

지카바이러스 감염: 소아감염 전문가로서의 관점

윤기욱

서울대학교 의과대학 소아과학교실

Zika Virus Infection: Perspectives as a Specialist of Pediatric Infectious Diseases

Ki Wook Yun

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

The Zika virus, a *flavivirus* related to dengue and Japanese encephalitis was discovered in the Zika forest in Uganda, 1947. Since Zika virus was first reported in Brazil in May 2015, infections have occurred in at least 40 countries, especially in the Americas. Zika virus infection usually is asymptomatic or causes mild illness, but may be related to severe clinical manifestations, particularly microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Although the possibility of autochthonous Zika virus transmission in South Korea is low, the imported cases and Zika virus-transmitting mosquito should be adequately monitored and promptly managed. In addition, enhancing preparedness for Zika virus infection are needed.

Key Words: Zika virus, Mosquito, Congenital infection, Microcephaly, Guillain-Barré syndrome

서론

2016년 2월 1일, 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 최근 브라질을 비롯한 중남미 지역에서 증가하고 있는 지카바이러스(Zika virus) 감염과 소두증(microcephaly) 등의 신경학적 합병증 발생을 세계공중보건 비상사태(a public health emergency of international concern)로 공표하였다¹⁾. 이로써 2015년 5월부터 시작된 브라질에서의 지카바이러스 유행이 전 세계적인 위기로 인식되고, 특히 산부인과와 소아청소년과 의사들의 높은 관심을 받기 시작했다. 더욱이 우리나라에서는 작년에 중동호흡기증후군(Middle East Respiratory Syndrome, MERS)

이 유행하여 일반 국민들도 신종 감염병의 국내 유입에 대한 우려가 매우 높은 실정이다. 온라인과 언론의 검증되지 않은 정보들은 과도한 불안을 야기하며, 반대로 적절히 준비되지 않은 상태에서 신종 감염병이 발생하면 매우 심각한 사회 혼란을 초래할 수 있다. 2016년 3월 22일 국내 첫 지카바이러스 감염증 해외 유입 사례가 발생한 바, 이 신종 감염병에 대한 정확한 정보 및 이를 토대로 한 의료인 및 일반 국민의 철저한 준비가 시급하다.

이에, 현재 전세계적으로 가장 중요한 보건학적 이슈인 지카바이러스 감염과 관련하여 지금까지의 보고와 연구 결과들을 정리함으로써 향후 환자 및 보호자, 임신부들에게 올바른 정보를 제공하고 감염자를 적절하게 관리하고 치료하는데 도움을 주고자 한다.

접수: 2016년 3월 14일

수정: 2016년 3월 23일

승인: 2016년 3월 24일

책임저자: 윤기욱

서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02)2072-4909, Fax: 02)743-3455

E-mail: pedwilly@gmail.com

본론

1. 역학적 특징

지카바이러스는 10 kb 가량의 뉴클레오타이드로 이루

어진 단일 가닥의 RNA 바이러스로서, 혈청형은 한 가지이 나 계통학적으로는 아프리카계(African lineage)와 아시아 계(Asian lineage)로 나뉜다. 2000년대에 들어 주로 남태평양의 섬들과 중남미에서 유행하고 있는 바이러스는 모두 아시아계로 알려져 있다²⁾. 분류학적으로는 *flavivirus* 계열의 바이러스로서, 뎅기바이러스(dengue virus)와 일본뇌염바이러스(Japanese encephalitis virus)가 같은 계열에 속한다. *Flavivirus*는 절지동물에 의해 매개되어 척추동물로 전파되는 Arbovirus로서, 지카바이러스, 뎅기바이러스, 일본뇌염바이러스 등은 특히 모기를 통해 감염이 매개된다. 우리나라에서 유행하는 일본뇌염바이러스는 그 중에서도 작은빨간집(*Culex* spp.) 모기가 주요 매개종이며, 지카바이러스와 뎅기바이러스는 숲모기(*Aedes* spp.)에 의해 전파된다^{3,4)}.

숲모기에도 여러 종류가 있으나 현재 지카바이러스와 뎅기바이러스는 공통적으로 이집트숲모기(*Aedes aegypti*)에 의해 주로 전파되고 있고, 아프리카숲모기(*Aedes africanus*)와 노랑머리숲모기(*Aedes luteocephalus*) 등에서도 지카바이러스가 검출된 바 있는데, 국내는 물론 미국과 유럽에서도 광범위하게 서식하는 흰줄숲모기(*Aedes albopictus*)에 의해서도 전파가 가능할 것으로 추정된다⁵⁾. 숲모기는 열대 및 아열대 지역에 광범위하게 서식하며, 주로 고여있는 물에 유충을 낳음으로써 활발히 번식한다. 이전에는 주로 숲에서 서식했으나 현재는 도시에서도 완벽히 적응하여 페타이어 더미에 고인 물이나 수조 등에 유충을 낳는다. 중간 숙주는 아직까지 원숭이만 알려져 있으나, 소, 염소, 개, 새 등 다양한 동물들도 우연히 감염될 수 있다. 이러한 중간 숙주가 얼마나 더 있고 유행에 어떤 역할을 하는지에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바가 없다⁶⁾.

