

신증후 출혈열 · 렙토스피라병의 예방접종

고려대학교 의과대학 내과학교실

김 민 자

Immunization against Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Leptospirosis

Min Ja Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Medical College,
Korea University, Seoul, Korea

신증후 출혈열 예방접종

신증후 출혈열(Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome)은 고열, 신부전, 출혈 등을 특징으로 하는 급성 열성질환으로 Bunyaviridae과의 Hantavirus속(genus)에 속하는 여러 종의 바이러스에 의한 전신 감염질환이며 전세계적으로 발생하고 있다.

Hantavirus 속은 외피를 갖는 RNA virus로서 항원성에 따라 7종이상의 혈청형(serotype)이 현재까지 알려져 있고 각 혈청형은 항원성의 차이뿐만 아니라 설치류 숙주, 발생지역, 임상질환의 양상에 있어서도 서로 차이를 나타내고 있다. *Apodemus agrarius*(등줄쥐)를 숙주로 하는 Hantaan virus, *Rattus norvegicus*(집쥐)를 숙주로 하는 Seoul virus, *Clethrionomys glareolus*(대륙 발쥐)를 숙주로 하는 Puumala virus, *Microtus pennsylvanicus*를 숙주로 하는 Prospect Hill virus 등 4종(species)은 생태학적 및 혈청학적으로 이미 규명되었다. 최근 *Bandicota indica*를 숙주로 하는 Thailand virus, *Apodemus flavicollis*를 숙주로 하는 Belgrade virus, *Sorex araneus*를 숙주로 하는 Thottapalyam virus, *Peromyscus maniculatus*를 숙주로 하는 Muerto Canyon virus 등의 새로운 종이 계속 밝혀지고 있어 Hanta virus 감염이 증가 추세에 있는 것으로 나타나고 있다. 신증후 출혈열은 Hantaan, Seoul, Puumala, Porogia 및 Belgrade virus들에 의해서

유발되며, 일반적으로 Hantaan, Porogia 및 Belgrade virus들에 의한 경우는 Puumala나 Seoul virus에 의한 경우보다 중증이면서 사망률이 높다. Hantaan virus는 극동지역(한국, 일본, 중국)에 유행하고, Porogia 및 Belgrade virus는 발칸지역에, Puumala는 서부유럽에, Seoul virus는 전세계적으로 분포한다. 최근에 미국에서 유행하고 있는 Muerto Canyon virus에 의한 Hantavirus pulmonary syndrome(HPS)은 성인 호흡곤란 증후군(adult respiratory distress syndrome)을 일으켜 60%의 사망률을 나타내고 있다¹⁾. 국내에서는 Hantaan virus 및 Seoul virus에 의한 신증후 출혈열이 발생되고 있다.

한편, 자연계의 보유동물인 설치류의 제거가 거의 불가능하기 때문에 이 질환을 예방하기 위한 대책의 일환으로 효과적인 백신 개발 및 보급이 꾸준히 요구되어 왔으나, 전세계적으로 백신개발은 초기 단계에 있으며, 일부 개발된 백신의 효과 및 안전성에 대한 연구보고도 매우 제한되어 있다. 국내에서 신증후 출혈열은 1976년에 2종 범종 전염병으로 지정된 바 있고 1990년 말부터 국내에서 개발된 백신(한타박스)이 시판되어 국가의 임시 예방접종사업으로 접종이 실시되고 있다²⁾.

1. 감염경로 및 위험군

인체 감염은 주로 바이러스에 오염된 설치류의 배설물(오줌, 대변, 타액)이 비산되어 호흡기를 통하여 감염되는 것으로 알려져 있으며 드물게 설치류에 직접

물려서 발병되기도 하며, 사람과 사람간의 전파는 증명된 바 없다. 실험실 종사자들이 Hantaan virus를 직접 다루거나 감염된 설치류에 노출되어 집단적으로 발병되기도 한다³⁾. 인체 감염시 발병까지의 잠복기는 4~42일로서 평균 12~16일이다. 중요한 자연계 숙주는 등줄쥐로서 소련, 중국, 한국 등에 서식하고 있으며, 현재 약 16종의 설치류가 숙주로 알려져 있다. 국내에서는 들쥐의 70%가 등줄쥐로서 유행성출혈열의 주요 감염원이며, 도시지역의 시궁쥐, 곰쥐 등도 원인 바이러스를 보유하고 있다.

신증후 출혈열은 전국적으로 발생하고 있고 전 연령층에 발생에 발생할 수 있으나 주로 감염원에 노출 기회가 많은 야외에서 일하는 직업인 특히 군인, 농부, 공사장 인부, 그리고 캠핑하는 사람, 낚시꾼 등에서 주로 발생된다. 특히 군인 집단에서 등줄쥐가 있는 곳에서 야영하는 것이 감염의 가장 큰 위험 요인으로 조사된 바 있다⁴⁾.

