

Type 2 단순 포진 바이러스에 의한 수막염 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실*

김남중 · 박영주 · 이은봉 · 신형식 · 최희정
김홍빈 · 박상원 · 김의종* · 최강원

= Abstract =

A Case of Type 2 Herpes Simplex Virus Meningitis

Nam Joong Kim, M.D., Young Joo Park, M.D., Eun Bong Lee, M.D.
Hyoung Shik Shin, M.D., Hee Jung Choi, M.D., Hong Bin Kim M.D.
Sang Won Park, M.D., Eui Chong Kim M.D.* and Kang Won Choe, M.D.

Department of Internal Medicine and Clinical Pathology, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea*

Herpes simplex virus(HSV) meningitis is generally due to Type 2 HSV(HSV-2) and occurs especially in young, sexually active adults. HSV meningitis, usually seen in association with primary genital HSV infection, is an self-limited disease manifested by headache, fever, and mild photophobia, which last from two to seven days. A lymphocytic pleocytosis in the cerebrospinal fluid is characteristic. Viral culture of the cerebrospinal fluid is sometimes negative, especially in cases of recurrent disease. The failure of culture technique has led to the use of new diagnostic technique such as polymerase chain reaction(PCR).

We report a case of HSV-2 meningitis in young woman who presented with headache and fever. With the use of the PCR, HSV-2 DNA was detected in cerebrospinal fluid and vesicular fluid from the patient. Symptoms of meningeal irritation subsided spontaneously with supportive care.

Key Words : Type 2 Herpes Simplex Virus, Meningitis

서 론

단순 포진 바이러스는 이십면체 피각(Icosahedral capsid)을 가진 이중쇄 대옥시리보핵산(dsDNA) 바이러스로 생화학적 성상, 유발하는 질병의 임상상 및 역학에 따라 두가지 형태로 구분된다¹⁾. Type 1 단순 포진 바이러스는 구순 포진과 뇌염을 일으키고, 바이러스성 뇌염의 10-20%정도에서 원인이 된다²⁾. Type 2 단순 포진 바이러스는 음부 포진의 원인 바이러스이고 두가지 형태의 신경계 감염을 일으킨다. Type 2 단순 포진 바이러스에 의한 신경계 감염은 대부분이

성인에서 발병하는 수막염 형태이지만, 드물게 신생아나 면역기능 저하 환자에서 중증 뇌염의 형태로 발현할 수 있다³⁻⁵⁾. Type 2 단순 포진 바이러스에 의한 수막염은 드물게 보고되는 병이며, 주로 16-36세 사이의 젊은 여자에서 나타나고, 대부분 양호한 임상경과를 보인다⁶⁾.

저자들은 두통을 주소로 내원한 환자의 뇌척수액 및 수포액에서 종합효소 연쇄반응을 이용하여 Type 2 단순 포진 바이러스를 분리하였으며, 이를 문헌고찰과 아울러 보고하는 바이다.

증례

환자: 안○○, 여자 26세.

주소: 두통.

병력. 이전에 건강하였던 환자가 내원 2일전 시작된 두통과 발열을 주소로 내원하였다. 두통은 전두부에 국한되었고, 지속적 양상이었으며, 오심과 구토, 어지러움증이 동반되었다. 38.8°C의 발열이 있었고, 오한이 동반되지는 않았다. 환자는 미국유학중인 대학원 학생으로 내원 15일전 귀국하였고, 내원 11일전 2일 동안 제주도 여행력이 있으며, 성적 접촉력은 부인하였다.

과거력: 85년 3월에서 87년 3월까지 만성 B형 간염으로 외래경과 관찰을 받았으며, 87년 6월 이후 정상 간기능이 유지되었다. 이전에 구순 포진, 음부 포진, 당뇨, 고혈압, 결핵의 병력은 없었다.

이학적 소견: 입원시 활력징후는 혈압 110/70 mmHg, 호흡수 20회/분, 맥박수 85회/분, 체온 37.7 °C였다. 두경부 진찰시 구강내에 수포나 궤양소견은 보이지 않았고, 경부강직이 관찰되었다. 심음이나 호흡음에 특기할 만한 사항은 없었고, 간이나 비장은 만져지지 않았으며, 피부에도 이상소견은 없었다. 외부 생식기나 항문주위에 수포나 궤양소견은 없었고 서혜부 림프절 종대소견도 없었다. 신경학적 검사상 동공의 크기는 양안이 같았고, 대광반사 및 심부 건반사는 정상이었다. 운동신경 및 감각신경의 이상소견이 없었다.

