

소아의 무균성 뇌막염

김 동 수

연세의대 소아과

무균성 뇌막염이라는 말은 뇌막에 염증이 있으면서, 뇌척수액 내에서 일반적인 세균성 병원체가 발견되지 않는 임상 증후군을 말하며 이러한 단어는 1951년에 Walgren이 처음 사용한 단어이다. 무균성 뇌막염이라는 말의 정의에는 임상적으로 경과가 양호하며 뇌 실질에 염증이 동반된 징후가 없는 것을 의미하고 있다. 반대로 뇌 실질에 염증이 주로 동반되는 경우는 뇌염(encephalitis)이라는 단어를 사용하여 보다 심각한 질병의 경과를 취하는 것을 의미하고 있다. 무균성뇌막염의 원인이 될 수 있는 경우는 바이러스, 세균, 뇌막 주위 감염, 리켓치아, 진균, 원충류, 종양, 면역질환, 약물 등 다양한 질환 및 감염원이 있다. 그러나 원인이 규명되는 경우, 바이러스 감염에 의한 원인이 대부분을 차지하는 것으로 알려져 있다. 여러 가지 바이러스 중에서도 장바이러스(enterovirus)가 무균성 뇌막염의 주된 원인이 되고 있다(Table 1).

이러한 이유로 여기서는 장바이러스에 의한 무균성 뇌막염을 주로 기술하고자 한다.

최근 들어서 바이러스를 동정하는 기술이 발전하면서 55~70%의 바이러스 동정율을 보이고 있지만 PCR과 같은 분자생물학적인 방법을 이용한 진단 방법이 개발되고 있음으로 인하여 바이러스 동정율은 앞으로 더욱 증가될 전망이다. 최근들어 바이러스 배양에는 음성인 경우 PCR을 이용한 경우 2/3에서 장바이러스를 확인할 수 있다고 보고하고 있다.

우리나라에서는 무균성 뇌막염에 대한 관심이 그리 많지 않다가 1990년에 많은 환자들이 발생하였고 그 후 1993년도에 전국적으로 전례 없는 무균성 뇌막염의 대유행이 있어서 국가적으로 문제가 되기도 하였고 작년과 같은 경우는 1993년도에는 미치지 못하지만 역시 여름철에 대 유행이 있었다.

일반적으로 무균성 뇌막염은 소아에서 발생하는

Table 1. Nonpurulent Meningitis : Classification of Etiologies

Type of Etiology	Causes
Infectious	Viral meningitis(e.g. ECHO virus, mumps)
	Early bacterial meningitis(especially meningococcal or neonatal, and embolization to the meninges in bacterial endocarditis)
	Partially treated bacterial meningitis
	Brain abscess and other adjacent infections, including sinusitis and mastoiditis
	Uncommon infections(leptospirosis, syphilis, toxoplasmosis, trichinosis)
	Low CSF glucose group(tuberculosis, cryptococcosis and other fungi, occasionally mumps, listeriosis, lymphocytic choriomeningitis, meningeal neoplasm)
	<i>H. influenzae</i> vaccine-modified meningitis
	Poisons(lead, arsenic)
	Trauma(subdural hematoma; intrathecal injections)
Noninfectious	Hypersensitivity(serum sickness)
	Kawasaki disease

것으로 알려져 있고 주로가 1세 미만의 어린이가 가장 많이 걸리고 그 후 1~4세의 어린이가 다음으로 흔히 걸리며 이 이후부터는 급격하게 발병빈도가 감소된다. 이렇게 소아에서 문제가 되는 이유는 이러한 바이러스에 이전에 노출된 적이 없고 또 면역 방어 기전이 아직은 미숙하기 때문으로 알려져 있다.

일반적으로 매년 뇌막염을 일으키는 원인 바이러스는 다양하지만 어떤 바이러스는 특히 뇌막염을 더 많이 유발하기도 한다. 미국의 경우는 주로가 echovirus 11, echovirus 9, coxsackievirus B5, echovirus 30, 4, 6, coxsackievirus B2, B4, B3, A9, echovirus 3, 7, 5, 24 그리고 coxsackievirus B1 등이 흔한 원인 바이러스이다(Table 2).

우리나라에서는 원인 바이러스의 동정이 1991년도부터 시작하였고 원인 바이러스는 1991년도에 coxsackievirus B5, 1993년도에 echovirus 9가 주종을 이루었고 그 이외에도 coxsackievirus B5, echovirus 30 그리고 enterovirus 71이 원인 바이러스였다. 1994년에는 echovirus 3, 1994년도에는 coxsackievirus B3, echovirus 7이 원인이었다. 1996년도 작년에는 봄철과 여름철에 걸쳐 두번의 유행이 있었는데 봄철 유행은 작은 유행이었고 원인 바이러스는 coxsackievirus B1이었고, 여름철 유행은 대 유행이었으며 원인 바이러스는 echovirus 9이었다(Table 3).