지카바이러스가 숲모기 안에 들어오면 약 10일간 바이러스의 양이 급격히 감소하는데 이를 외잠복기(extrinsic incubation period)라고 한다. 이 시기를 지난 후 다시 모기 내에서 바이러스의 증식이 이루어지면서 약 20-60일 동안 고농도의 바이러스혈증이 유지되고, 이러한 상태의 모기에게 물리게 되면 인체 감염이 이루어진다⁷⁾. 인체 감염 시에는 바이러스혈증의 정도가 비교적 낮고 짧기 때문에 감염된 사람의 혈액을 모기가 흡입한 후 다시 다른 사람을 물어 지카바이러스를 전파시키는 것은 비효율적일 것으로 생각되나, 현재로서는 중간 숙주의 역할이 불분명하기 때문에 사람-모기-사람 간 전파가 주요 전파 경로로 간주되고 있다^{8,9)}.

기본적으로 지카바이러스는 모기에 의해 전파가 매개되지만, 최근 연구 결과 태아에 선천감염을 유발할 수 있고,

분만 시 감염도 가능하다고 알려졌다. 또한 수혈 및 성접촉으로도 감염이 가능하다¹⁰⁻¹³⁾. 한편, 모유와 침 분비물에서도 바이러스가 높은 농도로 검출되나, 이로 인한 지카바이러스 감염례는 아직 보고된 바 없다. WHO에서는 모유로 인한 지카바이러스 감염의 위험보다는 모유 수유의 이득이 훨씬 크다고 판단하여, 지카바이러스에 감염된 산모들에서도 모유 수유를 중지하지 말도록 권고하고 있다¹⁴⁾.

2. 임상적 특징

모기에 물려 지카바이러스에 감염되면 2-14일의 잠복기를 지나 반점-구진성 발진, 발열, 관절통, 결막염, 근육통, 두통 등이 발생할 수 있다. 이러한 증상은 대개 심하지 않으며, 일주일 이내로 지속되고, 특별한 치료 없이도 완전히 낮게 된다. 임상 증상의 발현은 약 20%에서만 나타나는 것으로 알려져 있으나, 이는 2007년의 마이크로네시아(Micronesia)의 유행 당시 지카바이러스 감염의 혈청학적 증거를 바탕으로 계산된 수치로¹⁵⁾, 현재 브라질에서의 대유행과 같이 역학적 요인이나 환경이 다르다면 차이가 있을 수 있다. 게다가 지카바이러스의 혈청 검사가 뎅기바이러스와 교차반응을 보이므로, 이전에 혈청학적 검사로 지카바이러스 감염으로 진단된 경우 중 상당례가 위양성이었을 가능성이 있어 실제로는 좀 더 높은 비율로 증상이 발현될 것으로 생각된다³⁾.

지카바이러스 감염증은 보통 뎅기열보다 중증도가 낮은 질환으로 인식되어 왔고 실제로도 대부분은 경미한 급성 발진성/열성 질환의 임상상을 보인다. 이 질환이 처음 전세계적인 관심을 받게 된 것은 2013년의 프랑스령 폴리네시아(French Polynesia)에서의 대유행 시 길랑바레 증후군(Guillain-Barré syndrome)과의 연관성이 제기되면서부터이다¹⁶⁾. 중남미의 여러 지카바이러스 유행국들에서도 길랑바레 증후군 발생이 증가하였다고 보고하고 있으며, 최근 프랑스령 폴리네시아 유행 시의 환자들을 대상으로 한 환자-대조군 연구가 발표되면서 그 인과 관계가 어느 정도 인정받고 있는 실정이다¹⁷⁾. 또한 지카바이러스 감염 후 청력 이상 및 급성 척수염 발생례도 보고되어, 선천 감염 시 소두증을 비롯한 뇌 기형 발생과 관련하여 지카바이러스가 신경조직 친화성을 갖는다는 기존 가설이 설득력을 얻고 있다^{18,19)}.

3. 진단

지카바이러스 감염증의 진단은 역학적 위험요인, 즉 2

주 이내에 지카바이러스 감염증 발생국가로의 여행력 또는 거주력이 있으면서 발열 또는 발진 등의 임상 증상이 있는 경우에, 급성기 혈액에서 역전사중합효소연쇄반응(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)을 통해 바이러스의 RNA를 검출해 내거나 특이 IgM 또는 중화항체(neutralizing antibody)를 확인하면 가능하다¹⁴⁾. 항체 측정은 뎅기바이러스, 일본뇌염바이러스 등 다른 flavivirus와 교차반응을 나타낼 수 있기 때문에 RT-PCR을 통한 유전자 검사가 더 선호되며, 증상 발현 7일 이내의 혈청으로 검사할 것을 권고한다. 5-7일 이후에는 바이러스혈증이 급격히 감소하여 RT-PCR 검사에서 위음성이 나올 수 있으므로, 혈청학적 검사로 항체를 측정하도록 추천한다²⁰⁾.

