

브루셀라균에 노출된 미생물 검사실 직원들에 대한 예방적 항생제 요법과 혈청학적 추적검사

전북대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 진단검사의학교실², 전북대학교 임상의학연구소³

전북대학교병원 감염관리실⁴, 국립보건연구원 인수공통감염팀⁵

이창섭^{1, 3, 4} · 이혜수^{2, 3} · 이재현² · 박진희⁴ · 최영실⁵ · 황규잠⁵ · 이흥범^{1, 3}

Chemoprophylaxis and Serological Follow-Up in *Brucella abortus* Exposed Laboratory Workers

Chang-Seop Lee, M.D.^{1, 3, 4}, Hye-Soo Lee, M.D.^{2, 3}, Jae-Hyeon Lee, M.D.², Jin-Hee Park, Ph.D.³

Young-Sil Choi⁵, Kyu-Jam Hwang, Ph.D.⁵ and Heung-Bum Lee, M.D.^{1, 3}

Department of Internal Medicine¹ and Laboratory Medicine², Chonbuk National University Medical School

Research Institute of Clinical Medicine³, Chonbuk National University

Department of Infection Control⁴, Chonbuk National University Hospital, Jeonju

Division of Zoonoses, Center for Immunology and Pathology, National Institute of Health⁵, Seoul, Korea

The aerosolization is one of possible *Brucella* transmission mechanisms, particularly in air-borne exposed laboratory workers. In this study, seven laboratory workers were potentially exposed to *B. abortus* via aerosols. Two laboratory workers who sniffed an agar plate several times were considered to be at high risk for acquiring the disease, 5 workers who did not work directly with the strain were be considered at low risk of infection. Prophylactic antibiotics of doxycycline 200 mg/day and rifampin 600 mg/day were offered for 6 weeks in high risk workers and 3 weeks for low risk workers, respectively. Enrolled workers were advised to check for serological testing of *Brucella* species every 3 weeks during a total period of 12 weeks. Compliance with taking medicine was 57.1% (4/7) and compliance for completing the serological tests was 85.7% (6/7). None of the laboratory workers developed clinical disease or tested positive serologically during 3 months of serological testing and 1 year of clinical follow-up.

Key Words : Laboratory workers, *Brucella* spp., Chemoprophylaxis

사람브루셀라증은 전 세계적으로 발생하고 있으며, 특히 지중해 연안, 중동 및 중남미 대륙에서 많이 발생하는 인수 공통 전염병이다(1, 2). 또한 원인균인 브루셀라균은 실험실에서 발생하는 집단감염의 중요한 원인균으로 보고되고 있으며(3), 에어로졸에 의하여 전파될 수 있기 때문에 bio-safety level 3 이상의 검사실 환경에서 다루도록 권장되고 있다(3-5). 국내에서는 2002년 사람브루셀라증 환자가 처음 보고된 이후 그 수가 급격하게 증가하고 있어 공중보건학적으로 중요한 질병으로 대두되고 있는 한편(6-8), 병원

감염 측면에서 보면 환자의 증가와 더불어 미생물검사실에서 브루셀라균의 분리율이 점차 높아질 가능성이 많으므로 검사실내 감염에 대한 직원들의 각별한 주의가 필요할 것으로 생각된다. 보고에 의하면, 실험실에서 노출된 경우 브루셀라균에 감염될 가능성은 30-100%로 알려져 있으나(4), 국내에서는 아직까지 브루셀라균의 실험실 감염이 보고된 바는 없다.

저자들은 브루셀라균에 의한 검사실감염의 위험성과 예방에 대한 안전의식을 높이고자, 브루셀라균에 노출된 미생물검사실 직원들에게 예방적항생제 복용과 브루셀라균에 대한 정기적인 혈청학적 검사를 권고하고, 이에 대한 약물과 반복적인 혈청 검사의 순응도 및 효과를 평가하여 보고하고자 한다.

67세 여자 환자가 3일 간의 발열, 오한, 구역 및 구토를 주

Submitted 17 September 2007, Accepted 1 February, 2008

Correspondence : Hye-Soo Lee, M.D., Ph.D.

