급성기 홍역 환자의 정주용 인면역글로부린 치료 효과에 대한 연구

김 민 식 ·차 윤 화

안양 메트로병원 소아과

= Abstract =

The Study of Intravenous-gammaglobulin Therapy in Acute phase of Measles

Min Shik Kim, M.D. and Yoon Hwa Cha, M.D.

Department of Pediatrics, Anyang Metro Hospital, Kyunggido, Korea

Purpose : The outbreaks of measles in infants and school children have been reported recently, but there are no specific treatment of these patients except symptomatic therapy. This study was performed to evaluate the effectiveness of intravenous gammaglobulin(IVGG) therapy in acute febrile phase of measles.

Methods : The 68 cases in measles were treated with single dose of IVGG(400 500 mg/kg), and 44 cases were treated with only symptomatic treatment during the periods of 14 months from Jan. 2000 to Feb. 2001. They were compared to duration of fever, rash, the levels of CRP and days of admission on both groups after treatment.

Results : The results obtained follows. The average of age was 7.9±3.6 year old, and male to female was 1.0 : 1.6. The duration of fever after admission was 2.4± 1.2 days in treated group and 5.7±2.4 days in control group. The period of disappearance of systemic erythematous maculopapular rash was 4.5± 1.3 days in treated group, and 6.9±2.4 days in control group. The durations of admission day were also shown significantly shorter duration of period in treated group($P<0.05$). The levels of CRP were no significant difference between two groups before treatment. However, treated group was significantly shown by improved within 5 days after IVGG therapy($P<0.05$).

Conclusions : The single dose of IVGG(400 500 mg/kg) therapy is one of rapid and effective therapy for clinical symptoms and signs in acute high febrile phase of measles.

Key Words : Measles, Intravenous-gammaglobulin

서 론

홍역은 바이러스성 질환으로 강한 전염성을 가지고 있는 법정 전염병의 하나로 우리나라에서는

책임저자 : 김민식, 안양 메트로병원 소아과
Tel : 031)467-9908 Fax : 031)467-9888
E-mail : m3tqzz@edunet4u.net

12 15개월, 4 6세에 정기 예방 접종을 시행하고 있으나, 최근 학동기 아동과 사춘기 무렵의 청소년기의 환자가 급증하는 추세에 있어 사회적으로 많은 문제를 야기하고 있다. 이 시기에 유행하는 이유에 대해서는 여러 가지 설이 있으나 영아기에 접종한 홍역 예방 접종 후 4 5년이 지나면서 홍역 면역 항체 역가가 급격히 저하되어 홍역에 잘 걸리는 것으로 보고 되고 있다. 홍역은 급성 열성 질환으로 결막염과 함께 심한 전신적인 홍반성 구진성 발진이 특징이며 동시에 기침과 콧물 등 상기도염과 같은 증세가 선행되기도 한다. 합병증으로 폐렴과 중이염 등이 잘 오나 드물게 중추 신경계의 합병증으로 뇌막염과 뇌염이 병발하기도 하는 질환이다. 다른 바이러스성 질환과 마찬가지로 지금까지 홍역에 대한 직접적인 치료제는 없으며 증세 완화를 위한 대증적인 요법만을 사용해 왔다[1].

이에 저자는 급성기 고열과 발진, 코플리크씨 반점 등이 있는 임상소견과 항체 검사로 홍역으로 진단된 환아 68명을 대상으로 강력한 항 염증 작용과 면역 조절 기능(immunomodulation)을 가진 정주용 인면역글로부린(400 500 mg/kg)을 사용하여 현저하고 신속한 임상 증상의 호전과 급성기 염증 반응의 소실을 경험하였기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

2000년 1월부터 2001년 2월까지 안양 메트로병원(구 중앙병원) 소아과에 입원한 홍역 환아 112명 중 부모의 동의하에 정주용 인면역글로부린((주)녹십자)을 투여한 68명을 치료군으로 선정하였고, 부모가 인면역글로부린 투여를 원하지 않아 일반적인 대증요법만을 시행한 나머지 44명을 대조군으로 정하였다(Table 1).