지카바이러스 특이 IgM은 증상 발현 4-7일 후부터 검출이 가능하며 2-12주간 지속된다. IgM 측정은 민감도와 특이도가 충분히 높지만 앞서 언급한 대로 다른 flavivirus와 교차반응을 일으킬 수 있으므로 중화항체를 측정하여 이를 보완한다. 그러나 중화항체도 이전에 flavivirus에 대한 백신(예, 황열 백신, 일본뇌염 백신)을 투여 받았거나 flavivirus에 속하는 바이러스에 의한 2차 감염 시에는 역시 교차반응을 일으킬 수 있다. 따라서 지카바이러스 중화항체 검사 시 해당 지역에서 유행하는 다른 flavivirus도 같이 검사하여 그 차이가 4배 이상일 때 지카바이러스 감염으로 진단하게 된다²⁰⁾.

마이크로네시아의 초기 혈청학적 연구에서 지카바이러스 IgM 및 중화항체의 교차반응은 뎅기바이러스에서 가장 높았고 일본뇌염바이러스에서는 매우 낮았다⁹⁾. 현재 대유행이 진행되고 있는 남태평양과 중남미에서는 뎅기바이러스가 같이 유행을 하고 있으므로, 현재 지카바이러스 진단을 위한 지침에서는 뎅기바이러스의 항체를 같이 측정토록 한다¹⁴⁾. 그러나 이론적으로 일본뇌염바이러스에 대한 중화항체와도 교차반응을 보일 수 있으므로, 산발적으로 일본뇌염바이러스 감염례가 발생하고 대부분의 소아청소년들이 일본뇌염바이러스에 대한 예방접종을 받는 국내에서 지카바이러스 감염례가 발생한다면 일본뇌염바이러스에 대한 항체도 같이 측정이 되어야 할 것이다.

한편, 혈액보다 침이나 소변에서 바이러스가 더 잘 검출된다는 연구 결과도 있어 향후에 특히 혈액 샘플을 얻기 힘든 영아 및 소아에서 이러한 검체들을 이용한 방법을 지카바이러스 감염증 진단의 보조 수단으로 고려할 수 있을 것이다^{21,22)}. 상용화된 지카바이러스 진단 키트는 전세계적으로 아직 없으며, 2016년 3월 22일 현재, 국내에서는 시/도 보건환경연구원 및 질병관리본부 국립보건연구원에서

혈청 RT-PCR 검사를 통해서만 지카바이러스 감염증을 확진할 수 있다. 지카바이러스 감염증은 현재 4군 법정전염병으로 지정되어 있으며, 환자 및 의사환자는 관할보건소로 신고해야 한다.

4. 치료 및 예방

항바이러스제 등 특이 치료제는 없으며, 충분히 휴식을 취하고 수분을 섭취하면 대부분 1주 이내에 회복된다. 최근 지카바이러스와 관련하여 발생한 것으로 추정되는 길랑바레 증후군 환자들에서는 대부분 정맥용 면역글로블린 치료를 했었고 예후는 비교적 양호하였다¹⁸⁾.

뎅기바이러스 백신은 최근 필리핀과 멕시코, 브라질에서 허가 되었으나 지카바이러스 백신은 이제 막 개발을 위한 연구가 시작되었으며, 실제 임상에서 사용되기 위해서는 수년이 소요될 것으로 전망된다²³⁾. 따라서, 지카바이러스 감염에 대해서는 모기로부터 바이러스가 전파되지 않도록 예방하는 것이 최선이다. 창문 가림막, 방충망, 모기장 등을 설치하고 긴 소매, 긴 바지를 입어서 모기에게 노출되는 것을 최소화 하는 것이 가장 중요하다. 수조를 주기적으로 청소하고 물 웅덩이를 제거하는 등 유충이 자랄 수 있는 주변 환경을 정리하는 것도 필요하다. 다양한 화학 약품들이 모기약, 살충제, 기피제 등의 형태로 유충과 성체 모기를 퇴치하기 위해 사용되는데, 대부분의 곤충 성장 조절제나 유기화합물들은 포유류에 독성이 극히 낮은 것으로 알려져 있다. *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti)와 같은 특정 세균에서 생산되는 독소나 Wolbachia와 같은 내부 공생자, 유전학적으로 처리된 모기들을 이용해서 바이러스 매개 모기 또는 그 유충의 개수를 줄이려는 노력이 계속되고 있다⁶⁾.

