

소아의 특발성 혈소판감소성 자반증 환아에서 Epstein-Barr Virus 감염

아주대학교 의과대학 소아과학교실, 연세대학교 의과대학 소아과학교실*

김문규 · 유철주* · 양창현* · 김길영*

=Abstract=

Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Associated with Epstein-Barr Virus Infection in Children

Moon Kyu Kim, M.D., Chuhl Joo Lyu, M.D.*

Chang Hyun Yang, M.D.* and Kir-Young Kim, M.D.*

Department of Pediatrics, Ajou University, School of Medicine, Suwon, Korea

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background: Idiopathic thrombocytopenic purpura(ITP) is a relatively common hematologic disease in childhood with good prognosis. But 10~20% of the ITP patients became a chronic form. About 70% of the patients have past history of viral infection before onset of ITP, but many of them cannot know the kind of the virus. Epstein-Barr virus infection is very common in Korea and Japan, and it happens in early childhood. We studied the pattern of clinical manifestation and laboratory findings including the changes in T lymphocyte subset in ITP patients with/without EBV infection and looked for any correlation between the disease status and the EBV infection.

Methods: Thirty-two ITP patients were included in the study between January 1995 and August 1995. Including the routine laboratory tests, antibodies for early antigen, nuclear antigen of EBV were checked. T lymphocyte subset study was done by FACScan when there was evidence for EBV infection. The platelet count was followed up every day during IVIg therapy and 1, 2 months after treatment.

Results: Nineteen patients had evidence of EBV infection when ITP occurred. There was difference in the platelet count between the infected and control groups at the 5th day of IVIg therapy and thereafter. The platelet count became lower than $100 \times 10^9/\text{mL}$ in the infected group at 1 month after IVIg therapy and there was strong tendency to recur in infected group. CD4/CD8 ratio was reversed in 3 patients with EBV infection and 2 of them recurred, the rest became chronic ITP patient.

Conclusion: ITP patients with EBV infection had lower platelet level after IVIg therapy and they also showed tendency to become chronic ITP patients. This phenomenon was more when CD4/CD8 ratio was reversed. In cases of age lesser than 3months, we recommend to re-

peat the EBV antibody tests to overcome false negative results.

Key Words:

서 론

특발성 혈소판감소성 자반증은 2~5세의 소아에서 비교적 흔히 나타나는 혈액질환으로 약 70%에서 전구증상으로 바이러스 감염으로 인한 상기도염이 1내지 3주전에 있다가 발병하게 된다¹⁾. 혈소판이 빨리 파괴되어 발생하는 이 질환의 그 증상으로 피부나 점막에 점상출혈반이나 일혈반이 나타나고 그 밖에 비출혈, 잇몸출혈, 하혈, 혈뇨가 있을 수 있으며 중추신경계의 출혈이 일어나면 사망할 수도 있는 중한 합병증이 있다²⁾. 풍진, 홍역, 수두와 같은 바이러스 감염과의 연관성에 관한 보고가 있으나 대부분은 그 원인을 밝혀내지 못하는 경우가 많다³⁾. 본 질환은 임상 양상보다는 증상의 기간에 근거하여 급성형과 만성형으로 구분하게 되는데 만성형의 경우 혈소판 수치가 계속 낮으면 비장적출 수술을 고려해야 할 경우도 있다.

Epstein-Barr virus(이하 EBV로 약함)는 전세계적으로 분포하고 있는 herpesvirus의 일종으로 1차 감염은 소아연령에서 비증상적으로 오는 경우가 많다⁴⁾. 특히 한국이나 일본과 같은 지역에서는 대부분의 소아가 이미 1차 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다³⁾. EBV는 사람에게 간단한 감기로부터 비인두암이나 림프종과 같은 암에 이르기까지 다양한 질병을 일으킬 수 있다⁵⁾. 전형적인 임상양상으로 감염성 단핵구증(infectious mononucleosis)이 올 수 있고 혈액학적으로 용혈성 빈혈, 혈소판감소증, 과립구감소증 등과 같은 합병증이 동반될 수 있다⁶⁾.

