

## 악성종양이 동반된 소아 수두환자에서의 Acyclovir의 효과

서울대학교 의과대학 피부과학교실, 소아과학교실\*

인제대학교 의과대학 피부과학교실\*\*

김규한 · 박경찬 · 신희영\*

안 효 섭\* · 고 우 석\*\*

= Abstract =

### Efficacy of Acyclovir on Varicella in Children with Malignancy

Kyu Han Kim, M.D., Kyoung Chan Park, M.D., Hee Young Shin, M.D.\*

Hyo Seop Ahn, M.D.\* and Woo Seok Koh, M.D.\*\*

*Department of Dermatology and \*Pediatrics, Seoul National University College of Medicine,*

*\*\*Department of Dermatology Inje University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background :** Varicella usually is a benign disease but may be fatal in immunocompromised children. The increasing survival rates in childhood leukemia and other malignancies suggest that a greater number of children receiving prolonged anticancer therapy will be at risk for varicella. Acyclovir, administered orally or intravenously, is known to be a quite effective antiviral agent, but the exact dose or duration of administration, especially in patients with malignancy, has not been established.

**Methods :** We performed a prospective study to evaluate the efficacy of intravenous acyclovir on varicella in 14 children with various underlying malignancies. Varied doses of acyclovir (5, 10, 15, 20 mg/kg tid) were administered until 2-4 days after all the vesicles of varicella were changed into crusts. The clinical features of varicella in those patients before administering acyclovir were also observed.

**Results :** Varicella developed during the chemotherapy in all 14 patients. High fever above 38.5°C developed with the appearance of vesicles in 12 out of 14 patients. This was the second attack of varicella in 2 patients. High fever subsided within 3 days and vesicles were changed into crusted lesions within 1 week of acyclovir therapy in all patients. There seemed to be no difference in the effects according to the doses of acyclovir. There was no evidence of laboratory side effects during or after acyclovir treatment.

**Conclusion :** Small dose of acyclovir, 5 mg/kg tid for 7 days intravenously, was considered to be effective in the treatment of varicella in children with malignancy, if administered within the 24 hours after onset of skin lesions, and if no serious complications of varicella were accompanied. No side effects of acyclovir were observed.

**Key Words :** Acyclovir, Efficacy, Varicella, Malignancy

## 서 론

소아에서의 수두는 전염성은 매우 크지만 건강한 경우 대개 전신 증상 및 합병증이 없는 양성 경과를 취한다. 그러나 소아에서의 수두가 백혈병 등의 악성종양과 동반된 경우에는 병의 경과가 길어지고 발진도 더욱 광범위하게 퍼지며, 전신증상 및 합병증도 심하여 치명적일 수 있다<sup>1)</sup>. 더구나 최근 효과적인 항암치료제의 개발로 소아 악성종양환자들의 생존율이 증가함에 따라 이 환자들이 수두에 이환될 위험성도 함께 증가되고 있다.

Acyclovir가 개발되기 이전까지만 해도 악성종양을 가지고 있는 소아에서 항암치료 도중에 수두가 발병하였을 경우 치료를 안하면 치명적이었음은 물론 그동안 사용되어 왔던 타 항바이러스제제를 사용하더라도 크게 효과가 없었을 뿐 아니라 많은 부작용이 수반되었다.

Acyclovir는 수두에 매우 효과적인 치료제로서 건강한 소아의 경우에는 특별한 합병증이 없는한 반드시 사용할 필요는 없으며, 항암치료와 같은 면역상태를 저하시키는 경우에는 경구 또는 정맥주사하여 우수한 치료효과가 있다고 알려져 있으나 아직 정확한 투여용량 및 투여기간은 확립되어 있지 않다<sup>2-5)</sup>. 따라서 저자들은 악성종양이 있는 소아환자에서 수두가 발생하

였을 경우 임상적 특징 및 acyclovir를 여러가지 용량으로 투여한 후 용량별 치료효과 및 부작용을 관찰하기 위하여 다음과 같은 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

