

인플루엔자 B 바이러스와 연관된 근염의 임상적 고찰

가톨릭대학교 의과대학 소아청소년과¹, 진단검사의학과²

정인아¹ · 서수영¹ · 김지훈¹ · 조경순¹ · 빈중현¹ · 이원배¹ · 강지민² · 김현희¹

=Abstract=

Clinical Study of Influenza B-Associated Myositis

Jung In Ah, MD¹, Seo Soo Young, MD¹, Kim Ji Hoon, MD¹, Cho Kyoung Soon, MD¹,
Bin Joong Hyun, MD¹, Lee Won Bae, MD¹, Kahng Ji Min, MD², Kim Hyun Hee, MD¹

Departments of ¹Pediatrics and ²Laboratory Medicine,
The Catholic University of Korea School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Influenza B-associated myositis is an infrequent and poorly known complication of influenza B virus infection in children. The aim of this study was to describe the clinical and laboratory manifestations, diagnosis, and outcomes of influenza B-associated myositis in Korean children.

Methods : A retrospective analysis was conducted in patients aged <16 years who had been diagnosed with influenza B-associated myositis at the Catholic University Bucheon Saint Mary's Hospital between April 2010 and May 2010.

Results : Overall, 16 cases were analyzed. Influenza B-associated myositis typically occurred in preschool-aged children with a 3:1 male predominance. The mean age was 4.6 years (range, 3 to 7 years). The median interval between onset of influenza infection and onset of influenza B-associated myositis was 3 days (range, 1 to 7 days). Only the calf muscles were involved in all patients. Blood creatine phosphokinase concentration was elevated in most patients. Median duration to clinical recovery was 3 days (range, 1 to 4 days). No patient had rhabdomyolysis, renal failure, or related sequelae. All patients had a favorable outcome without administration of antiviral drugs.

Conclusion : Clinical and laboratory findings of influenza B-associated myositis are very characteristic and allow a rapid diagnosis during the influenza season. Outcomes of influenza B-associated myositis are good with only proper supportive treatment. [*Pediatr Allergy Respir Dis (Korea) 2011;21:86-90*]

Key Words : Influenza B virus

서 론

계절 인플루엔자의 증상은 개인에 따라 차이가 나며, 무증상에서부터 심한 원발성 바이러스 폐렴, 그리고 사망에 이

르기까지 다양하다. 이러한 임상 증상은 바이러스 감염 이후 2-3일간 가장 심하게 나타나다가 급격하게 감소하는 경향이 있다. 특히 전신 증상인 발열, 근육통, 피로 그리고 두통 등이 급격하게 감소한다.¹⁾ 증상의 지속 기간은 일반적으로 약 4-5일이다.^{2,3)} 2009년 4월 이후 세계적으로 유행한 신종 인플루엔자 바이러스(pandemic influenza H1N1 2009)의 임상 증상도 계절 인플루엔자와 유사한 것으로 보인다.

인플루엔자 B 바이러스는 주로 소아에서 유행성 감염과

접수: 2010년 11월 2일, 수정: 2011년 3월 10일
승인: 2011년 5월 25일
책임저자: 김현희, 경기도 원미구 소사동 2
가톨릭대학교 부천성모병원 소아청소년과
Tel: 032)340-7046 Fax: 032)340-2673
E-mail: hhhkped@catholic.ac.kr

중증 질환을 유발시킬 수 있으며, 인플루엔자와 연관된 benign acute childhood myositis (BACM)는 주로 인플루엔자 B 감염에서 나타나는 것으로 보고되고 있다.⁴⁻⁶⁾ 국내에서 지금까지 확인된 인플루엔자 유사 환자는 대부분이 호흡기 증상을 보였으며, 인플루엔자 B 바이러스 감염이 실험실 진단으로 증명되고 근염 증상을 호소하는 소아들의 임상 양상을 분석한 보고는 없었다. 이에 저자들은 한국 소아들에서 나타난 인플루엔자 B 바이러스 감염과 연관된 근염의 임상 양상과 치료 성과를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 기간 및 대상

인플루엔자 감염에 기인한 근염은 인플루엔자 바이러스가 실험실 진단에서 증명된 환자에서 국소 근육통의 임상적 근거가 있으며 혈청 creatine phosphokinase (CPK) 증가 또는 비정상 근생검 소견이 16세 이하의 환자에서 나타나는 경우로 정의하였다. 2010년 4월 및 5월에 가톨릭대학교 의과대학 부천성모병원에 호흡기 질환으로 내원한 환자 가운데 38°C 이상의 갑작스런 발열과 더불어 호흡기 증상(기침 또는 인후통)과 국소적인 증상(근육통)을 보였고 인플루엔자 B 바이러스 감염이 확인된 16명 환자의 의무 기록을 후향적으로 분석하였다.

