

전염성 단핵구증에 병발한 급성 간염 1례

계명대학교 의과대학 내과학교실

이석근 · 이영석 · 조호찬 · 허정욱 · 안성훈 · 박승국

A Case of Acute Hepatitis in Infectious Mononucleosis

Seok Guen Lee, M.D., Yung Seok Lee, M.D., Ho Chan Cho, M.D.,
Jung Wook Hur, M.D., Sung Hoon Ahn, M.D., Soong Kook Park, M.D.

Department of Internal Medicine,
Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Abstract : Infectious mononucleosis is characterized by fever, sore throat, lymphadenopathy, atypical lymphocytosis and heterophil antibody. Icteric hepatitis is rare in infectious mononucleosis. We report a patient with icteric infectious mononucleosis hepatitis. The diagnosis of infectious mononucleosis was confirmed by the demonstration of high serum titier of antibodies against *Epstein-Barr* virus antigens. *Epstein-Barr* virus infection causing hepatitis should be suspected when tests for other hepatotropic viral infections were negative.

Key Words : Infectious mononucleosis, Acute hepatitis, *Epstein-Barr* virus

서 론

전염성 단핵구증은 *Epstein-Barr* virus (EB virus) 감염으로 인한 급성 임파구 증식질환으로 발열, 인후염, 임파절 종대 등의 증상과 말초 혈액에 이형 임파구가 증가하고 항 혁 항체가 나타나는 것이 특징인 질환이다. 서구에는 청소년기에 흔하지만 국내에서는 소수의 증례 만이 보고되고 있다[1-6]. 전염성 단핵구증에서 간염의 합병은 드물게 보고되고 있다. 저자들은 발열, 인두통, 황달로 내원하여 심한 간염 소견을 보이고 혈청학적 검사 상 EB virus 항체가 증명

된 전염성 단핵구증과 합병증으로 발생한 급성 간염으로 확진된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 박 0 정, 여자, 20세

주소: 괴로감

기왕력: 특기사항 없음. 특별한 약물복용 병력이나 음주 기왕력 없음

가족력: 특기사항 없음

현병력: 내원 1주일 전부터 열감과 인두통, 피로를 느꼈으며 3일 전부터 체간에 반점이 발생하고 피로가 심해지면서 피부와 공막에 황달 소견이 보여 내원하였다.

이학적 소견: 내원 시 혈압 120/80 mmHg, 체온 36.2 °C, 맥박수 75 회/min 이었고 의식은 명료하였다. 공막에 황달이 있었으며 경부에 임파절은 촉지되지 않았다. 인후부에 발적이 현저하였다. 흉부에는 이상 소견이 없었고, 복부에서 간장 및 비장은 촉지되지 않았다. 체간에 피부 발적반이 있었고 신경진찰소견에는 이상 소견이 없었다.

검사 소견: 말초혈액 소견 상 백혈구가 3470개/mm³ 이었고 이 중 임파구가 45.6%, 이형임파구는 백혈구의 7%를 차지하였다(Fig. 1). 간기능검사 상 AST 1300 IU/L, ALT 1076 IU/L, ALP 210 U/L 및 bilirubin (total/direct) 2.1/1.3 mg/dL이었으며 약 2주 후에는 모두 정상화되었다. HBs 항원은 음성, anti HBs 항체는 양성, IgM anti HAV, anti HCV는 음성이었다. Antinuclear 항체는 음성이었고 Ig G, A, M, D 및 E는 각각 1345 mg/dL, 124.8 mg/dL, 169.8 mg/dL, 0.7 mg/dL 및 96 IU/ml로 정상 범위였고 ferritin은 410.8 ng/mL로 정상 상한치였다. Leptospira 항체, EH fever 항체, *R. tsutsugamushi*

항체는 모두 음성이었다. 항 양 이종 혈구항체 (heterophil antibody)는 음성이었으나 anti-VCA (viral capsid antigen) IgG는 34 AU/mL, anti-VCA IgM은 17 AU/mL, EBNA (EB virus nuclear antigen) 항체는 150AU/mL 이상으로 모두 양성이었다. 간 조직검사 상 간문맥 주위에 단핵구의 침윤이 관찰되었고 동모양 혈관(sinusoid)에도 임파구의 침윤 소견이 보였으며 지방 변성은 관찰되지 않았다(Fig. 2).