1991년 1월부터 93년 12월까지 소아과에서 악성종양으로 항암치료를 받았거나 받고 있는 환자들 중에서 수두가 발생한 경우 특징적인 소수포가 관찰된지 24시간 이내에 피부과에 입원시켜서 acyclovir(Zovirax®, 동아제약)를 매일 8시간 마다 5, 10, 15, 20 mg/kg을 각각의 용량별로 정맥내로 주사하였으며, 입원하여 acyclovir를 투여할 때는 이미 수포가 체간에 상당수 산재하여 있었다. Acyclovir는 수포가 모두 딱지로 변한 후 2-4일간을 더 투여하였으며 acyclovir의 용량별 치료효과, 부작용 및 합병증을 전향적으로 관찰하였다. 아울러 acyclovir 투여 전까지 이런 환자들에서의 수두의 임상적 특징을 함께 관찰하였다.

## 결 과

대상환자는 모두 14명이었으며 임상양상 및 acyclovir의 치료효과, 부작용 및 합병증은 다음과 같다 (Table 1).

**Table 1.** Clinical Details of 14 Immunocompromised Children with Varicella Treated with Intravenous Acyclovir

Sex/Age	Underlying disease	Acyclovir dose <sup>d</sup>	Days of acyclovir administration	Follow up period	Complication
M/6yr11mo	ALL <sup>a</sup>	5	6	3mo	
F/2yr	Spindle cell sarcoma	5	7	1yr3mo	
M/2yr3mo	ALL	10	7	2yr3mo	
M/8yr9mo	ALL	10	7	1yr	
M/8yr8mo	ALL	15	7	11mo	
F/7yr10mo	NHL <sup>b</sup>	15	5	1yr10mo	
F/10yr11mo	ALL	15	6	3mo	
M/2yr	Neuroblastoma	20	4	3mo	
M/3yr8mo	ALL	20	7	1yr1mo	
M/3yr10mo	ALL	20	5	3yr5mo	
F/3yr5mo	LCH <sup>c</sup>	20	10	4yr4mo	viral pneumonia
F/4yr4mo	Retinoblastoma	20	5	3yr2mo	
F/5yr5mo	ALL	20	5	2yr3mo	
F/7yr8mo	ALL	20	10	10mo	viral pneumonia

<sup>a</sup>ALL : acute lymphocytic leukemia

<sup>b</sup>NHL : non-Hodgkin's lymphoma

<sup>c</sup>LCH : Langerhans cell histiocytosis

<sup>d</sup>Expressed as mg/kg tid

## 1. 임상양상

### 1) 동반된 악성종양

Acute lymphocytic leukemia가 9예, spindle cell sarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, Langerhans cell histiocytosis, non-Hodgkin's lymphoma가 각각 1예였다. 모두 항암제 투여중에 수두가 발생했으며, 남녀의 성별차이 및 사용중인 항암제의 종류에 따른 수두의 발병에는 차이가 없었다.

### 2) 잠복기

4예는 발병전 다른 수두 환자에게 노출된 적이 있었으며 각각 잠복기가 7일, 9일, 12일, 16일로 추정되었다. 2예에서는 수두예방 vaccine(Biken<sup>®</sup> 제일제당)을 맞은 후 3주후에 수두가 발생하였으며, 다른 2예에서는 병력상 수두가 2번째로 발생하였다.

### 3) 전신증상

7예에서는 수두발병전의 전구 증상으로 미열이 있었으며, 12예에서는 특징적인 발진 및 소수포의 출현과 함께 38.5도 이상의 고열이 동반되었다. 이중 1예에서는 고열과 함께 복통, 묽은 변의 증상이 있었다.

소수포는 8예에서 체간에서 처음 발견되었고, 얼굴에서 2예, 머리에서 2예, 목, 음낭에서 각각 1예가 처음으로 관찰되었다. 출혈성 혹은 괴사성 소수포가 관찰된 경우는 없었다.

