

최근 5년간 신증후군 출혈열의 임상양상: 백신 도입 이전과 비교

연세대학교 원주의과대학 ¹내과학교실, ²진단검사의학교실

이남석¹ · 김효열¹ · 채명훈¹ · 김은미¹
박소연¹ · 한상훈¹ · 권오건² · 어 영²

The influence of vaccination on the clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in the last 5 years

Namseok Lee, M.D.¹, Hyo Youl Kim, M.D.¹, Myeong Hun Chae, M.D.¹,
Eunmi Kim, M.D.¹, So Yeon Park, M.D.¹, Sang Hoon Han, M.D.¹,
Ohgun Kwon, M.D.² and Young Uh, M.D.²

*Departments of ¹Internal Medicine and ²Laboratory Medicine,
Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea*

Background/Aims: Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) caused by Hantaan virus is an endemic febrile disease in Korea. Although inactivated Hantaan virus vaccine has been introduced, the effect of vaccination is not clear. We evaluated the effect of vaccination on the incidence rate and clinical features of HFRS based on our clinical experience.

Methods: Group I consisted of the patients with confirmed HFRS from a total of 131 patients who were seropositive for Hantaan virus at one tertiary teaching hospital from January 2002 to December 2006. Group II contained 100 patients treated as HFRS at the same hospital from January 1986 to December 1990, before the introduction of the vaccine. Then, we compared the clinical features of the two groups. We confirmed whether the patients had been vaccinated by reviewing their medical records and from telephone interviews.

Results: Only 16 (12.2%) of the 131 patients who were seropositive for Hantaan virus were confirmed to have overt HFRS during the most recent 5 years. The incidence of overt HFRS was significantly lower in vaccinees (5%, 3 of 56) than in non-vaccinees (20%, 10 of 50) ($p=0.025$). The prevalence of renal failure (62.5 vs. 95%, $p<0.001$) and oliguria (6.25 vs. 46%, $p=0.002$) was significantly lower in group I than in group II. Three patients were treated with dialysis and none died in group I, versus 17 and 8, respectively, in group II.

Conclusions: It appears that Hantaan virus vaccine has helped to reduce the amount of serious illness and the occurrence of HFRS. (Korean J Med 76:459-466, 2009)

Key Words: Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome; Vaccination; Hantaan virus

-
- Received: 2008. 10. 9
 - Accepted: 2008. 11. 5
 - Correspondence to Hyo Youl Kim, M.D., Ph.D., Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 162, Ilsan-dong, Wonju, Gangwon-do 220-701, Korea
E-mail: hyksos@yonsei.ac.kr

서 론

대상 및 방법

신증후군 출혈열(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)은 고열, 신부전, 출혈을 특징으로 하는 급성 발열질환으로 *Bunyviridae*과(family), *Hantavirus*속(genus)에 속하는 여러 종의 바이러스에 의해 유발되며, 아시아와 유럽에 걸쳐 널리 분포하는 설치류 매개 인수공통전염병이다¹⁾. 국내에서는 2종의 혈청형인 한탄(Hantaan)바이러스와 서울(Seoul)바이러스가 신증후군 출혈열을 일으키며, 이 중 대부분을 차지하는 한탄바이러스가 더 중증의 임상경과를 보인다^{2,3)}.

국내에서 신증후군 출혈열은 한국전쟁 중 UN군에서 수천 명의 환자가 발생되어 수백 명이 사망하게 되면서 관심을 끌게 되었다⁴⁾. 이후에는 한국군에서 매년 수백 명의 환자가 발생되어 오다가 1994년 이후 연간 50명 이하로 감소한 반면, 최근 들어서는 민간인에서 환자 발생이 증가하여 매년 수백 명의 환자가 보고되고 있다⁵⁾. 비교적 진단이 정확한 대상인 군인 코호트에서 환자가 감소되는 추세에 비하여 민간인에서 환자의 증가는 이례적인 상황으로 민간인에서 진단된 환자가 실제 급성 감염자인지 규명할 필요가 있다.

한탄바이러스 백신은 1988년 이호왕 등이 환자의 혈액에서 분리된 한탄바이러스 ROK 84-105주를 젓먹이(suckling) 생쥐의 뇌조직에 감염시켜 배양한 후 0.05% 포르말린으로 약독화시켜 최초의 한탄바이러스 백신을 개발하였고, 백신의 유효성을 나타내는 높은 혈청전환율 자료를 바탕으로 1990년에 포르말린처리 약독화 한탄바이러스백신(한타박스[®], 녹십자, 한국)의 시판이 허가되었으며, 1992년 국가 임시예방접종사업에 포함되어 현재까지 유행지역의 보건소를 위주로 지속적인 접종이 이루어져 왔다⁶⁻⁸⁾. 그러나 한타박스[®]는 국내에서 시행된 전향적 야외 임상시험 결과가 없어 질병 예방 효과에 관해서는 최근까지 논란이 되고 있다⁹⁾.

