Pediatr Infect Vaccine. 2020 Dec;27(3):205-209
https://doi.org/10.14776/piv.2020.27.e22
pISSN 2384-1079·eISSN 2384-1087

PIV PEDIATRIC INFECTION & VACCINE

Case Report

Check for updates

2019년 대구에서 확인된 백신 관련 홍역 2례

유은주, 김원덕, 김영진

대구파티마병원 소아청소년과

Two Cases of Vaccine-Associated Measles in Daegu, South Korea, 2019

Eun Ju Yu, Won Duck Kim, Young Jin Kim

Department of Pediatrics, Daegu Fatima Hospital, Daegu, the Republic of Korea

OPEN ACCESS

Received: Aug 31, 2020
Revised: Oct 15, 2020
Accepted: Oct 19, 2020

Correspondence to
Young Jin Kim
Department of Pediatrics, Daegu Fatima Hospital, 99 Ayang-ro, Dong-gu, Daegu 41199, the Republic of Korea.
E-mail: jacobmd@daum.net

Copyright © 2020 The Korean Society of Pediatric Infectious Diseases
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (https://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.

ORCID iDs
Eun Ju Yu
https://orcid.org/0000-0002-1512-1601
Won Duck Kim
https://orcid.org/0000-0001-8778-7720
Young Jin Kim
https://orcid.org/0000-0001-8276-0473

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

Author Contributions
Conceptualization: Kim WD; Data curation: Yu EJ; Formal analysis: Kim YJ; Investigation: Yu EJ; Validation: Kim WD; Writing - original draft: Yu EJ; Writing - review & editing: Kim WD, Kim YJ.

ABSTRACT

Korea was verified as a measles-free country by the World Health Organization in 2014; however, some imported measles cases and related outbreaks were reported. As the incidence of wild-type measles decreases in measles-free countries, the proportion of vaccine-associated measles is increasing. Wild-type measles is highly contagious and requires follow-up and management of the contacts, whereas vaccine-related measles is not contagious and does not require follow-up intervention. Therefore, measles genotyping should be performed to reliably distinguish between them in suspected patients. Two patients with vaccine-associated measles were confirmed through genotyping at Daegu Fatima Hospital. In Korea, there are only a few reports of vaccine-associated measles confirmed through genotyping; thus, we report recent vaccine-associated measles cases, emphasizing the need for genotyping.

Keywords: Measles; Measles-mumps-rubella vaccine; Genotype

서론

홍역은 전염성이 매우 강하지만 예방 접종률이 95% 이상 유지되면 유행을 억제할 수 있다.[1] 우리나라는 예방접종과 체계적인 감시를 통해 2014년 세계보건기구(World Health Organization)로부터 홍역 퇴치 국가로 인증을 받았으며, 이후로는 해외유입으로 인한 간헐적인 소규모 유행과 산발적인 발생이 보고되고 있다. 우리나라와 같이 홍역의 퇴치 단계인 국가에서는 야생형 홍역의 발생률이 감소함에 따라, 홍역으로 진단된 사례 중에서 백신 관련 홍역(vaccine-associated measles)의 비율이 증가되고 있어[2,3] 홍역 환자가 발생하면 반드시 이에 대한 감별이 필요하다.

2018년 12월부터 2019년 1월까지 대구와 경북 경산 지역에서 17명의 홍역 환자가 발생하였으며, 대구 파티마병원에서는 2019년 1월부터 2월까지 홍역 의심 증상이 있는 환자에게 홍역 면역글로불린 M (immunoglobulin M, IgM)과 역전사 중합효소연쇄반응(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 검사를 시행하여 2명의 백신 관련 홍역 환자를 진단하였

Generated by xmlinkpress

다. 아직 국내에서는 유전자형 분석을 통한 백신 관련 홍역 환자에 대한 보고가 거의 없는 상태로 이에 대해 보고하는 바이다.

증례

2018년 12월부터 2019년 1월까지 대구와 경북 경산 지역에서 17명의 홍역 환자가 발생하여 질병관리본부에서는 이 지역을 홍역 유행지역으로 지정하고, 유행의 차단을 위하여 해당 지역에 한해 한시적으로 measles-mumps-rubella (MMR) 백신을 표준접종일정보다 앞당겨 접종하는 가속접종(생후 6–11개월 영아의 접종, 생후 13–47개월에 2차 접종)을 권고하였다.

