

미숙아에서 로타바이러스 감염과 연관된 괴사 장염 2예

계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실
김천수

Two Cases of Necrotizing Enterocolitis Associated with Rotavirus Infection in Premature Infants

Chun Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

It is generally accepted that rotavirus infection (RVI) is limited to the mucosa of gastrointestinal tract (GIT), and the clinical outcome of infected babies is favorable. However, extraintestinal infections and invasive diseases associated with viremia can develop very occasionally. Clinical manifestations of RVI among neonates is believed to be milder than in infants and young children, but rarely some of babies suffer from severe illnesses of GIT. I report two cases of necrotizing enterocolitis associated with RVI in premature infants with a brief review of associated literatures.

Key Words : Rotavirus, Infection, Necrotizing enterocolitis, Premature infant

분변-경구 경로를 통해 전파되는 로타바이러스 감염은 영유아에서 탈수를 동반하는 위장관염의 가장 흔한 원인으로 대부분의 아기가 1회 이상 걸린다. 현재 전 세계적으로 연간 약 1억 2천만명의 소아가 로타바이러스 감염에 이환된다. 이 중 약 1/5에 해당하는 약 2,400만명의 환아는 병원 방문 후 외래 치료를 받게 되며, 감염자의 1/50인 연간 약 240만명은 입원 치료를 받고, 1/200인 약 60만명은 감염에 따른 합병증으로 사망하는 것으로 보고 된다.¹

로타바이러스는 전염력이 강해서 소량의 바이러스 입자로도 감염을 일으킬 수 있으며, 병원에서 환경소독에 흔히 사용되는 계면활성제 등의 일부 소독제에 내성이 있을 뿐 아니라 습도가 유지되는 환경 매개체에서 수주간 생존할 수 있어서 오염된 손 등을 매개체로 신생아실에서 발생하는 병원감염의 주요 원인이 된다.^{2,3}

신생아의 로타바이러스 감염은 약독화 균주와 관련이 있

고,⁴ 모체로부터 받은 항 로타바이러스 IgG와 모유에 있는 분비성 IgA 등의 면역성분에 의해 증상이 없거나 비 특이적인 경우가 많다.⁵ 로타바이러스는 대부분 위장관에 국한된 점막 감염을 일으키며 임상경과가 양호하나, 드물게 바이러스혈증과 관련되어 장관 외 감염이나 수막염, 뇌염 등의 침습 질환을 유발할 수 있다.⁶ 특히 신생아의 로타바이러스 감염은 드물게 출혈 또는 괴사 장염 등의 중증 위장관 질환을 유발한다고 알려져 있다.^{5,7,8} 저자는 미숙아에서 로타바이러스 감염과 연관되어 발생한 후 치명적 경과를 보인 괴사 장염 2예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환아: 박○○ 아기, 1일, 여아

주소: 발열, 활동력 저하, 복부 팽만

출생력 및 현병력 : 환아는 재태기간 32주 3일, 체중 1,720 g 으로 제왕절개 분만으로 태어났으며 Apgar 점수는 1분 7점, 5분 8점이었다. 출생 후 신체 미숙과 호흡곤란 소견

접수 : 2011년 3월 25일, 수정: 2011년 4월 11일,
승인 : 2011년 5월 10일
주관책임자 : 김천수, 700-712 대구시 중구 동산동 194
계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실
전화 : 053)250-7526, 전송 : 053)250-7783,
E-mail : cskim@dsmc.or.kr

을 보여 신생아 중환자실로 입원하였다.

산모 병력 및 가족력 : 두 번째 임신이었고 분만 28시간 전부터 양막 조기 파수가 있었다. 가족 내 유전질환이나 특이사항은 없었다.

진찰 소견 : 출생 직후 체온은 36.5°C, 호흡수는 61회/분, 맥박수는 156회/분, 혈압은 46/28 mmHg였다. 진찰소견상 신음, 함몰 호흡 등의 호흡곤란 증상이 있었고, 신생아 반사는 중등도로 감소되어 있었다.

검사 소견 : 출생 초기 말초 혈액검사와 혈액 배양검사는 특이소견이 없었다. 방사선 영상 소견상 흉부의 특이소견은 없었으나 중등도의 복부 팽만이 지속되었다.

