 유도 후 가능하였다. 동공 반사 및 각막 반사, 전정 안구 반사는 정상이었으며, 근력 및 사지 감각, 심건 반사도 정상하였고, 호프만 징후와 바빈스키 징후는 없었다. 뇌척수액 검사에서 백혈구는 207/uL (lymphocyte 74%), 적혈구는 1/uL, 당은 53 mg/dL, 단백은 54 mg/dL였고, 호기 세균 배양 검사 결과는 음성이었고, 바이러스 중합효소 연쇄 반응 검사(polymerase chain reaction, PCR)를 시행하였다. 뇌 조영 증강 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)에서는 정상 소견을 보였다(Fig. 2).

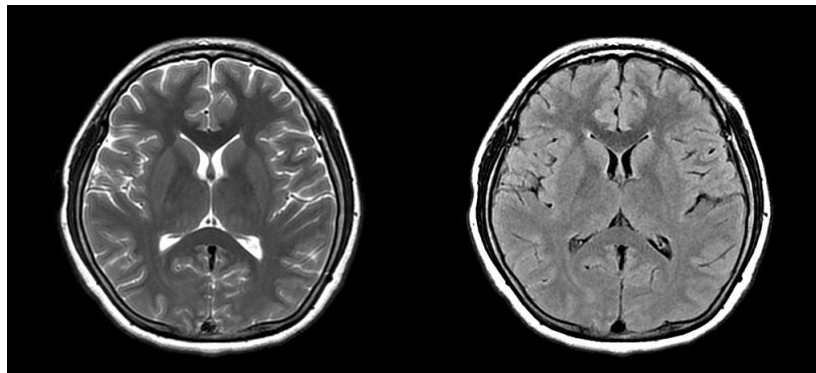


Fig. 2. Brain MRI scans of a patient with HSV-2 encephalitis during pregnancy. It was within normal limit.

산부인과 검진상에서는 생식기 외음부의 피부 병변은 관찰되지 않았으며, 조기 양막 파수도 없었다. 태아 심박수도 산모의 왼쪽 하복부에서 150회/min로 규칙적으로 청취되었다.

치료 및 경과: 뇌척수액 검사를 토대로 바이러스성 뇌수막염을 의심하여 즉시 acyclovir (10 mg/kg every three times daily) 투여하였고, 수 일 이내 두통 및 열 등의 증상 호전을 보였으며 의식도 명료해졌다. Acyclovir 투여 중 뇌척수액 내 HSV-2가 양성으로 확인되어 2주간 투여 후 특별한 신경학적 합병증 없이 퇴원하였다.

분만 및 신생아 소견: 산모는 퇴원 후 규칙적인 산전 진찰을 받았으며 임신 37주 시행한 질분비물 HSV PCR 검사상 음성이며 피부 병변이 없어 질식 분만을 하기로 결정하였다. 임신 38주 5일에 양막 파수되어 입원하여 유도 분만을 시행하였으며 여아 3.0 kg, 아프가 점수 1분 8점, 5분 9점으로 분만하였다. 신생아는 신체 검진상 이상 소견 없었으며 혈청 HSV IgM 검사를 시행하였고, 음성으로 확인되어 특이 소견 없이 퇴원하였다.

고 찰

급성 중추 신경계 감염을 일으키는데 관여되는 바이러스는 100여종이 넘게 알려져 있는데, 이 중 미국에서는 단순 포진 바이러스 1형이 급성 뇌염의 원인 중 10-20% 가량을 차지하여 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.³ 그러나 1형과 2형은 각각 다른 신경학적 증상을 나타내는데, 특히 2형의 경우는 일반적으로 면역력에 이상이 없는 경우 자기제한적 무균 수막염(self-limiting aseptic meningitis like illness)의 형태로 나타나며 재발성 뇌수막염을 보이기도 한다.⁴

HSV 뇌염은 임신 중 매우 드문 질환이다. Dupuis 등이 2건의 증례를 보고하면서 이전에 보고된 13건의 고찰을 보고하였는데, PCR로 HSV-1이 5건이 확인되었으며, HSV-2는 단 1례에서만 확인되었고 나머지 9례에서는 그 형이 확인되지 않았고 산모 사망 후 부검을 통해 단순 포진 바이러스 뇌염을 확인하였다.⁵ 또한 분만 후에도 단순 포진 바이러스 뇌염이 발생할 수 있는데, 제왕절개술 후 발생한

