

## 단일기관에서의 단순헤르페스바이러스 2형 수막염의 임상특성

한철수 김한결 라운경 황희원 김원주

연세대학교 강남세브란스병원 신경과

### Clinical Characteristics in Herpes Simplex Virus 2 Meningitis in a Retrospective Single Center Study

Cheolsoo Han, MD, Hankyeol Kim, MD, Yunkkyung La, MD, Heewon Hwang, MD, Won-Joo Kim, MD

*Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background:** Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) is the second most common cause of viral meningitis and the most common cause of recurrent meningitis. Although the incidence of HSV-2 meningitis is high, its clinical characteristics are not well known. The purpose of this study was to review the clinical characteristics and prognosis of HSV-2 meningitis.

**Methods:** We analyzed patients who were admitted to the Department of Neurology at Severance Hospital with a final diagnosis of HSV-2 meningitis, as confirmed by applying the polymerase chain reaction to the cerebrospinal fluid (CSF) of patients.

**Results:** The study involved 998 patients with aseptic meningitis and 60 patients diagnosed with HSV-2 meningitis. The mean age at meningitis presentation was 32.5 years (range 18–54 years), and 72% of the patients were female. Common clinical symptoms were headache (100%), nausea and/or vomiting (83%), meningismus (57%), and fever (55%). Six patients had a history of genital herpes infection, and 11 had a past history of recurrent meningitis. The CSF study was notable for elevated protein ( $111.0 \pm 53.5$  mg/dL, mean  $\pm$  standard deviation) and white cell count ( $332.0 \pm 211.3$  cells/ $\mu$ L). The CSF/serum glucose ratio was  $0.52 \pm 0.90$ . Various treatments were applied, including conservative care, antiviral agents, empirical antibiotics, and combined treatments. All patients recovered without serious neurologic sequelae.

**Conclusions:** HSV-2 meningitis is relatively common, as are recurrent episodes. The clinical characteristics of HSV-2 meningitis are similar to those of other types of aseptic meningitis. HSV-2 meningitis is treated using antiviral therapy, and the prognosis is favorable even with conservative treatment.

J Korean Neurol Assoc 34(2):112–115, 2016

**Key Words:** Herpes simplex virus type 2, Meningitis, Recurrent meningitis, Clinical characteristics

### 서 론

단순헤르페스바이러스 2형(herpes simplex virus type 2, HSV-2)은 *Herpes viridae*과에 속하는 바이러스로 피부, 점막감염과 함께

Received September 8, 2015   Revised December 21, 2015

Accepted December 21, 2015

**Address for correspondence:** Won-Joo Kim, MD

Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea

Tel: +82-2-2019-3324   Fax: +82-2-3462-5904

E-mail: kzoo@yuhs.ac

신경지향성(neurotrophism)과 신경침범을 특징으로 한다.<sup>1</sup> HSV-2는 전세계적으로 특히 젊은 성인에게서 혈청반응양성이 약 10–40%, 국내 연구에서도 약 15–30%까지 보고되고 있다.<sup>2,4</sup>

HSV-2는 신경지향성과 신경침범의 두 가지 특징으로 인하여 바이러스수막염의 원인 중에서 엔테로바이러스 다음으로 두 번째로 흔한 원인이며, 재발성무균수막염에서는 가장 흔한 병원체이다.<sup>5,7</sup>

HSV-2 감염을 진단하기 위하여 초기에는 바이러스 배양법을 사용하였다. 그러나 초기 생식기병변과 같이 수막염이 발현될 때는 배양에서 양성이 나오는 경우가 흔하지만 재발되는 생식기헤르페

스 때 발생하는 수막염인 경우에는 배양이 거의 되지 않는다.<sup>8</sup> 이러한 단점을 보완하기 위하여 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction)이 개발된 이후 헤르페스수막염의 진단이 빠르고 정확하게 되었다.<sup>9</sup> 중합효소연쇄반응은 뇌척수액에서 HSV-2 유전자를 검출하는데 표준 방법이 되었으며, 민감도 98%, 특이도 94%로 높게 보고되었다.<sup>10-12</sup>

HSV-2는 흔한 수막염의 원인이지만 한국에서 그 임상양상에 대하여 분석한 코호트연구는 보고되지 않았고 증례만 보고되었다. 이에 저자들은 HSV-2에 의한 수막염 환자를 대상으로 하여 임상 양상을 분석하였으며, 진단검사 결과, 치료 및 예후에 대하여 고찰하였다.