2. 방 법

치료군은 입원 후 고열과 전신성 홍반성 구진이 심한 상태에서 부모의 동의를 받은 후 정주용 인면역글로부린(400 500 mg/kg)을 한번에 투여하였고, 사용 후 48시간이 지나도 고열이 지속되고 임상 증상의 호전이 없으면 동량을 다시 한번 투여하였으며, 동시에 증상 완화를 위한 대증 요법과 수액제제 등을 투여하였다. 대조군은 특별한 치료 없이 비스테로이드성 해열 진통제인 이부부루펜이나 아세트아미노펜 등을 투여하여 대증요법을 실시하였고, 동시에 수액제제 등을 사용하여 치료하였다. 두 군 모두 입원과 동시에 홍역 항체 IgG와 IgM을 측정하였고, 혈액 검사와 간 기능 검사, 신장 기능 검사, 소변 검사 등을 시행하였다. 치료 효과 판정을 위해 발열 기간, 전신성 홍반성 구진이 암적색으로 변화 하거나 색소 침착이 되면서 소실되어 가는 시기, C-reactive protein(CRP)와 같은 급성기 염증 반응의 출현 기간과 입원 기간 등을 비교 분석하였으며, 퇴원은 48시간 이상 열이 없고, 홍반성 구진이 소실되어 색소 침착을 보이면서 낙설이 생기거나 합병증이 없을 때를 기준으로 하였다. 통계는 student *t* test를 사용하였고 유의성은 *P*값이 0.05 이하일 때로 정하였다.

결 과

환자들의 평균 연령은 7.9±3.6세였고, 남녀 비는 1.0 : 1.6으로 여아가 많았다. 입원 중 발열 기간은

Table 1. The Distributions of Age and Sex in Both Groups

Age (year old)	Treated group		Control group	
	Male	Female	Male	Female
> 1	1	0	0	0
1 <2	2	4	0	0
2 <3	1	3	0	0
3 <4	1	1	0	1
4 <5	6	10	2	2
5 <6	9	18	3	3
6 <7	2	3	0	3
7 <8	1	2	4	4
8 <9	0	0	1	1
9 < 10	0	0	0	2
10 < 11	1	1	2	4
> 11	2	0	4	8
Total	26	42	16	28

치료군에서 평균 2.4±1.2일이었고, 대조군은 5.7±2.4일, 전신성 홍반성 구진의 소실 시기는 치료군에서는 평균 4.5±1.3일, 대조군은 6.9±2.4로 치료군에서 유의하게 빠른 임상 증상의 호전을 보였으며, 평균 입원 기간은 치료군에서 평균 3.5±1.3일이었고, 대조군은 7.8±3.2일로 치료군에서 입원기간이 현저하게 짧았다(P<0.05, Table 2). 급성기 염증 반응의 지표인 CRP(정상 <5 mg/L)는 치료군이 치료 전 평균 23.6±12.8 mg/L에서 인면역글로부린 투여 후 5일째에 측정한 수치가 6.2±1.4 mg/L로 유의하게 감소되었고(P<0.05), 대조군도 치료 전 25.3±14.6 mg/L에서 대증요법으로 치료 시작 후 5일째에 검사한 결과 12.4±4.2 mg/L으로 감소되어 있었지만, 치료군에 비해 대조군이 의미 있게 높게 측정되었다(P<0.05, Table 3). 입원 당시 시행한 일반 혈액 검사에서 치료군의 백혈구 수는 9,124.6±3,451.9/mm^3, ESR은 평균 34.5±12.3 mm/hr, 대조군의 백혈구 수는 10,124.5±3,676.9/mm^3, ESR은 32.1±13,7 mm/hr로 두 군간의 별다른 차이를 보이지 않았으며, GOT/GPT(정상 0 45 U/L)가 102.5±31.4/97.4±23.7 U/L로 간기능 검사가 이상이 있었던 12례(치료군 7례, 대조군 5례)는 치료 후 추적 검사에서 모두 정상이 되었고, BUN(정상 10 20 mg/dL)은 치료군 10.2±4.1 mg/dL, 대조군 10.4±3.9 mg/dL, Creatinine(정상 0.7 1.4 mg/dL)은 치료군 0.72±0.35 mg/dL, 대조군 0.77±0.27 mg/dL로 두 군 모두 정상 범위였다. 치료군 중 3명은 한번 치료에 열이 내리지 않아 48시간 후에 재차 같은 양을 투여하여 임상증상이 호전되었다. 입원 당시 흉부 방사선 소견상 기관지폐렴이 있었던 6례(치료군 4례, 대조군 2례)는 치료 후 모두 정상으로 회복되었다. 환자 중 홍역 예방 주사를 한번도 맞지 않은 경우는 모두 6례였으며, 3례는 12 15개월 사이에 한번 접종하고 4 6세 사이에 추가 예방 접종을 하였으나 발병하였고, 나머지 103례는 12 15개월 사이에 정기 예방 접종을 한번만 했었다. 홍역 항체 검사 결과는 전 예에서 IgG가 양성이었고, 그 중 약 70%인 78례에서 IgM이 동시에 검출되었다.

