

Herpes Simplex Virus Infection in Children

오 성 희

한양대학교 의과대학 소아과학교실

바이러스

이중쇄 DNA 바이러스인 herpes simplex virus(HSV)에는 HSV-1과 HSV-2가 있으며 이들 사이에는 약 50%의 배열 상동성(sequence homology)이 있다. 바이러스 DNA는 지방이 함유된 외피로 둘러 싸인 icosahedral capsid에 싸여 있다. 여섯 개의 바이러스 당단백질이 외피내에 끼워져 있으며, 바이러스가 숙주 세포에 흡착하는 것과 세포내로 침투하는 것을 도와준다. HSV-1과 HSV-2를 구별하는 방법에는 HSV-2에 독특한 gG에 대한 단일세포균 항체를 이용한 immunodot 검사나 효소 면역 검사와 같은 혈청학적 검사가 있으나 손쉽게 할 수 없으며, 배양된 바이러스에 DNA endonuclease restriction analysis를 시행하여 할 수 있다.

병인론

진재한 외피는 HSV 감염에 걸리기 쉽지 않고, 외상을 당한 피부에 접촉되면 외피나 진피에 감염을 일으킨다. 감염이 일어나면 인접한 감각성 자율 신경 종말에 퍼져 삼차 신경절과 천골 신경절 내의 신경 세포체에 옮겨진다. 일차 감염이 경과하면 피부와 신경절에서의 활발한 바이러스 증식은 멈추게 되고, 신경절에 잠복 상태로 존재하게 되며 잠복의 기전은 잘 밝혀지지 않았다. 재감염은 다른 바이러스 주에 의한 감염으로 일어 날 수 있으나 대부분 잠복 상태에 있는 바이러스가 재활성화되어 발생한다.

대부분의 일차 및 재감염 구순 포진(herpes labialis)는 HSV-1에 의하고 마찬가지로 대부분의

생식기(genital) 감염은 HSV-2에 의한다. 재감염의 빈도에 영향을 주는 인자에는 바이러스의 형, 감염 소 및 일차 감염의 증상 발현 등이 있다. 일반적으로 재감염은 first-episode 생식기 HSV-2 감염에서 first-episode 생식기 HSV-1감염에 비해 더 흔하다. 또한 생식기 HSV-2 재감염은 구순 HSV-1 감염 보다 흔하다. genital HSV-1 재감염은 구순 HSV-2 재감염 보다 흔하다. 전반적으로 HSV-1과 HSV-2에 의한 생식기 재감염의 비율은 구순 재감염의 비율 보다 6배 높다^{1, 2)}.

점막 피부 HSV 감염의 심한 정도는 바이러스 자체의 특성 및 숙주의 면역학적 성상의 여러 가지 요인에 의해 좌우되는 것 같으며, HSV항체의 역할은 뚜렷하지 않아 일차 감염이나 재감염의 발생을 막는 가능성에 대한 논란이 있다. 세포 매개성 면역은 또한 HSV 감염에 대한 중요한 숙주 방어 역할을 담당하고 있으며, 이는 세포 매개성 면역에 결핍이 있는 환자에서 증상의 정도가 심하며 자주 반복되는 HSV 감염이 발생하는 것으로 보아도 잘 알 수 있다^{3, 4)}.

태반을 통과한 모체 항체와 신생아에서의 심한 HSV 감염의 발생과의 연관성에 대한 연구는 많이 된 바 있으며 관련성이 없다는 보고도 있으나 중화 항체나 항체 의존성 세포 독성 (antibody dependent cellular cytotoxicity)과의 연관성이 보고되기도 하였다⁵⁻⁷⁾.

전파 및 역학

HSV는 건조한 상태에서는 생존하기가 어려우므로, 사람에서 사람으로의 전파는 일상적인 접촉에 의해 이루어 지지 않으며, 감염된 사람으로부터

바이러스가 포함되어 있는 분비물 (타액, 생식기 분비물 및 기타 다른 활동성이 있는 병소의 분비물) 과의 접촉을 통해 이루어진다. 점막이나 습진, 기저귀 발진 및 외상 등의 손상을 받은 피부에 특히 감염이 잘 발생한다.