### 4) 계절

계절별로는 1월에 1예, 2월에 2예, 6월에 5예, 8월에 1예, 9월에 1예, 11월에 1예, 12월에 3예에서 발생하여 여름과 겨울에 호발하였다.

## 2. Acyclovir의 효과 및 부작용

Acyclovir투여중에는 항암치료는 중단하였고, 투여기간은 소수포가 모두 딱지로 변한 후 2-4일간 더 투여하였다. Acyclovir의 효과는 고열의 소실 및 더 이상의 수포가 진행되지 않으면 효과가 있는 것으로 간주하였으며, 투여용량은 매일 8시간마다 임의로 2예는 5mg/kg, 2예는 10mg/kg, 3예는 15mg/kg, 7예는 20mg/kg을 정맥내로 천천히 주사하였다.

### 1) Acyclovir의 효과

38.5도 이상의 고열이 동반되었던 12예 중 acyclovir투여 후 3예는 1일만에, 6예는 2일 후에, 3예는 3일 후에 체온이 정상으로 되었다. 소수포가 모두 딱지로 변할때까지의 기간은 2예에서 2일, 3예에

서 3일, 4예에서 4일, 1예에서 5일, 3예에서 6일, 1예에서 7일이었다. 흉부 X선 검사상 바이러스성 폐렴의 소견을 보였던 2예에서 딱지로 변할 때까지의 기간이 6일, 7일로 가장 길었다.

Acyclovir의 용량에 따라 열이 떨어지는 것과는 차이가 없었으나, 딱지가 앉을 때까지의 기간은 acyclovir의 투여용량이 많을수록 기간이 짧아지는 경향은 있었다.

### 2) 검사소견

일반혈액검사 등을 포함한 모든 검사에서 가지고 있는 악성종양의 소견 혹은 치료받던 항암제의 부작용의 소견을 나타내었을뿐 acyclovir의 투여에 의한 부작용은 관찰되지 않았다. 특히 입원 당시 GOT 및 GPT가 각각 100 IU/liter 이상으로 증가되어 있었던 5예에서도 acyclovir 치료 이후 GOT 및 GPT 값이 호전 또는 정상화되는 것을 관찰할 수 있었다.

### 3) 합병증

2예에서는 흉부 X선 검사상 바이러스성 폐렴의 소견을 나타내어 acyclovir를 10일간 투여하였다. Acyclovir 치료이후 적어도 3개월 이상 추적관찰하였으나 14예 모두 생존하였으며 수두에 의한 다른 합병증은 관찰되지 않았다.

## 고 찰

이번 연구에서 악성종양이 있는 소아환자에서 수두가 발병하였을 경우 치료를 하지않고 자연경과를 관찰할 수는 없었기 때문에 acyclovir를 투여하기 전까지의 임상적 양상을 관찰하였다. 병력상 타 수두환자에의 노출을 정확히 알 수는 없었지만 병력으로 확인 가능하였던 경우를 보면 잠복기는 건강한 소아의 경우와 비슷한 것으로 생각되었으며, 건강한 소아에서 수두가 일반적으로 미열을 동반할 수 있는 것과는 달리 면역상태가 저하된 경우에는 거의 모든 환자에서 소수포의 출현과 함께 상당한 고열이 동반되었다.

14예 중 2예에서는 수두 발생 3주전 수두예방 vaccine을 맞았으나 수두가 발생하여 수두예방 vaccine 자체가 수두를 유발하였을 가능성이 있었고, 2예에서는 2번째로 수두가 발생하여 한번 수두에 걸리면 수두에 대하여는 평생면역이 생긴다는 일반적인 보고<sup>6)</sup>와는 달리 면역상태가 저하된 상태에서는 수두가 재발할 수 있음을 확인할 수 있었으며, 14예 환자 모두에서

항암제 치료 도중에 수두가 발생하였다. 또한 2예에서는 수두 바이러스에 의한 폐렴소견이 합병증으로 관찰되어 악성종양이 동반된 경우의 수두는 합병증의 가능성도 높은 것으로 사료되었다.

