

임신 중 선천성 거대세포바이러스 감염: 순차적 뇌변화를 보이는 증례 보고와 최신 진단, 치료 및 예방

최은정 · 한정열

인제대학교 일산백병원 산부인과학교실

Congenital Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: A Case Report with Sequential Fetal Brain Changes and the Latest Information on Diagnosis, Treatment and Prevention

Eun Jeong Choi · Jung Yeol Han

Department of Obstetrics and Gynecology, Inje University Ilsanpaik Hospital, Goyang, Korea

〈ABSTRACT〉

Congenital cytomegalovirus (CMV) infection is the most common nongenetic cause of sensorineural hearing loss and a major cause of visual, intellectual, and neurodevelopmental impairment worldwide. The seroprevalence of CMV among women of childbearing age in developing countries reaches almost 100%, and the incidence of CMV infection in neonates is 1%-2%. Approximately 87% of the infected neonates are asymptomatic at birth and 13% of them have permanent sequelae. The burden of congenital malformations due to congenital CMV infection is higher than that due to Down syndrome, fetal alcohol syndrome, and spina bifida. Nevertheless, there is little knowledge regarding congenital CMV pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention. In this study, we report a case that showed sequential changes of fetal brain following CMV infection in pregnancy. Additionally, we reviewed the latest information on the diagnosis, treatment, and prevention of congenital CMV infection.

Key Words: Cytomegalovirus, Congenital CMV infection, Prevention of CMV infection

서 론

선천성 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 감염은 전세계적으로 신생아의 감각신경성청력소실(sensory neuronal hearing loss, SNHL)의 가장 흔한 비유전성 원

인이며, 시각장애, 인지장애 및 신경발달지연(neurodevelopmental delay)의 주요 원인이다(Grosse et al., 2008; Dollard et al., 2007). CMV는 사람에게서 매우 흔하여, 가임기여성들의 CMV 항체양성률(seroprevalence)은 개발도상국에서는 거의 100%에 이르며, 선진국에서는 50%-85%의 항체양성률을 보이고, 출생아의 1%-2%가 감염되는 것으로 알려져 있다(Bate et al., 2010; Cannon et al., 2010; Manicklal et al., 2013). 우리나라의 선천성 CMV 감염률은 1.2%로 보고된 바 있으나 아직 빈도가 정확하게 알려지지 않고 있다(Kim et al., 2019). 대개 선천적으로 CMV에 감염된 신생아의 대부분(~87%)은 출생 시 임상적 증후를 가지지 않지만, 무증상 신생아의 13.5%에서 영구적인 후유증이 남는 것으로 알려져 있으며, 증상이 있었던 신생아의 경우 절반정도(40%-58%) 영구적인 후유증이

Corresponding Author: Jung Yeol Han
Department of Obstetrics and Gynecology, Inje University Ilsan Paik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea
Email: hanjungyeol055@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5611-2392>
Tel: +82-31-910-7351, Fax: +82-31-910-7567
Received: March 5, 2021, Revised: April 5, 2021
Accepted: April 5, 2021

Copyright©2021 by The Korean Society of Maternal and Child Health

남게 된다(Boppana et al., 2013; Schaefer et al., 2020). 선천성 CMV 감염에 따른 부담은 다운증후군, 태아알콜증후군과 이분척추증 등의 선천성 기형보다 더 높다고 평가되고 있다. 그럼에도 불구하고, 선천성 CMV 감염에 따른 병리학적 진행과정(pathogenesis)에 대한 정보가 부족하다. 또한, 가임기 여성의 대부분은 선천성 CMV 감염에 대한 지식이 거의 없고 질병에 대한 교육을 받거나 산전검사 기간동안 일반적으로 논의되지도 않는다(Schaefer et al., 2020).

따라서, 본 연구자들이 경험했던 임신 중 선천성 CMV 감염에 따른 병리학적 진행과정의 하나로 나타나는 태아의 뇌에서 순차적인 변화를 보였던 증례보고와 함께 문헌고찰을 통하여 임신 중 CMV 감염의 진단, 치료 및 예방에 관한 최신지식을 기술하기 위해 이 증례를 보고하고자 한다.

증례

25세 G2P1L2인 경산부로, 이전 임신은 intrauterine insemination 시술로 쌍태아 임신 후 출산(2018년 10월)한 산과력이 있고, 이번 임신은 자연 임신되어 산전 진찰 받던 중 임신 20주 3일에 타병원 중기 정밀초음파상 양측 뇌실확장(ventriculomegaly), 고음영장(echogenic bowel), 부당경량아(small for gestational age) 소견을 보여 본원으로 전원되었다. 본원에서 임신 20주 4일에 시행된 고해상 정밀 초음파에서 biparietal diameter <1%, head circumference <1%로 소두증(microcephaly), 맥락막총의 dangling sign을 동반한 10.6 mm의 경도뇌실 확장(mild ventriculomegaly) (Fig. 1)과 소량의 복수를 동반한 고음영장(echogenic bowel) (Fig. 2), 태반두께 4.1 cm로 경한 태반비대가 관찰되었으며, 양수지수 13.6, 태아체중 377 g (30.6%)으로 나타났다. 당일에 태아감염 및 태아 염색체 이상을 의심하여 양수천자검사로 TOxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus and Herpes (TORCH), Parvovirus, herpes simplex virus 1, 2 및 태아염색체검사를 시행하였다. 양수검사 결과는 염색체 수 정상, TORCH 검사에서 CMV 감염 이외에는 모두 정상이었다. CMV 실시간 중합효소연쇄반응(real time polymerase chain reaction, RT-PCR) 정량 결과는 >1.42E+06 (1,420,000) copies/mL로 임신부와 태아 모두 감염 100%로 받아들여지는 >1,000 copies/mL 보다 훨씬 높은 수치로 나타났다. 첫 내원 후 2

