

주간 건강과 질병

PUBLIC HEALTH WEEKLY REPORT, KCDC



www.cdc.go.kr/phwr 2011년 11월 11일 제 4권 / 제 45호 / ISSN:2005-811X

원인미상 폐손상¹⁾ 역학조사 중간결과

Interim report of epidemiological investigation on lung injury with unknown cause in Korea

질병관리본부 감염병관리센터 역학조사과

Content

- 817 원인미상 폐손상 역학조사 중간결과
- 818 원인미상 폐손상 환례군의 임상적 특징
- 820 원인미상 폐손상 관련 환례군 인체가검물 미생물 검사 결과
- 825 원인미상 폐손상 관련 병원기반 환자-대조군 조사
- 829 환례군 심층조사
- 831 가슴기를 통한 가슴기살균제 입자 발생 시험
- 833 주요 통계

2011년 4월 25일 서울시내 한 대학병원 중환자실에서 급성 호흡부전을 주 증상으로 하는 중증폐렴 임신부 환자의 입원이 증가하고 있다는 신고와 조사 요청이 질병관리본부에 접수되었다. 이에 질병관리본부 중앙역학조사반은 해당 병원을 방문하여 환자현황 및 역학적·임상적 특징을 파악하여 그 결과를 질병관리본부 간행물인 '주간 건강과 질병' (제4권 제20호/5월 20일)을 통해 보고하였다. 신고 당시 상황은 특정인구집단(임산부)에서 급성 호흡부전을 초래하는 질환이 유례없이 단기간에 집중적으로 발생한 상황이었기에 당시 역학조사는 공중보건학적 측면에서 신속한 개입조치가 필요한 '신종 감염병' 여부를 판단하는 것이 시급하였다. 이에 감염성 질환 여부를 파악하는 것을 최우선적으로 하여 실험실 감시와 5월 한달간 전국 상급종합병원을 대상으로 동 질환에 대한 능동감시체계를 실시하였고, 그 결과

감염성 질환일 가능성은 극히 낮게 밝혀져 이에 대한 내용을 중심으로 그때까지의 조사 결과를 6월 2일 보도자료로 발표하였다. 이후 이 질환의 위험요인을 본격적으로 규명하기 위한 심층조사가 진행되었다.

본 역학조사는 질병관리본부와 함께 서울아산병원, 울산대학교 의과대학, 안전성평가연구소 흡입독성센터, 성균관대학교 약학대학이 공동으로 수행하였으며, 시간적 흐름상 '환례군의 임상적 특성 파악', '인체가검물 미생물검사', '병원기반 환자-대조군 조사', '환례군 심층면담', '가슴기를 통한 입자 발생 시험' 순으로 진행되면서 선행연구의 결과들을 다양한 측면에서 재검토·확인하는 방식으로 진행되었다.

환례군의 임상적 특성은 임상적인 측면에서 환례군의 공통점을 통해 질병의 특성을 정리하고 치료 및 예후에 영향을 미치는 요인을 파악하기 위해 실시하였다. 동시에 감염성 질환 여부를 확인하기 위해 '인체가검물 미생물 검사'를 진행하였고, 조사가 진행됨에 따라 감염성 질환일 가능성은 극히 낮아졌으며 이에 따라 '병원기반 환자-대조군 조사'는 감염성 요인 이외 호흡기

1) 동 질환은 발생신고 초기에는 소아에서 유사질환인 급성간질성폐렴(acute interstitial pneumonia)으로 분류되었던 것을 참고하여 '급성간질성폐렴'으로 명명하였다가 조직학적 소견의 차이로 인해 5월 중순 '원인미상 중증폐렴, 폐질환'으로 질병의 명칭을 변경하였다. 이후 임상적 소견과 미생물 검사 결과 감염성 질환의 가능성이 낮고 흡입에 의한 폐손상(inhalation lung injury) 가능성이 높아졌으며, 유사사례 수집결과 중등도(moderate)의 증상을 보인 사례들이 확인됨에 따라 현 단계에서 본 질환의 잠정적인 명칭은 '원인미상 폐손상'으로 하였음.

질환을 유발할 수 있는 위험인자가 중점적으로 조사되었다. 그 결과 기습기살균제가 위험요인으로 밝혀졌고, 환자들의 이에 대한 노출량, 노출상황을 파악하기 위해 '환례군 심층면담'을 실시하였다. 마지막으로 기습기를 통해 기습기살균제가 분무되어 흡입될 수 있는지 확인하기 위해 '기습기를 통한 입자 발생 시험'을 실시하였다.

이러한 흐름으로 현재까지 진행된 역학조사 중간결과를 이번 '주간 건강과 질병'에 특집호로 하여 연구 주제별로 구분하여 게재하는 바이다.

향후 역학조사는 실험동물에게 기습기살균제를 흡입 노출시켜 폐조직의 이상조건(섬유화) 확인을 목적으로 하는 '동물 흡입독성 시험'을 실시할 예정이다. 이는 기습기살균제와 원인 미상 폐손상과의 인과관계 규명을 최종적으로 판단할 수 있는 연구가 될 것이다. 더불어 관련학회(대한결핵 및 호흡기학회, 대한 소아 알레르기 호흡기학회)와 함께 전국적인 규모로 전체 연령에 대하여 원인미상 폐손상 사례를 파악하고 질병의 특성을 정리하여 후속대책 수립에 활용할 예정이다.

원인미상 폐손상 환례군의 임상적 특징

Clinical characteristics of the cases with lung injury of unknown cause

서울아산병원 호흡기내과, 영상의학과, 병리과

I. 들어가는 말

2011년 1월부터 6월 사이에 주로 주산기 여성들을 중심으로 초기 증상은 급성간질성폐렴(acute interstitial pneumonia)과 유사하나 기존의 약물치료에 반응하지 않고, 방사선학적이거나 조직학적으로는 급성간질성폐렴과 달리 종말세기관지 주변을 중심으로 병변이 관찰되어 흡입성 폐손상이 의심되는 치명적인 급성폐질환을 경험하였기에 임상적 특징과 경과를 설명하고자 한다.

II. 몸 말

가. 환례들의 임상적 특징

2011년 1월부터 6월 사이 동일한 질병으로 사료되는 17명의 환자가 내원하였고 이 중 2011년 이후 증상이 나타난 인원 16명²⁾을 대상으로 환례들의 임상적 특성을 정리하였으며 그 결과는 Table 1과 같다.

Table 1. Baseline characteristics of patients (n=16)

Characteristics	No. (% or Range)
Age (years)	35 (28-49)
Sex (Male : Female)	2:14
Peripartum	10 (62.5%)
Familial cluster	5
Symptom	
Dyspnea	93.8%
Cough	87.5%
Sputum	50.0%
Fever	25.0%
Duration from symptom onset to admission (Day)	34 (7-90)

환자 중 13명이 20대 후반에서 30대 중반의 여자였고, 이 중 10명이 주산기 산모였다. 환자들의 초기 증상은 대부분 기침이었고 이후 호흡곤란으로 진행하였다. 증상 발생시기는 1월 3명, 2월 2명, 3월 10명 및 5월 1명이었고, 증상 발생부터 입원까지의 평균 기간은 34일이었다. 환자 중 5명은 자녀가 동일한 질환으로 소아과에서 치료를 받았거나 치료 중이었고, 한 명의 경우는 일가족 3명이 동일한 질환으로 진단 받았다. 환자들의 거주지, 직업력, 약물 복용력은 특기할 점이 없었으나, 병력 청취가 확인된 15명에서 공통적으로 겨울철 동안 기습기와 기습기살균제를 사용하였다.

나. 실험실 검사 소견

내원 당시 혈액검사 소견은 백혈구수치가 10.0(5.8-42) X 10³/mm³, C-반응단백이 3.18(0.1-13.95)mg/dL, 프로칼시토닌은 측정된 11명 중 10명에서 <0.05ng/mL이었다. 동맥혈 가스 분석 검사에서는 동맥혈 산소 분압 78(42-132)mmHg, 동맥혈 이산화탄소 분압 39.0(28.9-98)mmHg였다. 원내에서 실시한 세균검사 결과 2명에게서 마이코플라스마 항체반응 양성하였고, 바이러스 검사상 양성이 확인된 바이러스는 코로

2) '10년 12월 증상발현자 중 1명이 2011년 내원함.

나바이러스 2명, 파라인플루엔자바이러스 1명, 아데노바이러스 1명이었다. 그 외에는 혈액, 호흡기 검체 및 면역 혈청 검사상 폐질환의 원인으로 의심할 만한 검사결과는 확인되지 않았다. 기관지폐포세척(Bronchoalveolar lavage)은 9명에서 시행되었고, 폐포세척액에서 분리된 백혈구들은 평균적으로 호중구 10(0-73)%, 림프구 3(0-18)%, 호산구 9(0-61)%이었고, 일부 환자에서 호산구의 증가가 관찰되었다.

다. 방사선 소견

모든 환자에서 단순흉부촬영과 흉부전산화단층촬영이 시행되었다. 초기에는 기관지 주변으로 분포하는 폐경결(consolidation)(Figure 1)과 간유리음영(ground glass opacity)이 관찰되었다. 시간이 지나면서 폐경결은 호전을 보였으나 간유리음영은 지속적으로 관찰되면서, 아급성 과민성폐장염(Subacute Hypersensitive Pneumonitis)일 때 관찰되는 소견과 유사한 경계가 불분명한 소엽중심(centrilobular)의 미세결절 형태로 보였다(Figure 2). 또한 폐종격동기흉이 10명(62.5%), 기흉이 6명(37.5%)에서 관찰되었다.

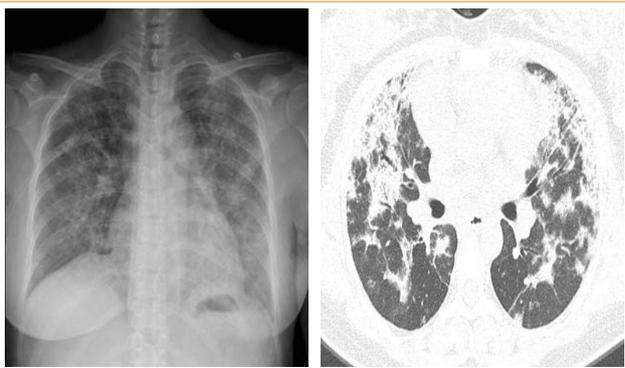


Figure 1. Initial Chest X-ray and HRCT

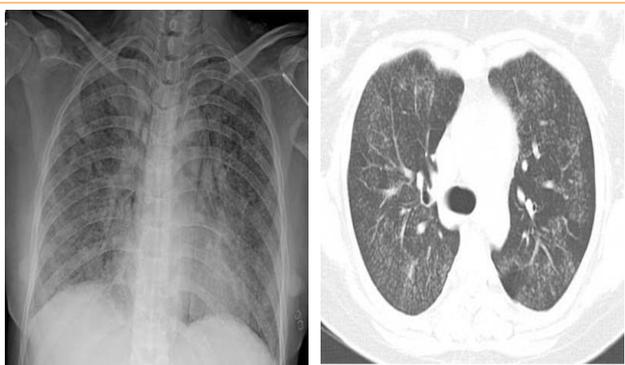


Figure 2. Progressive Chest X-ray and HRCT (2 weeks after admission)

라. 병리학적 소견

9명의 환자(56.3%)에서 조직학적 소견을 확인할 수 있었다. 병의 경과나 중증도에 따라 정도의 차이는 있었으나, '아급성의 파괴적이고 폐쇄적인 세기관지염 및 섬유화(subacute destructive and obliterative bronchiolitis and fibrosis)를 특징으로 하는 새로운 양상의 폐손상 소견을 보였다. 이러한 조직학적 특성은 흡입에 의한 손상(inhalation injury)을 시사하였다.

마. 임상 경과

16명 중 13명이 입원치료를 받았고, 10명이 불응성 저산소증(refractory hypoxemia)으로 중환자실에 입실되었다. 10명 중 9명의 환자들은 호흡부전으로 침습적 기계환기치료(invasive mechanical ventilation)를 받았으며 이들의 기도삽관까지의 시간은 입원 후 평균 11(1-60)일이었다. 1명은 비침습적 환기 치료(noninvasive ventilation)로 산소 유지가 가능하여, 중환자실 입원 9일째 일반병동으로 이동하였다. 환자들은 경험적 항생제, 항바이러스제, 스테로이드, 면역억제제 등의 치료가 이루어졌으나(Table 2), 중환자실에 입실된 환자들은 대부분 치료에 반응이 없었기 때문에 8명이 체외순환막형산화요법(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)을 받았다. 이에 따라 중환자실 입원환자 10명 중 침습적 기계환기치료를 받지 않은 1명과 폐이식을 시행 받은 4명 외 중환자실에 입원했던 5명은 모두 사망하였다. 일반병실에 입원한 3명의 환자들은 저산소증이 심하지 않아서 산소치료, 항생제, 스테로이드 등의 보존적 치료 후 안정되어 퇴원하였고 외래에서 관찰 중이다.

