

황열 백신 접종 후 발생한 뇌수막염 1예

¹계명대학교 의과대학 감염내과학교실, ²질병관리본부 신경계바이러스팀,

³계명대학교 의과대학 진단검사의학과교실

류성열¹ · 정영익² · 주영란² · 한명국² · 류남희³

Meningitis following vaccination with yellow-fever vaccine

Seong-Yeol Ryu, M.D.¹, Young Ran Ju, Ph.D.², Young Eui Jeong, M.S.²,

Myung Guk Han, Ph.D.² and Nam Hi Ryoo, M.D.³

¹Department of Infectious Disease, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea;

²Division of Arboviruses, Center for Immunology and Pathology,

National Institute of Health, Korea Centers for Disease Control and Prevention, Seoul, Korea;

³Department of Laboratory Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Yellow fever is the original viral hemorrhagic fever (VHF), a pansystemic viral sepsis with viremia, fever, prostration, hepatic, renal, and myocardial injury, hemorrhage, shock, and high lethality. Yellow fever was one of the most feared lethal diseases before the development of an effective vaccine. Yellow fever (YF) can be prevented by an attenuated vaccine. The yellow-fever 17D vaccine developed in the 1930s has been regarded as one of the most successful live attenuated vaccines, with few side effects or adverse events. The adverse effects associated with yellow-fever vaccine are generally mild and include headache, myalgia, and low-grade fever. Recently, however, some cases of severe neurologic disease and multi-organ system disease have been described in individuals who received yellow-fever vaccine. We report the case of a 39-year-old female with meningitis following vaccination with 17D yellow-fever vaccine. (Korean J Med 76:S204-S207, 2009)

Key Words: Yellow fever; Headache; Meningitis

서 론

황열(Yellow fever)은 Flavivirus의 일종인 Yellow fever virus에 의한 급성 열성 질환으로 주로 아프리카나 남미지역에서 유행하며 대부분이 경한 증상을 보이거나 10~20%에서

전행적인 황열 증상을 나타낸다. 황열은 모기에 의해 매개되는 고열과 황달이 발생하는 병이며 출혈로 인한 심장, 간, 신장의 이상으로 20~50%까지 사망에 이를 수 있으나¹⁾ 효과적인 백신의 개발로 예방 가능한 질병이 되었다.

황열 백신은 상당히 안전한 백신으로 접종 부위의 통증과

• Received: 2008. 2. 25

• Accepted: 2008. 4. 10

• Correspondence to Seong-Yeol Ryu, M.D., Department of Infectious Diseases, Keimyung University School of Medicine, 194 Dongsan-dong, Joong-gu, Daegu 700-712, Korea E-mail: 121rsy@dsmc.or.kr
Young Ran Ju, Ph.D., Division of Arboviruses, Center for Immunology & Pathology, National Institute of Health, Korea Centers for Diseases Control and Prevention, 194 Tongil-lo, Eunpyung-gu, Seoul 122-701, Korea E-mail: 3801474@hanmail.net

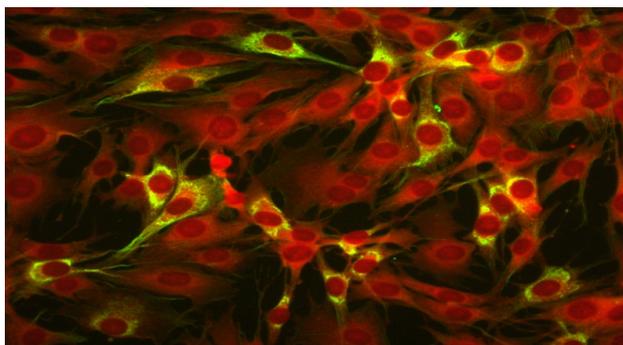


Figure 1. Indirect immunofluorescent antibody test using BHK-21 cells infected with YFV 17D vaccine strain detected anti-yellow-fever virus IgM antibody in the patient's cerebrospinal fluid.

부종, 미열, 두통, 근육통 등의 경미한 부작용 외 중증의 부작용은 드문 것으로 알려져 있다²⁾. 그러나 외국 문헌에 드물지만 중증 합병증이 황열 백신 접종 후 발생한 보고가 있으나³⁻⁶⁾ 국내에는 아직 보고된 예가 없다.

이에 저자들은 아프리카 여행을 위해 황열 백신 접종 후 발생한 뇌수막염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김○○, 여자 39세

주 소: 두통, 오한, 발열

현병력: 내원 18일 전 아프리카 여행을 위해 ○○검역소에서 황열 백신을 접종하였으나 특별한 증세 없이 지내다가 내원 4일 전부터 두통, 오한, 발열 발생하여 개인의원에서 치료를 받았으나 증상 호전을 보이지 않아 내원하였다.

