

영덕 지역 1개 초등학교에서 발생한 홍역유행의 추적 혈청역학적 연구

국립보건원 바이러스부 호흡기바이러스과*, 인하대학교 의과대학 내과학교실[†],

동국대학교 의과대학 예방의학교실[‡], 고려대학교 의과대학 내과학 교실[§]

이진수*[†] · 김지희* · 나병국* · 윤 신* · 김진아* · 이주연* · 강 춘* · 박수경[‡] · 정해관[‡] · 김우주*[§]

Seroepidemiologic Study of Measles Outbreak in a Primary School, Youngduk

Jin Soo Lee, M.D.*[†], Jee Hee Kim, M.D.*, Byung Kuk Na, Ph.D.*, Sin Yoon*, Jin Ah Kim*, Joo Yeon Lee*

Chun Kang*, Sue Kyung Park, M.D.[‡], Hae Kwan Cheong, M.D.[‡], and Woo Joo Kim, M.D.*[§]

Laboratory of Respiratory Virus*, National Institute of Health, Department of Internal Medicine[†],

Inha University College of Medicine, Department of Preventive Medicine[‡],

Dongguk University College of Medicine, Department of Internal Medicine[§], Korea University College of Medicine

Background : Nation-wide measles outbreaks occurred from 2000 to 2001 in Korea. Since, mass vaccination campaign for measles eradication among children and adolescents was implemented in May-August of 2001. Even in a highly vaccinated community, measles cases occur among vaccinees and there might be different serological responses among unvaccinees. In addition, the primary and secondary vaccine failures are not rare in the mass-vaccination era. Therefore, this study was undertaken to evaluate the effectiveness of serologic method for diagnosis of measles among the vaccinees and to estimate the vaccine failure rate among students with relatively high vaccination rate during the measles outbreak in a primary school.

Methods : In March 2000, the measles outbreak occurred in a primary school in Youngduk county, Kyung-sang-buk Do. Questionnaires about clinical manifestations of measles and history of measles vaccination were given out to in 209 3rd and 5th grade students among whom many measles cases occurred. The paired sera, which were taken from all students during March and May 2000, were tested for IgM and IgG measles antibody by using Enzygnost Anti-Measles IgG and IgM (Dade Behring, Germany).

Results : The questionnaires and serum samples were obtained from 145(69.4%) out of 209 cases. The immunization rate of measles vaccine was 80.7% (117/145). During the measles outbreak, 25 (17.2%) out of 145 cases with previous history of measles vaccination were diagnosed as measles, based on clinical definition. Among 17 cases (17/25, 68.0%) with paired samples out of 25 measles cases, 4 cases (4/17, 23.5%) were diagnosed by seroconversion of IgG, but negative IgM antibody, and they all had received measles vaccination previously. Among 117 cases with previous history of measles vaccination, 47 (40.2%) cases without measles symptoms showed four-fold increment of IgG titer. The primary and secondary failure rates of measles vaccine were 6.0% (7/117) and 1.7% (2/117), respectively.

Conclusion : Among symptomatic measles cases with previous history of measles vaccination, 23.5% were diagnosed only by seroconversion of IgG measles antibody. In a highly vaccinated country, the accuracy of measles serodiagnosis can be increased with the IgG test of convalescent serum sample in addition to IgM antibody test. Among vaccinees, secondary immune response was 40.2%, suggesting that non-specific measles symptoms might occur among them. Therefore, further studies on the clinical definition of measles cases, vaccine failure rate and protective antibody titers should be continued in order to effectively conduct measles eradication campaign.

Key Words : Measles, Vaccine failure, Seroepidemiology, Serodiagnosis

접수 : 2003년 7월 9일, 승인 : 2003년 12월 11일

본 연구는 보건복지부의 보건과학기술개발연구과제(01-PJ6-PG5-01P22-0001)의 지원에 의한 결과임.

교신저자 : 김우주, 서울시 구로구 구로동 80번지 고려대학교 의과대학 구로병원 감염내과

Tel : 02)818-6648, Fax : 02)853-6030, E-mail : wjkim@korea.ac.kr

1965년 국내에 홍역 백신이 처음 도입되었고, 1985년 국가 예방접종사업으로 소아에서 광범위한 MMR 백신접종이 시행된 이후 홍역의 발생은 현저히 감소하였다. 그러나, 1990년과 1994년에 전국적으로 홍역이 유행하여 각각 3,500여명과 7,800여명의 홍역환자가 보고되었다(1-5). 이후 환자 발생이 감소하였으나, 2000년에 전국적으로 홍역이 대유행하여 2001년까지 5만 여명의 홍역 환자가 보고되었고, 이에 따라 국가 보건당국에서는 2001년에 홍역 퇴치사업을 계획하고, 전국적으로 홍역 일제예방접종을 시행하였다(6, 7).