Acyclovir를 수두에 노출된 건강한 소아에게 경구로 투여하여 예방적 효과가 있음이 보고되어 있고, 면역상태가 저하된 소아에서 수두가 발생하였을 경우에도 발진이 생긴지 24시간 이내에 경구로 acyclovir를 투여하면 매우 효과적인 것으로 보고되어 있다<sup>2,3,7,8)</sup>. 반면에 신장이식을 받은 소아환자에서 acyclovir를 초기에 정맥내로 투여하였음에도 불구하고 수두의 합병증에 의하여 사망에 이른 예들이 보고되어 있는 만큼 면역상태가 저하되어 있는 경우에는 수두자체가 매우 치명적일 수 있다<sup>9)</sup>.

저자들은 소아의 경우 일정한 시간에 일정한 양의 acyclovir를 정확히 복용하기는 어려울 것으로 판단하여 14명 환자들을 모두 입원시켜서 정맥내로 투여하였다. Acyclovir의 사용량은 정확히 확립되어 있지 않지만 나이에 따라 경구로 투여할 경우 10-20mg/kg qid 보고된 바<sup>10)</sup> 저자들의 경우 처음에는 20mg/kg tid로 정맥내 투여하다가 효과 및 안전성을 확인한 이후 일부 환자에서는 15, 10, 5mg/kg tid로 acyclovir의 양을 감소시켜서 투여하였으나 용량에 관계없이 acyclovir투여 3일내에 체온이 모든 환자에서 거의 정상으로 돌아왔으며, 피부발진의 진행도 1-2일내에 모두 멈추어서 투여용량에 관계없이 acyclovir의 정맥내 투여가 매우 효과적임을 확인할 수 있었다.

검사 결과상 acyclovir의 부작용은 관찰할 수 없었으며, GOT 및 GPT의 수치가 높았던 경우에도 acyclovir의 투여후 오히려 수치가 감소하여 항암제의 부작용 혹은 수두자체에 의한 간염의 소견으로 생각되었다. 이 환자들을 acyclovir 치료이후 적어도 3개월 이상 추적관찰한 결과 사망한 예는 없었고, 수두에 의한 더이상의 합병증도 관찰되지 않았다.

이번 연구에서 환자들의 수두의 심각성을 고려하여 double blind study를 시행할 수 없었고, 대상 환자수가 많지 않아서 acyclovir의 사용 용량별로 효과에 대하여 통계학적 비교를 할 수는 없었다. 그러나 acyclovir 5mg/kg tid로 투여한 2예의 경우에도 모두 치료 전 38.9℃ 이상의 고열을 동반하였고, 약 투여 후 각각 1일과 2일내에 체온이 정상화되었으며, 수포가 6일내에 모두 딱지로 변하였다. 따라서 이번 연구의

결과 악성종양이 동반된 경우의 소아수두환자에서도 합병증의 소견이 없는 한 acyclovir 5mg/kg tid의 소용량으로 7일간 정맥내 투여함으로써 효과적으로 수두를 치료할 수 있을 것으로 사료되었다.

한편 acyclovir를 수두환자에서 초기부터 치료제로 투여함으로써 특히 건강한 사람에서 수두가 발생하였을 경우 수두 바이러스에 대한 자연 면역력을 저하시킬 수도 있을 가능성이 제시된 바 있는데 acyclovir 치료직후에는 수두 바이러스에 대한 항체가 acyclovir를 투여한 군에서 placebo를 투여한 군에서 보다 낮았으나 1년 이후 관찰에서는 차이가 없었다는 보고<sup>10)</sup> 또는 처음부터 양 군간의 면역반응의 차이가 없다는 보고들<sup>11,12)</sup>이 있다.

## 요 약

**목 적 :** 수두는 일반적으로 양성 질환이지만 악성종양이 동반된 경우에는 치명적일 수 있다. 최근 효과적인 항암치료를 받음으로써 악성 종양이 동반된 소아환자들의 생존율이 증가함에 따라 이런 환자들이 수두에 이환될 가능성도 높아지고 있다. Acyclovir는 경구 혹은 정맥주사하여 효과적인 항바이러스제로 알려져 있지만 아직까지도 특히 악성 종양이 동반된 경우의 환자들에서 정확한 투여 용량과 투여기간이 확립되어 있지 않다.

