

우리나라 농촌주민에서 쯔쯔가무시병의 혈청역학적 연구*

서울대학교 의과대학 내과학교실

오 명 돈 · 최 강 원

= Abstract =

A Seroepidemiological Study of Tsutsugamushi Disease in Rural Population in Korea

Myoung-don Oh, M.D. and Kangwon Choe, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

To estimate the prevalence of Tsutsugamushi disease, we tested sera from 312 residents (150 residents who live in Jawoon-ri, Nae-myon, Hongcheon-goon, Kangwon-do, 85 in Daeboo-do, Ongjin-goon, kyunggi-do, and 77 in Sagock-ri Chilsung-myon, Goesan-goon, Choongchungbook-do). These three villages are located in the remote rural area in the central part of Korea. L-929 cells were infected with Gilliam, Karp, Kato, and B119, a strain isolated from a Korean patient, respectively. After about 10 days L cells were harvested and pooled to make antigens which have three prototype (ie, Gilliam, Karp, Kato) and one local strain (B119). L cells were coated on 12 well slides and indirect fluorescent antibody test were performed with goat anti-human IgG and IgM antibodies. Ten (6.7%) out of 150 sera from Jawoon-ri, 4(4.7%) of 85 from Daeboo-do, and 3(3.9%) of 77 from Sagock-ri were reactive at 1:20 dilution to anti-IgG antibody. But no sera were reactive to anti-IgM antibody.

서 론

쯔쯔가무시병은 1986년 이등¹⁾이 국내인에서의 발생례를 혈청학적으로 진단하여 보고하고, 1987년 장등²⁾이 환자의 혈액에서 R. tsutsugamushi를 분리하여 국내인에서 본 질환이 발생되고 있음이 확인된 이후, 전국 각 지에서의 발생례가 보고되고 있으며, 혈청역학적 조사 결과^{3,4)}에 의하면 가을철 발열환자의 약 1/3에서 R. tsutsugamushi에 대한 항체를 증명할 수 있다고 하여 본 질환에 이환된 환자가 다수 발생하고 있음을 짐작케 한다. 이처럼 쯔쯔가무시병이 여러 지방에서 다수 발생하고 있음을 볼때 이 질환의 발생지역 및 그 규모를 파악

하는 것은 효율적인 질병관리를 위해 시급한 과제다. 그러나 쯔쯔가무시병은 법정 전염병이 아닌 까닭에 전국 규모의 환자 발생상황이 공식 집계 되지 않으며, 지금까지 발표된 조사결과들은 의료기관을 찾은 발열환자를 대상으로 한 것이 대부분으로 급성발열 질환중 이 병이 차지하는 상대적 비율은 짐작할 수 있으나, 그 발생률이나 항체양성률은 알기 어려운 실정이다.

이에 저자들은 우리나라 농촌 주민들에서 쯔쯔가무시병의 감염이 어느 정도 발생하는지 파악하기 위하여 중부지역의 세 농촌 마을 주민을 대상으로 혈청 항체가를 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

중부지방의 농촌에 거주하는 312명(남 132; 여 180)

*본 연구는 1987년도 서울대학교병원 대단위 연구비보조로 이루어진 것임.

을 대상으로 조사하였다. 대상지역은 강원도 홍천군 내면 자운리, 경기도 용진군 대부도, 충북 괴산군 칠성면 사평리였으며 (Fig. 1), 대상자수는 각각 150, 85, 77명이였다. 강원도의 자운리는 산간 분지로서 고냉지인 까닭에 주민들은 논 농사보다는 특수작물의 발농사를 주업으로 하고 있었고, 경기도의 대부도는 원래 섬이었으나 서해안 간척사업으로 육지와 연결된 후 주민들의 주업이 농업으로 바뀐 곳이다. 충북 사곡리의 주민들은 논농사와 발농사를 반반씩한다고 하였다. 혈액 채취시기는 자운리의 경우 1990년 7월 25일부터 28일, 대부도는 1991년 1월 26일부터 28일, 사곡리는 1991년 2월 2일부터 3일까지였다.