과거력 및 가족력: 특이사항 없음.

이학적 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 분당 92회, 호흡수는 분당 22회, 체온은 38.6°C였고, 의식상태는 명료하였으나 급성 병색이었다. 두경부 진찰에서 결막 충혈이나 촉지되는 림프절은 없었으며, 흉부 청진에서 호흡음은 깨끗하였고, 심음은 규칙적이고, 잡음은 들리지 않았으나 경부경직을 나타내었다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 말초혈액 검사에서 혈색소 10.7 gm/dL, 헤마토크리트 31.1%, 백혈구 9,680/mm³ (호중구 81.8%), 혈소판 245,000/mm³이었고, PT 11.6초, aPTT 34.3 초였다. 혈청 전해질과 간기능 검사는 정상 소견을 나타내었다. 내원 당시 시행한 뇌척수액 검사에서 백혈구 58 WBC/mm³ (predominantly lymphocytes), glucose 61 mg/dL, protein

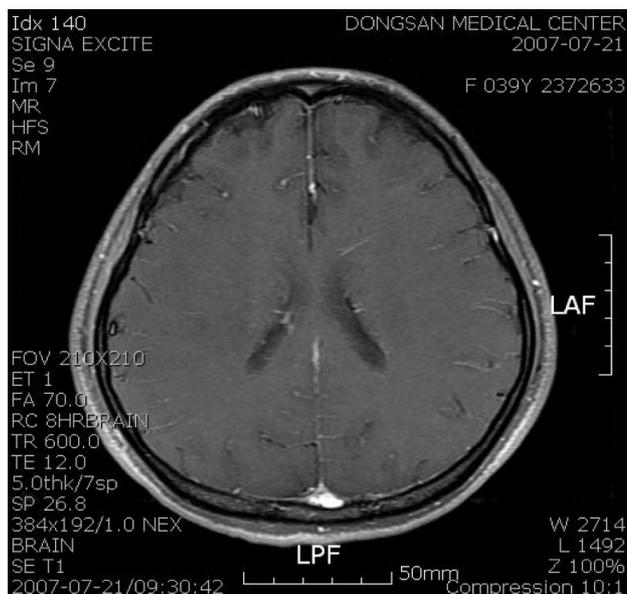


Figure 2. Magnetic resonance imaging shows diffuse left meningeal enhancement on T1-weighted images.

72.5 mg/dL을 나타내었고, 질병관리본부에 의뢰해 시행한 뇌척수액 Indirect immunofluorescent antibody test에서 Yellow fever virus antibody Ig M 강양성 소견(그림 1)을 나타내었다. 혈액배양 검사와 뇌척수액 배양 검사에서 동정된 세균, 바이러스, 진균은 없었고, 뇌컴퓨터자기공명단층촬영 T1강조 영상에서 광범위한 뇌수막 조영증가 소견이 관찰되었다(그림 2).

치료 및 임상경과: 발열, 오한, 두통의 임상적 증상과 이학적 소견상 경부경직 소견을 나타내어 뇌수막염 의심하에 뇌척수액 검사를 시행하였다. 뇌척수액 검사상 바이러스성 뇌수막염이 의심되었는데 18일 전 황열 백신접종 과거력이 있어 이에 의한 뇌수막염 가능성이 배제되지 않아 질병관리본부에 검체를 의뢰하고 환자는 대증 요법하면서 경과관찰하였다. 내원 4일 후 발열과 두통은 다소 호전되었고, 내원 21일 후 건강한 상태로 퇴원하였다. 질병관리본부에 의뢰해 시행한 뇌척수액 Indirect immunofluorescent antibody test에서 Yellow fever virus antibody Ig M 강양성 소견을 보여, 드물지만 황열 예방백신접종 후 뇌수막염이 발생한 예로 진단하였다. 퇴원 6일 후 경과관찰 위해 외래를 방문하였는데 발열, 두통 없이 잘 지내고 있었다.

