

## 한국인 소아에서 실시간 중합효소연쇄반응으로 검출된 Epstein-Barr virus 바이러스혈증의 임상적 고찰

연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 소아청소년과, 생화학교실\*  
연세대학교 의과대학 소아과학교실†

고일용 · 서진석 · 김황민 · 손준형\* · 예병일\* · 이택진† · 김동수†

### Clinical review of Epstein-Barr virus viremia in Korean children by using real-time PCR

Il Yong Ko, M.D., Jin Suk Suh, M.D., Hwang Min Kim, M.D.  
Joon Hyung Sohn, M.D.\*, Byung-Il Yeh, M.D.\*  
Taek Jin Lee, M.D.† and Dong Soo Kim, M.D.†

*Department of Pediatrics & Department of Biochemistry\**  
*Yonsei University Wonju College of Medicine*  
*Department of Pediatrics†, Yonsei University College of Medicine*

**Purpose :** We investigated clinical characteristics of real-time PCR proven EBV viremia patients who were not serologically diagnosed but clinically suspected, and compared it to serologically proven EBV infected patients.

**Methods :** The study population consisted of 45 patients, who were suspected acute EBV infection at Wonju Christian Hospital Department of Pediatrics, Yonsei University Wonju College of Medicine from Jan. 2004 to Dec. 2006. real-time PCR of cell free serum was performed to prove EBV viremia. Then we chose 102.5 copies/ $\mu$ g DNA as a suitable cut-off level for EBV associated diseases.

**Results :** There are 4 patients diagnosed as EBV infection by serologically and 15 patients diagnosed as EBV viremia by real-time PCR quantitative measurement. The most common presenting symptoms and signs of EBV viremia was fever in 11 cases (73%). Atypical lymphocytosis was found in 4 cases (27%). Increased AST, ALT levels were observed in 13 cases (87%), 12 cases (80%), respectively. We could diagnose 5 cases of EBV viremia younger than one year of age. They revealed clinical symptoms which could be found in EBV infection. The serologically diagnosed patients had hepatomegaly and splenomegaly in 3 cases (75%). All serologically confirmed patients have leukocytosis above 20,000/mm<sup>3</sup>, among them 2 cases (50%) had higher percentage (>15%) of atypical lymphocytes. The AST/ALT level above 50 IU/L were demonstrated in all cases.

**Conclusion :** Serologically unproven real-time PCR EBV viremia patients revealed similar clinical findings with that of serologically proven EBV infected patients. So, it is meaningful to perform EBV real-time PCR for the diagnosis of EBV infection especially for the cases younger than 1 year of age. (**Korean J Pediatr Infect Dis 2007;14:171-178**)

**Key Words :** EBV viremia, Real-Time PCR, Children

서 론

책임저자 : 김황민, 연세대학교 원주기독병원 소아청소년과  
Tel : 033)741-1280, Fax : 033)732-6229  
E-mail : khm9120@yonsei.ac.kr

Epstein-Barr virus(EBV)는 소아에서 감염단핵구증

을 일으키는 주된 원인이다. 또한 열, 인두염, 림프구 증가증, 림프절염을 일으키는 병원균이며 여러 가지 종양의 발병에도 관여한다. EBV가 발병에 관여한다고 알려진 Hodgkin 병은 서양의 경우 소아 종양의 약 5%를 차지하나 우리나라에서는 15세 미만의 소아 악성 종양의 0.8%로 빈도가 매우 낮고 서양과 비교하여 조직학적 유형에도 큰 차이가 있는 것이 보고되었다<sup>1)</sup>. 이런 상이점의 원인은 아직 밝혀진 바가 없으나 EBV의 초감염 연령, 인종별 감염 후 면역 반응의 차이 등을 의심할 수 있다. 본 연구의 목적은 국내의 EBV 초감염의 양상을 알아보아 향후 EBV 관련 질환에 대한 연구의 기초 자료를 얻기 위함이다.

EBV 감염은 이종친화항체검사 양성으로 진단한다. 이 검사의 양성율은 4-16세의 환자에서는 80% 정도이다. 그러나 4세 미만의 환자에서는 EBV 감염단핵구증의 40%에서만 검출된다<sup>2)</sup>. 혈청 항체는 이종친화항체 음성인 EBV 감염단핵구증에 걸린 환자를 진단하는데 쓰인다. EBV에 감염되면 EBV viral capsid antigen (VCA) IgM, IgG 항체와 EA(early antigen)에 대한 항체가 생기며, EBV-VCA에 대한 IgM 항체는 2-3개월 내에, EA에 대한 항체는 6-12개월 내에 소실되고 EBV-VCA에 대한 IgG 항체와 EB nuclear antigen(NA)에 대한 항체는 평생 지속되는 것으로 알려져 있다. 그러나 1-16세 사이에 EBV 감염단핵구증에 걸린 환자의 80-90%만이 EBV VCA IgM 항체가 양성이며, 단지 10%만이 추적검사에서 anti-VCA IgG 항체가 4배 이상 증가한다고 알려져 있다<sup>2)</sup>.