치료 및 경과 : 호흡곤란에 대해 비강관을 통한 보조적인 산소 공급을 3병일까지 시행하였다. 복부 팽만에 대해 2병일부터 위관을 통한 감압 처치를 하였고 5병일까지 금식하였다. 양막 조기 파수 등에 대해 5병일까지 항생제(ampicillin-sulbactam and gentamicin)를 투여하였고, 황달에 대해서 4병일부터 광선 치료를 지속하였다. 수유는 6병일부터 미숙아분유로 위관 영양하였다. 10병일에 환아는 1회 10 mL 정도 수유를 하였으나 38.1°C의 발열과 활동력 저하, 무호흡, 피부 얼룩(mottled skin), 복부 팽만 등의 소견을 보였다. 구토나 설사, 혈변 등의 증상은 없었다. 단순 복부 영상에서 위장과 소장, 대장 등 전반적인 장관의 확장 소견이 있었다(Fig. 1A). 말초 혈액검사에서 혈색소 11.9 g/dL, 백혈구 수 3,250/ μ L (중성구 56%, 림프구 32%), 혈소판 수

204,000/ μ L였고 C-반응 단백질은 1.2 mg/dL였다. 동맥혈 가스분석에서 산혈증이 있었고, 혈액 응고검사는 특이소견이 없었다. 혈액과 위액 등의 검체에서 세균 배양검사는 모두 특이소견이 없었으나 효소면역분석법에 의한 대변의 로타바이러스 항원검사는 양성이었다. 금식과 위관을 통한 감압, 수액요법, 항생제(vancomycin, cefotaxime and metronidazole) 등을 시행하였으나 경과가 급속히 악화되어 발병 7시간 경부터 다장기 기능 이상이 동반되어 인공환기요법과 승압제 사용 등의 집중치료를 하였다. 환아는 치료에 반응 없이 11병일에 사망하였다(Table 1). 추후 시행한 역전사 반응에 의한 로타바이러스의 유전형은 G4P[6]로 밝혀졌다.

증 례 2

환아 : 김○○아기, 1일, 여아

주소 : 복부 팽만, 빈호흡, 혈변

출생력 및 현병력 : 환아는 제태기간 31주 2일, 체중 1,620 g으로 제왕절개 분만으로 태어났으며 Apgar 점수는 1분 6점, 5분 7점이었다. 신체 미숙과 호흡곤란 소견을 보여 신생아 중환자실로 입원하였다.

산모 병력 및 가족력 : 세 번째 임신으로 전치 태반이 있었다. 가족 내 유전질환이나 특이사항은 없었다.

진찰 소견 : 출생 직후 체온은 36.1°C, 호흡수는 65회/분, 맥박수는 186회/분, 혈압은 52/31 mmHg였다. 진찰소견상

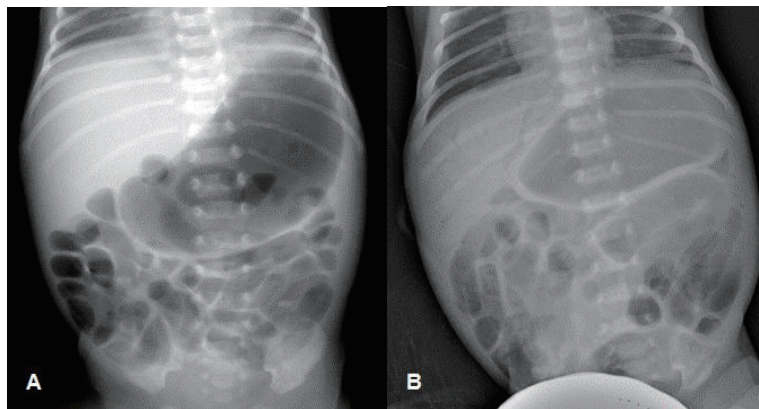


Fig. 1. The finding of plain abdominal x-rays of necrotizing enterocolitis. (A) Gaseous distension of the stomach and bowel loops in case 1. (B) Diffuse intestinal distension and thickening of the bowel wall. Note linear dark streaks in the hepatic density demonstrating the presence of portal venous gas in case 2.

산음, 함몰 호흡, 빈호흡 등의 호흡곤란 증상이 있었고, 구강 분비물이 많았으나 위관 삽입이 가능하였고 중등도의 복부 팽만이 있었다.

검사 소견 : 출생 초기 말초 혈액검사와 혈액 배양검사는 특이소견이 없었고, 흉부 방사선 영상에서 양측 폐야에 경한 망상 과립 음영 소견이 있었다.