Table 2. Treatment and outcomes (n=16)

Treatment and outcome list	No. (% or Range)
Hospital admission patient / stay (day)	13 / 35 (3-104)
Treatment Drug	
No. drug Tx.	2 (12.5)
Antibiotics	12 (75)
Antiviral	11 (68.8)
Steroid	14 (87.5)
IV Immuglobulin	7 (43.8)
Immunosuppressive agents (Cytosan, Cyclosporin)	4 (25)
ICU admission patient / stay (day)	10 / 35 (4-59)
Ventilator care	9 (56.3)
Duration of ventilator care (day)	25 (4-59)
ECMO (Extracorporeal membrane oxygenation)	8 (50.0)
Lung transplantation	4 (25.0)
Survival	11/16 (62.5%)
Survival among ICU admission patients	5/10 (50%)

III. 맺는 말

2011년 겨울에서 봄에 이르는 기간 동안 기저 질환이 없었던 젊은 여성을 중심으로 과거에 경험한 적이 없는 치명적인 폐 질환이 발생하였다. 환례들의 초기 증상은 상기도 감염과 비슷하였고, 입원 시점에서는 급성간질성폐렴과 유사하나 방사선학 및 병리학적으로 이들과 구별되는 질환이었다. 환례들은 기존 약물 치료에 잘 반응하지 않았고 일단 침습적 기계환기치료를 하게 되어도 폐이식 없이는 전원이 사망하였다. 이러한 결과는 호흡기영역 중 가장 치료가 어려운 것으로 알려진 급성호흡 곤란증후군보다 예후가 불량한 것이었다.

본 보고의 환례들은 재택 시간이 많은 주산기 여성이었고 가족 중 영유아들과 함께 집단 발생한 예가 있었던 점, 그리고 겨울에 집중적으로 발병한 점 등으로 미루어 겨울철과 연관된 가정 내 환경 요인이 원인이 되었을 개연성이 있다. 마지막으로, 환례들이 발병 전 건강인이었다는 점 때문에 이들과 유사한 환경하에서는 누구나 이 치명적인 폐질환에 이환될 가능성을 배제할 수 없기 때문에 공공 차원의 원인 규명과 대책이 요구되었다.

IV. 참고문헌

1. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990;65: 1538-48
2. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986;10: 256-67
3. 전종근, 진현승, 강은경. 2006년 초에 유행한 소아 급성 간질성폐렴. *Korean Journal of Pediatrics* 2008; 51(4): 384-390
4. 김병주, 김한아, 송영화. 급성 간질성 폐렴의 전국적현황 조사. *Korean Journal of Pediatrics* 2009; 52: 324-329
5. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, da Silva LF. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:72-9
6. Roy P, Nili M, Mary R, Dante S, Ronald S, Kathleen EH. Hypersensitivity Pneumonitis Due to Humidifier disease : Seek and Ye Shall Find. *Chest* 1998;114:931-3 humidifier disease: seek and ye shall find. *Chest* 1998;114:931-933.

원인미상 폐손상 관련 환례군 인체 가검물 미생물 검사 결과

Microbiological test results on lung injury with unknown cause

질병관리본부 국립보건연구원 감염병센터 호흡기바이러스과

I. 들어가는 말

2011년 4월부터 주산기 임신부들을 중심으로 발생한 '원인미상 중증폐렴'의 감염성 병원체 관련 유무를 파악하기 위하여 질병관리본부 국립보건연구원에서는 해당 의료기관에서 의뢰된 8명의 검체를 대상으로 폐렴 및 폐섬유화와 관련이 있는 것으로 알려진 다양한 세균, 진균 및 바이러스성 병원체에 대한 실험실 진단을 수행하였다. 병원체 진단은 환자에게서 채취한 호흡기검체에 존재하는 병원체를 분리하거나 병원체 특이 유전자검출을 통한 직접 진단법으로 확인하고자 하였고, 병원체의 분리 동정 등 직접 진단을 수행하기 어려운 대상 병원체의 경우 환자 혈청내 병원체에 대한 특이항체가의 상승을 확인을 통한 간접적인 혈청진단법을 적용하였다. 병원체 직접 분리 및 유전자 검출을 통한 진단은 감염초기의 급성기에 채취된 검체가 아니면 올바른 결과를 얻기가 어렵다는 제한점이 있고, 본 사례의 경우에는 대부분 초기증상을 보인 후 1개월 이상 경과된 후 검체가 채취되어 질병관리본부로 의뢰된 상황으로 일차적인 원인 병원체를 규명하기 매우 어려운 상황이었다. 그러나 동일시기에 중증 폐렴 소견을 가지는 환자들을 중심으로 유사한 증상의 폐손상 증후군이 계속 보고되어 실제 증상 발현과 직접적인 관련이 있는 병원체를 검출, 또는 특이 병원체에 의해 상승된 항체가를 확인하기 위하여 실험실 진단을 수행하였다. 의뢰된 환자검체를 접종한 세포 배양에서 세포병변효과(cytopathic effect; CPE)를 나타낸 검체에서 아데노바이러스 및 사람 헤르페스 바이러스가 확인되어, 이들의 유전자 변이 유무를 분석함으로써 '원인미상 폐손상과의 연관성을 파악하였으며, 분리, 확인된 아데노바이러스의 호흡기질환 위해도 평가를 위하여

쥐(mouse) (C57/BL6)를 이용하여 포유동물 호흡기 병원성을 분석 하였다.

II. 몸 말

가. 연구대상, 방법

1) 연구대상

조사 초기(2011년 5월) '원인미상 중증폐렴'으로 분류되었던 여성환자 8인으로부터 확보된 검체(전혈 및 호흡기검체)에 대하여 실험실 진단을 수행하였다. 호흡기 검체는 채취된 후 검사시까지 냉장/냉동상태로 보관하면서 일부를 취하여 핵산을 추출하고 병원체에 대한 유전자검사를 수행하였으며, 일부는 바이러스 분리를 위하여 항생제에 처리하였다. 전혈은 실온상태로 24시간 이내에 원심분리를 통해 혈청과 혈구로 분리하여 혈청은 병원체에 대한 항체검사에 사용하였다(Table 1).

Table 1. The respiratory samples taken from the patients for detection of causative agents

Patient I.D.	Clinical samples
RPR-1	Nasal aspirate
RPR-2	Nasal aspirate
RPR-3	Nasal aspirate
RPR-4	Throat swab
RPR-5	BAL*, CSF [§]
RPR-6	Sputum
RPR-7	Nasopharyngeal aspirate
RPR-8	Sputum

* BAL: bronchioalveolar lavage, § CSF: cerebrospinal fluid

2) 혈청학적 진단

원인미상의 폐질환 검체임을 감안하여 기존의 호흡기질환 관련 바이러스 및 진균에 대한 항체 검사를 우선 수행하였다. 즉, MMR(measles virus, mumps virus, rubella virus), Hantavirus, Seoulvirus, 그리고 *Coccidioides immitis*에 대한 항체를 확인하기 위해서 혈청학적 진단을 수행하였다. MMR 검사를 위해서 Enzygonost® Anti-Measles-virus, Anti-Mumps-virus, Anti-Rubella-virus(Dade Behring, Germany)시약을 이용하였으며 제조사의 매뉴얼에 따라 EIA 검사를 수행하였다. Hantavirus감염여부는 간접면역형광항체법(indirect immunofluorescence assay)를 이용하여 검사하였으며, *Coccidioides immitis* 감염 여부는 IMMY kit(Immuno-mycologic, USA)를 이용하여 Latex agglutina-

tion법과 immunodiffusion법을 통하여 혈청내 특이항체의 존재를 확인하였다.

3) 병원체 분리 및 유전자 검사

원인병원체 존재 가능성을 규명하기 위해서 환자의 호흡기 검체에서 호흡기바이러스 10종(adenovirus, parainfluenza virus type1-3, respiratory syncytial virus, human coronavirus 229E, OC43, human rhinovirus, human metapneumovirus, human bocavirus), MMR, influenzavirus A/H1N1, A/H3N2, A(H1N1)2009, B, A/H5N1), SARS CoV, enterovirus, varicella zoster virus, 그리고 호흡기세균인 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, Group A Streptococci(GAS), *Neisseria meningitidis*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, NTM/TB와 비정형폐렴원인병원체인 *Mycoplasma pneumoniae*와 *Chlamydophila pneumoniae*에 대한 분리 시도 및 각각의 병원체에 대한 유전자검사를 수행하였다. 유전자 검사는 검체에서 직접 또는 분리를 위한 배양액에서 추출한 핵산을 이용하여 PCR/RT-PCR기반의 방법으로 수행되었다. 인플루엔자 바이러스와 미지의 바이러스 분리를 위해서 검체를 전처리 후 각각 사람세포주인 A549와 Hep-2, 영장류세포주인 Vero, LLC-MK2, Vero/SLAM, 그리고 canine 세포주인 Madin-Darby Canine Kidney(MDCK) 세포주에 접종하였다. 접종 후 7일 동안 세포병변효과를 관찰하였으며, 7일 후 배양 상층액을 수집하여 유전자 검사를 통해 바이러스 분리 여부를 확인하였다.

4) 바이러스 유전자 전장분석

환자 1예(RPR-1)의 검체에서 분리, 확인된 human adenovirus type 53(HAdV-53)의 전장유전자 분석을 위하여 기존에 이미 보고된 HAdV-53 유전자 염기서열을 주형으로 PrimerSelect program을 이용하여 107개의 primer를 제작하였다. 이후 PCR-walking의 방법으로 RPR-1의 분리주에서 추출한 핵산을 주형으로 PCR을 수행하였으며, 증폭된 PCR 산물 각각을 염기서열분석 및 연계 과정을 통하여 하나의 contig를 구성하는 전장 유전자를 확보하였고 MEGA 4 프로그램을 이용하여 주요 유전자에 대한 상동성 및 계통도 분석을 수행하였다.

5) 포유동물 대상 호흡기 병원성 분석

세포배양을 통해 RPR-1 환자에서 분리된 HAdV-53의 호흡기 병원성 분석을 수행하기 위해 mouse를 이용한 동물 실험을 수행하였다. 양성대조군으로는 사람의 호흡기질환과 연관된 human adenovirus type3(HAdV-3)을 사용하였고, 검체에서 분리된 바이러스를 C57/BL6 mouse에 감염시켜 HAdV-53의 포유동물 호흡기병원성 분석과 50% mouse infectious dose(MID₅₀) 및 접종 후 시간경과에 따른 mouse 장기별 증식 바이러스 역가를 확인하였다.

나. 연구결과

1) 병원체 실험실 진단 결과

환자 8인의 혈청을 이용하여 호흡기바이러스(measles, mumps, rubella)와 한타바이러스(Hantavirus, Seoulvirus), *Coccidioides immitis*에 대한 항체검사를 수행한 결과 모두 음성으로 확인되었다(Table 2).

호흡기검체에 대해서 호흡기바이러스 10종과 호흡기세균 7종 그리고 비정형폐렴균 2종을 포함한 병원체에 대한 실험실 진단 검사 결과 RPR-1에서만 HAdV가 검출되었으며, Hexon 유전자 염기서열분석 결과 type 53으로 확인되었다. 환자 8인의 호흡기검체를 A549세포에 접종한 결과 RPR-1 외에 RPR-2, RPR-5, RPR-8의 검체에서도 세포병변효과를 관찰 할 수 있었다(Table 2, Figure 1).

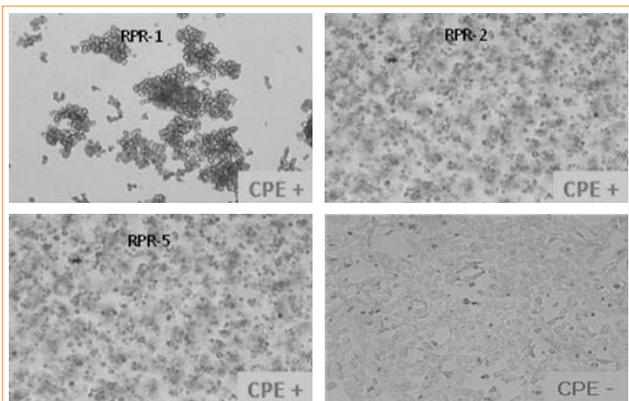


Figure 1. The cytopathic effects on A549 cell line after inoculation of respiratory specimen from patients

세포병변효과를 유발한 정확한 병원체를 확인하기 위하여 세포배양액에서 핵산을 추출하여 유전자검사를 수행한 결과 세포병변효과를 보였던 RPR-2, RPR-8의 세포배양액에서

HSV type 1이 검출되었고 RPR-5의 세포배양액에서는 HSV type1과 type2가 동시에 검출되었다(Table 2).

