

1996년 한국에서 발생한 열성질환에 대한 혈청역학적 연구

고려대학교 의과대학 미생물학교실¹, 바이러스병연구소, 고려대학교 대학원²

송진원¹ · 한성희² · 백락주¹ · 이용주¹ · 송기준^{1*}

=Abstract=

Seroepidemiologic Analysis of Acute Febrile Illness from Korea in 1996

Jin-Won Song¹, Sung Hee Han², Luck Ju Baek¹, Yong-Ju Lee¹
and Ki-Joon Song^{1*}

Department of Microbiology, College of Medicine, Institute for Viral Diseases¹,
Korea University Graduate School², Korea University, Seoul 136-705, Korea

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), scrub typhus, murine typhus and leptospirosis have been the principal acute febrile diseases in Korea. To evaluate the seroepidemiologic patterns of acute febrile illness, sera collected from 2,423 patients in 1996 were examined for antibodies against *Hantaan virus*, *Orientia tsutsugamushi*, *Rickettsia typhi*, and *Borrelia burgdorferi* by indirect immunofluorescent antibody technique (IFA) and macroscopic agglutination test for *Leptospira interrogans*. Seropositive cases against *O. tsutsugamushi*, *Rickettsia typhi*, *Leptospira interrogans* and *Hantaan virus* were 192 (7.9%), 193 (8.0%), 12 (0.5%) and 324 (13.4%), respectively. Male was more affected in HFRS and murine typhus contrasting to scrub typhus and leptospirosis in female. Most positive cases occurred during October and November for scrub typhus, and during November and December for HFRS. These results showed similar patterns with previous epidemical data for recent couple of years, and possibly implied no significant changes occurred in ecologic situations for acute febrile diseases in Korea.

Key Words: Hemorrhagic fever with renal syndrome, *Leptospira*, *Murine typhus*, *Scrub typhus*

서 론

발열과 발진을 주소로 하는 급성열성질환 중 국내에서 특히 매년 가을철에 주로 발생하여 감별진단을 요하는 질병으로는 한타바이러스 (hantavirus)에 의한 신증후출혈열 (hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS), *Orientia tsutsugamushi*에 의한 쯔쯔가무시병 (tsutsugamushi disease), *Rickettsia typhi*를 병원체로 한 발진열 (murine typhus)

및 *Leptospira*에 의한 렙토스피라병 (leptospirosis) 등이 있다 [2,3,4,6,14]. 그리고 라임병 (Lyme disease)은 그 병원체인 *Borrelia burgdorferi*가 매개 진드기로부터 분리가 되었으며 국내에 분포하고 있는 들쥐로부터 높은 항체양성율이 보고되었으나 아직 환자 발생은 보고되지 않고 있다 [1]. 이들 질환은 초기 임상증상은 매우 유사하여 감염초기에는 주로 혈청학적 검사를 통한 감별진단에 많이 의존하고 있는 실정이다. 신증후출혈열은 한국전쟁 중 UN군 병사에서 수백명의 환자가 발생

접수 : 1998년 11월 24일

책임저자: 송기준, 서울시 성북구 안암동 5가 고려대학교 의과대학 미생물학교실, Tel.: (02) 920-6163 Fax.: (02) 923-3645
E-mail: songmicr@kucncx.korea.ac.kr