일반적으로 사람 간 접촉 전파는 이루어지지 않으므로 환자 격리가 필요하지는 않지만, 성접촉과 수혈로도 지카바이러스의 전파가 가능하므로 유행지역에서 돌아온 후 무증상이더라도 2개월간 콘돔을 사용하고(남성) 1개월간 헌혈을 금지하며, 감염증상이 있거나 진단받은 경우에는 완치 후 6개월간 콘돔을 사용하고(남성) 같은 기간 헌혈을 금지하도록 권고하고 있다³⁾.

5. 지카바이러스의 유행 양상

1947년 우간다의 지카숲(Zika forest)에서 처음으로 바이러스가 발견된 이후²⁴⁾, 1980년대 초반까지 아시아와 아프리카에서 산발적인 인체 감염례가 있었고, 후향적인 혈

청학적 연구를 통해 이 지역들에서는 이미 지카바이러스 감염이 풍토병으로 자리잡고 있음을 확인하였다⁷⁾. 그러던 중 2007년 4월에 마이크로네시아에 속하는 Yap 섬에서 처음으로 아프리카와 아시아 이외의 지역에서 지카바이러스 감염이 발생하였다. RT-PCR과 항체 검사를 이용한 엄격한 진단 기준을 적용하여 4개월 간의 유행기간 동안 49명의 확진자와 59명의 추정감염자를 확인하였고, 이들의 임상적 특징을 분석하였다. 또한 혈청학적 연구를 통해서 이 지역 인구의 약 3/4이 감염되었음을 보고하였다¹⁵⁾.

그 후 2013년에는 역시 남태평양 지역에 위치한 프랑스령 폴리네시아에서 지카바이러스의 대규모 유행이 발생하였으며, 10주 간의 유행 기간 동안 294례의 확진자를 보고하였다²⁵⁾. 특히 이 유행 기간 동안에는 지카바이러스의 주산기 감염을 확인하였고¹¹⁾, 길랑바레 증후군이 평년의 20배 발생하여 그 연관성이 처음 제기되었다¹⁶⁾. 연이어 2014년에는 마찬가지로 남태평양의 섬나라인 뉴칼레도니아와 Cook 섬에서, 그리고 2015년에는 드디어 남미의 칠레에 해당하는 Easter 섬에서 유행이 발생한 후 중남미로 전파되어 브라질에서 2015년 5월에 첫 지카바이러스 인체 감염례가 확인되었다. 현재는 브라질 동북부 지역을 중심으로 대규모 유행이 진행되고 있으며, 중남미 전역에서 지카바이러스 발생이 보고되고 있다. 2016년 3월까지 브라질에서만 50-150만명, 콜롬비아에서는 4만명 이상이 감염된 것으로 추정하고 있다²⁶⁾. 2016년 3월 21일 현재 총 42개국이 최근 2개월 이내에 환자가 발생하여 여행 위험국으로 지정 되었으며, 주로 중남미에 집중되어 있고(33개국) 아시아에서는 태국과 필리핀이 포함되어 있다²⁷⁾.

6. 소두증과의 연관성

지카바이러스와 소두증의 연관성을 처음으로 제기한 사람은 브라질의 한 산부인과 의사이다. 뇌 내 석회화와 대뇌피질의 저형성을 동반하는 비전형적인 양상의 선천성 뇌 기형을 가진 태아 초음파 소견을 반복적으로 경험하면서 이를 보진 당국에 보고하였고, 2015년 11월 관계 당국은 이것을 국가적인 위협으로 선포하였다. 이어서 2015년 12월 범미보건기구(Pan American Health Organization, PAHO)는 처음으로 지카바이러스와 신경계 합병증 또는 선천성 기형과의 관련성을 경고하였다^{28,29)}. 2016년 2월 1일에는 WHO에서도 그 관련성 및 위험성을 인정하여 세계공중보건 비상사태로 선포하기에 이르렀고, 3월 8일 제 2차 긴급위원회에서도 이러한 위기상황 선언을 유지키로 하였다²⁶⁾.

브라질에서의 소두증 발생은 대부분 동북부 지역에 집중되어 있으며, 보고례는 평년의 약 20배로 증가하여 2015년 10월 22일부터 2016년 3월 5일까지 6,158례의 소두증 또는 선천성 뇌 기형이 보고되었고 이 중 157명이 사망하였다. 지금까지 1,927례에서 추가적인 검사가 이루어진 바, 745례(38.7%)에서 지카바이러스가 확인되었다. 최근 프랑스령 폴리네시아의 후향적 연구에서도 지카바이러스 유행기간 동안 신생아 뇌 기형의 발생이 평년(0-2례)에 비해 증가했음(19례; 이 중 8례에서 지카바이러스를 실험실적으로 확인)을 보고하였다²⁶⁾.

