



## Human Herpesvirus 6 Meningitis in a Neonatal Case

Gyu Min Yeon, MD and Yu Jin Jung, MD, PhD

Department of Pediatrics, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

### ABSTRACT

Incidence of human herpesvirus-6 (HHV-6) infection in the neonatal period has been reported in few cases. HHV-6, commonly responsible for roseola, is known to establish infection during infancy and early childhood. A 14-day-old neonate, presented with a fever of 38.3 °C, primarily due to an HHV-6 infection, was admitted to our neonatal intensive care unit. A polymerase chain reaction (PCR) of his cerebrospinal fluid was positive for HHV-6. Additionally, serology for HHV-6 PCR was positive. We believe that HHV-6 can cause infection in febrile newborn infants.

**Key Words:** Herpesvirus 6, human; Meningitis; Infant, newborn

Received: 19 August 2021

Revised: 23 September 2021

Accepted: 24 September 2021

Correspondence to: Jung Yu Jin, MD, PhD

Department of Pediatrics, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea

Tel: +82-51-990-3336

Fax: +82-50-4392-7893

E-mail: [hasaohjung@hanmail.net](mailto:hasaohjung@hanmail.net)

### 서론

사람 헤르페스 바이러스 6형(human herpesvirus-6, HHV-6)은 대부분 인간을 감염시키는 deoxyribonucleic acid (DNA) 바이러스이며, 일반적으로 장미진을 유발하는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. HHV-6 감염은 영아나 어린 소아에서 흔히 감염되며, 모체의 항체가 사라지는 생후 6-9개월에 사이에 발생 빈도가 가장 높다<sup>2)</sup>. 때론 심각한 감염을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있으며 HHV-6 뇌염은 종종 장기간의 신경학적 후유증을 유발한다<sup>2)</sup>. 외국에서 드물게 신생아 HHV-6 감염이 보고된 예는 있으나<sup>3)</sup>, 국내 신생아에서 문헌으로 보고된 적은 없다. 저자들은 발열이 있는 생후 14일 된 환자의 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF)과 혈청에서 HHV-6을 확인하고 원인균으로 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증례

생후 14일 된 신생아 남아가 생후 13일에 발생한 38.3°C 발열을 주소로 본원으로 전원 되어 입원하였다. 이 신생아는 재태 연령 41주 4일에 출생 체중 3,160 g, 질식분만으로 출생하였으며 임신이나 분만에 합병증은 없었다. 환아는 조리원에서 생활하였으며 환자의 어머니는 기침, 콧물과 같은 감기 증상이 있었다고 한다. 입원 당시 체온은 37.6°C, 혈압 83/56 mm Hg, 심박수 178 회/분, 호흡수 52회/분, 산소포화도는 97%를 보였다. 신체 진찰에서 발열의 이유로 의심되는 소견 및 숫구멍 돌출 등과 같은 소견은 보이지 않았고 정상이었다.

입원 혈액검사서 백혈구 6,450/mm<sup>3</sup> (호중구 32%, 림프구 39%, 단핵구 16%, 호산구 1%), 혈

### Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

색소 14.2 g/dL, 혈소판 324,000/mm<sup>3</sup>과 전해질, 그리고 간기능 검사는 정상이었다. 발열의 원인을 확인하기 위해 시행한 CSF 검사 결과에서 림프구 7%, 다핵구 93% 분포를 갖는 18개의 백혈구가 관찰되었고 적혈구는 0개였다. CSF 포도당은 42 mg/dL (전혈 포도당 89 mg/dL), 단백질 98 mg/dL, 그람 염색은 음성이었다. 혈액, 소변 및 CSF 배양 검사 결과는 모두 음성이었다. 그리고 호흡기 바이러스 및 인플루엔자 신속항원검사 역시 음성이었다. CSF에서 HHV-6 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)이 양성이었다. 환자 입원 당시 고감도 C-반응단백이 0.612 mg/dL (참고치, 0-0.75)로 정상 범위였으나 입원 4일째 시행한 검사는 2.404 mg/dL로 상승되었다. 환아는 뇌수막염 진단 하에 입원 초기부터 vancomycin (15 mg/kg/회, 8시간마다)과 cefotaxime (50 mg/kg/회, 6시간마다)을 정맥으로 투여하여 치료하였다. 입원 이후 더 이상의 열은 없었고 경련의 발생 여부를 관찰하였으나 발작을 일으키지는 않았으며 발진과 같은 피부 증상도 발생하지 않았다. 환아에게 세균 감염원이 없고 고감도 C-반응단백이 정상으로 되어 입원 7일째 항생제는 중단하였다(Figure 1). HHV-6에 대한 추가 확진 검사를 위해 입원 4일째 혈청 HHV-6 PCR 검사를 시행하였고 양성이었다. 환아는 신경학적으로 정상이었으며 뇌 자기공명영상을 촬영한 결과 이상 병변도 보이지 않아 입원 9일째 퇴원하였다. 퇴원 후 생후 4개월에 소아 청소년과 외래를 내원하였다. 목을 가누고 물건을 잡으려고 하며 웅알이를 하며 K-DST (한국형 영유아 발달 선별 검사)에서 나이에 맞는 발달을 하였다. 퇴원 당시(생후 22일) 신장 57 cm (90-95 백분위수), 체중 4.6 kg (50-75 백분위수), 머리둘레 35.7 cm (10-25 백분위수)였고, 생후 4개월 때 신장 67 cm (90-95 백분위수), 체중 7.6 kg (75-90 백분위수), 머리둘레 40.1 cm (10-25 백분위수)로 정상적인 성장을 보이고 있었다.