우리나라에서 홍역 백신의 비교적 높은 접종률에도 불구하고 최근 홍역이 크게 유행하게 된 이유는 몇 가지로 생각되어진다. 지난 2000년에 약 23,000여명을 대상으로 실시한 전국규모의 홍역 면역도 조사사업의 결과에서 1차접종률은 92.9%, 2차접종률은 39.1%, 홍역항체 양성률은 89.4%로 홍역의 유행적 발생을 억제 하는데 필요한 군집 면역 수준에는 미치지 못함을 확인하였다(8). 이런 집단 발생은 백신 접종 후에 항체가 형성되지 않는 백신의 1차 실패와, 백신접종 후 항체는 생성되었으나 이후 방어 항체가의 상실 또는 방어 항체가의 점진적인 저하에 의한 백신의 2차 실패의 가능성과, 1차 접종 후 백신 실패를 극복하기 위한 2차 백신 접종의 매우 낮은 접종률 등에 의한 결과로 추정할 수 있다. 예방접종률이 높은 지역에서는 전체 환자 중 예방접종을 받은 사람이 차지하는 비율이 높으며, 홍역이 상대적으로 더 높은 연령층에서 발생한다(9, 10). 이러한 백신 접종군에서 발생하는 홍역은 전형적인 홍역에 비하여 증상이 매우 경미하거나 무증상인 경우가 많고, 비접종군과는 달리 일반적인 홍역 항체 검사에서 IgM이 검출되지 않을 수도 있어 홍역 항체 검사 방법이나 결과 해석에 주의를 기울여야 한다(11).

저자들은 2000년 홍역 유행이 있었던 영덕지역 1개 초등학교의 2개 학년에서 유행 초기인 3월 말과 유행이 끝난 다음인 5월말, 2회에 걸쳐 혈청 IgM 및 IgG 추적 검사를 시행하였고, 이 결과와 더불어 역학자료를 분석하여 비교적 예방접종률이 높은 지역에서 홍역의 혈청학적 진단법의 타당성과 백신실패 여부 등에 관하여 알아 보고자 본 연구를 수행하였다.

1. 조사 대상

2000년 3월 초 경상북도 영덕군에서 초등학교 학생을 중심으로 홍역 유행이 보고되었다. 영덕군 보건소에 3월 25일에 홍역환자가 첫 보고된 이후 5월 4일까지 보고된 환자 명단을 일별로 입수하여 유행양상을 파악하였다. 본 연구에서는 영덕지역 유행에서 환자가 주로 발생했던 1개 초등학교에서 환자 발생이 많았던 3학년과 5학년 학생 209명 전원을 대상으로 하였다.

2. 조사 방법

1) 항체 검사

연구 대상자들로부터 3월 말과 5월 말 각각 1차 및 2차 혈액을 채취하였다. 채혈한 혈액은 원심분리하여 혈청을 취한 후 실험 전까지 -70°C 에서 보관하였다. IgM과 IgG 홍역 항체검사는 Enzygnost Anti-Measles IgG, IgM (Dade Behring, Germany)을 이용하여 제작사의 방법에 따라 실시하였다(12). 결과의 판정은 제조사에서 제공한 방법인 α -method에 결과치를 입력하여 항체가(international unit, IU/mL)를 계산한 후 판정 기준에 의하여 양성, 위양성 또는 음성으로 해석하였다.

2) 설문 조사

홍역 유행이 끝난 5월말에 대상자 전원의 학부모에 대하여 설문조사를 하였다. 설문 조사 항목에는 홍역에 걸렸던 아이들의 증상, 과거 홍역 예방접종 여부, 과거 질병력 등을 포함하였다. 예방접종력은 자료의 정확성을 높이기 위하여 학교 양호교사가 작성한 학생건강기록부의 예방 접종 기록을 참고하였다.

3. 홍역의 임상적 및 실험실적 진단기준

홍역 환자의 임상적 진단은 미국 CDC 기준을 이용하여 홍역 환자와의 역학적 연관성이 있으면서 발열과 더불어 3일 이상 지속되는 피부발진이 있고 기침, 콧물 혹은 결막염 등을 동반한 경우로 하였다(13). 홍역의 실험실적 진단기준은 IgM 홍역 항체가 양성이거나, IgG 홍역 항체가가 1차 혈청에 비하여 2차 혈청에서 4배 이상 상승하거나, 또는 IgG 홍역 항체가 양전(seroconversion)된 경우로 하였다.