2) HAdV-53 바이러스 역가 측정

RPR-1에서 분리된 ADV를 HAdV-53/Osong/2011라 명명하였고, plaque assay를 통하여 순수 바이러스를 정제 하였다. 바이러스의 역가는 1.5×10^5 TCID₅₀/ml로 나타났으며, 기존의 호흡기 관련 아데노바이러스인 HAdV-3과 동일한 조건에서 plaque의 크기를 비교 하였을 때 HAdV-3의 경우 육안으로도 plaque가 확인이 되었으나 HAdV-53의 경우 현미경으로는 plaque가 확인이 되나 육안으로는 확인을 할 수 없을 정도로 plaque의 크기가 작은 경향을 나타내었다(Figure 2). 분리, 정제 후 역가가 확인된 HAdV-53/Osong/2011 바이러스는 Micro-neutralization법을 이용하여 동일 환자에서 확보된 혈청내의 anti-HAdV-53/Osong/2011 중화 능력 분석을 확인하였다.

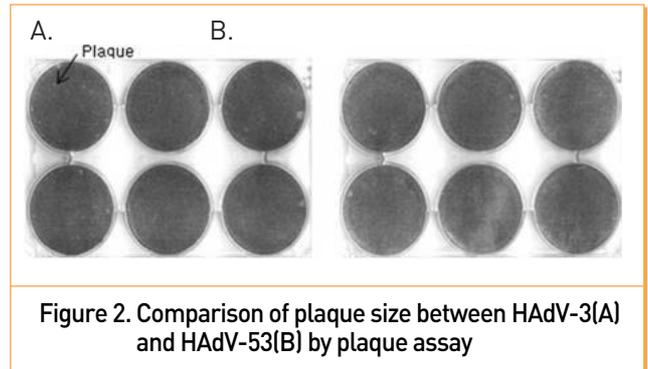


Figure 2. Comparison of plaque size between HAdV-3(A) and HAdV-53(B) by plaque assay

3) HAdV-53 전장분석 결과

HAdV-53/Osong/2011 분리주의 유전자 전장분석결과 전체 유전자크기는 35.147 kb로 확인되었으며 penton, hexon, fiber유전자는 각각 type 37, type 22, type 8의 유전자와 상동성이 있었다(Figure 3). 전장유전자의 Megablast 결과 가장 최근에 보고된 2004년 Fukui 분리주 보다 1996년 Hiroshima 분리주(960528C/Hiroshima/1996)와 가장 높은 상동성(99%)을 보였다(Figure 4).

4) 동물실험결과

MID₅₀ 측정결과 양성대조군으로 사용된 ADV-3의 경우 1.6×10^2 TCID₅₀, ADV-53의 경우 8.4×10^1 TCID₅₀이었다. 각 장기별로 바이러스가 분포하는 양상은 두 가지 바이러스

Table 2. The results of laboratory diagnosis for various pathogens

	RPR-1	RPR-2	RPR-3	RPR-4	RPR-5	RPR-6	RPR-7	RPR-8
Serological test								
Measles virus	-	-	-	-	-	-	-	-
Mumps virus	-	-	-	-	-	-	-	-
Rubella virus	-	-	-	-	-	-	-	-
Hantavirus	-	-	-	-	-	-	-	-
Seoulvirus	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Coccidioides immitis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
Tests for viruses*								
Direct PCR/RT-PCR**	ADV	-	-	-	-	-	-	-
CPE	+	+	-	-	+	-	-	+
PCR/RT-PCR of isolate***	ADV type 53	HSV type 1	-	-	HSV type 1&2	-	-	HSV type 1
Test for bacteria								
<i>S. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>H. influenza</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
GAS	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>N. meningitidis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>L. pneumophila</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>B. pertussis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
NTM/TB	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-

*test for viruses: adenovirus(ADV), parainfluenza virus type1-3, respiratory syncytial virus, human coronavirus 229E, OC43, SARS coronavirus, human rhinovirus, human metapneumovirus, human bocavirus, influenza virus A/H1N1, A/H3N2, A(H1N1)2009, B, A/H5N1, varicella zoster virus, enterovirus71, pan-enterovirus, herpes simplex virus, cytomegalovirus.

**Direct PCR/RT-PCR: the results of PCR/RT-PCR using nucleic acid from specimen

***PCR/RT-PCR of isolate: the results of PCR/RT-PCR using nucleic acid from isolates

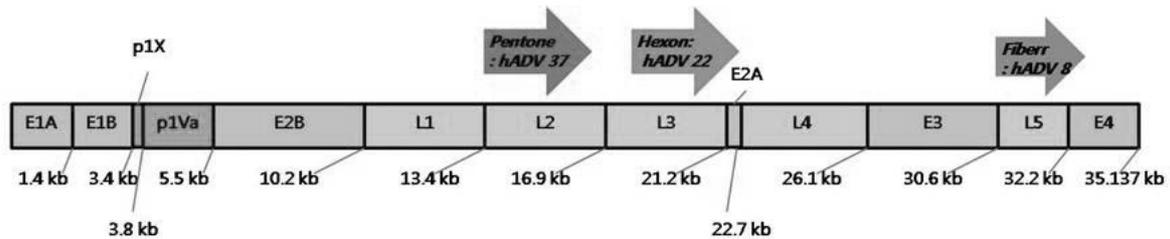


Figure 3. The whole genome of HAdV-53/Osong/2011.



Figure 4. The phylogenetic tree of HAdV-53

모두 코와 폐 등 호흡기 장기에 주로 분포하고 ADV-3의 경우에 비장에도 일부 분포하는 것으로 확인되었다. 바이러스 감염은 ADV-3의 경우엔 감염 후 21일까지 관찰되었으며, ADV-53의 경우 7일까지 관찰되었고 두 바이러스 모두 감염 이후 더 이상 증폭되지 않고 점차 감소하는 양상을 보였다.

III. 맺는 말

‘원인미상 폐손상’의 경우 아직 명확히 질병의 특성 정립이 되지 않았지만 초기에는 임상적 유사성으로 인해 급성간질성 폐렴(acute interstitial pneumonia; AIP)으로 보여졌고, 주로

폐의 간질에 병변을 일으키는 특성으로 인해 넓게는 특발성 간질성 폐질환(Idiopathic Interstitial Pneumonias; IIP)에 속할 수 있을 것으로 여겨진다. 지금까지 산발적으로 발생, 보고되었던 특발성 간질성 폐질환의 원인은 명확하지 않고 불명으로 남아 있는 예가 많다[1]. 특발성 간질성 폐질환에서의 감염성 미생물에 대한 감염여부가 밝혀져 있는 연구는 전세계적으로도 거의 없으며, 국내 소아의 간질성 폐렴에 대한 몇몇 연구결과에서 human coronavirus 229E형과 parainfluenza virus, 그리고 cytomegalovirus가 검출된 보고가 있으나[2, 3] 해당 병원체가 원인 미상 폐손상의 직접적인 원인으로 작용되었다고 설명하기에는 관련 자료가 매우 부족한 실정이다.

금번 '원인미상 폐손상'의 경우에 있어서도 원인으로 감염성 병원체의 가능성을 확인하기 위하여 다양한 감염 가능성이 있는 병원체 즉, 호흡기 바이러스 18종, enterovirus, 호흡기세균 7종, mycoplasma 등 비정형 폐렴 병원체 2종, 그리고 Hantavirus, Seoulvirus, 그리고 *C. immitis* 등에 대한 유전자 및 항체 검사 결과 환자군에서 공통적인 병원체가 확인되지 않았다. 세포배양을 통한 병원체 분리검사한 결과 총 8건 중 1건(RPR-1)의 세포배양액에서 HAdV-53이 확인되었고 바이러스 분리 정제를 통한 plaque 분석 결과 기존의 호흡기 병원체로 알려진 HAdV-3과는 상이한 plaque 형태를 나타내었다. 지금까지 알려진 바에 의하면 HAdV-53은 유행성각결막염(epidemic keratoconjunctivitis, EKC)의 원인으로 최근 발견되었으며, 같은 유전형(D group)에 포함되어 있는 type 8, type 37, type 22 등 세 가지 다른 형의 유전자가 혼재되어 있는 형태의 바이러스로 알려져 있다[4,7,8]. EKC의 증상이 기술되지 않았던 RPR-1 환자의 호흡기검체에서 분리된 HAdV-53/Osong/2011 또한 유전자 전장분석 결과 type 8, type 37, type 22이 혼재되어있는 재조합 바이러스임이 밝혀졌다. 2004년 일본 등지에서 보고된 HAdV-53과의 유전자 상동성 분석에서도 전장 35 Kb 중 약 99%가 일치하는 등 기존에 알려진 EKC 원인 바이러스인 HAdV-53과 유전적인 유사성이 매우 높은 것으로 나타났다. 그러나 전체적인 유전자 상동성만을 분석하면 기존의 HAdV-53과 매우 유사하기는 하지만 HAdV의 바이러스 독력을 결정하는 것으로 알려진 ORF(open reading frame)가 약 70여 개 이상인 점으로 미루어 볼 때, 이번 '원인미상 폐손상' 환자에서 분리된 HAdV-53이 호흡기 관련 질환과 연관된 특성을 가지는

가에 대한 추가적인 유전자 분석이 필요하다고 생각된다.

세포배양을 통하여 추가로 확인된 HSV-1 또는 HSV-2의 경우는 HSV의 감염 특성, 즉 잠재감염되어 있던 HSV가 중환자 치료과정에서 흔히 수반되는 환자의 면역저하 시기에 바이러스의 재활성화(re-activation)에 의한 것으로 보인다[6]. HSV-1의 유전자 일부(gG 및 gE)를 분석한 결과 기존의 HSV-1과 계통학적으로 특이한 점은 없었으며 따라서 HSV-1 및 HSV-2가 호흡기 질환을 유발하였을 개연성은 매우 낮을 것으로 생각된다.

HAdV-53의 호흡기 병원성 분석을 위해서 호흡기 아데노 바이러스에 감수성이 있다고 알려진 C57/BL6 mouse를 이용한 동물실험을 수행한 결과 감염시킨 HAdV-53/Osong/2011 바이러스와 대조군으로 사용한 HAdV-3 모두 코, 폐 등 호흡기 조직에서 실시간유전자 분석법을 통해 유전자의 존재는 확인되었으나 주요 조직 내에서 육안병변은 명확하게 관찰되지 않았다. 조직별 바이러스 유전자 역가 또한 증가하는 양상을 나타내지 않았다. 하지만 포유동물에 호흡기병원성이 있다고 알려진 HAdV-3 역시 mouse에서 바이러스의 양은 계속 감소하는 경향이었으며, 기존의 연구에서도 mouse에서 adenovirus의 역가 자체는 감소하지만 조직학적인 병변이나 면역학적 분석을 통해서 바이러스의 호흡기병원성을 분석하는 추세이므로 HAdV-53/Osong/2011의 포유동물 병원성을 결론짓기 위해서는 추가적인 분석이 필요하다. 또한 위와 같은 이유로 부분 감수성만을 가지고 있는 mouse 외에 좀더 감수성이 높은 cotton rat 등의 실험동물을 이용한 추가적인 실험이 이뤄져야 HAdV-53/Osong/2011의 포유동물에서의 호흡기 병원성에 대해 결론 지을 수 있을 것이다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때 2011년 4월부터 주산기 임신부들을 중심으로 발생된 '원인미상 폐손상' 질환에 공통적으로 나타나는 병원체의 분리, 동정, 감염징후는 없었다고 생각되며, 한 환자에게서 분리된 HAdV-53 바이러스 또한 유전자 분석결과 기존에 밝혀진 안과질환 원인병원체와 유전적으로 유사하며 포유동물 실험결과 특이적인 호흡기 병원성이 관찰되지 않았음을 알 수 있다. 금번 환자들을 대상으로 한 원인 병원체 탐색은 환자가 폐손상 증상을 나타낸 이후 약 1개월 이상 경과된 시점에서 채취된 검체를 대상으로 수행된 관계로 급성 감염성 병원체를 진단하기에는 시차적인 제약이 있을 수

있다. 또한 한 환자에게서만 분리되기는 하였지만 HAdV-53/Osong/2011 바이러스의 유전자 변이분석 방법의 다양화를 통하여 바이러스 독력 결정인자를 추가로 분석하는 연구도 필요하다고 생각된다.

향후 감염성이 의심되는 원인미상 질환의 병원체를 밝히기 위해서는 면역학적 지표 변화 탐색을 통한 간접적인 접근 방법 개발이 필요하겠고, 관련 학회 및 의료진과의 협력관계를 유지하여 병원체 조기 탐색 체계 구축 및 연구 활성화가 필수적이라 할 수 있을 것이다.