2. 국내 발생현황

신증후 출혈열 환자의 발생 수를 보면 신고에 의하여 집계되는 급성 전염병 통계결과는 167종합병원에 내원하여 진단된 환자 수에 비하여 약 1/10 이하로 낮게 나타나고 있다(Table 1). 국내에서는 매년 약 500~900명 정도의 환자가 발생되고 있으며, 환자중 약 1/3은 군인이 차지한다. 발생률은 지역별로 차이가 있으나 1980년대 후반 전국 평균인구 10만 명당 1.6명으로 추정된다. 사망률은 1970년대 이전에는 16.6~

25.8%이었으나, 꾸준히 낮아져서 최근 보고에 의하면 2.8%이다.

1990년 이후 고려대학교 바이러스병연구소, 서울대학교 의과대학 미생물학 교실, 국립보건원 및 녹십자 임상연구소에 의뢰된 혈청검체들에서 신증후 출혈열 항체 양성자들의 전체 수는 매년 1,000명을 넘어서고 있는데 이는 환자의 전원에 따라 검사가 중복 의뢰되었거나 과거감염에 따른 항체 양성자가 포함되었을 가능성이 있으므로 실제 환자 수보다 과대 계산되었을 가능성이 있다. 한국군에서 신증후 출혈열의 발생 수는 국군수도병원을 중심으로 조사된 보고에 의하면 1985년부터 1990년까지 총 입원 환자수는 748명으로 연평균 124명이었으며, 그후 점차 감소하여 1994년에 34년으로 가장 적은 수의 발생을 나타내었다. 군대집단에서 환자수가 감소되는 이유는 정확히 규명되지 않았으나 1990년 말부터 백신이 시판되기 시작하였고, 1991년부터 입대 장정들의 상당수가 백신접종을 받았으므로 이에 따른 환자 발생수의 감소가 한 요인으로 생각될 수 있다.

환자발생은 주로 10월부터 12월까지의 대유행기에 발생되며 5월과 7월의 소유행시기에도 소수의 환자가 발생하고 있는데 들쥐의 번식기가 봄, 가을로 1년 2회이며 들쥐에서의 항체보유율은 5월 및 9월에 높은 것과 밀접한 연관이 있다.

지역별 발생 수의 분포를 보면 전국적으로 발생되고 있으나 인구 10만명당 5.0명 이상의 발생률을 보이는 군 지역은 경기도의 파주, 연천, 포천, 여주, 양주,

Table 1. 신증후 출혈열 환자의 발생수

년 도	급성 전염병 통계연보	167개 종합병원**	국군수도병원
1985	62(2*)		155(4*)
1986	52(2)	773(20*)	166(6)
1987	58(1)	745(20)	155(3)
1988	55(3)	552(22)	95(3)
1989	58	577(19)	103(4)
1990	106(1)	728(14)	74(1)
1991	85(1)		
1992	76		
1993	109(3)		
1994	132(1)		
사망률		2.8%	2.8%

* 사망자 수, ** 서울대병원 내과 1986-1990년 5년간 연구(이 등)

Table 2. 한타박스의 거래처별 소모현황(출처: 주식회사 녹십자)

연 도	91	92	93	94	95(추정)	합계	접종대상자
병의원	35	122	118	107	118	500	감염위험군
보건소	115	493	707	660	640	2,615	농민/감염위험군
군부대		71	87	105	160	423	군인
군관납	33	74	46	37	72	262	감염위험군 및 군인
합 계	183	760	958	909	990	3,800	

단위 : 천 vial

강원도의 철원, 화천, 평창, 횡성, 양양, 명주, 강릉, 충청북도의 청원, 청주, 진천, 괴산, 음성, 충주, 그리고 경상북도의 예천, 안동, 문경 등이다. 환자의 76%가 농촌에서 발병되었으며 서울, 경기, 충청남도과 강원도의 환자수가 전체의 약 80%를 차지하고 있다. 특히 한국군에서 발생 양상은 호발지역에 국한되는 경향을 보였고(경기 65%, 강원 33%), 비호발 지역은 전체 환자수의 약 2%에 불과하였다⁵⁾. 경기 지역내 호발지역은 파주와 연천으로 대부분을 차지하였고, 강원 지역에서는 철원이 가장 많았다.

성별 발생 비는 남자에서 여자보다 약 2-3배정도 많이 발생되고 연령별로는 93%가 20대 이후의 성인이며 20~60대까지 고르게 분포한다. 1978년 1월부터 1993년 6월까지 국내 13개 종합병원에서 보고된 소아 환자는 63명으로 발생빈도는 비교적 낮고 임상상은 성인의 경우와 유사한 것으로 알려지고 있다.