주가 지나 시행한 추적 초음파에서 추가적으로 다발성 고해상 점들(multiple hyperechoic foci) (Fig. 3)이 새로이 관찰되었다. 혈청학적 검사 및 초음파에서 나타나는 영상소견에 근거해 태아의 CMV 감염에 따른 감각신경성 청력소실 및 장기적 신경학적 후유증에 관한 상담 후 임신부 및 보호자는 치료적 임신중단(therapeutic termination of pregnancy)을 선택하였다.

고찰

이 증례는 본원 첫 방문 시 시행한 초음파에서 소두증과 경한 뇌실확장증이 나타났고, 양수검사를 통한 CMV RT-PCR 정량 결과는 감염에 대한 기준치라 할 수 있는 1,000



Fig. 1. Ultrasound image showing mild dilatation of the left lateral ventricle (10.4 mm) with a dangling choroid plexus at 20 weeks 4 days of gestation.



Fig. 2. Mildly increased echogenicity of the fetal bowel with mild ascites on ultrasonography at 20 weeks 4 days of gestation.

copies/mL보다 거의 1,000배 높은 1,420,000 copies/mL로 강한 CMV 감염 소견을 보이며, 2주 후 시행한 초음파에서 뇌 실질에 다발성 고해상 점들이 새롭게 나타났다. 이 증례에서 태아가 CMV에 감염되고 소두증과 뇌실확장증 이후 2주가 지나서 저명하게 뇌실질에 다발성 고해상점들이 나타나는 것이 이 증례에서만 나타나는 특이한 소견이거나 우연히 발생한 것인지, 혹은 다른 증례들에서도 유사한 순차적 변화를 나타내는지의 여부와, 이런 초음파 소견의 순차적 변화가 출생 후 감각신경성 청력소실 및 장기적 신경학적 후유증의 중등도와 예후에 영향을 미치는지의 여부는 명확하지 않다. 일반적으로 선천성 CMV 감염에 노출된 신생아에서 나타나는 소견으로는 성장장애, 소두증, 간비대증, 황달, 혈소판감소증 등이 있다(Yinon et al., 2010). 하지만, 우리가 아는 한 선천성 CMV 감염에 따른 뇌에서의 병변이 순차적인 영상학적 진행을 나타내는 보고는 처음으로, 이러한 뇌에서의 순차적인 영상학적 변화가 CMV 감염 신생아에서 감각신경성청력소실 및 장기적 신경학적 후유증의 중등도 및 예후와 관련 있는지 추가적인 연구가 필요해 보인다.

또한, 현재까지도 CMV에 대한 백신이 없기 때문에 효율적인 예방이 이루어지지 않고 있고, 감염된 태아와 신생아의 진단 및 치료가 쉽지 않은 상황이라는 점에서 이와 관련된 가장 최근의 정보를 기술하고자 한다.

1. 임상적 중요성

CMV 감염은 풍토성이고 계절적 변이를 보이지 않는 것

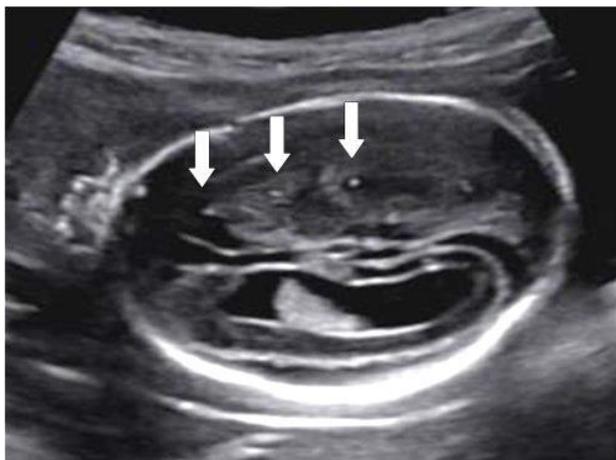


Fig. 3. Newly developing multiple echogenic foci in fetal brain in ultrasound image (arrows) at 22 weeks 4 days of gestation.