대구 파티마병원 소아청소년과에서는 2019년 1월부터 2월까지 발열, 발진, 기침, 콧물 등의 홍역 의심 증상이 있는 16세 미만의 환자 49명에 대해 홍역 RT-PCR 검사(PowerCheck™, Kogenebiotech, Seoul, Korea)를 시행하였고, 양성을 보이는 8명의 바이러스 유전자형을 대구 보건환경연구원에 분석 의뢰하였다. 홍역 RT-PCR 검사는 발진 발생 후 1-5일 사이에 시행되었고, 8명의 환아는 모두 검사 이전 2주 이내에 MMR 접종을 받은 것으로 확인되었으며, 발진이 나타난 시기는 모두 접종 후 8-10일 사이였다. 홍역 바이러스 유전자형 분석 결과는 1명이 야생형인 B3형이었고, 나머지 7명은 모두 백신형인 A형으로 확인되었다. 혈청 내 홍역 IgM 항체 검사(anti-measles virus/IgM; Siemens, Marburg, Germany)는 발진 발생 후 1–5일 사이에 시행하였는데, A형 환아 2명에서 양성을 나타냈고, 야생형 환아를 포함한 5명에서 음성이었으며, 나머지 1명은 검사를 시행하지 못했다.

홍역 IgM 항체가 양성인 2명의 환아들에서 시행한 호흡기 바이러스 다중(multiplex) RT-PCR 검사(Allplex™ Respiratory Panel; Seegene, Seoul, Korea)는 모두 음성이었고, 추후 시행한 역학조사에서 이 환자들로부터 2차 전파가 없는 것을 확인하여 이 2명을 최종적으로 백신 관련 홍역으로 진단하였다. 홍역 IgM 항체가 음성이지만 유전자형 분석 결과 B3형인 환아는 야생형 홍역으로 진단하였다.

최종적으로 홍역으로 진단된 3명의 환자에 대한 임상적 특징과 진단검사 결과는 **Table 1**에 요약 정리하였다. 환아 3명 중 남아는 2명, 여아는 1명이었다. MMR 접종 당시 연령은 11개월, 12개월, 53개월이었다. 환아들은 모두 이번 접종이 첫번째 MMR 접종이었고, 53개월 환아는 12개월에 아토피성 피부염이 심해서 적기접종을 하지 못하였다.

백신 관련 홍역 환아들은 발열과 발진이 있었지만, 최고 체온이 39°C를 넘지 않았고 발진의 범위가 얼굴과 목 뒤, 등, 배로 한정적이었으며 기침이나 콧물 증상이 나타나지 않았다. 반면 야생형 홍역 환아는 체온이 최고 39.9°C까지 오르고 발진이 전신으로 퍼지며 기침과 콧물이 동반되는 등 백신 관련 홍역 환아들에 비해 심한 증상을 보여 입원 치료가 필요하였으나, 백신 관련 홍역 환아들은 모두 의학적 개입 없이 증상이 사라졌다.

본 증례는 대구파티마병원 임상연구심사위원회(Institutional Review Board, IRB)에서 심의 후 서면동의를 면제받았다(IRB No. DFE20ORIO080-R1).

Table 1. Characteristics of measles patients diagnosed at Fatima Hospital during measles outbreak in Daegu, 2019

Patient	Sex	Age (mon)	MMR immunization history and immunization time (days before rash onset)	Measles IgM		Measles virus genotype		Clinical manifestations				Type of measles
				Time of specimen collection (days after rash onset)	Test result	Time of specimen collection (days after rash onset)	Test result	Peak body temperature (°C)	Fever duration (days)	Rash range	Accompanying symptoms other than fever and rash	
1	M	11	1 dose, 8	5	Positive	5	A	38.7	4	Face, abdomen, posterior neck	None	Vaccine-associated
2	M	53	1 dose, 10	2	Positive	2	A	37.8	1	Face, back, abdomen	None	Vaccine-associated
3	F	12	1 dose, 8	1	Negative	1	B3	39.9	4	Whole body	Cough, rhinorrhea	Wild

Abbreviations: MMR, measles-mumps-rubella; IgM, immunoglobulin M; M, male; F, female.

고찰

우리나라와 같이 홍역 백신의 접종률이 높은 국가에서는 야생형 홍역의 발생률이 감소함에 따라 질병의 역학 및 임상 패턴이 변하고, 오히려 백신 관련 홍역의 발생이 보고되고 있어[2-5] 홍역 환자 발생 시 이에 대한 감별의 중요성이 높아졌다. Choe 등[2]의 연구에서는 10년 동안 우리나라에서 발생한 홍역에 대한 보고가 있는데, 야생형 홍역 환자 94명과 백신형 홍역 환자 40명을 보고하였다.