2. 방 법

장등³⁾의 방법에 따라 간접면역형광 항체법을 시행하였다. 약술하면 항원으로는 *R. tsutsugamushi* Karp (ATCC VR-1,500), Gilliam (ATCC VR-312), Kato (Nigata) 및 서울대학교 의과대학 미생물학교실이 국내 환자에서 분리한 B119주를 각각 L 929 세포에 감염시켜 배양하였다. 감염후 약 10일이 지난 다음 이 L 929세포를 수확하고, 각 군주가 감염된 L 929 세포를 pooling 하여 12 well microscopic slide 에 바른후 공기 건조시킨다음 아세톤 고정하였다.

각 혈청은 20배 희석하여 선별검사한 다음 양성인 혈청은 다시 20배부터 2배씩 계단희석하여 최고 항체가를

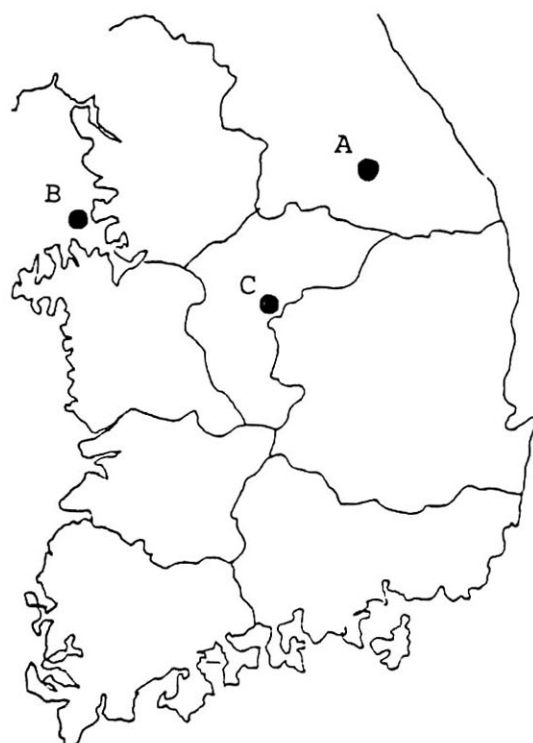


Fig. 1. Location of the three villages.

- A: Jawoon-ri, Nae-myon, Hongcheon-goon, Kangwon-do
B: Daeboo-do, Daeboo-myon, Ongjin-goon, Kyunggi-do
C: Sagock-ri, Chilsung-myon, Goesan-goon, Choongchungbook-do

Table 1. Age and Sex Distribution of the Subjects

Age	Village "A"			Village "B"			Village "C"		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
0 - 9	5 (6)*	0 (0)	5 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
10 - 19	9 (6)	7 (5)	16 (6)	6 (5)	3 (2)	9 (3)	9 (26)	2 (8)	11 (19)
20 - 29	2 (2)	2 (2)	4 (2)	3 (2)	0 (0)	3 (1)	1 (2)	1 (3)	2 (2)
30 - 39	10 (15)	22 (42)	32 (27)	4 (3)	13 (15)	17 (8)	4 (36)	5 (63)	9 (47)
40 - 49	6 (12)	13 (25)	19 (18)	4 (3)	6 (6)	10 (5)	6 (38)	6 (29)	12 (32)
50 - 59	17 (14)	17 (38)	34 (37)	8 (4)	12 (9)	20 (8)	12 (48)	13 (45)	25 (46)
60 - 69	7 (29)	18 (60)	25 (46)	3 (4)	17 (26)	20 (14)	3 (19)	10 (59)	13 (39)
70 -	8 (30)	7 (24)	15 (27)	3 (9)	2 (4)	5 (6)	2 (11)	3 (21)	5 (16)
Total	64 (12)	86 (17)	150 (14)	31 (3.7)	54 (6.8)	85 (5.2)	37 (20)	40 (27)	77 (23)

* : Numbers in parentheses denote the percentage of the subjects to the total inhabitants of the same age and sex.

Village "A" : Jawoon-ri, Nae-myon, Hongcheon-goon, Kangwon-do

Village "B" : Daeboo-do, Daeboo-myon, Ongjin-goon, Kyonggi-do

Village "C" : Sagock-ri, Chilsung-myon, Goesan-goon, Choongchungbook-do

구하였다. 항 혈청으로는 Cappel사의 Goat Anti-human IgG [F(ab')₂ fragment specific]와 Goat Anti-human IgM (mu chain specific)을 사용하였다.

