

국내 브루셀라균에 감염된 환자 1예

국립보건원 세균부, 금촌의료원 내과*, 동아대학병원 내과†

박만석 · 우영석* · 이민정 · 심수경 · 이해경 · 최영실 · 이우홍* · 김기현† · 박미연

The First Case of Human Brucellosis in Korea

Man Suck Park, M.M., Young Seok Woo*, M.D., Min Jung Lee, B.S., Su Kyoung Shim, M.P.H., Hae Kyung Lee, Ph.D.
Young Sill Choi, Ph.D., Woo Hong Lee, M.D.*, Ki Hyun Kim, M.D.†, and Mi Yeoun Park, M.D.

Department of Bacteriology, National Institute of Health, Korea,

Department of Internal Medicine, Kumchon Medical Center, Paju, Kyungkido*

Department of Internal Medicine, Dong-A University of Medicine, Busan†

Brucellosis is usually transmitted to human by direct contact with infected animals or by ingestion of unpasteurized dairy products. Because of the wide spectrum of its clinical manifestations, brucellosis may appear as other infections and asymptomatic conditions and, therefore, the diagnosis of the disease is frequently missed or delayed. A 41-years-old livestock worker was attended at a local clinic with headache, undulating fever, fatigue, weight loss presentations but the symptoms were not improved in spite of symptomatic therapy of the disease for 6 weeks. Epidemiological background showed that the patient had often ingested unpasteurized cow milk. We confirmed *Brucella abortus* infection by STA, ELISA and PCR methods. Symptomatic therapy of the disease with appropriate antibiotics (streptomycin, doxycyclin), had favourable outcome. It's the first case report of human brucellosis caused by direct contact of brucella infected milk cow or ingestion of raw milk in Korea, since its original identification in 1939.

Key Words : Brucellosis, Epidemiological background, *Brucella abortus*, Direct contact, Unpasteurized milk

서 론

브루셀라증은 전세계적으로 공중보건에 문제가 되고 있는 대표적인 인수공통전염병으로 개발도상국과 특히 중동지역의 사우디아라비아, 요르단이 유행지역으로 알려져 있다(1). 우리나라에서는 2000년 1월 12일 개정 전염병예방법에 의해 제 3군 전염병으로 분류 관리하고 있다(2). 브루셀라균 감염에 의하여 발생하는 이 질병은 사람에게 감염되는 균종으로 *Brucella abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* 및 드문 경우이나 *B. canis*가 있다. 임상증상은 비 특이적으로 지속적이거나 불규칙적인 발열이 다양한 기간 계속되며, 두통, 쇠약감, 발한, 오한, 관절통, 권태, 체중감소, 전신통 등이 일반적 증상이다. 감염초기 급성이나 잠행성으로 나타날 수 있으며, 간장, 췌장

과 같은 장기에 만성적인 국소 감염증을 일으킬 수도 있다. 적절한 치료가 없을 경우 수개월 병증이 지속되고 만성으로 이행되어 만성피로, 우울증, 시력감퇴, 척추염을 나타낼 수도 있다(3). 고환과 부고환을 포함한 비뇨생식기의 침습과 관절에 수반되는 합병증은 일반적이다. 치료를 하지 않을 경우 사망률은 2% 이하이며 *B. melitensis* 감염으로 이행되는 내심막염에 의한 사망 경우가 있다.

일반적인 보균동물은 소, 돼지, 염소, 양이며 들소, 순록, 사슴도 브루셀라균의 보균 동물로 알려져 있다. 전파경로는 감염동물의 혈액, 조직, 오줌, 유산태아를 포함한 분비물, 특히 태반의 직접 접촉에 의하며, 생우유, 비 멸균 치즈와 같은 유제품 섭취에 의해서도 감염된다. 감염 에어로졸을 흡입할 때 공기감염으로도 전파되며, 골수 이식에 의한 발생 예가 보고된 경우가 있었으나 사람간의 전염은 극히 드물다. 이 질병은 비록 전 세계적으로 분포되어 있어도 사람이 우발적 숙주이며, 따라서 농부, 목축종사자, 수의사 등에서 비교적 발생 빈도가 높고, 실험실, 정육점 종사자, 또는 식육 검사관