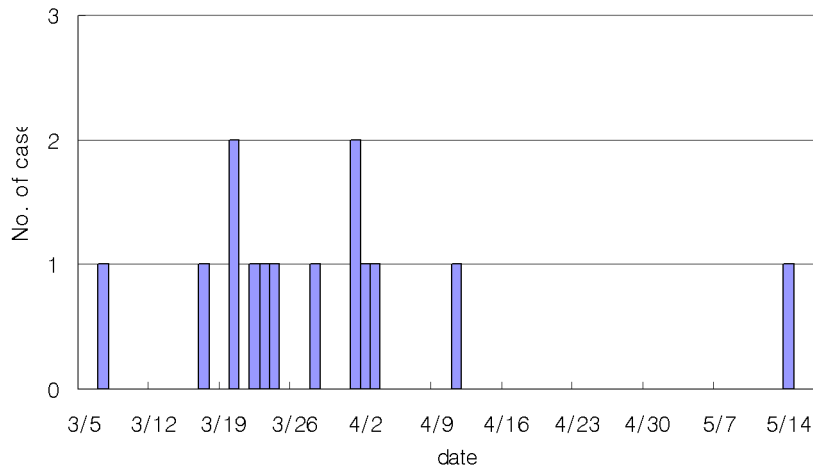


Figure 1. Number of measles cases according to the date of symptom onset.

결 과

1. 임상양상 분석 결과

영덕지역의 홍역환자 발생은 2000년 3월 5일에 첫 환자가 보고된 후, 2000년 5월 14일에 마지막 환자가 보고되었다. 발병일 기준으로 홍역 환자는 주로 3월말부터 4월초에 걸쳐 발생하였고, 5월 중순 이후에 새로운 홍역 환자는 보고되지 않았다. 설문조사에 발병일이 기재되어있는 14명을 대상으로 발병일에 따른 환자 분포를 보면 3월 중순부터 4월 초순에 집중하여 환자가 발생한 것을 알 수 있다(Figure 1). 연구 대상이었던 초등학교 3학년과 5학년 학생수는 209명이었으며, 이중 설문조사와 IgM 및 IgG 홍역 항체검사는 145명(69.4%)에서 시행되었고, 145명 중 123명(84.8%)에서 1차 및 2차 혈청을 채취할 수 있었다.

연구대상자 145명 중 117명(80.7%)이 홍역 예방접종을 받은 과거력이 있었으며, 나머지는 접종력을 알 수 없었다. 임상적 기준에 의하여 홍역으로 진단된 경우는 25명(17.2%)이었으며, 25명중 20명(80.0%)이 예방접종의 과거력이 있었고, 나머지 5명(20.0%)은 접종력을 알 수 없었다.

홍역 환자 25명의 증상분포는 발진 25명(100%), 발열 23명(92%), 기침 21명(84%), 근육통 18명(72%), 결막염 6명(24%) 순이었다(Table 1).

2. 혈청학적 검사 결과

1) 혈청학적 홍역 항체 검사 결과 분석(Figure 2)

홍역 항체 검사를 했던 연구대상자 145명 중 1차 또는 2

Table 1. Frequency of clinical manifestations among measles cases

Clinical manifestations	No. of cases (%)
Rash	25 (100)
Fever	23 (92)
Cough	21 (84)
Myalgia	18 (72)
Conjunctivitis	6 (24)
Rhinorrhea	16 (64)
Abdominal discomfort	7 (28)

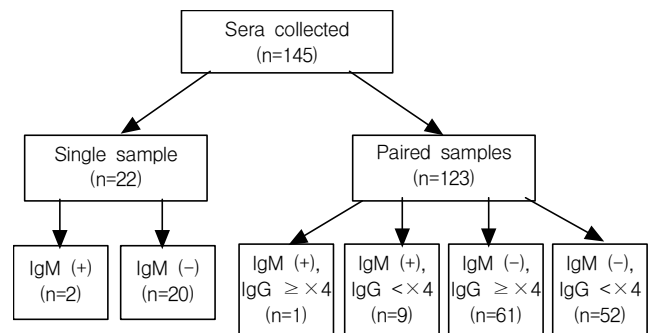


Figure 2. Classification of 145 study subjects according to serological results of measles antibody test.

차 혈청 단독 검사만 시행한 경우는 22명(22/145, 15.2 %)이었다. 22명 중 IgM 양성에는 2명(29.1%)으로 모두 홍역 증상이 있었으며, 홍역백신의 과거 접종력이 있었다. 나머지 20명(90.9%)은 IgM이 음성이었고, 이들 중 4명에서 홍역 증상이 있었다.