검사 소견: 입원시 일반혈액 검사에서, 혈색소는 12.6g/dL, 혜마토크리트 38.2%, 백혈구수는 5,500/mm³ (중성다핵구 52%, 림프구 38%, 단핵구 8%, 호산구 2%)이었으며, 혈소판수는 152,000/mm³ 이었다. 혈청 Ca 과 P치, 간기능 검사치, PT와 PTT치 모두 정상이었다. 혈청검사에서 HBsAg 양성이었고, HBsAb, VDRL, CMV IgM Ab, EBV VCA IgM Ab, Anti-HIV 검사 결과는 음성이었다. 제 3병일에 시행한 뇌척수액 검사에서 색상은 깨끗하였으나, 뇌척수액(opening pressure)은 19cmH₂O였고, 세포검사는 백혈구수 12/mm³ (중성다핵구 3/mm³, 림프구 4/mm³, 기타 5/mm³), 적혈구수 3/mm³이었으며 단백치는 37mg/dL, 당 72mg/dL였다. 뇌척수액의 세균, 진균, 결핵균 배양검사는 모두 음성이었고, Type

2 단순 포진 바이러스에 대한 중합효소 연쇄반응에 양성이었다. 제 7병일에 시행한 두번째 뇌척수액 검사는 외상성 천자(traumatic tapping)이었고, 백혈구수 42/mm³(중성다핵구 5/mm³, 림프구 29/mm³, 기타 8/mm³), 적혈구수 630/mm³이었으며, 단백치는 45 mg/dL, 당 64 mg/dL이었고, 역시 세균, 진균, 결핵균 배양검사에 모두 음성이었으나, Type 2 단순 포진 바이러스에 대한 중합효소 연쇄반응에 양성이었다. 제 3병일에 시행한 혈액 및 소변 배양검사는 음성이었다. 방사선학적 검사소견상 제 3병일에 시행한 뇌 자기공명영상에서 특이소견은 보이지 않았다. 제 11병일에 4 일전에 새롭게 발생한 수포성 피부병변에 대해 Tzanck smear, 피부생검 및 바이러스 배양검사, 수포액에 대해 중합효소 연쇄반응 검사를 시행하였다.

중합효소 연쇄반응 검사: 제 3병일과 제 7병일에 얻은 뇌척수액과 제 11병일에 얻은 수포액에 대해 중합효소 연쇄반응 검사를 시행하였다. 검체에서 핵산의 추출은 Rozenberg 등이 제시한 방법대로 시행되었다⁷. 각 20 base oligonucleotides로 이루어진 1쌍의 primer를 사용하였으며, 이는 Herpesvirus group의 DNA polymerase gene의 highly conserved region에서 얻어진 것이다⁸(P₁ 5'-CGACTTTGCC AGCCTGTACC-3', P₂ 5'-AGTCCGTGTCCCCG TAGATG-3'). 중합효소 연쇄반응의 조건은 94°C, 1 분간의 denaturation, 60°C, 1분간의 annealing, 그리고 72°C, 1분간의 elongation과정으로 40 cycle을 시행하였다⁷. 증폭산물에 대해, BamHI 제한효소의 처리전과 처리후에 각각 ethidium bromide가 포함된 1.5% agarose gel에서 electrophoresis를 시행하였다. 상기 primer set으로 중합효소 연쇄반응을 시행하면, Herpesviridae family(HSV, CMV, EBV)의 DNA polymerase gene의 일부를 증폭할 수 있으며, 증폭 산물의 molecular weight에 의해 HSV, CMV, EBV를 구분할 수 있다. 또한 증폭 산물에 대해 제한효소 처리를 시행하면, Type 1 과 Type 2 단순 포진 바이러스를 명확히 구분할 수 있다⁷. 518 bp의 Type 1 단순 포진 바이러스의 증폭 산물은 BamHI 제한효소 처리시 분절이 이루어지지 않지만, 518 bp의 Type 2 단순 포진 바이러스의 증폭 산물을 BamHI 제한효소 처리시, 225 bp와 293 bp의 분절로 나누어 진다. 본 증례의 검체에 대해 중합효소 연쇄반응과 제한효소 처리를 시행한 결과, 뇌척수액과