치료 및 경과: 증상 치료를 하지 않았으나 입원 5일 째에 간기능검사 상 AST 176 IU/L, ALT 259 IU/L, ALP 205 U/L 및 bilirubin (total/direct) 2.1/1.5 mg/dL로 호전되었으며 2주 후 간기능검사 상 AST 57 IU/L, ALT 31 IU/L, ALP 164 U/L 및 bilirubin (total/direct) 1.6/1.1 mg/dL로 회복된 소견을 보이고 발열 및 반점이 소실되었다. 환자는 현재 정상 생활중이다.

고 찰

전염성 단핵구증은 EB virus 감염에 의한 급성 임파구 증식질환으로 발열, 인후염, 임파절 종대 등이 주증상으로 나타나며 말초 혈액에 이형 임파구가 증가하

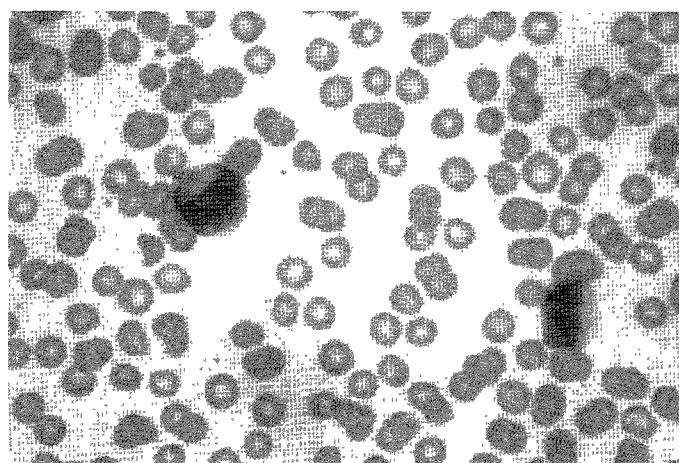


Fig. 1. Light micrographic feature of peripheral blood shows some atypical lymphocytes (H&E stain, x 400).

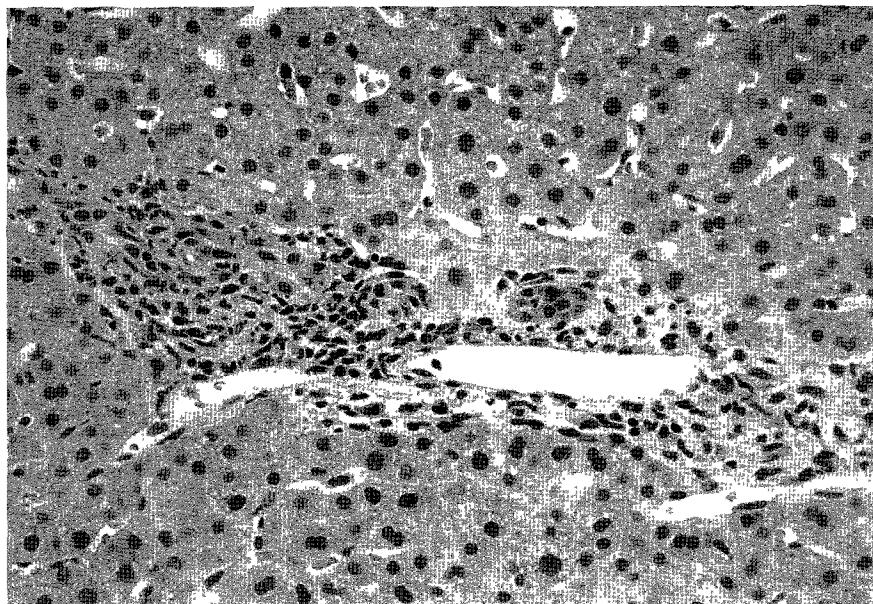


Fig. 2. Light micrographic feature of the liver shows diffuse infiltration of monocytes in portal hepatitis and lymphocytes infiltration in sinusoid (H&E stain, x 400).