결 과

1. 조사 대상자의 성별 연령별 분포

조사지역 모집단의 총 인구수는 강원도 홍천군 내면 자운리가 1041명, 경기도 용진군 대부도 1626명, 충북 괴산군 칠성면 사곡리 329명이었다. 조사 대상자 312명의 성별 연령별 분포와 이들의 모집단에 대한 백분율은 Table 1과 같았다.

2. 간접면역 항체가의 분포

강원도 홍천군 내면 자운리의 조사 대상자 150명중 R. tsutsugamushi에 대한 IgG 항체가는 1:20 이상에서 10명이 양성이었으며, 이중 한명은 희석배수 1:80까지 양성반응을 보였다. 경기도 용진군 대부도는 대상자 85명중 4명이 1:20에서 양성하였고, 충북 괴산군 칠성면 사곡리는 대상자 77명중 3명이 1:20에서, 이중 한명은 1:40까지 양성이었다. 이들 양성반응을 보인 사람들의 성별 연령별 분포는 Table 2와 같았다. 한편, IgM에 대한 항체는 조사대상자 모두 음성이었다.

Table 2. Number of Inhabitants Whose Sera were Positive for Antibody to R. Tsutsugamushi, by Age, by Village

Age	Village "A"	Village "B"	Village "C"
0 - 9	0/0*	0/0	0/0
10 - 19	1/2	0/0	0/0
20 - 29	0/0	0/0	0/0
30 - 39	1/0	0/1	1/0
40 - 49	0/1	0/0	1/1
50 - 59	1/0	1/0	0/0
60 - 69	0/2	0/1	0/0
70 -	2/0	1/0	0/0
Total positives (P)	5/5	2/2	2/1
Total subjects (S)	150	85	77
Percentage (P/S)	6.7	4.7	3.9

* Male / Female

고 찰

1986년 이등¹¹⁾이 국내 상주 한국인에서 처음으로 확진된 쯔쯔가무시병 9예를 포함한 Rickettsia 질환을 보고한 이후 강원도, 경기도, 충청도, 경남진해 지역등에서의 환자 발생례가 보고되었고⁵⁻¹⁰⁾, 장등²⁾이 1987년 환자로부터 R. tsutsugamushi를 분리한 이래 여러 지역의 환자들로부터 이 균의 분리가 보고되어^{11,12)} 이 질환이 전국적으로 발생하고 있음이 확인되었다. 그러므로 이제 이 질환의 발생규모를 파악하는 일은 효율적인 질병관리를 위하여 시급한 과제이다. 그러나 지금까지의 보고들은 의료기관을 찾은 발열환자를 대상으로 한 혈청학적 조사^{4,13-15)}가 대부분으로 발열환자중 본 질환이 차지하는 비율은 알 수 있으나 지역주민에서의 환자발생률은 알기 어려운 실정이다.

국내 거주민의 항체 양성률에 대한 조사로 장등¹⁵⁾은 1987년 11월부터 1988년 9월 말까지 포천의료원, 충남대학교병원, 공주의료원, 보령아산병원, 홍성의료원, 제주한라의료원, 전북대학교병원, 부산백병원에서 신체검사나 타 질환으로 혈액검사를 받은 사람들에서 수거한 9384건의 혈청을 대상으로 간접면역 형광항체가를 조사하여 1:10이상의 IgG 항체가를 갖는 것은 4.7%, 1:20이상이 2.9%, 1:40 이상이 1.5%, 1:80 이상이 0.8%이며 양성기준을 1:10으로 하였을때 항체 양성률은 지역에 따라 경남의 2.8%에서 제주도의 11.2%까지 차이가 있다고 하였다. 또한 장등¹⁶⁾은 1988년 1월부터 4월까지 충남대학교병원, 대전성모병원, 대전을지병원, 백제임상병리과의원, 건강관리협회, 논산백제병원, 공주의료원, 보령아산병원, 홍성의료원에서 신체검사나 타 질환으로 혈액검사를 받은 사람들에서 수거한 혈청 6572건을 대상으로 간접면역 형광 항체가를 측정하여 318건(4.8%)이 1:10이상에서 양성이라고 하였다. 이들 조사의 대상자에는 신체검사를 받은 사람이 일부 포함되어 있고 이들중 다수가 도시에 사는 사람들일 것이므로 농촌지역의 항체양성률은 이보다 높을 것으로 예상된다.