N. 참고문헌

1. Scientific Committee of the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease. 2008 National survey of idiopathic interstitial pneumonia in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2009;66:141-151.
2. Cheon CK, Jin HS, Kan EK, Kim HB, Kim BJ, Yu J, et al. Epidemic acute interstitial pneumonia in children occurred during the early 2006. *Korean J Pediatr* 2008;51:383-390.
3. Kim BJ, Kim HA, Song YH, Yu J, Kim S, Park SJ, et al. Nationwide surveillance of acute interstitial pneumonia in Korea. *Korean J Pediatr* 2009;52:324-329.
4. Kaneko H, Aoki K, Ishida S, Ohno S, Kitaichi N, Ishiko H, et al. Recombination analysis of intermediate human adenovirus type 53 in Japan by complete genome sequence. *J Gen Virol* 2011;92:1251-1259.
5. Kajon AE, Gigliotti AP, Harrod KS. Acute inflammatory response and remodeling of airway epithelium after subspecies B1 human adenovirus infection of the mouse lower respiratory tract. *J Med Virol* 2003;71:233-244.
6. Simoons-Smit AM, Kraan EM, Beishuizen A, Strack van Schijndel RJ, Vandenbroucke-Grauls CM. Herpes simplex virus type 1 and respiratory disease in critically-ill patients: real pathogen or innocent bystander? *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1050-1059.
7. Engelmann I, Madisch I, Pommer H, Heim A. An outbreak of epidemic keratoconjunctivitis caused by a new intermediate adenovirus 22/H8 identified by molecular typing. *Clin Infect Dis* 2006;43:64-66.
8. Aoki K, Kaneki H, Kitaichi N, Ohguchi T, Tagawa Y, Ohno S. Epidemic keratoconjunctivitis due to the novel hexon-chimeric-intermediate 22,37/H8 human adenovirus. *J Clin Microbiol* 2008;46:3259-3269.

원인미상 폐손상 관련 병원기반 환자-대조군 조사

Hospital based case-control study on lung injury with unknown causes

울산대학교 의과대학 예방의학교실 / 서울아산병원 의학통계학과

I. 들어가는 말

서울시내 한 대학병원 중환자실에 내원한 산모들에서 보고된 '원인미상 중증폐질환'과 관련하여, 질병관리본부 중앙역학조사반은 2011년 5월 6일 해당질환의 발생원인과 역학적 특성을 파악하여, 해당질환의 유행(epidemic)을 종식시키고 재발을 방지하기 위하여 다학제적 역학조사(multi-disciplinary epidemiological investigation)를 수행할 것을 결정하였다.

2011년 5월 12일까지 확인된 총 8명의 '원인미상 중증 폐질환' 환례는 일반적인 급성 간질성 폐렴(acute interstitial pneumonia; AIP)과 임상양상이 비슷하나, 조직학적으로나 영상의학적으로 AIP의 소견과 다르기 때문에 AIP와 다른 새로운 질환군의 등장일 가능성을 배제할 수 없었다. 또한 8명의 환례의 거주지역이 서울, 경기, 충청, 전라 등 전국적으로 분포되어 있어, 원인미상의 호흡기계 노출요인이 전국적 유행을 유발할 가능성이 제기되어 시급한 위험요인 규명이 필요하였다.

이에 본 연구진은 '원인미상 폐손상'의 위험원인과 발생 경로를 파악하고, 관련된 숙주요인을 규명하고자 병원기반 환자-대조군 연구를 수행하였다.

환자-대조군 연구(case-control study)는 질병의 원인(cause)이나 위험요인(risk factor)을 파악하기 위하여 관심 대상의 질병을 가진 환자군(case group)과 해당 질병을 가지지 않은 대조군(control group)을 선정하여, 두 군 간의 특정 요인에의 노출 여부를 비교하는 연구방법이다. 이때 환자군과 대조군 간의 노출 정도가 다르다면, 그 위험요인이 질병과 인과적 관련성이 있다고 추론할 수 있다. 일례로, 1966년에서 1969년의 기간 중 보스턴 지역의 병원(Vincent Memorial Hospital 외 1개 병원)에서 8명의 여아에서

처음으로 보고된 질선암(adenocarcinoma of the vagina, clear-cell or endometrial type)이 출생 전 환자의 엄마가 임신 중 조산 및 유산을 예방하기 위해 복용한 DES (diethylstilbestrol)에 기인함을 환자-대조군 연구를 통해 밝힌 바 있다[1].

II. 몸 말

가. 연구대상 및 방법

'원인미상 폐손상'은 아직 질병정의(case definition)가 명확하지 않은 질환으로, 본 환자-대조군 연구 수행을 위하여 다음과 같은 조작적 정의(working definition)를 사용하였다. 즉, '원인미상 폐손상'은 1) 2011년 수행된 고해상도 전산화 단층촬영(high resolution computed tomography; HRCT) 상 간유리음영(ground glass opacities; GGO)이 양측(bilateral) 폐에 소엽중심성(centrilobular) 또는 미만성(diffuse)으로 침윤한 것이 확인되며, 2) 임상적으로 다른 질환에 해당하지 않는 증상 또는 경과를 보이는, 3) 20세 이상, 45세 미만인 젊은 성인으로 정의하였다. 초기에 확인된 환례들은 모두 치료에 반응하지 않고, 호흡곤란이 악화되며 급격하게 호흡부전(hypoxemic respiratory failure)으로 진행되어 기계환기(mechanical ventilation) 치료가 필요하였으나, 유사사례 수집 결과 중등도(moderate)의 증상을 보이는 환례가 확인되어 '급격한 호흡부전'과 관련된 기준은 정의에서 제외되었다. 아울러 해당 질병이 임신부뿐 아니라 성인남성에서도 진단되어 인구학적 특성 또한 최종적으로 수정되었다.

환자들을 오분류(misclassification)를 방지하기 위하여 호흡기 내과 전문의 6인, 영상의학과 전문의 2인, 병리학 전문의 1인, 예방의학 전문의 2인으로 구성된 역학조사 연구진이 의심사례 전수를 검토하여 상기 기술된 환자군의 정의에 합당한지 여부를 확인하였다.

환자-대조군 연구는 관심대상 질병을 갖고 있는 연구대상자에서 과거 특효요인에 노출된 경험이 있는지를 후향적(retrospective)으로 파악하기 때문에 비교성 높은 대조군을 선택하는 것이 중요하다. 환자-대조군 연구는 대조군을 선택하는 방식에 따라 병원기반, 지역사회기반, 인구집단 기반 환자-대조군 연구로 구분될 수 있고 연구를 수행하는데 있어 각각의 장단점이 있다. 이 중 본 연구에서 실시한 병원기반 환자-

대조군 연구(hospital-based case-control study)는 대조군 선정이 용이하며, 내원 환자의 특성이 유사하며, 위험요인 정보의 수집 과정이 환자군과 비슷하여 비교성을 유지할 수 있다는 장점이 있다[2]. 반면 진단명에 따라 내원빈도가 달라 비교성이 낮아질 수 있어 연구 설계 단계에서 이에 대한 보완이 중요하다. 이에 본 연구진은 대조군의 차이로 인해 나타날 수 있는 위험요인 노출률(exposure rate)의 변동 상황까지 감안하기 위해 연구결과 산출되는 교차비(odds ratio, OR)가 참값보다 과소추정(under-estimate)될 대조군을 선택하기로 하였다. 그 결과 대조군은 동일병원에 출산 전·후 입원한 임신부와 호흡기내과 및 알레르기내과 내원한 환자들을 대상으로 하였다.

환자군 및 대조군 정의에 부합하는 인원들 중 역학조사 참여에 동의한 사람들을 대상으로 '원인미상 폐손상'의 원인 및 위험요인을 파악하기 위하여 과거력(당뇨, 결핵, 폐질환, 고혈압, 심장질환, 신장질환, 간질환, 천식, 알레르기질환, 암, 퇴행성관절염, 류마티스관절염, 전신홍반루푸스 등), 가족력, 생활환경, 생활습관(흡연, 음주, 식이, 운동 등), 산부인과력(여자에 한함), 그리고 사회경제적 수준(학력, 직업력 등) 등에 대하여 설문조사를 수행하였다. 초기에 확인된 총 8명의 '원인미상 폐손상' 환례를 분석한 결과, 바이러스나 화학물질, 독소, 중금속 등의 공기 전파(air borne transmission) 물질의 흡입에 의한 폐손상일 가능성이 농후하다고 판단되어, 거주환경, 청소 및 환기 방식, 각종 세정제 및 방향제 사용 여부, 황사, 꽃가루, 농약 등에의 노출 여부, 가습기(가습기살균제) 및 오존세척기의 사용 여부, 직업 및 취미 상 화학물질에 노출되는지 여부, 헤어 스프레이 사용 여부 등 호흡기계에 영향을 미칠 수 있는 다양한 요인들을 파악하고자 노력하였다. 또한 본 질환이 임신부에서 집중되는 것은 숙주요인과 관련이 있을 것으로 의심되어 결혼 상태, 임신 및 출산경험 등과 관련된 세부적인 정보를 파악하였다.

나. 연구결과

2001년 이후 해당 병원에서 '원인미상 폐손상'(연구과정에서 밝혀진 특성을 바탕으로 '원인미상 중증폐질환'에서 질병명이 변경되었음)으로 진단받은 환자에 대한 사례수집을 실시한 결과 환례의 정의에 합당한 28명(남자 4명, 여자 24명)의 환례를 파악했으며 이 중 설문조사에 동의한 18명(남자 3명, 여자 15명)을 환자군으로 하였다. 대조군은 2011년 6월에서

7월 중 해당 병원의 산부인과, 호흡기내과, 알레르기내과에 내원한 환자 중 본 연구 참여에 동의한 121명을 대상으로 하였다. 조사는 자기기입식 설문지 방식으로 위험요인에 대한 정보를 수집하였다. 전술하였듯이, 환자군과 대조군의 비교성을 확보하기 위하여 환자 1명당 산부인과, 호흡기내과, 알레르기내과에 내원한 환자들을 대상으로 대조군을 2:2:2의 비율로 모집하였으며, 남자 환자의 경우 0:4:2의 비율로 모집하였다. 연구대상자 별로 설문지를 작성하는데는 약 30-60분 정도의 시간이 소요되었다.

1) 연구대상의 인구학적 특성

본 환자-대조군 연구에 참여한 연구대상자의 인구학적 분포는 Table 1에서 보듯이, 환자군과 대조군간의 성별, 연령 구성비에 있어 통계적인 차이가 없어 비교성이 갖춰진 것으로 확인되었다.

2) 호흡기질환 주요 유발요인 빈도 및 교차비

본 환자-대조군 연구는 탐색적으로 총 139명의 연구대상에서 수행되었다. 환자-대조군 연구에서 의미가 있는 결과는 교차비가 1보다 크면서 교차비에 대한 신뢰구간(confidence interval)이 1을 포함하고 있지 않은 경우이다. 이는 환자군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 해당 변수에 대한 노출이 교차비 만큼 높다는 것을 의미한다. 이렇게 유의한 결과가 도출된 변수들은 위험요인으로 추정되며 선행 연구 등을 통해 그 의미를 해석, 고찰하는 단계를 거쳐 최종적인 의미를 판단한다. 본 연구 결과 환자군은 전체 대조군과 비교시 가슴기 및 가슴기살균제 사용, 곰팡이 노출, 그리고 살충제 사용은 교차비 값 자체가 다른 위험요인들에 비해 클 뿐 아니라, 통계적으로

유의미한 결과가 도출되어 다른 요인들에 비해 위험요인일 가능성이 보다 높다고 판단하였다(Table 2). 이후 과별 대조군과 비교 시 교차비가 비슷한 수준에서 유지되는 요인은 가슴기 및 가슴기살균제 사용, 그리고 곰팡이 노출 세 가지 요인인 것으로 확인되었다.

이에 본 연구진은 전술된 세 가지 요인 중 하나가 또는 둘 이상이 복합적으로 작용하여 본 '원인미상 폐손상'을 유발했을 가능성을 확인하기 위해 위험요인들 간의 연관성(association)을 파악하였다. 가슴기를 사용한 환자군 전원은 가슴기살균제를 모두 사용한 관계로 각각 요인인 '원인미상 폐손상'에 미치는 위험도의 크기를 직접 비교할 수는 없었다. 그러나 가슴기 살균제라는 화학물질이 가슴기를 통해 분무되고 이에 장시간 노출될 경우 폐손상이 보다 빈번하게 발생하는 것은 생리학적 으로 타당한 결과로 생각된다. 곰팡이 유무는 “집의 벽이나 천장에 곰팡이가 있는가?”라는 질문을 통하여 파악한 것으로, 가슴기 사용과 높은 관련이 있는 것으로 확인되었다. 실제로 다변수모형을 구축 시 ‘가슴기살균제 사용’, 그리고 ‘곰팡이 노출’ 두 변수를 포함한 경우가 가장 효율적으로 질병발생을 설명하는 것으로 확인되었고, 환자군과 대조군의 비교성 확보를 위하여 연령, 성별, 가슴기살균제의 사용과 곰팡이에의 노출의 네 가지 변수를 최종모형에 포함시켰다(Table 2).