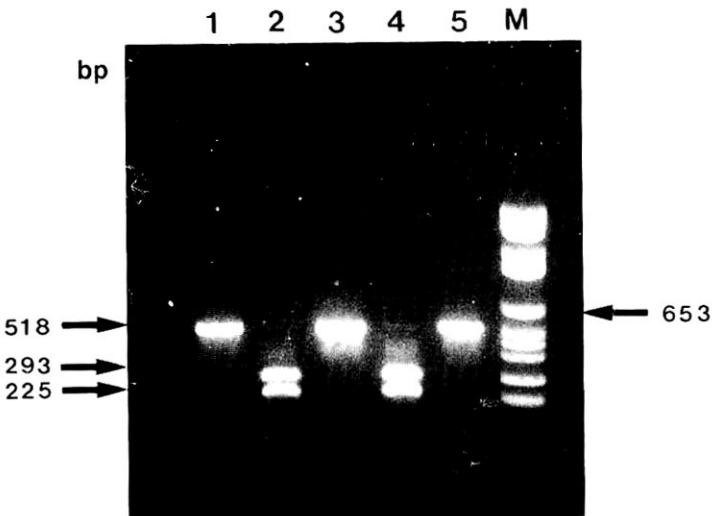


Fig. 1. Results of PCR products from the CSF and vesicular fluid. Lane 1 : PCR products from CSF, uncut; Lane 2 : PCR products from CSF, digested with *BamHI*; Lane 3 : PCR products from vesicular fluid, uncut; Lane 4 : PCR products from vesicular fluid, digested with *BamHI*; Lane 5 : Positive control(ATCC VR-540); Lane M : Molecular Marker VI

From the CSF and vesicular fluid, 518 bp PCR products was obtained(Lane 1 and Lane 3). The restriction analysis using *BAMHI* shows 225 bp and 293 bp fragments(Lane 2 and Lane 4), which are characteristic of Type 2 HSV amplified products.



Fig. 2. Low magnification of skin biopsy shows an vesicular border with multinucleated giant cells(arrow). Inflammatory infiltrates of lymphocyte, macrophage are in the vesicle, and histiocyte, RBC in the dermis. (Hematoxylin and eosin, $\times 40$)

수포액에서 Type 2 단순 포진 바이러스의 데옥시리보핵산이 검출되었다(Fig. 1). 양성 대조(positive control)로는 ATCC VR-540을 이용하였다.

Tzanck smear : 수포의 기저부에서 검체를 얻었으며, Wright-Giemsa 염색을 시행한 결과 다핵 거세포가 관찰되었다.(결과는 제시되지 않았음)

피부생검 : 수포성 피부병변에 대해 피부생검을 시행하였으며, 단순 포진 바이러스 감염에 합당한 소견이 있었다(Fig. 2).

바이러스 배양 : 무균성 수포액을 MRC 5 세포로 덮인 plate에 접종하였다. 배양 2일 째, 세포가 원형화(rounding)를 보이고, 팽창(swelling)되어, 단순 포진 바이러스에 의한 세포병리 현상으로 파악하였으며, 면역 형광 염색과 같은 확인 검사는 시행하지 않았다. (결과는 제시되지 않았음)

입원경과 : 입원후 무균성 뇌막염 진단하에 수액공급 및 전통제의 보존적 치료만 시행하였으며, 발열은 제 5병일 이후 사라졌고, 두통 및 오심, 구토, 어지러움증도 제 7병일 이후 완전히 해소되었다. 제 8병일 째부터 좌측 엎구리와 우측 둔부(buttock)에 수개의 수포들이 홍반위에 흥집상태로 나타났다. 제 11병일에 상기 검사를 시행하고, 제 12병일에 Acyclovir 정주

요법을 시작하였다 (5mg/kg 8시간마다 정주). 제 15 병일에 좌측 옆구리의 피부병변에 가피가 형성되었고, 제 17병일에 모든 피부병변이 정상화되어 제 18병일 까지 Acyclovir 총 7일 정주요법 후 퇴원하였다.