으로 알려져 있다. CMV의 혈청학적 유병률은 국가적 상황에 따라서 다르며, 높은 혈청학적 유병률은 모유수유, 밀집된 주거생활, 낮은 사회경제적 수준, 유색인종, 주간 어린이 돌봄, 그리고 활발한 성생활 등과 관련된다(Bate et al., 2010; Boppana et al., 2013; Cannon et al., 2010; Manicklal et al., 2013). 선천성 CMV 감염률은 모체의 혈청학적 유병률에 따라서 달라지는데, 선진국에서는 생존아의 약 0.7% 인 것에 비해서 개발도상국에서는 거의 1%–5%에 이른다(Cannon et al., 2010; Manicklal et al., 2013). CMV는 혈액, 소변, 자궁경부 및 질분비물, 정액, 모유, 눈물 또는 침 등에서 검출되기 때문에 이러한 체액과 접촉 시 전파될 수 있다. 자궁 내 태아의 CMV 감염은 모체의 일차감염, 이미 감염되어있던 CMV가 재활성화(reactivation), 그리고 다른 변형 바이러스가 감염되어 발생한다(Boppana et al., 2001). 일차감염은 자궁 내 태아감염률이 높아 30%–35%에서 선천성 감염을 일으키고 그 합병증도 심각한 반면, 재활성화 혹은 재감염에 의한 경우에 선천성 감염의 빈도는 1.1%–1.7%로 낮다(Kenneson & Cannon, 2007). 대부분의 가임기 여성은 높은 CMV 혈청학적 양성률을 보이기 때문에 선천성 CMV 감염은 거의 2/3가 비일차성 모체감염에 기인한다고 볼 수 있다. 알려진 바로는 임신 중 CMV에 일차감염에 의해서 태어난 아이들이 모체의 재감염에 의해서 태어난 아이들 보다 훨씬 더 출산 시 증상을 가지고 후유증이 더 크다. 하지만, 최근 보고에 따르면 일차감염과 재감염 사이에서 신생아의 질환의 중등도에 차이가 없다는 결과도 있다(Colomba et al., 2016). 자궁 내에서 CMV의 수직감염은 임신 후반기로 갈수록 그 빈도가 높아지지만, 태아에 미치는 손상은 임신 초기에 노출될 경우 그 빈도는 낮지만 태아에 미치는 손상은 더 심각하다(Bodéus et al., 1999; Enders et al., 2011; Foulon et al., 2008; Pass et al., 2006). 신생아의 경우 분만 중 혹은 모유 수유를 통해 감염이 이루어진다.

선천성 CMV 감염의 임상적 스펙트럼은 전혀 징후가 나타나지 않는 경우부터 생명을 위협할 정도에 이르기까지 다양하다. 출생 시 85%–90%는 무증상이며, 달리 표현하면 10%–15%는 임상적 증후를 나타낸다. 증후로는 점상출혈(petechiae), 황달(jaundice), 간비대(hepatomegaly), 비장비대(splenomegaly), 소뇌증(microcephaly), 그리고 감각신경성청력소실(SNHL), 인지결손(cognitive impairment), 맥락망막염(chorioretinitis), 경련(seizure)

등의 신경학적 손상이 포함된다. 실험실(laboratory) 검사와 영상검사에서의 소견은 혈소판감소증(thrombocytopenia), 간수치 상승(elevated aspartate aminotransferase), 고빌리루빈혈증(direct hyperbilirubinemia), 혈소판감소증(thrombocytopenia), 뇌 computed tomography 이상과 뇌의 석회화 등이 보일 수 있다(Boppana et al., 2013; Dreher et al., 2014).

감각신경성청력소실은 선천성 CMV 감염의 가장 흔한 후유증이며, 출생 시 나타날 수 있지만 출생 후 지연되어 나타날 수도 있다. 지연되어 나타나는 SNHL은 다른 CMV 증후가 있는 경우는 평균 33개월에 나타나지만, 증후가 없었던 경우는 평균 생후 44개월에 나타난다. 그리고 SNHL이 있는 어린이의 약 50%는 유년기에 더 악화된다(Dahle et al., 2000). 따라서, 선천적으로 CMV 감염된 어린이들은 출생 시 증후에 상관없이 SNHL를 조기에 진단하기 위해 연속적인 임상 청각학적인 모니터링(audiological monitoring)이 필요하다. 조기 진단 시 비약물적 치료에 의해서 청각손실에 기인한 기능적 장애를 줄일 수 있고 언어 발달을 개선할 수 있다(American Academy of Pediatrics, 2007). 또한, 선천성 CMV 감염은 신경발달지연의 주요 원인인 바이러스이다. 증후가 있는 아이들의 대부분은 어느 정도의 정신운동성 장애와 인지장애를 동반하고, 약 50%는 시각장애를 동반한다(Boppana et al., 2013; Coats et al., 2000; Dollard et al., 2007). 최근 한 연구에서 선천성 CMV 감염이 출생 후 뇌성마비와 관련이 있고, 선천성 CMV 감염의 중증도와 뇌성마비 소아의 기능이 반비례한다는 결과를 발표하였다. 선천성 CMV 감염이 뇌성마비의 발병의 위험요소이기 때문에, 이 감염은 심각하게 받아들이고 치료해야 한다고 주장한다(Xu et al., 2020).

2016년 영국에서는 그 해에 CMV 감염에 의해 발생한 직접, 간접적인 비용이 7억3천2백만 파운드(한화 약 1.1조 원)라고 발표하였다(Retzler et al., 2019). 이로 보아 각 나라별로 CMV 감염에 의한 부담이 클 것임을 추정할 수 있고, 비슷한 이유로 2000년 미국의 내셔널 아카데미 프레스(National Academy Press)에서는 여러 병원체에 대한 백신의 경제성을 예측한 바 있다. 이 연구에서 CMV에 대한 백신을 개발하여 12세 이전에 접종할 경우 의료비용을 줄이고 건강상태를 증진시킬 수 있음을 확인하였다.

2. 선별검사 및 진단

선천성 CMV 감염의 대다수가 CMV-특이 IgG 혈청 양성인 여성(즉, 비일차 모성감염)에게서 기인하므로 산전 선별검사가 불안을 증가시키거나, 추가적인 검사 또는 불필요한 임신종결로 이어질 수 있기 때문에 현재 CMV에 대한 산전 선별검사는 권고되지 않고 있다(Chiopris et al., 2020; Navti et al., 2021).