대부분의 일차 HSV-1 감염은 임상적으로나 혈청학적 자료에 의하면 주로 소아에 발생하여, 약 반에서 1~3세 사이에 발생한다. 그러나 6개월 미만의 소아에서는 거의 발생하지 않는다. 또한 사회경제적 조건이 높은 집단일 수록 혈청학적 빈도 (seroprevalence)는 감소하며 이는 작은 가족수 및 질 높은 삶의 조건 등이 바이러스의 전파를 줄이는데 기여하리라 생각된다.

HSV-2로 감염된 사람은 환자 수를 통하여 파악되는 것 보다 더 많으며, 혈청학적으로 HSV-2에 감염이 되었던 사람에서 2/3 또는 그 이상에서 생식기 헤르페스의 과거력이 없다. HSV-2에 의한 감염은 성적 활동이 활발해지면 걸리기 시작하는 것으로, HSV-2 항체 양성률은 연령이 증가 할 수록 증가하고, 사회 경제적 조건이 올라가면 감소한다.

신생아 HSV 감염은 출산 전이나 후에도 발생할 수 있으나 대부분 출산 중 감염된 산도에 노출되어 일어난다. 선천성 감염으로 발생하는 것은 약 5%이며 임신의 주기와 태아에서의 HSV 감염의 정도와는 관련성이 없는 것으로 알려져 있다⁸⁾. 임신부가 일차 생식기 HSV 감염을 가졌을 때, 재감염을 가졌을 때보다 HSV의 수직감염의 위험율이 10~20배 높은 것으로 알려져 있으나, 산모의 대부분 재감염 형태의 HSV 감염을 갖고 있고, 신생아에서 HSV 감염이 진단된 경우 60~80%의 산모는 증상이 없거나 HSV 생식기 감염의 과거력이 없다⁹⁾.

임상 질환

1. 구강 입술 감염

치은 구내염(gingivostomatitis)은 일차 HSV감염의 가장 흔한 형이다. 영유아나 소아에서는 HSV-1에 의하며, 사춘기 연령층에서는 HSV-2에 의하기도 한다. 잠복기는 며칠이며, 증상은 5~6일에 걸쳐 진행하고 3주에 걸쳐 회복한다. 전구기 증상으

로는 하루 내지 이틀에 걸친 발열, 보챌, 병감 및 구도가 있다. 작은 크기의 수포가 입술, 잇몸, 혀의 전면 및 경구개(hard palate)에 보이고 체온은 40℃까지 상승하고 식수 및 음식을 섭취할 수 없으며, 압통을 동반한 악하 또는 전경부 림프절증이 따르기도 한다. 수포는 쉽게 터지며 홍반을 띤 바닥위에 1~3mm 크기의 얇은 회백색의 궤양을 남긴다.

면역 결핍이 없는 경우에는 합병증이 흔하지 않으나, 탈수가 발생하게 되면 수분 공급을 위해 입원을 해야 하기도 한다. 건강한 소아에서도 아주 드물게 후두, 후두개 및 식도에 전파될 수 있다. 또한 아토피 피부염이 있는 소아에서는 피부에 퍼지게 되어 eczema herpeticum이 발생할 수 있다.

일차 감염이 삼차 신경절에 잠복 상태로 있거나 후에 재활성화가 일어나면, 증상을 동반하지 않고 바이러스를 배설하게 되거나, 증상을 동반하게 되는 구순 포진(herpes labialis)으로 발현한다. 재활성화를 일으키는 자극원으로는 발열, 외상, 스트레스, 월경 및 자외선, 상기도 감염, 파로 등이 있다. 재활성화 질환은 일차 감염에 비해 전신적 증상이 미약하고 수포의 크기도 작고 수포의 수도 적으며 임상 경과도 짧다. 전구기에는 동통, 따가움 및 소양감 등이 있고, 가장 흔한 병소 부위는 입술의 양쪽 외곽 부분이며, 기타 코 및 뺨에 나타나기도 한다. 병소가 완전 회복되는 데에는 약 8일이 걸린다.