이에 본 연구에서는 신증후군 출혈열 유행지역에 소재한 3차 대학병원에서 최근 5년간 신증후군 출혈열 혈청 항체검사서 양성을 보인 환자들을 대상으로 백신 접종 여부를 확인하였고, 이 중 실제 현증을 보인 신증후군 출혈열 환자와 백신 개발 이전 5년간 같은 병원에서 입원 치료를 받았던 신증후군 출혈열 환자를 대상으로 임상양상과 중증도를 비교하여 유행지역에서 그 동안 널리 시행되어왔던 약독화 한탄바이러스백신이 환자 발생과 임상양상에 미친 영향을 확인하고자 하였다.

1. 연구 대상 및 설계

2002년부터 2006년까지 5년 동안 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원에 발열로 입원한 환자를 대상으로 고밀도 입자응집검사(high density composite particle agglutination) 또는 신속 면역크로마토그래피법으로 시행한 한탄바이러스 혈청 항체가 양성인 총 131명의 환자 중에서 간접면역형광항체법(indirect immunofluorescent antibody assay)으로 한탄바이러스 항체 양성이 확진되고, 급성기 신증후군 출혈열에 합당한 증상과 증후(고열, 옆구리 통증, 급성 신부전, 단백뇨, 혈소판감소증)를 보인 현증 신증후군 출혈열 환자들을 I군으로 설정하였다. 비교군으로 백신이 개발되기 이전인 1986년부터 1990년까지 같은 병원에서 신증후군 출혈열로 입원 치료를 시행받은 환자들을 II군으로 설정하였다. II군 환자들은 모두 급성기 신증후군 출혈열에 합당한 증상과 증후를 가지고 있었으며, 한탄바이러스에 대한 혈청학적 검사로 고밀도 입자응집 검사에서 양성을 보인 환자들이었다. 또한 한탄바이러스 백신이 본격적으로 사용되기 이전으로 II군 환자 중에 백신 접종자는 없었다. 두 군 간의 임상양상 및 중증도의 차이를 비교하기 위해 대상 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 또한 예방접종이 신증후군 출혈열의 발생에 미치는 영향을 파악하기 위하여 2002년부터 2006년까지 원주기독병원에 내원한 한탄바이러스 항체 양성자를 대상으로 백신접종 여부를 의무기록과 전화 인터뷰로 확인하였다.

2. 실험실적 측정방법

한탄바이러스에 대한 혈청학적 검사는 일차적으로 고밀도입자응집검사(한타디아[®], 녹십자, 용인, 한국) 또는 면역크로마토그래피법(바이오라인 한탄바이러스[®], SD, 용인, 한국)을 이용하여 측정하였으며, 최종적으로 질병관리본부에 의뢰하여 간접면역형광항체법으로 확인하였다. 간접면역형광항체법에서 양성판정 기준은 한번 측정된 항체가 1:512 이상인 경우나 1차와 2차 시행한 항체가 변화가 4배 이상인 경우를 양성으로 판정하였다. 일반혈액 및 생화학 검사는 입원 당시 최초 시행한 검사 결과값을 수집하였다.

Table 1. The number of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome by year

Year	Seropositive cases for Hantaan virus (n=131)	HFRS cases Group I (n=16)	Year	HFRS cases Group II (n=100)
2002	12	0	1986	13
2003	29	5	1987	18
2004	24	2	1988	16
2005	30	2	1989	29
2006	36	7	1990	24

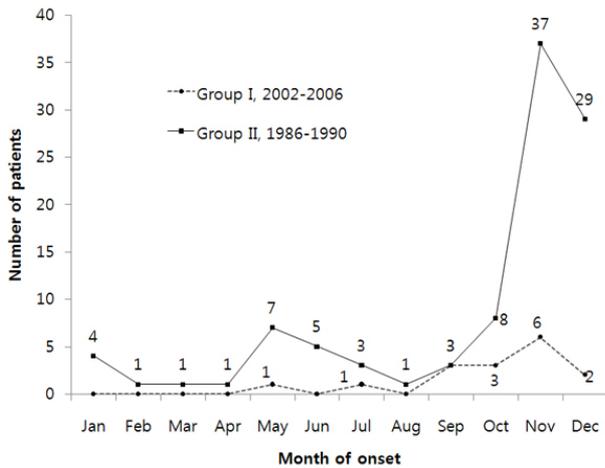


Figure 1. HFRS cases by month of onset in groups I and II.