고 칠

단순 포진 바이러스는 전 세계적으로 분포하며 동물 매개체가 없고, 사람이 유일한 병원 보유자이다. 단순 포진 바이러스의 전염은 바이러스에 감염된 분비물과 직접 접촉에 의해 이루어지며, Type 1 단순 포진 바이러스는 구강 분비물과 접촉을 통해, Type 2 단순 포진 바이러스는 성기 분비물과 접촉을 통해 감염을 일으킨다¹⁾. 일차감염 후 단순 포진 바이러스는 삼차 신경, 미주 신경, 천추 신경 등의 감각 신경절에 잠복 상태로 지낼 수 있다. 단순 포진 바이러스 감염의 재발은 흔하며, 대부분의 재발은 재감염보다는 잠복된 바이러스의 재활성화에 의해 발생된다.

Type 2 단순 포진 바이러스에 의한 수막염은 1904년 처음 기술되었으며, 1953년 단순 포진 바이러스가 무균성 수막염의 5%에서 원인이라는 보고가 있었다⁹⁾. 하지만 이러한 보고는 주로 임상상 및 혈청학적 검사에 기초한 것으로, 뇌척수액에서 Type 2 단순 포진 바이러스가 분리된 것은 1970년대 이전에는 드물었다³⁾.

Type 2 단순 포진 바이러스에 의한 수막염은 흔히 일차성 음부 포진과 동반되어 나타난다. Lawrence 등은 일차성 음부 포진에 이환된 여자의 36%에서, 남자환자의 13%에서 두통, 발열등의 수막염증상이 동반된다고 보고하였다¹⁰⁾. 본 증례에서 병력청취상 구순 포진 및 음부 포진, 뇌막염의 과거력은 없었다. 하지만 급성기와 회복기에 Type 2 단순 포진 바이러스에 대한 항체역가를 측정하여 일차성 여부를 파악하였음이 바람직하였으며, 이는 시행되지 못하였다. Type 2 단순 포진 바이러스에 의한 음부 포진은 남자에서는 음경, 귀두, 여자에서는 질, 회음부, 외음, 자궁경부에 집락을 이루는 수포형태로, 수막염 발생보다는 대개 1주일 이전에 발현한다^{10, 11)}.

Type 2 단순 포진 바이러스에 의한 수막염은 대부분 자연 치유되는 양성 경과를 보이는 특징이 있고, 영구적 신경장애가 남는 경우는 드물다¹¹⁾. 또 다른 특징은 재발이며, 재발율은 보고마다 차이가 있지만,

18.5-30% 정도의 빈도로 알려졌다^{4, 6, 11)}. 재발성 무균성 수막염 및 Mollaret씨 수막염 환자의 뇌척수액에서 Type 2 단순 포진 바이러스가 분리된 바 있으며, Type 2 단순 포진 바이러스가 이러한 질환군에서 가능한 원인균이라는 보고들이 있다^{4, 12)}.

Type 2 단순 포진 바이러스가 수막에 도달하는 경로로는 혈행성 전파 혹은 신경성 전파 두가지가 거론되며 아직까지 논란이 있다. Craig 등은 무균성 수막염 환자의 외음부 케양과 혈액의 Buffy coat에서 Type 2 단순 포진 바이러스를 분리하여 혈행성 전파를 주장하였으나¹³⁾, 이는 이후 다른 시도에서 증명되지 못하였다¹⁰⁾. Type 2 단순 포진 바이러스에 의한 수막염에서 신경근염(radiculitis)이 동반되고, 재발성 수막염에서 음부 포진이 재발하는 점등은 바이러스가 신경 경로를 따라 수막에 도달하였음을 시사하는 소견이다⁵⁾.

Type 2 단순 포진 바이러스에 의한 수막염의 주요 임상상은 두통과 경부강직, 발열, 수명(Photophobia)이고 증상은 약 2일에서 7일 정도 지속된다⁶⁾. Type 2 단순 포진 바이러스에 의한 수막염에서 관찰되는 뇌척수액 천자소견은 경미한 뇌척수압(opening pressure)의 상승, 럼프구 위주의 백혈구수의 증가(5-1,000개 이상/mm³)이고, 당값은 대개 혈중치의 50% 이상이나, 현저한 당의 저하소견도 보고된 바 있다^{5, 6)}.

Type 2 단순 포진 바이러스에 의한 수막염은 장기간의 신경학적 합병증이 없는 양성 경과가 특징이지만 일시적인 신경 합병증이 나타날 수 있고, 여기에는 요저류, 이상감각, 지각이상, 신경통 (neuralgia), 대부전 마비(paraparesis), 주기적 두통, 청력감퇴 등이 있다¹⁰⁾.