감별 진단으로는 장바이러스에 의한 포진성 구협염(herpangina), 아프타성 궤양, 아구창 및 그 밖에 항암 치료에 따르는 비특이적 점막 궤양과 같은 비감염성 원인들이 있다. 포진성 구협염은 주로 인두 후부에 궤양을 유발하고 임상 경과는 HSV에 의한 경우보다 더 짧다. 그밖에 세균성 인후염 및 Epstein-Barr virus 감염 등과의 감별 진단은 쉽지 않다.

2. 생식기 감염(genital herpes)

영유아나 소아에서 생식기 헤르페스는 드물며, 발생하는 경우에는 성폭행을 의심해야 된다. 잠복기는 2~20일(평균 6일)이다. 증상을 동반하는 일차 외음부질환은 다수의 양측성 화농성 궤양, 통증, 홍

반, 부종, 배뇨 곤란, 질분비물 및 압통을 동반하는 서혜부 림프절염 등이 보인다. 남아에서는 음경, 귀두, 음낭에 나타난다. 재발성 질환은 동통과 따끔거림의 전구 증상을 갖고 일차 감염 때와는 달리 5~12%에서만 전신적인 증상을 동반한다. 국소 증상으로는 4~6일간 지속되는 동통, 배뇨 곤란, 4~5일간 지속되는 수포가 있으며, 완치까지는 9~11일(4~29일) 걸린다.

3. 각결막염

실명의 중요한 원인일 수 있으며, 동통, 광선 공포증, 눈물, 충혈, 안주위 종창, 이개전방(preauricular) 림프절염 등의 증상을 보인다. 회복 되기까지 1달 이상이 걸리며 회복이 된 후 5년 이내에 약 1/3에서 재발한다.

4. 헤르페스성 생인손(herpetic whitlow)

herpetic whitlow는 피부에 나타나는 질환으로 주로 손가락 끝 부분의 피부가 손상이 갔을 때에 발생한다. 초기 증상으로는 동통, 따끔거림, 쏘는 느낌이 있고 홍반, 부종 및 수포가 따른다. 병소는 대부분 맑거나 장액 혈액성 분비물을 보이고 약 10일 후에 가피가 형성된다. 경우에 따라서는 발열 epitrochlear 및 액와 림프절증이 관찰된다. 영유아나 소아에서는 드물게 발생하나 치은 구내염을 가진 소아가 손가락을 깨물어서 생길 수 있다. 그밖에 의료인 특히 치과 의사, 소아과 의사 및 부인과 의사에 발생률이 높다. 재발도 가능하다.

5. 면역 결핍자에서의 점막피부 HSV

면역 결핍 환자에서는 HSV-1 및 HSV-2에 의해 심한 일차 또는 재감염이 올 수 있다. 치명적인 감염은 일차 치은 구내염 및 생식기 헤르페스에서부터 오지만, 재발 감염의 빈도가 더 높아 실제로 높은 이병률을 보이며 사망에 까지 이를 수 있다¹⁰⁾.

면역이 결핍된 사람에서 재감염의 빈도는 보고에 따라 18~95%에 이르고 그 위험 인자에는 혈액성 종양 치료를 위한 항암제 사용, 이식된 조직의 거부 반응의 발생을 예방하기 위한 면역 억제제의 사용, 선천성 및 후천성 면역 결핍이 있다. 감염

의 발생 빈도 만 증가 하는 것이 아니라 정상 숙주에 비해 그 질병의 심각도가 더 심해진다. 특징적으로 입술이나 구강 내에 동통을 동반하는 수포가 보이며 대수포(bulla)로 진행되어 합쳐지면서 출혈성이 되어 터진다. 바이러스가 분비되는 기간(10일)이나 동통이 소멸되는 기간(15일) 및 회복되는 기간(21일)은 연장된다.