3. 국내의 백신개발 및 예방접종 현황

국내에서 1988년 이 등⁶⁾이 처음으로 신증후 출혈열 백신을 개발하였고, 주식회사 녹십자가 한타박스로 제품화하여 생산 판매하고 있다. 이 한타박스는 Hantaan virus와 Seoul virus주를 Suckling rat의 뇌에서 증식시켜 얻은 후 protamine sulfate와 ethyl alcohol로 처리하고 포르말린으로 불활화시킨 것이다. 1ml당 10,240 unit ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay) 항원역가를 함유하고 있고 최근 제조 공정 과정의 개선으로 mouse 뇌조직의 myelin basic protein 함량이 dose(ml)당 100pg이하로 정제되어 이는 일본뇌염 백신 중의 함량인 100~500 pg/ml보다 낮은 것으로 allergic myeloencephalitis를 일으킬 수 있는 양의 수백 분의 일에 불과하다⁷⁾.

1990년 10월 시판된 이래 한타박스는 1992년부터

는 국가 임시예방접종 대상의 하나로서 매년 실기기준과 목표수준을 정하여 시행되고 있다. 제조회사인 녹십자(주)에서 납품한 실적을 근거로 한 자료에 의하면 1991년에 18만 3천도스가 접종된 이래, 1992년 76만 도스 등 접종량이 늘어 매년 90만에서 100만 도스정도 접종되어 1995년까지 5년간 380만 도스가 사용되므로써 국내에서 가장 많이 사용되고 있는 백신 중의 하나가 되고 있다(Table 2).

4. 백신의 면역성 및 안전성

한타박스의 전임상 동물 실험 및 초기 인체 임상시험 결과를 보면⁸⁾ 쥐를 대상으로한 동물실험에서 한타박스로 면역된 30마리의 쥐들은 모두 역가 32-256 units의 IF(indirect immunofluorescent) 항체 상승을 보였으며 Hantaan virus로 challenge 실험시에 폐장조직에서 바이러스들이 증명되지 않았다. IF 항체가 256units 이상이었던 면역된 쥐들이 일부에서 Hantaan virus에 대한 중화항체가 낮은 역가로 증명되었다. 인체 임상시험에서 336명을 대상으로 1개월 간격으로 2회 접종시 99%에서 IFAT(indirect immunofluorescent antibody test) 방법에 의하여 항체가 양전되었고, 백신은 안전하여 경미한 부작용만이 관찰되었다. 이어서 임상시험에서 항체 양전율을 조사한 여러 연구 결과들에 의하면⁹⁻¹⁹⁾ 한타박스를 1개월 간격으로 2회 기본접종을 하였을 때 항체 양성율은 94%이상으로 매우 높으나 항체가는 점차 낮아져 기본접종 12개월 후의 항체 양성율은 30~35%로 낮게 나타났으며, 초회 접종 후 13개월 또는 14개월에 추가접종시에 항체 발현을 및 IF항체 역가가 다시 높게 상승하였다. 즉, 2회 접종으로 한타바이러스에 대한 충분한 면역성을 획득할 수 있으나, 지속적인 면역효과를 유지하기 위해 2회 접종 후 1년 째에 추가 접

Table 3. 한타박스 접종후 항체 양성율

	1차 접종후(1개월)	2차 접종후(2개월)	추가 접종전(13개월)	추가 접종후(14개월)
성인	52~89.2%	94~97.3%	33~36.5%	94~98.6%
소아	13.3~91.3%	95.5~100%	28.6~34.9%	100%

중이 필요할 것으로 제시되었다. 백신 접종후 IF 항체 역가도 기본접종후 130units로 상승하였으나 1년후 18units로 감소되고 추가접종후 132units로 다시 상승하였다. 그리고 만 4세에서 12세 사이의 소아를 대상으로한 임상연구를 보면 성인용량(0.5ml)의 1/2 (0.25ml)을 접종하였을 경우에도 비슷한 결과가 보고되었다¹⁸⁾(Table 3). 한편, 신증후 출혈열 환자의 혈청 내에 중화 항체는 Hantaan virus의 등줄쥐에 대한 감염성을 정확하고 강력하게 억제하는 작용을 보이며, 형광 항체와 달리 회복 후 10년 후에도 다량의 중화 항체가 계속 혈액 중에 지속되므로 중화 항체가 더 특이적인 항체이고 방어 면역 항체임이 제시된 바 있다²⁰⁾. 그러므로 한타박스 접종 후 중화 항체의 발현 및 변동에 대한 연구가 필요한 실정에 있다.