Department of Laboratory Medicine, Chonbuk National University Medical School and Research Institute of Clinical Medicine, Chonbuk National University, 634-18, Keumam-dong, Dukjin-gu, Jeonju 561-712, Korea

Tel : 82-63-250-1218, Fax : 82-63-250-1200

E-mail : leehs@chonbuk.ac.kr

소로 입원하였다. 1년 전 집에서 기르던 소 50두가 브루셀라 중에 감염되어 살처분 되었으며, 그 당시 남편이 사람브루셀라증에 감염되어 치료받은 가족력이 있었다. 감염의 원인균 규명을 위하여 입원 후 3일 동안 5쌍의 혈액배양이 의뢰되었다. 자동혈액배양기(BacTAlert, BioMerieux, Hazelwood, MO, USA)에서 배양한 결과 5쌍 모두에서 콜로니 양성소견을 보였으며, Vitek 2 system (BioMerieux, Hazelwood, MO, USA)으로 동정한 결과, *Brucella* species로 확인되었다. 브루셀라균에 대한 환자의 혈청학적 검사는 전라북도보건환경연구원에서 standard tube agglutination test (STA)로 실시되었고, 1:320으로 보고되었다. 브루셀라균의 정확한 균종을 동정하기 위하여 질병관리본부 인수공통감염팀에서 분리균을 대상으로 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction; PCR)을 실시하여 브루셀라 공통유전자 BCSP 31, omp 36, 16s RNA를 확인하였으며, 종 특이유전자를 식별 할 수 있는 omp 2ab 유전자를 증폭하기 위해 AMOS-multiplex PCR을 시행하여 *B. abortus* (biovar 1)으로 최종 동정하였다.

브루셀라균이 동정된 직후, 7명(남자 5명, 여자 2명)의 검사실직원들에게 브루셀라균의 검사실감염에 대해 설명하고 예방적 화학요법과 혈청학적 추적 검사를 권고하였다(9). 예방적 화학요법은 doxycycline (200 mg/day)과 rifampin (600 mg/day)을 노출된 정도에 따라 처방하였다. 즉, 배지의 뚜껑을 열고 집락을 관찰하거나 냄새를 맡고 생화학적 동정을 위하여 집락을 직접 취급한 2명의 고위험노출군에게는 6주간의 항생제복용을 권고하였고, 같은 실험실에서 다른 업무를 수행함으로써 간접적으로 노출된 5명의 저위험노출군에게는 3주간의 항생제복용을 권고하였다. 브루셀라균에 대한 혈청학적 추적검사는 양군 모두 3주 간격으로 12주간, 5회에 걸쳐 실시되었다.

검사실 직원 중 7명의 직원(남자 5명, 여자 2명)이 브루셀라균에 노출되어 감염예방 목적으로 항생제를 투여하였으나, 고위험노출군 2명은 각각 3일과 5일간의 약물 복용

후에 자의로 중단하였고, 저위험노출군 5명 중에서는 1명만이 2주 후에 복용을 중단하였으며, 나머지 4명은 권고한 3주 기간을 완료하여, 전체적인 약물 복용 순응도는 57.1%를 보였다(Table 1). 브루셀라균에 노출된 직원들에 대한 혈청학적 추적검사는 12주 동안 3주 간격으로 총 5회에 걸쳐 시행하였으며, 7명 가운데 6명이 5회 중 4회 이상 실시하여 85.3%의 비교적 높은 순응도를 보였다(Table 2). 3개월간의 혈청학적 추적검사와 1년간의 임상적 추적관찰기간 동안 사람브루셀라증의 증상이 의심되는 검사실 직원은 발생하지 않았다.

