

직접 빌리루빈 상승으로 발현한 로타바이러스 감염 1례

건국대학교 의학전문대학원 소아청소년과학교실
하종석·이선화·유태연·박혜원·김민희

A Case of Rotavirus Infection Presenting with Direct Hyperbilirubinemia

Jong Seok Ha, M.D., Seon Hwa Lee, M.D., Tae Yeon Yoo, M.D., Hye Won Park, M.D.,
and Min Hee Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Konkuk University Medical Center,
Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Rotavirus is the most common cause of infectious gastroenteritis in infants and young children and estimated to cause more than 111 million cases of diarrhea annually. Most patients show no specific symptom or experience mild fever, vomiting, non-bloody diarrhea and symptoms often resolve within several days. However, some of patients suffer from severe complication such as necrotizing enterocolitis, intussusception, seizure, encephalitis, and cholestasis. We report a neonatal case of rotavirus infection presenting with reversible direct hyperbilirubinemia with a brief review of associated literatures.

Key Words: Rotavirus infection, Newborn, Direct hyperbilirubinemia

로타바이러스는 분변-경구 경로를 통해 전파되며 전 세계적으로 영아와 어린아이들에게서 전염성 장염을 일으키는 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며, 설사로 병원에 입원하는 2세 미만 아이들의 거의 절반이 로타바이러스 감염에 의한 것으로 나타났다.^{1,2} 우리나라에서 로타바이러스 감염은 늦가을과 초겨울에 주로 발생하는 것으로 알려져 있으며, 설사 환자의 가장 흔한 원인이나, 소아에서 로타바이러스 감염으로 사망하는 경우는 거의 없다. 연령별 분포를 보면 6-24개월까지의 소아가 가장 많으나, 최근에는 신생아를 포함한 3개월 미만의 영아 감염이 증가되고 있으며 감염

되는 연령층이 점점 낮아지고 있다.³

로타바이러스의 임상 증상은 무증상 감염에서부터 구토, 설사, 발열, 심한 탈수에 의한 사망에 이르기까지 다양하다.³ 대부분의 경우는 위장관에 국한된 점막 감염을 일으키며 임상경과가 양호하나, 드물게 바이러스혈증과 관련된 장관 외 감염이나 수막염, 뇌염, 출혈 또는 괴사성 장염 등의 중증 위장관 질환을 일으키기도 한다고 알려져 있다.⁴ 또한 감염 이후 아스파르트산 아미노기전달효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노기전달효소(alanine aminotransferase, ALT) 상승과 함께, 직접 빌리루빈혈증이 동반되는 경우도 드물게 발견되었지만 신생아에서는 보고가 없었다. 저자는 신생아에서 직접 빌리루빈 상승으로 발현한 로타바이러스 감염을 경험하였기에 보고하는 바이다.

Received: 24 March 2016, Revised: 11 June 2016

Accepted: 12 June 2016

Correspondence to: Min Hee Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, 120-1 Neungdong-Ro, Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea
Tel: +82-2-2030-5120, Fax: +82-2-2030-5122

E-mail: kmh@kuh.ac.kr

Copyright© 2016 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/4.0/>), 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

증 례

나이 및 성별: 15일, 남아

주소: 수유 후 반복적인 구토

출생력 및 현병력: 환아는 본원에서 재태 기간 38주 5일, 출생체중 3,100 g 자연분만으로 특별한 분만 손상 없이 태어났으며 Apgar 점수는 1분 8점, 5분 9점이었다. 출생 4일째부터 산후 조리원에서 생활하던 중 입원 2일 전부터 하루 평균 5회, 수유 후 구토 증상 보여 본원 외래 통해 입원하였다.

산모 병력 및 가족력: 산모는 간질환은 없으며, HBs-Ag는 음성, anti HBs-Ab는 양성이며, 강직성 척추염이 있었다. 그 외에 가족 내 특이유전질환은 없었다.

이학적 소견: 입원 직후 체온은 37.1℃, 호흡수는 40회/분, 맥박수는 154회/분, 혈압은 66/33 mm Hg였다. 진찰소견상 전신 상태는 좋아 보였으며, 피부에는 경한 황달 소견(icteric) 관찰되었으며, 청진 시 호흡음은 깨끗하였고, 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드럽고 장음도 정상이었으며, 간이나 비장은 촉진되지 않았고, 그 외 촉진되는 종괴도 없었다.