한타박스의 안전성에 대한 연구보고들을 보면⁹⁻¹⁹⁾ 건강한 성인 37명에서 한타박스 접종후 부작용의 전체 빈도는 29.4~37.8%로 국소 부작용은 23.5~27%로서 가려움증, 색소침착, 발적, 통증 및 부종이었고, 전신 부작용은 5.9~10.8%로서 발열, 권태감, 근육통, 구역질 등이었다. 또 다른 연구보고에서 건강한 성인 74명에서 1차 접종 후 30%, 2차 접종 후 18%에서 가려움증, 발적, 통증, 발열, 근육통 등이 있었으나 모두 증상이 경미하여 일상생활에는 지장이 없었고, 수일 내에 증상이 모두 소실되었다. 3차 접종후에는 2차 접종시보다 부작용의 빈도가 감소되어 12.2%에서만 나타났고, 가려움증과 발열만이 있었다. 반면에 소아를 대상으로한 연구에서는 부작용의 빈도가 2.8~8.2%로서 성인에서보다 낮았으며 부작용의 종류는 발적, 종창, 발열 등으로 48시간 이내에 소실되어 중증의 전신 부작용은 없었다.

5. 예방 접종 지침

전세계적으로 몇 개 국가에서 신증후 출혈열 백신 개발이 시도되고 있으나²¹⁻²³⁾ 임상시험에 대한 자료가 미흡하고 충분히 공개되지 않고 있어서 아직까지 신증

후 출혈열 백신 접종 권장 대상 및 지침에 대한 참고할 만한 자료가 없으므로 우리 나라의 경험을 바탕으로 독자적인 지침을 만들어야 되는 실정에 있다. 그러나, 국내에서 아직 대규모의 야외시험을 통한 백신의 방어효과가 충분히 입증되어 있지 않는 상태에있으므로 가급적이면 신증후 출혈열에 이환될 위험이 높은 사람들에게 투여하는 것이 바람직하다. 또한 2년후의 접종 스케줄에 대한 연구결과가 없어서 그이후의 접종 간격도 불확실한 실정이다.

현재, 한타박스의 권장 용법은 성인에서 1회 0.5ml을 1개월 간격으로 2회 근육 또는 피하주사로 투여하며, 소아(12세 이하)에서는 0.25ml을 동일한 방법으로 주사 투여한다. 성인, 소아 모두 추가 접종은 초기면역 완료후 12개월째에 근육 또는 피하에 1회 접종 투여하게 된다. 권장대상은 발생률이 높은 농촌지역의 주민들과 야외활동을 많이 하는 군인집단, 실험동물을 다루거나 Hantaan virus의 연구에 종사하는 사람들에서 우선 실시되어야 할 것으로 사료된다. 그 외 한타바이러스에 오염된 환경 등에 간접적으로 노출될 위험이 많거나 직접 노출될 수 있는 경우등이 대상이 될 수 있다. 아울러 향후 한타박스의 방어효과를 검증할 수 있는 야외시험을 통한 연구들이 수행되고, 그 결과들을 근거로 하여 정확한 접종지침이 마련되어야 한다.

렙토스피라병의 예방접종

렙토스피라병은 *Leptospiraceae*과에 속하는 병원성 *Leptospira interrogans*에 의해 야기되며 전 세계적으로 널리 만연하고 있는 인수공통 전염병이다.

구미에서는 낙농가축들에 흔히 발생하며 중국과 우리 나라에서는 인체감염이 주로 문제가 되고 있는데 중국의 경우, 예방접종이 실시되고 있는데도 매년 수만명 이상의 환자가 발생되고 있으며, 우리 나라에서는 1975, 1984, 1985, 1987 그리고 1990년에 대규모

로 유행하여 수백 명의 환자가 발생하였고 다수의 사망자를 내어 심각한 사회경제적 손실이 야기된 바 있다.

이들 국내적 유행은 가을철 추수기의 집중호우 혹은 홍수 등과 관련하여 야외작업에 종사한 농부들에게 비교적 짧은 기간에 폭발적으로 발생하는 역학적 특징을 보일 뿐만 아니라 일반적으로 기술되어 있는 구미의 대부분이 렙토스피라병과 달리 환자의 약 반수에서 폐출혈 및 호흡기 증상이 동반되며 중증감염인 경우 발병초기의 대량의 폐출혈과 호흡곤란으로 급격히 사망에 이르게 되는 독특한 임상적 특징을 보인다²⁴⁾.

다행히 렙토스피라병은 국가차원의 조절대책으로 1987년에 제 2종 법정전염병으로 지정되었고 1988년부터 사균 백신이 보급되어 최근 수년동안의 발생환자수가 다소 감소하는 추세에 있다. 그러나 자연계의 주병원소인 야생 들쥐들간의 수평전파를 근절시키는 것은 불가능하기 때문에 언제든지 이 질환은 산발적 또는 유행적 발생의 우려가 있으며, 국내에서 발생하고 있는 급성열성 감염질환 환자에서 장티푸스, 리케치아 감염증, 신증후 출혈열 등과 더불어 항상 감별진단을 요하는 중요한 질환에 포함되고 있다.