2. 검체의 채취 및 진행

모든 환자들에서 인후부를 멸균된 면봉으로 도말하여 바이러스 수송용 배지에 넣은 후 즉시 냉장, 운반하여 질병관리본부 국립보건연구원 감염병센터 인플루엔자 바이러스과에 의뢰하여 인플루엔자 바이러스 A (H1, H1N1, H3), B 분리 실험을 진행하였다.

3. 통계 분석

모든 자료는 SPSS ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하였으며, 결과는 일반적으로 평균 값±표준편차로 제시하였다.

결 과

인플루엔자 B 감염 연관 근염으로 본원에서 입원 치료

하였던 16명의 환자를 연구 대상으로 하였으며, 이들의 인구학적 특성은 Table 1에 기술하였다. 남녀 비는 3:1이었으며, 평균 연령은 4.6세로 3세에서 7세 사이에 분포되어 있었다. 인플루엔자 시작 후 근염 발현까지 기간의 중앙값은 3일(range, 1-7일)이었고, 근염 임상 증상 회복 기간의 중앙값은 3일(range, 1-4일)이었으며, 평균 재원 기간은 5일(range, 4-7일)이었다.

종아리 근육통, 기침, 발열 등이 환자들에서 가장 빈발하는 증상이었다.(Table 2) 그 외의 증상으로는 인후 통증과 두통이 나타났다. 특징적으로, 근육 증상은 모든 환자들에서 양측 종아리 근육에서만 보여졌으며, 이로 인해 비정상 보행 및 걸으려 하지 않으려는 경향을 보였으나 신경학적 검사 소견은 정상이었다.

입원 중의 검사실 소견은 Table 3에 열거하였다. 혈청 CPK 평균 농도는 2,366 U/L (range, 62-7,649 U/L)이었으며, 혈청 aspartate aminotransferase/alanine transaminase의 평균 값은 105 U/L (range, 33-323 U/L)/31 U/L (range, 10-86 U/L)였고, lactate dehydrogenase는 686 U/L (range, 471-1,316 U/L)로 확인되었다. 혈청 미오글로빈과 미오글로빈뇨는 각각 한 명에서 양성 소견을 보였다. 백혈구 감소증과 혈소판 감소증이 각각 7명, 2명에서 나타났고, 육안적 혈뇨를 보였던 경우는 없었으며, 황문

Table 1. Characteristics of the Study Population (n=16)

Variable	Value
Gender (M/F)	12/4 (75/25)
Age (yr)	4.6±1.1 (3-7)
Time* (day)	3.6±1.5 (1-7)
Duration† (day)	2.6±1.0 (1-4)
Hospital stay (day)	5.0±1.0 (4-7)

Values are presented as number (%) or mean±SD (range).

*Between onset of influenza and onset of influenza B-associated myositis. †From onset of influenza B-associated myositis to clinical recovery.

Table 2. Clinical Manifestations of Influenza B-Associated Myositis in Children (n=16)

Symptom/sign	No. of patients (%)
Calf pain	16 (100)
Cough	12 (75)
Fever	9 (56)
Sore throat	4 (25)
Headache	1 (6)

Table. 3. Laboratory Findings on Admission

Variable	Value
Hemoglobin, g/dL	12.5±0.8 (11.4-13.5)
White blood cell count, ×10 ⁹ /L	5.4±2.4 (2.7-9.7)
Platelet count, ×10 ⁹ /L	179±43 (116-273)
C-reactive protein, mg/L	9.7±16.0 (0.1-53.6)
Creatine phosphokinase, U/L	2,366±2,479 (62-7,649)
Aspartate aminotransferase, U/L	105±88 (33-323)
Alanine transaminase, U/L	31±22 (10-86)
Lactate dehydrogenase, U/L	686±249 (471-1,316)
Creatinine, mg/dL	0.4±0.1 (0.2-0.5)

Values are presented as mean±SD (range).

근용해증, 신부전 등의 합병증 및 후유증은 나타나지 않았다. 항바이러스 제제는 투여하지 않았으며, 모든 환자들에게 양호한 치료 결과가 확인되었다.

