

# 후기 미숙아에서 생후 2개월에 진단된 중증 거대 세포바이러스 감염

최서열 · 이건송

단국대학교 의과대학 소아과학교실

## Severe Cytomegalovirus Infection in a Late-Preterm Infant at 2 Months of Age

Seo Yeol Choi, Kun Song Lee

Department of Pediatrics, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

Severe cytomegalovirus (CMV) infection involving multiorgan is very rare except in very low-birth weight infants, or in immunocompromised pediatric patients. We report an unusual case of severe CMV infection involving multiple organs including the central nervous system, liver, lung, and gastrointestinal tract in a late-preterm infant at 2 months of age.

**Key Words:** Cytomegalovirus infection, Infant

### 서론

거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV)는 DNA 바이러스로 헤르페스 바이러스과에 속하며 선천성 감염의 가장 흔한 원인 병원체이다<sup>1)</sup>. 선천성 감염이 있는 신생아는 약 10%에서 출생 시 증상이 나타나며 호흡기, 신경계 등의 장기를 침범하고 자궁 내 성장지연을 보이며 인지장애 및 청력손실 등의 합병증을 일으키는 심한 감염의 형태로 나타난다<sup>1,2)</sup>. 주산기(perinatal) 감염은 출산 시 엄마의 산도에 감염된 체액을 통해 발생하거나 산모의 모유를 통해 이루어진다<sup>3)</sup>. 주산기 CMV 감염은 잠복기간이 4주에서 12주이며, 평균 8주로 알려져 있고 대부분의 영유아에

서는 무증상이나 감염된 미숙아 중 15-25%의 경우는 선천성 감염과 달리 패혈증 양상의 증상과 심한 폐렴이 발생한다고 알려져 있다<sup>1,3)</sup>. 선천성 CMV 감염 시 중추신경계 감염이 흔하지만 주산기 감염에 의한 중추신경계 감염은 드물며 여러 기관을 침범한 주산기 CMV 감염은 극저출생체중아에서 보고된 예는 있으나 국내 소아에서 문헌으로 보고된 적은 없었다. 저자들은 생후 3주 이내에 CMV 감염에 대한 검사가 이루어지지 않아 선천성 CMV 감염 여부를 알 수 없고 주산기 감염이라 진단할 수 없었으나 자궁 내 성장지연 및 신경학적 이상 소견이 없었던 출생 후 47일 된 후기 미숙아에서 뇌염, 간염, 폐렴, 위염 등의 다기관을 침범한 중증 CMV 감염 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수: 2015년 11월 2일

수정: 2016년 1월 1일

승인: 2016년 2월 11일

책임저자: 이건송

단국대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 041)550-3968, Fax: 041)550-3949

E-mail: pdlks@dankook.ac.kr

### 증례

생후 47일 된 남아가 하루 전부터 38.6°C의 발열이 발생하여 본원 응급실을 통해 입원하였다. 환아는 재태연령 34주 6일, 질식분만으로 둘째 아이로 출생하였으며 출생

시 몸무게 2,400 g (50 백분위수), 키 48 cm (75-90 백분위수), 머리둘레 32.5 cm (50-75 백분위수)였다. 산전진찰에서 이상 소견은 없었고, 가족력 중 특이 병력은 없었다. 타 의료기관의 신생아 중환자실에 입원하여 일반적인 미숙아에 대한 보전적인 치료 후 생후 10일에 특별한 문제 없이 퇴원하였다. 입원 중 수혈이나 수술적 치료는 시행 받지 않았고 혈액검사, 뇌초음파 검사, 청력검사 소견은 정상이었으며 분유 수유를 하고 있었다.