Type 2 단순 포진 바이러스에 의한 수막염의 진단은 뇌척수액에서 원인 바이러스의 분리법이 가장 추천되며, 바이러스는 일차 음부 포진과 관련된 수막염에서는 드물지 않게 배양되지만, 재발된 수막염에서는 거의 배양되지 않는다¹¹⁾. 이러한 배양의 어려움때문에 새로운 진단 기술이 개발되었으며, 여기에는 뇌척수액에서 immunoblot assay, 혹은 ELISA법을 통한 단순 포진 바이러스에 대한 항체의 증명, 중합효소 연쇄 반응법을 이용한 단순 포진 바이러스의 대옥시리보핵산(DNA) 증명등이 속한다¹⁴⁾. 중합효소 연쇄반응은 단순 포진 바이러스에 의한 신경계 감염의 진단에 민감도와 특이도가 매우 높은 검사법이다^{14, 15, 16)}. Type

2 단순 포진 바이러스에 의한 수막염과 감별할 질환으로는 베체씨병(Bechect's disease)과 성병성 육아종을 들 수 있고, 그 이유는 이러한 질환에서 외음부 병변과 수막염이 동시에 나타나기 때문이다. 또한 뇌척수액 검사소견상 현저한 백혈구수의 증가소견이 동반될 수 있어 세균성 수막염도 감별진단에 포함되어야 한다¹⁰⁾.

단순 포진 바이러스에 대한 항바이러스 치료제로는 Vidarabine과 Acyclovir가 있으며, 음부 포진에 효과가 증명된 치료제는 acyclovir이다¹⁷⁾. 음부 포진에 acyclovir 정주요법을 시행하면(5mg/kg 매 8시간마다 정주, 5일간) viral shedding의 감소, 국소 혹은 전신 증상의 경감, 피부 및 점막병변의 빠른 회복, 요저류 등의 합병증 감소효과가 있다. 소수의 환자에서 Acyclovir 정주치료가 Type 2 단순 포진 바이러스에 의한 수막염의 증상을 조기에 경감시켰다는 보고들이 있지만, 항바이러스 치료제의 효과를 증명할 만한 연구결과는 아직 없는 상태이다^{18, 19)}.

Type 2 단순 포진 바이러스에 의한 수막염은 상기한 바 처럼, 음부 포진과 동반되는 경우가 약 85%이지만 임상적으로 뚜렷한 음부 포진 없이 발생할 수 있다^{11, 18, 20)}. 본 증례에서는 신체검진상 전형적인 음부 포진을 관찰할 수 없었으나, 산부인과적 검진을 시행하지 않았기 때문에, 자궁경부에만 국한된 음부 포진을 진단하지 못하였을 가능성이 있고, 또 내원시 음부 포진이 회복된 상태였을 가능성도 있다. 한 보고에 의하면, 일차성 음부 포진 환자에서 자궁경부염이 유일한 임상상인 경우는 8%였다¹⁰⁾. 본 증례에서 특이할 만한 사항은 수막염증상이 시작된지 8일 후부터 성기외 수포성 병변이 나타난 것이다. 일차성 음부 포진에서 성기외 수포성 병변은 여자 환자의 26%에서 남자 환자의 10%에서 서혜부, 허벅지, 둔부등에 음부 포진 발병 후, 2주째 나타나는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 따라서 본 증례는 임상적으로 진단하지 못한 음부 포진 발병 후 수막염과 성기외 수포성 병변이 동반된 경우일 수 있다. 수막염 증상이 피부 및 점막 병변에 선행된 경우에 대해 보고된 바 있으며, 수막에서 신경을 따라 말초병변으로 바이러스가 전파되었을 가능성이 추정되었으나, 증명된 바는 없다¹¹⁾.