연구대상자 145명 중 123명(84.8%)에서 1차 및 2차 혈청을 취하여 2회 검사할 수 있었다. 이 중 1차 또는 2차 혈청에서 IgM 양성이면서 IgG 항체가 4배 이상 상승하지 않았던 경

우는 9명(6.2%)으로, 6명이 홍역 증상이 있었고 접종력을 모르는 1명 이외에는 모두 백신을 접종했던 과거력이 있었다. IgM은 음성이면서 IgG 항체가가 4배 이상 증가한 경우는 61명(49.6%)으로, 이중 4명이 홍역증상이 있었으며, 49명(80.3%)이 백신접종의 과거력이 있었다. IgM 음성이면서 IgG 항체 양전이 일어나지 않은 경우는 52명(42.3%)으로, 5명이 홍역증상이 있었고 이중 3명이 IgM 의양성 결과를 나타내었다.

2) 홍역으로 진단되었던 예의 혈청검사 결과

임상적 기준에 의하여 홍역이 진단되었던 25명 중 21명(84%)에서 혈청 홍역 항체 검사가 시행되었다. 1차 또는 2차 홍역 항체 검사에서 IgM이 한번이라도 양성이었던 경우는 9명(42.8%)이었고, 1차 및 2차 홍역 항체 검사를 모두 시행한 17명(80.9%) 중 4명(23.5%)에서는 IgM 음성이면서 IgG 항체가가 4배 이상 증가되어 홍역의 실험실적 진단기준에 부합된 예는 모두 13명이었다. 임상증상은 있었으나 실험실적으로 진단되지 않은 4명(23.5%) 중 3명은 IgM이 의양성 범위였으며, 나머지 1명은 IgG와 IgM 모두 음성이면서 1, 2차 혈청간에 항체가의 상승도 없었다. 홍역으로 진단되었던 25명중 1차 또는 2차 혈청 홍역 항체 검사만 시행된 4명은 모두 IgM 음성이고, IgG의 OD값이 모두 2.5이상의 높은 값을 나타내었다.

3) 홍역에 대한 방어 항체가 분석

홍역에 대한 방어항체의 역가를 알아보기 위하여, 1차 혈청검사가 시행된 3월말까지 증상이 없다가 이후 홍역에 걸린 학생들의 혈청 항체가를 조사해보았다. 대상이 되는 학생들은 모두 7명이었으나 이중 1차 IgG 항체가가 있는 대상은 3명이었다. 이들 3명의 발병전인 3월말의 항체가는 각각 9 mIU/ml, 28 mIU/ml, 5,989 mIU/ml 였다. 홍역에 이환되기 전 항체가가 5,989 mIU/ml였던 학생은 백신 접종 과거력이 있었고, 증상은 5월 3일 시작되었으며, 5월말 추적 2차 혈청 검사에서 IgM은 의양성 범위였고 IgG 항체가는 3.6배 증가하였다.

3. 백신의 1차 실패, 2차 실패 및 이차 면역 반응

홍역 백신 접종의 과거력이 있었던 117명 중 홍역의 증상이 있으면서 IgM 양성인 경우는 모두 7명(6.0%)으로 이를 백신의 1차 실패로 생각할 수 있었다. 홍역 증상이 있으면서 IgM 음성이고 혈청 항체가의 상승을 보인 경우는 모두 2명(1.7%)으로 백신의 2차 실패로 간주되었다. 홍역 백신 접종의 과거력이 있던 대상자 117명 중 임상 증상 없이 IgG 항체가가 4배 이상 상승한 경우는 47명(40.2%)으로 이차면역반

응으로 생각되었다.

고 찰

홍역은 세계적으로 소아에서 예방접종이 시행된 후 발생이 현저히 감소되어, 일례로 1980년에 4천 4백만 명의 홍역 환자 발생이 1996년에는 79만 여명으로 감소되었다. 그러나 실제로는 아직도 세계적으로 매년 3천 6백여만 명의 환자가 발생해 1백만 명이 사망하는 것으로 추정된다(14). 국내에서는 1960년대 중반 홍역예방접종이 도입된 이후 홍역의 발생이 현저히 감소하였으나 1990년, 1994년에 각각 홍역의 유행이 있었다. 2000년에는 전국적인 홍역의 대유행이 발생하여 2001년까지 약 5만 여명의 환자가 발생하였고 7명의 사망자가 보고되었다(6). 이에 보건당국에서는 홍역의 유행을 효과적으로 차단하고, 홍역의 주기적인 유행을 예방하기 위하여 국가 홍역 퇴치 5개년 사업을 실시하게 되었다. 이의 일환으로 일제 임시 홍역예방접종을 전국적으로 실시하고 홍역 감시체계를 가동하고 있는데, 임시 접종 후에는 백신 접종자층이 현격히 증가해 홍역의 발생양상이 현재와는 다르게 전개될 가능성이 높다. 예방접종률이 높아지면 홍역의 발생이 주로 접종군에서 일어남을 볼 수 있으며(7, 9), 전형적인 홍역과는 다른 증상을 보일 수도 있고(10), 항체가 검사에서 IgM이 검출되지 않을 수 있다(11). 따라서 향후 홍역의 혈청 진단에 있어서 검사결과와 해석과 더불어 백신접종자에서 홍역 발생의 원인이 되고있는 일차 및 이차 실패, 홍역증상, 발생양상의 변화 등에 대한 연구가 필요한 상황이다.