실제로 전등¹⁶⁾이 1965년 휴전선부근의 철원, 포천, 연천, 인제, 양구, 가평, 양주등지의 거주민 또는 1년이상 상거지역에 주둔한 군인의 혈청 83건을 대상으로 한 Weil-Felix검사 결과를 보면 8건(약 10%)이 OX-K에

1:20에서 양성이었으나, 서울거주민 45명은 모두 음성이라고 하였다. 장등¹⁷⁾은 1987년 전북 완주군, 제주, 충남 보령과 공주, 경북 거창, 강원도 원성, 철원의 주민을 대상으로 항체 양성률을 조사하여 1:10이상의 간접면역형광 IgG 항체가를 갖는 주민은 각각 37%, 9.7%, 8.9%, 8.6%, 4.4%, 5.1%, 3.6%라고 하였다. 이상의 결과를 보면 농촌지역주민의 항체양성률은 대체로 5%이상으로 의료기관에서 건강진단이나 다른 병으로 혈액을 채취한 사람을 대상으로 한 것보다 높은 것처럼 보인다. 그러나, 김등⁷⁾은 강원도 춘천시, 춘성군, 철원군 및 양구군에서 간염 검사를 무료로 받기 위해서 보건소에 온 주민 100명을 대상으로 간접면역형광항체가를 조사하여 1명에서 양성이라고 하였다. 저자들의 경우 항체 양성률은 간접면역형광항체가 1:20 이상이 강원도 홍천군은 6.7%(10/150), 경기도 용진군은 4.7%(4/85), 충북 괴산군은 3.9%(3/77)였다.

이렇게 조사마다 항체 양성률이 서로 다른 까닭은 조사대상 지역에 따라 이병의 발생률이 실제로 다를 가능성 이외에도, 1) 조사대상자를 선정한 방법에 따라 그 조사에 참여한 사람들의 구성이 다르며(selection bias), 2) 언제 유행이 있는지 그리고 유행시기후 얼마나 지나서 조사했는가 하는 조사시기의 문제, 3) 그 지역의 유행균주에 따라서 항체반응이 다를 가능성, 4) 간접면역형광항체 검사시 결과 판독의 주관성등 때문으로 생각된다. 그러므로 항체 양성률은 이들 여러가지 요인을 감안하여 해석해야 하며, 지역간의 비교시 그 결과만을 단순 비교하는 것은 별 의미가 없는 일이다. 저자들의 조사대상자 중에는 30세 미만의 젊은 연령층 및 남자 주민이 상대적으로 적게 포함되어 이들의 항체 양성률이 실제보다 낮게 반영된 결과를 얻었을 것으로 생각된다.

어느 기간동안의 감염 발생률을 알기 위해서는 두 시점에서의 혈청 항체가를 비교해야 한다. 가령, 유행시의 감염 발생률을 알고자 하는 경우 유행시기를 전후하여 동일인을 대상으로 혈청검사를 하여 그 항체가의 변동을 보아야 한다. 저자들의 이번 조사는 가을철 유행시기의 전 또는 후의 단일 시점에서 한 검사이므로 이 조사결과만으로는 유행시 감염된 주민이 어느 정도인지 알기 어렵다. 그러나 Saunders등¹⁸⁾은 시간에 지남에 따른 항체 음전율을 안다면 한 시점에서의 항체양성률만 알아도 역으로 계산하여 어느 시점에서의 환자 발생률(attack rate)를 알아낼 수 있다고 하였다. 이들은 확진된 쯔쭈

가무시환자 114명을 2년간 추적 조사한 결과 1년동안에 전체 환자의 61%가 항체가 1:50 이상에서 1:50미만으로 전환되었으며, 음전에 소요된 시간은 평균 48.9주라고 하였다.

