

한국인에서 Q열 (Q Fever)의 원인균인 *Coxiella burnetii* 항체보유에 관한 연구

연세대학교 의과대학 내과학교실, 미생물학교실*, 임상병리학교실**

김준명 · 조상래* · 김 응 · 김현옥**
정 윤 섭** · 김 주 덕* · 홍 천 수

= Abstract =

Prevalence of Antibodies to *Coxiella burnetii* Phase I Antigen among Korean

June Myung Kim, M.D., Sang Nae Cho, Ph.D.,* Eung Kim, M.D., Hyun Ok Kim, M.D.**
Yunsop Chong, Ph.D.,** Joo Deuk Kim, M.D.* and Chein Soo Hong, M.D.

Department of Internal Medicine, Microbiology and Clinical Pathology**
Yonsei University Medical College, Seoul, Korea*

Q fever is a worldwide zoonosis due to the rickettsia *Coxiella burnetii*, an obligate intracellular bacterium, living in the phagolysosome of infected cells. Q fever was found in more than 50 countries on five continents. In Asia, India, Saudi Arabia, Japan, and China had already Q fever. But in Korea, any outbreak of Q fever was not reported until recently, although some epidemiological possibilities of Q fever outbreak in Korea were present.

But recently several cases of Q fever have been reported and it showed the importance of the seroepidemiological survey to know the extent of *Coxiella burnetii* infection in Korea. But a recent serosurvey for residents in various geographical areas revealed that no one had antibody reactive with *Coxiella burnetii* phase I antigen.

So we conducted a serosurvey for 46 stock breeders that seem to be a high risk group of *Coxiella burnetii* infection, and 70 residents in a city as a control group. With use of the indirect immunofluorescence test (IFA) employing phase I antigen of the nine-mile strain of *Coxiella burnetii*, the titer of polyvalent immunoglobulins was determined.

All of seventy residents in a city had an antibody titer less than 1:20 against phase I antigen. In contrast, two of 46 stock breeders had an antibody titer of 1:20.

Our study indicates that to assess accurately the extent of *Coxiella burnetii* infection in Korea, more extensive serosurvey using phase II antigen should be undergone.

서 론

*Coxiella burnetii*는 리케치아의 일종으로서, 주로

본 논문의 요지는 1992년도 대한감염학회 추계학술대회에서 발표 하였음.

본 연구는 1992년도 연세대학교 학술연구비 보조로 이루어 졌음.

감염된 동물과 접촉하는 사람에서 급성 또는 만성 Q열 (Q fever)을 일으킨다. 이 질환은 현재까지 전세계적으로 50여개국에서 발생이 보고되었으며, 아시아에서도 인도¹⁾, 이란²⁾, 사우디아라비아³⁾, 그리고 가까운 중국⁴⁾, 일본⁵⁾에서도 이미 발생이 보고되었다. 사실 국내에서도 그간 Q열의 발생이 역학적으로 가능하다는 생각이 있어왔으나, 최근까지 발생보고가 없었다.

그러나 최근에 신 등⁶⁾이 국내에서 처음으로 이 질환의 발생을 보고하였고, 곧이어 김 등⁷⁾, 박 등⁸⁾이 또다시 보고하면서 국내에도 이미 이 질환이 상당수 만연되어 있음을 시사하였다.

따라서 조 등⁹⁾은 우리나라의 *Coxiella burnetii* 감염 상태를 파악하고자 여러 지역주민을 대상으로 *Coxiella burnetii* phase I 항원에 대한 항체조사를 실시하였으며, 뜻밖에도 지역주민 모두 항체음성이었음을 보고하였다.

이에 저자들은 우리나라에서 가장 감염가능성이 높다고 사료되는 목축업자를 대상으로 *Coxiella burnetii* phase I 항체보유상태를 조사하였으며, 아울러 비교군으로서 도시주민의 항체보유상태를 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

조사대상으로서 *Coxiella burnetii* 감염가능성이 가장 높은 집단 중의 하나인 목축업자를 선정하였으며, 이를 위해서 경기도 광주지역에 거주하면서 젖소, 돼지, 닭 등을 키우는 목축업자와 목장인부 46명(남 40명, 여 6명)을 대상으로 하였다. 또한 비교군으로서 서울지역에 거주하는 도시주민 70명(남 64명, 여 6명)도 대상으로 하였다.