접수: 2003년 3월 17일, 승인: 2003년 12월 15일

교신저자: 박만석, 서울시 은평구 녹번동 5

국립보건원 세균부

Tel: 02)380-1469, Fax: 02)380-1545

E-mail: pmansuk@nih.go.kr

에서도 비슷한 양상을 보인다. 잠복기는 아주 다양하여 5-60 일이며 보통은 폭로 1개월 후에 발생한다. 확진을 위해서는 감염균 분리 또는 브루셀라 특이항체의 검출에 의한 실험실적 확인이 필수적이다. 우리나라의 경우 그동안 브루셀라 현증 환자에 관한 임상 증례 보고가 없었으며, 이 증례는 2002년 7월 19일 *B. abortus* 감염 젖소와의 직접 접촉 또는 생우유를 마신 이후 발생한 우리나라에서의 첫 감염사례의 보고이다.

증 례

환 자 : 41세, 남성

현병력 : 2002년 1월 19일 경기도 파주군 소재 축산농가에 서 사육하던 젖소 66두 중 24두가 국립수의과학검역원의 milk ring 검색시험 및 확진을 위한 표준시험관응집시험 (standard tube agglutination test, STA)에 의해 *B. abortus* 감염으로 확인되어 1월 25일 감염 젖소는 모두 살처분 되었다. 이 환자는 사육하던 환축의 미살균 우유의 수 차례 섭취와 3월 17일 사육우에 물려 17군데 봉합(point suture)한 과거력이 있었으며, 기침, 미열, 식욕부진, 피로감 등 감기 증상으로 자각하고 6월 12일부터 인근 진료기관에서 치료를 받았으나 증상이 호전되지 않았다.

실험실 혈청학적 세균학적 검사소견 : 2002년 7월 11일 및 7월 19일 채혈한 혈청 검체의 항체검출을 위한 혈청학적 검사법으로 표준시험관응집시험(standard tube agglutination

test, STA)과 효소면역시험(ELISA)을 수행하였다. STA를 위한 항원으로는 시험관응집반응시험용 *Brucella abortus* 항원(Difco Laboratories Detroit, Michigan, USA)을, ELISA 시험을 위해서는 ELISA IgG, IgM 진단용 키트(Pan Bio, Brisbane, Australia)를 각각 사용하였다. 시험 결과 표준시험관응집시험에서의 항체가는 각 1:640(양성판독기준 1:160), 1:320이었으며, 효소면역시험(ELISA)에서는 IgG 항체가 134(양성판독기준치 11), 135, IgM 항체가 61(양성판독기준치 11), 63으로 모두 항체양성을 나타냈다. 비특이 항체 교차응집 반응에 의한 위양성 여부검색을 위하여 *Francisella tularensis* 항원(Germaine, Texas, USA)과 *Yersinia enterocolitica* (ATCC 9610)를 사용하여 STA를 시행하였으나 교차응집 항체는 확인되지 않았다.

환자의 혈액으로 수행한 균 배양시험(5% CO₂, 37℃, 4주 배양)은 음성 이었다.

PCR에 의한 표적 유전자 검출 :

Bailey 등(22)에 의하여 보고된 31-kDa *Brucella abortus* 항원의 encoding 유전자 223-bp sequence를 검출 표적 유전자로 사용하였으며(1, 20, 21), 사용 Primer는 Table 2와 같다. Template DNA는 환자의 혈청 200 µL를 QIAamp DNA extract kit (Qiagen, USA)로 추출하여 사용하였다. 증폭을 위하여 총 50 µL 용량에 혈청 추출 DNA 10 µL를 template로 하여 0.025 U taq DNA polymerase (Promega, Madison, USA), MgCl₂ (25 mM) 3 µL, 1.5 mM 10X Reaction buffer 5 µL, PCR Nucleotide Mix (10 mM each) 1 µL, 각 primer 10 pmol을 포함시켰다. PCR 조건은 initial denaturation은 93℃에서 5분 반응 후, 90℃에서 1분간 denaturation, 60℃에서 30초간 annealing, 72℃에서 7분간 extension으로 35 cycle 시행하였고 4℃에서 holding하였으며, thermal cycler (Perkin-Elmer PCR system 9600)에서 증폭하였다. PCR 반응 후 증폭된 DNA는 ethidium bromide (0.5 mg/mL)을 함유하는 2% agarose gel에서 100 V에서 30분간 전기영동 하여 확인한 결과 223-bp 표적유전자가 검출되었다(Figure 1).