이처럼 과거에는 어린 연령에서의 초감염을 정확히 확인하는 방법이 없었다. EBV는 실시간 중합효소연쇄반응(real-time polymerase chain reaction)을 이용한 정량적 검사가 가능하며 이를 통해서 EBV 바이러스혈증의 진단이 가능하다. 실시간 중합효소연쇄반응은 적은 바이러스의 개체수로 바이러스혈증을 진단하는 높은 민감도를 가지고 있다. 그러나 EBV 실시간 중합효소연쇄반응의 양성 소견이 바이러스의 재활성화를 나타내는 것일 수도 있어 바이러스혈증의 진단에 비특이적일 수 있다<sup>3)</sup>.

EBV DNA의 양을 측정하기 위한 시료는 전혈, 말초혈액 단핵세포, 세포를 제거한 혈장 등을 이용한다. 저자들은 세포내에 잠복 감염의 형태로 존재하는 EBV를 제거하기 위하여 필터를 이용하여 세포를 제거한 혈장을 얻었고 이 시료에서 실시간 중합효소연쇄반응으로 바이러스혈증을 확인하였다<sup>4)</sup>.

저자들은 혈청학적으로 EBV 감염으로 진단된 환자와 혈청학적으로 EBV 감염이 진단되지는 않았으나 EBV 실시간 중합효소반응으로 EBV 바이러스혈증이 진단된 환자의 임상적 특징을 비교분석하였다.

**대상 및 방법**

2004년 1월부터 2006년 12월까지 45명의 발열, 경부 림프절 종대, 혹은 편도선 비대나 말초 혈액 도말 검사상 림프구 증식등의 소견으로 EBV 감염이 의심되는 환자를 대상으로 검사를 시행하였다. 환자의 나이는 2개월에서 13세 사이에 분포하였다. 환자들의 임상 양상 및 검사소견은 의무 기록을 후향적으로 조사하여 기록하였다. 환자로부터 채취된 혈액은 원심분리하여 혈장을 분리하였고 MFS 25 disposable syringe filter unit(Toyo Roshi Kaisha, Ltd., Advantec, Japan)을 통해 세포를 제거한 후 -80℃에서 냉동보관 하였다..

냉동 보관된 혈장은 QIAamp Blood Kit(Qiagen, Hilden, Germany)로 DNA를 분리해 -20℃에서 보관하였다. EBV의 BALF5 유전자의 염기서열 중 상류(upstream)와 하류(downstream)의 시발체(primer)는 5'-CCC TGT TTA TCC GAT GGA ATG-3'와 5'-CGG AAG CCC TCT GGA CTT C-3'를, 더듬자(probe)는 5'-TGT ACA CGC ACG AGA AAT GCG CC-3'를 사용하였다(Genotech, Daejeon, Korea). 실시간 중합효소연쇄반응 더듬자는 5'-FAM & 3'-BHQ2로 표지(labeling)하고 Taqman 방식을 이용하여 실시간 중합효소연쇄반응을 실시하였다. 각 시료의 형광물질들이 기저선의 표준편차의 10배를 넘는 임계치에 이르렀을 때의 역치 주기 값(threshold cycle(CT) value)을 계산하였다. 양성대조군을 위해 BALF5 유전자를 pGEM-T vector (Promega, Madison, WI., USA)에 클로닝(cloning)하여 pGEM-BALF5로 명명하였다. 실시간 중합효소연쇄반응은 Rotor-gene 3000(Corbett Research, Mortlake, NSW., Australia)를 이용하여 95℃에서 15분 가열하여 HotStarTaq DNA 중합효소를 활성화한 후, 94℃에서 15초 동안 변성(denaturation)하고 60℃에서 60초 동안 단련(annealing)과 확대(extension)하는 과정을 45회 반복하였다. 중합효소연쇄반응의 키트(kit)는 QuantiTect Probe PCR kit(Qiagen, Hilden, Germany)을 이용하였다. EBV 바이러스혈증의 진단은 Yamashita 등의 연구에서와 같이 102.5 copies/ $\mu$ g DNA를 EBV 연관질환의 결정 수준(cut-off level)

으로 삼았다<sup>4)</sup>.