경기도 광주지역에 거주하는 목축업자의 연령범위는 28~68세로서 평균연령은 45.2세였으며, 서울지역에 거주하는 주민의 연령범위는 16~46세로서 평균연령은 26.7세이었다.

경기도 광주지역에 거주하는 목축업자는 현지방문을 통해서 혈청을 채취하였으며, 서울지역에 거주하는 도시주민은 신촌세브란스병원 혈액은행에 공혈된 혈액을 통해서 혈청을 얻었다.

2. 방 법

조 등⁹⁾의 방법을 이용해서 *Coxiella burnetii* phase I 항원에 대한 항체를 측정하였다. 검사를 위해서 *Coxiella burnetii* nine-mile strain phase I 항원을 American Type Culture Collection (ATCC) 으로부터 공급 받았으며, 이를 증식시키기 위해서 specific pathogen free (SPF) 수정란을 일주일 간 부화시킨 후 접종하였다. 접종 후 6~7일된 부화란의 yolk sac membrane을

취하여 Tenbroeck tissue grinder로 균질화한 후 인산 완충용액(PBS)-1% normal yolk sac (NYS) 용액으로 희석하여 항원으로 사용하였다. *Coxiella burnetii* phase I 항원에 대한 항체는 간접형광항체검사법(indirect fluorescent antibody test; IFA)으로 측정하였다. 항원을 형광현미경 400배율에서 시야당 500~1,000 개의 *Coxiella burnetii*가 존재하도록 PBS-1% NYS 용액에 희석하여 12-well IFA용 slide glass의 각 well에 항원을 점적한 후, acetone 용액으로 10~15분간 고정시켰다. 그후 검사혈청을 PBS 용액에 1:20으로 희석하여 37°C에서 30분간 항원과 반응시킨 후 세척하고, 이어서 FITC-conjugated anti-human immunoglobulins를 1:100으로 희석하여 역시 37°C에서 30분간 반응시킨 후 세척하였다. 각 well에 FA mounting fluid를 점적한 후, cover glass로 덮어 형광현미경 400배율에서 검사하였다. 매 검사마다 미국 Army Medical Research Institute of Infectious Diseases로부터 제공 받은 Q열환자의 양성혈청을 대조하여 검사결과를 표준화하였다. 각 검사혈청은 1:20부터 2배수 희석하여 최종항체를 구하였다.

결 과

1. 경기도 광주지역 목축업자에서의 항체분포

경기도 광주지역 목축업자 46명에서 *Coxiella burnetii* phase I 항원에 대한 IFA 항체가가 1:40 이상인 경우는 한명도 없었으나, 1:20인 경우가 2명에서 있었다. 나머지 44명에서는 항체가가 1:20 미만으로 나타났다(Table 1).

2. 서울지역 도시주민에서의 항체분포

서울지역 도시주민 70명에서 *Coxiella burnetii* phase I 항원에 대한 IFA 항체가가 1:20 이상인 경우

Table 1. 간접형광항체검사법(IFA)으로 측정한 *Coxiella burnetii* Phase I 항원에 대한 항체분포

검사대상	대상수	IFA 항체가			
		<1:20	1:20	1:40	1:80
경기도 광주지역 목축업자	46명	44	2	0	0
서울지역 도시주민	70명	70	0	0	0

는 한명도 없었으며, 조사대상 모두에서 항체가 1 : 20 미만이었다(Table 1).

고 찰

Q열(Q fever)은 일반적으로 공기 중의 *Coxiella burnetii*가 흡입됨으로써 호흡기계 감염을 일으키는 데¹⁰⁾, 대개는 저절로 회복되지만¹¹⁾, 어떤 환자에서는 폐로부터 전신에 퍼지면서 폐렴 이외에도 간염, 골수염, 뇌막염 등의 다양한 질환을 일으키며, 일부에서는 만성 경과를 거치면서 심내막염이나 간질화를 일으킬 수 있다¹²⁾.