입원 시 활력징후는 혈압 80/45 mmHg, 맥박 수 167 회/분, 호흡 수 40 회/분, 체온은 38.4°C 였다. 체중 4.1 kg (>90 백분위수), 키 55.4 cm (>90 백분위수), 머리둘레 35.5 cm (75-90 백분위수)이었다. 수유시 빠는 힘 및 활동력이 감소되어 있었고 끄끙거리며 아파 보였다. 외형상 이상소견은 없었고 피부 발진은 관찰되지 않았다. 대천문 팽창은 없었고, 흉곽의 움직임은 대칭적이었으며 호흡음은 정상이었고 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드럽고 장음은 정상이었으며 만져지는 종괴는 없었고 간과 비장은 만져지지 않았다. 신경학적 검사에서 근 긴장도는 정상이었었고, 동공 반사 및 모로 반사는 정상이었다. 입원 시 말초혈액 검사는 혈색소 8.5 g/dL, 백혈구 수 5,420/mm<sup>3</sup> (호중구 60.7%, 림프구 26%, 단핵구 12.5%, 호산구 0.6%), 혈소판 398,000/mm<sup>3</sup> 이었다. 총 단백질은 5.5 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, aspartate aminotransferase (AST) 104 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 61 IU/L, 총 빌리루빈은 3.15 mg/dL 이었다. 전해질 검사 소견은 정상이었었고, C-반응단백은 0.61 mg/dL (정상치, ≤0.5 mg/dL) 이었다. 뇌척수액 검사 소견은 백혈구 5/mm<sup>3</sup>, 단백 56.8 mg/dL, 당 59 mg/dL 이었다. 입원 후 경험적 항생제 투여에도 불구하고 발열이 지속되었고, 4일째 몸통 부위에 발진이 생기고 수면 중 혹은 깨어 있다가 보채면서 움찔움찔 하는 경련 양상이 관찰되었다. 혈액, 소변, 뇌척수액 배양 검사에서는 세균이 확인되지 않았고, 뇌척수액 및 대변에서 시행한 장바이러스 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 검사(Seeplex<sup>®</sup> Meningitis-V2 ACE Detection, Seegene, Seoul, Korea)도 음성이었다. 입원 5병일에 시행한 생화학 검사에서 AST/ALT 3,784/631 IU/L, 직접 빌리루빈이 4.28 mg/dL로 증가하는 소견 보였으며 Prothrombin time INR (international normalized ratio)은 1.56 이었다. CMV IgG 38.2 mg/dL로 양성이었으나 CMV IgM은 음성이었고 풍진, 톡소포자충증, 헤르페스, 매독, 사람면역결핍 바이러스 감염에 대한 항체 검사에서 모두 음성 소견을 보였다. 혈액, 뇌척수액, 소변에서 시행한 다중 PCR 정성 검사(Seeplex<sup>®</sup> Meningitis-V1 ACE Detection, Seegene,

Seoul, Korea)에서 헤르페스 바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 수두대상포진 바이러스, 사람 헤르페스 바이러스-6은 음성이었으나 모두 CMV만 양성 소견을 보였다. 소변에서 시행한 CMV 배양검사는 음성이었다. 경련이 있어 시행한 뇌파 검사는 정상이었으나 뇌 자기공명영상 검사에서 왼쪽 중심 뒤이랑 부위에 국소적인 고음영이 관찰되는 부분적 뇌염 소견이 관찰되었다(Fig. 1A, B, and C). 콧물과 가래가 증가하여 시행한 흉부 X-선 사진 소견에서는 양쪽 폐에 폐렴 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 비인두 분비물에서 호흡기 바이러스 12종 PCR 검사와 클라미디아 트라코마티스 PCR 검사를 시행하였고 모두 음성 소견을 보였다. 폐조직검사 및 기관지 폐포세척액 검사는 시행하지 않았으나 비인두 분비물 CMV PCR 정성 검사(BC01-0007 CMV PCR Kit, BioCore, Seoul, Korea)에서는 양성 소견을 보였다. 항생제에 반응하지 않는 지속되는 발열과 선천성 감염을 일으키는 바이러스 및 세균들에 의한 감염의 증거 없이 악화된 감염 및 폐렴, 뇌염 등의 임상적 소견과 뇌척수액, 혈액, 소변, 비인두 분비물에서 시행한 CMV PCR 정성 검사에서 모두 양성 소견을 보여 중증 주산기 CMV 감염으로 생각하고 입원 4병일에 ganciclovir를 정맥으로 투여하기 시작하였다. Ganciclovir 투여 후 3일 이후(입원 7병일)부터 발열은 호전되었으며 경련은 관찰되지 않았고 피부 발진도 호전되는 양상을 보였으며 흉부 엑스레이 소견도 호전을 보였다. 증상 호전을 보이던 중 입원 11병일에 수유 후 심하게 보채는 양상이 반복되고 수유량이 감소하여 CMV 감염에 의한 식도염 및 위장관염이 의심되어 상부 위장관 내시경을 시행하였으며 식도에는 이상 소견이 없었으나 위의 체부에 미란과 함께 출혈성 위염 소견이 관찰되어 조직 검사를 시행하였다(Fig. 3). CMV 면역조직화학검사에는 바이러스가 확인되지 않았으나 조직 검체를 이용하여 시행한 CMV PCR 정성 검사에서는 양성 이 확인되었다. 이후 ganciclovir를 지속적으로 투여하면서 프로톤펌프 억제제를 투여하였고, 점차 수유량이 증가하고 수유 후 보채는 증상은 호전되었다. 입원 치료 중 시행한 면역결핍에 대한 검사에서 혈청 IgG, IgA, IgM, IgE는 정상 소견을 보였고 HIV 항체 검사 소견 및 말초혈액 T 림프구(67%)도 각각 정상 소견을 보였다. CMV 감염에 의한 망막염 유무를 확인하기 위한 안저경 검사에서 정상 소견을 보였으며, ganciclovir 투여 후 발열 및 전신 상태가 호전되어 뇌간 유발반응검사를 시행하였고 양측 역치는 각각 30 dB nHL 이하로 정상 소견을 보였다. 총 15일간 ganciclovir를 투여하였으며 퇴원 시 시행한 AST/ALT 검사는 40/25 IU/L로 정상화 되었고 의식 및 활동력도 정상 소견을 보여 입원