**결 과**

**1. EBV 바이러스 혈증 양성률**

내원당시 임상증상이 의심되어 EBV 혈청학적 검사와 EBV 실시간 중합효소연쇄반응 검사를 시행한 45명의 환자 중 15명(33%)에서 EBV 실시간 중합효소연쇄반응이 양성이었다고 4명(8.9%)에서 EBV VCA IgM이 양성이었다. EBV VCA IgM이 양성인 환자 4명 중 2명(50.0%)에서 EBV 실시간 중합효소연쇄반응이 양성이었다. EBV VCA IgM이 음성이나 EBV 실시간 중합효소연쇄반응에서 양성으로 진단된 환자는 41명 중 13명(31.7%)이었다. EBV VCA IgM이 양성인 환자(n=4)는 EBNA Ab가 음성이고 EBV VCA IgG가 양성이었으며 그 중 2명에서 실시간 중합효소연쇄반응이 양성이었다. EBNA Ab가 음성, EBV VCA IgG가 음성, EBV VCA IgM이 음성인 환자 13명 중 6명(46.2%)에서 EBV 실시간 중합효소연쇄반응이 양성이었다(Table 1).

**2. 인구학적 특징**

실시간 중합효소연쇄반응으로 진단된 EBV 바이러스 혈증이 있는 환자의 연령은 8개월부터 13세 사이에 분포하고 있으며 평균 연령은 3.35±3.97세로 4세 미만이 11명(73%)이었고, 특히 1세 미만이 5명이었다. 혈청학적으로 진단된 환자는 1-6세에 분포하고 있었으며 1세 미만은 없었다. 성별 분포는 남아가 6명 여아가 9명으로 남녀비는 1:1.3이었다(Table 2). 45명의 환자 중 실시간 중합효소연쇄반응과 혈청학적 검사 모두에서 양성 반응을 보인 환자(n=2)의 결과는 양쪽 군에 중복되게 처리하였다.

**3. 임상적 특징**

EBV 바이러스혈증이 있는 환자의 임상 증상으로는 발열이 11명(73%)으로 가장 많았고 인두발적이 10명(67%), 기침/가래가 7명(47%)이었다. 진찰소견으로는 경부 림프절 종대가 6명(40%), 간비대가 4명(27%), 비장비대가 4명(27%), 피부발진이 2명(13%), 황달과 복통이 각각 1명(7%)에서 보였다. 혈청학적으로 진단된 환자에서는 3명(75%)에서 간비대와 비장비대가 관찰되었으며 발열, 인두발적, 경부 림프절 종대는 각각 2명(50%)에서 보였고 피부발진과 복통은 각각 1명(25%)에서 나타났다(Table 3). EBV 바이러스혈증을 보인 1세 미만 환자의 임상증상을 살펴보면 전체 5명 중 4명에서 발열이 동반되었다. 기침/가래, 설사, 인두발적이 각각 2명에서 보였으며, 피부발진, 경부 림프절 종대, 간비대, 비장비대가 각각 1명에서 보였다.

EBV 바이러스혈증을 보인 환자는 EBV 감염의 증세와 더불어 폐렴과 급성 위장관염이 각각 3명(20%), 급

**Table 2.** Age and Sex Distribution of EBV Infected Patients

	Real-time PCR proven EBV viremia (n=15) (%)	Serologically proven EBV infection (n=4) (%)
Age (years)		
< 1	5 (33.3)	0 ( 0)
1-3	6 (40.0)	2 ( 50)
4-6	2 (13.3)	2 ( 50)
7-9	0 ( 0)	0 ( 0)
10-12	1 ( 6.6)	0 ( 0)
13-15	1 ( 6.6)	0 ( 0)
Sex		
Male	6 (40.0)	4 (100)
Female	9 (60.0)	0 ( 0)

Abbreviation : EBV, Ebstein-Barr virus

**Table 1.** Relationship between EBV Serologic Study and Real-time PCR

EBV serologic study	Real-time PCR		Total (%)
	Positive (%)	Negative (%)	
EBNA Ab (-), EBV VCA IgG/IgM (+/+)	2 ( 13.3)	2 ( 6.6)	4 ( 8.9)
EBNA Ab (-), EBV VCA IgG/IgM (+/-)	3 ( 20.0)	7 ( 23.3)	10 ( 22.2)
EBNA Ab (+), EBV VCA IgG/IgM (+/-)	4 ( 26.6)	13 ( 43.3)	17 ( 37.8)
EBNA Ab (+), EBV VCA IgG/IgM (-/-)	0 ( 0)	1 ( 3.3)	1 ( 2.2)
EBNA Ab (-), EBV VCA IgG/IgM (-/-)	6 ( 40.0)	7 ( 23.3)	13 ( 28.9)
Total	15 (100.0)	30 (100.0)	45 (100.0)

Abbreviations : EBV, Ebstein-Barr virus; EBNA, Ebstein-Barr nuclear antigen; VCA, viral capsid antigen

성 인두염이 2명(13%), 모세기관지염을 1명(7%)에서 보였다. 혈청학적으로 진단된 환자에서는 EBV 감염의 증세 이외에 동반된 질환은 보이지 않았다.