고 항 양 이종 혈구항체가 나타나는 것이 특징인 질환이다. EB virus는 1964년에 Epstein, Achong, Barr 등에 의해 Burkitt's lymphoma 조직에서 배양된 세포의 전자현미경 검사에 의해 처음 발견되었다 [7]. 1968년에 EB virus가 항 양 이종 혈구 양성 전염성 단핵구증(heterophil positive infectious mononucleosis)의 원인 바이러스임이 증명되었다 [8]. EB virus는 유럽 성인의 90% 이상에서 감염의 증거가 나타날 정도로 광범위하게 퍼져 있으나 지역과 사회 경제적 여건에 따라 발생 연령과 증상이 다르게 나타난다. 소아에서는 대개 특징적인 증상이 나타나지 않으며 청소년기에 감염되면 비교적 특징적인 임상 증상을 보이는데 [9], 개발 도상국에서는 주로 4세 이하의 소아 및 유아에서 감염이 되므로 특징적인 임상 경과를 보이는 경우가 적고 [10], 유럽에서는 15세에서 19세 사이의 청소년기에 많이 발생하여 특징적인 임상 증세를 보이는 경우가 많으며, 35세 이후에는 발생 빈도가 현저히 감소한다 [11]. 주로 키스를 할 때 타액을 통해서 전파되는 것으로 알려져 있으나 가족 내에서 형제간에 전파가 보고되기도 하였고 [12], 수

혈이나 골수 이식을 통해서도 전파되는 것으로 알려져 있다 [10]. EB virus는 타액을 통하여 구강 인두세포에 감염되고 이 과정에서 편도선과 말초혈액의 B 임파구에 감염이 된다. *In vitro* study에서, EB virus를 상피세포에 감염시키면 바이러스가 증식되어 상피세포를 파괴시켰고 B 임파구에 감염을 시켰더니 불현성 감염(latent infection) 상태로 B 임파구 내에서 증식하지 않고 임파구를 파괴시키지 않는 것이 증명되었다 [13]. 이와 같이 EB virus는 구강 인두 상피세포에 감염되면 상피세포 내에서 증식하고 100여종에 달하는 viral protein을 생산하여 숙주 면역 반응을 촉진하여 세포독성 T임파구에 의한 면역 반응에 의해 전형적인 전염성 단핵구증의 증상을 나타내게 하나, B 임파구에 감염되면 EBNA 1이라는 viral protein이 표현되어 EB virus genome을 선형에서 원형의 DNA 유전자 부체(episome)로 변환시켜 불현성 감염 상태로 B 임파구내에서 생존하게 된다 [14]. 따라서 B 임파구는 EB virus가 인체 내에서 지속적으로 생존할 수 있는 병소가 되며 불현성 감염된 B 임파구에서 드물게 바이러스의 증식이 자발적으로 활성화되기도 한다. 이

전에는 EB virus가 구강인두 상피세포에 감염된 후 B 임파구를 감염시킨다고 생각하였으나 최근에는 B 임파구가 일차 감염부위가 될 수 있다고 보고되고 있다 [15]. EB virus가 B 임파구에 들어갈 때는 B 임파구의 표면에 있는 바이러스 수용체인 CD21에 바이러스 표면의 당단백인 GP 350이 부착되는 과정을 거치며 이 과정에 주 조직적 합성 항원(MHC) class II가 보조 인자로 중요한 작용을 한다는 것이 알려져 있다[16].