1) 모체의 CMV 감염에 대한 진단

일차감염의 경우 90%까지 무증상을 보이며, 증상이 있더라도 콧물, 인후통, 근육통, 관절통, 두통, 발열, 무력감 등의 비특이적인 증상이 나타나고, 재활성화의 경우 보통 무증상이기 때문에 증상으로써 감염을 진단하기에는 어려움이 있다. 보통 산전 초음파에서 CMV 감염이 의심되는 소견이 관찰될 때 모체의 혈청학적 검사로 진단하게 된다. CMV-특이 IgM 항체는 일차감염이 아닌 경우에도 생성될 수 있고, 다른 바이러스(예: Epstein-Barr virus)에 대한 감염에도 반응을 일으키는 등 위양성률이 매우 높기 때문에 단독으로 이용되지 않는다. 일차감염의 진단은 CMV-특이 IgG 항체가 음성이었다가 양성으로 나타나는 혈청변환을 보이거나, CMV 특이 IgM/IgG(+/+)이면서 낮은 IgG 항체결합력(IgG avidity)의 소견일 때 진단할 수 있다. 반복감염은 혈청학적 검사로는 진단이 제한적이다(Chiopris et al., 2020; Society for Maternal-Fetal Medicine et al., 2016).

최근 한 연구에서 임신 중 시행하는 정기적인 정밀초음파 검사는 장기적인 후유증을 유발하는 선천성 CMV 감염을 선별하는데 적절하지 않다고 보고하였다. 반면 초음파를 시행할 당시 CMV에 대한 임신부의 혈청학적 상태를 알고 있는 경우 초음파상의 이상 소견을 더 잘 발견해내었으며, 이러한 결과를 바탕으로 임신 1삼분기에 CMV에 대한 검사를 시행하면 선천성 CMV 감염에 대한 초음파검사의 효과에 핵심적인 요소가 될 수 있을 것이라고 제시하고 있다(Leruez-ville et al., 2021).

2) 태아의 CMV 감염에 대한 진단

산전 초음파에서 태아의 뇌실확장(ventriculomegaly), 소뇌증(microcephaly), 뇌내 석회화병변(intracranial calcification), 고음영장(echogenic bowel), 간비비대

(hepatosplenomegaly), 복수(ascites) 및 태아수종(fetal hydrops) 등이 관찰될 경우 CMV를 비롯한 태아감염에 대한 검사를 시행해야 한다. 특히 초음파검사서 태아의 뇌에 이상소견이 발견될 경우, 태아 magnetic resonance imaging (MRI)를 고려해 볼 수 있으며, MRI는 예후를 예측하는데 도움을 줄 수 있다고 알려져 있다(Yinon et al., 2018).

태아의 CMV 감염이 의심되는 경우 양수천자(amniocentesis)를 통해 양수의 PCR 검사에서 해당바이러스 DNA가 양성이거나 바이러스가 배양되는 경우 진단될 수 있다(Leruez-Ville & Ville, 2017). 예후 인자로서 양수 내 viral load의 임상적 중요성은 여러 연구를 통해 알려진 바 있으며, 출생 후 무증상인 그룹보다 증상이 있는 그룹에서 viral load의 값이 유의하게 높았다. 하지만 두 그룹 간 그 수치가 겹치는 부분이 많았기 때문에 양수 내 CMV DNA의 정량적 검사의 역할은 아직 제한적이다(Yinon et al., 2018).

제대천자(cordocentesis)를 통해서도 태아의 혈액에서 viral load의 측정에 의해서 진단할 수 있으며 2삼분기 정밀 초음파상의 이상 소견, 양수 혹은 태아혈액의 viral load와 태아의 혈소판수치를 병합할 경우 출생 시 선천성 CMV 감염의 증상 정도를 예측하는데 도움이 된다는 연구도 있다. 또한 제대혈에서의 선천성 CMV 감염이 출생 후에 증후를 가질 예측인자로서 $\beta 2$ -마이크로글로불린($\beta 2$ -microglobulin), 혈소판수치, CMV IgM 항체, 그리고 CMV DNA혈증을 포함하며, 특히 조합했을 때 더 효율적인 것으로 알려져 있다(Fabbri et al., 2011). 또다른 연구에서는 초음파에서 중증 뇌 이상 소견이 없는 경우도 양수에서 viral load가 높고, 혈소판 수치가 낮고, 태아의 높은 DNA혈증을 보인 경우 신생아에서 CMV 감염 증후와 강력하게 연관된다는 결과를 보이기도 하였다(Leruez-Ville et al., 2016b).

3) 신생아의 CMV 감염에 대한 선별검사 및 진단

감각신경성청력소실은 무증상 선천성 CMV 감염이 있는 신생아의 약 10%~15%에서 발생하고 대부분의 소아는 청력, 신경 및 발달에 대한 후유증이 지연되어 나타나기 때문에, 출생직후의 신체검사나 신생아 청력검사는 선천성 CMV 감염에 대한 위험을 선별해 내는 데에는 신뢰할 수 있는 도구가 되지 못한다. 따라서 신뢰할 수 있고 신속하며, 비용이 비싸지 않은 선별검사가 시급히 필요하다. 이러한 환자를 조기에 발견하면 성장하는 동안 적절하게 모니터링

할 수 있고, 말하기와 언어능력을 습득하는 동안 중재가 가능하다(Chiopris et al., 2020).