EBV 바이러스혈증을 보인 환자의 혈액학 검사소견 상 Hb 10.0 g/dL 미만인 환자는 1명(6.6%)에서 보였고 백혈구 수는 10,000-20,000/mm<sup>3</sup> 사이가 8명(53.3%)이었고 10,000/mm<sup>3</sup> 미만인 경우가 5명(33.3%)으로 그 중 5,000/mm<sup>3</sup> 이하인 경우가 1례였고 20,000/mm<sup>3</sup> 이상인 경우가 2명(13.3%)이었다. 비정형 림프구가 10% 이상 증가한 경우가 5명(33.3%)이었고 그 중 4명(26.6%)이 20% 이상 증가하였다. 1례에서 혈소판수는 594,000/mm<sup>3</sup>으로 증가해 있었다. 100,000/mm<sup>3</sup> 이하의 혈소판 감소증을 보인 환자는 3명(20.0%)이었고 그 중 1례는

38,000/mm<sup>3</sup>까지 감소했으나 이 환자에서 백혈구와 적혈구의 감소소견은 보이지 않았다(Table 4). 1세 미만의 환자에서는 비정형 림프구가 15% 이상 보이는 경우나 혈소판 감소증은 없었고 모두 백혈구수는 20,000/mm<sup>3</sup> 미만이었다. 혈청학적으로 진단된 환자에서는 백혈구 수가 75%에서 20,000/mm<sup>3</sup> 이상이었고 50%에서 비정형 림프구가 15% 이상 증가했으며 혈소판 수도 모두 200,000/mm<sup>3</sup> 이상이었다.

EBV 바이러스혈증을 보인 환자 중 50 IU/L 이상의 aspartate aminotransferase(AST)의 증가는 13명(86.7%), alanine transaminase(ALT)의 증가는 12명(80.0%)에서 있었고 1,000 IU/L 이상 상승한 경우도 1례로 이 환자에서 혈청 빌리루빈 수치는 6.1 mg/dL이었다

**Table 3.** Clinical Findings on Admission of EBV Infected Patients

Clinical findings	Real-time PCR proven EBV viremia (n=15) (%)	Serologically proven EBV infection (n=4) (%)
Fever	11 (73.3)	2 (50)
Throat injection	10 (66.6)	2 (50)
Cough/Sputum	7 (46.6)	0 ( 0)
Cervical lymphadenopathy	6 (40.0)	2 (50)
Hepatomegaly	4 (26.6)	3 (75)
Splenomegaly	4 (26.6)	3 (75)
Skin rash	2 (13.3)	1 (25)
Jaundice	1 ( 6.6)	0 ( 0)
Abdominal pain	1 ( 6.6)	1 (25)

Abbreviation : EBV, Ebstein-Barr virus

**Table 4.** Hematologic Findings of EBV Infected Patients

Lab findings	Real-time PCR proven EBV viremia (n=15)(%)	Serologically proven EBV infection (n=4)(%)
Hemoglobin (g/dL)		
<10.0	1 ( 6.6)	0 ( 0)
≥10.0	14 (93.3)	4 (100)
WBC count (/mm <sup>3</sup> )		
<10,000	5 (33.3)	0 ( 0)
10,000-19,999	8 (53.3)	1 ( 25)
≥20,000	2 (13.3)	3 ( 75)
Atypical Lymphocyte (%)		
0	6 (40.0)	2 ( 50)
<15	5 (33.3)	0 ( 0)
≥15	4 (26.6)	2 ( 50)
Platelet (/mm <sup>3</sup> )		
<100,000	3 (20.0)	0 ( 0)
100,000-199,999	4 (26.6)	0 ( 0)
200,000-299,999	4 (26.6)	3 ( 75)
≥300,000	4 (26.6)	1 ( 25)

Abbreviation : EBV, Ebstein-Barr virus

**Table 5.** Serum AST/ALT level of EBV Infected Patients

AST/ALT (IU/L)	Real-time PCR proven EBV viremia (n=15) (%)	Serologically proven EBV infection (n=4) (%)
<50	2/3 (13.3/20.0)	0/1 ( 0/25)
50-100	4/4 (26.6/26.6)	2/1 (50/25)
100-299	4/3 (26.6/20.0)	2/1 (50/25)
300-499	3/3 (20.0/20.0)	0/1 ( 0/25)
500-999	1/1 ( 6.6/6.6)	0/0 ( 0/0)
≥1000	1/1 ( 6.6/6.6)	0/0 ( 0/0)
Mean ± SD* (mg/dL)	258.53 ± 276.36/248.53 ± 303.05	158.25 ± 106.51/211.00 ± 189.25

\*Mean ± standard deviation. Abbreviations : EBV, Epstein-Barr virus; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine transaminase

(Table 5). 1세 미만의 경우 AST/ALT가 모두 50 IU/L 이상 증가하였으나 빌리루빈이 상승한례는 없는 없었다. 혈청학적으로 진단된 환자는 AST가 모두 50IU/L 이상으로 증가하였고, ALT도 1명을 제외하고 50 IU/L 이상 증가하였다.