장바이러스는 주로가 faecal-oral contamination에 의하여 전염되며 드물게는 호흡기를 통하여 전염성 비말이 흡입되어 전염되기도 한다. 호흡기로 들어온 바이러스는 비인두에서 증식하여 상기도의 림프

계를 통하여 전파된다. 그러나 경구에 의하여 삼켜진 바이러스는 rhinovirus와는 달리 특징적으로 산성에 저항력이 강하기 때문에 위를 무사히 통과하여 하부 위장관계에 도달한다. 여기서 바이러스는 장점막 세포에 결합하여 장점막을 통과한 후 lamina propria에 있는 Peyer's patch에 도달하고 여기서 주로 증식하게 된다. 여기서 minor viremia가 발생하여 중추신경계, 간, 폐, 심장 등 여러 기관으로 퍼지고 다시 major viremia가 생기면서 여러 장기로 퍼진다.

장바이러스가 중추신경계를 침투해 들어가는 기전에 관해서는 아직 확실하지 않다. 바이러스가 blood-brain barrier를 건너 active transport에 의하여 전파되는 것 보다는 뇌막염을 일으키는 경우는 주로가 choroid plexus 혈관에서 새어나가(leakness) 감염을 유발하는 것으로 여겨지고 있다. 물론 바이러스에 따라서 중추신경계 감염을 잘 유발하는 장바이러스가 있고 또 반대로 잘 안일으키는 바이러스도 있다(Table 4). 우리나라에서 유행한 바이러스

Table 3. Isolated Viruses in the Patients with Aseptic Meningitis in Korea

Year	Isolate			
	1	2	3	4
1991	CB5			
1992	—			
1993	Echo9	Echo30	CB5	Entero71
1994	Echo3	CB3		
1995	CB3	Echo7	Echo20	
1996	CB1	Echo9		

Table 2. Most Common EV Isolates, 1984 Through 1994 in U.S.A.

Yr	Isolateb						% of total EV Isolatesc
	1	2	3	4	5	6	
1984	E9	E11	CB5	E30	CB2	CA9	58.4
1985	E11	E21	E6, E7		CB2	CB4	58
1986	E11	E4	E7	E18	CB4, CB5		66
1987	E6	E18	E11	CA9	CB2	E9	64
1888	E11	E9	CB4	CB2	E6	CB16	64
1989	CB15	E9	E11	CB2	E6	CA16	67

도 coxsackie B1을 제외하고는 여기에 해당하는 것으로 나타났다.

임상증상은 환자의 연령이나 면역력 등에 따라 매우 다양하다. 신생아에서는 심한 전신 질환이 될 위험이 높다. 나이가 어린 환자에서도 발열은 거의 모든 환자에서 동반되는 증상이다. 이와 아울러 구토, 식욕 감퇴, 발진 또는 상기도 감염 증세 등을 포함 비특이적인 증상을 보인다. 뇌막염이 오더라

도 뇌막 자극 증상이 반드시 오는 것은 아니지만, 이들 증상 중에는 목이 뻣뻣하거나 대천문의 팽대 등의 증상을 볼 수가 있다. 신생아에서는 간괴사 (hepatic necrosis), 심근염, 괴사성 장염 (necrotizing enterocolitis) 등으로 진행할 수 있다. 뇌막염은 더 진행하여 뇌염 증세를 보여 경련이나 국소적인 신경증상을 보이기도 한다. 신생아기 장바이러스 감염에 의하여 사망을 초래할 수 있는 것은 중

Table 4. Relative Frequency of Neurotropism and Neurovirulence Among Nonpolio EVs

Nonpolio EV associated with CNS disease		
Most common	Common	Rare
Echovirus 30	Coxsackievirus B3	Coxsackievirus B6
Coxsackievirus B5	Coxsackievirus B4	Echovirus 12
Echovirus 11	Echovirus 6	Echovirus 2
Echovirus 7	Echovirus 4	Coxsackievirus B1
Echovirus 9	Coxsackievirus A9	Echovirus 22
EVs 70 and 71	Echovirus 18	Echovirus 3