고 찰

인플루엔자 바이러스는 전염성이 매우 높은 급성 호흡기 감염증으로서, 제 3군 법정 전염병으로 지정되어 있다. 인플루엔자 바이러스의 잠복기는 바이러스의 감염력과 숙주의 면역 상태에 따라 평균 2일 정도이며, 가장 뚜렷한 증상은 갑작스런 고열로 두통, 근육통, 피로감 등의 전신 증상과 인후통, 기침, 객담, 비염 등의 호흡기 증상이 동반된다. 또한 복통, 구토, 경련 등이 드물게 나타날 수 있다. 일반적으로 1주일 전후에 회복하게 되나 만성 폐 질환, 심장 질환, 면역 저하 환자 등에서는 폐렴과 같은 합병증으로 사망할 수 있으며, 이외에 뇌증, 척수염, 라이 증후군, 근염, 심근염, 심낭염 등의 합병증이 초래될 수 있다.⁶⁾

인플루엔자에 기인하여 근육과 관련된 증상은 근육통에서 횡문근용해증에 이르기까지 다양한 것으로 보고되고 있다.^{4,6)} 이중 BACM은 보통 호흡기 증상 회복기 동안 주로 양쪽 종아리에 심한 통증을 유발하여 서있기 힘들며 걸으려 하지 않는 소견을 나타내지만 대부분은 예후가 좋아 3-10일 내에 호전되는 양상을 보인다.^{6,9)} 1957년에 근육통과 근

쇠약의 원인이 myalgia cruris epidemica로 처음 보고되었으며,¹⁰⁾ 실험실 검사로 바이러스가 진단된 환자들에서 혈청 CPK의 상승이 확인되었다.¹¹⁾ BACM은 2-10세 소아에서 발병하며 남아에서 호발하는 것으로 보고되었다.⁹⁻¹²⁾ BACM은 주로 급성 바이러스 감염에 의해 발병하며 전형적으로 인플루엔자 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 드물게는 콕사키바이러스, 아데노바이러스, 마이코플라즈마 등에 의해 유발될 수 있는 것으로 알려져 있어 감염이 의심될 때에는 바이러스 및 세균 감염 진단을 실시하는 것이 필요하다.^{9,13)} 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스에 의한 BACM도 2010년 증례 보고된 바 있었지만¹⁴⁾ 특히 소아의 경우에는 인플루엔자 A 바이러스에 의한 BACM이 인플루엔자 B 바이러스에 의한 것보다 매우 드문 상태로, 인플루엔자 바이러스 감염 중에서 심한 근육 질환이 나타나는 경우는 인플루엔자 B 바이러스와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾

한편, 질병관리본부에 의하면 2010년 15주차(4.4-4.10) 인플루엔자 유사 환자분율(표본감시의료기관 외래 환자 1,000명당 인플루엔자 유사 증상자수)이 20.45로 14주차(3.28-4.3) 15.28에 비해 33.8% 증가했고 바이러스 분리 결과 계절인플루엔자 B형 바이러스 분리가 증가하고 있으며 연령별로는 소아청소년 연령대가 전체의 73%를 차지하여 특히 이 연령층에 대한 주의를 당부한 바 있다. 이 시기 이후 두 달간 본원에 내원한 인플루엔자 유사 환자에서 국소 근육통을 호소하며 혈청 CPK 증가 소견을 보이는 경우가 갑자기 많아졌으며 이 환자들의 대부분(82%)에서 인플루엔자 및 신종플루 예방 접종이 완료된 것으로 확인되어, 저자들은 계절 인플루엔자 B 바이러스를 발생 원인으로 추정하고 환자들의 호흡기 검체를 질병관리본부 국립보건연구원 감염병센터 인플루엔자 바이러스과에 의뢰하여 인플루엔자 바이러스 A (H1, H1N1, H3), B 분리 실험을 진행하게 되었다.

미국에서의 최근 보고에 의하면, 급성 종아리 근육통(80%)이 나타나기 2일에서 4일 사이에 발열(93%), 기침(87%), 두통(53%) 등의 전구 증상이 선행되었으며, 이환된 소아의 평균 연령은 7.93세였다.¹⁶⁾ 본 연구에서는 환자의 평균 연령이 4.6세로 더 어렸으며, 발열, 두통 등의 전구 증상 비율은 낮았고, 종아리 근육통이 특징적으로 모든 환자에서 나타났다. 침범되는 근육 부위는 주로 종아리 근육이며, 허벅지 근육통(6.2%), 전신 근육통(3.1%) 양상이 나타나거나⁸⁾ 종아리 근육통과 함께 나타나는 상지 근육통(20%), 전신 근육통(10%) 형태로 보고된 바 있어¹⁷⁾ 제한된 환자들을 대상으로 진행된 본 연구에서 나타나지 않은 부위에 대해서