이 질환의 원인체인 *Coxiella burnetii*는 리케치아로서 절지동물, 어류, 조류, 설치류, 가축 등에서 발견되며, 가장 흔한 숙주동물은 소, 양, 염소, 돼지 등의 가축이다. 따라서 *Coxiella burnetii*는 이러한 숙주동물의 젖, 소변, 대변 등을 통해서 배설되며 특히 임신 시에는 양수나 태반에 다량 존재한다¹³⁾.

*Coxiella burnetii*는 증식형태에 따라서 항원성이 달라지는 항원변이(phase transition)를 나타낸다. 다시 말해서 조직배양 또는 면역이 약화된 숙주체내에서 병독성의 phase I 세포에서 무병독성의 phase II 세포로 항원변이가 일어나는데¹³⁾, phase I의 표면항원은 smooth-type lipopolysaccharide(LPS)이며, phase II의 표면항원은 rough-type lipopolysaccharide(LPS)이다¹⁴⁾. 일반적으로 급성감염에서는 주로 phase II에 대한 항체가 검출되며¹⁵⁾, 이러한 항체반응은 약 10년 정도 유지될 수 있다. 심내막염을 포함한 만성간염에서는 phase I에 대한 항체가 주로 증가되는데¹⁶⁾, 이는 phase I 항원이 항원력이 약하기 때문에 만성간염과 같이 지속적인 항원 자극에 의해서만 항체가 형성되기 때문이다.

이 질환은 현재까지 전세계적으로 오대륙 50여개국에서 발생이 보고되었으며, 주로 가축과 자주 접촉하는 사람들이 감염되었는데, 목축업자, 수의사, 도살장인부, 농부등에서 많은 발생이 보고되고 있다.

캐나다에서는 현혈액 중 11.8%에서 *Coxiella burnetii* phase II 항원에 대한 항체가 보고되었으나¹⁷⁾, 도살장인부와 수의사에서는 일반인보다 훨씬 높은 항체보유율, 즉 96명의 도살장 인부 중 35%, 65명의 수의사 중 49%가 항체를 갖고 있었다¹⁸⁾.

미국의 경우 염소를 기르지 않는 47명의 가족원 중에

서 14.8%만이 phase II 항원에 대해서 항체양성을 보였으나, 염소를 기르는 86명의 가족원에서는 32%에서 항체양성이었다¹⁹⁾.

유럽의 경우 독일에서는 Q열이 많이 발생하는 지역의 주민 중 19%에서 항체양성이었으며, 남자에서는 14~19세, 여자에서는 40~49세에서 높은 양성률을 보였다²⁰⁾. 한편 프랑스에서는 일반인 중 4.4%에서 항체양성이었으며²¹⁾, 이태리에서는 일반인 중 3.1%에서 양성반응을 보였다²²⁾. 네덜란드에서는 208명의 남자 현혈자 중 31%, 151명의 여자현혈자 중 13.7%에서 항체양성이었으며²³⁾, 스위스에서는 2,000명의 현혈자 중 3.5%에서 양성이었고, 수의사에서는 25.7%에서 양성이었다²⁴⁾.

아시아에서도 이미 인도¹⁾와 중동국가인 이란²⁾, 사우디아라비아³⁾, 이스라엘²⁵⁾, 그리고 가까운 중국⁴⁾, 일본⁵⁾에서도 환자발생이 보고되었다. 인도에서는 지역에 따라서 0~41%의 다양한 항체양성률을 보였고, 2세부터 15세까지의 연령층에서 가장 높은 양성률을 보였다¹⁾. 한편 사우디아라비아에서는 성인 중 70%에서 항체양성을 보였고³⁾, 중국에서도 1951년 첫번째 환자발생이 보고된 이래 지역에 따라서 적게는 1.6%, 많게는 28.7%에서 항체양성을 보였다⁴⁾.

사실 우리나라에서도 해방 이후 감염관계 학자들 간에 국내에도 Q열의 발생이 역학적으로 가능하며, 이미 존재하고 있을지도 모른다는 생각이 끊임없이 대두되었다^{26,27)}. 그 이유로서 우리나라는 과거부터 외국에서 많은 가축, 즉 젖소와 양 등을 수입해서 농가에서 길렀으며, 이들 수입국가의 대부분은 Q열이 발생한 지역으로서 이미 많은 가축이 *Coxiella burnetii*에 감염된 것으로 사료되었기 때문이었다. 실제 수입국가 중의 하나인 미국의 경우 일부 목장에서는 90% 이상의 젖소가 *Coxiella burnetii*에 대한 항체를 보유하고 있었다¹³⁾.