따라서 비교적 어린 연령에서 초기감염을 일으키는 EBV가 특발성 혈소판감소성 자반증과 얼마 정도 관련이 있는가 살펴볼 필요가 있으며 현재까지 국내에서는 보고가 미미한 상태이다. 또 EBV 감염

이 있는 경우와 감염이 없는 환아에서 그 예후가 어떻게 다를 지 알아볼 필요가 있다. 즉 EBV는 일회의 감염으로 끝나는 것이 아니고 지속적으로 혹은 반복적으로 감염을 일으키는 특성이 있으므로 이 질환의 다른 바이러스와는 달리 재발형 혹은 만성형 특발성 혈소판감소성 자반증과 연관성에 대한 연구가 필요하다. 이에 저자들은 특발성 혈소판감소성 자반증 환아에서 Epstein-Barr virus 감염의 양상을 조사하고, 림프구 아형의 변화, 그리고 그 이후의 경과와 어떠한 연관성을 갖는지 살펴보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1995년 1월부터 1995년 8월까지 세브란스병원과 아주대학병원 소아과에 내원한 급성 특발성 혈소판감소성 자반증 환아 32명을 대상으로 하였다. 이들은 혈소판의 감소를 유발할 수 있는 다른 원인이 없었으며, 의미있는 간비장비대증이 없었다. 내원시 기본적인 말초혈액검사 및 간기능검사, 항혈소판 항체 검사와 EBV panel test, 즉 early antigen IgM과 IgG, nuclear antigen IgG를 검사하여 early antigen에 대한 antibody가 양성인 경우를 감염군으로 하였으며 이들 항체가 음성이거나 nuclear antigen이 양성 혹은 음성인 경우를 대조군으로 하였다.

특발성 혈소판감소성 자반증으로 진단 받은 환아는 정주용 면역글로불린으로 치료를 시작하면서 5일까지 혈소판 수치를 매일 확인하였으며 이후 1개월, 2개월, 마지막 외래 내원시의 혈소판 수치를 검사하였다. 대상 환아 중 초기의 치료에 반응이 없는 경우, 스테로이드 제제를 투여하거나 정주용 면역글로불린을 재투여하였다. 감염군의 환아 중 일부는 FACScan으로 T세포아형의 CD4/CD8 ratio를 구하였다.

치료 성적의 판정에 있어 관해(remission)은 혈소판 수치가 $100 \times 10^9/L$ 이상 유지되는 것으로 하였으며 재발(recurrent)은 일단 정상화된 이후 다시 발병하는 경우로 하였고 만성(chronic)은 6개월 이상 혈소판 수치가 계속 $100 \times 10^9/L$ 이하로 유지된 경우로 하였다^{1,2,9)}. 통계 처리는 t-test로 하였으며 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

총 대상 환아 32명 중 남아는 17명, 여아는 15명이었다. EBV감염 여부에 따라 2개 집단으로 나누었으며 감염군은 19명, 대조군은 13명이었다. 내원 당시 감염군과 대조군 간에 연령, 입원기간, 혈색소, 혈소판 등을 비교하였으나 유의한 차이는 없었으며 입원기간에 있어 감염군에서 약간 긴 경향을 보였고 지속적인 혈소판감소증으로 10일 이상 입원해야 했던 환아는 감염군에서 7명인데 비해 대조군에서는 1명으로 차이를 나타내었다(Table 1). 대상 환아 중 25명은 항혈소판 항체 검사가 시행되었으

며 감염군 14명 중 1명, 대조군 11명 4명이 양성으로 나타났다.

정주용 면역글로불린으로 치료를 시작한 이후 양군간의 혈소판 수치 증가를 살펴보았다(Table 2). 치료 시작 전부터 4일째까지는 양군간에 의의 있는 차이를 보이지 않았으나 5일째부터 감염군에서 의의 있게 혈소판 수치가 낮은 것을 볼 수 있었으며 ($p < 0.05$) 이러한 양상은 이후로도 계속되었다. 특히 정주용 면역글로불린을 투여한지 1개월된 시기

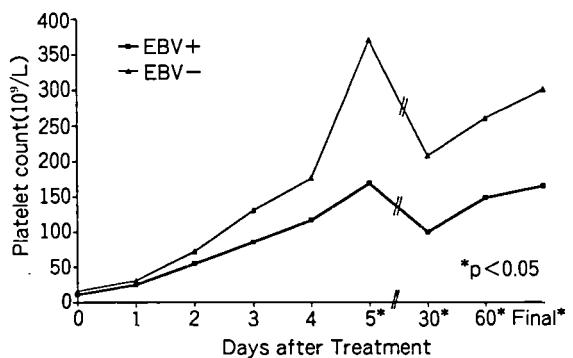


Fig. 1. Recovery of platelet count after treatment in ITP patients with/without EBV infection.