전염성 단핵구증의 주요 증상은 잘 알려진 세 가지 징후인 발열, 인두염, 임파절 종대이며 이외에 비장 종대, 구개의 점상 출혈, 간 종대 등이 10% 이상에서 나타난다. 본 증례에서 보인 발진은 환자의 5-10%에서 발견되는데, 연쇄상 구균 감염으로 오진하여 ampicillin을 사용한 경우에는 95-100%에서 발진이 나타나는 것으로 알려져 있다. 합병증으로는 용혈성 빈혈, 혈소판 감소성 자반증, 재생 불량성 빈혈, 심낭염, 심근염, 비장 파열, 뇌막염, 간질성 간염, 신장염, 늑막염, Guillain-Barre 증후군 등이 드물게 나타난다. EB virus 감염에서 간 종대는 10% 정도에서 나타나고, 경미한 간 효소치의 상승은 40% 정도로 드물지 않게 발견되지만, 성인에서 황달을 동반한 간염의 합병은 드물게 보고되고 있어 저자들의 문헌 고찰에 의하면 국내에서는 간 효소치가 경미하게 상승된 전염성 단핵구증 몇 예가 보고되어 있을 뿐이다[1]. 간염의 합병은 나이 많은 성인에서 더 흔하며 전격성 간염도 나이 많은 성인에서 흔한 것으로 보고되고 있다. 간 조직상은 단핵구 세포의 침윤을 동반하는 문맥삼출액과 동모양 혈관의 단핵구 침입과 Kupffer 세포의 증식을 보여 바이러스성 간염과 구별이 된다.

전염성 단핵구증의 진단은 발열, 인두염, 임파절 종대 등의 증상과 더불어 말초혈액에서 이형 임파구가 10% 이상 증가하는 소견, 그리고 혈청학적 검사 등을 통해서 이루어진다. 이형 임파구 증가가 진단에 실마리를 제공하는 경우가 많으나 본 증례에서처럼 이형 임파구가 10% 이상으로 증가하지 않는 경우도 있다. 성인을 대상으로 한 보고에 따르면 40세 이상 성인 환자의 16%에서 이형 임파구가 5% 이내로 나타났다 [17]. 대부분의 전염성 단핵구증은 항 양이종 혈구항체를 검출함으로써 확진이 되는데, 항 양 이 종 혈구항체는 일반적으로 단기간만 검출되며 전염성 단핵구증

발병 1 주경에 나타나기 시작하여 2주에서 5주 사이에 최고치를 나타내고 이후 감소한다. 항 양 이종 혈구항체의 검출 방법은 고전적인 Paul-Bunnell-Davidsohn test도 있으나 최근에는 대부분의 검사실에서 monospot test를 이용하는데, monospot test는 말의 적혈구를 기질로 이용하는 라텍스 응집시험(latex agglutination assay)으로서 빠르고 간편하며 sensitivity 70-92%, specificity 96-100%이다 [18]. 그러나 전염성 단핵구증 환자의 10%에서 항 양 이종 혈구항체가 음성으로 나타나므로 전염성 단핵구증이 의심되나 항 양 이종 혈구항체가 음성인 경우에는 EB virus 특이 항체 검사를 해 보아야 한다. EB virus가 부호결정(coding)하는 단백질은 100 가지에 이르지만 이중 혈청학적 진단에 사용되어지는 항원은 3가지 정도로서, VCA, EA (early antigen) 및 EBNA 등이 있다. VCA와 EA는 용균단계(lytic phase)에서 표현되며 EBNA는 불현성 감염된 B 임파구에서 표현된다. Anti-VCA IgM이 양성이면 급성 감염을 확진할 수 있는데 그 이유는, Anti-VCA IgM이 발병 3개월 이후에는 사라지기 때문이다. Anti-VCA IgM은 현재 전염성 단핵구증을 진단하는데 있어 가장 유용하고 믿을 만한 방법으로 인정되고 있다 [14]. 그러나 전염성 단핵구증을 진단하는데 있어 Anti-VCA IgM만 검출하는 것은 권장 할 수 없는데 그 이유는 Cytomegalovirus와 같은 다른 herpes virus도 EB virus 항원을 표현하여 강한 IgM 면역반응을 일으키기 때문이다. 그래서 현재는 IgG와 IgM VCA assay와 EBNA 항체 검사를 조합해서 하는 것이 권장되고 있다. EBNA 항체는 발병 6주에서 12주 사이에 나타난다. Anti-EA 항체는 2개의 subset가 있는데, diffuse anti-EA 항체(anti-D)와 restricted anti-EA 항체(anti-R)가 그것이다. Anti-D는 최근 감염에서 나타나며 역자가 높을수록 심한 증상을 나타내고 비 인두 종양과 연관되어 있다. Anti-R은 임상적 중요성이 없으며 Burkitt's lymphoma에서 고농도로 나타난다. 본 증례는 항 양 이종 혈구항체가 음성이었지만 Anti-VCA IgM, IgG 및, EBNA 항체 양성으로 전염성 단핵구증이 확진되었다.