EBV 바이러스혈증을 보인 환자에서 혈청 C 반응 단백질(C-reactive protein)은 13명에서 2.0 mg/dL 미만이었으며 2명에서 5.0 mg/dL 이상으로 11.0 mg/dL까지 상승한 환자가 1명 있었다. 1세 미만의 경우 2례에서 5.0 mg/dL 이상으로 상승했고 10세 이상은 모두 1 mg/dL 미만이었다. 혈청학적으로 진단된 환자들은 모두 C 반응 단백질이 1 mg/dL 미만이었다.

## 고찰

1889년 Pfeiffer<sup>5)</sup>는 감염단핵구증의 임상 증상을 처음 기술하여 이 병을 선열(glandular fever)이라 하였다. 1920년 Sprunt와 Evans<sup>6)</sup>가 감염단핵구증으로 처음 명명하였고 이에 대한 임상 증상 및 혈액학적 변화를 보고하였으며, 1923년 Downey와 McKinlay<sup>7)</sup>는 감염단핵구증의 비정형 림프구에 대해 기술하였고 1932년 Paul과 Bunnell<sup>8)</sup>이 처음 혈액학적 진단 방법으로 이종 항체가 증가됨을 발표하였다.

Epstein-Barr virus(EBV)는 1960년대 중반 Epstein 등<sup>9)</sup>에 의하여 아프리카 지방에서 발생한 Burkitt 림프종 배양 세포내에서 전자 현미경으로 처음 관찰되었다. 당시에는 EBV는 형태학적으로 유사한 Herpes simplex group으로 분류되었지만 크기가 작아서 Herpes simplex virus와는 구분되었다. EBV는 5가지의 human herpes virus(EBV, HSV type 1, HSV type 2, cytomegalovirus, varicella-zoster virus)의 하나로서 gamma 아

과(subfamily)에 속하는 herpes virus에 속하며, 성숙한 EBV 입자의 직경은 150-180 nm이고, 이중나선의 DNA와 피각(capsid)으로 구성되어 있다<sup>10)</sup>.

EBV로 인한 감염단핵구증의 발생이 비교적 유아기에 흔하다고는 하지만 임상가가 확진하는 것은 어려울 수 있다. 혈청학을 이용한 EBV 검사가 흔히 사용되지만 영유아에게 있어서는 특히 민감도가 떨어진다. 또한 본 연구에서와 같은 1세 미만의 EBV 감염 환자에 대한 연구는 많이 부족한 실정이다. 따라서 실시간 중합효소연쇄반응 분석이 영유아 감염원의 진단에 사용되며 EBV 감염의 진단에도 또한 사용된다. 이러한 실시간 중합효소연쇄반응은 혈청학적 검사방법보다 진단적 민감성이 높다<sup>11)</sup>.

실제 EBV 감염이 있으나 실시간 중합효소연쇄반응 분석 결과가 음성으로 나온 환자들의 경우는 EBV가 혈중에서 검출되기 전에 활동적이며 급성인 감염이 발생하여 바이러스가 검출되지 않았거나, 일상적 회복 후 EBV들이 혈청내에 오래 남아있지 않기 때문일 수 있으나 VCA IgM 항체가의 위양성의 가능성도 완전히 배제할 수도 없다<sup>11)</sup>. 본 연구에서 VCA IgM 항체가가 양성인 환자에서 실시간 중합효소연쇄반응 결과가 음성으로 보고된 2례에서 VCA IgM 항체가의 위양성이나 바이러스혈증이 소실된 후 채혈된 경우의 가능성을 생각해 볼 수 있다.

반면 VCA IgM 항체가 음성일 때에도 실시간 중합효소연쇄반응 분석에서 양성인 것은 EBV의 재활성화나 EBV의 항체가가 형성되기 이전에 시료가 채취된 것으로 볼 수 있다. 병의 초기에는 감염에 대한 면역반응이 며칠간 시작되지 않을 수 있기 때문에 실시간 중합효소연쇄반응이 혈청학보다 더 민감할 수 있다. 따라서 병의 초기에는 실시간 중합효소연쇄반응이 진단방법으로 유

용하게 쓰일 수 있다. 병의 진행 초기에 채취한 시료에서 바이러스의 양이 더 많이 나왔다는 연구보고도 있다<sup>12)</sup>. 본 연구에서는 임상증상이 EBV 감염이 의심되는 환자의 내원 첫 날 채취한 시료로 검사가 진행되었다. 따라서 충분한 면역반응이 일어나기 전에 시료가 채취되었고 그 결과 혈청학적 검사에서 음성이 실시간 중합효소연쇄반응에서 양성으로 검출되었을 수 있다. 본 연구 결과, 1세 미만의 환자(n=5)는 모두 혈청학적 검사에서 음성이었으며, 이는 초감염 연령이 어릴수록 혈청학적 검사의 진단적 가치가 떨어진다는 것을 의미한다고 볼 수 있다. 결국 EBV 초감염의 진단에서 실시간 중합효소연쇄반응은 혈청학적 검사가 가지는 한계를 극복하는데 많은 도움이 될 것으로 보인다. 그러나 대부분의 병원에서 진단 목적으로 실시간 중합효소연쇄반응을 쉽게 이용할 수 없기 때문에 항체가의 변동을 추적 검사하는 것도 중요하다.