선천적 CMV 감염이 미치는 건강, 사회적 그리고 경제적 부담에도 불구하고 감염된 영아의 대부분이(90%) 출생 시 무증상이기 때문에 진단되지 않는다. 전통적으로 신생아의 소변과 타액으로부터 조직배양하여 바이러스를 분리하는 것이 선천성 CMV 감염 진단의 표준 방법이지만 이 방법은 노동 및 자원 집약적이고 조직배양이 필요하기 때문에 광범위한 스크리닝 목적에 적절하지 않다. 진단 방법에서 중요한 진보를 통해 얻은 검사방법이 real-time PCR로, 이는 자동화가 용이하고 비용이 저렴하며 검체의 보관 및 수송에 의해서 영향을 거의 받지 않는다(Boppana et al., 2010; Boppana et al., 2011).

3. 치료

임신 중 경구용 valgacyclovir로 선천성 CMV 감염 치료는 효과가 있다. 태아 혈액 내 viral load가 의미 있게 감소하였고, 태아의 혈소판 수치가 증가하였다. 이 연구에 포함된 환자는 임신 21주 이후에 양수에서 CMV PCR 양성이었다. 모든 환자에서 등록부터 출산 때까지 하루에 2g을 4회 투여하였다. 태어난 아이들 43명 중 34명(83%)이 무증상이었다, 반면 대조군에서는 43%만 무증상이었다(Leruez-Ville et al., 2016a). 또 선천성 CMV 감염의 경우 임신 중 또 하나의 치료로 고려되는 것은 CMV human immune globulin (HIG)이다. Nigro 등(2005)의 연구에서 HIG는 정맥, 양수, 그리고 제대정맥을 통해서 공급되었다. 첫번째 공급은 평균 24주에 주어졌다. HIG를 받은 군에서는 15명의 아이들 중 1명에서만 CMV관련 장애가 나타났고, HIG를 받지 않은 대조군에서는 7명 중 5명에서 장애가 나타났다. 하지만, CMV HIG의 무작위 임상 연구에서는 HIG 치료군과 비치료 대조군 간에 선천성 CMV 감염의 중증도에서 차이는 나타나지 않았다(Revello et al., 2014). CMV HIG와 valgacyclovir의 병용치료가 태아의 선천성 CMV 감염에 유용한 대안이 될 수 있다는 연구도 있다. 이 연구에서는 임신 중 CMV 감염이 확인된 임신부에게 valgacyclovir 2g 하루 4회 경구복용과 CMV HIG 200 UI/kg 정맥투여를 병용하여 임신이 종결될 때까지 치료하였다. 치료 중 태아의 초음파 소견이 호전되지는 않았지만, 15명 중 단 3명만이 청력장애를 가지고 태어났고, 14명은 연령에 부합하는 정신

운동발달을 보였다. 병용치료는 임신부와 태아 모두에게 합병증을 일으키지 않았다(De la Calle et al., 2020).

4. 예방

선천성 CMV 감염의 예방은 모체의 감염을 예방하는 것과, 모체가 감염되었을 경우 태아로의 전파를 방지하는 것으로 나누어 생각할 수 있다(Pass et al., 2014).

CMV는 이전 감염의 재활성화나 재감염 등의 복잡한 특성 때문에 효과적인 백신개발에는 어려움이 있다. 선천성 CMV 감염을 줄이기 위한 이상적인 백신은 일차감염으로부터 보호하고, 재활성화나 재감염에 대한 면역을 강화할 수 있어야 한다. 이에 대한 다양한 연구가 진행되고 있지만 선천성 CMV의 감염을 예방하기 위한 백신은 빠른 시일 내에 실현 가능하지는 않을 것으로 보인다(Chiopris et al., 2020).

미국질병예방국(Centers for Disease Control and Prevention)에 의하면 CMV는 감염된 사람으로부터 타액, 소변, 혈액, 질분비물, 그리고 정액과 같은 체액을 통해 전 달된다. 영아와 보다 나이 어린 어린이들은 보다 나이 많은 어린이들과 성인들에 비해 타액과 소변을 통해 CMV를 배출할 가능성이 높다. 임신부들의 경우 CMV에 노출되는 2 가지 가장 흔한 경로는 CMV에 감염된 어린이들의 타액과 소변의 접촉과 성적 접촉을 통해서이다. 특히 기저귀 교체 후, 규칙적인 손 씻기는 CMV의 노출과 감염을 줄이기 위한 가장 흔하게 추천되는 방법이다(<https://www.cdc.gov/features/prenatalinfections/index.html>, accessed on 13 June 2017). 최근 발표된 한 체계적 문헌분석에서는 임신 중 생활습관의 교정을 통해 CMV 감염의 위험을 줄이는 효과적인 중재가 일상적인 치료로서 필요하다는 것을 언급하였다(Barber et al., 2020). 이와 관련된 증거들로는 2004년 주간돌봄시설(day-care center)에 있는 어린이들이 있는 여성들 중 166명의 혈청학적 음성인 여성들을 무작위로 나누어서 CMV예방을 위한 중재(손 씻기, 장갑 사용, 위험행동에 대한 교육)군과 대조군의 비교 시 등록 당시 임신 되었던 군에서 CMV 감염률이 중재군은 6% 그리고 대조군은 42%로 중재군에서 통계학적으로 유의하게 낮게 나타났다(Adler et al., 2004). 또 다른 연구는 임신 11-12주에 기형아 검사시기에 등록된 혈청에서 CMV 음성인 331명에게 임신 중 CMV의 감염의 위험성에 관하여 교육(비디

오, 글과 그림)을 시행하였던 군과 임신 36주에 대조군으로 교육을 받지 않은 315명에서 선천성 CMV 양성률을 비교 시 임신 초기 교육을 받은 중재군은 1.2% (4/331)에 비교해서 대조군은 7.6% (24/315)로 통계학적으로 의미 있게 중재군에서 낮게 나타났다(Revello et al., 2015).