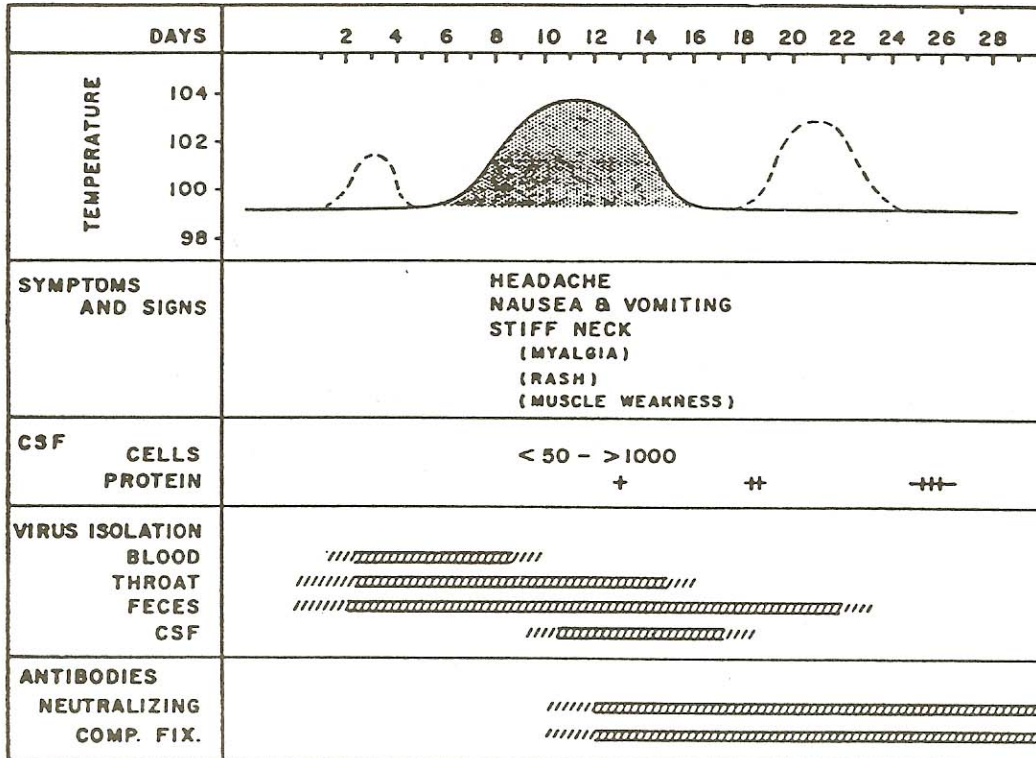


Fig. 1. Clinical course of EV aseptic meningitis. Reprinted with permission(53).

추진경계 감염보다는 간부전(hepatic failure from echoviruses)이나 심근염(coxsackieviruses)에 의하여 오는 경우가 많다.

신생아기 이후의 장바이러스에 의한 뇌막염은 실제적으로 심각한 질환을 초래하거나 예후가 나쁜 경우는 매우 드물다. 전형적인 장바이러스 뇌막염의 자연 경과를 Fig. 1과 같다. 발병은 일반적으로 급격하게 시작하며 76~100%의 환자에서 38~40℃의 고열을 보인다. 발열은 biphasic하게 나타날 수도 있다. 경부 경직(nuchal rigidity)은 반수 이상의 환자에서 볼 수 있으며 특히 나이가 1~2세 이상인 소아에서 잘 볼 수 있다. 두통은 주로가 나이가 든 소아에서 말하자면 두통을 호소할 수 있는 나이의 소아에서 볼 수 있으며 photophobia도 흔히 관찰 할 수 있다. 그 외 비특이적인 바이러스 감염 증상으로 구토, 식욕부진, 발진, 설사, 기침 및 상기도 감염 증세(특히 인후염), 및 근육통 등을 호소할 수 있다. 비특이적인 발진은 일반적으로 echovirus 9에 의한 뇌막염에서 흔히 동반될 수 있다. 신경학적인 이상은 드물다(약 5% 정도). 열성경련이 동반될 수 있으나 이것이 뇌 실질에 감염이 동반된 증거는 아니다. 일반적으로 뇌막염으로 인한 질병의 기간은 1주 이내이며 어떤 환자들은 뇌척수액 검사 직후부터 상태가 훨씬 좋아졌다고 하기도 하는데 이것은 아마도 뇌척수액의 제거로 뇌압을 감소시켰기 때문인 것으로 생각된다. 일반적으로 예후는 매우 좋은 것으로 여겨지나 장기적으로 볼 때 행동장애나 신경학적인 이상 등이 보고되어 있어서 반드시 안심할 수 있는 질환만은 아니라고 보고하는 경우도 있다.

장바이러스에 무균성 뇌막염 이외에 뇌염도 초래될 수 있는데 이 경우는 무균성 뇌막염과는 달리 보다 심각한 급성 질환 양상을 띄며 장기적인 예후가 더 좋지 않다.

흥미있는 점은 일반적으로 바이러스에 대한 숙주의 방어 면역 기능은 주로가 세포성 면역계가 담당하고 있지만, 장바이러스 만큼은 체액성 면역 기능이 중요한 것으로 알려져 있다. 특히 선천성 무감마글로블린혈증 환자에서 장바이러스 감염은 매우 위험한 것으로 되어 있다.