본 연구에서 1차 및 2차 혈청 항체가 검사가 실시되고 임상적으로 홍역이 진단된 17명 중 4명(23.5%)은 IgM 음성이었으나, 4배 이상의 IgG 항체가 상승의 기준에 의거하여 실험실적으로 홍역을 진단할 수 있었고, 이들은 모두 홍역 백신 접종의 과거력이 있었다. 이는 백신접종자에서 발생하는 홍역의 실험실 진단에 있어서 혈청 IgM 단독 검사만으로는 부족하며, 한 쌍의 혈청 IgG 항체 검사를 병행하여 실험실 진단의 예민도를 높일 수 있다는 것을 시사한다. 또한 임상적으로 홍역이 진단되고 2차 혈청검사에서 IgM 음성이면서, IgG항체의 OD값은 2.5이상의 높은 값을 보였던 1명은 만약 1차 혈청 항체검사를 시행했었다면 혈청전환의 결과를 기대할 수 있었을 것으로 생각된다. 이런 사례까지 고려하면 추적 IgG 항체가 검사로 홍역 환자의 실험실적 진단율을 높일 수 있을 것이다. 향후 백신접종자 층이 더욱 증가되는 상황으로 이들에게서 발생하는 홍역의 정확한 실험실적 진단을 위해서는 발병 초기의 바이러스 배양 분리와 더불어 초기 및

회복기의 혈청 항체가 검사의 유용성이 더욱 강조되어야 하겠다. 또 2001년 전국적인 일제 임신 홍역예방접종 후에는 홍역이 산발적인 발생 양상을 보이게 될 것으로 예상되므로 홍역 퇴치 목표를 달성하기 위해서는 산발적으로 발생하는 개별 홍역 사례에 대한 보다 정확한 진단이 필요하게 되어 홍역 IgG 항체가 추적 검사가 반드시 수행되어야 할 것이다.

홍역의 증상은 없으면서 IgM 양성이고, IgG 혈청 양전은 없었던 3명은 모두 홍역 백신 접종의 과거력이 있었고, IgM은 음성이면서 IgG항체 양전이 있었던 61명 중 49명(80.3%)에서 홍역백신 접종의 과거력이 있었다. 이렇게 홍역의 증상을 보이지 않으면서, IgM이 양성이거나 IgG항체 양전인 경우는 과거 백신접종으로 인해 홍역의 증상이 완화되어 피부 발진이 생기지 않았거나, 다른 상기도 감염과 구분되지 않은 경증화된 증상을 보인 경우 또는 어떤 증상도 발생하지 않은 경우로 추정된다(15). 또 혈청 양전이 되었던 일부에서는 홍역의 이환이 임상증상 발생없이 추가 면역상승(booster)의 역할을 했을 수도 있다(16). 따라서 홍역백신의 접종률이 높은 지역에서는 기존에 사용하던 임상증상에 따른 진단기준을 사용할 경우 증상이 경미하거나, 다르게 나타나는 홍역 사례를 진단하지 못할 우려도 있을 것으로 생각된다. 증상이 비전형적으로 나타나는 환자들이 홍역 유행에 있어서의 감염 전파 매개역할에 대하여 아직 확실한 증거는 없으나 몇 가지 사항을 고려해 볼 수 있다. 이런 환자들에서는 바이러스 배출이나 감염력이 낮고 기침 등의 증상이 없을 수 있어 바이러스 전파의 가능성이 낮다고 생각할 수 있으나(17), Mossong 등은 낮은 항체가를 나타낸 백신접종자에서 중등도의 감염전파력이 있다면 지속적인 유행을 유발하는 것이 가능하다고 하였다(18). 따라서 이후 홍역의 효과적인 퇴치를 위해서는 무증상 또는 경미한 증상의 홍역환자에 대하여도 체계적인 연구가 따라야 하겠으며, 역학적인 사항을 고려한 진단기준이 홍역의 효과적인 퇴치를 위해서는 필요할 것이다.