검사실 소견 : 2002년 7월 19일 내원 시 미열을 수반한 기침 등 감기증세가 주증상으로, 배복 및 양측면에 대한 흉부 X선 소견은 정상이었으며, 백혈구 7.6E3/dL, 적혈구 494E6/

Table 1. Evolution of Serum Antibody Titers Overtime in the Patient

Time	Titer by method the indicated		
	Tube agglutination	IgM ELISA*	IgG ELISA*
Jly. 11	1:640	61	135
admission (Jly. 19)	1:320	63	134
Therapy 14 d	1:320	61	132
Therapy 28 d	1:320	61	122
Therapy 42 d	1:320	58	116
After therapy 1 mon	1:160	43	83
After therapy 12 mon	1:80	12	9

*PanBio Unit

Table 2. DNA Sequences of Primers for Brucella Used in This Study

Primer set	Oligonucleotide sequence	Amplified product (bp)	Target gene	Target species
BCSP31	F: 5'-TGGCTCGGTTGCCAATATCAA-3' R: 5'-CGCGCTTGCCCTTCAGGTCTG-3'	223	31-kDa mps	<i>Brucella abortus</i>

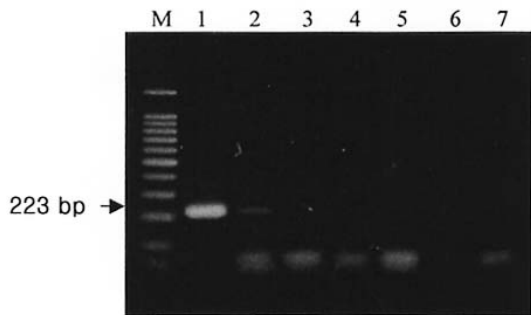


Figure 1. Detection of *Brucella abortus* DNA from the patient. An 2.0 agarose gel electrophoresis after amplifications. Lane M, molecular size marker (100-bp DNA ladder); lane 1, DNA of *B. abortus* ATCC 7705 for positive control; lane 2, clinical patient; lane 3 to 6, STA and ELISA negative sera; lane 7, distilled water for negative control.

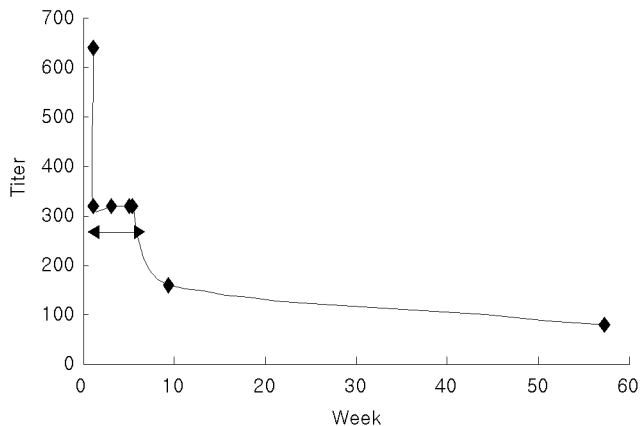


Figure 2. Antibody titers (Panbio Unit) during weekly serological follow-up of patient with brucellosis that was measured by standard tube agglutination (STA). \leftrightarrow : treatment of antibiotics.

dL, 적혈구침강속도는 18 mm/hr, Hb 13.4 g/dL, hematocrit 40.0%, Neutrophil 50%, lymphocyte 43%였다. 면역혈청 검사의 CRP 정성은 양성이었다, 소변검사에서의 pH는 6, 백혈구는 5-7/HPF이었다. 생화학적 검사에서는 protein 8.9 mg/dL, albumin 5.2 mg/dL, glucose 91 mg/dL로 참고치 이상이었으며, Chloride 103 mEq/L, Alkaline phosphatase 88 mg/dL, 혈액배양 음성, 소변배양 <1,000 CFU/mL이었다.