3. 분석

모든 자료는 평균±표준편차 또는 수(퍼센트)로 표시하였다. 각 군 간의 임상지표의 차이를 비교하기 위하여 연속변수의 경우에는 Mann-whitney U test를 사용하였고 명목변수의 경우에는 Fisher's exact test를 이용하였다. *p* 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다. 모든 통계 분석은 SPSS 13.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결 과

1. 백신 도입 전 5년과 최근 5년간 발생한 신증후군 출혈열 환자 수

2002년부터 2006년까지 한탄바이러스 항체가 양성으로 보고된 총 131명의 환자 중 신증후군 출혈열로 진단된 I군 환자는 16명(12.2%)이었고, 한탄바이러스백신이 도입되기

Table 2. The occurrence of overt hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) according to previous Hantaan virus vaccination in hospitalized patients with a positive Hantaan virus serologic test between 2002 and 2006

Previous Hantaan virus vaccination	No HFRS	Overt HFRS	<i>p</i> -value
Yes (n=56)	53	3 (5.4%)	0.025
No (n=50)	40	10 (20%)	
Uncertain (n=25)	22	3 (12%)	
Total (n=131)	115	16 (12.2%)	

Data are expressed as number (percent).

전인 1986년부터 1990년까지 5년 동안 신증후군 출혈열로 입원 치료를 받은 II군 환자는 총 100명이었다. 연도별 신증후군 출혈열 환자 수는 표 1과 같다. 신증후군 출혈열 환자의 월별 발생 양상은 1990년 이전의 II군에서는 10~12월과 5~7월에 걸쳐 각각 74명(74%)과 15명(15%)의 환자가 발생하였으나 최근 5년 동안 발생한 I군의 경우 9~12월 사이에 88%에 해당하는 14명의 환자가 발생하였다(그림 1).

2. 백신 접종력과 신증후군 출혈열 발생과의 연관성

최근 5년간 한탄바이러스에 대한 혈청학적 검사에서 양성을 보인 131명 중 의무기록과 전화 인터뷰로 한탄바이러스백신 접종 여부를 확인할 수 있었던 환자는 106명이었으며, 이들의 백신 접종률은 62.5% (56/106)이었다. 백신 접종력이 있었던 56명의 한탄바이러스 혈청검사 양성자 중 3명(5.4%)이 신증후군 출혈열로 진단되었고, 백신 접종력이 없었던 50명의 한탄바이러스 혈청검사 양성자 중 10명(20%)이 신증후군 출혈열로 진단되어 백신 접종력이 있던 환자들에서 의미 있게 낮은 신증후군 출혈열 발생률을 보였다 (*p*=0.025)(표 2).

Table 3. Comparison of the clinical features, laboratory findings and outcomes between the two groups

Variables	Group I* (n=16)	Group II† (n=100)	p-value
Age (years)	46.9±20.6	44.4±13.5	0.974
Male	12 (75)	63 (63)	0.412
Duration from onset of symptom to hospital admission (days)	4.0±3.1	6.1±3.6	0.002
Duration of hospitalization (days)	14.9±8.4	10.1±8.3	0.001
Leukocyte count (/mm ³)	13,263±16,928	17,092±9,814	0.003
Hemoglobin (g/dL)	15.1±2.0	14.4±3.0	0.442
Platelet count (/mm ³)	64,938±43,378	67,860±74,962	0.680
Blood urea nitrogen (mg/dL)	28.1±15.7	73.9±40.5	<0.001
Serum creatinine (mg/dL)	2.3±1.6	6.3±4.4	<0.001
Serum protein (g/dL)	6.3±0.8	5.8±0.8	0.043
Serum albumin (g/dL)	3.5±0.6	3.1±0.5	0.024
Oliguria, <400 mL/day	1 (6.2)	46 (46)	0.002
Microscopic hematuria, ≥5/HPF	8 (50)	83 (83)	0.003
Proteinuria	13 (81.2)	91 (91)	0.369
Acute Renal failure, serum creatinine ≥2 mg/dL	10 (62.5)	95 (95)	<0.001
Shock, <90/60 mmHg	2 (12.5)	13 (13)	1.000
Death	0 (0)	8 (8)	0.597

Data are expressed as the mean±SD or number (percent)

*Group I included the patients with hemorrhagic fever with renal syndrome that developed in the 5 years after Hantaan vaccine introduction.