국소 병변의 심화에 덧붙여 면역 결핍에서의 특징은 혈행성 파종이나 국소적 전파가 더 많이 일어난다. 침범되는 장기로는 폐, 식도, 간 및 중추 신경계에 가장 흔히 일어난다. 식도염은 증상이 없이도 발생 할 수 있으나 대개 구역, 구토, 명치 부위나 흉골 후방 동통을 동반하는 연하 곤란을 보인다. 점막 피부의 재활성화와 동반하여 인접 부위의 전파로 발병하는 폐렴은 국소적 병소를 보이고 반대로 구강 및 생식기 병변으로부터 혈행성 전파에 의해 발생한 폐렴은 미만성인 병변을 보인다.

6. 신생아 HSV 감염

신생아 HSV 감염은 대부분 출생 당시 감염된 모체의 생식기 분비물에 접촉하게 되어 발생하며, 15~20%는 자궁내 감염을 획득하거나 출생후 감염된다. (1) 피부, 안구 및 구강 감염 (2) 뇌막염 (3) 파종성 질환의 세가지 형태로 발생하며 그 발생 분포는 비슷하다. 뇌염으로 발병하는 경우는 평균 연령이 10~18일이고, 파종성 질환을 가지는 경우는 평균 연령이 4~10일 이며 그러므로 전자의 경우가 후자의 경우 보다 높은 항체가를 가진다⁶⁾.

파종성 질환을 가진 환자의 약 50%는 중추 신경계 감염이 동반되고, 치료하지 않으면 약 90%가 사망하게 되며, 생존아의 약 1/3이 신경 장애를 갖게 된다. 뇌염을 가진 신생아에서의 뇌척수액은 단백이 높고, 어느 정도의 수액 세포 증가증을 갖고, 치료하지 않으면 사망율이 50%에 이르고, 생존자의 70%가 신경 장애를 갖게된다.

피부 안구 및 구강 감염을 가진 신생아는 HSV 감염으로 인해 사망하지 않으나 약 35%에서 신경 장애를 갖는다.

확실한 진단은 신생아로부터 바이러스를 분리해 내는 것이다. 결막 인후부, 피부 병소, 뇌척수액

및 적용이 되는 경우에는 백혈구 연층에서 배양 검사를 실시해야 한다. 항원 검출도 이용될 수 있으나 낮은 sensitivity와 위양성 결과가 문제가 될 수 있다. 혈청학적 검사는 진단에 이용될 수 있으나 진단이 지연되는 문제가 있어 큰 도움을 주지 못한다^{11, 12}. 출산 전 모체의 생식기에서 바이러스 배양을 스크린하는 것은 더 이상 추천되지 않고 있으며, 특정 군에서 intrapartum 기간에 바이러스 배양을 시도하는 것은 도움을 줄 수 있다^{13, 14}.

미국 NIAID에서 1970년말 부터 collaborative antiviral study가 시행되었으며 vidarabine군(5mg/kg/d 이나 30mg/kg/d)과 위약대조군간의 비교 (10~14일 치료), vidarabine (30mg/kg/d)과 acyclovir (30mg/kg/d)과의 비교가 이루어졌다. 또한 그 이후 진행된 연구 결과 고용량의 acyclovir(45 또는 60mg/kg/d)를 21일 간 치료하는 것이 도움이 되는 것을 보여 주었다^{15~17}.