하여 전세계적인 관심의 대상으로 부각되었으며 국내에서는 매년 수백명의 환자가 발생하였다. 1976년에 등줄쥐의 폐조직으로부터 신증후출혈열의 병원체인 한탄바이러스가 분리되고 [11] 간접면역형광항체법에 의한 진단법이 확립된 이후 매년 수백명 이상의 항체양성자가 보고되고 있다 [14]. 리케치아질환 중 국내에서 주로 발생하는 대표적인 쯤쯤가무시병의 병원체는 *Rickettsia tsutsugamushi*에서 *Orientia tsutsugamushi*로 새로 명명되었으며 주 임상증상은 고열, 발진 및 가피(eschar)를 특징으로 한다 [17]. 쯤쯤가무시병은 1951년 주한 UN군에서 6명의 환자가 발생한 이래 1986년에 국내 거주민에서 처음 발견되었고 가을철 농촌지역에서 발생하는 급성열성질환의 약 절반을 차지하는 질병으로 1986년 이후 매년 적어도 수백명 이상의 환자가 보고되고 있다 [2, 13]. 발진열은 1930년대에 많은 임상 보고가 있었으며 1959년에 보체결합반응법으로 확진된 환자가 발생하였고 [9], 1980년대 중반부터 다시 많은 환자가 발견되어 쯤쯤가무시병과 더불어 우리나라에서 유행하고 있는 주된 리케치아병이다. 그리고 1970년대 후반부터 원인이 규명되지 않은 급성출혈성질환 환자가 경기도 일대의 농촌지역에서 보고되어 사회적 문제로 제기되었으나 1984년 항체증명 및 그 원인균이 분리를 통해 렙토스피라균이 원인체임이 규명되었다 [7]. 렙토스피라병은 1985-1987년에는 매년 약 200여명의 환자보고가 있었으나 그 후 점차 감소하여 최근에는 그 발생빈도가 매우 낮게 보고되고 있다.

국내에서는 지난 20여년 동안 급성열성질환에 대한 역학적, 혈청학적, 분자생물학적 및 임상적인 연구가 수행되어 다양한 연구결과가 보고, 발표되었으나 1990년대에 들어서는 역학적 조사에 대한 보고가 감소 추세에 있다. 따라서 본 연구에서는 혈청역학적 조사를 통하여 국내에서 유행되고 있는 신증후출혈열, 렙토스피라증, 리케치아증 및 라임병에 대한 항체를 측정하고 감염양상과 유행시기 등을 기존의 자료들과 비교 분석하여 현재 국내에서 발생하고 있는 급성열성질환의 역학적 양상의 변화를 조사하였다.

재료 및 방법

1. 대상혈청

1996년 1월에서 12월 사이에 열성질환으로 고

려대학교 의과대학 미생물학교실 및 바이러스병 연구소에 신증후출혈열, 리케치아병, 라임병 및 렙토스피라병 등이 의심되어 항체검사가 의뢰된 혈청 2,632건을 대상으로 하였다. 2,632건의 혈청 중 2차 및 3차 검사가 시행된 환자의 중복되는 혈청을 배제한 총 검사대상 환자 수는 2,423명이었다.

2. 형광항체법 (fluorescent antibody technique)

신증후출혈열 및 라임병은 간접형광항체법으로, 리케치아병은 미세형광항체법으로 검사하였다. 검사에 사용한 항원은 신증후출혈열은 한탄바이러스 76~118주를, 라임병은 *Borrelia burgdorferi* B31주와 PGam주를, 리케치아병은 *Orientia tsutsugamushi* Karp, Kato 및 Gilliam주 및 *Rickettsia typhi*주를 사용하였다. 항원슬라이드를 acetone으로 고정하고 공기중에서 건조한 후 신증후출혈열은 1:32배수로, 라임병 및 리케치아병은 1:128배수로 희석된 환자혈청 25 μ l을 가한 후 37 $^{\circ}$ C에서 30분간 반응시키고 냉각된 인산완충식염수 (10 mM, pH 7.2)로 3회, 증류수로 1회 세척하였다. 건조 후 FITC-conjugated goat anti-human IgG (ICN, Costa Mesa, CA) 8unit 25 μ l를 가하여 37 $^{\circ}$ C에서 30분간 반응시키고 일차반응과 같은 방법으로 세척한 후 형광현미경 (100W, Zeiss Co., Germany)하에서 400배의 배율로 각 항원 특이 형광점을 관찰하여 항체보유 유무를 판정하였다 [2,11].