Table 1. Comparison of clinical and laboratory findings in ITP patients with/without EBV infection

	EBV infection		
	Positive	Negative	Significance
No. of patients	19	13	
Age(year)	4.3 ± 3.9	3.9 ± 3.6	NS*
Duration of Admission(day)	8.2 ± 3.9	6.7 ± 1.1	NS
Hb(g/dL)	11.0 ± 2.2	11.7 ± 1.7	NS
WBC($10^9/L$)	10.3 ± 4.9	9.7 ± 2.9	
Platelet ($10^9/L$, initial)	10.4 ± 8.3	15.9 ± 9.9	NS
Follow Up Duration (month)	6.2 ± 4.1	7.2 ± 5.1	NS

*NS: not significant on t-test

Table 2. Comparison of platelet recovery after IVIg Therapy in ITP Patients with/without EBV infection

Days after therapy	Platelet count($10^9/L$)		
	EBV positive	EBV negative	Significance
0	10.4 ± 8.3	15.3 ± 9.9	NS*
1	24.7 ± 19.9	30.1 ± 30.5	NS
2	54.8 ± 51.8	72.6 ± 71.1	NS
3	85.9 ± 74.6	131 ± 103	NS
4	116 ± 114	176 ± 106	NS
5	169 ± 132	370 ± 226	$p < 0.05$
30	99.7 ± 105	208 ± 98.9	$P < 0.05$
60	148 ± 122	260 ± 48.7	$p < 0.05$
Final	154 ± 127	301 ± 90.1	$p < 0.05$

*NS: not significant on t-test

Table 3. Outcome of the ITP patients with/without EBV infection

	EBV positive			EBV negative	
	IVIg*	IVIg+Steroid	IVIg booster	IVIg	IVIg+Steroid
Remission	5	2	0	5	3
Recurrent	5	1	2	2	2
Chronic	2	2	0	0	1
Total	12	5	2	7	6

*IVIg: Intravenous immunoglobulin: 400 mg/kg for 5 days

Table 4. Clinical outcome of the ITP Patients with reversed CD4/CD8 ratio

	Case		
	Patient 1	Patients 2	Patient 3
Sex/Age	M/4	M/10.5	F/5.5
CD4(%)	16.2	26	24.7
CD(8%)	24.9	34	43.5
CD4/CD8	0.65	0.76	0.59
EA IgM	+	+	-
EA IgG	+	+	+
NA IgG	+	+	+
Outcome	Recurrent	Chronic	Recurrent

에는 감염군에서 혈소판 수치가 $100 \times 10^9/L$ 이하로 감소한 것을 볼 수 있었다(Fig. 1).

감염군 중 12명은 정주용 면역글로불린으로만 치료하였으며 이들 중 5명은 재발하였고 2명이 만성형이 되었다. 스테로이드와 정주용 면역글로불린을 병용한 경우는 5명으로 이들 중 1명이 재발하였고 2명이 만성형이 되었다. 정주용 면역글로불린을 재투여했던 2명에서도 재발한 반면, 대조군에서는 13명 중 재발한 경우가 4명, 만성형이 된 경우가 1명이었다(Table 3).

감염군 환아 중 3명은 T세포아형 검사로 CD4/CD8 ratio를 측정할 수 있었다. 정상에서는 약 2:1의 비율을 보이나 본 환아들에서는 각각, 0.65, 0.76, 0.59로 역전되어 있었으며 이들 중 2례에서는

재발하였으며 1례에서는 만성형이 되었다(Table 4).

고 찰

특발성 혈소판감소증 자반증은 흔히 볼 수 있는 질환이면서도 진단함에 있어 가능성이 있는 다른 원인들을 모두 감별하여야 한다. 급성형으로 진단된 환아 중 80~90%가 치유되나 나머지 10~20% 가량은 만성형으로 된다²⁾. 처음에는 어떠한 환아가 만성으로 진행할지 정확히 알 수는 없다. 높은 연령에서 발병하거나 상기도염과 같은 전구증상이 없으면서 모르는 사이에 진행하는 경우에 있어서 만성형일 가능성이 높으며 이때 남아보다는 여아에서 그 빈도가 많다¹⁰⁾. 그러나 만성형으로 진행하는 인자에 있어 EBV 감염의 역할에 대해서는 알려진 바가 적다.