## 고찰

HHV-6 감염이 신생아의 1%에서 선천 감염 형태로 나타나기도<sup>2)</sup> 하지만 신생아의 약 67%-100%에서 모체로부터 받은 HHV-6에 대한 항체를 가지고 있다<sup>4,5)</sup>. 모체의 항체가 사라지는 생후 첫 6-9개월 사이에 발생 빈도가 가장 높으며 2세까지 95%의 어린이가 감염된다. HHV-6 감염은 다양한 형태로 나타날 수 있으며, 가장 흔한 증상으로 발열, 과민성 및 발진이 있다<sup>6)</sup>. 또한 HHV-6 감염은 어린 시절 양성 열성 경련의 첫 징후와 자주 연관되어 어린이의 신경학적 후유증과도 관련이 있다. 본 증례는 환아의 면역글로불린M과 환아의 항체 유무에 대한 검사를 시행하지 않았고 HHV-6의 잠복기가 알려지지 않는 않지만, 생후 13일에 시작된 발열의 원인으로 선천성 감염으로 보기 어렵다. 그러므로 본 증례는 감염의 원인으로 드문 시기인 신생아 때 발견된 경우로 의미가 있다고 여겨진다. 이는 가임기 여성의 모체 항체가 보편적으로 보호되지 않을 수 있음을 시사하거나<sup>7)</sup> HHV-6는 항원성에 따라 A형과 B형의 2가지 변이형으로 발현되는 DNA 바이러스로<sup>3)</sup> HHV-6의 변이형 A 및 B에 대한 모체 유래 항체에 차이가 있음을 시사하는 것일 수 있다<sup>8)</sup>. 또한 신생아의 90% 이상에서 모체의 높은 HHV-6 면역글로불린G 항체가 태아에게 전달된다고 알려져 있는 외국의 연구와는<sup>9,10)</sup> 달리 국내 출생 후 신생아의 HHV-6의 양성률이 46% 정도로<sup>11)</sup> 다른 결과를 보이고 있는 것도 영향이 있을 것으로 지속적인 연구가 필요하리라 생각된다.

본 환자에서는 HHV-6가 CSF에서 발견되었으나 발작과 같은 신경학적 증상이 나타나지 않았다. HHV-6 감염이 신경학적 감염에서 수행하는 정확한 역할은 잘 알려져 있지 않으나 전신 발작, 반복 발작 및 장기간 발작이 포함될 수 있으며 운동 실조, 쇠약, 편마비 및 의식 장애도 발생할 수 있다<sup>12)</sup>. 수막뇌염 및 뇌병증과 같은 합병증은 심각할 수 있으며 좋지 않은 결과를 초래할 수 있다. 본 환아는 HHV-6 뇌수막염으로 진단되었으나 경련 증상은 보이지 않았으며 뇌 자기공명영상진단에서도 이상 병변은 관찰되지 않았다. 그러므로 HHV-6

Date	HD1	HD3	HD4	HD5	HD7	HD8	HD9
Fever	● 37.6°C	← 36.5-37°C →					
HS-CRP (mg/dL)	0.612	2.404 ▲		0.459 ▼			
Antibiotics	← Cefotaxime + Vancomycin for 7 days →						
Other results	Blood culture → no growth		Urine culture → no growth		CSF culture → no growth		Brain MRI → normal
	CSF PCR → HHV-6 detect		Serum PCR → HHV-6 detect		Discharge		

**Figure 1.** Hospital course of patient. Abbreviations: HD, hospital day; HS-CRP, high sensitivity C-reactive protein; CSF, cerebrospinal fluid; MRI, magnetic resonance imaging; PCR, polymerase chain reaction; HHV-6, human herpesvirus-6.