3. Macroscopic agglutination법

렙토스피라병의 검사는 macroscopic agglutination법으로 시행하였다. *Leptospira interrogans* Sero-va lai주를 EMJH 배지에 접종하고 교반배양기에서 배양온도 30 $^{\circ}$ C에서 5~6일 배양하였다. 배양액을 750g로 10분간 원심하여 침전물을 제거한 후 상층액을 12,000g 30분 원심하여 얻은 균 침전물을 16~18G의 주사바늘을 이용하여 Galton solution (0.5% formalin, 12% NaCl, 20% glycerin)으로 부유하고 4 $^{\circ}$ C에서 최소한 4일간 방치하였다. 750g 5분 원심하여 얻은 상층액을 550nm에서 O.D. 41로 조절하여 항원으로 사용하였다. Ring slide의 well당 환자혈청 100 μ l와 항원액 50 μ l를 가한 후 rotator에서 125rpm으로 4분간 반응시킨 후 응집 여부를 판독하였다 [10].

Table 1. Monthly distribution of seropositive cases of scrub typhus, murine typhus, leptospirosis and HFRS among acute febrile disease patients from Korea in 1996

Month	No. of sera tested	No. of seropositive cases (%)			
		Scrub typhus	Murine typhus	Leptospirosis	HFRS
1	167	4	24	0	28
2	140	1	12	0	11
3	122	0	15	0	6
4	135	2	20	0	16
5	186	4	23	1	19
6	151	4	6	1	21
7	138	0	13	2	9
8	181	3	14	2	9
9	209	4	19	3	9
10	382	69	5	2	28
11	430	96	25	1	101
12	182	5	17	0	74
Total	2,423 (100)	192 (7.9)	193 (8.0)	12 (0.5)	324 (13.4)

Table 2. Age distribution of seropositive cases of scrub typhus, murine typhus, leptospirosis and HFRS among acute febrile disease patients from Korea in 1996

Age (year)	No. of seropositive cases (%)			
	Scrub typhus	Murine typhus	Leptospirosis	HFRS
0~9	2	0	0	0
10~19	1	1	0	10
20~29	3	9	1	38
30~39	11	16	1	55
40~49	10	23	2	32
50~59	33	40	2	49
60~69	29	43	3	24
70~79	21	20	1	15
80~89	1	1	0	0
N.I.*	81	40	2	101
Total	192 (7.9)	193 (8.0)	12 (0.5)	324 (13.4)

*N.I.: not identified

결 과

1. 찌찌가무시병

미세형광항체법으로 *O. tsutsugamushi*에 대한 항체보유 유무를 조사한 결과 총 192건이 양성으로 판명되어 7.9%의 항체양성률을 보였다 (Table 1). 192건의 찌찌가무시 항체양성자 중 성별자료가 확보된 117건 중 여자가 62.4% (73명)로 남자 (37.6%, 44명) 보다 높게 나타났으며 (Table 2), 연

령별 분포에서는 50~70대가 75% (83명)로 가장 많았으며 10세 이하에서 80대에 이르기까지 모든 연령 층에서 항체양성률이 분포하고 있었다 (Table 3). 월별 분포에서는 대부분의 양성자가 가을철 특히 10월에서 11월에 집중되었으며 검체수에 따른 양성률도 10월 18.1% (69/382), 11월 22.3% (96/430)로 다른 달에 (0~2.7%) 비해 월등히 높았다 (Table 1).

Table 3. Sexual distribution of seropositive cases of Scrub typhus, Murine typhus, Leptospirosis and HFRS among acute febrile diseases patients from Korea in 1996

	Scrub typhus	Murine typhus	Leptospirosis	HFRS
Male	44	101	3	166
Female	73	53	7	63
N.I.*	75	39	2	95
Ratio of M/F	0.60	1.91	0.43	2.63

*N.I.; not identified

2. 발진열

미세형광항체법으로 *R. typhi*에 대한 항체를 검사한 결과 총 193건이 양성으로 판명되어 8.0%의 항체양성률로 쯤쯤가무시 항체양성률과 유사하였다 (Table 1). 193건의 발진열 항체양성자 중 성별자료가 확보된 154건 중 남자가 101명, 여자가 53명으로 남자가 65.6%로 많았으며, 연령별 분포에서는 50~60대가 54% (83명)로 가장 많았다 (Table 2, 3). 월별 분포에서는 특이하게 어느 계절에 집중되지 않고 년 중 지속적인 발생양상을 보여 쯤쯤가무시병과는 대조되는 양상을 보였다 (Table 1).