EBV 감염으로 인한 전염성 단핵구증은 발열, 인두통, 심한 경부 임파선염과 같은 3대 증상을 호소하게 된다. 그러나 소아에서는 초기 감염이 가볍게 지나가는 경우가 많으며 증상이 나타나도 가벼운 상기도염 정도인 경우가 많다. 대상 환아 중 감염군은 전염성 단핵구증을 의심할 만한 소견은 없었으며 EBV 감염은 겸사소견이 나온 뒤에 알 수 있었다. 1960년대에 EBV의 정체가 밝혀지면서 heterophil 항체로서 진단에 많은 발전이 있었으며 현재는 viral capsid antigen, early antigen, nuclear anti-

gen 등과 같은 항원에 대한 항체의 검사가 가능하게 되었고, 제대혈의 B세포나 말초혈액의 감염된 B세포에서 배양을 통해 바이러스를 직접 동정할 수도 있다¹⁶⁾. 본 연구에서는 감염군의 모든 환아가 nuclear antigen 항체에 대하여 양성 반응을 보였으며 2개월 미만의 환아 3명은 처음에 early antigen 항체에 대해 음성이었으나 어머니의 EBV panel 검사상 양성이었고 환아에게서 수주 후에 다시 시행한 검사에서는 양성으로 전환되었다. 따라서 신생아의 EBV 감염에서는 진단에 어려움이 동반되므로 어머니의 항체검사가 병행되어야 할 것으로 사료된다. 이들 3명의 환아는 초기 검사부터 nuclear antigen 항체가 양성이었는데 이것은 모체로부터 태반을 통하여 환아에게로 전달된 것으로 사료된다. 생후 6개월까지 nuclear antigen 항체가 환아에게 EBV로부터 방어능력이 있다는 보고되어 EBV 감염시에 면역글로불린을 투여하기도 한다¹⁶⁾.

EBV 감염은 주로 침을 통해서 이루어지고¹¹⁾, 소아의 경우 주로 감염된 환아의 장난감을 통해 전염하게 되며 체내에 들어온 후 인두표피세포와 B세포에 감염을 일으킨다¹⁶⁾. EBV는 다른 herpesvirus와 마찬가지로 일생에 걸쳐서 잠복하거나 지속적인 감염을 유지하는 특성을 갖고 있으며 여기에 관하는 유전자(ZEBRA)도 이미 밝혀져 있다¹²⁾. B세포에 주로 친화성을 갖고 있는 EBV는 B세포를 계속 자극하여 면역글로불린을 생성하게 하고 lymphoblastoid cell line이 되게 하여 immortalization 시킨다^{13,14)}. 이러한 B세포는 표면에 adhesion molecule이 나타나고 CD23이나 CD30과 같은 표면 항원이 활성화되어 세포특성이 변하게 된다¹⁵⁾. EBV 감염에 대한 숙주의 방어에 세포성 면역이 중요하게 작용한다. 여기에 관련된 대표적인 세포가 T세포와 NK세포이며 전염성 단핵구증에서 보이는 비전형성 림프구(atypical lymphocyte)의 대부분을 차지하고 있다¹¹⁾. 이러한 T세포는 대부분이 CD8에 양성인 것으로 이들 세포의 표적은 EBNA 3, 6와 LMP 등이다⁵⁾. 결과적으로 CD8 양성인 T세포가 증가하여

CD4/CD8 ratio의 역전이 초래된다⁶⁾. 이것은 CD8에 양성인 T세포가 다양하기 때문에 여러 의미를 갖고 있으나^{17,18)} 면역조절기능에 장애가 있음을 간접적으로 알 수 있는 것이다. 본 연구에서 CD4/CD8 ratio의 역전이 있었던 3례에서 재발하거나 만성화가 되었던 것은 이들 환아에게 있어서 EBV 감염이 만성적으로 반복되면서 면역반응에 이상이 심했음을 시사하는 것으로 사료된다. 이 현상이 EBV에 기인하였는지 혹은 질병 자체의 경과에 기인하였는지에 대한 연구는 더 필요할 것이다.