III. 맺는 말

본 연구진은 '원인미상 폐손상'의 위험요인과 발생 경로를 파악하고, 관련 숙주요인을 규명하고자 병원기반 환자-대조군 연구를 수행하였다. 그 결과, 가슴기살균제의 사용과 곰팡이가 위험요인으로 압축되었으나, 다양한 임상과(호흡기내과, 감염

Table 1. Demographic characteristics of study population

Variable	Case group	Control group	P-value*
Sex	Male:Female = 3:15	Total	Male:Female = 17:104
		Obstetrics	Male:Female = 0:36
		Pulmonology	Male:Female = 13:42
		Allergy	Male:Female = 4:26
Age	Male 44.0±4.6 Female 35.3±3.8	Total	Male 42.9±6.6 Female 35.4±6.3
		Obstetrics	Female 31.7±3.7
		Pulmonology	Male 43.5±7.1 Female 36.5±6.1
		Allergy	Male 41.3±4.6 Female 38.8±7.0

* Fisher's exact test or Wilcoxon rank sum test result

Table 2. Risk factor exposure rate and odds ratio on lung injury with unknown cause

Variables	Case group No. (%)	Control group No. (%)	Crude odds ratio [†] (C.I.)	Adjusted odds ratio [‡] (C.I.)
Total				
Study participant	18 (100)	121 (100)		
Marriage	17 (94.4)	98 (81.7)	3.8 (0.5~30.2)	
Have children	16 (88.9)	64 (65.3)	4.3 (0.9~19.6)	
Air cleaner	4 (22.2)	17 (17.9)	1.3 (0.4~4.5)	
Room Perfumery	6 (33.3)	34 (28.1)	1.3 (0.4~3.7)	
Humidifier	17 (94.4)	67 (55.4)	13.7 (1.8-106.3)	
Humidifier disinfectant	17 (94.4)	32 (26.4)	47.3 (6.0-369.7)	48.8 (6.1-392.4)
Mold	13 (72.2)	45 (37.2)	4.4 (1.5-13.3)	4.6 (1.3-15.9)
Insecticide	13 (72.2)	48 (40.0)	3.9 (1.3~11.6)	
Sodium hypochlorite	12 (92.3)	80 (83.3)	2.4 (0.3~19.8)	
Sauna	9 (50.0)	43 (35.8)	1.8 (0.7~4.9)	
Chemical use in job	1 (6.7)	4 (3.9)	2.0 (0.2~19.0)	
Chemical use in hobby	6 (33.3)	40 (33.3)	1.0 (0.4~2.9)	
Hair spray	6 (33.3)	46 (38.3)	0.8 (0.3~2.3)	
Obstetrics				
Study participant	15 (100)	36 (100)		
Humidifier	14 (93.3)	20 (55.6)	11.2 (1.3-94.5)	
Humidifier disinfectant	14 (93.3)	9 (25.0)	42.0 (4.8-365.8)	77.5 (4.2-999.9)
Mold	12 (80.0)	11 (30.6)	9.1 (2.1-38.8)	14.0 (1.7-114.1)
Pulmonology				
Study participant	18 (100)	55 (100)		
Humidifier	17 (94.4)	29 (52.7)	15.2 (1.9-122.6)	
Humidifier disinfectant	17 (94.4)	13 (23.6)	54.9 (6.7-453.2)	60.8 (6.5-567.4)
Mold	13 (72.2)	22 (40.0)	3.9 (1.2-12.5)	3.7 (0.8-16.3)
Allergy				
Study participant	18 (100)	30 (100)		
Humidifier	17 (94.4)	18 (60.0)	11.3 (1.3-96.8)	
Humidifier disinfectant	17 (94.4)	10 (33.3)	34.0 (3.9-293.3)	55.7 (4.5-668.3)
Mold	13 (72.2)	12 (40.0)	3.9 (1.1-13.8)	5.5 (0.99-31.2)

*Odds ratio: Univariate logistic regression method

†Adjust model: Inclusion of age, sex, humidifier disinfectants, and mold
C.I. : Confidence interval

내과, 산업의학과, 영상의학과, 병리과, 산부인과 등의 전문의 자문을 통하여 본 연구에서 위험요인으로 확인된 비특이적인 (unspecific) 곰팡이 노출력은 가슴기사용의 혼란변수(confounder)로 작용한 것으로 판단되어 제외하였다.

연구 결과 가슴기살균제가 조사된 다른 요인들에 비해 큰 교차비(strength of association)를 보이며, 대조군과 무관하게 결과가 일관되게 보고(consistent result) 된다는 점, 계절의 변화와 함께 환자 수가 더 늘지 않았다는 점, 그리고 질병의 임상적 양상과 부합(세기관지를 침범하는 흡입성 손상)되는 점 등을 근거로 가슴기살균제를 본 질환의 유력한 원인으로 추정하였다. 전체 가슴기사용자수에 비해 환자 발생 규모가 작은 점은 본 연구의 특성 상 위중도(severity)가 높은 환자군만을 포함하게 된다는 점이 고려되어야 할 것이다.

가슴기살균제는 국내뿐만 아니라 국외에서도 가슴기 내부

통을 세척하는 목적으로 사용되고 있으나^[3], 국내에서는 분무 되는 경우 직접적으로 흡입되는 가슴기물에 가슴기살균제를 섞는 독특한 방법으로 사용되고 있다. Swierez 등이 보고하였듯이 살균제 용도로 사용되는 benzalkonium chloride에 대한 동물흡입독성 시험 결과 폐손상 발생이 가능하다는 보고가 있으므로^[4], 본 환자-대조군 조사 결과 위험요인으로 확인된 가슴기살균제에 대해서도 성분 파악 및 흡입독성 시험과 같은 심층적인 조사가 필요하다 하겠다.

IV. 참고문헌

- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med 1971;284:878-881.
- 대한예방의학회 저. 예방의학과 공중보건학. 계축문화사 2011년;133-136.

3. Indoor Air Facts No. 8: Use and Care of Home Humidifiers. Indoor air quality. US Environmental Protection Agency (EPA). <http://www.epa.gov/iaq/pubs/humidif.html>.
4. Swierez R, Halatek T, Wasowicz W, et al. Pulmonary irritation after inhalation exposure to benzalkonium chloride in rats. Int J Occup Med Environ Health 2008;21:157-163.

환레군 심층조사

In-depth investigation on the cases of lung injury with unknown cause

질병관리본부 감염병관리센터 역학조사과

I. 들어가는 말

'원인미상 폐손상'에 관한 환자-대조군 연구에서 가습기 살균제가 위험요인으로 밝혀졌다. 그러나 이 연구만으로는 환자들이 가습기살균제를 얼마동안, 어떻게 사용하였으며 이것이 왜 발병원인이 될 가능성이 있는지에 대한 설명이 부족하였다. 질병관리본부는 가습기살균제가 질병의 원인일 가능성을 재확인하는 동시에 원인규명을 위한 추가 연구의 기초 자료를 확보하기 위하여 환레심층면담을 실시하였다. 환자-대조군 연구 결과로는 설명하기 힘든 의문점을 크게 두 가지로 표현하자면, 첫째, 왜 공동노출집단인 가족 중 환자에서만 질병이 발생하였는가? 둘째, 왜 수년전부터 가습기살균제를 사용해왔는데 특정시점에 많이 발병하였는가?이다. 이 두 가지 의문에 대한 답을 내리는 것은 가습기살균제와 본 질병의 인과관계를 밝히는 데에 있어 필수적이라 할 수 있다. 그러므로 특정 시점에 가족 중 환자에서만 질병이 발생한 원인을 추정하고, 가습기살균제의 용량-반응관계 분석을 위한 기초 자료를 확보하기 위해 환레심층면담을 실시하였다.

II. 몸 말

가. 방법

질병관리본부 역학조사과와 서울아산병원 역학연구팀이 함께 2인 1조의 조사팀을 구성하여 환레들의 가정을 개별적으로 방문하였다. 면담대상은 A의료기관 환자 파악결과 환레 정의에 부합하는 것으로 판단된 28명으로 하였으며 그 중, 전화연락이 가능하고 면담참여에 동의한 18명을 최종대상자로 하였다(Table 1).

인구학적 특성을 보면 환레들은 여성 15명, 남성 3명이었으며 전체 평균연령은 35.7세였다. 거주 지역은 수도권에 비교적 많은 환레가 거주하고 있었다(Table 2).

면담상황은 피면담자가 편안한 장소에서 발병 전후 정확을 이야기 하도록 분위기를 조성하였다. 유도질문은 자제하였으며 응답 내용에 따라 면담자가 추가 질의를 하는 방식으로 진행하였다. 사망한 환자는 배우자를 대상으로 면담하였으며, 발병 당시의 집에서 현재에도 거주하고 있는 경우에는 실제 가습기 사용 공간을 함께 확인하였다.

환레의 초기증상 및 호흡곤란 발생, 3차 의료기관 치료, 사망의 시점을 확인하였으며 가족내 공동 노출자와 환레의 노출 특성을 비교하였다. 이를 통해 가습기살균제 노출 특성(강도, 빈도, 방식 등)과 질병발생 간의 관계를 설명하고자 하였으며 노출량의 대푯값(전체 노출량, 연간 노출량, 월간 노출량)을 산출하였다.

나. 결과

환레들은 임신 또는 출산 이후 겨울철 실내보습을 위해 가습기를 사용하기 시작하였으며 남성의 경우 평소 호흡기질환 예방을 위해 습관적으로 사용하고 있었다. 그러나 여성 환레 중 4명은 임신여부와 무관하게 사용하였으며 증상 발생 시점도 임신과 관계가 없었다. 가습기에 사용된 물은 대부분 수돗물이었으며 물은 매일 교체하면서 사용하고 있었다. 하루 중 사용

Table 1. Number of participants

Year	Total cases	Interviewed	Reason for not interviewed
2011	17	11 Death (4) Recovery (7)	Refuse(3), Not contact(3)
2004-2010	11	7 Death (0) Recovery (7)	Refuse(3), Not contact(1)

Table 2. Demographic characteristics of patients

Demographic index	Number
Sex	
Female	15
Male	3
Age	35.7 (average, 28~49)
Region	
Gyeong-gi	6
Seoul	5
Chung-buk	3
Inchon	2
Daejeon	1
Gwangju	1

시간은 대부분 주로 취침시간 동안 사용하였지만 하루 종일 사용하는 경우도 있었다. 일부 환례에서는 가슴기로 인해 아침에 바닥이 흥건하게 젖어 있을 정도로 많이 사용했던 환례가 있었고, 4명의 환례에서는 감기 등 호흡기 증상이 나타나면 가슴기를 더 강하게 사용하는 경향이 있었으며 대부분 사용기간이 겨울철이라 환기를 잘 시키지 않고 사용하였다.

가슴기살균제 사용은 가슴기를 잘 세척하지 않으면 오히려 해가된다는 이야기를 듣고 사용하기 시작하였으며 마트에서 가장 손쉽게 구할 수 있는 제품을 구입하여 사용하였다. 대체로 표준용량(하루 10ml)보다 1.5~2배, 많게는 1주일에 1병을 사용할 정도로 많은 양을 사용하였다. 평균 총 3.4년, 1년에 4.5개월, 1개월에 1병, 1개월에 약 820cc를 사용하는 것으로 나타났으며 증상발생 전까지 연속적으로 노출된 기간은 평균 3.4개월이었다.

면담자 중 가족 내 집단발병이 의심되는 가족은 모두 4가족이었다. 해당 가족들의 관계는 부부와 아들, 어머니와 딸, 어머니와 아들, 아버지와 아들이었다. 가족 내에서 왜 특정인에서만 발병을 했는지에 대한 의문을 풀기 위해 각 가족구성원의 가슴기 노출과 관련된 공간적 특성(예 : 취침 시 자리 위치)을 확인하였다. 가족 내에서 어머니와 자녀가 발생한 경우 아버지는 가족들과 다른 방에서 생활하여 노출량이 상대적으로 적었고, 아버지가 환자인 경우에는 본인만 사용(2명)하였거나 가슴기에서 가장 가까운 곳에서 취침(1명)하여 노출량이 가장 많았다고 볼 수 있었다. 가족 내에서 비슷한 가슴기(살균제) 노출량을 가진 다른 가족구성원이 질병에 이환되지 않은 경우도 있었으나 그럼에도 환자의 가슴기살균제 노출이 가족 중 가장 많다고 볼 수 있었다.

III. 맺는 말

모든 환례들은 동절기 동안 취침 중에 연속적으로 가슴기를 사용하였으며, 모두 날마다 가슴기 내부 물을 교체하면서 가슴기 살균제를 사용하였다. 가정 내에서는 대체로 발병환자가 가족 중 가장 높은 노출량을 보이고 있어 가슴기살균제 노출량과 질병발생 간의 용량반응 관계가 있을 것이라는 점과, 가슴기 살균제에 약 3~4개월 노출 후 증상이 나타난 점을 통해 노출량과 질병발생 간의 시간차가 존재하리라는 것을 추정할 수 있겠다. 즉, 비교적 많은 양의 가슴기살균제에 반복적, 지속적으로 일정 기간 이상 노출되었을 때 질병이 발생하는 것으로 보인다.