이와 같은 시공간적인 연관성에 더하여, 최근 소두증을 가진 신생아 및 태아의 뇌와 양수, 태반에서 지카바이러스의 존재가 확인되면서 그 인과관계에 더욱 힘이 실리고 있다^{10,30,31)}. 지카바이러스 선천감염이 확인된 태아 및 신생아에서는 소두증뿐만 아니라 다양한 뇌 기형 및 눈, 특히 망막의 이상도 보고되고 있다^{32,33)}. 그러나 이러한 인과관계가 확실히 증명되기 위해서는 앞으로 수개월이 더 소요될 것으로 전망되며, 현재 브라질과 콜롬비아에서 지카바이러스 선천감염이 의심되는 신생아들의 전향적 코호트가 구성되어 연구 중이다²⁹⁾.

한편, 최근 임신 중 지카바이러스 감염이 의심되는 산모들의 코호트연구 결과들이 발표되었는데, 유행 지역을 여행하고 돌아온 미국민 임신부 중 임신 초기에 지카바이러스에 감염된 것으로 생각되는 6명의 임신부 중 2명은 임신 초기에 유산을, 2명은 선천성 뇌 기형을 확인한 후 임신 중절을 했고, 1명은 심한 소두증과 뇌 기형을 동반한 아이를 출산하였다³⁴⁾. 브라질의 리우데자네이루에서는 지카바이러스에 감염된 88명의 임신부를 전향적으로 연구한 바, 태아 초음파를 시행한 42명 중 12명(29%)에서 뇌 이상 소견을 발견할 수 있었다³⁵⁾. 그러나 남태평양과 중남미의 다른 나라에서는 소두증의 발생 보고가 아직 없으며, 특히 브라질과 인접한 콜롬비아에서는 지난 10월부터 40,000례 이상의 지카바이러스 감염례가 보고 되었고 이 중 5,000례 이상이 임신부에게서 진단되었으나 아직 소두증을 가진 태아 및 신생아의 보고는 없다²⁶⁾.

따라서 브라질에 어떤 특별한 인자가 작용하여 이렇게 소두증의 발생이 증가하였는지에 대한 관심이 집중되고 있다. 그 중 소두증의 모호한 진단기준과 최근 지카바이러스와의 연관성에 대한 우려로 인지효과(awareness effect)가 작용하여 그 발생 빈도가 너무 지나치게 보고되고 있다는 견해가 있다³⁶⁾. 실제로 예년에 브라질 보건 당국에 보고된 소두증의 진단 기준은 재태주수와 성별을 고려하여 3 표준편차 이상인 경우로 정의하였고, 이는 WHO의 연구

에 의하면 30.3-30.7 cm의 두위에 해당하지만, 최근의 지카바이러스 유행 시 사용하고 있는 소두증의 기준은 2015년 말까지는 33 cm 이하, 그 이후로는 32 cm 이하를 사용하다가 최근에는 WHO의 정의에 따라 성별과 재태주수를 기준으로 2 표준편차 미만으로 정의하고 있다^{26,29)}. 따라서 적어도 2015년 말부터 2016년 초까지의 소두증 보고례는 상당히 과장되었을 가능성이 있다.

한편 뎅기바이러스와 지카바이러스의 중복 또는 순차 감염도 주목 받고 있는데, 소두증은 물론 길랑바레 증후군의 발생이 증가된 프랑스령 폴리네시아와 브라질에서 지카바이러스 유행 시기에 뎅기바이러스 유행이 함께 있었고, 뎅기바이러스도 1차 감염 시보다는 다른 혈청형에 의한 2차 감염 시에 더욱 심한 양상의 질병이 발생하는 것으로 미루어, 지카바이러스와 유사한 항원성을 보일 것으로 추정되는 뎅기바이러스의 역할이 상당히 주목된다³⁷⁾. 그러나 최근 프랑스령 폴리네시아의 지카바이러스 관련 길랑바레 증후군에 대한 환자대조군 연구에서는, 뎅기바이러스 감염에 의한 영향은 없었던 것으로 보고하였다¹⁷⁾.

일각에서는 모기 퇴치를 위해 사용된 살충제가 브라질에서 유독 선천성 기형이 늘어나게 된 원인이라는 주장도 제기되었다. Pyroproxifen이라는 독소를 포함하는 살충제가 브라질 동북부 지역에서 2014년 중반까지 40여년간 사용되었는데, 해당 성분은 모기 유충이 성체로 성장하는 것을 저해하는 작용을 하므로, 태아에도 비슷한 영향을 끼쳤을 수 있다는 견해이다. WHO에서는 최근 이러한 가능성을 공식적으로 부인하였으나, 관련 연구가 더 진행되어야 할 것으로 생각된다^{38,39)}.