미국산부인과학회(American College of Obstetricians and Gynecologists)와 모태의학학회(Society for Maternal-Fetal Medicine)에서는 CMV 감염의 예방을 위해 손위생을 향상시키는 것을 권고하고 있으며, 이를 바탕으로 한 연구에서는 CMV 감염을 예방하기 위한 위생수칙(Box 1)을 제안하였다(Schaefer et al., 2020).

CMV에 감염된 임신부는 자연분만과 모유수유를 통해 신생아의 CMV 감염을 일으킬 수 있다. 하지만 출생초기 CMV 감염은 32주 미만의 조산아 혹은 2.5 kg 미만의 저체중출생아 이외의 신생아에서는 심각한 질병을 일으키지 않는다고 알려져 있다. 모유로 분비된 CMV를 비활성화 시키는 방법으로는 단기 저온살균(short-term pasteurization), 동결 후 해동, 마이크로파 조사(microwave-irradiation) 등이 있다(Bardanzellu et al., 2019).

결 론

이 증례는 처음 방문 시 초음파에서 소두증과 경한 뇌실 확장증이 나타났고, 양수검사를 통한 CMV RT-PCR 정량 결과는 감염에 대한 기준치라 할 수 있는 1,000 copies/mL보다 거의 1,000배 높은 1,420,000 copies/mL로 강한 CMV 감염 조건을 보이며, 2주 후 시행한 초음파에서 뇌실 질에 다발성 고해상 점들이 새롭게 나타났다.

한편, CMV는 가장 흔한 선천성감염을 일으키는 바이러

Box 1. Recommended hygiene practices for preventing CMV infection

Wash hands with soap and water for 15-20 seconds after changing diapers, feeding children, or wiping a child's nose or drool.

Do not share food or drink from eating/drinking utensils with young children.

Do not put your child's pacifier in your mouth.

Do not share a toothbrush with your child.

Avoid saliva transfer when kissing a child.

Clean all surfaces that may have come into contact with a child's urine or saliva.

CMV, cytomegalovirus.

Adapted from Schaefer et al. (2020).

스이다. 선천성 CMV 감염에 의해 나타나는 임상적 증후는 다양하게 나타난다. 하지만, 비록 출생 당시 증상이 없는 경우도 상당수는 SNHL나 신경학적 손상을 동반할 수 있고, 발달하는 동안 적절한 중재가 이루어지지 않을 경우 이러한 장애는 시간이 지날수록 더 악화된다. 따라서, 조기진단을 통해 치료를 위한 중재가 필요하고 이를 통해 청각손실에 기인한 기능적 장애를 줄이고 언어 발달을 개선함과 동시에 사회적, 정신운동적 발달을 개선할 수 있다.

진단을 위해서는 태아 초음파에서 CMV 감염이 의심되는 경우 양수 또는 제대혈에서 PCR을 통해 태아의 선천적 감염을 진단하고 장애의 중증도를 예측할 수 있다. 이 중례에서도 정밀초음파상 소뇌증, 좌측 경도뇌실확장, 소량의 복수를 동반한 고음영장, 경한 태반비대가 보여 양수천자를 시행하였고, 양수검사서 CMV DNA의 RT-PCR 정

량 결과상 >1.42E+06 copies/mL로 산모와 태아 모두 명백한 활성화된 감염을 나타내었다. 2주 후 시행한 추적 초음파에서는 태아의 뇌실질에 다발성 고해상 점들이 새로 나타난 것을 확인하여 감염이 진행되고 있음을 시사하였다.

임신 중 치료를 위해 valacyclovir가 추천되기도 하며, CMV HIG에 의한 치료나 두가지 용법을 병용하는 치료에 대해서는 추가적인 연구가 필요한 상황이다. 임신 기간 동안 선천성 CMV 감염이 의심되는 소견이 보일때의 처치를 Fig. 4에 나타내었다.

출생 후 신생아의 예후를 예측하는데 도움을 줄 수 있는 인자로는 초음파 이외에 태아 MRI와 양수 내 CMV DNA의 viral load가 있지만, 그 역할은 제한적이다. 따라서 정기적인 추적검사를 통해 예후에 대한 가능성들에 대해 부모에게 충분히 설명하고 임신을 유지할지의 여부에 대해 의논