치료 및 경과 : 호흡곤란에 대해 비강관을 통한 보조적인 산소 공급을 4병일까지 시행하였다. 복부 팽만에 대해 1병일부터 위관을 통한 감압 처치를 하였고 4병일까지 금식하였다. 선천 폐렴이 의심되어 5병일까지 항생제(ampicillin-sulbactam and gentamicin)를 투여하였고, 황달에 대해서 4병일부터 광선 치료를 지속하였다. 수유는 5병일부터 시작하였고 주로 분유로 위관 영양하였다. 12병일에 환아는 1 회 15 mL 정도 수유를 하였으나 복부 팽만과 빈호흡, 창백, 혈변 등의 소견을 보였다. 단순 복부 영상에서 전반적인 장관의 확장과 장벽의 비후 소견을 보였고 간 문맥정맥 내 선형의 공기음영이 있었다(Fig. 1B). 혈액 가스분석에서 산혈증이 있었다. 초기검사서 특이소견이 없었으나 24시간 후 추적검사서 혈액소 10.5 g/dL, 백혈구 수 6,520/ μ L (중성구 68%, 림프구 26%), 혈소판 수 32,000/ μ L 이었고 prothrombin 시간 17.4초, 활성화 부분 thromboplastin 시간 86초, 섬유소원 127 mg/dL, D-이합체 양성 등으로 과

중 혈관 내 응고 소견을 보였다. 혈액과 위액 등의 검체에서 세균 배양검사는 모두 특이소견이 없었으나 효소면역분석법에 의한 대변의 로타바이러스 항원검사는 양성이었다. 금식과 위관을 통한 감압, 수액요법, 항생제(vancomycin, cefotaxime and metronidazole), 수혈, 항트롬빈 III 등의 치료를 하였으나 발병 24시간 경부터 다장기 기능 이상이 동반되어 인공환기요법을 병행하였다. 환아는 진행된 괴사 장염에 대해 14병일 장 절제술 및 장루술을 시행 받았으나 수술 후 급성 호흡곤란 증후군이 합병되고 승압제 등의 치료에 반응이 없는 저혈압이 지속되면서 사망하였다(Table 1). 추후 시행한 역전사 반응에 의한 로타바이러스의 유전형은 G4P[6]였다.

고 찰

신생아의 로타바이러스 감염은 무증상 발현율이 약 30-80%로 매우 높다고 알려져 있다.^{4,5} 6개월 이상 된 영유아에 비교 할 때, 신생아의 감염은 설사나 구토 등의 전형적인 위장관 증상의 동반율은 보다 더 낮은 반면,¹¹ 복부 팽만이나 위식도 역류, 수유장애 등 비 특이적인 위장관 증상을 잘 동반하고 기면이나 근육 긴장 저하, 무호흡, 경련 등의 신경계 증상을 보일 수 있다.^{5,12} 특히 미숙아는 모체로부터 받은 수동면역이 부족해서 만삭아에 비해 무증상 발현율이 낮고, 복부 팽만이나 혈변 등의 위중한 증상을 잘 동반하며,⁵ 일부에서 로타바이러스 관련 출혈 또는 괴사 장염을 유발할 수 있다.^{5,7,8} 본 증례도 두 명 모두 미숙아였으며 구토와 설사 등의 전형적인 증상은 없었으나 감염 초기부터 중증 감염을 시사하는 복부 팽만이나 혈변, 호흡곤란, 활동력 저하, 피부 얼룩, 산혈증 등의 임상소견과 함께 괴사 장염이 합병된 경우였다.

신생아실에서 유행하는 로타바이러스 유전형은 영유아의 지역사회 획득 감염을 일으키는 균주와 차이가 있으며, G 유전형은 G1-4, G9 등으로 다양하나 P 유전형은 P[6]가 대부분이라고 보고된다.⁴ 이러한 점으로 보아 신생아실이라는 특수한 상황에서는 아기의 반복적 감염을 통한 바이러스 교잡에 의해 유전자 재 분류된 P[6]를 포함하는 약독화 균주가 주로 무증상 감염의 형태로 주변 환경에 상존함을

Table 1. Clinical Findings of Necrotizing Enterocolitis Associated with Rotavirus Infection in Two Patients

	Case 1	Case 2
Necrotizing enterocolitis		
Age of onset (day)	10	12
Severity*	IB	IIB
Complications		
DIC	No	Yes
MOD [†]	Yes	Yes
ARDS	No	Yes
Septic shock	Yes	Yes
Interval between onset and death (hours)	16	42

Abbreviations : DIC, disseminated intravascular coagulopathy; MOD, multiple organ dysfunctions; ARDS, acute respiratory distress syndrome.