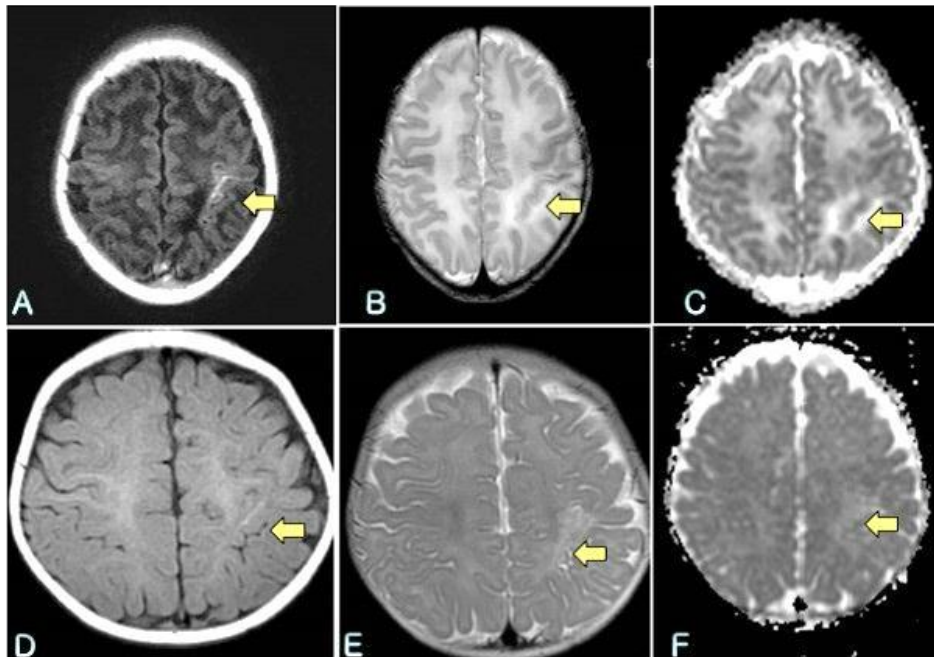


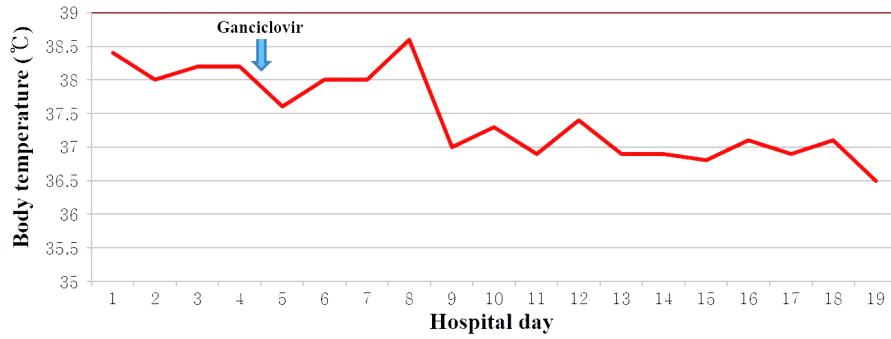
Fig. 1. The brain magnetic resonance imaging (MRI) show high signal change at T1 weighted image, T2 weighted image (A, B) and high apparent diffusion coefficient (ADC) value at ADC map (C) in left postcentral gyrus (yellow arrow). These lesions were suspected with focal encephalitis with hemorrhage. After four months, follow up MRI show slightly improved focal encephalitis (D, E and F and T1, T2 weighted image and ADC map, respectively).