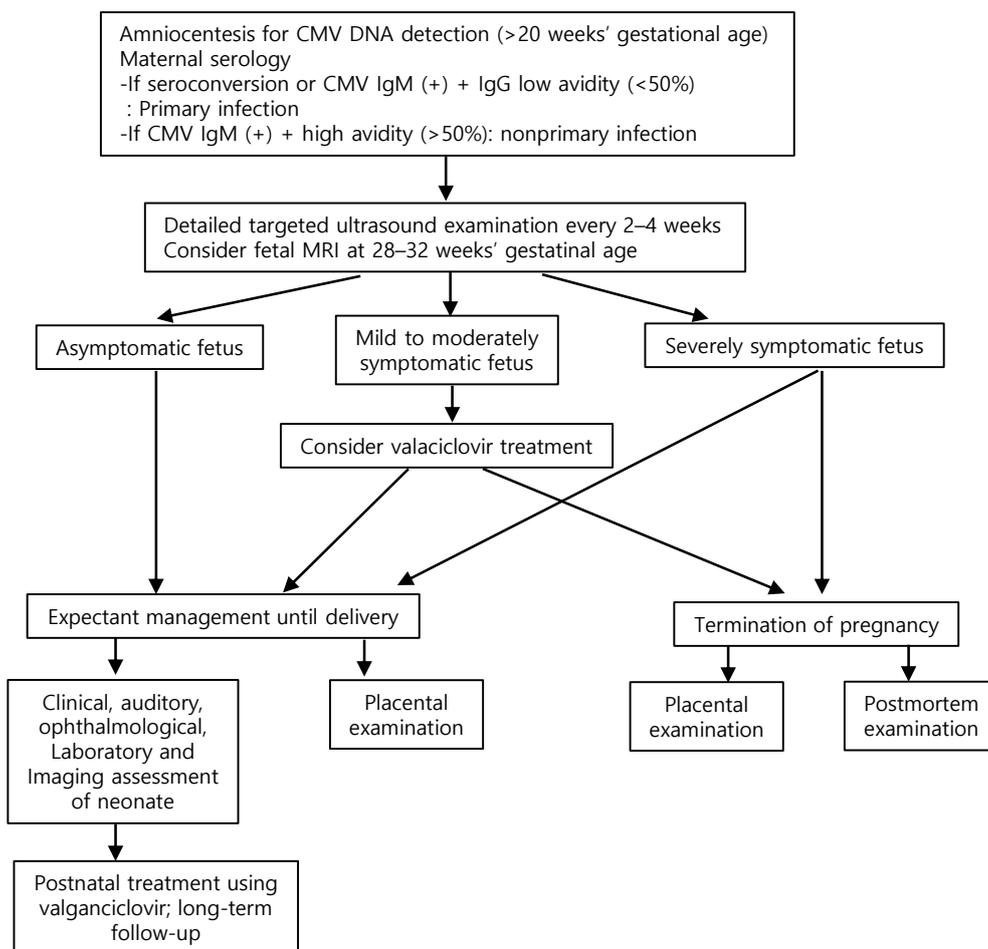


Fig. 4. Proposed management of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. MRI, magnetic resonance imaging. Modified from ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. Ultrasound Obstet Gynecol 2020;56:128-51.

해야 한다.

한편, 선천성 CMV 감염에서 가장 문제되는 경우는 임신 전에는 혈청학적 음성이었다가 임신 중에 일차 감염되는 경우로, 대부분 어린이의 소변이나 타액 그리고 성적접촉에 의해서 감염된다. 따라서, 가장 중요한 부분은 임신초기부터 교육을 통해 CMV 감염 예방을 위해서 위생을 잘 지킬 수 있도록 하는 것이다.

마지막으로, 임신 중 선천성 CMV 감염에 대해 Table 1에 정리하였다.

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

감사의 글 및 알림(ACKNOWLEDGMENTS)

이 증례보고는 본인과 보호자의 구두동의를 득한 후 작성하였음.

Table 1. Summary of the clinical significance, diagnosis, fetal ultrasound abnormalities, treatment, and prevention of congenital cytomegalovirus infection (CMV)

Category	Summary
Clinical significance	<ul style="list-style-type: none"> • Risk factors: lower socioeconomic status, nonwhite races, caring for young children, and high-risk sexual behavior. • Intrauterine fetal infection: primary, reactivation, or a different viral strain • Clinical spectrum: asymptomatic 85%–90%; symptomatic 10%–15% • Signs and symptoms of neonates: petechiae, jaundice, hepatosplenomegaly, microcephaly, sensorineural hearing loss, and other neurologic signs • Laboratory and imaging findings: thrombocytopenia, transaminitis, direct hyperbilirubinemia, chorioretinitis, neuroimaging abnormalities, and central nervous system abnormalities
Diagnosis	<ul style="list-style-type: none"> • For women suspected of having primary CMV infection in pregnancy, diagnosis should be confirmed by results showing IgG seroconversion or positive CMV IgM, positive IgG, and low IgG avidity. • Amniocentesis is the best prenatal diagnostic tool to detect fetal congenital CMV infection, and it should be performed after 21 weeks of gestation and after 6 weeks from maternal infection.
Fetal ultrasound abnormalities	<ul style="list-style-type: none"> • Cerebral ventriculomegaly • Microcephaly • Hyperechogenic fetal bowel • Hepatosplenomegaly • Cerebral periventricular echogenicity/intracranial calcifications • Intrauterine growth restriction • Abnormal amniotic fluid volume • Placental enlargement • Ascites and fetal hydrops
Treatment	<ul style="list-style-type: none"> • For women suspected of having primary CMV infection in pregnancy, diagnosis should be confirmed by results showing IgG seroconversion or positive CMV IgM, positive IgG, and low IgG avidity. • Amniocentesis is the best prenatal diagnostic tool to detect fetal congenital CMV infection, and it should be performed after 21 weeks of gestation and after 6 weeks from maternal infection.
Prevention	<ul style="list-style-type: none"> • Educational interventions to increase knowledge regarding CMV infection and its prevention, to increase compliance with preventative behaviors, and to reduce seroconversion. • Education of women with young children or those who work with young children about the increased risk of CMV infection transmission and attention to hygiene • Careful handling of potentially infected articles such as diapers • Thorough hand washing when around young children • Avoiding sharing of utensils • Avoiding to kiss children on the mouth

Modified from Carlson et al. (2010), Society for Maternal-Fetal Medicine et al. (2016), and Navti et al. (2021).