†Group II included the patients with hemorrhagic fever with renal syndrome that developed during the 5 years before Hantaan vaccine introduction.

3. 백신 도입 후 최근 5년간 발생한 신증후군 출혈열 환자(I군)와 백신 도입 이전 5년간 발생한 신증후군 출혈열 환자(II군)의 임상양상 및 중등도 비교

I군과 II군 환자들의 평균 연령은 각각 46.9±20.6세 및 44.4±13.5세로 두 군 사이에 의미 있는 차이는 없었다. 평균 재원 기간은 I군이 14.9±8.4일, II군이 10.1±8.3일로 I군이 더 길었다($p=0.001$). 그러나 증상 발현에서 내원까지의 기간은 I군이 4.0±3.1일, II군이 6.1±3.6일로 II군이 더 길었다($p=0.002$). 입원 시 최초로 시행한 일반혈액 검사에서 백혈구 수는 I군이 13,263±16,928/mm³이고, II군에서 17,092±9,814/mm³으로 II군에서 의미 있게 높았으나($p=0.003$), 혈색소와 혈소판 수에서는 양 군에서 의미 있는 차이를 발견할 수 없었다. 입원 시 최초로 시행한 생화학 검사에서 혈중요소질소와 크레아티닌은 I군이 각각 28.1±15.7 mg/dL와 2.3±1.6 mg/dL이었고, II군은 73.9±40.5 mg/dL와 6.3±4.4 mg/dL으로 모두 I군에서 의미 있게 낮았다($p<0.001$). 혈중 총 단백질과 혈청 알부민은 I

군에서 각각 6.3±0.8 g/dL와 3.5±0.6 g/dL이었고, II군에서 5.8±0.8 g/dL와 3.1±0.5 g/dL으로 모두 II군에서 의미 있게 낮았다($p<0.05$). 입원기간 중 한번이라도 24시간 소변량이 400 mL 미만의 횡뇨를 보인 환자는 I군에서는 1명(6.3%) 뿐이었으나, II군에서는 46%의 환자에서 관찰되어 큰 차이를 보였으며($p=0.002$), 혈뇨의 발생 빈도 역시 I군에서 50%, II군에서 83%로 I군에서 의미 있게 더 낮았다($p=0.003$). 혈청 크레아티닌이 2 mg/dL 이상으로 급성 신부전이 발생한 환자의 비율은 I군에서 62.5%, II군에서 95%로 I군에서 의미 있게 더 낮았고($p<0.001$), 혈압을 90/60 mmHg 이상으로 유지하기 위해 혈관 수축제 사용이 필요하였던 패혈성 쇼크 환자와 신부전으로 혈액투석을 시행받은 환자의 비율은 양 군에서 모두 차이가 없었다. I군에서는 사망한 환자 없이 모두 회복되었으며, II군에서는 12명(12%)이 사망하였으나 통계학적 유의성은 없었다(표 3).

고 찰

본 연구는 신증후군 출혈열의 유행지역에 소재한 한 3차 대학병원에서 시행된 것으로 백신 도입 전 5년 동안과 최근 5년 동안 발생한 신증후군 출혈열 환자를 비교 하였다. 1986년부터 1990년까지 100명이었던 환자가 2002년부터 2006년까지 같은 5년 동안 16명으로 급격한 환자 수의 감소가 있었다. 백신도입 전 5년과 최근 5년간을 비교하여 보았을 때 연구 시행 병원의 병상 수는 약 20% 정도 증가하였고, 연구 병원이 속한 진료권역의 인구 수는 큰 변동이 없었다. 본 연구 결과가 전국적인 신증후군 출혈열 환자의 발생 추이를 반영할 수는 없겠지만 질병관리본부의 전염병 신고 자료를 보면 민간인에서 지속적으로 신증후군 출혈열 환자가 증가하고 있는 것과는 상이한 결과이다. 이와 같은 신증후군 출혈열 신고 환자 수의 증가는 유행지역에서 한탄바이러스 예방접종률 증가로 인한 항체 양성자의 증가와 발열 환자에서의 일상적인 한탄바이러스 항체검사의 시행으로 혈청 양성자에 대한 신고율 증가 등을 원인으로 생각해 볼 수 있겠다. 즉, 신고된 환자 중 한탄바이러스 혈청 검사에는 양성이나 실제 신증후군 출혈열에 이환되지 않은 환자가 있을 수 있겠다. 실제로 본 연구에서 최근 5년간 발열로 입원한 환자를 대상으로 조사한 한탄바이러스 혈청검사 양성자 중 실제 신증후군 출혈열 환자는 12.2%에 불과하였다. 신증후군 출혈열의 진단에 이용되는 혈청 검사에는 고밀도입자응집 검사와 신속 면역크로마토그래피법이 일선병원에서 흔히 사용되며, 확진 검사로 전문검사기관에서 면역형광항체 검사가 시행되고 있다. 그러나 이런 혈청학적 검사는 신증후군 출혈열에 이환된 상황뿐만 아니라 과거 감염, 백신접종, 과거 또는 현재의 불현성 감염 등에 의해서도 양성을 보일 수 있다. 혈청 검사에서 양성인 환자가 현재 이 질환에 이환되어 있는지의 여부를 감별하는데는 보조적인 검사법으로 항원-항체 결합력 측정(avidity assay)을 이용할 수 있다⁹⁾. 이 검사는 어떤 특정 항원에 노출된 후 이에 대한 면역반응으로 생성되는 항체는 초기에는 항원과의 결합력이 약한 항체가 형성되고 시간이 경과하면서 좀 더 결합력이 강한 항체를 형성하게 되는 점을 이용한 것이다. 그러나 일선 병원에서 이 검사를 시행하기란 현실적으로 어려우며, 대개는 임상양상으로 신증후군 출혈열에 이환 여부를 판단하게 된다. 최근 5년간 조사한 한탄바이러스 혈청검사 양성자 중 혈청검사 이전에 신증후군 출혈열을 앓은 과거력이 있었던 환자는 없었다. 불현성 감염이 있을 수도 있겠으나 혈청검사 양성자 중 실제 신증