IgM 항체는 IgG 항체보다 신속히 소실되므로 최근의 감염발생 빈도를 추정하는데 유용할 것으로 생각된다. 103명의 쯔쭈가무시 환자를 대상으로 시간경과에 따른 IgG 및 IgM 항체가의 변동을 조사한 Bourgeois등¹⁹⁾에 의하면 R. tsutsugamushi의 감염후 나타나는 항체반응은 초감염과 재감염의 경우 서로 다른 양상을 보인다고 하였다. 즉 초감염 환자의 경우 IgM 항체는 제8병일에 나타나서 그 항체가가 급속히 상승하며, IgG는 12병일에 나타나기 시작하여 더욱 서서히 올라가는 반면, 재감염시에는 제 6병일에 IgG 항체가 검출되나 IgM 항체는 2주후에 검출되고 4주경에 최고치에 달한 후 급속히 소실된다고 하였다. 본 조사에서 IgM 항체가 양성인 주민은 한명도 없었다. 이러한 결과는 1) 조사 지역에서 최근에 감염발생이 적었거나, 2) 감염발생후 IgM 항체가가 급속히 소실되었을 가능성, 3) 그 지역의 유행균주가 본 실험에서 사용한 Gilliam, Karp, Kato, B119와는 교차반응을 하지 않는 항원성을 가진 새로운 균주일 가능성등을 생각해 볼 수 있다. 강원도 자운리의 경우는 조사시점이 쯔쭈가무시병의 유행시기 이전인 7월이었기 때문에 최근의 감염이 없었던 때문으로 해석할 수 있을 것이다. 경기도 대부도 및 충북 사곡리는 1월말에서 2월초에 조사한 것이므로 90년도 쯔쭈가무시병의 유행기를 11월 말까지라고 가정한다면 감염후 약 60일이 지난 시점에서의 조사이다.

경기도 및 충북은 쯔쭈가무시병 환자가 많이 발생하는 지역이며, 90년 가을철에도 쯔쭈가무시병에 이환된 환자가 다수 발생한 점을 감안하면 위 두지역의 조사대상 주민 162명중 IgM 항체를 가진 주민이 한사람도 없었던 것은 감염 발생이 적을 가능성 보다는 항체가 급속히 소실되었을 가능성이 큰 것으로 해석된다. 경기도 및 충북 지역이 환자 다발지역이므로 90년 가을의 유행시 감염된 주민들은 대부분 재감염되었을 가능성이 높고, 재감염시의 IgM 항체는 감염 발생후 나타나지 않거나 60일 이후에는 급속히 소실된다는 사실¹⁹⁾은 위의 해석을 뒷받침하는 소견이다.

장등²⁰⁾은 국내에서 분리한 R. tsutsugamushi 113균주를 단 클론항체법으로 분석하여 이중 78%(88/113)의

균주는 기존의 원형균주인 Karp, Kato, Gilliam과는 다른 새로운 균주라고 하였다. 또한 이등²¹⁾도 환자에서 분리한 14 균주중 2균주는 단백질의 상대적 량 및 항원성이 원형의 Gilliam과는 다른 아형(subtype)이라고 하였다. 그러므로 기존의 원형 균주와 다른 이들 국내 분리 균주의 감염시 얼마나 빨리 항체가 나타나며, 몇일째 최고치에 도달하는지, 그리고 이 항체가 얼마나 오랫동안 지속되는지 등에 대한 연구가 항체검사의 결과를 해석하는데 필요하다.

결 론

국내 농촌지역 거주민에서 쯔쯔가무시병 감염의 발생 규모를 파악하기 위하여 중부지역 3개 마을 주민을 대상으로 *R. tsutsugamushi*에 대한 간접면역형광 항체가를 조사하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

- 1) 1990년 7월말 강원도 홍천군 내면 자운리의 주민 150명을 대상으로 조사결과 대상자의 6.7%(10/150)가 IgG 항체가 1 : 20에서 양성이었다.
- 2) 1991년 1월말 경기도 용진군 대부도의 주민 85명을 대상으로한 조사에서 4.7%(4/85)가 양성이었다.
- 3) 1991년 2월 초 충북괴산군 칠성면 사곡리의 주민 77명을 대상으로 한 조사는 3.9%(3/77)에서 양성이었다.
- 4) 조사대상중 IgM 항체가 양성인 주민은 한명도 없었다.