검사 소견: 입원 전 외래에서 지속되는 구토 증상 보여 비후성 유문부 협착증을 배제하기 위해 시행한 복부 초음파 검사상 좌하부 소장 장벽의 경도의 부종성 비후 외에 고형장기의 이상이나 비후성 유문부 협착증을 의심할 소견은 보이지 않았다. 입원하여 시행한 혈액 검사상 백혈구 7,080/ μ L (중성구 30.2%, 림프구 52.7%, 단핵구 15.0%), 혈색소 18.3 g/dL, 혈소판 270,000/ μ L, C-반응 단백질 0.01 mg/dL (정상 0.3 미만) 소견을 보였다. 혈청 나트륨 138 mmol/

L, 칼륨 5.3 mmol/L, 혈액요소질소 6.2 mg/dL, 크레아티닌 0.50 mg/dL, 칼슘 9.9 mg/dL, 알라닌 아미노기전달효소 28 IU/L으로 정상 범위를 보였으나, 아스파르트산 아미노기전달효소 55 IU/L, 감마-글루타밀전이효소(gamma glutamyltransferase, γ -GT) 243 IU/L, 총 빌리루빈 11.7 mg/dL, 직접 빌리루빈 7.1 mg/dL로 증가된 소견을 보였다. 혈액, 대변의 세균 배양 검사에서는 음성 소견을 보였으나, 면역크로마토그래피법에 의한 대변의 로타바이러스 항원검사는 양성이었다.

2병일에 시행한 혈액검사상 아스파르트산 아미노기전달효소 62 IU/L, 총 빌리루빈 12.6 mg/dL, 직접 빌리루빈 7.7 mg/dL로 1병일째보다 증가된 소견을 보였고, TORCH complex 검사상 toxoplasma IgM 음성, rubella IgM 음성, cytomegalovirus IgM 음성 /IgG 양성, HSV IgM 음성이었고, 간염 항원 및 항체검사(HBs Ag, anti HBs Ab, HCV Ab, HAV IgM Ab)와 소변 cytomegalovirus culture는 음성이었다.

치료 및 경과: 전 입원기간 동안 무담즙성(acholic)변 없이 황색(yellowish)변을 보였으며, 3병일째에만 한차례 소량의 구토를 하였다. 2병일째부터 SMOF lipid[®] (0.5 g/kg/day), URSA[®] (15 mg/kg/day), Alvityl syrup[®], Folic acid, Calcitriol[®]을 투여하였다. 8병일에 시행한 혈액검사상 총 빌리루빈 6.2 mg/dL, 직접 빌리루빈 5.8 mg/dL으로 정상보다 증가하였으나 1병일째보다는 감소하였고, 이후 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈의 수치 변화는 Fig. 1과 같

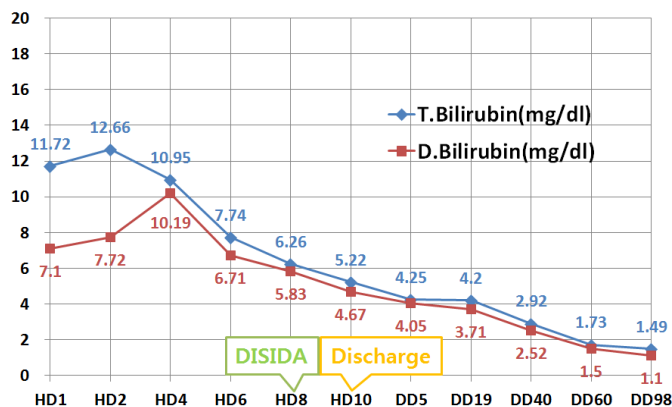


Fig. 1. The trend of total bilirubin and direct bilirubin during hospitalization and follow-up after discharge from hospital. Abbreviations: HD, hospital day; DD, day after discharge.

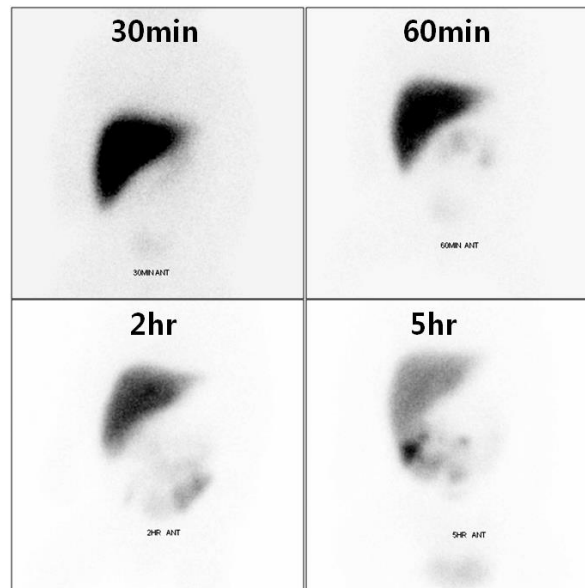


Fig. 2. The findings of hepatobiliary scan on the 8th hospital days. ^{99m}Tc-3-bromo-2,4,6-trimethyl-IDA hepatobiliary scintigraphy of patient shows no passage disturbance of radiotracer in biliary tree and no evidence of biliary atresia.