EBNA Ab만 양성이고 EBV VCA IgG 음성, EBV VCA IgM 음성, 실시간 중합효소연쇄반응도 음성인 환자의 경우 검사상의 오류이거나 과거 감염은 있었으나 환자의 면역체계가 항체가의 생성이 잘 되지 않는 경우를 생각해 볼 수 있다.

감염단핵구증은 가장 전형적인 원발성 EBV 감염의 임상 양상으로서 이 질환의 발병은 숙주의 나이와 밀접한 관계가 있다. 즉, 원발성 EBV 감염이 청소년기나 청년기에 발생되면 약 50%의 환자에서 아주 전형적인 감염단핵구증의 임상 증세를 보이나, 영유아나 학동기 아동에는 증세가 뚜렷하지 않다<sup>13)</sup>. 본 연구에서는 EBV 실시간 중합효소연쇄반응 양성 환자 중 86%가 6세 미만으로 대부분 영유아였다.

감염단핵구증의 발병은 점진적으로 시작되며 인두통이 가장 흔한 증상이나 발열도 80% 이상의 환자에서 나타나고, 권태감, 피로, 식욕부진 등을 동반한다. 이학적 소견상 90%에서 경부 림프절 종대와 편도선 비대를 보이며, 비장은 50%의 환자에서, 간장은 10%의 환자에서 비대되어 있다. 발진이 3-15%의 환자에서 관찰되며 안와주위 부종도 보인다<sup>14)</sup>. 본 연구에서는 EBV 실시간 중합효소연쇄반응 양성인 환자에서 발열이 11례(73.3%), 인두염이 10례(66.6%), 비장 비대가 4례(26.6%), 간장 비대가 4례(26.6%), 발진이 2례(13.3%) 등을 보였으나 경부 림프절 종대는 6례(40.0%)에 불과하였다. 경부 림프절 종대의 빈도가 낮은 것은 31.8%만 보고된 이 등<sup>15)</sup>의 연구와 일치한다. 이와 같은 결과는 우리나라 영유아 EBV 감염의 임상증상이 서양과 다른 양상을 보일 수

있다는 가능성을 제시한다.

말초 혈액 도말검사상 감염단핵구증의 특징은 림프구 증식이다. 특히 림프구 수가 백혈구의 50% 혹은 절대치가 4,500/mm<sup>3</sup> 이상으로 증가하는 시기는 대개 발병 후 5-20일이다<sup>17)</sup>. 비정형 림프구는 세포질이 풍부한 큰 단핵세포로서 wright 염색에서 다양한 정도의 호염기성을 보인다. 비정형 림프구는 EBV 감염 외에도 특소플라즈마증, 과민반응, 기타 감염성 간염 등의 질환에서 흔히 발견되고, 건강한 사람도 약 12%에서는 순환 단핵 세포가 비정형 림프구의 형태로 보이기 때문에 비정형 림프구가 감염단핵구증의 진단에 특이소견이라고 할 수는 없다<sup>18)</sup>. 본 연구에서 EBV 실시간 중합효소연쇄반응 양성인 환자에서 15% 이상의 비정형 림프구는 4례(26%)에서 관찰되었으나 1세 미만에서는 비정형 림프구가 15% 이상 보이지 않았고 백혈구수도 20,000/mm<sup>3</sup> 미만으로 백혈구의 증가소견도 보이지 않았다.

감염단핵구증에서 혈청 AST/ALT치의 증가는 비교적 흔하나 황달은 드물다. 본 연구에서 500 IU/L 이상으로 AST 및 ALT가 증가한 예는 2례(13%)였으며 최고로 1,189 IU/L까지 ALT가 증가된 경우도 있었지만 대부분 2주 이내에 ALT가 정상화되었다. 황달은 1례(6%)에서 관찰되었다. 1세 미만의 EBV 바이러스혈증에서는 AST와 ALT가 모두 50 IU/L 이상으로 상승하였다.