1. 감염경로 및 위험군

야생동물 중에서 특히 설치류와 개, 소, 돼지 등의 일부 가축들은 이 질환의 가장 중요한 자연계의 병원소이며 인체감염은 주로 감염된 동물의 뇨에 직접 또는 간접적으로 노출되어 발생한다. 그 외에 감염된 동물의 조직을 다루거나 동물에게 물리거나 오염된 음식이나 물의 섭취로 감염될 수 있으나 드물며, 사람간의 감염의 전파는 거의 일어나지 않는다²⁵⁾.

렙토스피라균은 직접 피부의 조그만 상처를 통하여 또는 오염된 연무질이나 비말형태로 입, 코, 눈 등의 점막을 통하여 인체에 침투하게 된다. 또한 장시간 물속에 잠겨서 부풀어오른 피부를 통해서도 감염된다. 그러므로 오염된 논밭 물에 장시간 발을 담그고 작업하는 농부들은 감염의 위험성이 높으며 감염된 쥐의 오줌으로 불결 되어 있는 습한 토양이나 물과 관련된 작업장에서 근무하는 광부, 오수처리자, 낚시꾼, 군인 등을 감염의 위험이 높다.

렙토스피라병은 연중 언제나 발생할 수 있으나 흔히 계절적으로 발생 수의 변동을 보이는데 집중 호우

와 추수기에 밀접하게 관련되어 발생하며, 한 지역에서 연중 발생률은 강수, 홍수, 야생들쥐의 번식도와 동물의 감염률에 따라 변동을 보인다. 일반적으로 공통된 감염원이 존재하는 유행지역에서는 자주 단독 또는 소수의 발생 예들이 산발적 발생양상으로 나타나는 반면, 대규모로 발생하는 경우는 전형적으로 많은 수의 사람들이 일시에 추수작업이나 수영 등의 단체 활동에 참가하거나 홍수물에 장시간 노출되어 발생하는 양상을 보인다.

국내의 환자발생은 8월초부터 시작되며 9월, 10월에 최고에 달하고 11월에 감소하며 대부분이 추수기의 작업활동에 노출된 농부들에게 발생한다. 특히 과거의 대규모의 유행적 발생들은 추수 시기직전의 집중호우 혹은 홍수나 태풍 등의 기상상대와 관련된 농작물 피해를 줄이기 위해 많은 사람들이 공동 작업활동에 장시간 노출됨으로써 발생하였다²⁴⁾.

2. 국내 발생현황

렙토스피라병의 혈청학적 진단이 가능해진 1984년 가을이후의 국내 발생상황은 1987년까지 국립보건원 자료에 의하면 매년 발생하였으며, 대규모의 유행적 발생은 1984년에 200여명(혈청학적 진단이 일부에서만 실시됨)을 비롯하여 1985년에 264명, 1987년에 562명 그리고 1990년에 129명으로 집계되었고 주 유행은 경기도, 강원도, 전라도를 중심으로 발생하였다. 급성 전염병 통계연보의 자료에 따르면 인구 10만명당 발생률은 대규모 유행이 있던 해의 경우 0.3-1.2, 대유행이 없었던 경우 0.11-0.05로 보고되고 있으나 최등²⁶⁾은 한 군단위의 지역사회에서 환자발견체계를 통한 렙토스피라병 환자 발생률은 1989년과 대유행이 있었던 1990년에 인구 만명 당 각각 1.12-3.35와 3.63-9.85로 보고하여 신고된 경우에 비해 약 50배 정도의 차이를 보이고 있다. 그러므로 유행 지역에서 실제 발생수는 불현성 감염까지 포함할 때, 신고된 수보다 훨씬 많을 것으로 사료된다.

한편, 1986년 이후 국내에서 조사된 급성 열성 환자들의 렙토스피라 항체보유율은 조사 연도와 지역에 따라 1.2-26.3%이며 점차적으로 1988년 이후에 항체 양성자 수가 감소하는 경향을 보여²⁷⁻³⁰⁾ 전체적으로 환자발생이 감소하고 있는 것을 반영하고 있으나, 유행지역의 하나인 경기도 양평지역의 경우 1988년에

Table 4. 연도별 렙토스피라증 예방접종 현황

연 도	목 표		실 적	
	건 수	명 수	건 수	명 수
1988	186,000	186,000	264,694	200,106
1989	199,700	—	217,537	145,276
1990	310,000	264,000	357,721	283,616
1991	562,000	468,000	619,588	541,300
1992	720,000	655,000	881,688	825,104
1993	671,000	154,000	848,873	780,579
1994	176,000	160,000	552,555	490,608

자료 : 94 급성 전염병 통계연보, 보건사회부, 1995

조사된 건강한 주민에서의 렙토스피라 항체보유율은 22.1%, 1989년과 1990년도에 유행시기의 급성열성환자 중 33.3-34.3%를 차지하므로써 지역에 따라 환자 발생이 계속됨을 시사한다.