그러던 중 1991년 가을 폐렴과 전신성 임파절종대를 보인 17세 남자환자의 말초혈액에서 *Coxiella burnetii*가 배양됨으로써, 국내에서 처음으로 Q열 발생이 신등⁶⁾에 의해 보고되었다. 뒤이어 김 등⁷⁾이 10명의 소아에서 역시 배양검사 및 혈청학적 검사상 *Coxiella burnetii* 감염이 확인된 Q열을 보고하였고, 박 등⁸⁾도 5세 여아에서 Q열 일례를 보고함으로써, 국내에도 이 질환이 상당수 발생하고 있음을 시사하였다.

한편 조 등⁹⁾은 이러한 시점에서 우리나라 여러 지역주

민을 대상으로 *Coxiella burnetii* 감염 정도를 알아보고자 혈청역학적 조사를 실시하였다. 즉, 경기도, 강원도, 경상북도, 경상남도, 서울지역의 주민 428명을 대상으로 간접형광항체검사법(IFA)을 이용해서 *Coxiella burnetii* phase I 항원에 대한 항체보유를 조사하였다. 그러나 결과는 지역주민 모두가 1:20 미만의 항체가를 보임으로써, 주민 중 *Coxiella burnetii*에 대한 항체를 한례도 보유하고 있지 않음을 보고하였다.

따라서 저자들은 우리나라에서 *Coxiella burnetii* 감염가능성이 가장 높은 집단에 대한 집중적인 혈청역학적 조사를 실시함이 의의있을 것으로 사료되었다. 즉 가축과의 접촉이 많은 목축업자, 목장인부, 수의사, 도살장인부 중 우선 목축업자와 목장인부를 대상으로 조사하였다. 한편 대조군으로서 서울지역 도시주민에 대해서도 함께 조사하였다.

Q열의 혈청학적 검사법으로는 현재 간접형광항체검사법(indirect fluorescent antibody test; IFA)과 보체결합항체검사법(complement fixation test)이 많이 사용되며, 그밖에 효소면역측정법(ELISA), 응집반응검사법(microagglutination test)도 사용되고 있다. 특히 본 연구에서 사용되어진 간접형광항체검사법(IFA)은 매우 예민하고 특이도가 높으며²⁸⁾, 또한 각각의 immunoglobulin class를 측정할 수 있기 때문에 보체결합항체검사법보다 많이 쓰이고 있다.

Dupont 등²⁹⁾은 간접형광항체검사 상 phase II 항원에 대한 IgG 항체가 1:25 이상인 경우 과거감염, phase II 항원에 대한 IgG 항체가 1:200 이상, IgM 항체가 1:50 이상인 경우 급성감염, 그리고 phase I 항원에 대한 IgG 항체가 1:200 이상, IgA 항체가 1:25 이상인 경우 만성감염으로 간주하였다.

따라서 본 연구에서 정확한 혈청역학적 조사를 위해서는 *Coxiella burnetii* phase II 항원을 사용하는 것이 바람직하겠으나, 항원을 얻을 수 없었기에 부득이 phase I 항원을 사용하였다. 그러나 Q열이 발생하는 지역에서는 phase II 항원은 물론 일부에서는 phase I 항원에 대해서도 양성반응을 보이며¹⁷⁾, 또한 Marrie 등³⁰⁾, Embil 등³¹⁾도 감염된 사람과 동물에서 phase II 항원 뿐만 아니라, phase I 항원에 대해서도 항체가 유의하게 증가함을 보고하였다. 따라서 조사대상자 가운데 *Coxiella burnetii*에 감염된 주민이 있다면 phase I 항원에 대해서도 일부 항체반응을 보일 것으로 사료되었다.

다.