전염성 단핵구증의 치료는 특별한 치료법이 없고 보존적 치료를 한다. Acyclovir나 steroid는 단독요법

또는 병합 요법에서 공히 치료제로서 의미가 없음이 밝혀졌다[13]. 다만 steroid는 상기도 폐색이나 급성 용혈성 빈혈, 심한 심장 합병증, 신경학적 합병증 등의 경우에는 사용해야 한다.

참 고 문 헌

1. 강득룡: 전염성 단핵구증의 증례. *현대의학* 1965; **3**: 73-7.
2. 김철규, 유연덕, 이미라, 이근수: 전염성 단핵구증의 1례. *소아과* 1968; **11**: 441-5.
3. 박수하, 김창희, 신상만, 김종식, 김상인: 전염성 단핵구증 2례. *소아과* 1976; **19**: 512-8.
4. 조경숙, 나도금, 김병규, 윤숙현, 조종대, 전인선: 전염성 단핵구증. *소아과* 1981; **24**: 872-6.
5. 박병선, 전후근, 이정동, 김희백, 안용팔, 정희영, 외: 주한 외국인에서 전염성 단핵구증. *대한내과학회잡지* 1972; **15**: 55-60.
6. 이승복: Infectious mononucleosis 의 1례. *대한의학협회지* 1967; **10**: 1118-25.
7. Niedermann JC, Evans AS, Subramanyan MS, McCollum RW: Prevalence, incidence and persistance of EB virus antibody in young adults. *N Engl J Med* 1970; **282**: 361-5.
8. Yates J, Warren N, Reisman D, Sugden B: A cis-acting element from the *Epstein-Barr* viral genome that permits stable replication of recombinant plasmids in latently infected cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; **81**: 3806-10.
9. Fingeroth JD, Weis JJ, Tedder TF, Strominger JL, Biro PA, Pearson DT: *Epstein-Barr* virus receptor of human B lymphocytes in the C3D receptor CR2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; **81**: 4510-4.
10. Linderholm M, Boman J, Juto P, Linde A: Comparative evaluation of nine kits for rapid diagnosis of infectious mononucleosis and *Epstein-Barr* specific serology. *J Clin Microbiol* 1994; **32**: 259-61.
11. Sixbey JW, Vesterinen EH, Nedrud JG, Raab-Traub N, Walton LA, Pagano JS: Replication of *Epstein-Barr* virus in human epithelial cells infected *in vitro*. *Nature* 1983; **306**: 480-3.
12. Fleisher GR, Pasquariello PS, Warren WS, Zavod WS, Korval AB, Turner HD, et al.: Intrafamilial transmission of *Epstein-Barr* virus infections. *J Pediatr* 1981; **98**: 16-9.
13. Axelrod P, Finestone AJ: Infectious mononucleosis in older adults. *Am Fam Physician* 1990; **42**: 1599-606.
14. Field PR, Dwyer DE: Difficulties with the serologic diagnosis of infectious mononucleosis: a review of the RCPA quality assurance programs. *Pathology* 1996; **26**(3): 270-6.
15. Epstein MA, Achong BG, Barr YM: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; **1**: 702-3.
16. Health CW Jr, Brodsky AL, Potoisky AI: Infectious mononucleosis in a general population. *Am J Epidemiol* 1972; **95**: 46-52.
17. Henle G, Henle W, Diehl V: Relation of Burkitt's tumor-associted herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; **59**: 94-101.
18. Anagnostopoulos I, Hummel M, Kreschel C, Stein H: Morphology, immunophenotype and distribution of latently and/or productively *Epstein-Barr* virus-infected cells in acute infectious mononucleosis: implications for the interindividual infection route of *Epstein-Barr* virus. *Blood* 1995; **85**: 744-50.