홍역을 근절하려는 정책이 여러 나라에서 시행되고 있는데 이런 정책에의 장애요인 중 하나가 홍역 백신의 1차 또는 2차 실패라 할 수 있다. 백신 접종률이 높은 지역에서 백신을 접종한 군에서도 홍역의 유행이 보고되고 있고(19), 백신의 일차실패는 백신접종자에서 발생하는 홍역의 큰 부분을 차지한다고 알려져 왔으나(20), 백신의 2차 실패도 대량 백신 접종이 이루어지는 시점에서는 드물지 않다고 보고되고 있다(1, 2, 19). 이러한 백신의 2차 실패율은 연구자에 따라 다양하게 보고되고 있다. Markowitz 등의 연구에 따르면 홍역 백신을 접종한 후 혈청 전환자에서 5%의 발병률을 보고하였으며

(9), Katz 등은 백신의 이차 실패율을 3-5%로 제시하기도 하였다(21). 반면 Jennifer 등은 중재분석을 통해 백신의 2차 실패가 0.2% 미만일 것으로 보고한 바 있다(7). 본 연구에서는 홍역 백신의 2차 실패율이 1.7%였으며, 만약 홍역 백신 접종력을 알 수 없었던 2예를 포함한다면 최대 약 3%까지도 가능하다. 본 연구에서 홍역 백신의 1차 실패율은 6.0%로서, CDC에서 보고한 백신의 일차실패율 2-5%와 유사한 값을 보이고 있다(13). Ozane 등의 연구와 같이, 본 연구에서의 결과도 홍역백신 일차 실패가 이차 실패보다 비중이 더 크다는 것을 알 수 있었다(15). 전반적으로 백신의 일차, 이차 실패율이 낮지만 백신 접종 후 생성된 항체가 감소하거나, 항체가 방어항체에 도달하지 않는 경우에는 추가 백신 접종에도 정상적으로 반응하지 않으며(23), 만약 100만 명의 접종자 중 1%로만 생각하더라도 1만명이 홍역 감수성군이 되므로, 높은 홍역 백신 접종율을 유지하는 군에서는 1차 실패만이 아닌 백신의 2차 실패도 홍역유행의 원인으로 고려해 보아야 할 것이다.

Chen, Erdman 등은 최근 사용되는 IgM 검사법의 민감도가 높아짐에 따라 IgM/G의 index비를 구하여 1차 항체반응(primary antibody response), 2차 항체반응(secondary antibody response)을 구분하고자 하였는데(21, 25), 단독 IgM 검사만으로 1차 항체 반응으로 생각되던 경우 중 일부는 2차 항체 반응임을 알 수 있었다. 또 비전형적인 증상을 보여 환자에서 제외되었거나(18) 혈청채취의 시기가 적절치 못할 경우 등에서는 오히려 2차 실패가 과대평가 될 수도 있다.

본 연구에서 1차 IgG 양성, IgM 음성이었다가 2차 검사에서 IgG 양성, IgM 양성결과는 2명에서 있었으며 모두 예방접종을 했었고, 1명에서는 홍역의 증상이 있었다. 최근에 사용되는 IgM 검사법은 민감도가 높아 바이러스에 이차 노출 시에도 낮은 정도로 검출될 수 있다고 보고하고 있다(23). 증상이 없었던 1명은 IgM 위양성 검사일 수도 있을 것이고, 또는 무증상 내지는 비정형의 홍역 증상을 보여 홍역으로 진단되지 않았을 수도 있다. 홍역 백신의 주에는 없는 야생주(wild type virus)의 에피토프(epitope)에 대한 반응으로 IgM이 생길 가능성도 제시할 수 있다(25). 국내에서 2000년 분리된 홍역바이러스는 모두 한가지 형이었으므로 가능성은 희박하지만, 일부에서 홍역에 노출되어 항체를 가지고 있는 사람에서도 홍역 임상증상이 나타나므로, 백신의 범주를 벗어난 변이종의 가능성도 배제할 수 없다(25, 26).

Lee 등의 연구에서는 홍역 바이러스 노출전의 중화항체가 1,000 mIU/ml 보다 클 때 홍역에의 이환이 예방되며 노

출 전 중화항체와 홍역 감염에 대한 방어는 용량-반응곡선의 관계를 나타낸다고 한 바 있다(27). 본 연구에서 한 학생에서 홍역 노출 전 항체가가 비교적 높았음에도 증상을 보인 것에 대해 몇 가지 생각을 해볼 수 있겠다. 먼저 정확한 면역의 상태를 알기 위해서는 중화항체가(neutralization antibody)를 측정해보는 것도 필요하겠고, 그 외 실험의 정확도에 대한 고려를 해야 할 것이다. 또 추적 검사상에서 IgM이 재검사 범위로 나왔었는데 가능성은 떨어지지만 백신과의 에피토프(epitope)가 다르거나 항원형이 다른 바이러스 감염도 생각해볼 수 있겠다.