뇌막염의 진단과 치료에 있어서 중요한 것은 원인을 찾는 일이라 하겠다. 뇌척수액 소견은 백혈구가 증가(일반적으로 100~1,000)하고 초기에는 주로 다핵 중성구가 증가할 수도 있으나 8~48시간에 걸쳐 단핵 림프구가 주종을 이루게 된다. 단백 농도와 당 농도도 정상이나 약간씩 비정상적인 소견을 보이기도 한다. 그러나 이러한 세포, 당, 단백 등의 소견은 어떤 바이러스가 원인이 되느냐에 따라 매우 다양하게 나타난다. 실제로 1993년도에 우리나라에서 유행하였던 echovirus 9의 경우에는 세포수도 매우 높았고 중성구의 비율이 높은 경우가 많았으며 단백질 농도가 증가하는 등 마치 세균성 뇌막염에서 보는 소견을 방불케 하였다. 이러한 소견은 1996년도 하절기에 유행한 무균성 뇌막염에서도 비슷한 양상을 보였고 이때에도 역시 echovirus 9에 의한 경우였다. 그 외 세균성 뇌막염과의 감별을 위하여 뇌척수액 내의 면역글로블린치 및 lactic acid와 LDH, 혈청 CRP, 또는 뇌척수액내 interleukin-1B, tumor necrosis factor- α 등을 이용하기도 한다.

바이러스의 특이 진단을 위해서는 조직배양을 이용한 뇌척수액 내에서의 바이러스 동정이 필요하다. 그러나 이러한 진단 방법은 바이러스를 동정하는데 4~9일이라는 시간이 걸리는 단점이 있다. 실제로 세균을 배양하는데는 3일이면 족하다는 것을 비교할 때 이 시간은 너무 길다. 그래서 최근에는 PCR을 이용한 진단을 하고 있는데 이 PCR에 의하면 거의 100%에 가까운 민감도와 특이도를 보이고 있어서 앞으로는 이 방법을 이용한 진단이 실용화 될 전망이다.

치료는 일반적인 대증요법에 의한다. 특히 전해질과 수액 요법에 관심을 가져야 하는 이유는 드물지만 SIADH때문이다. 동물실험에서는 disoxaril이 뇌막염의 발생을 막아주기도 하고 뇌막염의 기간을 단축시켜준다는 보고가 있다.

참 고 문 헌

- 1) Adair CV, Gauld RL, Smadel JE: Aseptic meningitis, a disease of diverse etiology: clinical

- and etiological studies on 854 cases. *Ann Intern Med* 39:675-704, 1953
- 2) Berlin LE, Rorabaugh ML, Heldrich F, Roberts K, Doran T, Modlin JF: Aseptic meningitis in infants <2 years of age: diagnosis and etiology. *J Infect Dis* 168:888-892, 1993
 - 3) Chonmaaitree T, Baldwin CD, Lucia HL: Role of the virology laboratory in diagnosis and management of patients with central nervous system disease. *Clin Microbiol Rev* 2:1-14, 1989
 - 4) Dagan R, Jenista JA, Menegus MA: Association of clinical presentation, laboratory findings and virus serotypes with the presence of meningitis in hospitalized infants with enterovirus infections. *J Pediatr* 113:975-978, 1988
 - 5) Grist NR, Bell EJ, Assaad F: Enteroviruses in human disease. *Prog Med Virol* 24:114-157, 1978
 - 6) Lake AM, Lauer BA, Clark JC, Wesenberg RL, McIntosh K: Enterovirus infection in neonates. *J Pediatr* 89:787-791, 1976
 - 7) Loeffelholz M, Fast M, Lewinski C, McCracken GH, Sawyer M, Young S: Detection of enteroviruses in cerebrospinal fluid using PCR, p62. *Proc 6th Annu Prog Clin Virol Meet*, 1994
 - 8) Moore M: Enteroviral disease in the United States, 1970-1979. *J Infect Dis* 146:103-108, 1992
 - 9) Sells CJ, Carpenter RL, Ray CG: Sequelae of central-nervous-system enterovirus infections. *N Engl J Med* 293:1-4, 1975
 - 10) Singer JI, Maur PR, Riley JP, Smith PB: Management of central nervous system infections during an epidemic of enteroviral aseptic meningitis. *J Pediatr* 96:559-563, 1980
 - 11) Wenner HA: The enteroviruses *Am J Clin Pathol* 57:751-761, 1972
 - 12) Wilfert CM, Lehman SN, Katz SL: Enteroviruses and meningitis. *Pediatr Infect Dis* 2:333-341, 1983
 - 13) Wallgren A: Die Aetiologie der Enzephalomeningitis bei Kindern, besonders des Syndromes der akuten abakteriellen(aseptischen) Meningitis. *Acta Paediatr Scand* 40:541-565, 1951