고 찰

황열(Yellow fever)은 모기에 의해 매개되고 치명적인 출

혈성 발열을 동반하는 질환으로 사하라 이남의 중부 아프리카, 남미지역에서 주로 발생하지만 멀리 북쪽의 보스턴과 스페인, 프랑스, 영국, 이탈리아 등지에서도 발생한다. 황열의 증상은 무증상 감염에서 발열, 황달, 출혈, 신부전 등을 초래하는 중증감염까지 바이러스의 종과 환자의 면역상태에 따라 다양하게 나타난다. 황열의 전형적인 임상증상은 크게 3 단계로 나누어지는데 1단계는 혈액에 바이러스가 존재하는 단계로 3-6일의 잠복기 후 두통, 요통, 구토 등과 함께 급속하게 열이 상승하는 단계이고, 이후 열, 두통 같은 증상이 호전되는 2단계가 초래되었다가 약 15%의 환자에서 다시 발열, 오심, 구토, 황달, 신부전, 출혈 경향 등이 발생하는 3단계가 초래된다⁷⁾. 황열에 대한 치료는 증상에 따른 대증 요법을 시행하며, 중증 환자의 경우 사망률은 20-50%까지 높다. 한 번 발생 시 사망률이 이처럼 높은 감염병이므로 황열에 의한 사망률을 감소시키기 위해서는 예방이 가장 중요한데 예방을 위해서는 모기를 박멸하는 방법도 있지만 황열 백신 접종이 보다 효과적인 것으로 알려져 있다. 따라서 미국 질병관리본부는 9개월 이상인 여행자가 황열 발생 위험 지역인 아프리카나 남미 지역으로 여행하고자 할 때 출발 10일 전에 황열 백신 접종을 권유하고 있다⁸⁾. 1937년 황열 백신 접종이 도입된 이후⁹⁾ 황열 백신은 전 세계적으로 가장 안전한 생백신 중에 하나로 알려져 왔으나 백신과 관련된 부작용에 대한 보고가 증가하여^{3,6)} 백신의 안전성에 대한 논란이 증대되고 있다. 일반적으로 황열 백신 접종 후 발생한 부작용은 대개 경미하여 접종 환자의 25% 미만에서 두통, 근육통, 미열, 접종 부위의 통증 등이 발생²⁾하며 대개 일상 생활에 지장을 주지는 않는다. 중증의 부작용은 1965년 처음 보고되었는데⁵⁾, 중증의 부작용은 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)으로 분류된다. 즉각 과민반응은 계란 알레르기가 있는 사람에게서 아나필락시스와 두드러기가 초래되는 것으로 58,000~131,000에 한 명 정도 발생하는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. YEL-AND는 뇌염이 가장 대표적인데 주로 영아에서 접종 후 4-23일 이내에 고열, 두통, 국소적 신경 증상 등의 증상으로 나타난다. 진단은 뇌척수액에서 yellow fever-specific Ig M 양성으로 진단하고^{11,12)} 대부분은 합병증 없이 호전되는 것으로 알려져 있다. 그 이외에 무균성 뇌수막염¹³⁾, 급성 미만성 뇌척수염, 길리안 바레 증후군 등도 초래될 수 있으며, 무균성 뇌수막염인

경우 백신 접종 후 평균 17.5일 후에 발생하고 대부분 대증 요법으로 치료되는 것으로 알려져 있다. YEL-AVD는 황열 백신 접종 2-5일 후 급격히 발열, 황달, 호흡부전, 무뇨, 출혈성 경향 등의 증상이 발생하는 것으로 1996년 처음 보고³⁾된 이후 미국의 자료에 의하면 400,000명당 한 명꼴로 발생하는 것으로 알려져 있다³⁾. 이처럼 외국 문헌에는 드물지만 중증 합병증이 황열 백신 접종 후 발생한 보고가 있으나 국내에는 아직 보고된 예가 없었으나 저자들이 아프리카 여행을 위해 황열 백신 접종 후 뇌수막염이 발생한 한 예를 경험하였다. 일반적으로 황열 백신 접종 후 중증 합병증 발생과 연관된 위험인자로는 60세 이상의 고령¹⁴⁾, thymus gland 질환의 동반 유무¹⁵⁾로 알려져 있으나 본 환자의 경우 그런 위험인자를 가지고 있지는 않았다. 치료로는 특별한 치료법은 없고, 대증 요법이 중요한 치료 근간을 이루는 것으로 알려져 있다. 일부에서 면역글로블린 투여, 인터페론 투여¹⁶⁾ 등이 치료에 이용된 보고는 있으나 아직까지 효과는 입증되지 않았으며, 실험실 자료에서 고용량 Ribavirin 치료의 효과가 입증되었으나 동물실험에서는 효과가 입증되지 않았다¹⁷⁾. 본 환자의 경우 다행히 대증 요법 후 합병증 없이 증상이 호전되었다. 드물지만 황열 백신 접종 후 두통이나 발열 발생 시 뇌수막염 발생 가능성을 염두에 두고 반드시 감별질환에 포함시켜야 하겠다.