## 대상과 방법

본 연구는 뇌척수액에서 단순헤르페스바이러스의 중합효소연쇄반응 검사를 시작한 2008년 4월부터 2015년 1월까지 연세대학교 신촌세브란스병원과 강남세브란스병원에서 신경과에 입원한 만 16세 이상의 환자 중 발열, 두통 등의 수막염의 임상소견을 가지고 있으면서 뇌척수액검사에서 염증이 관찰된 환자를 대상으로 하였다. 모든 수막염 에피소드에서 HSV-2에 대한 중합효소연쇄반응 검사를 하였으며 중합효소연쇄반응이 양성인 무균수막염 에피소드를 선택하였다. 무균수막염은 세균수막염, 결핵수막염 또는 화학수막염 등 다른 원인이 확실한 수막염을 제외한 것으로 정의하였다. 뇌척수액검사에서 염증 소견이 관찰되었으나 임상양상이나 magnetic resonance imaging 검사 등의 소견을 종합하여 뇌염으로 진단된 환자도 제외하였다.

본 연구는 후향적 방법으로 대상 환자들의 입원 당시 기록된 병력 및 임상소견과 검사결과를 중심으로 시행하였다. 임상증상은 발열, 두통, 오심 및 구토, 빛공포증(photophobia), 소리공포증(phono-phobia)을 확인하였고, 진찰 소견은 신경학적 진찰 및 뇌수막자극 징후를 확인하였다. 뇌수막자극징후는 Kernig 징후와 브루진스키 징후를 확인하였고 경부경직(neck stiffness)도 포함하였다. 또한 생식기의 헤르페스감염 과거력과 이전 수막염 과거력을 문진으로 확인하였다. 뇌척수액검사에서 백혈구 수, 단백질 수치, 당 수치와 다형핵백혈구의 비율도 확인하였다.

치료는 항생제를 사용한 군, 항바이러스제를 사용한 군, 항생제와 항바이러스를 같이 사용한 군으로 나누었고 그 외 해열제나 진통제 등의 보존적 치료만 한 군을 따로 나누었다. 예후는 퇴원 당시와 외래에서 추적관찰하면서 환자가 호소하는 증상 및 신경학적 진찰을 통해 평가하였다. 추가적인 약물복용 혹은 입원치료가 필요

요하거나 신경학적 진찰상에서 감각이상 배뇨장애 등의 이상소견이 관찰되는 경우 후유증이 있다고 평가하였다.

통계분석은 *t*-test의 평균과 표준편차 및 중간 값(사분위수범위)을 사용하였다.

## 결 과

2008년 4월부터 2015년 1월까지 본원에 입원한 무균수막염 환자는 총 998명이며 그 중 HSV-2 중합효소 연쇄반응이 양성인 환자는 60명(6%), 수막염 에피소드는 61회였다. HSV-2 중합효소 연쇄반응 결과가 나오기까지 시일이 걸리기 때문에 14명은 입원 중 양성 결과가 나왔으며 나머지 46명은 퇴원 이후에 양성 결과가 나왔다. 결과가 나오기 전에 증상 호전이 뚜렷하여 퇴원한 환자 46명은 후향적으로 생식기병변에 대한 질문으로 확인하였다. HSV-2 수막염 환자의 첫 에피소드에 대한 임상양상 및 성기감염 과거력과 각각의 에피소드 뇌척수액검사 결과의 평균은 Table 1에서 같다.

HSV-2 수막염 환자는 여성이 43명(71.7%)으로 우세하며 평균 나이 32.5세(범위 18세-54세)로 넓은 범위에서 발생하였다. 모든 환자가 두통을 주 증상으로 호소하였으며, 오심과 구토는 50명(83.3%)에서 발생하였고, 발열은 33명(55%)에서만 관찰되었다. 빛공포증