환례군의 개별 심층면담을 통해, 환자-대조군 연구에서 위험요인으로 제기된 가슴기살균제가 질병의 원인일 가능성을 재확인하였다. 그러나 왜 수년 전부터 가슴기살균제를 사용해 왔지만 특정 년도에 질병이 많이 발생했는가를 설명하기 위해서는 연도별 국내 환자 발생 현황과 가슴기살균제 판매 현황 및 환자들의 연도별 가슴기살균제 사용력 등의 조사가 필요하겠다. 진행되어야 그 이유를 설명할 수 있을 것이다. 또한 향후 명확한 인과관계를 밝히기 위해서는 실험실적 연구가 뒤따라야 할 것이며 심층면담 결과는 실험실적 연구를 위한 기초자료로 활용될 것이다.

가습기를 통한 가습기살균제 입자 발생 시험

Aerzolization of humidifier disinfectants

안정성평가연구소 흡입독성시험연구센터

I. 들어가는 말

가습기는 실내 공기의 습도를 조절하기 위한 장치이다. 물을 가열하여 증발량을 늘려주거나 물방울을 공기 중으로 분사하는 방법을 사용하며, 두 방법을 복합해서 사용하기도 한다. 가습기는 특성상 세균 번식의 온상이 될 수 있으며, 가습기를 통하여 세균 등이 공기 중에 분사되어 사람에게 흡입 될 수 있다. 이에 따라 매일 청소와 소독을 해야 하는 것은 가습기 사용자의 큰 부담이었다. 가습기살균제는 이러한 부담을 일시에 해소시켜 줄 수 있는 매우 편리한 제품이다. 하지만, 가습기살균제를 사용할 경우 물속에 들어 있는 살균제가 가습기를 통해 공기 중으로 분사되어 사람에게 흡입될 가능성이 크다. 본 연구에서는 살균제를 가습기에 넣어 사용할 때 살균제 에어로졸이 발생하는지를 확인하고, 에어로졸의 특성을 조사하였다. 이를 분석하여 살균제 성분이 사람에게 흡입되어 폐 내에 침착될 가능성이 있는가를 고찰하였다.

II. 몸 말

가. 시험내용 및 방법

시험물질은 시중에 판매중인 가습기살균제 3개 종류를 대상으로 하였다. 시험 내용은 1,500L 체적의 챔버 내에 가습기를 가동시켜 가습기살균제에 대한 에어로졸 발생을 확인하였다. 가습기는 시중에서 흔히 구할 수 있는 복합식(NHU-5502C, 노비타) 및 초음파식(H-U977, 오성윌텍)을 사용하였다. 발생 에어로졸에 대한 수농도(number of concentration), 크기 및

사이즈 분포 측정은 SNPS(Scanning Nano Particle Sizer, SNPS20N, HCT, Korea, 8-300nm of Detection Range)와 OPC(Optical Particle Counter, PS-3030, HCT, Korea, 0.3-10 μm of Detection Range)를 사용하였다.

또한 본 시험에서는 가습기살균제의 사용 농도에 따른 발생 에어로졸의 질량 농도를 확인하였다. 제품 표준사용용량인 200배 희석(1 L 당 제품 5 cc) 시와 20배 희석(1L 당 제품 50 cc) 시 발생 에어로졸 입자의 질량 농도가 측정되었다. Fluro carbon이 도포된 Microglass 재질의 필터(T60A20, Pallflex)를 이용하여 1L/min의 유량으로 샘플링(XR5000, SKC)을 수행하였고, Microbalance(ME5, Sartorius)를 이용하여 포집 전후의 무게차이(μg)를 측정하였다. 또한 발생된 입자의 형태학적 특성의 확인을 위하여 주사전자현미경(EVO MA10, Zeiss)을 이용하여 분석을 실시하였다.

나. 시험결과

Figure 1은 3가지 제품을 200배 희석하여 초음파 가습기에 넣고 가동시킨 후 발생하는 입자 에어로졸의 크기분포를 나타낸 것이다. 1500L의 밀폐된 챔버 내에서 가습기를 가동시킨 후 SNPS를 이용하여 분석하였다. 평균 입경은 200배 희석 사용 시에 약 35-45nm정도이었고, 20배 희석 사용시에 약 50-80nm 정도이었다.

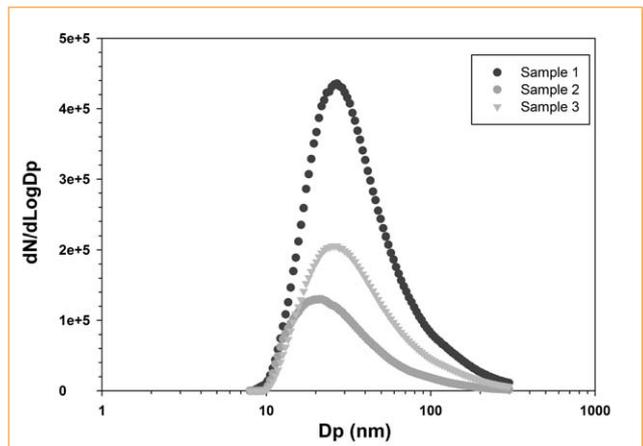


Figure 1. Generated particle size distribution of humidifier disinfectants

Table 1. Generated aerosol mass concentration as a function of dilution of disinfectants($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

Dilution factor	sample 1	sample 2	sample 3
200	228	100	317
20	1,838	426	1,754

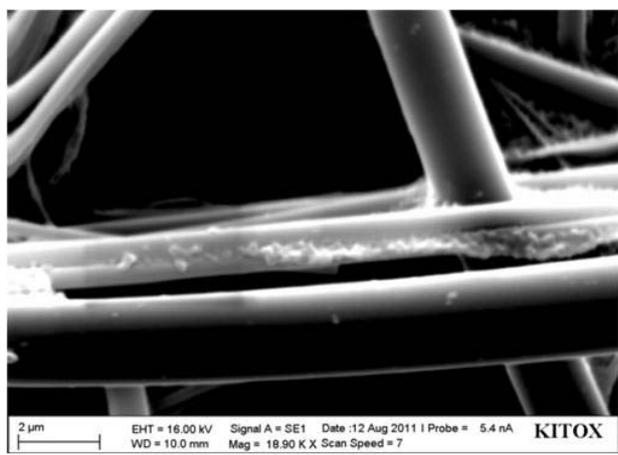


Figure 2. SEM analysis of dysinfectant particle

또한 발생 농도는 Table 1에서와 같이 살균제의 농도가 커짐에 따라 발생 에어로졸의 농도 또한 커졌다.

Figure 2는 시료 2를 20배로 희석하여 가습기에 넣고 가동시킨 후 1 L/min으로 포집한 필터를 주사전자현미경(SEM)으로 분석한 결과이다. 필터 표면에 분명한 고체 입자가 포집되어 있음을 확인하였다.

결과적으로 SNPS 분석에서 가습기살균제를 가습기에 넣고 가동시킬 때 사용방법에 따라 평균 크기 30-80nm 정도의 범위 내의 입자가 발생됨을 확인하였으며 Figure 2의 전자현미경 분석 사진은 발생하는 입자가 고체 입자이며 크기가 나노미터 정도임을 보여주고 있다.

III. 맺는 말

물을 가습기로 분무하면 보통은 마이크로미터 크기의 물방울 에어로졸이 발생한다. 가습기의 분무 성능에 따라 만들어지는 물방울의 양은 달라지겠지만 크기의 분포는 대부분 비슷하다. 이 물방울은 공기 중 비행거리에 따라 매우 빠르게 증발하여 수증기로 변한다. 만일 어떤 화학물질이 물 속에 녹아 있다면 물이 증발함에 따라 화학물질이 석출되게 된다. 본 연구에서 측정된 가습기살균제 또한 물이 증발함에 따라 구성성분이 고체 입자형태로 재구성되었을 것이라고 생각된다. 가습기에서 물이 분무되는 모습을 잘 관찰해 보면 이러한 현상을 볼 수 있다. 분출구 가까운 곳에서는 큰 물방울도 튀고 또 뿌연 연무가 보이지만, 멀리 떨어진다면 아무것도 보이지 않게 된다. 연무는 빛의 산란시킬 수 있는 크기가 큰 입자일 때 나타나는 현상

이며, 이 입자들이 비행함에 따라 증발하여 물방울이 없어지게 되므로 투명해 진다.

입자는 그 크기에 따라 호흡기 중 침착되는 부위와 정도가 다르다. 본 연구에서 밝혀진 발생 입자의 평균 크기는 약 30-80nm 정도인 것을 감안하면 30-60% 정도의 입자가 흡입되어 호흡기 내에 침착될 것으로 예상된다^[1]. 입자의 크기가 작아질수록 호흡기 내 침착률은 높아진다. 또한, 흡입된 입자 중 약 20-40% 정도가 폐포에 전달되어 침착되고, 약 7-12% 정도는 말단 세기관지 침착될 것으로 예상되며 이 또한 입자의 크기가 작아질수록 증가한다.

본 연구 결과를 종합하면 가습기를 통하여 살균제 입자 에어로졸이 생성되고, 생성 에어로졸은 많은 양이 호흡기 내는 물론 폐내 심부까지 잘 침착될 것으로 예측된다. 따라서 가습기에 사용되는 살균제는 흡입루트를 통한 흡입안전성 확보가 반드시 필요할 것으로 사료된다.

IV. 참고문헌

1. William C. Hinds, Aerosol Technology, 1999

Current status of selected infectious diseases

1. Influenza, Republic of Korea, weeks ending November 5, 2011 (45th Week)

- 2011년도 제45주 인플루엔자의사환자 비율은 외래환자 1,000명당 2.9명으로 지난주보다 감소하였으며 유행판단기준(3.8/1,000명)보다 낮은 수준임
- 2011-2012절기 들어 총 15주(A/H3N2형 15주)의 인플루엔자바이러스가 확인됨

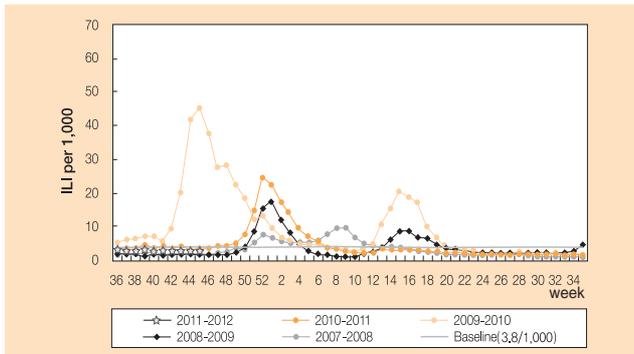


Figure 1. The weekly proportion of influenza-like illness visits per 1,000 patients, 2007-2008 season - 2011-2012 season

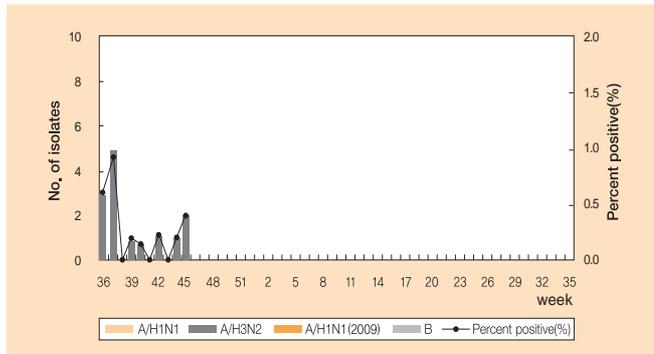


Figure 2. The number of influenza virus isolates, 2011-2012 season

2. Scrub typhus, Republic of Korea, weeks ending October 29, 2011 (44th Week)

- 찰갸무시증은 주로 가을(10-2월)에 유행하는 양상을 보이며, 2011년 44주에 947명의 환자가 보고되었고, 이는 이전 5년간 평균 보다 낮은 수준임
- 2011년 1주부터 44주까지 신고된 찰갸무시증 환자는 1,784명으로 작년 동기간 대비(1,438명) 24.1% 증가하였음. 성별로는 남자(667명, 37.4%)보다 여자(1,117명, 62.6%)가 높았으며, 연령대는 50대 이상이 전체의 79.7%로 높은 발생을 보임