Table 2. The Mean Durations of Fever, Rash and Admission Days in Both Groups after Treatment

	Treated group	Control group	Others
Fever	2.4±1.2 days	5.7±2.4 days	P<0.05
Rash	4.5±1.3 days	6.9±2.4 days	P<0.05
Admission	3.5±1.3 days	7.8±3.2 days	P<0.05

고 찰

홍역은 RNA 바이러스로 Paramyxoviridae과에 속하는 홍역바이러스(Measles Virus)에 의한 소아의 급성전염병으로 구강 점막에 코플리크씨 반점(Koplik's spot)이 나타나면 진단이 가능하고, 전신성 홍반성 구진(발진)이 특징이다. 감염성이 강해서 접촉한 사람의 90% 이상이 발병한다. 홍역의 유행은 건조한 계절과 밀접한 관계가 있으며, 우리나라에서는 옛날에 제구실이라고 불리기도 하였으며, 주로 늦은 봄철(4 6월)에 많이 발생한다. 전세계적으로 2 3년 마다 주기적으로 유행하며, 우리나라에서는 1993 1994년에 학동기 전 소아 연령층에서 유행이 발생했었다[2].

전염 또는 감염된 환자와 직접 접촉이나 비인두 분비물에 오염된 물품의 매개로 전파되며, 드물게 공기를 매개로 전파될 가능성도 있다. 소아의 잠복기는 10 12일이며, 면역글로부린을 투여 받은 경우에는 21일까지도 갈 수 있다. 발진이 나타날 때까지는 12 14일 정도 걸리며, 전염성이 있는 시기는 발진이 나타나기 전 5일경 부터 발진 후 5일경까지이다.

홍역 바이러스는 호흡기도를 통하여 침입하며,

Table 3. The Changes of C-reactive Protein(CRP) in Both Groups before and after Treatment

	Treated group		Control group		Others
	Before	After	Before	After	
CRP(mg/L)	23.6±12.8	6.2±1.4	25.3±14.6	12.4±4.2	P<0.05

기도점막에 정착해서 증식한다. 또한 홍역 바이러스는 태반을 통과하기 때문에 태아가 감염되어 선천성 홍역을 일으킬 수도 있다. 침입한 홍역 바이러스는 감염된 숙주의 세포 매개성 면역기전을 비정상적으로 유도하여 면역 기능을 장시간 심하게 억제시킨다. 특히 보체계 조절 단백의 일종인 CD46을 매개로 하여 IL-12의 생산을 조절함으로써 항원에 노출된 세포의 탐식작용을 억제하게 된다.

전형적인 임상양상은 전구기, 발진기, 회복기의 3기를 거친다. 전구기는 전염력이 가장 강한 시기로 3 5일간 지속되며 발열, 불쾌감과 기침, 콧물, 결막염이 나타난다. 전구기 말에 구강점막에 충혈된 작은 점막으로 둘러싸여 있는 회백색의 모래알 크기의 홍역에서만 볼 수 있는 특징적인 코플리크씨 반점들이 나타나서 진단이 가능하다.

발진기는 홍반성 구진이 앞머리, 이마에서 부터 생긴 후 24시간내에 얼굴, 목, 팔, 몸통, 2일째에는 대퇴부, 3일째에는 발까지 퍼지고 일부는 융합이 되면서 발진이 나타났던 순서대로 사라진다. 발진 출현 후 2 3일간은 고열이 나고 기침이 더욱 심해지고 결막염도 악화되는 등 임상 증상이 가장 심하게 나타나게 된다.

회복기에는 발진이 선홍색에서 암적색으로 변화하며 색소 침착을 남기고 소멸되고, 피부에 낙설이 생기면서 피부가 벗겨지고 이 시기에 합병증이 잘 생긴다. 합병증으로는 기관지염, 폐렴, 급성 중이염, 결핵의 악화 등의 호흡기 합병증과 감염 후 뇌염, 드물게 홍역을 앓고 10년 정도 지난 후 발생하는 아급성 경화성 전뇌염(subacute sclerosing panencephalitis)과 같은 중추신경계의 변성 질환 같은 합병증이 올 수 있다.