았다. 아스파르트산 아미노기전달효소는 3병일째부터는 정상으로 유지되었고, 알파-1 항트립신(alpha-1 antitrypsin)도 100 mg/dL으로 정상이었으며, 신생아 대사이상 검사(Tandem mass spectrometry for metabolic disease)도 정상이었다. 또한 간담도 스캔검사(DISIDA)에서 담관의 통과장애나 담도폐쇄는 관찰되지 않았다(Fig. 2). 10병일째 시행한 혈액 검사상 총 빌리루빈 5.2 mg/dL, 직접 빌리루빈 4.6 mg/dL로 감소하여 Omega-3-acid ethyl esters[®] (1,000 mg), URSA[®] (15 mg/kg/day), Alvityl syrup[®], Folic acid, Calcitriol[®]을 가지고 퇴원하였다. 퇴원 후 2주 간격으로 총 빌리루빈, 직접 빌리루빈 재검하였으며, 퇴원 2개월째 총 빌리루빈 1.7 mg/dL, 직접 빌리루빈 1.5 mg/dL로 감소하여 약물치료 종료하였다.

고 찰

로타바이러스 감염은 5세 이하의 소아에서 탈수를 동반한 수양성 설사를 일으키는 장염의 가장 흔한 원인이며 임상 증상은 무증상, 구토, 무혈변성 설사, 발열, 심한 탈수에 의한 사망 등 다양하게 나타난다.³ 로타바이러스는 전염력

이 강해서 소량의 바이러스 입자로도 감염을 일으킬 수 있으며, 오염된 손 등을 매개체로 신생아실에서 발생하는 병원 감염의 주요 원인이 된다.⁵

소아에서 로타바이러스 감염시 대부분은 구토, 무혈변성 설사, 발열로 발현되나, 감염 환자의 30-50%에서는 호흡기 증상이 동반되며, 6개월 이상된 영유아에 비해 신생아에서는 설사나 구토 등의 위장관 증상보다는 복부팽만이나 위식도 역류, 수유장애 등의 비특이적인 위장관 증상, 기면이나 근육 긴장 저하, 무호흡, 경련 등의 신경계 증상이 보일 수 있다.^{6,7} T 세포 면역결핍 환자 또는 중증 복합형 면역부전증(severe combined immunodeficiency), 골수이식을 시행한 아이들에게는 증상이 더 심하고 오랫동안 지속되었다.⁸ 로타바이러스 감염시 연관되어 다른 임상 증상들도 동반될 수 있다. 신생아에게서는 괴사성 장염도 이환된 증례도 있는데, 이것은 시토카인(cytokines)이 로타바이러스 감염을 동반한 괴사성 장염 발병에 중대한 영향을 미치는 것으로 나타났다. Sızmaz 등⁹에 따르면 로타바이러스 감염과 동반되어 신생아 괴사성 장염이 발생한 환아는 로타바이러스 비감염 환아에 비해 인터루킨-8과 종양괴사인자가 증가하고, 인터루킨-6가 감소하였다. 로타바이러스 감염과

동반되어 소장 장증접증으로 인한 위장관 폐쇄도 보고되었는데, 이것은 바이러스 감염에 의한 소장의 국소적인 부종에 의해 진행되는 것으로 알려져 있다.¹⁰ 또한 로타바이러스 감염의 중추신경계 합병증으로는 비열성 경련이나 뇌병증도 보고되었다.¹¹