3. 국내의 백신 개발 및 예방접종 현황

우리 나라에서 개발되어 사용중인 백신은 포르말린 처리로 불활성화 시킨 사균백신으로 녹십자, 동신제약, 제일제당, 보령신약, 한국신약 등에서 매년 약 40만 바이알 정도로 제조, 보급되고 있다.

정부의 임시 예방접종의 대책의 일환으로 1988년부터 매년 위험지역의 주민들을 대상으로 접종되고 있는데 1988년도에 26만건, 1992년도에는 88만건으로 지속적인 증가를 보이다가 점차 감소하여 1994년에는 55만건의 예방접종이 이루어졌다(Table 4).

4. 백신의 면역성 및 안정성

렙토스피라백신이 방어효과는 접종후 형성되는 항체에 의해서 간접적으로 평가될 수 있다. 지금까지 렙토스피라의 항원 중에서 lipopolysaccharide의 polysaccharide 성분이 유일하게 방어 효과적 항체를 생성하는 것으로 연구되어 있으며 이 항체는 microscopic agglutination test (MAT)에 의해서 측정될 수 있다³³⁾.

렙토스피라는 약 20여개의 혈청군(serogroup)내에 약 200여 개의 혈청형(serovar)이 알려져 있는데 백신의 방어면역효과는 serovar-specific하며 적어도 같은 serogroup내의 serovar들에 대해 방어효과를 보이나 다른 serogroup이 유행하는 지역에서는 하나

이상이 serovar 또는 serogroup을 포함하는 다가 백신(polyvalent vaccine)이 요구된다³⁴⁾.

한편, 렙토스피라병의 자연감염후 얻어지는 면역항체의 지속기간은 잘 연구되어 있지 않으나 길게는 20년까지도 측정되며³⁵⁾, 매우 낮은 항체가를 가지고 있어도 같은 serovar에 의한 재감염은 거의 일어나지 않는 것으로 알려져 있다. 불활화 사균백신 접종후 얻어진 면역항체의 지속기간은 6개월-1년 미만으로 알려져 있어서 다른 나라에서의 예방접종은 일년에 2회 실시하고 매년 booster접종이 필요하다고 기술되어 있다³⁶⁾. 현재 국내에서 사용중인 백신은 국내에서 가장 많은 원인 serovar로 알려진 Serogroup *Icterohemorrhagiae* serovar *lai*에 속하는 HY-10 균주를 사용한 단가 백신 (monovalent)이며, 1ml당 2.5×10^8 개의 포르말린처리 사균을 함유하고 있다. 이 백신의 방어효과가 대규모의 야외실험을 통해 평가되지 않았으나(사실상, 국내에서 발생자 수가 충분하지 않아서 실시하기 곤란함) 1989년 국립보건원에 의해 수행된 야외시험에서 200명의 피접종자들은 백신 1ml를 1주 간격으로 2회 접종하였을 때 70.2%에서 1:80 이상의 역가로 MAT항체가 양전됨을 보고하였다³⁷⁾. 그러나 백신 접종 1년 후의 항체검사서에서 1:80이상의 역가를 유지하고 있는 피접종자는 불과 24명(28.5%)이고 1년 후 다시 동량을 추가 접종하였을 때 항체 양전율은 100%이며 항체가의 분포상태는 1:80이 2명(2.4%), 1:160이 9명(10.7%), 1:320이 18명(21.4%), 1:640이 20명(23.8%), 1:1280이 35명(41.7%)이었다.

국내 렙토스피라 백신의 방어면역효과에 대하여 극소수의 제한된 자료만이 있으므로 정확히 평가할 수

없으나 기존의 문헌들에 기술된 지식들과 함께 종합하여 볼 때, 방어 면역항체는 형성시키나 그 지속기간이 매우 짧은 것으로 생각되며, 국내에서 원인이 되고 있는 *Canicola* 혈청형에 대한 교차방어면역 효과는 없을 것으로 보인다.

한편, 시판되고 있는 국내 백신의 안전성에 대한 연구도 극소수에 불과한데, 국립보건원 자료를 보면 백신접종에 따른 전신 부작용은 두통, 현기증, 전신 권태감, 발열 등으로 1차 접종후 8.0%, 2차접종후 15.2%에서 있었고 국소 부작용은 발적, 종창, 소양증, 경결 등으로 1차접종후 66.4%, 2차 접종후 42.2%에서 관찰되었으나 대부분이 1-4일 이내에 소실되어 인체접종에 실용화하게 되었다^{37, 38)}.