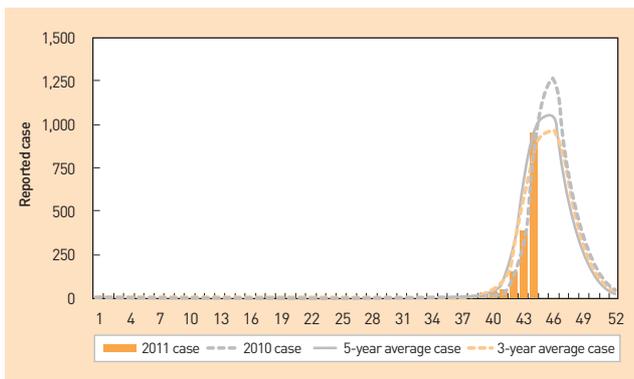


Figure 3. Weekly reported case of Scrub typhus

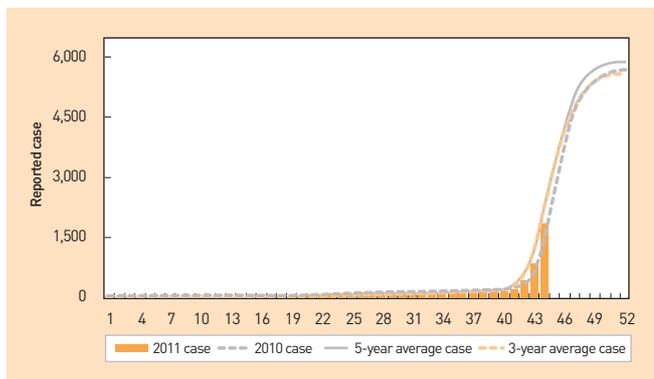


Figure 4. Cumulative case of Scrub typhus

3. Leptospirosis & HFRS, Republic of Korea, weeks ending October 29, 2011 (44th Week)

- 2011년도 제44주 렙토스피라증(Leptospirosis) 환자는 4명이 보고되었고, 금년 발생 누계는 31명으로 작년 동기간 대비(44명) 29.5% 감소하였음
- 신증후군출혈열(HFRS) 환자는 41명이 보고되었고, 금년 발생 누계는 226명으로 작년 동기간 대비(254명) 11.0% 감소하였음

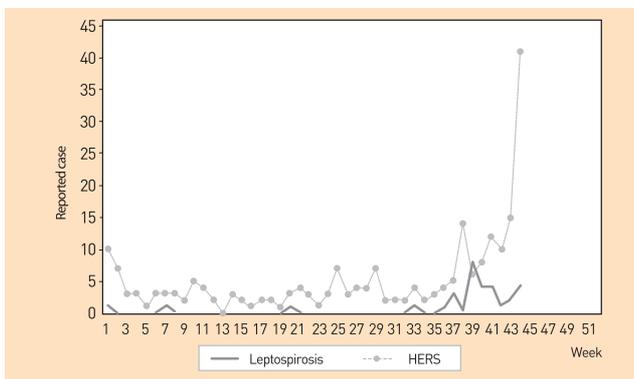


Figure 1. The weekly reported Leptospirosis & HFRS cases through National Notifiable Disease Surveillance System

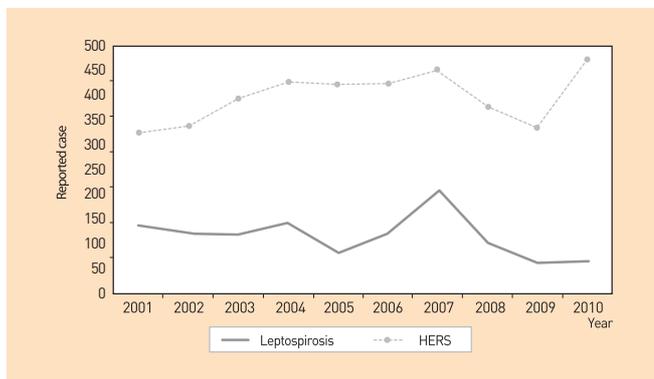


Figure 2. Cumulative reported Leptospirosis & HFRS cases through National Notifiable Disease Surveillance System

Table 1. Provisional cases of reported notifiable diseases-Republic of Korea, week ending October29, 2011 (44th Week)*

unit: reported case[†]

Disease [‡]	Current week	Cum, 2011	5-year weekly average [§]	Total cases reported for previous years					Imported cases of current week : Country (reported case)
				2010	2009	2008	2007	2006	
Cholera	-	2	-	8	-	5	7	5	
Typhoid fever	3	134	2	133	168	188	223	200	
Paratyphoid fever	-	52	1	55	36	44	45	50	
Shigellosis	1	160	4	228	180	209	131	389	
EHEC	2	69	1	56	62	58	41	37	
Viral hepatitis A [¶]	27	5,292	-	-	-	-	-	-	
Pertussis	1	64	1	27	66	9	14	17	
Tetanus	1	16	-	14	17	16	8	10	
Measles	1	61	-	114	17	2	194	28	
Mumps	124	5,102	91	6,094	6,399	4,542	4,557	2,089	
Rubella	-	47	-	43	36	30	35	18	
Viral hepatitis B ^{**}	25	1,448	-	-	-	-	-	-	
Japanese encephalitis	-	3	1	26	6	6	7	-	
Varicella	422	28,330	307	24,400	25,197	22,849	20,284	11,027	
Malaria	9	829	18	1,772	1,345	1,052	2,227	2,051	
Scarlet fever	8	406	2	106	127	151	146	108	
Meningococcal meningitis	1	7	-	12	3	1	4	11	
Legionellosis	-	27	-	30	24	21	19	20	
<i>Vibrio vulnificus</i> sepsis	1	50	1	73	24	49	59	88	
Murine typhus	-	21	7	54	29	87	61	73	
Scrub typhus	947	1,784	796	5,671	4,995	6,057	6,022	6,480	
Leptospirosis	4	31	10	66	62	100	208	119	
Brucellosis	-	21	1	31	24	58	101	215	
Rabies	-	2	-	-	-	-	-	-	
HFRS	41	226	30	473	334	375	450	422	
Syphilis [¶]	21	811	-	-	-	-	-	-	
CJD/vCJD [¶]	1	25	-	-	-	-	-	-	
Dengue fever	1	65	1	125	59	51	97	35	Indonesia(1)
Botulism	-	1	-	-	1	-	-	1	
Q fever	-	7	-	13	14	19	12	6	
Lyme Borreliosis	-	2	-	-	-	-	-	-	
West Nile fever [¶]	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tuberculosis	683	35,004	691	36,305	35,845	34,157	34,710	35,361	
HIV/AIDS	19	698	14	773	768	797	740	749	

-: No reported cases. Cum: Cumulative counts of the year from 1st week to current week.

EHEC: Enterohemorrhagic Escherichia coli. HFRS: Hemorrhagic fever with renal syndrome.

CJD/vCJD: Creutzfeldt-Jacob Disease/variant Creutzfeldt-Jacob Disease.

* Incidence data for reporting year 2011 is provisional, whereas data for 2006, 2007, 2008, 2009 and 2010 are finalized.

† Reported cases contain all case classifications (Confirmed, Suspected, Asymptomatic carrier) of the disease, respectively.

‡ Excluding Hansen's disease, diseases reported through the Sentinel Surveillance System(Data for Sentinel Surveillance System are available in Table III), and diseases no case reported(Diphtheria, Poliomyelitis, Epidemic typhus, Anthrax, Plague, Yellow fever, Smallpox, Severe Acute Respiratory Syndrome, Avian influenza infection and humans, Novel Influenza, Tularemia, Tick-borne Encephalitis, Viral hemorrhagic fever, Melioidosis, Chikungunya fever, and Newly emerging infectious disease syndrome).

§ Calculated by summing the incidence counts for the current week, the 2 weeks preceding the current week, and the 2 weeks following the current week, for a total of 5 preceding years.

¶ HIV/AIDS is infected cases but not diseased cases.

‡ Surveillance system for Viral hepatitis A, Viral hepatitis B, Syphilis, CJD/vCJD, West Nile fever was altered from Sentinel Surveillance System to National Infectious Disease Surveillance System as of December 30, 2010.

** Viral hepatitis B comprises acute Viral hepatitis B, HBsAg positive maternity, Perinatal hepatitis B virus infection.

Table 2. Provisional cases of selected notifiable diseases, Republic of Korea, weeks ending October 29, 2011 (44th Week)*

unit: reported case†

Reporting area	Cholera		Typhoid fever		Paratyphoid fever		Shigellosis		Enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i>		Viral hepatitis A†		Pertussis		Tetanus				
	Current week	Cum. 2011	Current week	Cum. 5-year average‡	Current week	Cum. 2011	Current week	Cum. 5-year average‡	Current week	Cum. 2011	Current week	Cum. 5-year average‡	Current week	Cum. 2011	Current week	Cum. 2011			
Total	-	2	4	132	161	52	38	4	159	67	43	33	5,265	1	63	21	15	10	
Seoul	-	2	1	28	23	-	9	11	38	17	8	9	1,001	1	16	4	-	2	1
Busan	-	-	-	9	17	-	4	3	10	15	1	1	241	-	2	-	-	1	1
Daegu	-	-	-	4	10	-	1	1	5	27	6	1	44	-	-	-	-	1	1
Incheon	-	-	-	2	6	-	4	3	8	9	3	2	938	-	8	3	-	-	-
Gwangju	-	-	-	-	3	-	2	2	5	6	4	7	167	-	2	1	-	-	-
Daejeon	-	-	-	1	6	-	2	-	3	3	2	1	140	-	1	-	-	-	1
Ulsan	-	-	-	6	4	-	-	-	3	5	4	1	56	-	-	-	-	-	-
Gyeonggi	-	-	1	24	25	11	9	28	26	10	7	13	1,710	-	11	7	-	1	2
Gangwon	-	-	1	4	5	-	1	1	2	-	-	1	210	-	2	1	-	-	-
Chungbuk	-	-	-	3	4	-	3	1	4	3	1	1	157	-	1	-	-	-	1
Chungnam	-	-	-	4	5	-	3	1	15	6	2	1	151	-	12	2	-	3	-
Jeonbuk	-	-	-	1	6	-	4	1	6	-	1	1	178	-	1	-	-	-	-
Jeonnam	-	-	-	6	5	-	1	1	22	11	4	3	99	-	4	1	-	-	1
Gyeongbuk	-	-	-	10	9	-	3	2	3	7	3	2	65	-	3	-	-	2	1
Gyeongnam	-	-	1	29	31	-	5	2	18	13	2	3	91	-	-	1	-	5	1
Jeju	-	-	-	1	2	-	-	1	3	-	1	3	17	-	-	1	-	-	-

-: No reported cases. Cum: Cumulative counts of the year from 1st week to current week.

* Incidence data for reporting years 2010, 2011 are provisional, whereas data for 2005, 2006, 2007, 2008 and 2009 are finalized.

† Reported cases contain all case classifications (Confirmed, Suspected, Asymptomatic carrier) of the disease, respectively.

‡ Calculated by averaging the cumulative counts from 1st week to current week, for a total of 5 preceding years.

§ Surveillance system for Viral hepatitis A was altered from Sentinel Surveillance System to National Infectious Disease Surveillance System as of December 30, 2010.

Table 2. Provisional cases of selected notifiable diseases, Republic of Korea, weeks ending October 29, 2011 (44th Week)*

Reporting area	Measles			Mumps			Rubella			Viral hepatitis B [†]			Japanese encephalitis			Varicella			Malaria			Scarlet fever			
	Current week	Cum. 2011	Cum. 5-year average [‡]	Current week	Cum. 2011	Cum. 5-year average [‡]	Current week	Cum. 2011	Cum. 5-year average [‡]	Current week	Cum. 2011	Cum. 5-year average [‡]	Current week	Cum. 2011	Cum. 5-year average [‡]	Current week	Cum. 2011	Cum. 5-year average [‡]	Current week	Cum. 2011	Cum. 5-year average [‡]	Current week	Cum. 2011	Cum. 5-year average [‡]	
Total	2	61	70	99	4,977	3,843	1	47	31	35	1,422	-	1	3	6	467	27,892	15,479	6	644	1,632	12	398	100	
Seoul	-	4	25	24	587	460	-	5	5	7	130	-	-	-	1	68	2,478	1,323	1	88	225	2	52	14	
Busan	-	3	1	5	396	214	-	14	2	10	267	-	-	1	-	19	3,148	1,755	-	25	39	1	40	17	
Daegu	1	2	1	3	226	615	-	2	3	-	117	-	-	-	-	42	2,611	1,334	-	15	24	-	46	7	
Incheon	-	6	26	9	625	575	1	3	3	-	77	-	-	-	-	46	2,750	1,240	2	108	296	-	25	17	
Gwangju	-	-	1	1	44	83	-	-	1	6	95	-	-	-	-	17	828	265	-	5	10	4	35	5	
Daejeon	-	1	-	9	206	62	-	-	-	-	21	-	1	1	-	2	411	342	-	9	16	-	2	2	
Ulsan	-	1	-	5	461	123	-	2	1	-	50	-	-	-	-	11	886	747	-	7	14	-	7	1	
Gyeonggi	1	8	7	28	1,183	1,043	-	9	5	5	184	-	-	-	2	130	6,403	3,671	2	291	733	2	49	11	
Gangwon	-	1	1	-	92	126	-	3	-	1	107	-	-	-	1	20	1,903	1,756	-	22	137	-	3	2	
Chungbuk	-	-	-	2	156	151	-	-	1	-	78	-	-	-	-	14	1,082	451	-	11	21	-	2	-	
Chungnam	-	-	1	-	133	79	-	1	1	-	23	-	-	1	-	12	883	236	-	11	20	-	30	1	
Jeonbuk	-	1	1	3	82	37	-	3	2	-	40	-	-	-	-	9	413	345	-	12	21	3	64	6	
Jeonnam	-	2	1	-	85	50	-	-	2	-	27	-	-	-	-	20	862	417	-	11	18	-	4	-	
Gyeongbuk	-	1	1	2	120	120	-	1	2	1	31	-	-	-	1	14	856	644	1	12	26	-	11	6	
Gyeongnam	-	31	1	7	340	60	-	3	2	4	140	-	-	-	1	38	1,698	406	-	13	28	-	28	11	
Jeju	-	-	3	1	241	45	-	1	1	1	35	-	-	-	-	5	680	547	-	4	4	-	-	-	
unknown	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

unit: reported case[†]

-: No reported cases. Cum: Cumulative counts of the year from 1st week to current week.