EBV의 선천적 감염에 대해서는 알려진 바가 적다. 그러나 임신 중의 초기감염은 태아에게 해로울 수 있는 것으로 알려져 있으며 감염이 임신 초반기에 일어날 경우 더 위험하다. 또한 생후 1개월 이내에 EBV에 감염된 혈액을 수혈받게 될 경우 심한 EBV 감염 증상을 보일 수 있는 것으로 보고되었다¹⁹⁾. 본 연구에서는 2개월 미만의 환아에서 EBV 감염이 있었음에도 불구하고 처음 검사 상에서는 음성으로 나타났는데 일부의 환아에서는 early antigen 항체가 위음성이 나타날 수 있으므로 주의가 필요하다. 반복된 EBV 항체검사로 IgM 항체의 출현을 확인할 필요가 있을 것이다.

참 고 문 헌

- Miller DR, Baehner RL: *Blood diseases of infancy and childhood*. 7th ed, St. Louis, Mosby-Year Book Inc., 1995, p878-886
- 김길영: 소아혈액종양학. 도서출판 이녕 1993, p609-614
- Kanegane H, Miyawaki T, Iwai K, et al: *Acute thrombocytopenic purpura associated with primary epstein-barr virus infection*. *Acta Paediatr Jpn* 36: 423-426, 1994
- Grose C The Many Faces Infectious Mononucleosis: *The spectrum of epstein-barr virus infection in children*. *Pediatr review* 7: 35-45, 1895
- Schuster V, Kreth HW: *epstein-barr virus in-*

- fection and associated diseases in children. I Pathogenesis. Epidemiology and clinical aspects.* Eur J Pediatr 151: 718-725, 1992
- 6) Sullivan J: *Hematologic consequences of epstein-barr virus infection.* Hema Onc Clin North Am 1: 397-417, 1987
- 7) Tomkinson BE, Wagner DK, Nelson DL, et al: *Activated lymphocytes during acute epstein-barr virus infection.* J Immunol 139: 3802-3807, 1987
- 8) Tomkinson BE, Maziarz R, Sullivan JL: *Characterization of the T cell-mediated cellular cytotoxicity during acute infectious mononucleosis.* J Immunol 143: 660-670, 1989
- 9) Pati HP, Ahlawat S, Choudhry VP, et al: *Platelet associated IgG in chronic relapsing thrombocytopenic purpura in remission.* Am J Hematol 50: 63-77, 1995
- 10) Lanzkowsky P: *Pediatric hematology and oncology.* 2nd ed, New York, Churchill Livingstone Inc 1995, p185-202
- 11) Straus SE, Fleisher GR: *Infectious mononucleosis, epidemiology and pathogenesis.* In: Schlossberg D(ed) *Infectious mononucleosis.* 2nd ed, Springer, Berlin Heidelberg New York 1989, p8-28
- 12) Miller G: *The switch between latency and replication of epstein-barr virus.* J Infect Dis 161: 833-844, 1991
- 13) Brown NA, Miller G: *Immunoglobulin expression by human b lymphocytes clonally transformed by epstein-barr virus.* J Immunol 128: 24-29, 1982
- 14) Klein G, Klein E: *The changing faces of EBV research.* Prog Med Virol 30: 87-106, 1984
- 15) Rickinson AB, Gregory CD, Murray RJ, et al: *Cell-mediated immunity to epstein-barr virus and the pathogenesis of virus-associated b cell lymphomas.* In: Kimmock MJ, Minor PD(eds) *Immune responses, virus infections and disease,* IRL Press 1989, p59-83
- 16) Schuster V, Kreth HW: *epstein-barr virus infection and associated diseases in children. II. Diagnosis and therapeutic strategies.* Eur J Pediatr 151: 794-798, 1992
- 17) Carter RL: *Platelet levels in infectious mononucleosis.* Blood 25: 817-821, 1965
- 18) Radel EG, Schorr JB: *Thrombocytopenic purpura with infectious monoculeosis.* J Pediatr 63: 46-60, 1963
- 19) Goldberg GN, Fulginiti VA, Ray G, et al: *In utero epstein-barr virus(infectious mononucleosis) infection.* JAMA 246: 1579-1581, 1981