후군 출혈열 환자가 적은 것에는 유행지역에서 지속적으로 시행되고 있는 한탄바이러스 백신접종의 영향을 고려해 볼 수 있겠다. 실제로 본 연구에서 한탄바이러스 혈청검사 양성자 131명 중 한탄바이러스 백신 접종 여부를 확인할 수 있었던 환자는 106명이었고, 이 중 이전에 한탄바이러스백신을 맞은 적이 있었던 환자는 56명(62.5%)이었다.

한탄바이러스백신은 국내에서 신증후군 출혈열 다발 지역의 군인, 농부, 설치류 동물 실험실 종사자 같은 고위험군이 접종 대상이 되며, 한 달 간격으로 2회에 걸쳐 기초접종을 시행하고 1년 후 추가접종을 시행하는 것으로 권장되고 있지만, 2년 이후의 재접종에 대한 기준은 마련되어 있지 않다¹⁰⁾. 최근 한국군을 대상으로 시행된 한탄바이러스의 예방 효과를 평가하기 위한 후향적 환자-대조군 연구에서 백신을 접종 받은 횟수가 증가할수록 예방효과가 증가함을 보여 주었으나 통계적인 유의성을 증명하지는 못하였으며¹¹⁾, 이 연구는 백신의 3회 접종 후 평균 7.3개월 동안의 단기간 관찰 결과로 장기적인 예방 효과에 대한 연구의 필요성을 제기하였다. 현재까지 국내에서 백신 접종자들에 대한 항체 양진율과 생성된 항체의 지속기간에 대한 연구들은 많이 보고되었지만^{8,12-15)}, 백신의 장기 면역원성에 대한 연구는 이루어져 있지 않다. 약독화 한탄바이러스 백신인 한타박스[®]에 대한 최초의 무작위 위약-대조군 이중맹검 야외 임상실험이 1996년부터 1998년에 걸쳐 유고슬라비아에서 실시되어 실제로 신증후군 출혈열 환자 발생을 감소시켰다는 결과를 보여주었으나¹⁶⁾ 실험군과 대조군을 전향적으로 비교 관찰한 것이 아니고, 환자 발생을 비교하기 위해 환자 등록자료를 이용하였다는 제한점이 있다.

본 연구에서는 한탄바이러스백신 접종 유무에 따른 현증 신증후군 출혈열 발생률을 최근 5년간 혈청검사 양성자를 대상으로 파악하여 보았다. 백신 접종력이 있었던 환자(5.4%)보다 백신 접종력이 없었던 환자(20%)에서 더 높은 신증후군 출혈열 발생률을 보였다. 이것은 신증후군 출혈열에 대한 한탄바이러스 백신의 예방효과를 간접적으로 보여준 결과라고 생각한다. 그러나 한탄바이러스 백신 접종력은 환자의 기억력에 의존하여 조사하였고, 최근 5년 동안 한탄바이러스 항체가 양성으로 보고된 131명만을 대상으로 조사하였기 때문에 백신의 실질적인 질병예방효과가 정확하게 반영되었다고 보기는 어려울 것이다.