치료 및 경과 : 환자는 브루셀라 감염증 진단 하에 브루셀라증 치료에 민감하다고 알려진 aminoglycoside계 항생제를 병용하였다. 즉, 치료를 위하여 doxycycline 200 mg/d 6주 및 streptomycin 1 g/d 2주 병행 투약하며 경과관찰 하였다. 투약 2주에 시행한 면역혈청 검사에서 CRP 정성은 음성이었으며, 흉부 X선 소견은 정상이었으며, 생화학적 소견에서는 protein 8.0 mg/dL, albumin 5.1 mg/dL로 감소하였으나 기침은 계속되었다. 투약 4주에 시행한 혈청학적시험 결과

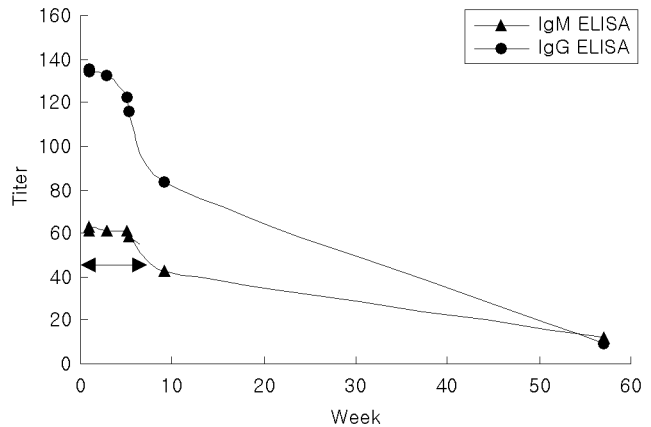


Figure 3. Antibody titers (Panbio Unit) during weekly serological follow-up of patient with brucellosis that was measured by ELISA. \leftrightarrow : treatment of antibiotics.

표준시험관응집시험(STA)에서의 항체가는 1:320, 효소면역시험(ELISA)에서는 IgG 항체가 122 (양성판독기준치 11), IgM 항체가 61 (양성판독기준치 11)이었다. 투약 10주만에 STA 항체가는 1:160, ELISA의 IgG 항체가 83 및 IgM 항체가 43으로 감소되는 추세였으며, 가벼운 기침을 제외하고는 예후가 호전된 상태였다. 투약 1년 후 시행한 경과 관찰에서 STA 항체가는 1:80, ELISA IgG 항체가는 9, IgM 항체가는 12로 혈청항체가 음성을 나타냈다(Table 1).

고 찰

사람 브루셀라증은 비정형성 병증을 수반한 특이한 증례가 지속적으로 보고되어 임상상(clinical picture) 만으로는 환자의 감별진단이 어렵기 때문에 확진을 위해서는 실험실적 시험결과가 필요하다(4). 또한 가장 중요한 브루셀라증 진단 수단으로 잠재적 감염동물 서식환경에 노출 또는 감염동물과의 접촉이나 육우 제품 섭취와 같은 브루셀라증을 의심할 만한 과거력이 있는지에 대한 역학적 배경을 철저히 가려내는 것이 필요하다(5). 미국 CDC나 우리나라의 브루셀라증에 대한 실험실 확인진단기준은, 임상 검체로부터의 브루셀라균 분리, 동일한 실험실에서 2주 간격 이상을 두고 채혈 시행한 급성기 및 회복기 혈청의 응집항체가의 4배 이상 상승으로 규정하고 있다(11). 단일 항체가의 경우는 임상상이 부합되고 발병 후 수집한 혈청 검체의 브루셀라 응집 항체가가 1:160 이상이면 항체 양성 판독 기준으로 추정 환자로 분류하고 있다.

우리나라에서는 1980년대 중반 이후부터 최근에는 1999년 1,249, 2000년 666, 2001년 754두, 2002년 845두 등 소 브루셀라증 발생이 증가하면서(8), 목축종사자 등 노출 위험군에서

의 감염 가능성이 제시되어 왔다. 또한 1986년, 1988년 국립 보건원에 브루셀라증 감별진단을 위해 혈청학적 진단을 의뢰한 원인불명 발열성 환자와 제주지역 목축 종사자 등 노출 위험군을 대상으로 수행된 항체 보유 실태 조사에서 신속평판시험 및 표준시험관 응집시험의 양성항체가 기준인 1:160 이상인 사람이 14명이었으며(7, 9), 염 등(10)에 의하여 1995-1996년 소 브루셀라증 다발생 지역인 제주도 주민 2,372명을 대상으로 한 브루셀라 감염실태 조사에서 양성기준 항체가 이상을 보인 사람은 7명이었다(10). 또한 2001년 K도축장 종사자 174명의 브루셀라 항체가 조사에서 표준시험관 응집시험 항체 양성자는 5명이었으며, 이들 중 4명은 효소면역시험(ELISA)에서도 IgM, IgG 항체가 양성을 보여 현재 추적조사를 수행하고 있다(미발표 자료).