Fig. 2. The chest x-ray shows increased haziness in central area of both lungs.



Fig. 3. The esophagogastroduodenoscopy shows isolated erosive gastric mucosal lesions with hemorrhage on mid body of stomach.



	Hospital day 1	4	5	8	12	18
AST/ALT (IU/L)	104/61	3071/585	2230/452	347/161	52/57	40/25
Total bilirubin (mg/dL)	3.15	4.80	4.07	3.20	2.21	2.21
Direct Bilirubin (mg/dL)		4.28	3.62	2.54	1.97	1.73
WBC (mm <sup>3</sup> )	5,420	9,780	15,560	7,810	6,610	10,780
CRP (mg/dL)	0.61	0.35	0.29	0.35		0.35
CMV IgG/CMV IgM (IU/mL)		38.2/0.08		42.7/0.09	32.2/0.11	

Fig. 4. The graph and table shows the clinical progress and laboratory data. Ganciclovir administration was started at four days after admission. Thereafter, fever and laboratory data improved.

후 19병일에 퇴원하였다(Fig. 4). 4개월 뒤 시행한 뇌자기 공명영상에서 기준에 관찰되었던 이상 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1C, D, and E). 8개월 때 신장 73.1 cm (50-75 백분위수), 체중 10.2 kg (75-90 백분위수), 머리둘레 44.8 cm (50-75 백분위수)로 정상적인 성장과 발달을 보이고 있었으며, 생후 3세 5개월때 외래 추적 관찰에서 청력손실 및 정인지체 소견 없이 정상적으로 성장 및 발달하고 있었다.

## 고찰

태내감염에 의한 선천성 CMV 감염은 소두증, 뇌성마비, 뇌 석회화 등의 신경학적 이상 소견과 함께 정인지체 및 청력손실이 나타날 수 있으며 임신 전 CMV 항체가 없는 임산부의 초회 감염 시 90% 이상 중추신경계 후유증이 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>4)</sup>. 반면 주산기 CMV 감염은 폐렴, 간염, 패혈증과 같은 증상이 나타나지만 선천성 감염에 비해 다기관 감염과 신경학적 증상을 흔하게 일으키지는 않는다<sup>5)</sup>. 그러나 산모에게서 전달된 CMV IgG 항체가 적은 미숙아인 경우 CMV 감염의 증상이 심하게 나타날 수 있으며 재태연령이 어리고 모유를 먹은 기간이 길수록 주산

기 감염률이 높아진다고 하였다<sup>1,6,7)</sup>.

국외의 보고에서 주산기 CMV 감염에 의해 다기관을 침범한 경우는 저출생 체중아 혹은 극저출생체중아에서 보고되었으나 아직 국내에서는 문헌으로 보고된 적은 없었다<sup>3)</sup>. 본 증례의 환아는 재태연령 34주 6일의 미숙아로 출생하였고 출생 후 3주 이전에 CMV 감염에 대한 검사를 하지 못하여 선천성 감염인지 주산기 감염인지를 명백하게 진단하기에는 제한점이 있다. 그러나 미숙아로 출생한 것 이외에는 자궁 내 성장 지연 및 신경학적 이상 소견 등의 선천성 CMV 감염 증상이 없고 무증상 선천성 CMV 감염에서 재활성화 되어 중증의 CMV 감염으로 전환된 예가 드물어 저자들은 생후 6주 후 중추신경계를 포함하여 간 및 위, 폐 등에서 감염 증상이 있고 뇌척수액, 혈액, 위장관 조직, 비인두 흡인물에서 시행한 CMV PCR 정성 검사에서 양성 확인되어 다기관을 침범한 중증 주산기 CMV 감염으로 생각하였다.

CMV에 의한 중추신경계 감염은 증상이 있는 선천성 감염의 경우 약 65% 이상에서 중추신경계 이상 소견이 관찰되나 주산기 감염에 의해 중추신경계 이상 소견을 보이는 경우는 드물다<sup>8)</sup>. 선천성 CMV 감염에 의한 중추신경계 감염 시 뇌자기공명영상 소견은 측뇌실 확장과 뇌실 주위 낭이 특징적인 소견으로 알려져 있으며 다른 선천성 바이