7. 소아청소년과 영역에서의 지카바이러스 감염

아직 체계적으로 연구된 바는 없지만 소아청소년에서의 발생례는 성인에 비해 상대적으로 많지 않고, 성인에서의 일반적인 증상 및 경과와 크게 다르지 않은 것으로 생각된다¹⁴⁾. 따라서, 지카바이러스 감염이 의심되는 소아청소년 환자가 국내에서 발생한 경우 그 진단 및 치료 과정에 있어서는 앞서 언급한 일반적인 지침을 따른다.

주산기 감염도 가능하므로 산모가 출산 2주 이내에 지카바이러스 유행지역을 다녀온 후 태어난 신생아에서 발열, 발진, 결막염, 관절통 중 2개 이상의 증상이 있을 때에는 지카바이러스의 급성 주산기 감염증 의심 하에 검사를 시행한다. 증상이 시작된 지 7일 이내의 신생아에서는 혈청과 뇌척수액(다른 목적으로 채취된 경우)에서 RT-PCR을 시행하며, 여기서 지카바이러스 RNA가 검출되지 않고

증상이 시작된 지 4일 이상이 경과되었을 때에는 지카바이러스와 뎅기바이러스의 IgM 및 중화항체를 측정한다¹⁴⁾.

소아청소년과 영역에서 더욱 중요한 문제는 지카바이러스 선천감염 시 소두증을 비롯한 뇌 기형의 발생이 우려된다는 점이다. 따라서 임신부가 유행지역으로 여행하는 것을 자제시키고, 지카바이러스 감염이 의심되는 산모로부터 출생한 신생아 및 영아에서 선천감염의 진단 및 처치를 위해서는 최근 대한소아과학회와 대한소아감염학회로부터 배포된 '지카바이러스 관련 소아청소년 진료지침(제 2.0판, 2016. 2. 23.)'을 따르도록 한다(Tables 1, 2, Fig. 1).

8. 전망

남태평양의 섬 지역으로부터 브라질로 지카바이러스가 전파된 경로로서 2014년 브라질에서 열린 월드컵이나 세계카누경기가 거론되고 있다. 이러한 대규모 국제 행사를 통해 유행지역으로부터 바이러스혈증 상태인 사람들이나 휴면기 상태인 숲모기의 유충이 대거 유입되었고, 브라질에 풍부하게 서식하는 이집트숲모기에 의해 지카바이러스가 정착된 것이라는 추측이다³⁷⁾. 또한 일부 전문가들은 사

Table 1. Recommended Laboratory Testing for Neonates and Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection

Indications	Neonate or infant with microcephaly or intracranial calcifications born to a woman who traveled to or resided in an area with Zika virus transmission while she was pregnant
	Neonate or infant born to a mother with a positive or inconclusive test result for Zika virus infection
Testing	In serum* or CSF [†]
	-RT-PCR for Zika virus RNA
	-IgM and neutralizing antibodies for Zika virus and dengue virus
	Consider histopathologic evaluation of the placenta and umbilical cord
Diagnosis	-Zika virus immunohistochemical staining on fixed tissue
	-Zika virus RT-PCR on fixed and frozen tissue
	Detectable Zika virus RNA, or Zika virus antigen in any clinical sample
	Positive Zika virus IgM with confirmatory neutralizing antibody titers that are ≥4-fold higher than dengue virus neutralizing antibody titers in serum or CSF
	-Testing would be considered inconclusive if Zika virus neutralizing antibody titers are <4-fold higher than dengue virus neutralizing antibody titers.

*The initial sample should be collected either from the umbilical cord or directly from the infant within 2 days of birth, if possible.

[†]If cerebrospinal fluid is obtained for other studies.

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; RT-PCR, reverse transcription-polymerase chain reaction.

Table 2. Recommended Clinical Evaluation and Long-term Follow-up for Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection

Clinical evaluation	1. Comprehensive physical examination, including careful measurement of occipitofrontal circumference, length, weight, and assessment of gestational age.
	2. Evaluation for neurologic abnormalities, dysmorphic features, splenomegaly, hepatomegaly, and rash or other skin lesions.
	3. Cranial ultrasound.
	4. Evaluation of hearing and vision, either before discharge from the hospital or within 1 month after birth.
	5. For infants with microcephaly* or intracranial calcifications, additional evaluation includes the following:
	-Complete blood count with platelet count and liver function and enzyme tests.
	-Testing for other congenital infections such as syphilis, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus infection, lymphocytic choriomeningitis virus infection, and herpes simplex virus infections.
	- Consultation with a pediatric infectious disease specialist to determine appropriate brain imaging and additional evaluation.
Long-term follow-up	1. Consider conducting additional hearing screen at age 6 months.
	2. Refer any child with developmental delay for an audiological evaluation.
	3. Ensure that appropriate follow-up of abnormal newborn hearing screening has occurred.
	4. Carefully evaluate occipitofrontal circumference and developmental characteristics and milestones throughout the first year of life.