본 연구에서 백신 접종력에 따른 홍역의 임상양상을 비교해 보았으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(data not shown). 본 연구에서는 임상증상을 보인 환자들 많지 않았으며, 특히 백신접종을 하지 않은 군의 환자수가 적었고, 비전형적이거나 경증의 증상을 보일 수 있는 환자들 이 제외되었을 수 있으며, 백신 접종력의 정확성 등의 문제로 임상증상의 통계적 분석에는 더 연구가 필요할 것이다. 보다 정확한 진단을 위해서는 적절한 검체 채취시기와 더불어 진단시 임상증상과 역학적 관계, 혈청검사나 바이러스 분리 등을 함께 고려해야 하겠고, 향후 홍역만이 아닌 다른 호흡기 전과 바이러스에 대한 체계적이고, 전반적인 진단체계와 감시체계가 병행되어야 할 것이다.

본 연구에서와 같이 홍역백신접종이 광범위하게 시행되는 단계에서는 홍역의 진단 시 여러 가지를 고려해야 한다. IgM 단독 검사보다는 IgG의 추적 검사를 병행함으로써 산발적으로 발생하는 경우 또는 유행시의 진단에 도움이 될 것이다. 홍역의 임상진단기준을 역학적인 연관성을 고려해 탄력 있게 적용하는 것도 홍역유행 시 효과적인 관리에서 필요할 것이다. 향후 효과적인 홍역 퇴치 목표를 달성하기 위해서 홍역에 대한 체계적인 연구가 필요하며, 이의 일환으로 홍역 바이러스의 분자역학(molecular epidemiology) 및 홍역 바이러스에 대한 방어항체 등의 연구가 이루어져야 할 것이다.

요 약

목 적 : 2000-2001년에 국내에서 홍역의 대유행이 발생하여 전국적으로 약 5만명의 환자 발생 보고가 있었다. 이에 따라 2001년에 홍역 퇴치를 위하여 홍역일제예방접종 사업이 이루어졌다. 백신접종률이 높은 지역에서는 백신접종자에서 홍역이 발생할 수 있고 또한 혈청검사에서 다른 결과를 보일 수 있으며, 백신의 일차, 이차 실패도 늘어날 수 있다. 이에 저자들은 홍역 유행이 있었던 영덕지역 1개 초등학교에서 혈

청 추적 검사를 통하여 비교적 홍역 백신접종률이 높은 지역에서의 홍역 진단방법의 타당성과 백신실패 여부 등에 관하여 알아보고자 하였다.

방 법 : 2000년 3월에 홍역유행이 있었던 경상북도 영덕군 1개 초등학교에서 환자가 다수 발생했던 3, 5학년의 학생을 대상으로 하였다. 2000년 3월 말과 5월 말에 혈청 검사를 실시하였고, 설문조사를 병행하였다. 홍역항체는 Enzygnost Anti-Measles IgG and IgM(Dade Behring, Germany)을 사용하여 검사하였다.

결 과 : 대상자 209명 중 145명(69.4%)에서 설문조사 및 항체 검사를 실시하였고, 이중 123명(84.8%)에서 1, 2차 항체를 모두 얻을 수 있었다. 홍역백신접종률은 80.7% (117/145)였다. 임상적 기준에 의해 홍역으로 진단되었던 25명 중 17명(68.0%)에서 추적 혈청검사를 시행하였다. 4명(23.5%, 4/17)은 IgM 음성이며 IgG항체가 상승으로만 진단할 수 있었고 이들은 모두 백신접종력이 있었다. 백신접종군에서 증상 없이 항체가가 4배 이상 하는 경우는 40.2%(47/117)였다. 백신 1차 실패율은 6.0% (7/117)였고, 2차 실패율은 1.71% (2/117)였다.

결 론 : 증상자 중 23.5%에서 IgG 추가검사로만 진단할 수 있었으므로, 홍역일제예방 접종 후에 백신접종자층이 많아지는 상황에서는 IgM 검사와 더불어 IgG의 추적 검사를 병행함으로 진단의 정확도를 높일 수 있을 것이다. 증상없이 항체가만 증가한 40.2%에서는 2차 면역증강반응이나 비전형적인 홍역의 증상을 나타낸 것으로 생각할 수 있다. 본 연구에서 백신의 1차 실패, 2차 실패는 다른 연구에서와 유사한 값을 보였다. 향후 홍역환례의 임상 진단기준, 백신 실패와 방어항체가 등에 관한 지속적인 연구가 효과적인 홍역 퇴치정책을 달성하는데 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) 보건사회부 : 제2종 주요 전염병 이환율. 보건사회통계연보. p16-17, 1990
- 2) 보건사회부 : 제2종 주요 전염병 이환율. 보건사회통계연보. p18-19, 1994
- 3) 국립보건원 : 제1, 2종 법정전염병의 월간 국내 통계. 감염병발생정보 6:33, 1995
- 4) 최용목, 김창휘, 서정기, 손영모, 오성희, 이환중, 전정식 : 우리나라에서 현재 시행되고 있는 홍역 예방접종에 대한 재평가. 소아과 34:436-440, 1991
- 5) 손영모, 김창휘, 오성희, 이환중, 박종영, 전정식, 신상만 : 최근의 홍역 유행에 대한 고찰. 소아과 37:289-291, 1994
- 6) 국립보건원, 보건복지부 : 2001년 홍역 일제예방접종 사업