본 연구에서 3명(5.4%)의 환자는 백신 접종력이 있음에도 불구하고 신증후군 출혈열이 발생하였다. 이들 환자들의 백신 접종력은 기억에 의존한 조사여서 접종시기와 접종횟수

가 정확하지는 않으나 한 명은 2년 이전에 접종을 받았고, 2명은 1년 이전에 1차례의 기초접종만 맞았다고 하여 백신의 예방효과가 불완전하였을 가능성이 있다. 지금까지 신증후군 출혈열 백신인 한타박스[®]에 대한 접종 후 항체 양전을 연구를 종합해 보면 1개월 간격으로 2회 접종한 후 간접면역형광항체법을 사용하여 측정된 항체 양전율은 95% 정도이고, 1년 후에는 36-62%로 감소하였으며, 3차 추가접종 후에는 다시 92-100%로 증가하였다¹²⁻¹⁵⁾. 다른 혈청학적 검사법인 면역효소측정법이나 고밀도입자응집 검사로 시행된 대부분의 연구들에서도 비슷한 결과를 보였다. 그러나 이들 혈청검사법들에 비해 중화항체에 의한 바이러스 억제 정도를 직접 측정함으로써 백신효능을 평가하는데 더 실질적인 검사로 받아들여지는 플라크감소중화시험(plaque reduction neutralizing test)에서는 연구자마다 큰 차이를 보여 두 연구^{13,14)}에서는 2차례의 기본접종 후 중화항체 양전율을 76.5%와 75%로 보고한 반면, 한 연구⁸⁾에서는 33.3%밖에 안 되는 것으로 보고하였다. 이와 같이 한타박스[®] 중화항체 생성 반응이 매우 낮은 이유에 대해서는 사백신 제조과정에서 0.05% 포르말린으로 15일간 불활성화 처리 공정이 한탄바이러스 외피단백질인 G1, G2 glycoprotein 항원의 변성을 초래하여 중화항체 유도 면역반응에 실패하는 것으로 추측하고 있다. 혈중 중화항체 보유 여부가 백신의 면역원성을 평가하는데 표준 검사법으로 인정되고 있기 때문에 이와 같은 낮은 중화항체 양전율은 한타박스[®] 접종에 의한 질병 예방효과가 완전하지 않음을 시사한다. 또한 백신 접종을 받았음에도 불구하고 신증후군 출혈열에 이환되는 사례들이 군인 환자들에서 보고되어 백신 효과에 대한 의문이 제기되기도 하였다¹⁷⁾.

본 연구에서는 최근 5년과 백신 도입 이전 5년의 신증후군 출혈열 환자를 비교함으로써 유행지역에서 그동안 널리 시행되어왔던 약독화 한탄바이러스 백신접종이 이 질병의 임상양상과 중증도에 미친 영향을 확인하고자 하였다. 발생 시기는 백신 도입 이전에는 10-12월에 대유행 시기와 5-7월에 소유행 시기가 뚜렷하게 나누어지는 양상이었으나 최근 5년 동안에는 9-12월 사이에 대부분의 환자가 발생하는 단일 유행 양상을 보였다. 최근 5년간과 백신도입 이전 5년간 발생한 신증후군 출혈열 환자들을 비교하여 보았을 때 의미 있는 차이를 보였던 것은 일반혈액 검사에서 백혈구 수와 생화학검사서 혈중요소산질소, 혈청 크레아티닌, 혈중 총 단백질과 혈청 알부민 등의 검사 소견과 혈뇨의 빈도 등으로 백신 도입 전의 환자들에 비해 최근 5년간 발생한 환자들 이 더 경