도 자세한 진찰이 필수적으로 수반되어야 하겠다. 본 질환의 초기에 나타나는 발열, 호흡기 증상과 동반되는 근육 효소치 상승, 종아리 근육통 및 그에 따른 보행 장애는 Guillain-Barre 증후군, 횡문근융해증, 소아기 류마티스모양 관절염, 근육퇴행위축, 골격계 질환 등과의 감별이 필요할 수 있다. 자기 공명 영상 검사가 BACM의 진단에 도움이 된다는 보고들도 있었으나,^{18,19)} 오히려 근염의 다른 원인들을 배제하는 수준으로 사용되는 것이 더욱 적절하다 하겠다. 이렇듯, 감별 진단을 위한 여러 검사 및 치료적 중재술이 적용될 수 있겠지만, 본 질환에 대한 특징적인 초기 임상 양상과 진단 및 예후에 대한 보고를 통해 유사한 특징적인 증상의 경우, 더구나 인플루엔자 유행 시기인 경우라면 호흡기 바이러스 검사를 이용한 조기 진단 및 예후 인지를 통해 불필요한 검사 및 치료적 중재술을 최소화 할 수 있을 것으로 기대된다.

이전 보고들에서, 미오글로빈뇨는 CPK 13,000 U/L 이상의 수준에서만 나타났으며,¹⁶⁾ 횡문근융해증이 나타난 경우에도 CPK 15,000-20,000 U/L 이하의 수준에서는 급성 신장 손상의 위험성이 낮은 것으로 확인되었다.²⁰⁾ 본 연구의 환자들에서는 혈청 CPK 평균 농도가 2,366 U/L (range, 62-7,649 U/L) 였으므로, 신부전 등의 합병증이 나타나지 않으면서 양호한 치료 경과가 확인된 것으로 보인다. 본 질환은 자연 관해 양상을 보이며, 근염이 진행되는 시기에는 이미 초기 회복기에 접어든 상태이다. 따라서, 보통 항바이러스 제제의 적응증이 되지 못하며, 환자가 완쾌되는 시점까지 대증 요법과 추적 관찰을 시행한다.²¹⁾ 본원에서 치료받은 환자들에서도 항바이러스 제제는 투여하지 않았으며, 4일 안에 모두 완전하게 회복되었다.

국내에서는 인플루엔자 바이러스에 의한 근염에 대한 증례 보고만이 있었을 뿐, 인플루엔자 B 바이러스 감염이 실험실 진단으로 증명되고 근염 증상을 호소하는 소아들의 임상 양상을 분석한 보고는 없었다. 이는 이같은 환자의 대부분이 적절한 지지 요법에 호전되는 양호한 임상 경과를 거치는 이유로, 특별히 주목받지 못하였기 때문으로 생각된다. 하지만 횡문근융해증, 급성신부전, 심근염 등의 심각한 합병증으로의 진행도 일부 보고되고 있으며, 향후 국내 인플루엔자 감시 체계 활성화에 따라 발생 보고 빈도도 증가될 것으로 예상된다. 본 연구에서, 학령 전기 소아에서 발생하는 인플루엔자 B 바이러스 연관 근염의 임상 양상과 검사 소견은 매우 특징적이며, 적절한 의학적 진료가 이루어진다면 그 치료 성과는 매우 양호한 것으로 확인되었다. 따라서 근염 증상이 동반된 호흡기 질환 환자의 경우 인플루엔자 감염 가능성이 고려되어야 할 것으로 보이며, 이에 따른 이후의 더

많은 연구가 필요하다.

요 약

목적: 인플루엔자 B 바이러스에 기인한 근염은 소아에서 나타나는 인플루엔자 감염의 합병증 중 드문 것으로 현재까지 알려진 바가 매우 적었던 질환이다. 본 연구는 한국 소아에서 나타난 인플루엔자 B 바이러스 연관 근염의 임상 양상, 검사 소견, 진단 및 치료 성과에 대하여 분석하고자 하였다.

방법: 2010년 4월에서 5월까지 가톨릭대학교 의과대학 부천성모병원에서 인플루엔자 B 바이러스 연관 근염으로 진단되었던 16세 이하 환자들에 대해 후향적으로 의무 기록을 분석하였다.