백신 관련 홍역은 ① 발열 유무와 관계없이 발진이 있으면서 기침 등 호흡기 증상이 없고, ② 백신 접종 후 7–14일 이후에 발진이 발생했고, ③ 백신 접종 후 8–56일에 채혈했을 때 홍역 특이 IgM이 양성이고, ④ 철저한 역학조사에도 불구하고 2차 감염자가 발생하지 않았고, ⑤ 역학조사와 실험실적 조사에서 백신 외에 다른 원인을 밝혀내지 못했을 때 등 이상의 5가지 조건을 모두 만족하면 판정한다.[6]

본 보고의 백신 관련 홍역 증례 2명은 발진 발생 후 3, 5일에 홍역 IgM 항체 검사를 시행했으나 다른 4가지 조건을 모두 만족하고 IgM 결과 양성으로 백신 관련 홍역으로 진단하기에 무리가 없다고 판단하였다. 일반적으로 홍역 진단을 위해서 홍역 IgM 항체 검사에 필요한 검체 채취 시기는 발진 발생 후 4–28일에 하는 것이 가장 이상적이다.[7] 야생형을 포함하여 홍역 PCR이 양성이었으나 IgM이 음성이었던 5명의 환아는 발진 발생 후 1일에 검사를 시행하여 결과 해석에 한계가 있었다.

Dietz 등[5]은 백신 관련 홍역에서 기침과 콧물이 나타나지 않는 경향이 있다고 언급하였는데, 본 보고의 증례에서도 백신 관련 홍역 환아 2명 모두 기침이나 콧물 증상이 없었다. 그러나 Choe 등[2]의 연구와 Hau 등[8]의 연구에서 보고된 백신 관련 홍역 사례들에서는 열과 발진 외에 기침, 콧물 증상이 있었다. 따라서, 임상 증상을 기준으로 야생형 홍역 감염과 백신 관련 홍역 감염을 구별하는 것은 신뢰할 수 없다.[9]

혈청학적 방법으로도 백신 관련 홍역과 야생형 홍역 감염의 항체를 구별할 수 없기 때문에,[10,11] RT-PCR을 통한 유전자형 분석이 야생형 홍역 감염과 백신 관련 홍역 감염을 구별하는 유일한 방법이다.[1143] 홍역 바이러스는 24가지 유전자형이 알려져 있으며, 유전자형을 확

인함으로써 야생형 홍역 바이러스의 특성 및 전파 경로를 파악하고, 해외유입 사례와 토착형을 구별할 수 있다. 홍역 백신에는 A형 유전자형만 사용되므로 유전자형을 분석함으로써 백신주와 야생형 홍역 바이러스를 구별할 수 있다.[11,14] 그러므로 홍역의 확진을 위해서는 최종적으로 유전자형 분석이 반드시 필요하다.

야생형 홍역은 감수성 있는 사람이 홍역 바이러스에 노출될 경우 90% 이상이 감염되는 전염력이 매우 높은 급성 감염병이다.[15] 반면, 백신 관련 홍역은 MMR 예방접종 후 약독화된 바이러스가 검출될 수 있지만, 전염의 위험은 없는 것으로 알려져 있다.[16] 홍역 백신 바이러스의 전염을 시사하는 사례 보고가 있었지만 이는 실험실의 감염 확인이 없이 임상 증상으로 진단한 것이며,[17] Greenwood 등[10]에 따르면 홍역 백신 바이러스가 전염될 수 있다는 증거는 발견되지 않았다. 본 보고의 증례에서도 증상 발생 후 이들과 접촉했던 사람을 추적한 결과 추가로 감염자가 발생하지 않았다. 따라서 백신 관련 홍역은 임상 증상은 있으나 전염력은 없는 것으로 판단된다.

홍역 의심 환자 발생시 야생형 홍역과 백신 관련 홍역을 구별하기 위해 홍역 유전자형 검사를 반드시 그리고 신속하게 시행해야 한다. 유전자형 확인이 지연되면 결과적으로 백신 관련 홍역이더라도 야생형 홍역으로 간주하고 대응해야 하기 때문에, 홍역 PCR 양성 환자의 유전자형 분석이 선제 격리 및 노출자 관리에 따르는 불필요한 사회적 의료비용을 절감할 수 있을 것으로 생각된다.