7. Herpes Simplex Encephalitis(HSE)

신생아기를 지나 HSV 감염으로 인한 신경계 손상의 원인 중 가장 중요한 원인이며 산발적으로 발생하는 치명적 뇌염의 가장 흔한 원인이다. 확인된 HSE의 약 1/3은 20세 미만에서 발생한다. 병소는 측두엽의 하부 내측 부위에 위치하며, 질병이 진행하면 양측성으로 온다. 특징적으로 측두엽이나 전두엽에 출혈성 괴사 병변을 일으키며 이러한 특정한 발현 양상은 중추 신경계의 바이러스의 침입이 olfactory 신경을 따라 이루어지고 재활성감염은 삼차 신경절에서 부터 전부 및 중부와(fossa)의 basilar dura로 경과를 밟기 때문일 것이다¹⁸.

HSE의 시작은 서서히 시작되거나 혹은 급자기 시작될 수 있으며, 거의 항상 39~40℃의 발열 및 두통이 있다. 더 진행하면 행동의 변화 및 국소적 경련이 오기도한다. 진단이 붙을 때 쑸이면 반신마비, 감각이상, 또는 무식증이 온다. HSE로 진단된 레에서 점막 피부 병변의 경력이 반드시 따르지 않는다. 이러한 국소적 신경 증상, 발열 및 의식 저하가 특징적인 증상이나 이러한 임상 양상 만으로는 HSE를 진단할 수 없으며, HSE의 가능성에 대한 평가를 시도해야 한다.

HSE의 진단은 어려우며, 특히 초기에 더욱 그렇다. 비침습성 방법으로 측두전두엽의 병변을 시사하는 소견을 볼 수 있다. 뇌파 검사는 조직 검사로 확인된 HSE의 약 80%에서 국한적으로 반복하는 미만성 서파 배경을 보이고, CT는 초기에 약60%에서 이상 소견을 보인다^{18, 19}. 뇌척수액 검사는 단핵세포 증다증과 적혈구의 증가를 보이는 경우가 있으나 초기에는 정상 소견을 보일 수도 있다^{18, 20}. 뇌조직 검사가 아닌 다른 방법으로 얻어진 검체물로 바이러스 배양 검사나 혈청학적 검사는 진단 가치가 떨어진다. 뇌척수액에서 바이러스가 배양된 것은 조직 검사에서 HSE가 확인된 레의 5% 미만이었다²¹. 단일 세포군 항체를 이용한 항원 검출법은 증상이 시작된 후 1주일 이내에는 62%, 1주일 이후에는 100%에서 민감성을 보였다(3~13). HSE의 진단에 있어 독성이 있는 항바이러스제의 투여를 줄이고 HSE와 비슷한 임상 소견을 가지는 다른 질환을 감별 진단하기 위해서^{22, 23} 뇌조직 검사가 필요하다는 주장되어 왔으나, 최근 분자 생물학의 발달로 HSV 감염의 진단에 있어서도 PCR의 민감성은 주목할 만하며 HSV 뇌염으로 진단된 성인이나 소아의 뇌척수액에서 HSV DNA를 증폭시켜 진단에 이용할 수 있다²⁴.

신생아 HSV 감염의 연구에 이어 NIAID는 HSE 환아에 대해서도 collaborative antiviral study를 시행 하였으며 조사 결과 HSE라고 생각되었던 환자의 40% 정도가 herpes simplex virus 에 의한 것으로 나타났다. 치료 결과를 vidarabine (15mg/kg /d, 10d)과 위약 대조군간의 비교, vidarabine (15mg/kg/d, 10d)과 acyclovir(30mg/kg/d, 10d)간의 비교를 하였고, 이러한 연구 결과로 HSE 치료에는 acyclovir를 사용하기에 이르렀다^{25~27}. HSE의 예후는 치료가 시작되는 시기의의식 상태에 따라 결정된다²².