*Classified by modified Bell's staging criteria⁹

[†]Defined as two or more organ dysfunctions suggesting severe infection¹⁰

추정할 수 있다.⁴ 최근 국내자료에서는 지역에 관계 없이 G4P[6]가 신생아실 감염의 주요 원인으로 알려져 있다.^{11, 13} 본 증례의 두 명도 발생 시점은 약 3년 간격의 차이가 있지만 유전형은 둘 다 G4P[6]였다. 국내 신생아 감염에서 G4P[6] 유전형이 절대적으로 많은 것은 해당 군주에 의한 지역사회 감염이 드물고, 따라서 산모로부터 받은 수동면역에 G4P[6] 군주에 대한 항 바이러스항체의 역가가 낮거나 없는 것을 시사하는 소견일 수 있다.¹³

로타바이러스에 감염된 환아에서 대변으로 바이러스의 배출기간은 10-14일 이상이며,⁵ 대변 1g에는 10¹²개 이상의 많은 양의 바이러스가 존재할 수 있으나¹⁴ 전염력이 강해서 10-100개 정도의 적은 양의 바이러스 입자로도 감염의 전파가 가능하다.¹⁵ 로타바이러스는 사람의 손에서 약 4시간, 건조한 환경에서 수일, 온도와 습도가 유지되는 환경 매개체에서 수주간 생존할 수 있으며^{11, 16} 비누나 4급 암모늄 등의 계면활성제에 내성을 가진다.² 특히 신생아는 무증상 발현율이 높기 때문에 감시검사(surveillance test)를 시행하지 않으면 감염원이 되는 아기를 색출하고 격리하는 조치가 미흡할 수 있다.¹³ 따라서 신생아실에서는 병원감염의 형태로 집단 발생하기도 하며,^{2, 3} 계절에 상관 없이 온도와 습도가 일정하게 유지되는 환경이므로 연중 일정한 빈도로 발생할 수 있다.¹³ 일단 유행이 발생되면 접촉주의에 따른 적절한 감염관리 활동에도 불구하고 유행기간은 약 5-9개월에 이르고,^{3, 17} 노출된 전체 환자의 약 40%가 감염된다는 보고도 있다.¹⁸

신생아실에서 로타바이러스 감염을 전파하는 감염원은 비 특이적 증상이나 무증상 감염을 가진 외부 병원 등에서 전원된 아기로 규명되는 경우가 많고,¹³ 수유시 근무자의 오염된 손을 통해서 다른 아기에게 전파되기 쉽다.² 특히 비위관을 통한 장관영양이 감염 전파의 위험인자가 될 수 있다.¹⁸ 따라서 외부에서 전원된 환아는 구토나 설사 등의 위장관 증상이 없더라도 입원 초기에는 감염이 배제될 때까지 격리하고 로타바이러스에 대한 감시검사를 시행할 필요가 있으며,¹³ 근무자는 아기의 수유 전에 70% 알코올 등을 사용한 손 소독을 강화하고, 위관 삽입 등의 처치를 할 때는 장갑을 착용해야 한다.¹⁸ 또한 모유 수유나 *Lactobacillus GG* 등의 생균제의 사용이 로타바이러스 원내감염을 예방

하거나 증상 완화에 도움이 될 수 있다.¹⁹ 본 증례의 경우 두 명 모두 복부 팽만 등의 수유장애로 장관영양이 지연되었고, 체태기간 32주 이하의 미숙아로 생후 5-6일부터 하루 6-10회 위관영양을 하였다. 생후 10-12일경 발병하였으므로 약 2일의 잠복기를 감안하면 위관 영양이 감염의 매개수단이 되었을 가능성이 있다.

감염의 유행이 발생하면 손 씻기와 무균적 처치 등의 일상적인 감염관리 활동의 강화로 대처하기 어렵다. 기존의 신생아실은 폐쇄 조치하고 노출되지 않은 아기는 공간이 분리된 새로운 시설에 격리 후 아기와 의료인 모두 코호팅하는 조치가 유행의 종결에 필요하다.^{3, 17} 본 증례에서도 발생 시기는 다르지만 두 명 모두 신생아실 내 감염의 유행 상황에서 발생하였으며, 증례 2가 발생한 시기에는 기존 신생아실을 약 4주간 폐쇄하고 새로 태어난 아기는 격리 조치하였으며 노출된 아기와 근무 간호사를 모두 코호팅하는 관리지침을 적용한 후 유행이 종결된 바 있다.