본 증례에서 Type 2 단순 포진 바이러스에 의한 수막염에 대한 항바이러스 치료는 시행하지 않았으며, 발병 7일만에 수막염의 증상은 자연 해소되었다. 상기

환자는 알려진 바대로 수막염 및 음부 포진의 재발에 이환될 가능성이 있으며, 추후 주의깊은 경과관찰이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

두통과 발열을 주소로 내원한 26세의 여자 환자에서, 뇌척수액과 수포액에 대한 중합효소 연쇄반응, 수포병변의 바이러스 배양검사에 의해 Type 2 단순 포진 바이러스에 의한 수막염을 국내에서 처음으로 진단하였기에, 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Mandell GL, Douglas R, Bennett JE: *Principles and Practice of Infectious Disease*. 4th Ed 1336-1345, Churchill Livingstone, New York, 1995
- 2) Richard JW: *Viral encephalitis*. *New England J Med* 323(4):242-250, 1990
- 3) Hans S, Michael NO, David MD, Myron JL: *Herpes Simplex meningitis: Isolation of Herpes Simplex Virus Type 2 from cerebrospinal fluid* *New England J Med* 289:1296-1298, 1973
- 4) Joseph RB: *Benign aspecific meningitis after genital herpes*. *Lancet* 337:1360-1361, 1991
- 5) Joseph JS, Stephen LS: *Herpes latency, meningitis, radiculomyopathy and disseminated infection*. *Genitourinary medicine* 70:369-377, 1994
- 6) Hevron JE: *Herpes Simplex Virus Type 2 Meningitis*. *Obstetrics and Gynecology* 49:622-624, 1976
- 7) Rozenberg F, Lebon P: *Amplification and characterization of Herpesvirus DNA in Cerebrospinal Fluid from Patients with Acute Encephalitis*. *J Clin Microbiol* 29:2412-2417, 1991
- 8) Tatsuya T, Koichiro M, Yukihiro N: *Nucleotide sequence of the DNA polymerase gene of Herpes Simplex Virus Type 2 and comparison with the Type 1 counterpart*. *Gene* 52:129-137, 1987
- 9) Adair CV, Gauld RL, Smadel JE: *Aspecific meningitis, a disease of diverse etiology, clinical and etiologic studies of 854 cases*. *Ann Intern Med* 99:675-704, 1983
- 10) Lawrence C, Harry GA, Zane ab, King KH: *Genital Herpes Simplex Virus Infection: Clinical manifestations, Course and Complications*. *Ann Intern Med* 98:958-972, 1983
- 11) Tomas B, Anders V, Kjell A, Stig J, Marianne F, Erik L: *Primary and Recurrent Herpes Simplex Virus Type 2 induced Meningitis*. *J Inf Dis*

- 162:322-330, 1990
- 12) Francois JP, Gregory AD, Jaime S, George PA: *Mollaret's meningitis associated with Herpes Simplex Type 2 infection.* Neurology 43:1722-1727, 1993
 - 13) Craig CP, Nahmias AJ: *Different patterns of Neurologic Involvement with Herpes Simplex Virus Type 1 and 2 : Isolation of Herpes Simplex Virus Type 2 from the Buffy coat of two adults with meningitis.* J Inf Dis 127:365-372, 1973
 - 14) Davol GT, Rhoda A, Kenneth LT, Myron JL: *Herpes Simplex Virus Infection as a cause of benign recurrent meningitis.* Ann Intern Med 121: 334-338, 1994
 - 15) Fred DL, Richard JW: *Diagnosis of Herpes Simplex Encephalitis: Application of Polymerase Chain Reaction to cerebrospinal fluid from Brain biopsied patients and correlation with disease.* J Inf Dis 171:857-863, 1995
 - 16) Aslanzadeh J, Skiest DJ: *Polymerase Chain Reaction for detection of Herpes Simplex Virus Encephalitis.* J Clin Pathol 47:554-555, 1994
 - 17) Lawrence C, King KH: *Genital Herpes Simplex Virus Infections: Current concepts in Diagnosis, Therapy and Presentations.* Ann Intern Med 98:973-983, 1983
 - 18) Yechiel S, Psblo T, Monique GK, Richard SB, Gregory AS: *Herpes Simplex Virus Type 2 meningitis in the absence of genital lesion: Improved recognition with use of the Polymerase Chain Reaction.* Clinical Infectious Disease 20:842-848, 1995
 - 19) Tomas B, Kjell A: *Treatment of Primary and Recurrent Herpes Simplex Virus Type 2 induced Meningitis with Acyclovir.* Scand J Infect Dis 22: 239-240, 1990
 - 20) Boucquey D, Chalon MP, Sindic CJ, Lamy ME, Lanterre C: *Herpes Simplex Virus Type 2 meningitis without genital lesion: An immunoblot assay.* J Neurol 237:285-289, 1990