5. 접종 지침

국내에서 아직까지 렘토스피라병의 정확한 발생률의 파악이나 백신의 효율 또는 방어력, 그리고 예방접종의 비용 대 편익면에서의 평가에 대한 연구가 매우 미흡한 상태에 있으며 뚜렷한 접종지침이 설정되어 있지 않은 실정에 있다. 더구나 최근 수년간 렘토스피라병 발생률이 감소하고 있으며, 지역 주민들의 홍보에 따르는 자가 예방조치 등이 비교적 효과적으로 수행되고 있어서, 정부의 임시예방 접종대상 질환에서 제외시키는 것이 바람직하다고 제의된 바 있다.(1996년 6월, 예방접종 심의 위원회 공청회) 그러므로 권장접종 대상은 렘토스피라병의 유행시기전에 유행지역에 주민들 중에서 야외 활동이 많은 사람들을 대상으로 최초의 2회 접종을 1주 간격으로 시행하고 매년 유행시기 전에 추가접종을 하는 것이 현상대로는 바람직하며, 최초의 접종후에 항체생성 유무를 확인하는 것이 좋다.

한편, 예측할 수 없는 대규모의 유행적 발생 예상되는 경우에는 즉각적인 백신접종으로 예방효과를 기대할 수 없으므로 테트라사이클린계의 항생제인 doxycycline을 사용하거나 지역별 의료기관에 환자의 조기 발견체계를 구축하고, 주민들에게는 렘토스피라병의 초기증상이 나타나면 즉시 의료기관을 방문할 수 있도록 홍보를 실시하고 개인 위생을 통한 예방법으로 관리에 임해야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Hart CA, Bennet M: *Hanta virus: An increasing problem? Ann Trop Med Parasitol* 88:347, 1994
- 2) 이덕형: 국가 예방접종사업의 과거, 현재, 미래. *감염* 27:213-219, 1995
- 3) Umena T, Lee HW, Lee PW, Saito T, Toyada T, Hongo H, Yoshinaga K, Nobunaga T, Horiuchi T, Ishida N: *Korean hemorrhagic fever in staff in an animal laboratory. Lancet* 1:1314, 1979
- 4) 황연자, 박정환, 예민해, Kenneth ED: 한국 군인들에 발생한 신증후 출혈열의 위험요인에 대한 환자-대조군 연구. *한국역학회지* 16:41-53, 1994
- 5) 양철우, 장대환, 조영호, 방병기, 이호왕: 신증후 출혈열의 역학적 조사: 1985-1990. *대한내과학회지* 42: 802, 1992
- 6) 이호왕, 안창남: 신증후 출혈열(한국형 출혈열) 완전 개발. *대한바이러스학회지* 18:143, 1988
- 7) 김 훈, 장양식, 안창남, 김희철, 이호왕: 면역효소법을 이용한 마우스뇌 유래의 백신에서 *Myelin Basic Protein*의 정량: 한타박스와 일본뇌염 백신. *대한미생물학회지* 30:563, 1995
- 8) Lee HW, Ahn CN, Song JW, Baek LJ, Seo TJ, Park SC: *Field trial of an inactivated vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome in humans. Arch Virol(Suppl. 1)* 35, 1990
- 9) 박승철, 인광호, 김대원, 이호왕: 신증후 출혈열 백신의 임상효능 평가. 제1차 국제 신증후출혈열학회 초록 p38, 1989
- 10) 김부성, 김금용, 이호왕: 신증후 출혈열 백신의 임상적 평가. *대한바이러스학회지* 20(2):205, 1990
- 11) 이호왕, 백락주, 우영대: 신증후 출혈열 백신의 면역성 추적에 관한 연구. *대한미생물학회지* 22:73, 1992
- 12) 서동진, 이명식, 우영대, 이호왕: 신증후 출혈열 백신의 면역성에 관한 연구. *대한바이러스학회지* 22:245, 1992
- 13) 이창홍, 변관수, 김우주, 우영대, 이호왕: 신증후 출혈열 백신의 항체 지속성에 관한 연구. *대한 바이러스학회지* 22:239, 1992
- 14) 손영모, 이호왕: 소아에서 접종량에 따른 불활성 신증후 출혈열 백신(한타바이러스백신)의 면역성 및 안전성에 대한 연구. *감염* 25:51, 1993
- 15) 오경환, 김창휘, 신상만, 이상주: 소아에서 신증후 출혈열 백신의 항체 형성 및 안전성에 관한 연구 (제1보). *최신의학* 36(3):65, 1993
- 16) 문영배, 유경옥, 최동락, 박종영, 이호왕: 소아에서 신증후 출혈열 백신의 면역 효과와 안전성에 대한 연구. *인간과학* 17(4):223, 1993
- 17) 김영식: 소아 및 청소년에서 신증후 출혈열 백신의