본 증례에서 괴사 장염의 위험인자는 미숙아와 로타바이러스 감염 외에 수유 장애, 출생 초기의 항생제 사용에 따른 장내 세균총의 변화 등이 될 수 있다.²⁰ 괴사 장염이 각각 IB, IIB 단계로 중증도가 비교적 낮고, 초기에 적절한 치료가 이루어졌음에도 불구하고 급속히 진행해서 중증 경과를 보인 점으로 보아 로타바이러스혈증에 의한 침습 감염의 가능성을 고려할 수 있으나 혈액 검체 등에서 원인 바이러스를 확인하지 못한 제한점이 있다. 본 증례와 같이 미숙아의 로타바이러스 감염은 괴사 장염을 합병하고 치명적 경과를 보일 수 있으므로 이에 대한 감염대책의 확립이 필요하다.

References

- 1) Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006;368:323-32.
- 2) Raad II, Sherertz RJ, Russell BA, Reuman PD. Uncontrolled nosocomial rotavirus transmission during a community outbreak. *Am J Infect Control* 1990;18:24-8.
- 3) Kim DK, Jeong DS, Kim CR, Oh SH, Moon SJ. Clinical and Epidemiologic Features of Rotavirus Outbreak in a Nursery. *J Korean Soc Neonatol* 2003;10:208-17.

- 4) Linhares AC, Mascarenhas JD, Gusmao RH, Gabbay YB, Fialho AM, Leite JP. Neonatal rotavirus infection in Belém, northern Brazil: nosocomial transmission of a P[6] G2 strain. *J Med Virol* 2002;67:418-26.
- 5) Sharma R, Hudak ML, Premachandra BR, Stevens G, Monteiro CB, Bradshaw JA, et al. Clinical manifestations of rotavirus infection in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1099-105.
- 6) Sugata K, Taniguchi K, Yui A, Miyake F, Suga S, Asano Y, et al. Analysis of rotavirus antigenemia and extraintestinal manifestations in children with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 2008;122:392-7.
- 7) Bagci S, Eis-Hübinger AM, Yassin AF, Simon A, Bartmann P, Franz AR, et al. Clinical characteristics of viral intestinal infection in preterm and term neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1079-84.
- 8) Seo HJ, Jung YJ, Park SK, Choi SH, Lee JH, Kim MJ, et al. Rotavirus-associated neonatal necrotizing enterocolitis. *Korean J Pediatr* 2009;52:56-60.
- 9) Walsh MC, Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis: a practitioner's perspective. *Pediatr Rev* 1988; 9:219-26.
- 10) Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
- 11) Kang JH. Clinical epidemiologic profile of rotavirus infections in Korea. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2008;15:5-11.
- 12) de Villiers FP, Steele AD, Driessen M. Central nervous system involvement in neonatal rotavirus infection. *Ann Trop Paediatr* 2003;23:309-12.
- 13) Kim CR, Oh JW, Yum MK, Lee JH, Kang JO. Rotavirus infection in neonates at a university hospital in Korea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:893-5.
- 14) Bishop RF. Natural history of human rotavirus infection. *Arch Virol* 1996;12:S119-28.
- 15) Graham DY. Minimal infectious dose of rotavirus in volunteers: safety issues. *J Infect Dis* 1987;156:416-8.
- 16) Abad FX, Pintó RM, Bosch A. Survival of enteric viruses on environmental fomites. *Appl Environ Microbiol* 1994;60: 3704-10.
- 17) Jang JM, Kim MJ, Cheong HW, Park DW, Sohn JW, Son CS, et al. The Epidemiologic Characteristics and Infection Control Measures for an Outbreak of Rotavirus Infection in the Neonatal Unit. *Infect Chemother* 2005;37:311-8.
- 18) Widdowson MA, van Doornum GJ, van der Poel WH, de Boer AS, van de Heide R, Mahdi U, et al. An outbreak of diarrhea in a neonatal medium care unit caused by a novel strain of rotavirus: investigation using both epidemiologic and microbiological methods. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:665-70.
- 19) Mrukowicz J, Szajewska H, Vesikari T. Options for the prevention of rotavirus disease other than vaccination. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:S32-7.
- 20) Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2006; 368:1271-83.

= 국 문 초 록 =

로타바이러스 감염은 대개 위장관의 점막에 국한되며 임상경과가 양호하나, 드물게 바이러스혈증과 관련되어 장관 외 감염이나 침습 질환을 유발한다. 신생아의 로타바이러스 감염은 영유아에 비해 임상증상이 경미하다고 알려져 있으나 드물게 중증 위장관 질환을 일으킨다. 저자는 미숙아에서 로타바이러스 감염과 연관된 괴사 장염 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 로타바이러스, 감염, 괴사 장염, 미숙아