브루셀라균은 인수공통감염균으로 사람은 흔히 감염된 소나 산양의 젖을 먹거나, 감염된 동물로부터 손상된 피부나 점막 또는 호흡기를 통하여 감염되며, 실험실 감염의 원인균으로도 널리 알려져 있다. 우리나라는 2002년 사람브루셀라증에 대한 증례가 보고된 이후 최근 3년간 급격히 환자가 증가하고 있는 상황으로, 미생물검사실 직원들 역시 환자의 증가와 더불어 브루셀라균에 노출될 가능성이 증가되고 있지만(6-8), 아직까지 국내에서는 실험실 노출로 인한 감염 증례는 보고된 바 없다. 그러나 외국의 보고에 의하면 브루셀라균은 전파력이 높아서 검사실감염을 흔히 일으키는 원인균 중의 하나로 알려져 있기 때문에 biosafety level 3 이상에서 다루도록 권고하고 있는 실정임에도(3-5), 국내의 많은 미생물 검사실은 이런 설비를 갖추고 있지 않거나 부족한 실정이다. 또한 집락의 형태 분석 외에 냄새를 맡아보는 행위는 병원미생물의 동정 시 흔히 이용되는 방법으로, 브루셀라균과 같이 에어로졸에 의해 전파되는 균일 경우에는 감염원에 직접 노출되어 검사실감염을 초래할 수 있으므로 주의하여야 한다(10-12).

Grammont-Cupillard 등은 배지에서 증식된 집락의 냄새를 직접 맡아 본 후에 브루셀라균에 감염되었다가 치료된 증례를 보고하였고(13), Batchelor 등은 브루셀라균이 다른 균으로 잘못 동정되어 검사실 직원이 브루셀라균에

Table 1. Recommended Duration of Chemoprophylaxis and the Actual Compliance of Individual Workers

Laboratory worker	Sex	Recommended duration	Duration of Chemoprophylaxis
1	F	3 weeks	2 weeks
2	M	3 weeks	3 weeks
3	M	3 weeks	3 weeks
4*	M	6 weeks	3 days
5*	F	6 weeks	5 days
6	M	3 weeks	3 weeks
7	M	3 weeks	3 weeks

*Major exposure

Table 2. Follow Up of Standard Tube Agglutination Test of People Exposed to *Brucella* Species

Laboratory worker	At event	3 rd wk	6 th wk	9 th wk	12 th wk
1	1:20	1:20	-	-	-
2	1:20	1:20	1:20	1:20	1:20
3	1:20	1:20	1:20	1:20	1:20
4*	1:20	1:20	1:20	1:20	-
5*	1:20	1:20	1:20	1:20	-
6	1:20	1:20	1:20	1:20	1:20
7	1:20	1:20	1:20	1:20	1:20

*Major exposure

노출됨으로써 감염되었던 증례를 보고하였다(14). 본 연구에 포함된 미생물검사실 직원들 역시 집락의 형태가 일반적으로 분리되는 병원균의 집락과 모양이나 크기가 달라 여러 차례 배지의 뚜껑을 열고 자세히 관찰하고 집락의 냄새를 직접 맡아 보았기 때문에 브루셀라균에 노출되었을 것으로 판단하였다.

실험실에서 브루셀라균에 노출된 후 감염가능성이 있는 사람들에게 대해서는 화학예방을 시행하도록 권고하고 있다(4, 9). Zervos 등은 미생물검사실에서 브루셀라균에 노출된 직원들을 대상으로 화학예방을 시행하여 예방한 것을 보고하였으며(15), Robichaud 등은 브루셀라균에 노출된 실험실에서 화학예방을 시행한 직원들은 감염되지 않았으나, 시행하지 않은 직원은 감염되었던 증례를 보고하였다(4).

화학예방요법의 기간과 약제는 문헌마다 다르게 보고하고 있는데, 일반적으로 doxycycline과 rifampin을 저위험노출군에서는 3주, 고위험노출군에서는 6주 동안 복용하도록 권장하고 있으나(9), 1주간의 복용으로도 감염되지 않은 것을 보고한 문헌도 있다(15). 본 연구에서는 고위험노출군과 저위험노출군으로 분류하여, 6주와 3주간의 약물(doxycycline 200 mg/day와 rifampin 600 mg/day) 복용을 권고하였다. 그러나 예상과는 달리 일부 직원, 특히 고위험노출직원들의 약물 복용의 빈도가 낮았는데, 그 원인을 분석한 결과, 6주간의 장기적인 약물복용에 대한 거부감과 doxycycline과 rifampin의 부작용에 대한 염려, 그리고 지금까지 본원 검사실에서 검사실 감염의 사례가 발생하지 않았고 따라서 이번에도 별 문제가 없을 것이라는 생각 등이 약물복용 중단의 원인으로 추정되었다.