진단은 피부발진이 나타나기 전에 구강내에서 코플리크씨 반점을 관찰하여 미리 진단할 수 있다. 그러나, 모성 면역이 남아 있는 1세 미만 어린이나 감마글로부린을 사용한 어린이 등 환자의 약 50%에서는 코플리크씨 반점같은 전형적인 증상을 보이지 않기 때문에 세포학적 검사, 항원검색, 바이러스 분리, 혈청학적 진단 등의 미생물학적 진단을 통해서 풍진, 엔테로바이러스 감염증, 톡소플라즈마 같은 발진성 감염증과 감별 진단이 필요하다[3 7].

홍역예방을 위한 백신은 약독화 생균 백신(attenuated live vaccine)을 사용하는데 1회 접종으로 95%의 소아가 면역이 되며, 풍진, 유행성 이하선염(볼거리) 등의 백신과 동시에 사용되고 있다. 예방접종은 생후 12 15개월, 4 6세에 하며, 홍역환자와 접촉한지 5일 이내에 면역글로부린을 접종하면 임상증상을 가볍게 할 수 있다. 홍역과 접촉하였거나 환자는 발열과 감기 증상이 나타나면 발진의 출현이 없더라도 발병시 부터 발진 소실 후 4 5일까지 전염을 막기 위해 격리하여 환자를 관리해야 한다. 최근 홍역의 대유행은 홍역백신을 일차 접종한 학동기 아동에게서 유행하여 예방 접종 후 혈청양전(Sero-conversion)의 실패로 생각되며, 학동기 아동을 대상으로 이차적인 재접종을 하여 혈청 양전율을 높이면 효과적으로 홍역의 유행을 막을 수 있다고 생각된다[8 10].

지금까지 홍역에 대한 특별한 치료 방법은 없다. 세균의 2차 감염을 막기 위한 항생제의 투여는 효과가 불분명하며, 기침에 대해서도 대부분의 약제들이 효과가 없다. 환자에게는 수분과 영양을 충분히 공급해 주면서 열이 내릴 때 까지 안정을 취하도록 해야 하며, 증상 완화를 위한 대증 요법으로 아세트아미노펜이나 비스테로이드성 해열 진통제를 사용하기도 한다.

면역글로부린은 감염성 항원과 결합하는 중화항체로서 작용을 하고., 옵소닌(Opsonin) 작용과 보체계의 활성화, 세포 매개성 염증 반응을 활성화시키는 강력한 항 염증 작용을 가지고 있는 면역조절제이며, 정주용 인면역글로부린은 최근 중증 세균성 감염 뿐 아니라 바이러스성 질환, 가와사끼병과 같은 자가 면역 질환의 치료제로 많이 사용하고 있다[11 14].

특히 수동적 면역치료인 감마글로부린의 투여로 홍역에 노출된 환아의 증세를 경화시키는 요법으로도 사용하고 있어[15] 저자들은 급성기 홍역 환자에게 심한 바이러스 감염이나 중증 감염에 준하는 치료 방법으로 정주용 인면역글로부린을 투여하면 좋은 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각하였다. 그러나 아직까지 적절한 투여 용량이 결정되어 있지 않아 중증 감염에 준하는 치료 용량(400 500 mg/

kg)을 입원 당시 고열과 심한 발진이 있는 상태에서 한번에 투여를 하였고, 48시간이 지나도록 반응이 없을 때는 다시 한번 투여하였다.

투여 후 치료군은 대조군에 비해 환자의 전신 상태와 임상 증상들이 신속하고 현저하게 호전되었으며, 대부분 고열도 48시간 이내에 내리고, 심한 홍반성 구진도 암적색으로 변하면서 색소 침착과 함께 소실되었으며, 흉부 방사선 소견상 기관지폐렴이 동반되었던 4례와 간 기능 저하 소견을 보였던 7례 모두 증상 호전과 함께 입원 기간도 단축되어 통계학적으로 의미 있는 효과를 보여 주었다 (P<0.05). 그러나 치료군 중 3명은 한번의 치료에 반응하지 않고 고열과 발진이 지속되어 48시간 후 다시 한번 같은 양을 투여하여 좋아진 것으로 보아 적정 투여 용량이 개체간에 차이가 있을 수 있음을 시사하였다.

결론적으로 다소 비용이 비싸고 적정한 치료 용량이 결정 되지는 않았으나, 중증 감염에 준하는 용량의(400 500 mg/kg) 정주용 인면역글로부린은 비교적 안전하며 부작용이 거의 없고 현저한 치료 효과를 얻을 수 있어 급성기 홍역 환자를 치료하는데 대단히 유용하다고 생각되었다.