REFERENCES

- 1) 이정삼, 안규리, 김윤권 : 국내상주 한국인에서 처음으로 확진된 쯔쯔가무시병 9례를 포함한 *rickettsia* 감염. 대한의학협회지 29(4):430-438, 1986
- 2) 장우현, 강재승 : 환자에서의 *rickettsia tsutsugamushi*의 분리. 대한의학협회지 30(9):999-1008, 1987
- 3) 장우현, 강재승, 최인하 : 혈청학적으로 진단된 1986년도 *rickettsia* 질환의 발생양상. 대한내과학회잡지. 33:604-612, 1987
- 4) 장우현, 최명식, 기선호 : 1989년 한국에서 발생한 쯔쯔가무시병의 혈청역학조사. 대한미생물학회지 25:227-235, 1990
- 5) 이강수, 정운섭, 권오현 : 쯔쯔가무시병으로 규명된 진해지방에서 발생하던 발진성 질환. 대한미생물학회지 21(1):113-120, 1986
- 6) 장우현, 차창룡, 최명식 : 충청지역에서 발생한 쯔쯔가무시병의 임상상, 원인균의 혈청형 및 혈청역학적 연구. 감염 21(2):67-82, 1989
- 7) 김윤원, 민창홍, 조민기 : 강원도 지역에서 발생한 발진열과 쯔쯔가무시병. 감염 20(2):105-116, 1988
- 8) 김영기, 김준명, 김웅 : 1987년 가을 서울 경기지역에서 발생한 쯔쯔가무시병 18예에 대한 임상적 고찰. 감염, 20(2):93-103, 1988
- 9) 김웅, 박영숙, 김준명 : *Tsutsugamushi* 병 6예. 감염, 19(1):179-186, 1987
- 10) 김민자, 유재명, 박승철 : *Tsutsugamushi* 병 14예의 임상적 고찰. 감염 19(1):23-31, 1987
- 11) 윤창순, 조민기, 김윤원 : 강원도 지역 환자에서 분리된 *Rickettsia tsutsugamushi*의 혈청형과 그 특성 (1987~1988). 대한미생물학회지 25(1):41-50, 1990
- 12) 정운섭, 김진주, 광창길 : 진해지방에서 1987년에 발생한 환자에서의 *rickettsia tsutsugamushi*의 분리. 대한미생물학회지, 21(1):81-87, 1989
- 13) 이호왕, 주용규, 최정열 : 1985년 한국에서 발생한 scrub typhus 환자의 혈청진단 및 임상역학적 조사. 감염, 20(2):83-92, 1988
- 14) 장우현 : 우리나라 쯔쯔가무시병의 발생양상과 *R. tsutsugamushi*의 원형의 분포. 대한의학협회지 31(6):601-607, 1988
- 15) 장우현, 김익상, 최명식 : 한국에서 발생하는 scrub typhus의 혈청학적 진단을 위한 면역항체가의 평가. 대한미생물학회지 24(3):281-289, 1989
- 16) 전종휘, 정희영, 이용진 : 한국양충병 (*Tsutsugamushi* disease)에 대한 연구. 종합의학 10:1248-1252, 1965
- 17) 장우현, 최명식, 이우곤 : *R. tsutsugamushi*, *R. typhi* 및 *L. interrogans*에 대한 일부 농촌 거주민의 혈청학적 조사. 대한미생물학회 제 60차 추계학술대회 초록 1987
- 18) Saunders JP, Brown GW, Shirai A, et al: The longevity of antibody to *Rickettsia tsutsugamushi* in patients with confirmed scrub typhus. Trans R Soc Med Hyg 74(2):253-257, 1982
- 19) Bourgeois AL, Olson JG, Fang RCY, et al: Humoral and cellular responses in scrub typhus patients reflecting primary infection and reinfection with *rickettsia tsutsugamushi*. Am J Trop Med Hyg 3(3):532-540, 1982
- 20) Chang WH, Kang JS, Lee WK, et al: Serological classification by monoclonal antibodies of *rickettsia tsutsugamushi* isolated in Korea. J Clin Micro 28(4):685-688, 1990
- 21) 이종호, 김윤원, 조민기 : 한국에서 분리된 *Rickettsia tsutsugamushi* 항원의 immunoblot 특성. 대한미생물학회지 25(3):237-246, 1990
- 22) 최명식, 임용, 김익상 : Polyacrylamide gel electrophoresis와 immunoblotting을 이용한 *R. tsutsugamushi* 항원 분석. 대한미생물학회지 25:247-255, 1990