3. 렙토스피라증

렙토스피라균 항원액을 환자혈청과 혼합하여 macroscopic agglutination법에 의한 렙토스피라에 대한 항체율을 조사한 결과 12건이 양성으로 판명되어 0.5%의 항체양성률을 보였다 (Table 1). 총 12건의 렙토스피라 항체양성자 중 성별자료가 확보된 10건 중 여자가 7명으로 남자보다 많았으며, 연령별 분포에서는 40~60대가 58% (7명)로 가장 많았으며 20대 이상의 성인에서만 항체가 발견되었다 (Table 2).

4. 신증후출혈열 및 라임병

한타바이러스에 대한 항체보유 검사결과 총 324건이 양성으로 판명되어 13.4%의 항체양성률을 보였다 (Table 1). 양성자 중 남자가 72.5%로 높게 나타났으며, 연령별 분포에서는 30대가 55명으로 가장 많았으며 월별 분포에서는 54%의 양성자가 11월에서 12월 사이에 집중되어 있었다. 라임병은 총 2423건 중 항체양성자로 확진된 경우는 없었다.

고 찰

우리나라에서 쯤쯤가무시병은 가을철 농촌지역에서 발생하는 급성열성질환의 약 절반을 차지하며 매년 적어도 수 백명의 환자가 발생하고 있는 것으로 보고되고 있다. 국내 *O. tsutsugamushi* 혈청형을 조사한 결과 경기도 북부와 강원도에는 주로 연천형, 충청도, 전라도 및 경상도에는 보령형이 주로 존재하는 것으로 밝혀졌으며 Gilliam, Karp, Kato, Kawasaki, Kuroki 및 Shimokoshi 등의 혈청형 중 Kuroki는 보령형과, Kawasaki는 연천형과 유사한 것으로 알려졌다 [2]. *O. tsutsugamushi*는 *Rickettsiaceae*과에 속하며 과거에는 *Rickettsiae* 속에 포함되었으나 그 생물학적 특성과 ribosomal RNA에 의한 계통 분류 상 새로운 속인 *Orientia*로 분류되고 있다 [17]. 1993년 가을에 전라도 지역에서 채집된 등줄쥐의 24%가 *O. tsutsugamushi*에 항체양성이었고 약 9%의 등줄쥐 혈액에서 주 표면항원인 56kDa 유전자가 중합효소연쇄반응으로 중합효소연쇄반응법도 기존의 혈청학적 검사법들과 같이 쯤쯤가무시병의 혈청역학적 조사에 유용하게 사용될 수 있음이 보고되었다 [15]. 국내에서 발생하는 쯤쯤가무시병은 기존의 혈청역학적 조사 [2,3,5,8,12,14,16] 결과 일본과는 달리 남자보다 여자에서 호발하는 것으로 보고되고 있으며 본 연구에서도 여자에서 많이 발생하는 것으로 조사되어 우리나라에서는 여자가 쯤쯤가무시병의 발병위험도가 높은 것이 확실하다고 하겠다. 연중 주 발생시기는 10월에서 11월로 전체 환자의 86%를 차지하였으며 이러한 양상은 기존의 보고에서도 매년 동일한 발생양상을 나타내었고 환자의 주 연령층은 50~70대로 농촌 인구의 고령화와 밀접한 연관성을 보였다.

발진열 항체양성자는 쯤쯤가무시병과는 달리 남자가 여자보다 1.9배 많았으며 1988년 이후 보

고된 자료들에서도 남자가 여자에 비해 1.4~2.2배 많은 것으로 조사되어 [3,12,14,16] 발진열의 경우에는 남자가 발병위험도가 높다고 하겠다. 연령별 분포에서는 쯤쯤가무시병과 유사하게 고령층에서 주로 발생하였으며 이는 기존의 보고와 동일한 양상이었다. 발진열의 유행시기는 본 연구에서는 특이하게 어느 계절에 집중되지 않고 년 중 지속적인 발생양상을 보였으나 발진열의 유행시기는 조사 연도에 따라 변동이 심하여 어느 해에는 가을철에 집중되었다가 그 다음 해에는 년 중 지속적으로 발생하였다. 이러한 변동은 매개체인 쥐벼룩과 보균동물인 쥐의 생태변화에 기인하는 것으로 추정되나 이에 대한 국내 자료는 확인할 수 없었다.