지침, 2001

- 7) Anders JF, Jacobson RM, Poland GA, Jacobsen SJ, Wollan PC : *Secondary failure rates of measles vaccines : a metaanalysis of published studies. Pediatr Infect Dis J* 15:62-66, 1996
- 8) 역학조사과, 국립보건원 : 2000년 전국 홍역면역도 조사 결과. 전염병발생정보 12:33-38, 2001
- 9) Mathias RC, Meekison WG, Arcand TA, Schecter MT : *The role of secondary vaccine failures in measles outbreaks. Am J Public Health* 79:475-478, 1989
- 10) Dai B, Chen ZH, Liu QC, Wu T, Guo CY, Wang XZ, Fang HH, Xiang YZ : *Duration of immunity following immunization with live measles vaccine : 15 years of observation in Zhejiang Province, China. Bull World Health Organ* 69:415-423, 1991
- 11) Smith FR, Curran AS, Raciti KA, Black FL : *Reported measles in persons immunologically primed by prior vaccination. J Pediatr* 82:391-393, 1982
- 12) Enzygnost Anti-Measles IgG and IgM (Dade Berhing, Germany). October 1999
- 13) Centers for Disease Control : *Classification of measles cases and categorization of measles elimination programs. MMWR* 31:701-771, 1983
- 14) Centers for Disease Control : *Progress toward global measles control and elimination, 1990-1996. MMWR* 46:893-897, 1997
- 15) Helfand RF, Kim DK, Gary HE Jr, Edwards GL, Bisson GP, Papania MJ, Heath JL, Schaff DL, Bellini WJ, Redd SC, Anderson LJ : *Nonclassic measles infections in an immune population exposed to measles during a college bus trip. J Med Virol* 56:337-341, 1998
- 16) Ozanne G, D'Halewyn M : *Secondary immune response in a vaccinated population during a large measles epidemic. J Clin Microbiol* 30:1778-1782, 1992
- 17) Bellini WJ, Rota PA : *Genetic diversity of wild-type measles viruses : implications for global measles elimination programs. Emerg Infect Dis* 4:429-435, 1998
- 18) Mossong J, Nokes DJ, Edmunds WJ, Cox MJ, Ratnam S, Muller CP : *Modeling the impact of subclinical measles transmission in vaccinated populations with waning immunity. Am J Epidemiol* 150:1238-1249, 1999
- 19) Edmonson MB, Addiss DG, McPherson JT, Berg JL, Ciro SR, David JP : *Mild measles and secondary vaccine failure during a sustained outbreak in a highly vaccinated population. J Am Med Assoc* 263:2467-2471, 1990
- 20) Frank JA Jr, Orenstein WA, Bart KJ, Bart SW, el-Tantawy N, Davis RM, Hinman AR : *Major impediments to measles elimination. The modern epidemiology of an ancient disease. Am J Dis Child* 139:881-888, 1985
- 21) Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P, Stewart JA, Mofenson LM, Preblud SR, Orenstein WA : *Measles antibody : Reevaluation of protective titers. J Infect Dis* 162:1036-1042, 1990
- 22) Whittle HC, Aaby P, Samb B, Jensen H, Bennett J, Simondon F : *Effect of subclinical infection on maintaining immunity against measles in vaccinated children in West Africa. Lancet* 353:98-102, 1999
- 23) Katz SL : *Measles in the United States : 1989 and 1990. Adv Pediatr Infect Dis* 6:75-90, 1991
- 24) Markowitz LE, Albrecht P, Orenstein WA, Lett SM, Pugliese TJ, Farrell D : *Persistence of measles antibody after revaccination. J Infect Dis* 166:205-208, 1992
- 25) Erdman DD, Heath JL, Watson JC, Markowitz LE, Bellini WJ : *Immunoglobulin M antibody response to measles virus following primary and secondary vaccination and natural virus infection. J Med Virol* 41:44-48, 1993
- 26) Na BK, Lee JS, Shin GC, Shin JM, Lee JY, Chung JK, Ha DR, Lee JK, Ma SH, Cho HW, Kang C, Kim WJ : *Sequence analysis of hemagglutinin and nucleoprotein genes of measles viruses isolated in Korea during the 2000 epidemic. Virus Res* 81:143-149, 2001
- 27) Lee MS, Nokes DJ, Hsu HH, Lu CF : *Protective titers of measles neutralising antibody. J Med Virol* 62:511-517, 2000