그러나 브루셀라증은 연구자들에 의한 이와 같은 결과에도 불구하고 그동안 현증 환자에 대한 증례 보고가 없었으며, 이에 대하여 일부 감염내과 전문의들은 의료인의 인식과 경험이 부족하고 임상상이 매우 다양하여 임상 소견만으로는 진단이 어려우며 배양검사로 균을 동정하기 쉽지 않기 때문인 것으로 그 이유를 지적하고 있다(6, 7).

혈청학적 표준시험법인 시험관응집시험에서(16) 단일항체가 1:160을 양성판독 기준으로 하였을 때 그 이상의 항체가를 보여도 현증 감염을 의미하는 것은 아니기 때문에 수반된 임상상과 함께 후향성 추적조사의 필요성이 있으나(12), Alton (13), Bodily 등(14)은 건강한 상태이나 항체가가 1:160 일 때는 만성 또는 기왕력 감염, 현증 감염일 경우 1:320 이상인 경우가 많다고 보고하고 있다. 또한 ELISA 시험법에 의한 *Brucella* 항원에 대한 IgM 항체가가 현저하게 상승하거나 높을 경우 활동성 브루셀라 감염임을 암시하기 때문에, 이 시험법이 급성 환자 진단에 유의하게 이용되고 있다(15, 17-19). 그러나 IgM 항체가는 IgG 항체가 보다 감염 초기에 최고로 상승하기 때문에 환자의 초기 진단에는 유익하나 병증 이행상태를 추적하는데는 도움이 되지 못한다. 따라서 IgG와 IgM 항체를 동시에 검출하는 것이 질병의 진행단계와 상관없이 보다 정확한 혈청학적 진단 결과를 얻는데 적절하다(18).

Gazapo 등(18)에 의하면 52명의 브루셀라증 환자 치료에 따른 IgG, IgM 항체가 변화 추적 조사에서 29명(56%)이 경시에 따라 항체가가 지속적으로 감소하는 경향이었고, 23명(44%)에서는 한번 이상 항체가가 극점을 보이는 양상으로, 대부분이 만성이나 재발성으로 진단된 환자였다. 또한 이 환자들은 다수에서 비 특이적 임상상을 나타냈으며, 따라서

감염으로부터 완전 회복은 보통 치료 시작 2개월 내에 현저한 항체가 감소 추세를 보이는 것으로 보고하였다. Ariza 등(17)은 환자 63명에 대한 처치 단계별 혈청 항체가 추이 조사에서는 최초 내원 시 표준시험관응집시험(STA) 항체가 평균 1:320에서 4-6주 처치 후 1:160, 처치 종결 1개월 후 1:80으로 음성 항체가를 나타냈으며, ELISA에서도 유사한 결과를 보였다.

본 증례 환자의 12개월 동안 혈청항체가의 경시변화에서는 최초 STA 항체가 1:640에서 1:80, ELISA에 의한 IgG 항체가는 135에서 9, IgM 항체가는 61에서 12 등으로 지속적인 항체가 감소 추세를 나타냈다(Figure 2, 3). IgG 항체가 변화 추이가 브루셀라 감염환자에 대한 경과관찰의 주된 척도임에 비추어(18, 19), 본 증례의 경우 항체가의 새로운 상승 없이 음성으로 반전된 결과를 보여 재발 없이 예후가 현저히 개선되었음이 시사되었다. 저자들이 사용한 ELISA 키트(Pan Bio, Brisbane, Australia)는 Panbio unit 11 이상을 양성으로 판정하며 IgM 양성의 경우 최근의 감염을, IgG 양성은 최근 또는 과거에 노출을 의미하는 것으로 설명하고 있다.

