

황열 백신 접종 후 발생한 간염 1예

¹계명대학교 의과대학 감염내과학교실, ²질병관리본부 신경계바이러스팀, ³성균관대학교 의과대학 감염내과학교실

최은성¹ · 배귀현¹ · 정영의² · 주영란² · 김현아³ · 류성열¹

Yellow Fever Vaccine-associated Viscerotropic Disease

Eun-Sung Choi¹, Kwi Hyun Bae¹, Young Eui Jeong², Young Ran Ju², Hyun Ah Kim³, and Seong-Yeol Ryu¹

¹Department of Infectious Disease, Keimyung University School of Medicine, Daegu; ²Division of Arboviruses, Center for Immunology and Pathology, National Institute of Health, Korea Centers for Disease Control and Prevention, Seoul; ³Department of Infectious Disease, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

This report describes a case of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD) that occurred after vaccination in a 23-year-old male. Seven days after vaccination, our patient presented with fever, myalgia, and nausea. The IgM enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for yellow fever virus was positive. After a 24 day hospitalization, he recovered and was discharged. Yellow fever is a viral hemorrhagic febrile illness caused by a flavivirus and transmitted by mosquitoes. The clinical presentation ranges from a mild febrile illness to a serious infection, leading to hepatic and renal failure, myocardial injury, hemorrhage, and shock, with a case fatality rate of 20-30%. Because yellow fever is a potentially fatal disease, vaccination is encouraged for people traveling to high-risk areas. Although considered a safe vaccine, severe adverse reactions have been reported. In 2001, rare, but severe, acute viscerotropic disease following vaccination was first described. We report the case of a 23-year-old male with fever and hepatitis following vaccination with 17D yellow fever vaccine. (Korean J Med 2011;80:S301-S304)

Keywords: Yellow fever; Hepatitis; Vaccination

서 론

황열(yellow fever)은 flavivirus의 일종인 yellow fever virus에 의한 급성 바이러스성 열성 질환으로 주로 아프리카나 남미 지역에서 유행하며 대략 1년에 200,000명에 한 명 꼴로 발생한다. 황열의 임상양상은 무증상 감염에서부터 감염된 사람

의 15-20%에서 발생하는 전격성 감염 등까지 다양하며, 치명률은 20-50%고, 백신의 개발로 예방 가능한 질병이 되었다[1]. 황열 백신은 안전한 백신으로 경미한 부작용 외에 중증의 부작용은 드문 것으로 알려져 있으나[2] 소수에서 백신에 대한 비정상적인 반응으로 사망을 초래할 수 있다. 외국 문헌에 드물지만 중증 합병증이 황열 백신 접종 후 발생한

Received: 2009. 11. 30

Revised: 2010. 6. 8

Accepted: 2010. 7. 2

Correspondence to Seong-Yeol Ryu, M.D.

Department of Infectious Diseases, Keimyung University School of Medicine, 194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel: +82-53-250-7915, Fax: +82-53-250-7994, E-mail: 121rsy@dsmc.or.kr

보고가 있으나[3-10] 국내에는 yellow fever vaccine-associated neurotropic disease (YEL-AND) 1예 외 보고된 예가 없다[11]. 이에 저자들은 아프리카 여행을 위해 황열 백신 접종 후 내장향성 질환(고열과 간염)이 발생한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 조○○, 남자 23세

주 소: 발열, 오한, 근육통

현병력: 평소 건강히 지내고 외국 여행력 없는 자로 내원 14일 전 해외 봉사 활동을 위해 ○○검역소에서 황열 백신을 접종 후 특별한 증세 없이 지내다가 내원 7일 전부터 발열, 오한, 근육통 발생되어 내원하였다.

과거력 및 가족력: 특이 사항 없음.