요 약

황열(Yellow fever)은 황열바이러스감염에 의한 급성 열성 질환으로 주로 아프리카나 중 남미의 열대 우림지역에서 유행하며 대부분이 경한 증상을 보이나 10-20%에서 신부전, 간부전, 현저한 서맥을 동반한 고열이 나타나는 전형적인 황열 증상을 나타낸다. 황열은 치명적인 감염 질환으로 황열 백신이 개발되기 전까지는 20-50% 정도의 환자가 사망하였다. 황열 백신은 상당히 안전한 백신으로 접종 부위의 통증과 부종, 미열, 근육통 등의 경미한 부작용 외 중증의 부작용이 드문 것으로 알려져 왔으나 중증의 합병증이 간염, 뇌염, 다장기 부전, 길리안 바레 증후군 등의 형태로 외국문헌에 보고된 바 있으나 아직까지 국내에 보고된 바는 없다. 이에 저자는 국내에서 처음으로 황열 백신 접종 후 뇌수막염이 발생한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 드물지만 황열 백신 접종 후 두통이나 발열 발생 시 뇌수막염이 발생할 수 있으므로 반드시 감별질환에 포함되어야 하겠다.

중심 단어: 황열; 두통; 뇌수막염

REFERENCES

- 1) De Cock KM, Monath TP, Nasidi A, Tukei PM, Enriquez J, Lichfield P, Craven RB, Fabiyi A, Okafor BC, Ravaonjanahary C. *Epidemic yellow fever in eastern Nigeria, 1986. Lancet* 1:630-633, 1988
- 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* 60:1045-1050, 1999
- 3) Martin M, Tsai TF, Cropp B, Chang GJ, Holmes DA, Tseng J, Shieh W, Zaki SR, Al-Sanouri I, Cutrona AF, Ray G, Weld LH, Cetron MS. *Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. Lancet* 358:98-104, 2001
- 4) McMahan AW, Eidex RB, Marfin AA, Russell M, Sejvar JJ, Markoff L, Hayes EB, Chen RT, Ball R, Braun MM, Cetron M. *Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases. Vaccine* 25:1727-1734, 2007
- 5) *Fatal viral encephalitis following 17D yellow fever vaccine inoculation: report of a case in a 3-year-old child. JAMA* 198:671-672, 1966
- 6) Merlo C, Steffen R, Landis T, Tsai T, Karabatsos N. *Possible association of encephalitis and 17D yellow fever vaccination in a 29-year-old traveller. Vaccine* 11:691, 1993
- 7) Monath TP. *Yellow fever: an update. Lancet Infect Dis* 1:11-20, 2001
- 8) Cetron MS, Marfin AA, Julian KG, Gubler DJ, Sharp DJ, Barwick RS, Welder LH, Chen R, Clover RD, Deseda-Tous J, Marchessault V, Offit PA, Monath TP. *Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep* 51:1-11, 2002
- 9) Theiler M, Smith HH. *The use of yellow fever virus modified by in vitro cultivation for human immunization. J Exp Med* 65:787-800, 1937
- 10) Kelso JM, Mootrey GT, Tsai TF. *Anaphylaxis from yellow fever vaccine. J Allergy Clin Immunol* 103:698-701, 1999
- 11) *Centers for Disease Control and Prevention. Adverse events associated with 17D-derived vaccination: United States, 2001-2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51:989-993, 2002
- 12) Monath TP, Cropp CB, Muth DJ, Calisher CH. *Indirect fluorescent antibody test for the diagnosis of yellow fever. Trans R Soc Trop Med Hyg* 75:282-286, 1981
- 13) Fernandes GC, Camacho LA, Sa' Carvalho M, Batista M, de Almeida SM. *Neurological adverse events temporally associated to mass vaccination against yellow fever in Juiz de Fora, Brazil, 1999-2005. Vaccine* 25:3124-3128, 2007
- 14) Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT, Cetron MS. *Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as risk factor for serious adverse events. Vaccine* 23:3256-3263, 2005
- 15) Barwick R. *History of thymoma and yellow fever vaccination. Lancet* 364:936, 2004
- 16) Monath TP. *Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines. 4th ed. p. 1095-1176, Philadelphia, WB Saunders, 2004*
- 17) Sbrana E, Xiao SY, Guzman H, Ye M, Travassos da Rosa AP, Tesh RB. *Efficacy of post-exposure treatment of yellow fever with ribavirin in a hamster model of the disease. Am J Trop Med Hyg* 71:306-312, 2004