요 약

목 적 : 홍역은 바이러스성 질환으로 강한 전염성을 가지고 있으며, 최근 홍역이 대유행을 하고 있으나, 대증 요법만으로는 효과적인 치료를 할 수 없어 강력한 항 염증작용과 면역 조절 기능을 가진 정주용 인면역글로부린(intravenous-gammaglobulin)을 투여하여, 현저하고 신속한 임상 증상의 호전과 급성기 염증 반응의 소실을 경험하였기에 보고하는 바이다.

방 법 : 2000년 1월부터 2001년 2월까지 안양 메트로병원에 홍역으로 입원한 112명 중 치료군으로 선정된 68명에게 정주용 인면역글로부린(400 500 mg/kg)을 한번에 투여하였고, 대조군 44명은 대증요법과 수액제제 등으로 치료하여 두 군간의 발열기간, 홍반성 구진의 소실 시기, 입원 기간 그리고 CRP의 출현 시기 등을 비교 분석하였다.

결 과 : 환자들의 평균 연령은 7.9±3.6세였고, 남녀 비는 1.0 : 1.6으로 여아가 많았으며, 입원 중 발열 기간은 치료군에서 평균 2.4±1.2일, 대조군은 5.7±2.4일, 홍반성 구진의 소실 시기는 치료군에서는 평균 4.5±1.3일, 대조군은 6.9±2.4일, 평균 입원 기간은 치료군에서 3.5±1.3일, 대조군은 7.8±3.2일로 치료군에서 의미 있게 신속한 임상 증상의 호전을 보였고, 입원기간도 현저하게 짧았다(P< 0.05). CRP(정상 <5 mg/L)는 치료 전에는 두 군간에 차이가 없었으나 치료 후 5일째에 측정한 수치가 치료군에서는 평균 6.2±1.4 mg/L로 대부분 정상이 되었지만 대조군은 12.4±4.2 mg/L로 대조군에서 유의하게 높게 측정되었다(P<0.05).

결 론 : 중증 감염의 치료에 사용하는 정주용 인면역글로부린은 비교적 안전하며 부작용이 거의 없고 현저하고 급속한 치료 효과를 얻을 수 있어 급성기 홍역 환자를 치료하는데 대단히 유용하다고 생각되었다.

참 고 문 헌

1) 홍창의. 소아과진료(8판). 서울, 고려의학 1999: 491-3.
2) 국립보건원. 제 1, 2종 법정 전염병의 월간 국내 통계. 감염발생정보 1994;5:69.
3) Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric infectious disease. Philadelphia, WB saunders Co., 1987:1607-28.
4) Schneider-shaulies S, ter Merlen V. Pathogenic aspects of measles virus infections. Arch Virol 1999;15(Suppl):139-58.
5) Karp CL. Measles : immunosuppression, interleukin-12, and complement receptors. Immunol Rev 1999;168:91-101.
6) Fujinami RS, Sun X, Jenkin JC, Burns JB. Modulation of immune system function by measles virus infection : role of soluble factor and direct infection. J Virol 1998;72:9421-7.
7) Abramson O, Dagan R, Tal A, Sofer S. Severe complications of measles requiring intensive care in infants and young children. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149:1237-40.

8) Vitek CR, Aduddel M, Brinton MJ, Hoffman RE, Redd SC. Increased protections during a measles outbreak of children previously vaccinated with a second dose of measles-mumps-rubella vaccine. Pediatr Infect Dis J 1999;18: 620-3.
9) Andres JF, Jacobson RM, Poland GA, Jacobson SJ, wollan PC. Secondary failure rates of measles vaccines : a metaanalysis of published studies. Pediatr Infect Dis J 1996;15:62-6.
10) **대한소아과학회**. **백신** Q & A. **서울**, **광문출판사**. 2000:38-49.
11) Anderson MS. Intravenous gammaglobulin for pediatric infectious diseases. Pediatr Ann 1999; 28:4999-506.
12) Gonzales CA, Hill HR. The current status of intravenous-gammaglobulin use in neonates. Pediatr Infect Dis 1989;8:315-22.
13) Nukolaeva IN, Kuznetsov VP, Barer GM, Parkhomenko lu G, Beliaev DL, Sinitsyna OV, Babauabts AA, Iushchuk ND. The use of leukinferon in treating measles in adult patients. Stomatologia(Mosk) 1995;74:32-5.
14) Sawyer LA. Antibodies for the prevention and treatment of viral diseases. Antiviral Res 2000; 47:57-77.
15) Keller MA, Stiehm ER. Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. Clin Microbiol Rev 2000;13:602-14.