이학적 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압은 120/80 mmHg, 맥박은 분당 92회, 호흡수는 분당 23회, 체온은 38.8°C이었고, 의식상태는 명료하였으나 급성 병색이었다. 두경부 진찰에서 결막 충혈이나 촉지되는 림프절은 없었고, 흉부 청진과 심음 청진에서 특별한 이상 소견이 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 말초혈액 검사에서 혈색소 12.3 gm/dL, 헤마토크리트 35.4%, 백혈구 18,100/mm³ (호중구 85.4%), 혈소판 456,000/mm³이었고, PT 13.2초, aPTT 32.4초이었다. 혈청 전해질은 이상 소견이 없었으나 AST 57 U/L, ALT 73 U/L으로 증가되어 되었다. B, C, A형 간염항체는 모두 음성이었고, 혈액배양 검사에서 동정되는 세균, 진균은 없었으며 질병관리본부에 의뢰하여 시행한 혈청 간접면역형광항체법 검사에서 Anti-YFV Ig M 양성 소견을 나타내었고, 중화시험법 항체 검사상 역가가 1:40,960 이상으로 높은 소견을 나타내었다(Fig. 1, Table 1).

방사선 소견: 흉복부 촬영상 특별한 이상 소견은 보이지 않았다.

치료 및 임상경과: 특별한 감염의 징후는 보이지 않으나 발열 지속되어 경험적 항생제로 Ceftriaxone 사용하면서 수액 요법을 하였다. 다른 감염의 징후가 없으면서 발열, 근육통, 황달 등 임상적 소견과 7일 전 황열 백신 접종 과거력이 있어 황열 백신 연관 내장향성의 질환(YEL-AVD) 가능성이 배제되지 않아 질병관리본부에 검체를 의뢰하였다. 내원 5일째 간기능 검사에서 AST 137 U/L, ALT 214 U/L까지 증가되었고, 내원 10일째 발열과 임상증상은 다소 호전 보이면서 AST 69 U/L, ALT 84 U/L로 감소소견 보였다. 질병관리본부에 의뢰해 시행한 혈청 간접면역형광항체법 검사에서 Anti-YFV Ig M 양성 소견을 나타내었고, 중화시험법 항체 검사상 역가가 1:40,960 이상으로 높은 소견으로 보아 황열 백신 접종 후 발생한 내장향성 질환(고열과 간염)으로 진단하였다. 이후 항생제는 끊고 대증요법하면서 경과관찰하였으며 입원 24일 후 건강한 상태로 퇴원하였다. 퇴원 7일 후 경과관찰 위해 외래를 방문하였는데 발열 없이 잘 지내고 있었다.

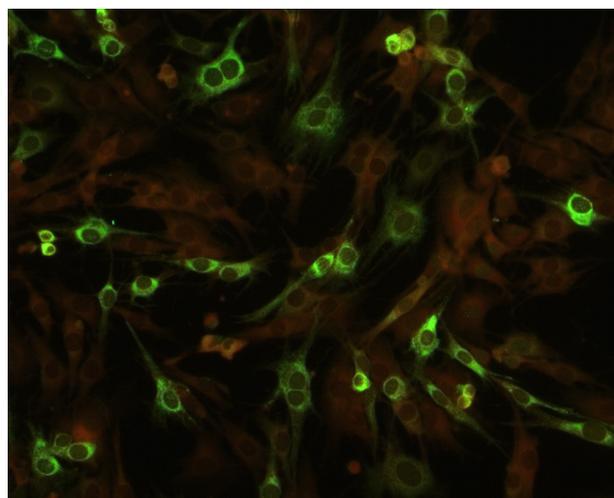


Figure 1. Indirect immunofluorescent antibody test using BHK-21 cells infected with YFV 17D vaccine strain detected anti-YFV IgM antibody in the patient's serum.