HSV-2 뇌염에 대한 보고가 있었다.⁶

HSV 뇌염의 진단은 바이러스 배양이 표준 검사로, 바이러스 분리나 PCR 을 통한 DNA 바이러스의 검출에 의해 확진 할 수 있고, 혈청 HSV IgM은 신뢰할 수 없으며, IgG가 급성기에 비해 회복기에 4배 이상 증가하면 후향적으로 진단에 이용할 수 있다. 특히 HSV 뇌염에서는 뇌척수액의 PCR 검사가 가장 신뢰할 수 있는 진단 검사법이다.⁷ 본 증례에서도 PCR을 이용해 감염을 확진 할 수 있었다. 하지만 검사결과 확인에 일반적으로 3-10일이 소요되므로 초기에 임상 양상과 뇌척수액 검사 분석으로 우선 HSV 뇌염을 의심하는 것이 중요하다.

임신 중 바이러스 감염은 산모 및 태아에 위중한 해를 끼칠 수 있으나, 임신 중 HSV 뇌염은 매우 드물게 발생하여 초기 진단을 틀릴 확률이 매우 높다. Dupuis 등이 보고한 바에 의하면 임신 중 HSV 뇌염 13건 모두 임신 16주 이후에 발생하였고, 이 중 9건은 임신 28주 이후에 발병한 것으로 보고하여 임신 2삼분기 후반 및 3삼분기 초반에 주로 발생하였으며,⁵ 이 시기에 감염이 발생한 경우 자궁 내 태아 발육 지연, 자궁 내 태아 사망, 조기진통 및 조산과 연관될 수 있다.⁸ 임신 1삼분기에 발생한 HSV 뇌염은 단 1례에서만 찾아볼 수 있었는데 임신 7주에 HSV 뇌염이 발생하여 치료적 유산을 시행하였다.⁹

HSV-2 뇌염은 뇌에 광범위하게 나타나 HSV-1 뇌염의 국소적인 병변과 다르며, 영상의학적 검사는 보조적으로 활용될 수 있다.¹⁰ HSV-2 뇌염 초기에는 초음파나 컴퓨터 단층 촬영(computed tomography), 고식적 MRI 에서는 정상 소견을 보일 수 있으나 확산 강조 영상(diffusion-weighted) MRI 에서는 좀 더 빠르고 정확하게 파악할 수 있어 초기에 유용하게 사용할 수 있다.¹¹ 본 증례 역시 초기의 고식적인 MRI 에서는 특이 소견이 관찰되지 않았다.

성인에서 HSV 뇌염의 치료는 감염이 의심되거나 확진되면 acyclovir (10 mg/kg, 매 8시간마다)를 정주로 초기에 시작하여 면역력이 정상인 경우에는 14일을 유지하는 것이 좋다.¹² 임신중 사용한 acyclovir의 약물동력학(pharmacokinetics)은 비교적 잘 알려져 있는데 만삭시 사용한 경우 혈청 acyclovir의 농도는 산모와 태아가 비슷하나 양수 내 농도는 혈청 농도의 4배까지 농축될 수 있다.¹³ 본 증

례에서도 바이러스성 뇌염 의심 하에 발열 후 2일째인 비교적 초기에 acyclovir를 투여하였으며 산모, 신생아 모두 특별한 신경학적 후유증은 남기지 않았다.

HSV 뇌염의 임상적 징후는 주로 생식기 헤르페스성 병변을 가진 환자에서 주로 나타나며 남성보다 여성에서 더 많이 나타난다.¹⁴ 하지만 임상적으로 생식기 피부 병변이 없었던 환자에서도 HSV 뇌염이 보고된 바 있으며,¹⁵ 본 증례에서도 HSV-2 뇌염 발생 당시와 분만 당시에 생식기 피부 병변은 관찰되지 않았다. HSV-2 뇌염에서의 감염 경로(neuronal 또한 hematogenous)는 논쟁의 여지가 있긴 하지만,^{14, 16} HSV-2 뇌염 환자의 85%에서 생식기 헤르페스성 피부병변이 있는 것으로 알려져 있다.⁴

임신 중 HSV 뇌염이 발병했을 때 산모 및 신생아의 예후에 대해서는 잘 알려진 바는 없으나, Dupis 등⁵에 의하면 1980년 이전에 발병한 6명의 산모 및 신생아에서는 산모의 경우 모두 사망하였고 신생아는 단 1명에서만 생존하였다. 그러나 1980년 이후 발생한 9명의 산모 및 신생아에서는 단 1명의 산모만 사망하였고 신생아 모두 생존하였다고 보고 하였다. 이를 통해 볼 때 바이러스성 뇌염을 초기에 의심하여 빠른 치료를 하는 것이 산모 및 신생아 예후에 매우 중요함을 알 수 있다.