한 결과 수치를 보였다. 혈청 알부민은 신증후군 출혈열의 중증도를 예측할 수 있는 인자로 알려져 있는데 혈관투과성의 증가로 장에서 단백 소실이 증가하며, 저알부민혈증의 정도가 심할수록 중증의 임상소견을 보이는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. 핏뇨의 빈도와 혈청 크레아티닌 2 mg/dL 이상의 급성 신부전의 빈도가 백신 도입 이전의 환자에 비해 최근 5년간 환자에서 더 낮았는데, 한 연구¹⁹⁾에서는 24시간 소변량이 400 mL 이하의 핏뇨를 보인 군이 비핏뇨성 신부전군에 비해 더 중증의 임상경과를 보였고, 내원시 백혈구 15,000/mm³ 이상, 혈소판 38,000/mm³ 이하, AST 110 IU/L 이상 및 현미경적 혈뇨(≥ 5 /HFP)가 핏뇨성 신부전을 예측하는데 도움이 되었다. 본 연구에서 혈청 크레아티닌 2 mg/dL 이상의 급성 신부전으로 진행하지 않은 경한 임상경과를 보인 환자의 비율이 최근 5년간 환자에서 더 많았으나, 패혈성 쇼크와 신부전으로 혈액투석을 시행받은 환자의 비율은 양 군에서 유사하였다. 최근 5년간 환자에서는 사망환자는 없었으며, 백신 도입 이전 5년간 환자에서는 8명(8%)이 사망하였으나 발병 환자 수가 적어 통계적 유의성은 증명할 수 없었다. 증상발현 시작부터 병원 내원까지의 기간이 최근 5년간 환자들에서 약 2일 정도 짧았는데 이는 유행지역에서 의료 접근성이 좋아지고, 가을철 발열질환에 대한 홍보와 교육 등으로 인한 조기 병원 방문의 결과로 생각된다. 평균 재원 기간은 최근 5년간 환자 군이 백신도입 이전 5년간 환자 군에 비해 더 길었다. 이는 최근 5년간 환자에서는 사망 환자가 없었던 반면 백신 도입 이전 5년간 환자에서는 입원 후 초기에 사망한 환자가 있었던 것이 일부 영향을 주었을 것으로 생각한다. 추가적으로 최근 내원한 혈청 검사 양성자 중 신증후군 출혈열의 급성기 증상과 증후가 없는 환자들의 경우 무증상감염의 가능성이 있어 이들 환자들까지 포함 한다면 백신 도입 이전의 환자들에 비해 확실히 임상양상이 경하다고 말할 수 있겠다. 이와 같은 결과는 백신 도입으로 인한 직접적인 효과로 볼 수도 있겠으나, 1) 일반혈액 및 생화학 검사를 입원 당시 최초 시행한 검사 결과 값을 이용하였고, 2) 증상 발현부터 입원까지 기간이 최근 5년간 환자들에서 약 2일 정도 짧았던 반면 재원기간은 더 길었고, 3) 양 군에서 혈액 투석을 시행하거나 사망한 환자 수에서 통계학적으로 의미 있는 차이가 없는 것으로 보아, 과거에 비해 의료 접근성이 좋아지고, 비교적 증상 초기에 병원을 방문하여 대증적 치료를 시행하는 것도 임상양상의 차이에 영향을 미쳤으리라 생각된다.

최근 민간인에서 신증후군 출혈열의 발생이 증가한다는

보고와는 다르게 본 연구 결과 한탄바이러스 항체 양성자 중 신증후군 출혈열로 진단된 환자의 비율이 낮고, 최근에 발생한 신증후군 출혈열 환자들의 임상양상이 백신 개발 이전의 환자들보다 경한 것으로 판단해 볼 때 한탄바이러스백신이 신증후군 출혈열의 중증도 감소와 환자 발생의 감소에 기여하였을 것으로 생각된다.

요 약

목적: 신증후군 출혈열은 국내 풍토 발열 질환으로, 한탄바이러스 약독화 백신이 사용되고 있으나 백신 효과가 확실히 정립되어 있지 않아 예방 백신의 사용 후 신증후군 출혈열 발생률 및 중증도의 변화를 알아보려고 하였다.

방법: 원주기독병원에 2002년부터 2006년까지 한탄바이러스 혈청검사 양성인 131명 중 신증후군 출혈열로 확진된 16명의 환자들을 I군으로, 한탄바이러스 백신이 개발되기 전인 1986년부터 1990년까지 신증후군 출혈열로 치료를 받은 100명의 환자들을 II군으로 설정하여 의무기록을 후향적으로 조사하였고, 예방 접종에 영향을 확인하기 위하여 2002년부터 2006년까지 한탄바이러스 항체 양성자들을 대상으로 백신 접종 여부를 의무기록과 전화 인터뷰로 확인하였다.

결과: 최근 5년 동안 한탄바이러스 항체가 양성인 131명 중 현증 신증후군 출혈열로 진단된 환자는 16명(12.2%)이었다. 최근 5년간 항체 양성자 131명 중 백신을 접종받은 군과 접종받지 않은 군에서 신증후군 출혈열 환자의 발생률은 각각 5.4% (3/56) 및 20% (10/50)로 접종군에서 의미 있게 낮았다($p=0.025$). 신부전 발생률은 I군에서 62.5%, II군에서 95%로 I군에서 의미 있게 더 낮았으며($p<0.001$), 췌노의 발생률도 I군에서 6.25%, II군에서 46%로 I군에서 의미 있게 더 낮았다($p=0.002$). I군과 II군에서 투석을 시행한 환자수와 사망자 수는 각각 I군에서는 3명과 0명, II군에서는 17명과 9명이었다.