또한 본 보고의 증례에서도 볼 수 있듯이 MMR 접종 후에 홍역 증상이 있다고 해서 모두 백신 관련 홍역 감염이 아니므로, MMR 접종 후 2주 이내에 홍역 증상을 보인 환자의 경우라도 검사 없이 백신 관련 홍역으로 섣불리 판단해서는 안 되며 반드시 유전자형을 확인하여 홍역의 정확한 진단 및 관리가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Bester JC. Measles and measles vaccination: a review. JAMA Pediatr 2016;170:1209-15.
   PUBMED | CROSSREF
2. Choe YJ, Eom HS, Bae GR. Vaccine-associated measles in the low-incidence country of Korea over a 10-year period. Jpn J Infect Dis 2014;67:180-3.
   PUBMED | CROSSREF
3. Roy F, Mendoza L, Hiebert J, McNall RJ, Bankamp B, Connolly S, et al. Rapid identification of measles virus vaccine genotype by real-time PCR. J Clin Microbiol 2017;55:735-43.
   PUBMED | CROSSREF
4. Tramuto F, Dones P, D Angelo C, Casuccio N, Vitale F. Post-vaccine measles in a child with concomitant influenza, Sicily, Italy, March 2015. Euro Surveill 2015;20:21134.
   PUBMED | CROSSREF
5. Dietz V, Rota J, Izurieta H, Carrasco P, Bellini W. The laboratory confirmation of suspected measles cases in settings of low measles transmission: conclusions from the experience in the Americas. Bull World Health Organ 2004;82:852-7.
   PUBMED
6. The Korean Pediatric Society. MMR vaccine. In: Kim JH, editor. Immunization guideline: 2018 Report of the committee on infectious diseases. 9th ed. Seoul: The Korean Pediatric Society, 2018:148-68.
7. Helfand RF, Heath JL, Anderson LJ, Maes EF, Guris D, Bellini WJ. Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: the optimal timing of specimen collection after rash onset. J Infect Dis 1997;175:195-9.
   PUBMED | CROSSREF

8. Hau M, Schwartz KL, Frenette C, Mogck I, Gubbay JB, Severini A, et al. Local public health response to vaccine-associated measles: case report. BMC Public Health 2013;13:269.
PUBMED | CROSSREF
9. Xu CP, Li MH, He HQ, Lu YY, Feng Y. Laboratory diagnosis of vaccine-associated measles in Zhejiang Province, China. J Microbiol Immunol Infect 2017;50:578-85.
PUBMED | CROSSREF
10. Greenwood KP, Hafiz R, Ware RS, Lambert SB. A systematic review of human-to-human transmission of measles vaccine virus. Vaccine 2016;34:2531-6.
PUBMED | CROSSREF
11. Rota PA, Brown K, Mankertz A, Santibanez S, Shulga S, Muller CP, et al. Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology. J Infect Dis 2011;204 Suppl 1:S514-23.
PUBMED | CROSSREF
12. Pabbaraju K, Gill K, Wong AA, Tipples GA, Hiebert J, Severini A, et al. Simultaneous detection and differentiation between wild-type and vaccine measles viruses by a multiplex real-time reverse transcription-PCR assay. J Clin Microbiol 2019;57:e01828-18.
PUBMED | CROSSREF
13. Riddell MA, Rota JS, Rota PA. Review of the temporal and geographical distribution of measles virus genotypes in the prevaccine and postvaccine eras. Virol J 2005;2:87.
PUBMED | CROSSREF
14. Bankamp B, Takeda M, Zhang Y, Xu W, Rota PA. Genetic characterization of measles vaccine strains. J Infect Dis 2011;204 Suppl 1:S533-48.
PUBMED | CROSSREF
15. Plans-Rubió P. Evaluation of the establishment of herd immunity in the population by means of serological surveys and vaccination coverage. Hum Vaccin Immunother 2012;8:184-8.
PUBMED | CROSSREF
16. Churchill L, Rizzuti FA, Fonseca K, Kim J. Vaccine-associated measles in a healthy 40-year-old woman. CMAJ 2018;190:E1046-8.
PUBMED | CROSSREF
17. Campbell AG. Brother-to-sister transmission of measles after MMR immunisation. Lancet 1989;1:442.
PUBMED | CROSSREF

요약

우리나라는 2014년 세계보건기구로부터 홍역 퇴치 국가로 인증을 받았으나, 일부 해외유입으로 인한 홍역 및 해외유입 관련 사례들이 보고되고 있다. 홍역 예방 접종률이 높은 홍역 퇴치 국가에서 야생형 홍역의 발병률이 감소함에 따라 홍역으로 진단된 사례 중에서 백신 관련 홍역의 비율이 증가되고 있다. 야생형 홍역은 전염력이 높아서 접촉 추적 및 관리가 필요한 반면, 백신 관련 홍역은 전염성이 없어서 후속 개입이 필요하지 않다. 그러므로 홍역 의심 환자 발생시 야생형 홍역과 백신 관련 홍역을 확실하게 구별하기 위해 홍역 유전자형 검사를 시행해야 한다. 대구 파티마병원에서 2명의 백신 관련 홍역 환자를 진단하였다. 이는 유전자형 분석을 통해 확진한 사례로 국내에서는 유전자형 분석을 통해 보고된 백신 관련 홍역 환자가 거의 없는 상태이므로 유전자형 분석의 필요성을 강조하면서 최근의 백신 관련 홍역 사례를 보고하는 바이다.