Table 1. Serological results for a patient with suspected yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease

Timing of sample after vaccination	Indirect immunofluorescence	Neutralizing antibodies
Day 15	IgM (+) (≥ 1:10) IgG 1:256	1:40,960
Day 27	IgM (+) (≥ 1:10) IgG 1:256	≥ 1:1,280
Day 49	IgM (-) (≤ 1:10)	1:20,480

고 찰

황열(yellow fever)은 *Aedes aegypti* 모기에 의해서 매개되는 열성 질환으로 대부분 사하라 이남 아프리카나 남미에서 발생한다. 황열 바이러스는 물린 부위에서 증식하여 간, 비장, 골수, 심근으로 전파되어 증상을 초래한다. 잠복기는 대개 3-6일 정도이고, 발열, 근육통, 두통, 구토가 대부분이고, 환자는 3-4일 후 증상이 호전되나 약 15%의 환자에서 광범위 혈관 내 응고성 장애, 지속적인 발열, 용혈성 황달이 동반되는 독성기로 진행한다. 독성기에 들어간 환자의 절반은 2주 이내에 사망하게 되며, 호전된 경우는 대부분 중요한 장기 손상이 동반되지 않는다[12]. 황열을 예방하기 위해서는 황열 백신 접종이 효과적인 것으로 알려져 있어 미국 질병관리본부(CDC)는 9개월 이상인 여행자가 황열 발생 위험 지역인 아프리카나 남미 지역으로 여행하고자 할 때 출발 10일 전에 황열 백신 접종을 권유하고 있다[13]. 황열 백신은 1937년 접종이 도입된 이후 비교적 안전하고 긴 면역성을 유지하며 부작용은 대개 경미하여 접종 환자의 25% 미만의 환자에서 경미한 두통, 미열 등 전신 증상이 접종 2-6일 후 발생하는 것으로 알려져 있다[14]. 황열 백신 접종 후 중증의 부작용은 1965년 처음 보고되었는데[15] 크게 즉각 과민반응(immediate hypersensitivity reaction), 황열 백신 연관 신경향성의 질환(yellow fever vaccine-associated neurotropic disease, YEL-AND), 황열 백신 연관 내장향성의 질환(yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease, YEL-AVD)로 분류된다. CDC/FDA에 의하면 yellow fever vaccine associated viscerotropic disease (YEL-AVD)는 황열 백신 접종 10일 이내에 다른 원인 없이 고열, 오심, 구토, 근육통, 발한과 황달, 신부전, 심근염, 빈맥, 횡문근융해증, 혈소판 감소증, 저혈압, 광범위 혈관내 응고 장애 등 조직 손상이 발생하는 것으로 정의하고 있다. 1996년 처음으로 중증의 급성 황열 백신 연관 내장향성 질환(YEL-AVD)이 보고된 이후 미국의 자료에 의하면 400,000명당 한 명꼴로 발생하는 것으로 알려져 있다[4]. YEL-AVD는 중증의 황열과 유사한 증상을 나타내었고, 50% 가량의 사망률을 나타내었다.

발생기전은 Galler 등의 연구에 의하면 치명적인 부작용은 바이러스 자체의 특성이라기보다는 대부분 숙주의 유전적 혹은 약이나 음식 같은 외부 인자에 의한 황열 백신에 대한 감수성의 차이로[16], 황열 백신이 혈장내의 중양괴사

인자(tumor necrosis factor- α)와 면역 반응, 염증의 조절에 결정적인 cytokine의 증가를 일으켜 면역반응을 자극해서 전신적인 염증 반응을 일으키는 것으로 알려져 있다[17]. 고령과 thymus 질환의 유무가 황열 백신 접종 후 중증의 부작용 발생의 위험인자로 알려져 있다[18,19]. 치료는 황열 바이러스 감염증 치료처럼 대증요법이다. 인터페론 감마가 장기 손상을 지연시키고 사망을 감소시키는 것으로 알려져 있으나 전반적인 사망률 감소에는 영향을 못 미치는 것으로 알려져 있다[20]. 본 환자의 경우 다행히 대증요법 후 합병증 없이 증상이 호전되었다. 이처럼 외국 문헌에는 드물지만 중증 합병증이 황열 백신 접종 후 발생한 보고가 있으나 국내에는 YEL-AND 1 예외에는 보고된 예가 없었으나 저자들이 아프리카 여행을 위해 황열 백신 접종 후 내장향성 질환(고열과 간염)이 발생한 한 예를 경험하였다.