참 고 문 헌

- 1) Corey L, Adams HG, Holmes KK : Genital herpes simplex infections: Clinical manifestations, courses, and complications. *Ann Intern Med* 79:178-

- 185, 1979
- 2) Lafferty AWE, Coombs RW, Benedetti J, et al.: Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. *N Engl J Med* 316:1444-1449, 1987
- 3) Prober CG, Sullender WM, Yasukwa LL, et al.: Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 316:240-244, 1987
- 4) Corey L, Reeves WC, Homes CJ, et al.: Cellular immune response in genital herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 299:986-991, 1978
- 5) Kahlon J, Whitley RS: Antibody response of the newborn after herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 158:925, 1988
- 6) Whitley RJ, Corey L, Arvin A: Changing presentation of herpes simplex virus infection in neonates. *J Infect Dis* 158:109, 1988
- 7) Yeager AS, Arvin AM, Urbani LJ, et al.: Relationship of antibody to outcome in neonatal herpes simplex virus infection. *Infect Immun* 29:532, 1980
- 8) Hutto C, Arvin A, Jacobs R, et al.: Intrauterine herpes simplex virus infections. *J Pediatr* 110:97, 1987
- 9) Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, et al.: Neonatal herpes simplex virus infections in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med* 324:1247, 1991
- 10) Shneidman DW, Barr RJ, Graham JH: Chronic cutaneous herpes simplex. *JAMA* 241:592-594, 1979
- 11) Corey L: The diagnosis and treatment of genital herpes. *JAMA* 248:1041, 1982
- 12) Warford AL, Levy RA, Rekrut KA: Evaluation of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for detection of herpes simplex virus antigen. *J Clin Microbiol* 20:90, 1984
- 13) Anderson RD: Herpes simplex virus infection of the neonatal respiratory tract. *Am J Dis Child* 141:274, 1987
- 14) Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics: *Report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 22. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 1991, p259
- 15) Whitley RJ, Teager A, Kartus P, et al.: Neonatal herpes simplex virus infection: Follow-up evaluation of vidarabine therapy. *Pediatr* 72:778, 1983
- 16) Whitley RJ, Arvin A, Corey L, et al.: Vidarabine versus acyclovir therapy of neonatal herpes simplex virus infection, in *Proceedings of the Society of Pediatric Research*. Washington, DC, ED, SPR, 1986 (abstr 987)
- 17) Whitley RJ, Nahmias AJ, Soong SJ, et al.: Vidarabine therapy of neonatal herpes simplex virus infection. *Pediatrics* 66:495, 1980
- 18) Whitley RJ, Soong SJ, Hirsch MS, et al.: Herpes simplex encephalitis, clinical assessment *JAMA* 247:317, 1982
- 19) Upton A, Gumpert J: Electroencephalography in diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Lancet* 1:650, 1970
- 20) Koskiniemi M, Vaheri A, Taskinen E: Cerebrospinal fluid alterations in herpes simplex virus encephalitis. *Rev Infect Dis* 6:608, 1984
- 21) Nahmias AJ, Whitley RJ, Visintine AN, et al.: Herpes simplex virus encephalitis: Laboratory evaluations and their diagnostic significance. *J Infect Dis* 145:829, 1982
- 22) Whitley RJ, Soong SJ, Hirsch MS, et al.: Herpes simplex encephalitis, vidarabine therapy and diagnostic problems. *N Engl J Med* 304:313, 1981
- 23) Kohl S, James AR: Herpes simplex virus encephalitis during childhood, importance of brain biopsy diagnosis. *J Pediatr* 107:212, 1985
- 24) Guffond T, Dewilde A, Lobert P et al.: Significance and clinical relevance of the detection of herpes simplex virus DNA by the polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid from patients with presumed encephalitis. *J Infect Dis* 18:744, 1994
- 25) Whitley RJ, Soong SJ, Dolin R, et al.: Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes

- simplex encephalitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study. N. Eng J Med 297:289, 1977*
- 26) Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. : *Herpes simplex encephalitis: Vidarabine therapy and diagnostic problems. N Eng J Med 304:313, 1981*
- 27) Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. : *Vidarabine versus acyclovir therapy of herpes simplex encephalitis. N Eng J Med 314:144, 1986*
-