브루셀라증의 실험실 확인진단에 있어 혈청학적 시험 방법은 그 유용성에도 불구하고 교차항체의 존재에 의한 위양성 결과와 시의성의 문제점 때문에 초기진단에 이 진단 방법을 적용하기에는 문제점이 따른다(22, 23). 또한 공중보건 측면에서 설명이 어려운 질병에 대해서는 다각적인 방법으로 원인규명이 요구되나, 원인균에 대한 실험실 검출이 본질적으로 어려움이 따르므로 환자의 진단 질병 목록에서 브루셀라증이 제외되기가 쉽다(24). 이와 같은 실험실 진단에서의 제한성 때문에 배양이 까다로운 다른 병원체에서와 마찬가지로 브루셀라증 진단에도 PCR을 적용하며, 민감도와 특이도가 높은 결과를 비교적 빠른 시간 내에 얻고 있다. PCR 진단을 위한 *B. abortus* 31-kDa 항원단백 유전자(BCSP31)의 검출 민감도와 특이도는 각 97%, 100%로 보고하고 있으며(1, 20, 22), 본 실험실에서도 이 유전자 검출시험에 의한 브루셀라증의 유의한 진단 결과를 얻을 수 있음이 확인되었다.

본 증례의 환자는 브루셀라 감염 환축과의 접촉으로 이환되었을 가능성을 배제할 수는 없으나, 태반 등 유산 산출물에 직접 접촉이 없었으며, 소에 물린 시점이 감염 쯏소를 모두 살처분 한 후인점 등을 감안하면 오염 우유의 섭취에 의하여 감염되었을 가능성이 높아 보인다.

미살균 우유나 유제품 섭취 또는 접촉에 의한 브루셀라 감염은 최초 국부 림프결절에 점착, 식세포에서 증식하여 비장, 간, 뼈 등 세망내피조직 장기, 조직에 혈행으로 전파되며,

식균세포에서 방출되는 세균내독소에 의하여 질병의 체질성 증상과 징후가 나타난다(26-28). *B. abortus*, *B. suis* 감염환자 1/3-1/2에서 거비증을 보이는 반면 *B. melitensis* 감염자 약 60%에서는 간비대 또는 간비중대증이 관찰된다(26). 중추 및 말초신경계 연루(involvement)는 2-5% 환자에서 보고되나, 신경계의 직접적 브루셀라 감염 경우는 아주 드물다(26, 29). 이상의 보고를 감안하여 보면 본 증례의 경우 감염 부위가 비장일 개연성이 높으나, *B. abortus* 감염에 기인된 환례의 임상 및 실험실적 추가 고찰이 필요하다.

본 임상증례는 1939년 국내 거주 일본인에서 균 배양검사에 의한 *B. abortus* 감염이 입증된 이후(25) 첫 보고 사례로, 최근 소 브루셀라증의 전국적인 발생이 계속 되고 있으며, 최근의 임상 검체로 부터 브루셀라균 분리(미발표자료) 등 사람 브루셀라 감염의 존재가 증명되고 있다. 따라서 비록 국내에서의 브루셀라증 환례가 드물어 임상의들에게 임상증상이나 진단 방법이 생소할지라도 현증 감염자의 발견을 위한 노력이 필요하리라 생각된다.

요 약

사육우 중 *B. abortus*가 감염된 젖소의 생우유를 수 차례 섭취한 과거력이 있었으며, 사육우에 물려 17군데 불합한 경력이 있는 환자로서 기침, 미열, 식욕부진, 피로감 등 감기 증상으로 자각하고 부근 진료기관에서 치료받았으나 증상이 호전되지 않았다. 혈청학적으로는 STA, ELISA법 및 PCR에 의한 유전자 검출 검사를 통하여 진단하고, 수반된 임상상과 함께 역학적 추적조사 결과를 검토하여 확진하였다. 치료를 위하여 doxycycline, streptomycin 병행 투약하며 경과관찰 결과 증상의 호전을 보였다. 본 임상 증례는 1939년 국내 거주 일본인에서 균 배양검사에 의한 *B. abortus* 감염이 입증된 이후 첫 사례로 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Rabab A. Al-Attas, Mohammad Al-Khalifa, Abdul Rahman Al-Qurashi, Mohammad Badawy, Nafisa Al-Gualy : *Evaluation of PCR, culture and serology for the diagnosis of acute human Brucellosis. Annals of Saudi Medicine* 20:224-228, 2000
- 2) 보건복지부, 국립보건원 : 전염병예방법령, 2001
- 3) CDC : *Basic Laboratory Protocols for the presumptive Identification of Brucella species*, 2001
- 4) 1st International Conference on Emerging Zoonoses : *Brucellosis : an Overview*, 1999
- 5) David, L.H., A.M. Friedlander : *Brucellosis in medical*