감염단핵구증의 합병증은 폐렴, 편도선 비대에 의한 상기도 폐쇄, 간질, 수막염, Guillain-Barre 증후군, 말초 신경염 등의 신경계 장애, 간염, 신우신염, 고환염 등 매우 다양하다. 113례의 환자(6개월-16세)를 대상으로 한 Sumaya와 Ench의 연구에서 가장 흔한 합병증은 폐렴이었다<sup>17)</sup>. 본 연구에서도 EBV 실시간 중합효소연쇄반응 양성인 환자 중 3례(20%)에서 폐렴이 동반되었다. 환자가 어릴수록 합병증은 드물게 발생하지만 가끔 심각한 합병증을 보이기 때문에 원발성 EBV 감염은 영유아에서 더욱 세심한 주의가 필요하다. 혈액학적 합병증은 드물지만 혈소판 감소증, 용혈성 빈혈, 중성구 감소증 등이 나타날 수 있다. 혈소판 감소증은 감염단핵구증에 이환된 환자 중 약 1%에서 발생되며, 대개의 경우 50,000-150,000/mm<sup>3</sup>으로 무증상인 경우가 50%인 것으로 알려져 있으며 2-7주에 걸쳐 정상화 된다. 드물게 출혈을 동반하는 심한 혈소판 감소증이 있을 수 있고, 지주막하 출혈, 비장 파열 등으로 사망한 경우도 보고된 바 있다<sup>18, 19)</sup>. 본 연구에서 사망한 사례는 없었다.

주로 급성 세균성 염증시에 증가하는 C 반응 단백은

암이나 비감염성 염증, 외상에 의해서도 증가할 수 있다. 또한 특정 바이러스 감염 시에도 침습성 세균 감염 처럼 혈중 C 반응 단백질의 농도가 상승할 수 있다. Matsanz 등<sup>20)</sup>의 연구에 따르면 약 40%의 EBV 감염 환자에서 C 반응 단백질이 세균 감염 시와 유사할 정도로 상승하였으며 평균은 2.92 mg/dL였다. 본 연구에서 EBV 바이러스혈증 환자의 평균은 1.69 mg/dL이었고, 혈청학적으로 진단된 환자는 0.18 mg/dL로 상대적으로 낮은 수치를 보였으며 EBV 바이러스혈증 환자의 13%에서 세균 감염 시와 유사한 정도로 C 반응 단백질이 상승하였다.

혈액 내 EBV 바이러스의 양은 환자의 증세가 심할수록 더 많은 것으로 알려져 있다<sup>21)</sup>. 본 연구에서는 간 비대, 비장비대, AST, ALT의 증가가 심할수록 실시간 중합효소연쇄반응 바이러스의 양이 증가하는 경향이 있었으나 통계학적 의의는 없었다.

앞전 결과를 통해 혈청학적 검사가 음성이어도 EBV 실시간 중합효소연쇄반응에서 바이러스혈증을 보인 환자는 EBV 감염의 임상증상을 보인다는 것을 알 수 있다. 그러나 1세 미만의 경우, 기존의 임상 증상과는 다소 다른 비전형적인 증상을 보였다. 따라서 EBV 감염이 의심되는 환자 특히 1세 미만의 환자는 혈청학적 검사와 더불어 실시간 중합효소연쇄반응을 실시하는 것이 의미가 있을 것이며 이를 통해 임상 증상에 대한 연구 결과가 더 모여야 할 것으로 사료된다.

## 요 약

**목적 :** EBV 감염은 발생 연령에 따라 혈청학적으로 진단되지 않을 수 있으며, 이 때 실시간 중합효소연쇄반응이 대신할 수 있는 진단 방법이다. 본 연구는 임상적으로 EBV 감염이 의심되는 환자에서 각각 혈청학적 검사 양성인 경우와 실시간 중합효소연쇄반응 양성인 그룹간의 임상양상을 비교하고자 하였다.

**방법 :** 2004년 1월부터 2006년 12월까지 EBV 감염이 의심되는 45명의 환자를 대상으로 EBV 실시간 중합효소연쇄반응 검사를 시행하여 EBV 바이러스혈증의 존재 여부를 확인하였다. 102.5 copies/ $\mu$ g DNA를 EBV 연관질환의 결정 수준으로 삼았다.

**결과 :** EBV 감염이 혈청학적으로 진단된 환자는 4명이었으며 실시간 중합효소연쇄반응으로 EBV 바이러스혈증이 확인된 환자는 15명이었다. EBV 바이러스혈증이 있는 환자군의 나이는 4세 미만이 73%(11/15)였