- 면역효과. 가정의학회지 14:567, 1993
- 18) 손영모, 오경환, 김창휘, 신상만, 이상주, 문영배, 양인석, 김미란, 김덕하, 이혜란, 박종영. 소아에서 접종량에 따른 불활화 신증후출혈열 백신(한탄바이러스 백신)의 면역원성 및 안정성에 관한 연구: 3회(0, 1, 13개월)접종후 항체가 변화. 대한화학교법학회지 12: 138, 1994
 - 19) 김영식, 이호왕: 소아 및 청소년에서 신증후출혈열 백신 접종후 항체 지속성에 관한 연구. 임상약리학회지 2(1):48, 1994
 - 20) 이호왕, 백낙주, 박덕수: 한국형 출혈열 VIII 한국형 출혈열 병원체 한탄 바이러스의 중화항체에 관한 연구. 대한바이러스학회지 12:19, 1982
 - 21) Yu YX, Yiao XJ, Dong GM, Lin WX, An Qi, Li ZP: *Comparative Studies on the Immunogenicity of Different Types of HFRS Inactivated Vaccine. Virus Information Exchange News Letter* 6:72, 1989
 - 22) Kim RJ, Ryu CI, Kim GM, Pak GH, Cho CJ, Li SY, Kim JS: *Study of Inactivated Vaccine Against HFRS. Virus Information Exchange News Letter* 6:72, 1989
 - 23) Song G, Huang YC, Hang CS, Hao FY, Li DX, Zheng XL, Liu WM, Li SL, Huo ZW, Huei LJ, Zhang QF: *Preliminary human trial of inactivated golden hamster kidney cell(GHKC) vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). Vaccine* 10:214, 1992
 - 24) 김민자: 우리나라의 렙토스피라병의 임상 역학적 특징. 대한의학협회지 37(12):1408, 1994
 - 25) World Health Organization. *Guidelines for the control of leptospirosis. WHO offset publication. No 67, 1982*
 - 26) 이수진, 이석용, 최보울 외 3인: 한 지역사회에서의 *Leptospira*균 항체 양성률에 대한 역학적 연구. 한국역학회지 14:79, 1992
 - 27) 조민기, 민창홍, 김윤원 외 1명: 강원도 일부지역의 렙토스피라 감염에 관한 혈청학적 연구. 대한 미생물학회지 21:205, 1986
 - 28) 장우현, 박경희, 최명석 외 16명: 혈청학적으로 진단된 1986년도 렙토스피라병 발생양상. 대한의학협회지 31:307, 1988
 - 29) 장우현, 최명석, 기선호 외 22인: 1988년 및 1989년에서 한국에서 발생한 렙토스피라병의 혈청역학조사. 대한미생물학회지 25(4):341, 1990
 - 30) 이호왕: 1989년 한국에서 확인된 급성 출혈성 질환의 혈청 역학적 조사. 대한바이러스학회지 21(2):183, 1991
 - 31) 최보울, 강성문, 이수진 외 4인: 한군 단위 지역사회에서의 렙토스피로시스 환자 발견을 위한 사업- 1989년과 1990년 경기도 양평군을 대상으로- 최보울, 정대은, 이수진, 국역학회지 15(1):74, 1993
 - 32) 최보울, 정대은, 이수진 외 4인: 대유행이 예상된 시기의 렙토스피라 감염력에 대한 연구- 한 특수집단을 대상으로-. 한국역학회지 14:91, 1992
 - 33) Faine S: *Leptospira and leptospirosis. p166 Boca Raton, CRC Press, 1993*
 - 34) 김정순, 정해원, 허 용 외 1인: 한국 렙토스피라 대표균주 복합 백신 개발에 관한 연구. 대한미생물학회지 25(6):501, 1990
 - 35) Blackmore DK, Schollum LM, Moriarty KM: *The magnitude and duration of titers of leptospiral agglutinins in human sera. N Z Med J* 97:83, 1984
 - 36) Seeres GD, Levesque B, Higgins R, et al.: *Need for vaccination of sewer workers against leptospirosis and hepatitis A. Occupational and Environmental Medicine.* 52:505 1995
 - 37) 김주성, 이명숙, 김동술, 이혜경, 정경태, 이길웅, 이상목, 박강수, 이인택. 렙토스피라 백신면역군의 혈청학적인 평가, 국립보건원보 26:79, 1989
 - 38) 손준용, 이길웅, 이상목, 박만석, 박강수, 이인택, 고광석, 이국래, 심재원, 이용팔, 문준, 박경덕: 렙토스피라 백신의 인체면역효능 측정을 위한 야외시험. 국립보건원보 24:315, 1987