러스 감염에 비해 석회화의 빈도가 높다<sup>9)</sup>. 주산기 CMV 감염에 의한 중추신경계 병변에 대한 뇌 초음파 영상 소견에 대한 연구에서 재태연령 32주 미만의 미숙아에서 CMV 감염이 없는 대조군에 비하여 의미 있게 렌즈핵선조체 (lenticulostriate)의 혈관병증(vasculopathy)이 확인되어 주산기 CMV 감염 시 나타날 수 있는 소견이라고 하였으나 주산기 감염 시 나타나는 특징적인 병변이라고 하기에는 선천성 CMV 감염에서 관찰되는 뇌병변의 소견에 비해 증거는 부족한 상태이다<sup>6)</sup>. 본 증례에서도 초음파 영상 검사에서 양쪽 기저핵 부위에 선영의 음영이 여러 개 관찰되어 렌즈핵선조체의 혈관병증이 확인되었으며 뇌자기공명영상 검사에서는 중심 뒤 이랑(postcentral gyrus) 부위에 고신호 부위가 관찰되는 국소적인 뇌염 소견이 있었고 ganciclovir 치료 후 소실되었다.

주산기 CMV 감염 중에서 흔하게 관찰되는 간염은 다기관 감염과 함께 감염이 있는 경우보다 단독으로 발생할 때 특별한 치료 없이 호전되는 예가 흔하다<sup>3,10-12)</sup>. 면역이 정상적인 상태에서 CMV 감염은 일반적으로 항바이러스제 치료가 필요하지 않으나 혈액응고 장애가 있으며 심한 황달 등이 있을 경우 면역이 정상적인 경우에도 ganciclovir 치료를 통해 증상 및 혈액검사 소견이 호전된 증례가 보고된 바 있으며<sup>11,13)</sup> ganciclovir를 2주 동안 투여하고 증상 및 혈액검사 소견의 호전을 보였으나 치료 중지 후에는 다시 간염 소견이 재발하고 지속적인 염증 소견을 막을 수 없었다는 보고도 있어<sup>14)</sup> CMV 감염에서 항바이러스 치료에 대한 원칙은 아직까지 확립되어 있지는 않다. 그러나 본 증례와 같이 혈액응고 장애를 동반하고 높은 간 효소 수치와 담즙 정체에 있는 경우에는 ganciclovir 치료를 적극적으로 고려해 볼 수 있겠다.

면역이 정상인 경우는 드물지만 CMV에 의한 위장관 침범 시 이로 인한 증상이 나타나며 드물게는 위장관 천공 및 출혈 등의 심각한 합병증을 일으키기도 한다<sup>15,16)</sup>. 본 증례에서는 위장관 증상이 있어 시행한 내시경 검사에서 위염 소견을 발견하고 위염 부위에서 조직 검체를 확보하여 시행한 PCR 정성검사서 CMV 양성인 확인되었지만, 면역조직화학 검사에는 CMV가 검출이 되지 않아 CMV에 의한 위장관염으로 확진하기에는 제한점이 있겠다.

소아에서 CMV 감염의 치료는 선천성 CMV 감염 시 ganciclovir와 valganciclovir 두 가지 약물이 주로 사용되고 있으며 증상이 있는 주산기 감염에 의한 경우는 2주 동안 ganciclovir 투여를 하고 증상이 호전되지 않으면 1주일에서 2주일 동안의 추가 투여를 할 수 있다<sup>1)</sup>. 그러나 일부 연구에서는 주산기 감염에 의한 간염 및 위장관 증상에서

ganciclovir 투여 없이도 호전되는 예가 있으며 한편 ganciclovir 투여를 중지한 후 증상이 다시 재발하는 경우가 있어 명확한 치료의 기준이 설정되어 있지 않다. 일반적으로 매우 불안정한 전신 상태와 지속적인 증상 및 혈액학적 검사의 악화 소견이 있는 경우는 치료의 적응증이 될 수 있다<sup>13,15)</sup>. Tan 등<sup>17)</sup>은 CMV의 일반적인 치료의 기준으로 조직을 침범한 증거가 있는 경우는 정맥으로 ganciclovir 투여를 권장하였다. 본 증례에서도 다기관 침범의 증거가 있고 경련의 불안정한 전신 상태와 혈액응고 장애를 동반한 간염 소견의 악화가 있어 중증의 CMV 감염으로 생각하고 정맥으로 ganciclovir를 투여하였다. 항생제 등의 치료에는 반응이 없었으나 ganciclovir 투여 후 발열 증상 및 검사 소견의 호전이 있었고 이후 증상의 재발 및 합병증은 없었다.