결론: 한탄바이러스 항체 양성자 중 신증후군 출혈열로 진단된 환자의 비율이 낮았으며, 최근에 발생한 신증후군 출혈열 환자들의 임상 양상이 백신 개발 이전의 환자들보다 경한 것으로 판단해 볼 때 한탄바이러스백신이 신증후군 출혈열의 중증도 감소와 환자 발생의 감소에 기여하였을 것으로 생각된다.

중심 단어: 신증후군 출혈열, 예방접종, 한탄바이러스

REFERENCES

- 1) Kruger DH, Ulricha R, Lundkvist AA. *Hantavirus infections and their prevention. Microbes Infect* 3:1129-1144, 2001
- 2) Lee HW. *Hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. Rev Infect Dis* 11(Suppl 4):S864-S876, 1989
- 3) Lee JS. *Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. Kidney Int Suppl* 35:S88-S93, 1991
- 4) Smadel JE. *Epidemic hemorrhagic fever. Am J Publ Health Nations Health* 43:1327-1330, 1953
- 5) Korea Centers for Disease Control and Prevention. *2007 Communicable diseases surveillance yearbook. P. 194-197, Seoul, Shinsung Total System, 2008*
- 6) Lee HW, Ahn CN, Song JW, Back LJ, Seo TJ, Park SC. *Field trial of an inactivated vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome in humans. Arch Virol* 1(Suppl):35-47, 1990
- 7) Lee CH, Byun KS, Kim WJ, Woo YD, Lee HW. *Persistence of antibodies after immunization with the inactivated vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome in humans. J Korean Soc Virol* 22:239-243, 1992
- 8) Sohn YM, Rho HO, Park MS, Kim JS, Summers PL. *Primary humoral immune responses to formalin inactivated hemorrhagic fever with renal syndrome vaccine (Hantavax): consideration of active immunization in South Korea. Yonsei Med J* 42:278-284, 2001
- 9) Woo HJ, Cheong HJ, Kim WJ, Kim MJ, Park SC, Baek LJ. *Diagnosis of acute Hantaan virus infection by IgG avidity assay. Korean J Med* 56:629-635, 1999
- 10) The Korean Society of Infectious Diseases. *Vaccination for adult. 1st Ed. P131-139, Seoul, Koonja publishing Co., LTD, 2007*
- 11) Park K, Kim CS, Moon KT. *Protective effectiveness of hantavirus vaccine. Emerg Infect Dis* 10:2218-2220, 2004
- 12) Woo YD, Chu YK, Baek LJ, Lee HW. *An immunoserological study of vaccine against haemorrhagic fever with renal syndrome. J Korean Soc Virol* 30:11-18, 2000
- 13) Cho HW, Howard CR. *Antibody responses in humans to an inactivated hantavirus vaccine (Hantavax). Vaccine* 17:2569-2575, 1999
- 14) Chu YK, Woo YD, Lee HW. *Immune response and antibody persistence against Hantaan virus of vaccinees with Hantavax(TM). Korean J Infect Dis* 30:317-324, 1998
- 15) Lee HW, Baek LJ, Woo YD. *The persistence of immunity against haemorrhagic fever with renal syndrome among Hantaan virus vaccinees. J Korean Soc Microbiol* 27:73-77, 1992
- 16) Chu YK, Gligic A, Tomanovic S, Bozovje B, Obradovic M, Woo YD, An CN, Kim H, Jiang YS, Park SC, Kim MJ, Lee EI, Lee HW. *A field efficacy trial of inactivated Hantaan virus vaccine (Hantavax(TM)) against hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in the endemic areas of Yugoslavia from 1996 to 1998. J Korean Soc Virol* 29:55-64, 1999

- 17) Kim SH, Ryu SH, Choi BY, Park HB, Cho HW, Kim SY, Chun TJ. *Field trial for evaluating the seroconversion rate after the vaccination for hemorrhagic fever with renal syndrome. J Korean Mil Med Assoc* 28:92-109, 1997
- 18) Kim YO, Yoon SA, Ku YM, Yang CW, Kim YS, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK. *Serum albumin level correlates with disease severity in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. J Korean Med Sci* 18:696-700, 2003
- 19) Kim YK, Lee SC, Kim C, Heo ST, Choi C, Kim JM. *Clinical and laboratory predictors of oliguric renal failure in haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Hantaan virus. J Infect* 54: 381-386, 2007