REFERENCES

- Adler SP, Finney JW, Manganello AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr* 2004;145:485–91.
- American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2007;120:898–921.
- Barber V, Calvert A, Vandrevale T, Star C, Khalil A, Griffiths P, et al. Prevention of acquisition of cytomegalovirus infection in pregnancy through hygiene-based behavioral interventions: a systematic review and gap analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:949–54.
- Bardanzellu F, Fanos V, Reali A. Human breast milk-acquired cytomegalovirus infection: certainties, doubts and perspectives. *Curr Pediatr Rev* 2019;15:30–41.
- Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988–2004. *Clin Infect Dis* 2010;50:1439–47.
- Bodéus M, Hubinont C, Goubau P. Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation. *Obstet Gynecol* 1999;93(5 Pt 1):658–60.
- Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001;344:1366–71.
- Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2013;57(Suppl 4):S178–81.
- Boppana SB, Ross SA, Novak Z, Shimamura M, Tolan RW Jr, Palmer AL, et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2010;303:1375–82.
- Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med* 2011;364:2111–8.
- Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010;20:202–13.
- Carlson A, Norwitz ER, Stiller RJ. Cytomegalovirus infection in pregnancy: should all women be screened? *Rev Obstet Gynecol* 2010;3:172–9.
- Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, Procaccianti M, Perrone S, Daccò V, et al. Congenital cytomegalovirus infection: update on diagnosis and treatment. *Microorganisms* 2020; 8:1516.
- Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J AAPOS* 2000;4:110–6.
- Colomba C, Giuffrè M, La Placa S, Cascio A, Trizzino M, De Grazia S, et al. Congenital cytomegalovirus related intestinal malrotation: a case report. *Ital J Pediatr* 2016;42:105.
- Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, Boppana SB, Britt WJ, Pass RF. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol* 2000;11:283–90.
- De la Calle M, Baquero-Artigao F, Rodríguez-Molino P, Cabanes M, Cabrera M, Antolin E, et al. Combined treatment with immunoglobulin and valaciclovir in pregnant women with cytomegalovirus infection and high risk of symptomatic fetal disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;15:1–5.
- Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007;17:355–63.
- Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt W, Boppana SB, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2014;164:855–9.
- Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol* 2011;52:244–6.
- Fabbri E, Revello MG, Furione M. Prognostic markers of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in fetal blood. *BJOG* 2011;118:448–56.
- Foulon I, Naessens A, Foulon W, Casteels A, Gordts F. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection in relation to the maternal trimester in which the maternal primary infection occurred. *Pediatrics* 2008;122:1123–7.
- Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol* 2008;41:57–62.
- Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007;17:253–76.
- Kim JY, Lee YK, Ko SY, Shin SM. Diagnostic clues for congenital cytomegalovirus infection: association with newborn hearing screening tests. *Neonatal Med* 2019;26:96–101.
- Leruez-Ville M, Ghout I, Bussièrès L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 2016a; 215:462.e1–462.e10.
- Leruez-Ville M, Ren S, Magny JF, Jacquemard F, Couderc S, Garcia P, et al. Accuracy of prenatal ultrasound screening

- to identify fetuses infected by cytomegalovirus which will develop severe long-term sequelae. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57:97–104.
- Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny JF, et al. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2016b;215:342.e1–9.
- Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;38:97–107.
- Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:86–102.
- Navti OB, Al-Belushi M, Konje JC; FRCOG. Cytomegalovirus infection in pregnancy – an update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;258:216–22.
- Nigro G, Adler SP, Torre RL, Best AM. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353:1350–62.
- Pass RF, Anderson B. Mother-to-child transmission of cytomegalovirus and prevention of congenital infection. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3 Suppl 1 (Suppl 1):S2–6.
- Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006;35:216–20.
- Retzler J, Hex N, Bartlett C, Webb A, Wood S, Star C, et al. Economic cost of congenital CMV in the UK. *Arch Dis Child* 2019;104:559–63.
- Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med* 2014;370:1316–26.
- Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, et al. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *EBioMedicine* 2015;2:1205–10.
- Schaefer MR, Holttum J, Olson M, Westenberg D, Rubin N, Schleiss MR, et al. Development and assessment of a prenatal cytomegalovirus (cmv) educational survey: implementation and impact in a metropolitan university-based clinic. *Int J Womens Health* 2020;12:1205–14.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:B5–11.
- Xu H, Zhang L, Xuan XY, Zhu M, Tang J, Zhao XK. Intrauterine cytomegalovirus infection: a possible risk for cerebral palsy and related to its clinical features, neuroimaging findings: a retrospective study. *BMC Pediatr* 2020;20:555.
- Yinon Y, Farine D, Yudin MH. No. 240—Cytomegalovirus infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2018;40:e134–41.
- Yinon Y, Farine D, Yudin MH; Maternal Fetal Medicine Committee; Infectious Diseases Committee. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:348–54.