**Table 1.** Clinical characteristics and cerebrospinal fluid results of HSV-2 meningitis

	Patients group (n=60)
Clinical characteristics	
Sex (male:female)	17:43
Mean age at presentation of meningitis ( $\pm$ SD)	32.5 $\pm$ 9.7
History of genital herpes	6 (10%)
Mean ( $\pm$ SD) of the number of days between symptom onset and CSF study	2.9 $\pm$ 2.2
Headache	100 (100%)
Nausea and/or vomiting	50 (83.3%)
Meningismus	34 (56.7%)
Fever	33 (55%)
CSF values	All episode (n=61)
CSF glucose (mg/dL)	53.1 $\pm$ 12.3
CSF protein (mg/dL)	110.8 $\pm$ 53.5
CSF cells (cells/ $\mu$ L)	332.0 $\pm$ 211.3
PMN (%)	2.5
Glucose CSF/serum	0.52 $\pm$ 0.9

HSV-2; herpes simplex virus type 2, SD; standard deviation, CSF; cerebrospinal fluid, PMN; polymorphonuclear leukocytes.

**Table 2.** Treatment for HSV-2 meningitis

	All episode (n=61)
Conservative care	41 (67.2%)
IV antiviral agent	9 (14.8%)
IV antibiotics	6 (10.0%)
IV antiviral agent with antibiotics	5 (8.2%)

HSV-2; herpes simplex virus type 2, IV; intravenous.

은 2명(0.03%), 소리공포증은 1명(0.02%)에서 호소하였다. 뇌척수액검사 결과에서 백혈구 수와 총 단백질의 수치가 각각 평균  $332 \pm 211.3$  cells/ $\mu$ L,  $110.8 \pm 53.5$  mg/dL로 상승된 결과를 보였다. 뇌척수액과 혈청의 포도당 비율은 평균  $0.52 \pm 0.9$  (cerebrospinal fluid [CSF]/serum)이었다. 과거력에서 성기감염이 있었던 환자는 6명(10%)을 차지하였으나 입원 기간 중 생식기 병변이 있는 환자는 없었다.

본원에서 HSV-2 수막염 환자의 치료는 Table 2에서와 같다. 61회의 수막염 애피소드 중 보존치료는 67.2%, 항바이러스제는 14.8%에서 시도하였고 세균수막염을 배제할 수 없어 경험적 항생제를 사용한 환자는 10%, 항바이러스제와 항생제를 같이 사용한 환자는 8.2%였다. 추적관찰기간의 중간 값은 18.5일(17.0)이었다. 치료방법에서 차이가 있지만 모든 환자에서 예후는 양호하여 어떠한 환자도 신경학적 후유증이 남은 환자는 없었다.

### 1. 재발성 무균수막염

본원에 입원한 HSV-2 수막염 환자 60명 중 12명(20%)은 수막염 과거력이 있었다. 첫 번째 발병과 두 번째 발병의 재발 간격의 중간 값(사분위수법)은 6.5년(8.0)이었으나 그 중 7명은 타병원, 혹은 본원에서 중합효소연쇄반응을 하지 않았던 시기에 입원하였기 때문에 이전 수막염의 병원체가 HSV-2인지는 알 수 없었다. 한 환자는 2011년, 2015년 모두 본원에서 입원하였고 두 번 모두 HSV-2 중합효소연쇄반응 양성이 나왔다. 하지만 본원에서 수막염으로 2회 이상 입원하여 중합효소연쇄반응을 수회 시행하였으나 한 번만 양성이 나온 환자도 4명이 있었다. 12명 중 3명에서 뇌자기공명영상검사를 하였고 나머지 9명에서는 컴퓨터단층촬영만 시행하였으나 모두 특이소견은 관찰되지 않았다.

두 번 모두 양성이 나온 재발성 수막염 환자는 생식기 감염 과거력 없으며, 2011년에는 항생제치료를 하였고 2015년에는 보존치료만 시행하였으며 신경학적 합병증 없이 퇴원하였다. 그 외의 재발성 무균수막염 환자들 또한 대부분 보존 치료를 하였으며 후유증 없이 회복되었다.

## 고찰

HSV-2의 초회감염(primary infection)은 점막이나 피부 상처의 밀접한 접촉에 의해 전파되며 첫 감염 이후 평생 기간 동안 잡복을 한다.<sup>1</sup> 감각신경절에서 잡복을 하며 외부 스트레스, 열, 자외선, 조직 손상, 면역저하 등의 자극에 의하여 재활성화된다.<sup>13</sup> 드물게 말초신경계에서 중추신경계로 이동하여 자기복제를 하며 수막염이나 뇌염을 일으킨다.