국내 렙토스피라병은 가을철에 특히 수해지역에서 유행하는 것으로 알려져 있다. 렙토스피라병은 1987년 219명의 항체양성자가 보고된 이후 지속적으로 감소하여 본 연구에서는 12명의 양성자만이 확인되었다. 본 연구에서 특이한 점으로는 여성에서 더 많은 양성자가 발견되었는데 현재 까지 조사된 보고에서는 국내에서는 거의 매년 남성 양성자가 많았다. 렙토스피라병의 감소 원인에 대하여는 여러 가설이 제기되고 있으나 아직까지 검증된 정설은 없는 실정이다.

신증후출혈열 환자는 주로 늦은 봄에서 초여름사이와 늦가을에서 초겨울사이의 건조한 시기에 발생하며 20대에서 50대 사이의 남자에서 호발하는 것으로 알려져 왔다. 본 연구에서도 20대에서 50대 사이가 약 78%를 차지하였으며 남자에게서 2.6배정도 양성률이 높게 관찰되었다. 계절에 따른 환자 분포에서는 1951년부터 1991년 사이에 발생한 누적환자 수를 월별로 표시한 이들의 [12] 연구 결과와 비교시 늦가을에서 초겨울사이 건조기의 호발 양상은 20년이 지난 현재에도 동일한 양상으로 관찰되나 늦은 봄에서 초여름사이의 호발양상은 뚜렷하지 않음을 알 수 있었으며 이러한 양상은 최근 수년간 지속적으로 관찰되고 있다.

본 연구대상인 리케치아병, 렙토스피라병, 라임병 및 신증후출혈열 등의 인수공통전염병은 매개체 및 숙주동물 특히 국내에서 야서 채집시 약 90%를 점하는 등줄쥐와 높은 연관성을 갖고 있으며 이들 질환의 역학적 양상의 변화는 등줄쥐의 생태변화와 밀접하게 연계되어 있다. 그러나 국내에서 들쥐 및 진드기 등의 매개체에 대한 자

료는 매우 한정되어 있어 환자에 대한 역학적 자료의 분석에 많은 제약이 되고 있다. 따라서 급성 열성질환에 대한 지속적인 혈청역학적 조사와 더불어 생태변화에 대한 기본적이고 체계적인 연구가 시급하다고 사료된다.

결 론

1996년 우리나라에서 발생했던 급성열성질환의 전반적인 혈청역학적 양상의 분석을 위하여 고려대학교 의과대학 미생물학교실, 바이러스병 연구소에 검사 의뢰된 환자혈청 2,423건의 쯤쯤가무시병, 발진열, 신증후출혈열, 라임병 및 렙토스피라병에 대한 항체를 조사하였다.

1. *O. tsutsugamushi*에 대한 항체양성율은 7.9%이었으며 여자가 남자보다 1.7배 많았고 고령층에서 주로 가을철에 집중되어 있었다.

2. *Rickettsia. typhi*에 대한 항체양성율은 8.0%이었으며 남자가 여자보다 1.9배 많았고 고령층에서 년 중 유사한 비율로 발생하였다.

3. 렙토스피라 항체양성율은 0.5%로 매우 낮았으며 라임병에 대한 항체양성자는 관찰되지 않았다.

4. 신증후출혈열 항체양성율은 13.4%이었으며 남자가 여자보다 2.6배 많았고 20세 이상의 활동 연령층에서 주로 늦가을에 집중되어 있었다.

이상의 우리나라에서 1996년에 발생한 급성열성질환의 혈청역학적 연구결과 최근 수년간에는 특이할 만한 역학적 양상의 변화는 발생하지 않은 것으로 추정되었다.