*Microcephaly is defined as occipitofrontal circumference less than the third percentile, based on WHO growth curves for sex, age, and gestational age at birth. For a diagnosis of microcephaly to be made, the occipitofrontal circumference should be disproportionately small in comparison with the length of the infant and not explained by other etiologies.

If an infant's occipitofrontal circumference is equal to or greater than the third percentile but is notably disproportionate to the length of the infant, or if the infant has deficits that are related to the central nervous system, additional evaluation for Zika virus infection might be considered.

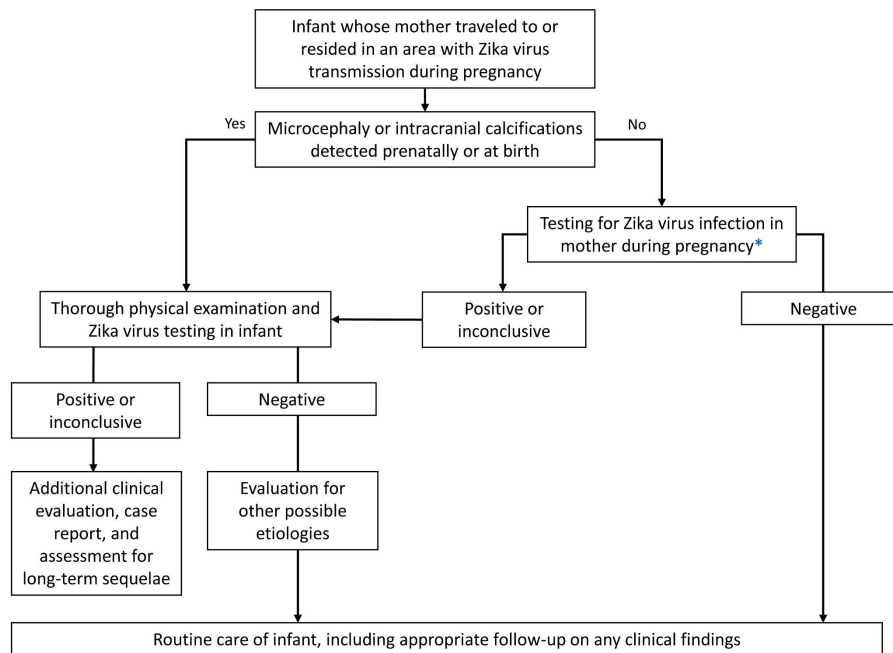


Fig. 1. Guidelines for the evaluation and testing of neonates and infants with possible congenital Zika virus infection. *Follow the recommendations of Korean Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.go.kr>) for Zika virus testing in mother who traveled to or resided in an area with Zika virus transmission during pregnancy.

람-모기 간 전파로는 바이러스 유행이 지속/증폭되기 어렵고, 원숭이 등 중간 숙주의 역할과 모기 유충이 충분히 서식할 만한 환경적인 인자가 모두 충족되어야 한다고 보고 있다. 따라서 주요 매개 모기인 이집트숲모기가 거의

서식하지 않을 뿐더러 중간 숙주 및 환경적인 인자도 충족되지 않는 국내에서 지카바이러스 감염이 자체 발생 후 유행을 일으킬 가능성은 매우 낮아 보인다.

그러나 온난화 등의 기후 변화로 인해 이집트숲모기의

서식지 변화가 향후 어떤 영향을 미치게 될 지는 알 수 없다. 또한 우리나라에서도 전국적으로 발견되는 흰줄숲모기가 이론적으로 지카바이러스 감염을 매개할 수 있으며, 최근 점차 서식 지역을 넓히면서 땡기바이러스와 치쿤군야바이러스(chikungunya virus)의 주요 매개체로서의 역할을 확대해 나가고 있어 이에 대한 감시도 지속적으로 이루어져야 할 것이다⁶⁾.

2016년 8-9월 리우 올림픽을 통해 많은 사람들이 브라질에서 지카바이러스에 감염된 후 바이러스혈증 상태로 본국에 돌아가 유행을 초래할 위험이 있어 일부 전문가들은 올림픽 연기를 주장하기도 한다. 또한 사우디에서 열리는 성지순례에는 매년 브라질에서 수 천 여명의 순례자가 유입된다고 하니 역시 매개 모기가 많이 서식하고 있는 사우디에서의 대유행도 우려된다⁴⁰⁾. 가능성은 낮지만 우리나라에서도 여름 기간 동안 이러한 국제 행사를 비롯하여 다양한 경로로 바이러스혈증인 상태의 사람이나 숲모기의 유충이 유입된 후 국내 서식 흰줄숲모기에 의해 지카바이러스가 정착할 가능성을 완전히 배제할 수 없으므로, 이에 대한 감시 및 대비가 필요하다.