**방 법 :** 소아과에서 악성종양으로 항암치료를 받았거나 받고 있는 환자들중 수두가 발생한 14명을 대상으로 특징적인 소수포가 관찰된지 24시간 이내에 피부과에 입원시켜서 acyclovir를 매일 8시간 마다 5-20mg/kg을 용량별로 정맥내로 주사한 후 용량별 치료효과, 부작용 및 합병증을 전향적으로 관찰하였다. 아울러 acyclovir 투여 전까지 이런 환자들에서의 수두의 임상적 특징을 함께 관찰하였다.

**결 과 :** 14명 환자 모두에서 항암제 치료 도중에 수두가 발생하였다. 14명중 12명의 환자에서 소수포의 출현과 함께 38.5도 이상의 고열이 동반되었으며, 2명에서는 2번째로 수두가 재발한 예였다. 동반된 고열은 acyclovir 투여 3일내에, 소수포는 acyclovir 투여 1주일 이내에 모두 딱지로 변하였으며, 투여 용량별로 뚜렷한 효과의 차이는 관찰되지 않았다. 검사실 소견상의 부작용도 관찰되지 않았다.

**결 론 :** 악성종양이 동반된 경우의 소아수두환자에

서도 합병증의 소견이 없는 한 acyclovir 5mg/kg tid의 소용량으로 수포가 관찰된지 24시간 이내 부터 7일간 정맥내 투여함으로써 효과적으로 수두를 치료할 수 있을 것으로 사료되었으며 부작용은 관찰되지 않았다.

## REFERENCES

- 1) Feldman S, Hughes T, Daniel CB: *Varicella in children with cancer: seventy-seven cases. Pediatrics* 56:388-397, 1975
- 2) Rothe MJ, Feder HM Jr, Grant-Kels JM: *Oral acyclovir therapy for varicella and zoster infections in pediatric and pregnant patients: a brief review. Pediatr Dermatol* 8:236-242, 1991
- 3) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: *The use of oral acyclovir in otherwise healthy children with varicella. Pediatrics* 91:674-676, 1993
- 4) Hight AS, Kurtz J: *Viral infections. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. Textbook of dermatology. 5th ed. p887-892, London, Blackwell Scientific Publications, 1993*
- 5) Novelli VM, Marshall WC, Yeo J, McKendrick GD: *Acyclovir administered perorally in immunocompromised children with varicella-zoster infections. J Infect Dis* 149:478, 1984
- 6) Tschen EH, Burgdorf WHC: *Viral Diseases. In: Ruiz-Maldonado R, Parish LC, Beare JM. Pediatric dermatology. p443-445, Philadelphia, Grune and Stratton, 1989*
- 7) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, Ozaki T, Yamada A, Imanishi J: *Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. Pediatrics* 92:219-222, 1993
- 8) Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, Rotbart HA, Feder HM Jr, Feldman S, Gershon AA, Levy ML, Hayden GF, Mcguirt PV: *A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. N Engl J Med* 325:1539-1544, 1991
- 9) Lynfield R, Herrin JT, Rubin RH: *Varicella in pediatric renal transplant recipients. Pediatrics* 90:216-220, 1992
- 10) Balfour HH Jr, Kelly JM, Suarez CS, Heussner RC, Englund JA, Crane DD, Mcguirt PV, Clemmer AF, Aeppli DM: *Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. J Pediatr* 116:633-639, 1990
- 11) Rotbart HA, Levin MJ, Hayward AR: *Immune responses to varicella zoster virus infections in healthy children. J Infect Dis* 167:195-199, 1993
- 12) Englund JA, Arvin AM, Balfour HH Jr: *Acyclovir treatment of varicella dose not lower gpI and IE-62(p170) antibody responses to varicella-zoster virus in normal children. J Clin Microbiol* 28:2327-2330, 1990