국내에서 사람브루셀라증 환자가 증가하면서 미생물검사실에서 근무하는 직원들의 브루셀라균에 대한 노출 기회와, 감염될 가능성이 증가하게 되었다. 특히 브루셀라균과 같이 에어로졸에 의하여 전파되는 감염병을 예방하기 위해서는 일반 병원미생물이 아닌 균주가 분리된 경우에는 반드시 biosafety cabinet 안에서 다루어야 하고 가까이 관찰하거나 냄새를 맡아 보는 것도 삼가야 하는 등 검사실 감염예방에 대한 안전수칙의 준수가 필수적이다. 또한 검체와 함께 환자에 대한 정보를 검사실에 제공함으로써 검사자들이 검체취급 시 주의를 기울이도록 하여야 하며, 브루셀라균에 노출되었을 경우에는 노출 정도에 따라 예방적 항생제를 복용해야 하며 적어도 3개월 이상의 혈청학적 추적검사를 시행해야 한다. 그러나 향후 약물복용의 순응도를 높이기 위하여 보다 적절한 항생제와 복용기간에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Young EJ: *An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis* 21:283-9, 1995
- 2) Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV: *The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis* 6:91-9, 2006
- 3) Staszkiwicz J, Lewis CM, Colville J, Zervos M, Band J: *Outbreak of Brucella melitensis among microbiology laboratory workers in a community hospital. J Clin Microbiol* 29:287-90, 1991
- 4) Robichaud S, Libman M, Behr M, Rubin E: *Prevention of laboratory-acquired brucellosis. Clin Infect Dis* 38:e119-22, 2004
- 5) Fiori PL, Mastrandrea S, Rappelli P, Cappuccinelli P: *Brucella abortus infection acquired in microbiology laboratories. J Clin Microbiol* 38:2005-6, 2000
- 6) Park MY, Lee CS, Choi YS, Park SJ, Lee JS, Lee HB: *A sporadic outbreak of human brucellosis in Korea. J Korean Med Sci* 20:941-6, 2005
- 7) Lim HS: *Diagnosis of human brucellosis. Korean J Med* 71:1-3, 2006
- 8) Park MS, Woo YS, Lee MJ, Shim SK, Lee HK, Choi YS, Lee WH, Kim KH, Park MY: *The First Case of Human Brucellosis in Korea. Infect Chemother* 35:461-6, 2003
- 9) Michael J, Corbel, Nicholas J. Beeching: *Brucellosis. In: Kasper DL, Braunwal E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principle of internal medicine, 16th ed. New York, McGraw-Hill Korea, Inc., 914-7, 2005*
- 10) Memish ZA, Mah MW: *Brucellosis in laboratory workers at a Saudi Arabian hospital. Am J Infect Control* 29:48-52, 2001
- 11) Martin-Mazuelos E, Nogales MC, Florez C, Gomez-Mateos JM, Lozano F, Sanchez A: *Outbreak of Brucella melitensis among microbiology laboratory workers. J Clin Microbiol* 32:2035-6, 1994
- 12) al-Aska AK, Chagla AH: *Laboratory-acquired brucellosis. J Hosp Infect* 14:69-71, 1989
- 13) Grammont-Cupillard M, Berthet-Badetti L, Dellamonica P: *Brucellosis from sniffing bacteriological cultures. Lancet* 348:1733-4, 1996
- 14) Batchelor BI, Brindle RJ, Gilks GF, Selkon JB: *Biochemical mis-identification of Brucella melitensis and subsequent laboratory-acquired infections. J Hosp Infect* 22:159-62, 1992
- 15) Zervos MJ, Bostic G: *Exposure to Brucella in the laboratory. Lancet* 349:651, 1997