에 의한 발작, 뇌염 및 측두엽 간질 등과 같은 영유아에서 입증된 좋지 않은 중추신경계 질환을 일으키는 결과와<sup>12)</sup> 비교할 때, 본 환아는 수막염으로 의심할 만한 신경학적 이상 소견 및 장기적 후유증을 나타내지 않았다. 이는 모체로부터 받은 HHV-6에 대한 항체가 존재하는 신생아 시기에 발생한 감염으로 신경학적 증상이 없는 임상 증상은 환아가 가지고 있는 항체가에 영향을 받은 결과일 수도 있으리라 여겨진다. 그리고 HHV-6 DNA 복제 수가 가장 높은 수준으로 검출된 영아는 생후 7일 된 신생아로 가장 어린 영아였고 무균성 뇌수막염을 앓았던 유일한 환자였던 것으로<sup>3)</sup> 보아 DNA의 정량화 및 바이러스 복제 수도 증상의 발병 정도를 결정하는 데 중요할 수도 있겠다. 그러므로 향후 바이러스 DNA의 정량화 및 복제 수, 그리고 항체가와 임상 소견의 상관관계에 대한 연구도 필요하리라 여겨진다.

출생 후 HHV-6에 감염되는 경로는 무증상의 성인이나 연장아의 침 또는 비말을 통해 감염될 수 있으며<sup>11)</sup> 본 환아의 어머니에게서 HHV-6 감염 여부를 확인하지 않았지만, 상기도 감염 증상이 있었던 것을 고려할 때, 기왕력이 있는 어머니의 침으로 바이러스가 분비되어 어머니로부터 감염되었을 가능성을 배제할 수 없다. 환아는 발열의 원인이 확인되기 전까지 보육기 격리, 멸균 가운과 장갑을 착용하였다. 따라서 HHV-6의 전파에 있어서 호흡기 바이러스와의 이중 감염으로 기인한 결과인지 재확정되어 유발된 것인지에 대한 호흡기 바이러스의 역할에 대한 조사도 필요하리라 여겨진다<sup>13)</sup>.

본 증례에서 HHV-6가 환아의 CSF에서 검출되었으나 신생아 발열의 원인균으로 확정할 수 없어 세균 감염원이 없다는 것을 배양 검사를 확인하기까지 항생제 치료를 지속하였다. 임상적 증상이 심하지 않고 HHV-6가 CSF에서 발견되었을 때, HHV-6가 신생아에서도 뇌수막염의 원인균이 될 수 있다는 것을 고려하였다면 HHV-6에 의한 바이러스성 뇌수막염으로 충분한 수분 공급과 보존적 치료를 하며 항생제 투여를 조기에 중단해 볼 수 있었으리라 생각된다. 또한 HHV-6 DNA에 대한 신속한 PCR 검사가 가능해짐에 따라 신생아에서 HHV-6가 열을 발생시키는 원인으로 확인할 수 있을 것이라 생각된다.

소아에서 HHV-6 감염의 전형적인 증상은 환자의 15%에서만 나타나며 대개는 발진이 있거나 없는 급성 열성 질환이며 대부분 발열, 콧물, 기침 및 발작과 같은 비특이적 증상이 발생한다<sup>6)</sup>. 그리고 전형적인 피부 발진을 동반한 HHV-6 감염 신생아 증례를 보고한 외국 문헌과는<sup>8)</sup> 다르게 본 환아는 발열 증상 외에는 HHV-6 감염에서 보일 수 있는 호흡기 증세나 위장 증세 및 열성 경련은 관찰되지 않았으며 열이 내리는 기간에도 발진은 나타나지 않았다. 그러므로 더 많은 신생아 증례를 통해 신생아에서 보이는 특이 증상에 대한 문서화가 필요하리라 여겨진다. 또한 혈장에 HHV-6 DNA가 있는 영아 5명 중 2명에서 혈장과 CSF에서 HHV-6 DNA가 검출되었으며 모두 HHV-6 변이 A 감염이 있었다<sup>3)</sup>. 본 환아도 혈장과 CSF에서 동시에 발견된 경우로 향후에는 HHV-6 신생아 감염형에 대한 추가 검사도

이루어지도록 해야 할 것이다.