요 약

23세 남자 환자가 황열 백신 접종 7일 후 고열, 근육통, 오심 주소로 내원하여 anti-YFV Ig M 양성 소견으로 황열 백신 접종 후 발생한 내장향성 질환(고열과 간염)으로 진단받고 입원 24일 후 증상 호전보여 퇴원하였다. 황열(yellow fever)은 세계 여러 지역에서 계속해서 발생하여 유병률과 사망률이 높은 질환으로 주로 아프리카나 중남미의 열대 우림 지역에서 유행하며 10-20%에서 신부전, 간부전, 현저한 서맥을 동반한 고열이 나타나는 전형적인 황열 증상을 나타낸다. 예방을 위해서는 황열 백신의 접종이 가장 중요하며, 부작용은 비교적 적은 것으로 알려져 있으나 드물지만 중증의 합병증이 외국문헌에는 보고되고 있으나 아직까지 국내에는 YEL-AND 1예 외 보고된 바는 없다. 이에 저자는 국내에서 처음으로 황열 백신 접종 후 내장향성 질환(고열과 간염)이 발생한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 황열; 간염; 예방접종

REFERENCES

1. De Cock KM, Monath TP, Nasidi A, et al. Epidemic yellow fever in eastern Nigeria, 1986. *Lancet* 1988;1:630-633.

2. Lang J, Zuckerman J, Clarke P, Barrett P, Kirkpatrick C, Blondeau C. Comparison of the immunogenicity and safety of two 17D yellow fever vaccines. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:1045-1050.
3. Martin M, Tsai TF, Cropp B, et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. *Lancet* 2001;358:98-104.
4. Martin M, Tsai TF, Cropp CB, et al. Multisystemic illness in elderly recipients of yellow fever vaccine: report of four cases. *Lancet* 2001;358:98-104.
5. Hayes EB. Acute viscerotropic disease following vaccination against yellow fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:967-971.
6. Munoz J, Vilella A, Domingo C, et al. Yellow fever-associated viscerotropic disease in Barcelona, Spain. *J Travel Med* 2008;15:202-205.
7. Vellozzi C, Mitchell T, Miller E, Casey CG, Eidex RB, Hayes EB. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD) and corticosteroid therapy: eleven United States cases, 1996-2004. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:333-336.
8. Belsher JL, Gay P, Brinton M, et al. Fatal multiorgan failure due to yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease. *Vaccine* 2007;25:8480-8485.
9. Doblas A, Domingo C, Bae HG, et al. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease and death in Spain. *J Clin Virol* 2006;36:156-158.
10. Chan RC, Penney DJ, Little D, Carter IW, Roberts JA, Rawlinson WD. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet* 2001;358:121-122.
11. 류성열, 정영의, 주영란, 한명국, 류남희. 황열 백신 접종 후 발생한 뇌수막염 1예. *대한내과학회지* 2009;76(Suppl 1):S204-S207.
12. Weir E. Yellow fever vaccination: be sure the patient needs it. *CMAJ* 2001;165:941.
13. Cetron MS, Marfin AA, Julian KG, et al. Yellow fever vaccine: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-11; quiz CE 1-4.
14. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine* 2008;26:6077-6082.
15. Fatal viral encephalitis following 17D yellow fever vaccine inoculation: report of a case in a 3-year-old child. *JAMA* 1966;198:671-672.
16. Galler R, Pugachev KV, Santos CL, et al. Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology* 2001;290:309-319.
17. Hacker UT, Jelinek T, Erhardt S, et al. In vivo synthesis of tumor necrosis factor-alpha in healthy humans after live yellow fever vaccination. *J Infect Dis* 1998;177:774-778.
18. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005;23:3256-3263.
19. Barwick R. History of thymoma and yellow fever vaccination. *Lancet* 2004;364:936.
20. Arroyo JL, Apperson SA, Cropp CB, et al. Effect of human gamma interferon on yellow fever virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 1988;38:647-650.