HSV-2 수막염에 대한 여러 코호트연구에서 무균수막염 환자의 CSF에서 20%까지 HSV-2 양성이 발견된다는 보고도 있고, 펜란드에서의 HSV-2 수막염의 유병률이 10만명당 2.2명이라는 보고도 있으나, 한국에서는 코호트연구가 없으며 증례만 보고되었다.<sup>14-17</sup> 본 연구는 특수 환경인 대학병원의 환자군의 분석이지만 전체 무균수막염 환자의 6%를 HSV-2 수막염이 차지하는 결과를 보였다.

본 연구의 HSV-2 수막염 환자들은 모두가 경한 경과를 보였다. 타 연구에서는 수년까지도 지속되는 신경통증, 수개월 동안 지속되는 감각이상, 배뇨장애 등을 보고하였으나,<sup>14</sup> 본 연구에서는 입원 기간뿐 아니라 외래에서 경과 관찰 중에도 경도의 두통을 호소하는 환자가 7명(11%)이었고 다른 후유증을 호소하는 환자는 없었다.

생식기 HSV 감염에서는 항바이러스제가 재발을 감소시킨다고 알려져 있다. HSV-2 수막염의 치료에서도 항바이러스제를 사용하는 것으로 알려져 있으나, 항바이러스제를 사용한 군과 사용하지 않은 군의 장기적 신경학적 후유증이 차이가 없다는 보고도 있었다.<sup>17,18</sup> 본원에서는 HSV-2 중합효소연쇄반응 검사 결과가 나오기 까지 평균 4-5일이 걸리며, 그사이에 임상증상이 빠르게 호전되어 보존적 치료만 받고 퇴원한 환자도 있었다. 항바이러스제치료를 하지 않고 보존치료만 시행한 환자들이 67%로 가장 많았으나 본 연구에서 항바이러스제 치료를 한 환자와 치료하지 않은 환자 모두 신경학적 후유증이 남지 않았다. Aurelius 등<sup>19</sup>이 HSV-2 수막염에서 항바이러스제치료에 대한 무작위 배정을 통한 이종맹검 연구를 보고하였는데, 여기에서 항바이러스제의 장기 치료가 HSV-2 수막염의 재발을 의미 있게 낮추지 못하였고 도리어 항바이러스제를 투여 받았던 군이 약제를 중단한 후에 HSV-2 수막염의 재발이 증가한 결과를 보고하였다. 또한 항바이러스제의 사용한 군에서 수막염으로 나타나는 증상의 기간을 단축시키지도 못했다고 하였다.

재발성무균수막염 중 원인 병원체로 HSV-2가 가장 흔하다고 알려져 있다.<sup>5</sup> 본 연구에서도 이전에 수막염 과거력이 있던 환자나 본원에 두 번 이상 수막염으로 입원하여 치료한 환자가 12명 있었으며 그 중 한 환자는 두 번 모두 중합효소연쇄반응으로 HSV-2 수막염으로 진단이 되었다. 수막염 발병 애피소드마다 중합효소연

쇄반응을 시행하였으나 한 번만 HSV-2 양성 소견이 나온 환자가 4명이었다. 다른 연구에서도 재발 무균수막염 환자를 검사하였을 때에 재발될 때마다 CSF검사에서 모두 HSV-2 양성으로 나오지 않은 경우가 50%까지 보고하였으나, 중합효소연쇄반응에서 음성으로 나온 원인에 대해서는 밝혀낼 수 없었다.<sup>5</sup> HSV-2에 의한 재발성수막염의 특징에 대한 연구에서는 성적으로 활발한 시기가 지난 후 10년 이상 잠복하다가 노인연령 층에서 발생할 수 있다는 보고도 있다.<sup>14,20</sup>

본 연구의 환자 중 10% (6명)에서는 단순헤르페스바이러스 생식기 감염의 과거력이 있었으나 입원 기간 중 생식기병변이 있는 환자는 없었다. HSV-2 감염의 경로가 주로 생식기 감염임을 고려하였을 때 생식기병변의 비율이 낮았다. 다른 연구에서도 HSV-2 수막염 입원 환자 중 4%에서 생식기병변이 보고되었으나 이 또한 환자의 보고가 적었을 것으로 생각하였다.<sup>17</sup>

본 연구에서 몇 가지 제한점이 있다. 후향적 연구이기 때문에 공통된 설문지 등을 사용하지 못하여 임상양상 및 예후에 대하여 정확하고 자세한 평가는 하지 못하였다. 치료과정에서도 임상적 양상과 경험적 차이에 의하여 치료 계획이 상이하여 환자들이 받았던 치료 과정이 일정하지 않았다. 또한 추적관찰이 중간 값(사분위 수법위) 18.5일(17.0)로 전향적 연구보다는 관찰기간이 짧았다.