로타바이러스 감염으로 담도폐쇄도 나타날 수 있는데, 증상을 나타낸 몇몇 환자의 담도조직에서는 로타바이러스 항원이 검출되었다.¹² 신생아 담즙정체는 소아 간담도 질환의 30%를 차지하고, 치료를 받지 않으면 만성간질환을 야기하며, 신생아 시기에 치명적일 수 있기 때문에 신속한 평가와 치료가 필요하다.¹³ 신생아 담즙정체의 원인으로는 담도폐쇄가 가장 흔하며, 이 외에도 원인을 모르는 특발성 신생아 간염, Alagille syndrome과 같은 유전성 간내 담즙정체, 선천성 대사 질환, 선천성 감염 등이 있다.¹⁴ 또한 신생아에서 장기간 완전 비경구 영양(total parenteral nutrition, TPN)에 의한 담즙정체(TPN-induced cholestasis)도 흔하다.¹⁵ 본 증례의 경우 대사이상검사, 복부초음파검사, 간담도 스캔검사, 혈청학적 검사상 직접 빌리루빈의 상승을 유발할만한 뚜렷한 원인이 없었으며, TPN치료를 받지 않았다. 본 증례와 같이 로타바이러스 감염이 신생아에서 담즙정체에 의한 직접 빌리루빈 상승으로 나타날 수 있는데, 쥐를 이용한 동물 실험에서 레오바이러스(Reovirus)와 로타바이러스 감염시 담도 폐쇄증과 유사한 소견이 관찰되었다.^{16, 17} 병태생리는 로타바이러스의 위장관 감염시, 장관 외로 로타바이러스의 확산이 선행된 후, 담도상피세포의 감염이 유발점(trigger point)이 되어 담도세포의 염증과 파괴가 진행되고 담도 폐쇄가 이어진다. 담도 폐쇄로 진행에 영향을 주는 요인으로, 바이러스 요인은 바이러스의 양과, 독성, 로타바이러스 gene4가, 숙주 인자(host factor)로는 자연살해세포(natural killer cell), T 세포, 인터페론에 의한 담도상피세포의 염증반응과 그리고 조절 T 세포(regulatory T cell)의 결핍이 담즙정체에 중요한 역할을 하는 것으로 실험 결과 알려졌다.^{16, 17} 실험에서는 비가역적인 담도폐쇄를 유발하였으나, 본 증례에서는 비가역적인 담도폐쇄를 유발하지 않고 담즙정체만 일으켰으며, 비록 담도에서 로타바이러스를 확인하지는 않았지만, 기존 연구나 실험, 환자 검사소견에서 볼 때 로타바이러스가 담도

를 침범하여 직접 빌리루빈혈증을 유발했음을 유추해볼 수 있었다. 담즙정체의 임상소견으로는 회색빛 대변, 진한 소변색, 간비장 비대, 황달 등이 있는데, 본 증례에서는 직접 빌리루빈혈증 외에 다른 소견은 보이지 않았다. 소변에서 cytomegalovirus PCR 재검은 시행하지 않았으며, 자궁내 성장 제한, 소두증, 혈소판 감소증, 청력손실 등 선천성 cytomegalovirus 감염을 의심할 다른 증상은 보이지 않았다. 신생아 담즙정체의 치료로 fish oil이 도움이 된다고 알려져 있으며, 이것은 항산화력과 담즙의 흐름을 증가시키고, 염증반응과 새로운 지방산합성(lipogenesis)은 줄인다고 알려져 있다.¹⁸ 최근 Park 등¹⁹이 메타 분석연구를 통해 fish oil을 사용한 경우 TPN-induced cholestasis가 호전됨을 보고하였다. 본 증례에서도 치료를 위해 2병일째부터 SMOF lipid[®]를 입원기간 동안 투여하였고, 퇴원 후에는 Omega-3-acid ethyl esters[®] (1,000 mg, 300 mg/kg)를 복용하였으며 이후 직접 빌리루빈 수치는 로타바이러스 감염이 호전되면서 서서히 감소하여 퇴원 2개월째 치료 종결하였으며, 이후 퇴원 15개월까지 외래 추적 관찰하는 동안 황달 소견이 다시 나타나지 않았다. 담즙정체 환자에서는 또한 장내 담즙농도 감소에 의한 흡수저하로 지용성비타민 결핍이 흔하기 때문에 이를 예방하기 위한 비타민 투여도 도움이 된다.²⁰

본 저자들은 로타바이러스 감염과 함께 직접 빌리루빈 상승을 보였던 환자에서 담즙정체의 원인을 감별하기 위해 간담도 스캔을 포함한 영상의학 검사, TORCH 검사를 포함한 혈청학적 검사, 선천대사이상 검사 등을 시행하였으나 다른 원인 질환은 확인되지 않았고 모두 정상 소견 보였으며, fish oil을 투여하면서 기저질환 호전과 함께 치료된 사례를 경험하였다. 로타바이러스 감염이 구토 및 설사의 증상을 보이는 경우가 흔하나, 담즙정체도 일으킬 수 있음을 고려하여야 할 것으로 사료된다.