참 고 문 헌

1. 박경희: 라임병. 1994 대한감염학회 추계학술대회. 대한감염학회지 **26(4)**: 415-416, 1994.
2. 장우현: 한국의 쯤쯤가무시병. 서흥출판사, 1994.
3. Baek, Luck J, Song, Jin W, Lee, Ho W: Serologic diagnosis of acute febrile hemorrhagic disease patients in Korea, 1988. *J Kor Soc Virology* **19(2)**: 117-125, 1989.
4. Chang WH, Choi MS, Park KH, Lee WK, Kim SY, Choi IH, Choe KW, Woo JH, Song YW, Choi DH, Lee JH, Kim WY, Kee JI, Park YS, Kang SK, Park SK, Yoon SY, Kim

- JW, Chung SS, Kim SY:** Seroepidemiological study of Leptospirosis in Korea, 1987. *Korean J Infec Dis* **20(3)**: 179-186, 1988.
5. **Chang, Woo H, Kim IS, Choi MS, Han MJ, Seung SY, Park KH, Kim IJ, Kee SH:** Seroepidemiological survey of Scrub typhus in Korea. 1993. *Korean J Infec Dis* **26(2)**: 181-188, 1994.
6. **Chang, Woo H:** Seroepidemiological survey of tsutsugamushi disease and murine typhus in Korea. The 15 international Symposium on Rickettsial Disease. Seoul, Korea. February, 11, 1988.
7. **Cho, Min K, Baek SB, Oh HB, Song C:** Bacteriological studies on Leptospirosis in Korea. *Korean Journal of Epidermiology* **6(1)**: 16-35, 1984.
8. **Choi MS, Chang WJ, Park SK, Huh MS, Kim HR, Han TH, Kim IS:** Seroepidemiological survey of scrub typhus in Korea, 1995-1996. *J Korean Soc Microbiol* **32(2)**: 219-225, 1997.
9. **Chung, Hee Y:** Historical review of rickettsiosis in Korea. The 15 international Symposium on Rickettsial Disease. Seoul, Korea. February, 11, 1988.
10. **Faine S:** Guidelines for the Control of Leptospirosis; WHO Geneva 1982.
11. **Lee, Ho W, Lee, Pyung W:** Korean hemorrhagic fever I. Demonstration of causative antigen and antibodies. *The Korean Journal of Internal Medicine* **19**: 371-383, 1976.
12. **Lee, Ho W, Won, Choong H, Song, Jin W, Baek, Luck J:** Seroepidemiological study of acute hemorrhagic diseases in Korea, 1989. *J Kor Soc Virology* **21(2)**: 183-192, 1991.
13. **Lee, Jung S, Ahn Curie, Oh, Young H, Kim, Suhng G, Choi, Kang W, Lee, Mun H, Chi, Je G, Kim, Yong I, Sul, Dong S, Park, Jeung M, Park, Yong H:** Clinical studies on Leptospirosis in Korea. *J Korean Med Assoc* **29(5)**: 537-547, 1986.
14. **Lee, Kwang L, Baek, Luck J, Song, Ki J, Woo, Young D, Lee, Yong J, Lee, Ho W:** Seroepidemiologic study of Hemorrhagic fever with renal syndrome, Scrub typhus, Murine typhus, spotted fever and Leptospirosis in Korea, 1991. *Korea University Medical Journal* **31(1)**: 73-88, 1994.
15. **Song HJ, Seong SY, Huh MS, Park SG, Jang WJ, Kee SH, Kim KH, Kim SC, Choi MS, Kim IS, Chang WH:** Molecular and serologic survey of Orientia tsutsugamushi infection among field rodents in southern Cholla Province, Korea. *Am J Trop Med Hyg* **58**: 513-518, 1998.
16. **Song, Jin W, Baek, Luck J, Kim, Sang H, Kim, Se H, Lee, Yong J, Song, Ki J:** Seroepidemiological analysis of acute febrile illness during 1994-1995 in Korea. *Korean J Infec Dis* **30(4)**: 385-391, 1998.
17. **Tamura A, Ohashi N, Urakami H, Miyamura S:** Classification of *Rickettsia tsutsugamushi* in a new genus *Orientia* gen. nov. as *Orientia tsutsugamushi* comb. nov. *Int J Bacteriol* **45**: 589-591, 1995.