결과: 16 명의 환자들이 분석되었고, 인플루엔자 B 바이러스 연관 근염은 전형적으로 학령 전기 소아들에서 발생하였으며, 남녀 비는 3:1이었다. 평균 연령은 4.6세이며 (3-7세). 인플루엔자 감염 이후 근염 발현까지 기간의 중앙값은 3일(1-7일)이었다. 모든 환자들이 종아리 근육에서만 근염 증상을 보였으며, 혈청 CPK 농도는 매우 상승된 소견을 보였다. 임상 증상 회복 기간의 중앙값은 3일(1-4일)이었다. 횡문근융해증, 신부전 등의 합병증 및 후유증은 나타나지 않았다. 항바이러스 제제는 투여하지 않았으며, 모든 환자들에서 양호한 치료 결과가 확인되었다.

결론: 인플루엔자 B 바이러스 연관 근염의 임상 양상과 검사 소견은 매우 특징적이어서 인플루엔자 유행 기간 동안 조기 진단이 가능하다. 그리고, 적절한 대증 요법 만으로도 그 치료 성과는 매우 양호한 것으로 확인되었다.

참 고 문 헌

1. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:775-85.
2. Doyle WJ, Skoner DP, Hayden F, Buchman CA, Seroky JT, Fireman P. Nasal and otologic effects of experimental influenza A virus infection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:59-69.
3. Hobbins TE, Hughes TP, Rennels MB, Murphy BR, Levine MM. Bronchial reactivity in experi-

- mental infections with influenza virus. *J Infect Dis* 1982;146:468-71.
4. Abe M, Higuchi T, Okada K, Kaizu K, Matsumoto K. Clinical study of influenza-associated rhabdomyolysis with acute renal failure. *Clin Nephrol* 2006;66:166-70.
 5. Dietzman DE, Schaller JG, Ray CG, Reed ME. Acute myositis associated with influenza B infection. *Pediatrics* 1976;57:255-8.
 6. Hu JJ, Kao CL, Lee PI, Chen CM, Lee CY, Lu CY, et al. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:95-8.
 7. Mackay MT, Kornberg AJ, Shield LK, Dennett X. Benign acute childhood myositis: laboratory and clinical features. *Neurology* 1999;53:2127-31.
 8. Zafeiriou DI, Katzos G, Gombakis N, Kontopoulos EE, Tsantali C. Clinical features, laboratory findings and differential diagnosis of benign acute childhood myositis. *Acta Paediatr* 2000; 89:1493-4.
 9. Meier PW, Bianchetti MG. An 8-year-old boy with a 4-day history of fever, cough and malaise, and a 2-day history of painful calves and difficulty walking. *Eur J Pediatr* 2003;162:731-2.
 10. Lundberg A. Myalgia cruris epidemica. *Acta Paediatr* 1957;46:18-31.
 11. Middleton PJ, Alexander RM, Szymanski MT. Severe myositis during recovery from influenza. *Lancet* 1970;2:533-5.
 12. Cawkwell GM. Inflammatory myositis in children, including differential diagnosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:430-4.
 13. Ruff RL, Secrist D. Viral studies in benign acute childhood myositis. *Arch Neurol* 1982; 39:261-3.
 14. Koliou M, HadjiIoizou S, Ourani S, Demosthenous A, Hadjidemetriou A. A case of benign acute childhood myositis associated with influenza A (H1N1) virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:193-5.
 15. Karpathios T, Kostaki M, Drakonaki S, Garoufi A, Siahandidou S, Spirou N, et al. An epidemic with influenza B virus causing benign acute myositis in ten boys and two girls. *Eur J Pediatr* 1995;154:334-6.
 16. Kratochvil-Stava AJ, Haynatzki GR, Varman M. Retrospective review of influenza-associated acute myositis at a regional children's hospital. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)* 2010; 18:183-7.
 17. Agyeman P, Duppenhaler A, Heining U, Aebi C. Influenza-associated myositis in children. *Infection* 2004;32:199-203.
 18. Kawarai T, Nishimura H, Taniguchi K, Saji N, Shimizu H, Tadano M, et al. Magnetic resonance imaging of biceps femoris muscles in benign acute childhood myositis. *Arch Neurol* 2007;64:1200-1.
 19. Panghaal V, Ortiz-Romero S, Lovinsky S, Levin TL. Benign acute childhood myositis: an unusual cause of calf pain. *Pediatr Radiol* 2008;38: 703-5.
 20. Watanabe T, Yoshikawa H, Abe Y, Yamazaki S, Uehara Y, Abe T. Renal involvement in children with influenza A virus infection. *Pediatr Nephrol* 2003;18:541-4.
 21. Heiner JD, Ball VL. A child with benign acute childhood myositis after influenza. *J Emerg Med* 2010;39:316-9.