aspects of chemical and biological welfare,

- 6) 정문현 : 브루셀라증. 감염 26:409-414, 1994
- 7) 손준용, 이길웅, 유재창, 박만석, 박강수, 고광석 등 : *Zoonosis 브루셀라증에 관한 연구. 국립보건원보* 23:281-295, 1986
- 8) 농림부 : 가축전염병 발생월보
- 9) 이용우, 이길웅, 이상목, 박만석, 박강수, 이명숙 등 : 인체 감염 브루셀라증에 대한 세균학적 혈청학적 진단 연구. 국립보건원보 25:257-266, 1988
- 10) 염준섭, 정희철, 남재현, 최영하, 송영구, 김 응 등 : 제주도 주민에서 브루셀라 감염에 관한 혈청학적 조사. 감염 30:165-172, 1998
- 11) CDC : *Case definition of brucellosis. MMWR* 46(RR10):1-55, May 02, 1997
- 12) Young EJ : *Serologic diagnosis of human brucellosis : analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. Rev Infect Dis* 13:359-372, 1991
- 13) Alton GG, LM Jones, DE Pietz : *Laboratory techniques in brucellosis. 2nd ed. Geneva : WHO*, 1975
- 14) Bodily HL : *Diagnostic procedures for bacterial, mycotic and parasitic infections. 5th ed. p64-70, New York, APHA Inc., 1970*
- 15) Panbio : *Brucella IgM and IgG test, Revised 13/01/00 BAMINS.DOC*
- 16) Young EJ : *An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis* 21:283-289, 1995
- 17) Ariza J : *Specific antibody profile in human Brucellosis. Clin Infect Dis* 14:131-140, 1992
- 18) Gazapo E, JG Lahoz, JL Subiza, M Baquero, J Gil, ED Concha : *Changes in IgM and IgG antibody concentrations in Brucellosis over time : Importance for diagnosis and follow-up. J Infect Dis* 159:219-225 1989
- 19) Pablo CB, SE Miguel, CA Fossati, JC Wallach : *Serological follow-up of human brucellosis by measuring IgG antibodies to lipopolysaccharide and cytoplasmic proteins of brucella species. Clin Infect Dis* 22:446-455, 1996
- 20) Zerva L, K Bourantas, S Mitka, A Kansouzidou, NJ Legakis : *Serum is the preferred clinical specimen for diagnosis of human brucellosis by PCR. J Clin Microbiol* 39:1661-1664, 2001
- 21) Mayfield JE, BJ Bricker, H Godfrey : *The cloning and the nucleotide sequence of a gene coding for an immunogenic Brucella abortus protein. Gene* 63:1-9, 1988
- 22) Moyer NP, GM Evins, NE Pigott, JD Hudson, CE Farshy, JC Feeley, WJ Hausler, Jr. : *Comparison of serologic screening tests for brucellosis. J Clin Microbiol* 25:1969-1972, 1987
- 23) Young E : *Brucella species, p. 2053-2060. In : GL Mandell, J.E. Bennett, and R. Dolin.(ed.), Principles and practice of infectious diseases, 4th ed. Churchill Livingstone, New York, N.Y., 1995*
- 24) CDC : *Suspected Brucellosis case prompts investiga-*

- tion of possible bioterrorism-related activity(New Hampshire and Massachusetts, 1999). *MMWR* 49(23): 509-512, June 16, 2000
- 25) 森有吉: 蘇人 於 牛型波狀熱 東京醫師新誌. 64:522-524, 1940
- 26) Edward J. Young and Michael J: *Corbel, Brucellosis: clinical and laboratory aspects*, CRC Press, N.W., BocaRaton, Florida, 1989
- 27) Sauret JM, V Natalia: *Human Brucellosis. J Am Board Fam Pract* 15:401-406, 2002
- 28) Memish Z, MW Mah, SA Mahmoud, MA Shaalan, MY Khan: *Brucella bacteremia: Clinical and laboratory Observations in 160 Patients. Journal of Infection* 40: 59-63, 2000
- 29) Al Deeb SM, BA Yaqub, HS Sharif, IG Phadke: *Nerobrucellosis: clinical characteristics, diagnosis, and outcome. Neurology* 39:498-501, 1989
-