맺음말

작년 메르스의 여파로 일반 국민, 언론, 정부 등은 중남미의 현 지카바이러스 유행 사태 및 최근 국내 첫 해외 유입 사례에 상당한 우려를 표하고 있으나, 현재로서는 지카바이러스의 국내 자체 발생 가능성은 매우 낮다. 지카바이러스 감염과 소두증 및 길랑바레 증후군과의 관련성이 상당히 의심되므로 적절한 수준에서의 해외유입 환자 감시 및 관리에 힘쓰고, 특히 임신부가 유행 지역으로 여행하는 것을 자제시킴으로써 태아 선천감염의 예방 및 관리에 총력을 기울여야 할 것으로 생각된다.

References

1. World Health Organization. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en>. Accessed 1 February 2016.

2. Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, Kazanji M, Rousset D. Zika virus genome from the Americas. *Lancet* 2016;387:227-8.
3. Basarab M, Bowman C, Aarons EJ, Cropley I. Zika virus. *BMJ* 2016;352:i1049.
4. Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet* 2008; 371:500-9.
5. Wong PS, Li MZ, Chong CS, Ng LC, Tan CH. *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2348.
6. Bonizzoni M, Gasperi G, Chen X, James AA. The invasive mosquito species *Aedes albopictus*: current knowledge and future perspectives. *Trends Parasitol* 2013;29:460-8.
7. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:1347-50.
8. Bearcroft WG. Zika virus infection experimentally induced in a human volunteer. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1956;50: 442-8.
9. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1232-9.
10. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016 Feb 17. [Epub ahead of print].
11. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20751.
12. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21:359-61.
13. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20761.
14. Fleming-Dutra KE, Nelson JM, Fischer M, Staples JE, Karwowski MP, Mead P, et al. Update: Interim guidelines for health care providers caring for infants and children with possible Zika virus infection - United States, February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:182-7.

15. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009;360:2536-43.
16. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* 2014;19:20720.
17. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* 2016 Feb 29. [Epub ahead of print].
18. Tappe D, Nachtigall S, Kapaun A, Schnitzler P, Gunther S, Schmidt-Chanasit J. Acute Zika virus infection after travel to Malaysian Borneo, September 2014. *Emerg Infect Dis* 2015; 21:911-3.
19. Mecharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran TH, Deschamps N, Mathon G, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet* 2016 Mar 3. [Epub ahead of print].
20. Centers for Disease Control and Prevention. Revised diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US public health laboratories. Available at: <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/denvchikvzikv-testing-algorithm.pdf>. Accessed 12 February 2016.
21. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis* 2015;21:84-6.
22. Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau V. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol* 2015;68:53-5.
23. Lucey DR, Gostin LO. The emerging Zika pandemic: enhancing preparedness. *JAMA* 2016;315:865-6.
24. Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46:509-20.
25. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1085-6.
26. World Health Organization. Zika situation report. Available at: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/10-march-2016/en>. Accessed 10 March 2016.
27. Korean Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus update. Available at: <http://www.cdc.go.kr/CDC/contents/CdcKrContentView.jsp?cid=66993&menuIds=HOME001-MNU2374-MNU2365-MNU2367>. Accessed 21 March 2016.
28. WebMD Health News. Zika and microcephaly: how doctors made the link. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/858324>. Accessed 04 February 2016.
29. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:59-62.
30. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016;10;374:951-8.
31. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, et al. Notes from the field: evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:159-60.
32. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Gois AL, Belfort R. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet* 2016;387:228.
33. de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol* 2016 Feb 9. [Epub ahead of print].
34. Meaney-Delman D, Hills SL, Williams C, Galang RR, Iyengar P, Hennenfent AK, et al. Zika virus infection among U.S. pregnant travelers - August 2015-February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:211-4.
35. Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro - preliminary report. *N Engl J Med* 2016 Mar 4. [Epub ahead of print].
36. Butler D. Microcephaly surge in doubt. *Nature* 2016;530:13-4.
37. Triunfol M. A new mosquito-borne threat to pregnant women in Brazil. *Lancet Infect Dis* 2016;16:156-7.
38. Production Team REDUAS. Report from physicians in the crop-sprayed villages regarding Dengue-Zika, microcephaly, and mass-spraying with chemical poisons. Available at: http://www.reduas.com.ar/wp-content/uploads/downloads/2016/02/Informe-Zika-de-Reduas_TRAD.pdf. Accessed 03 February 2016.

39. World Health Organization. Dispelling rumours around Zika and microcephaly. Available at: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/articles/rumours/en>. Accessed 07 March 2016.
40. Elachola H, Gozzer E, Zhuo JT, Memish ZA. A crucial time for public health preparedness: Zika virus and the 2016 Olympics, Umrah, and Hajj. *Lancet* 2016;387:630-2.