본 연구는 HSV-2 수막염에서 나타나는 임상양상, 검사결과 및 예후를 고찰하였다. 치료는 항바이러스제 사용이 표준치료로 알려져 있으나 본 연구에서는 보존치료만으로 좋은 예후를 보였고 타 연구에서 항바이러스제치료의 효과에 대한 부정적인 결과를 보였기 때문에 항바이러스제치료에 대한 더욱 장기적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis* 1998;541-553.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among persons aged 14-49 years--United States, 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:456.
- Pebody RG. The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. *Sex Transm Infect* 2004;80:185-191.
- Shin HS, Park JJ, Chu C, Song HJ, Cho KS, Lee JS, et al. Herpes Simplex Virus Type 2 Seroprevalence in Korea: Rapid Increase of HSV-2 Seroprevalence in the 30s in the Southern Part. *J Korean Med Sci* 2007; 22:957.
- Kupila L, Vainionpaa R, Vuorinen T, Marttila RJ, Kotilainen P. Recurrent lymphocytic meningitis: the role of herpesviruses. *Arch Neurol* 2004; 61:1553-1557.
- Kupila L, Vuorinen T, Vainionpaa R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006;66:75-80.
- Tedder DG, Ashley R, Tyler KL, Levin MJ. Herpes simplex virus infection as a cause of benign recurrent lymphocytic meningitis. *Ann Intern Med* 1994;121:334-338.
- Von Hoff DD, Luckey M, Wallace J, Fitzgerald F. Herpes type 2 meningitis following herpes progenitalis. *West J Med* 1975;123:490-491.
- DeBiasi RL, Kleinschmidt-DeMasters B, Weinberg A, Tyler KL. Use of PCR for the diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *J Clin Virol* 2002;25:5-11.
- Slomka M, Emery L, Munday P, Moulsdale M, Brown D. A comparison of PCR with virus isolation and direct antigen detection for diagnosis and typing of genital herpes. *J Med Virol* 1998;55:177-183.
- Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *J Infect Dis* 1995; 171:857-863.
- Cohen BA, Rowley AH, Long CM. Herpes simplex type 2 in a patient with Mollaret's meningitis: demonstration by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 1994;35:112-116.
- Rozenberg F, Deback C, Agut H. Herpes simplex encephalitis: from virus to therapy. *Infect Disord Drug Targets* 2011;11:235-250.
- Kallio-Laine K, Seppanen M, Kautiainen H, Lokki ML, Lappalainen M, Valtonen V, et al. Recurrent lymphocytic meningitis positive for herpes simplex virus type 2. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1119-1122.
- Forsgren M, Sköldenberg B, Aurelius E, Gille E. Neurologic morbidity after herpes simplex virus type 2 meningitis: a retrospective study of 40 patients. *Scand J Inf Dis* 2002;34:278-283.
- Miller S, Mateen FJ, Aksamit AJ Jr. Herpes simplex virus 2 meningitis: a retrospective cohort study. *J Neurovirol* 2013;19:166-171.
- Omland LH, Vestergaard BF, Wandall JH. Herpes simplex virus type 2 infections of the central nervous system: A retrospective study of 49 patients. *Scand J Infect Dis* 2008;40:59-62.
- Landry ML, Greenwold J, Vikram HR. Herpes simplex type-2 meningitis: presentation and lack of standardized therapy. *Am J Med* 2009; 122:688-691.
- Aurelius E, Franzen-Rohl E, Glimaker M, Akre O, Grillner L, Jorup-Rönstrom C, et al. Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012;54:1304-1313.
- Davis LE, Guerre J, Gerstein WH. Recurrent herpes simplex virus type 2 meningitis in elderly persons. *Arch Neurol* 2010;67:759-760.