본 증례는 선천성 CMV 감염이 완전히 배제되지 못하고 혈액과 소변 및 폐, 위장관 조직에서 CMV가 배양되지 않은 제한점이 있으나 ganciclovir 투여 후 증상이 호전되었고 선천성 CMV 감염에 의한 합병증의 증거가 없어 다기관 침범한 중증의 주산기 감염으로 생각된다. 저자들은 본 증례를 통해 중증의 CMV 주산기 감염은 극저출생체중 아가 아닌 후기 미숙아에서도 발생할 수 있음을 확인하였고, 이러한 증례에 대한 경험을 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## References

1. Kim CS. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection. Korean J Pediatr 2010;53:14-20.
2. El-Sayed ME, Goldfarb DM, Fulford M, Pernica JM. Severe late-onset multisystem cytomegalovirus infection in a premature neonate previously treated for congenital infection. BMC Pediatr 2013;13:142.
3. Kim JH, Chung EJ, Park HK, Moon SJ, Choi SM, Oh SH. Postnatal cytomegalovirus infection in an extremely premature infant transmitted via breast milk: a case report. Korean J Pediatr 2009;52:1053-8.
4. Byun WM, Hwang MS. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: MR imaging and ultrasonographic findings of paraventricular cysts. J Korean Radiol Soc 2002;47:85-91.
5. Kanik-Yukse S, Gulhan B, Tezer H, Ozkaya-Parlakay A. A perinatal cytomegalovirus infection in an immunocompetent patient with chorioretinitis. J Trop Pediatr 2014;60:401-3.

6. Nijman J, de Vries LS, Koopman-Esseboom C, Uiterwaal CS, van Loon AM, Verboon-Maciolek MA. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in preterm infants: a prospective study on risk factors and cranial ultrasound findings. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F259-63.
7. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, do Carmo Rego MA, Pinto PC, da Motta MS, Calixto C. Perinatal or early-postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants under 34 weeks gestation born to CMV-seropositive mothers within a high-seroprevalence population. *J Pediatr* 2004;145:685-8.
8. James SH, Kimberlin DW, Whitley RJ. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral Res* 2009;83:207-13.
9. Noh JH, Suh ES. A case of congenital cytomegalovirus encephalopathy with patchy, nodular lesion of periventricular area on brain magnetic resonance imaging. *J Korean Child Neurol Soc* 2001;9:416-20.
10. Okulu E, Akin IM, Atasay B, Ciftci E, Arsan S, Turmen T. Severe postnatal cytomegalovirus infection with multisystem involvement in an extremely low birth weight infant. *J Perinatol* 2012;32:72-4.
11. Na SY. Cytomegalovirus infection in infantile hepatitis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2012;15:91-9.
12. Tezer H, Secmeer G, Kara A, Ceyhan M, Cengiz AB, Devrim I, et al. Cytomegalovirus hepatitis and ganciclovir treatment in immunocompetent children. *Turk J Pediatr* 2008;50:228-34.
13. Hasosah MY, Kutbi SY, Al-Amri AW, Alsahafi AF, Sukkar GA, Alghamdi KJ, et al. Perinatal cytomegalovirus hepatitis in Saudi infants: a case series. *Saudi J Gastroenterol* 2012;18:208-13.
14. Vancikova Z, Kucerova T, Pelikan L, Zikmundova L, Priglova M. Perinatal cytomegalovirus hepatitis: to treat or not to treat with ganciclovir. *J Paediatr Child Health* 2004;40:444-8.
15. Jang HJ, Kim AS, Hwang JB. Cytomegalovirus-associated esophageal ulcer in an immunocompetent infant: when should ganciclovir be administered? *Korean J Pediatr* 2012;55:491-3.
16. Hendriks G, McPartland J, El-Matary W. Gastrointestinal presentation and outcome of perinatal cytomegalovirus infection. *BMJ Case Rep* 2013;2013.
17. Tan BH. Cytomegalovirus treatment. *Curr Treat Options Infect Dis* 2014;6:256-70.

## 요약

여러 기관을 침범하는 중증 주산기 거대세포바이러스 감염은 극저출생체중아 또는 면역저하 환자 이외의 경우에는 매우 드물다. 저자들은 재태연령 34주 6일, 2,460 g으로 출생한 후기 미숙아에서 다기관(중추신경계, 간, 폐, 위장관)을 침범한 거대세포바이러스에 의한 주산기 감염을 의심하고 ganciclovir 투약 후 회복된 증례를 경험하여 문헌 보고하는 바이다.