조사 결과, 서울지역 주민에서는 항체가가 모두 1:20 미만으로서, 항체양성을 보인 사람은 없었다. 그러나 경기도 광주지역 목축업자 46명에서는 44명이 1:20 미만으로 항체양성이었으나, 2명에서 1:20으로 항체양성을 보였다. 그러나 두명에서 나타난 항체가가 낮기 때문에, 과연 이러한 낮은 항체가가 *Coxiella burnetii*에 대한 특이한 항체반응을 의미하는지는 앞으로 좀더 규명되어야 하겠다.

따라서 저자 등은 향후 우리나라에서의 정확한 *Coxiella burnetii* 감염상태를 규명키 위해서는 *Coxiella burnetii* phase II 항원을 이용한 혈청역학적 조사가 좀더 광범위한 지역과 다양한 집단을 대상으로 실시되어야 하겠으며, 동시에 국내 가축의 감염상태를 파악키 위한 조사도 함께 병행되어야 할 것으로 생각되었다.

결 론

우리나라에서 Q열(Qfever)의 원인체인 *Coxiella burnetii* 감염상태를 알아보고자, 가장 감염가능성이 높은 것으로 사료되는 46명의 목축업자와 목장인부를 대상으로 간접형광항체검사법(indirect fluorescent antibody test; IFA)을 통해서 *Coxiella burnetii* phase I 항원에 대한 항체가를 측정하였으며, 동시에 대조군으로서 70명의 도시주민에 대해서도 조사하였다.

조사 결과, 도시주민 70명에서는 항체가가 모두 1:20 미만으로서 항체양성이었으며, 목축업에 종사하는 46명에서는 44명은 항체가가 1:20 미만이었으나, 두명은 1:20으로 항체양성을 보였다. 그러나 양성반응을 보인 두명에서의 항체가가 낮기 때문에, 과연 이러한 낮은 항체가가 *Coxiella burnetii*에 대한 특이한 항체반응을 의미하는지는 앞으로 좀더 규명되어야 하겠다.

따라서 향후 국내의 *Coxiella burnetii* 감염상태를 정확히 규명키 위해서는 *Coxiella burnetii* phase II 항원을 이용한 혈청역학적 조사가 좀더 넓은 지역과 다양한 집단을 대상으로 이루어져야 하겠으며, 동시에 국내 가축의 감염실상을 파악키 위한 조사도 함께 이루어져야 하겠다.