고 남녀비는 1:1.3 이었다. 입원 시의 임상증상은 발열이 73%(11/15), 인두 발적이 67%(10/15)에서 보였으며 동반된 질환으로는 급성 위장관염과 폐렴이 각각 20%(3/15)였다. 비전형 림프구가 15% 이상인 경우는 27%(4/15)에서 보였고 AST, ALT의 증가가 각각 87%(13/15), 80%(12/15)였다. CRP가 2 mg/dL 이하인 경우는 87%(13/15)였다. EBV 바이러스혈증 환자중 1세 미만은 5명으로 이들 중 80%(4/5)에서 발열이 동반되었고 비전형 림프구는 보이지 않았으며 모두 AST, ALT가 증가하였다. 혈청학적으로 진단된 환자군의 나이는 1-6세였고 75%(3/4)에서 간비대와 비장비대가 보였으며 50%(2/4)에서 발열, 인두발적, 경부 림프절 종대가 보였다. 동반된 질환은 없었으며 백혈구가 모두 20,000/mm<sup>3</sup> 이상이었고 50%(2/4)에서 비전형 림프구가 증가했으며 AST, ALT가 50 IU/L 이상으로 상승하였다. CRP는 모두 1 mg/dL 이하였다.

**결론 :** 혈청학적 검사에서 진단되지 않았더라도 실시간 중합효소연쇄반응에서 EBV 바이러스혈증을 보인 환자는 EBV 감염의 일반적인 임상증상을 보였다. 따라서 EBV 감염이 의심되는 환자, 특히 1세 미만의 환자는 혈청학적 검사가 음성이어도 실시간 중합효소연쇄반응을 통해 바이러스 혈증을 확인하는 것이 EBV 감염의 진단률을 높이는 데 의미가 있을 것으로 사료된다.

## References

- 1) Kim SH, Lyu CJ, Oh SH, Kim BS, Jung WH, Suh CO. A clinical study of Hodgkin's disease in Childhood. *Kr J Pediatr* 1994;37:1136-42.
- 2) Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children: II. Heterophile antibody and viral-specific responses. *Pediatrics* 1985;75:1011-19.
- 3) Ambinder RF, Lin L. Mononucleosis in the laboratory. *J Infect Dis* 2005;192:1503-4.
- 4) Yamashita N, Kumura H, Morishima T. Virological aspects of Epstein-Barr virus infections. *Acta Med Okayama* 2005;59:239-46.
- 5) Pfeiffer E. Drsenfieber. *Jahrb Kinderheilk* 1889;29:257-67.
- 6) Sprunt ThP, Evans FA. Mononuclear leukocytosis in reaction to acute infections (infectious mononucleosis). *Bull John Hopkins Hosp* 1920;31:410-7.
- 7) Downey H, McKinlay CA. Acute lymphadenitis compared with acute lymphatic leukemia. *Arch Intern Med* 1923;32:82-113.
- 8) Paul JR, Bunnell WW. The presence of heterophile

- antibody in infectious mononucleosis. *Am J Med Sci* 1932;183:91-104.
- 9) Epstein MA, Achong BG, Barr JM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964;1:702-3.
  - 10) Reedman BM, Klein G. Cellular localization of an Epstein-Barr virus associated complement fixing antigen in producer and nonproducer lymphoblastoid cell lines. *Int J Cancer* 1973;11:499-520.
  - 11) Pitetti RD., Laus S., and Wadowsky RM. Clinical evaluation of a quantitative real time polymerase chain reaction assay for diagnosis of primary Epstein-Barr virus infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:736-9.
  - 12) Kimura H, Nishikawa K, Hoshino Y, Sofue A, Nishiyama Y, Morishima T. Monitoring of cell-free viral DNA in primary Epstein-Barr virus infection. *Med Microbiol Immunol* 2000;188:197-202.
  - 13) Sawyer RN, Evans AS, Niederman JC, McCollum RW. Prospective studies of a group of Yale University freshmen. I. Occurrence of infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 1971;123:263-70.
  - 14) Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2004;1062-1066.
  - 15) Lee SK, Chung KS. Epstein-Barr Virus hepatitis in children. *Kr J Pediatr* 1994;37:1124-34.
  - 16) Giller RH, Grose C. Epstein-Barr virus. The hematologic and oncologic consequences of virus host interaction. *Crit Rev Oncol Hematol* 1989;9:149-95.
  - 17) Magner W, Brooks EF. Infectious mononucleosis with acute thrombocytopenic purpura, *Can Med Assoc J* 1942;47:35-40.
  - 18) Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics* 1985;75:1003-10.
  - 19) Goldstein E, Porter DY. Fatal thrombocytopenia with cerebral hemorrhage in infectious mononucleosis. *Arch Neurol* 1969;20:533-5.
  - 20) Matesanz JL, Fernandez E, Fernandez JM, Viejo G. Plasma procalcitonin and C-reactive protein concentrations in pediatric patients with Epstein-Barr virus infection. *Clin Chem* 2003;49:2103-4.
  - 21) Bauer CC, Aberle SW, Popow-Kraupp T, Kapitan M, Hofmann H, Puchhammer-Stöckl E. Serum Epstein-Barr virus DNA load in primary Epstein-Barr virus infection. *J Med Virol* 2005;75:54-8.