저자들은 충수돌기 절제술 시행 후 외음부 병변이 확인되지 않은 산모에서 바이러스 뇌염 소견을 보여 초기에 항바이러스제 치료를 하여, 질식 분만 후 산모, 신생아 모두 신경학적 후유증은 남기지 않은 임신 중 HSV-2 뇌염 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

References

- Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990;323:242-50.
- Sellner J, Buonomano R, Nedeltchev K, Findling O, Schroth G, Surbek DV, et al. A case of maternal herpes simplex virus encephalitis during late pregnancy *Nat Clin Pract Neurol* 2009;5:51-6.
- Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 2002;359:507-13.
- Bergström T, Vahlne A, Alestig K, Jeansson S, Forsgren M, Lycke E. Primary and recurrent herpes simplex virus type 2-induced meningitis. *J Infect Dis* 1990;162:322-30.
- Dupuis O, Audibert F, Fernandez H, Frydman R. Herpes simplex virus encephalitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:810-2.
- Godet C, Beby-Defaux A, Agius G, Pourrat O, Robert R. Maternal Herpes simplex virus type 2 encephalitis following Cesarean section. *J Infect* 2003;47:174-5.
- Kennedy PG, Steiner I. Recent issues in herpes simplex encephalitis. *J Neurovirol* 2013;19:346-50.
- Malkin JE, Beumont MG. Herpes simplex virus infection in pregnancy. *Herpes* 1999;6:50-4.
- Gunduz AI, Beskardes AF, Kutlu A, Ozkara C, Karaagac N, Yeni SN. Herpes encephalitis as a cause of nonconvulsive status epilepticus. *Epileptic Disord* 2006;8:57-60.
- Gilden DH, Mahalingam R, Cohrs RJ, Tyler KL. Herpes-virus infections of the nervous system. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:82-94.
- Dhawan A, Kecskes Z, Jyoti R, Kent AL. Early diffusion-weighted magnetic resonance imaging findings in neonatal herpes encephalitis. *J Paediatr Child Health* 2006;42:824-6.
- Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2005;12:331-43.
- Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ, Corey L, Unadkat JD, Hensleigh PA, et al. Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:569-76.
- Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med* 1983;98:958-72.
- Schlesinger Y, Tebas P, Gaudreault-Keener M, Buller RS, Storch GA. Herpes simplex virus type 2 meningitis in the absence of genital lesions: improved recognition with use of the polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 1995;20:842-8.
- Martin JR, Stoner GL. The nervous system in genital herpes simplex virus type 2 infections in mice. Lethal panmyelitis or nonlethal demyelinating myelitis or meningitis. *Lab Invest* 1984;51:556-66.

= 국 문 초 록 =

급성 중추 신경계 감염을 일으키는데 바이러스 중 단순 포진 바이러스는 급성 뇌염을 일으키는 가장 흔한 원인이다. 단순 포진 바이러스 1형과 2형은 각각 다른 신경학적 증상을 나타내는데, 특히 2형의 경우는 일반적으로 면역력에 이상이 없는 경우 자기 제한적 무균 수막염(self-limiting aseptic meningitis like illness)의 형태로 나타나며 재발성 뇌수막염을 보이기도 한다. 임신 중 단순 포진 바이러스 2형 뇌염은 매우 드문 질환으로, 이로 인해 진단이 늦어져 치료가 지연되는 경우 산모 및 신생아 예후에 악영향을 미칠 수 있다. 뇌척수액 바이러스 중합효소 연쇄 반응 검사를 통해 진단을 하며 acyclovir로 조기 치료가 매우 중요하다. 이에 저자들은 외음부 피부 병변이 없는 산모에서 충수돌기 절제술 후 발생한 단순 포진 바이러스 2형 뇌염을 조기에 acyclovir로 치료하여 질식 분만 후 신경학적 후유증을 남기지 않은 증례를 보고한다.

중심 단어: 단순 포진 바이러스, 뇌염, 임신