* Incidence data for reporting years 2010, 2011 are provisional, whereas data for 2005, 2006, 2007, 2008 and 2009 are finalized.

† Reported cases contain all case classifications (Confirmed, Suspected, Asymptomatic carrier) of the disease, respectively.

‡ Calculated by averaging the cumulative counts from 1st week to current week, for a total of 5 preceding years.

§ Surveillance system for Viral hepatitis A was altered from Sentinel Surveillance System to National Infectious Disease Surveillance System as of December 30, 2010.

Table 2. Provisional cases of selected notifiable diseases, Republic of Korea, weeks ending October 29, 2011 (44th Week)*

unit: reported case†

Reporting area	Meningococcal meningitis		Legionellosis		<i>Vibrio vulnificus</i> sepsis		Murine typhus		Scrub typhus		Leptospirosis		Brucellosis		Rabies				
	Current week	Cum. 2011	Current week	Cum. 5-year average [‡]	Current week	Cum. 5-year average [‡]	Current week	Cum. 2011	Current week	Cum. 5-year average [‡]	Current week	Cum. 2011	Current week	Cum. 2011	Current week	Cum. 2011			
Total	-	6	-	17	1	50	2	21	30	382	832	2	27	58	-	21	75	-	2
Seoul	-	1	-	7	1	6	-	3	3	12	25	-	1	4	-	1	1	-	1
Busan	-	-	-	6	-	6	-	3	2	17	53	-	1	1	-	-	-	-	-
Daegu	-	-	-	1	-	-	-	-	-	17	26	-	-	1	-	1	2	-	-
Incheon	-	-	-	1	-	3	-	2	2	5	14	-	1	1	-	-	1	-	-
Gwangju	-	-	-	-	-	2	-	-	-	17	26	-	-	2	-	-	-	-	-
Daejeon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	31	-	-	1	-	-	1	-	-
Ulsan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	35	54	-	1	-	-	1	1	-	-
Gyeonggi	-	2	-	5	4	11	-	5	4	31	95	-	10	9	-	2	4	-	-
Gangwon	-	-	-	7	1	-	-	-	1	4	9	-	2	3	-	3	3	-	-
Chungbuk	-	-	-	2	-	1	-	3	3	19	41	1	5	4	-	3	6	-	1
Chungnam	-	3	-	1	1	3	-	3	1	59	111	1	4	4	-	3	7	-	-
Jeonbuk	-	-	-	1	-	2	-	-	8	49	114	-	-	6	-	2	9	-	-
Jeonnam	-	-	-	-	-	7	-	-	1	39	88	-	-	9	-	-	6	-	-
Gyeongbuk	-	-	-	3	-	-	-	2	3	21	41	-	1	9	-	4	22	-	-
Gyeongnam	-	-	-	1	1	9	-	-	2	43	100	-	1	4	-	-	11	-	-
Jeju	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	-	-	-	-	1	1	-	-

-: No reported cases. Cum: Cumulative counts of the year from 1st week to current week.

* Incidence data for reporting years 2010, 2011 are provisional, whereas data for 2005, 2006, 2007, 2008 and 2009 are finalized.

† Reported cases contain all case classifications (Confirmed, Suspected, Asymptomatic carrier) of the disease, respectively.

‡ Calculated by averaging the cumulative counts from 1st week to current week, for a total of 5 preceding years.

Table 2. Provisional cases of selected notifiable diseases, Republic of Korea, weeks ending October 29, 2011 (44th Week)*

unit: reported case[†]

Reporting area	Hemorrhagic fever with renal syndrome			Syphilis [‡]			CJD/vCJD [§]			Dengue fever			Q fever			Tuberculosis		
	Current week	Cum. 2011	Cum. 5-year average [§]	Current week	Cum. 2011	Cum. 5-year average [§]	Current week	Cum. 2011	Cum. 5-year average [§]	Current week	Cum. 2011	Cum. 5-year average [§]	Current week	Cum. 2011	Cum. 5-year average [§]	Current week	Cum. 2011	Cum. 5-year average [§]
Total	16	190	178	16	790	-	24	-	63	1	64	63	7	7	10	923	34,329	29,704
Seoul	1	13	14	3	132	-	6	-	20	1	22	20	-	-	1	282	8,890	7,911
Busan	1	7	4	1	87	-	-	-	7	-	7	5	-	-	-	63	3,144	2,997
Daegu	-	-	1	-	14	-	4	-	3	-	3	5	-	-	2	71	2,509	1,817
Incheon	-	11	8	1	105	-	2	-	3	-	3	5	-	-	1	40	1,617	1,240
Gwangju	-	2	5	-	38	-	1	-	-	-	-	1	-	1	-	29	1,111	855
Daejeon	-	2	3	-	13	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	33	1,070	922
Ulsan	1	1	1	-	6	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	16	802	632
Gyeonggi	1	53	37	4	158	-	7	-	13	-	13	13	-	-	3	170	5,952	4,452
Gangwon	-	7	15	-	27	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	21	1,223	1,294
Chungbuk	-	12	12	1	20	-	-	-	1	-	1	1	-	-	1	31	816	671
Chungnam	4	22	17	-	13	-	1	-	2	-	2	2	3	3	1	26	903	1,069
Jeonbuk	2	17	22	-	23	-	1	-	1	-	1	3	-	-	-	28	1,159	1,236
Jeonnam	-	8	12	1	29	-	1	-	2	-	2	-	-	-	-	23	1,066	1,030
Gyeongbuk	4	27	17	-	23	-	-	-	1	-	1	2	1	1	-	34	1,743	1,349
Gyeongnam	2	8	10	2	52	-	-	-	6	-	6	3	1	1	1	46	1,958	1,927
Jeju	-	-	-	3	50	-	1	-	1	-	1	1	1	1	-	10	366	302

-: No reported cases. Cum: Cumulative counts of the year from 1st week to current week.

* Incidence data for reporting years 2010, 2011 are provisional, whereas data for 2005, 2006, 2007, 2008 and 2009 are finalized.

† Reported cases contain all case classifications (Confirmed, Suspected, Asymptomatic carrier) of the disease, respectively.

‡ Calculated by averaging the cumulative counts from 1st week to current week, for a total of 5 preceding years.

§ Surveillance system for Syphilis, CJD/vCJD was altered from Sentinel Surveillance System to National Infectious Disease Surveillance System as of December 30, 2010.

Table 3. Provisional cases of reported sentinel surveillance disease, Republic of Korea, weeks ending October 29, 2011(44th Week)

unit: case+ / sentinel

	Viral hepatitis			Sexually Transmitted Diseases											
	Hepatitis C			Gonorrhea			Chlamydia			Genital herpes			Condyloma acuminata		
	Current week	Cum. 2011	Cum. 5 year average [§]	Current week	Cum. 2011	Cum. 5 year average [§]	Current week	Cum. 2011	Cum. 5 year average [§]	Current week	Cum. 2011	Cum. 5 year average [§]	Current week	Cum. 2011	Cum. 5 year average [§]
Total	2,6	35,0	32,4	2,0	9,9	13,2	2,2	17,6	22,8	2,3	16,2	17,6	2,3	10,7	8,9

unit: case per 1,000 outpatients

Hand, Foot and Mouth Disease(HFMD)		
Current week	Cum. 2011	Cum. 2010
0,6	8,8	4,1

-: No reported cases. Cum: Cumulative counts of the year from 1st week to current week.

* Above data for reporting years 2010 and 2011 are provisional.

† Reported cases contain all case classifications (Confirmed, Suspected, Asymptomatic carrier) of the disease, respectively.

§ Calculated by averaging the cumulative counts from 1st week to current week, for a total of 5 preceding years.

주요통계 이해하기

〈Table 1〉은 주요 법정감염병의 지난 5년간 발생과 해당 주의 발생 현황을 비교한 표로, 「Current week」는 해당 주의 보고 건수를 나타내며, 「Cum. 2011」은 2011년 1주부터 해당 주까지의 누계 건수, 그리고 「5-year weekly average」는 지난 5년(2006-2010년)의 해당 주의 보고 건수와 이전 2주, 이후 2주 동안의 보고 건수(총 25주) 평균으로 계산된다. 그러므로 「Current week」와 「5-year weekly average」에서의 보고 건수를 비교하면 주 단위로 해당 시점에서의 보고 수준을 예년의 보고 수준과 비교해 볼 수 있다. 「Total cases reported for previous years」는 지난 5년간 해당 감염병의 보고 총수를 나타내는 확정 통계이며 연도별 보고 건수 현황을 비교해 볼 수 있다.

예) 2011년 12주의 「5-year weekly average(5년간 주 평균)」는 2006년부터 2010년의 10주부터 14주까지의 보고 건수를 총 25주로 나눈 값으로 구해진다.

$$* \text{5-year weekly average(5년 주 평균)} = (X_1 + X_2 + \dots + X_{25}) / 25$$

	10주	11주	12주	13주	14주
2010년			해당 주		
2009년	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅
2008년	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀
2007년	X ₁₁	X ₁₂	X ₁₃	X ₁₄	X ₁₅
2006년	X ₁₆	X ₁₇	X ₁₈	X ₁₉	X ₂₀
2005년	X ₂₁	X ₂₂	X ₂₃	X ₂₄	X ₂₅

〈Table 2〉는 16개 시·도 별로 구분한 법정감염병보고 현황을 보여 주고 있으며, 각 감염병별로 「Cum. 5-year average」와 「Cum. 2011」을 비교해 보면 최근까지의 누적 보고 건수에 대한 이전 5년 동안 해당 주까지의 평균 보고 건수와의 비교가 가능하다. 「Cum. 5-year average」는 지난 5년(2006-2010년) 동안의 동기간 보고 누계 평균으로 계산된다.

〈Table 3〉은 주요 표본감시대상 감염병에 대한 보고 현황을 보여주는데, 표본감시 대상 감염병 통계산출 단위인 case/total outpatient(환자분율)은 수족구병환자수를 전체 외래방문환자수로 나눈 값으로 계산되며, 「Cum. 2011」과 「Cum. 2010」은 각각 2011년과 2010년 1주부터 해당 주까지 누계 건수에 대한 환자분율로 계산된다.

〈Table 3〉은 표본감시감염병들의 최근 발생 양상을 신속하게 파악하는데 도움이 된다.



주간건강과 질병

www.cdc.go.kr/phwr

2011년 11월 11일 제4권 / 제45호 / ISSN:2005-811X

PUBLIC HEALTH WEEKLY REPORT, KCDC

주간건강과질병은 질병관리본부가 보유한 각종 감시 및 조사사업, 연구자료에 대한 종합, 분석을 통하여 근거에 기반한 질병과 건강 관련 정보를 제공하고자 최선을 다하고 있습니다.

주간건강과질병에서 제공되는 감염병통계는 감염병예방법에 의거하여 국가감염병감시체계를 통해 신고된 자료를 기초로 집계된 것이며, 당해년도 자료는 의사환자 단계에서 신고된 후 확진결과가 나오거나 다른 병으로 확인되는 경우 수정되므로 변동 가능한 잠정 통계입니다.

동 간행물은 인터넷(<http://www.cdc.go.kr/phwr>)에 주간단위로 게시되며 이메일을 통해 정기적인 구독을 원하시는 분은 phwr@korea.kr로 신청하여 주시기 바랍니다.

주간건강과질병에 대하여 궁금하신 사항은 phwr@korea.kr로 문의하여 주시기 바랍니다.

창 간 : 2008년 4월 4일

발 행 : 2011년 11월 11일

발 행 인 : 전병율

편 집 인 : 조명찬, 권준욱, 이덕형, 성원근, 이주실, 한복기

편집위원 : 강 춘, 김성수, 김성순, 김영택, 문진웅, 박미선, 박선희, 박 옥, 박현영, 박해경, 배근량, 송지현, 윤승기, 이종영, 이영선, 정홍수, 김귀향, 김남희, 조미은

편 집 : 질병관리본부 감염병관리센터 감염병감시과

충북 청원군 강외면 오송생명 2로 187 오송보건의료행정타운 (우)363-951

Tel. (043)719-7164, 7173 Fax. (043)719-7189 <http://www.cdc.go.kr/phwr>

발간등록번호 : 11-1351159-000002-03