HHV-6 감염은 신생아에서 드물고 증상이 비특이적이어서 처음에는 HHV-6 감염을 예측하기 어렵기에 열성 신생아에서 HHV-6의 역할을 정의하기 위해서는 추가 연구가 필요하리라 생각된다. 그리고 정확한 진단은 항생제로 인한 불필요한 장기간 치료를 예방할 수 있을 것이다. 그러므로 저자들은 HHV-6가 발열이 있는 신생아에서 뇌수막염의 원인이 될 수 있으며 신경학적 증상 및 피부 발진과 같은 특징적인 특징이 나타나지 않을 수 있다고 보고하는 바이다.

## ARTICLE INFORMATION

### Ethical statement

The study was approved by Institutional Review Board (IRB) of Kosin University Gospel Hospital (IRB No. 2021-08-004). Informed consent was waived by the board.

### Conflicts of interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

### Author contributions

Conception or design: G.M.Y., Y.J.J.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: G.M.Y., Y.J.J.

Drafting the work or revising: G.M.Y., Y.J.J.

Final approval of the manuscript: All authors read and approved the final manuscript.

### ORCID

Gyu Min Yeon <https://orcid.org/0000-0002-1537-8554>

Yu Jin Jung <https://orcid.org/0000-0001-7945-0511>

### Acknowledgments

None

## REFERENCES

1. Tesini BL, Caserta MT. Roseola (human herpesviruses 6 and 7). In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editors. Nelson textbook of pediatrics. 21st ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2020:1723-6.
2. Kim F, Reichman V, Hooven TA. Human herpesvirus-6 meningitis in a premature infant with fevers: a case and literature review. Clin Med Insights Case Rep 2020;13:1179547620912952.

3. Byington CL, Zerr DM, Taggart EW, Nguy L, Hillyard DR, Carroll KC, et al. Human herpesvirus 6 infection in febrile infants ninety days of age and younger. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:996-9.
4. Ohashi M, Ihira M, Suzuki K, Suga S, Asano Y, Yoshikawa T, et al. Transfer of human herpesvirus 6 and 7 antibodies from mothers to their offspring. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:449-50.
5. Tanaka-Taya K, Kondo T, Mukai T, Miyoshi H, Yamamoto Y, Okada S, et al. Seroepidemiological study of human herpesvirus-6 and -7 in children of different ages and detection of these two viruses in throat swabs by polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1996; 48:88-94.
6. Tesini BL, Epstein LG, Caserta MT. Clinical impact of primary infection with roseoloviruses. *Curr Opin Virol* 2014;9:91-6.
7. Baillargeon J, Piper J, Leach CT. Epidemiology of human herpesvirus 6 (HHV-6) infection in pregnant and nonpregnant women. *J Clin Virol* 2000;16:149-57.
8. Sugimoto T, Tanaka-Taya K, Ono J, Miyoshi H, Okada S, Yamanishi K. Human herpesvirus-6 infection in neonates: not protected by only humoral immunity. *Pediatr Int* 2002;44:281-5.
9. Brown NA, Sumaya CV, Liu CR, Ench Y, Kovacs A, Coronese M, et al. Fall in human herpesvirus 6 seropositivity with age. *Lancet* 1988;2:396.
10. Ranger S, Patillaud S, Denis F, Himmich A, Sangare A, M'Boup S, et al. Seroepidemiology of human herpesvirus-6 in pregnant women from different parts of the world. *J Med Virol* 1991;34: 194-8.
11. Lee R, Hur JK, Kim JH, Shin WS, Choi JH, Han H, et al. Seroepidemiology and typing of human herpesvirus 6 in healthy Korean children. *Korean J Infect Dis* 2000;32:415-22.
12. Yao K, Crawford JR, Komaroff AL, Ablashi DV, Jacobson S. Review part 2: human herpesvirus-6 in central nervous system diseases. *J Med Virol* 2010;82:1669-78.
13. Sugaya N, Yoshikawa T, Miura M, Ishizuka T, Kawakami C, Asano Y. Influenza encephalopathy associated with infection with human herpesvirus 6 and/or human herpesvirus 7. *Clin Infect Dis* 2002;34:461-6.