References

- 1) Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis* 2004;4:91-9.
- 2) Kapikian AZ. Viral gastroenteritis. *JAMA* 1993;269:627-30.
- 3) Moon HH, Kim DS, Park SH, Kim H. Clinical characteris-

- tics and genotype of rotavirus infection in newborn infants. Korean J Perinatol 2012;23:266-72.
- 4) Sugata K, Taniguchi K, Yui A, Miyake F, Suga S, Asano Y, et al. Analysis of rotavirus antigenemia and extraintestinal manifestations in children with rotavirus gastroenteritis. Pediatrics 2008;122:392-7.
- 5) Kim DK, Jeong DS, Kim CR, Oh SH, Moon SJ. Clinical and epidemiologic features of rotavirus outbreak in a nursery. J Korean Soc Neonatol 2003;10:208-17.
- 6) Rodríguez WJ, Kim HW, Brandt CD, Schwartz RH, Gardner MK, Jeffries B, et al. Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice: clinical and epidemiologic observations. Pediatr Infect Dis J 1987;6:170-6.
- 7) de Villiers FP, Steele AD, Driessen M. Central nervous system involvement in neonatal rotavirus infection. Ann Trop Paediatr 2003;23:309-12.
- 8) Saulsbury FT, Winkelstein JA, Yolken RH. Chronic rotavirus infection in immunodeficiency. J Pediatr 1980;97:61-5.
- 9) Sızmaz E, Satar M, Özlü F, Yaman A, Yıldızdaş HY, Özcan K. The coincidence of necrotizing enterocolitis and rotavirus infections and potential associations with cytokines. Can J Infect Dis Med Microbiol 2012;23:e103-5.
- 10) Konno T, Suzuki H, Kutsuzawa T, Imai A, Katsushima N, Sakamoto M, et al. Human rotavirus and intussusception. N Engl J Med 1977;297:945.
- 11) Takahashi S, Oki J, Miyamoto A, Koyano S, Ito K, Azuma H, et al. Encephalopathy associated with haemophagocytic lymphohistiocytosis following rotavirus infection. Eur J Pediatr 1999;158:133-7.
- 12) Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ, Svensson L, Hoffenberg E, Sokol RJ, et al. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. J Infect Dis 1996; 174:8-15.
- 13) Sanghai SR, Shah I, Bhatnagar S, Murthy A. Incidence and prognostic factors associated with biliary atresia in western India. Ann Hepatol 2009;8:120-2.
- 14) Ko JS, Seo JK. The etiologies of neonatal cholestasis. Korean J Pediatr 2007;50:835-40.
- 15) Naini BV, Lassman CR. Total parenteral nutrition therapy and liver injury: a histopathologic study with clinical correlation. Hum Pathol 2012;43:826-33.
- 16) Hertel PM, Estes MK. Rotavirus and biliary atresia: can causation be proven? Curr Opin Gastroenterol 2012;28:10-7.
- 17) Shivakumar P, Sabla GE, Whittington P, Chougnet CA, Bezerra JA. Neonatal NK cells target the mouse duct epithelium via Nkg2d and drive tissue-specific injury in experimental biliary atresia. J Clin Invest 2009;119:2281-90.
- 18) St-Jules DE, Watters CA, Iwamoto LM. Use of fish oil-based lipid emulsions in infants with intestinal failure-associated liver disease: a case series. Infant Child Adolesc Nutr 2014; 6:6-13.
- 19) Park HW, Lee NM, Kim JH, Kim KS, Kim SN. Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis. J Nutr 2015;145:277-83.
- 20) Shneider BL, Magee JC, Bezerra JA, Haber B, Karpen SJ, Raghunathan T, et al. Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia. Pediatrics 2012;130: e607-14.

= 국 문 초 록 =

로타바이러스는 영아와 어린아이들에게서 전염성 장염을 일으키는 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며, 연간 1억 1100 만명 이상에서 설사를 야기하는 것으로 나타났다. 대부분의 환자들은 특별한 증상이 없거나, 경한 발열, 구도 비출혈성 설사를 경험하며, 증상은 종종 수일 이내에 호전된다. 그러나 몇몇 환자들은 괴사성장염, 장중첩증, 경련, 뇌염, 담즙 정체 같은 중한 합병증을 경험하기도 한다. 저자들은 로타바이러스 감염과 연관된 직접 빌리루빈혈증 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 로타바이러스 감염, 신생아, 직접 빌리루빈혈증