REFERENCES

- 1) Stephen S, Achyutha Rao KN: *Q fever in India: A review. J Indian Med Assoc* 74:200, 1980
- 2) Caughey JE, Harootunian SH: *Q fever in Iran. Lancet* 2, i, 638, 1976
- 3) Gelpi AP: *Q fever in Saudi Arabia. Am J Trop Med Hyg* 15:785, 1966
- 4) Fan MY, Walker DH, Yu SR, Liu QH: *Epidemiology and ecology of rickettsial diseases in the People's Republic of China. Rev Infect Dis* 9:823, 1987
- 5) Kaplan MM, Bertagna P: *The geographical distribution of Q fever. Bull WHO*, 13:829, 1955
- 6) 신용준, 유내춘, 전동운, 천선희, 장 준, 김성규, 이원영, 이원영: *Q fever 1에 보고, 제 43차 대한내과학회 추계학술대회초록집*, p 203, 1991
- 7) 김동수, 유철주, 손영모, 김길영, 이원영: *소아에서 발생한 Coxiellemia에 대한 임상적 고찰, 1991년도 대한감염학회 및 대한화학요법학회 추계학술대회초록집*, p 294, 1991
- 8) 박효숙, 이은경, 이승렬, 유철주, 손영모, 김동수, 김길영, 이원영: *Q fever 1에: Pancytopenia, hepatitis, myocarditis가 동반된 1예, 감염* 24:45, 1992
- 9) 조상래, 이미경, 이재면, 김주덕, 이원영: *우리나라 주민의 혈청내 Q fever 원인체 Coxiella burnetii의 Phase I 항원에 대한 항체분포, 대한미생물학회지* 27:283, 1992
- 10) Q fever. In: Christie AB. *Infectious Disease, Epidemiology and Clinical Practice. Churchill Livingstone, Edinburge*, pp 876, 1974
- 11) Sawyer LA, Fishbein DB, McDade JE: *Q fever: Current concepts. Rev Infect Dis* 9:935, 1987
- 12) Thomas JM: *Coxiella burnetii. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and practice of Infectious diseases. Churchill Livingstone*, pp 1472, 1990
- 13) Baca OG, Paretsky D: *Q fever and Coxiella burnetii: A model for host-parasite interaction. Microbiol Rev* 47:127, 1983
- 14) Amano KI, Williams JC: *Chemical and Immunological characterization of lipopolysaccharides from phase I and phase II Coxiella burnetii. J Bacteriol* 160:994, 1984
- 15) Dupuis G, Peter O, Peacock M, et al: *Immunoglobulin responses in acute Q fever. J Clin Microbiol* 22:484, 1985
- 16) Peter G, Dupuis G, Bee D, Luthy R, Nicolet J, Burgdorfer W: *Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of chronic Q fever. J Clin Microbiol* 26:1978, 1988
- 17) Marrie TJ, Van Buren J, Faulkner RS, Haldane EV, Williams JC, Kwan C: *Seroepidemiology of Q fever in Nova Scotia and Prince Edward Island, Can J Microbiol* 30:129, 1984
- 18) Marrie TJ, Fraser J: *Prevalence of antibodies to Coxiella burnetii among veterinarians and slaughterhouse workers in Nova Scotia, Can Vet J* 26:181, 1985
- 19) Sienko DG, Bartlett PC, McGee HB, Wentworth BB, Herndon JL, Hall WN: *Q fever: A call to heighten our index of suspicion. Arch Intern Med* 148:609, 1988
- 20) Heinrich R, Naujoks-Heinrich S, Saebisch R, Seuffer R, Grauer W, Jacob R, Schomerus H: *Seroprevalenz des Q-Fiebers in einem Endemiegebiet Suddeutschlands, Dtsch Med Wochenschr* 108:1318, 1983
- 21) Edlinger EA: *Q fever in France. Zentralbl Bakteriell Parasitenkd Infektionskr Hyg Abt 1 Orig Reihe A* 267:26, 1987
- 22) Tringali G, Mansueto S: *Epidemiology of Q fever in Italy and in other Mediterranean countries. Zentralbl Bakteriell Parasitenkd Infektionskr Hyg Abt 1 Orig Reihe A* 267:20, 1987
- 23) Richardus JH, Donkers A, Dumas AM, Schaap GJP, Akkermans JPWM, Huisman J, Valkenburg HA: *Q fever in the Netherlands: A sero-epidemiological survey among human population groups from 1968 to 1983. Epidemiol Inf* 98:211, 1987
- 24) Gelzer J, Abelin T, Bertschinger HU, Bruppacher R, Metzler AE, Nicolet J: *Wie verbreitet ist Q-Fieber in der Schweiz ?. Schweiz Med Wochenschr* 113:892, 1983
- 25) Alkan WJ, Alkalay L, Klingberg W, Goldwasser RA, Stolar R, Klingberg MA: *A study of Q fever in Central Israel, Scand J Infect Dis* 5:17, 1973
- 26) 전중휘: *한국급성전염병개관, 최신의학사*, pp 157, 1975
- 27) 정희영, 전중휘: *감염질환, 수문사*, pp 661, 1987
- 28) Peter O, Dupuis G, Burgdorfer W, et al: *Evaluation of the complement fixation and indirect immunofluorescence tests in the early diagnosis of primary Q*

- fever. Eur J Clin Microbiol* 4:394, 1985
- 29) Dupont HT, Raoult D, Brouqui P, Janbon F, Peyramond D, Weiller PJ, Chicheportiche C, Nezri M, Poirier R: *Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. Am J Med* 93:427, 1992
- 30) Marrie TJ, Durant H, Williams JC, Mintz E, Waag DM: *Exposure to parturient cats: A risk factor for acquisition of Q fever in Maritime Canada. J Infect Dis* 158:101, 1988
- 31) Embil J, Williams JC, Marrie TJ: *The immune response in a cat related outbreak of Q fever as measured by the indirect immunofluorescence test and the enzyme-linked immunosorbent assay. Can J Microbiol* 35:292, 1990
-