

콜레라 症

(Asiatic Cholera)

國 立 保 健 院

— 調查研究部長 李

鍾

承 —

콜레라症

콜레라症(Asiatic cholera)은 *Vibrio cholerae*(*Vibrio comma*)에 의하여 일어나는 많은 生命을 앓아간 急性泄瀉性 疾患으로 우리나라에서는 前에는 霍亂, 怪疾 등으로 불리워 오다가 現在는 Typhoid fever를 장질부사(腸疾扶斯)라 하는것과 같이 호열자(虎列刺)라고 옳지않게 부르는 사람도 있다.

이病은 紀元前 5世紀에 Athens에서 이와 恰似한 症狀의 疾患이 있었다하였고 比較的 確實視되는 것은 15世紀에 이르러 1438년에 Ahmed shad 軍隊를 휩쓴것이라 하겠고 中國史記에 依하면 1669年 印度에서 中國으로 侵入한것이 Cholera라고 믿어진다. Cholera는 원래 印度 Bengal 地方에서 Endemic으로 存在하던서 機會있는대로 隣接國 또는 遠隔地까지 波及되는 것으로서 여러차례 Pandemic을 이루었다. 即 第1次の Pandemic은 1817년에 印度에서 始作되어 陸路로 中國으로 波及되었다. 1819年 Ceylon, 1820

년에 東 Africa, 1821년에 Philippines, 中國, 韓國, 日本等地를 휩쓸어 韓國에서는 平壤에서 10萬名の 死亡者를 냈다고한다. 第2次가 1829年, 第3次가 1852年, 第4次가 1863年. 第5次가 1881년에 始作되어 Mecca의 巡禮者가 歸國하는 岫마다 묻혀 갔다. 第6次가 1893년에 始作되어 1910년에 終熄되었다. 韓國에서의 發生은 다음表와 같다. 韓國에서는 1899年 9月(光武 3年)에 처음으로 Cholera 豫防規則이 制定되었고 Cholera라는 名稱이 쓰였다.

年度	摘 要
1821	中國東北地方서 8월에 平壤侵入
1822	4-7月 京師, 黃海, 全羅 8月 咸鏡 死者 10,500餘
1833	5月
1835	5月
1859	9月
1862	7月
1867	5月
1879	6月-7月 日本서 釜山
1886	6月
1895	平安道만 死者 6萬
1902	死者 1萬
1906	患者 198

1907	9月 全國 患者 376 死者 191
1909	8月下旬 新義州→서울, 仁川等 10月15日까지 患者 1765 死者 1311
1910	患者 486 死者 382
1919	患者 10515 死者 11533
1920	患者 10515 死者 11533
1921	" 1 " 1
1922	" 40 " 23
1925	" 6 " 5
1929	" 18 " 15
1932	" 70 " 38
1937	" 1 " 1
1938	" 50 " 32
1946	" 15644 " 10181
1947	" 12 " 6
1963	" 493 " 43

El-tor Cholera

El-Tor Vibrio는 1906年 Sinai 半島의 El-Tor 檢疫所에서 泄瀉를 하는 巡禮者인 患者에서 分離된 菌이며 사람에게 泄瀉를 일으키며 抗原性이나 形態는 區別할 수 없으며 溶血性을 가지며 其間 Celebes 島에 局限하여 1937~38, 1939-40, 1944, 1957~59년에 流行을 보였다. 疫學的, 臨床的 또는 病理學的所見은 Asiatic Cholera와 區別할 수 없으나 一般的으로 그 Symptom이 輕하고 Endemic이라 하여, de Moor는 Paracholera라고 命名할것을 提案하여 1962年 3月 Manila에서 Asiatic Cholera와 同等하게 取扱하기로 決定될때까지는 이 이름으로 불리워 왔으며 이 El-Tor Cholera는 Celebes에서는 年中 散發的으로 發生

하고 있었으나 1960年 1월에 Makassar에서 始作하여 Indonesia 全國을 휩쓸고 同年 5月에는 Makassar에서 온 旅行者에 의하여 Java에 搬入되었고 6月에는 Djakarta, 7月에는 Sarawak, 8月에는 Maccao 中共 Hongkong에 9月에는 Philippines의 Luaon 島에 侵入하고 12月에는 Mindanao 島까지 퍼졌다. Felsenfeld(1963)에 依하면 Sarawak에서는 患者 582名中 死亡者 79名(17%), Hongkong에서는 患者 72名中 死亡者 15名(20.8%)였고 中共에서는 患者 284名中 死亡者 28名(10%), Philippines에서는 1961年 9月부터 1962年 4月1日까지 사이에 患者 約 15,000名中 死亡者 約 2,005名(13%)이었다. 1962년에는 臺灣에 侵入하였고 Philippines에서는 年中 終熄을 보지 못했고 드디어 1963年 9月 15日 釜山에서 韓國에 侵入된것이 發見되었다. 이 流行에서 終熄을 본 1963年 11月 6日까지 사이에 總患者數 1076名에 死亡者 68名(6.31%)였고 그 內譯을 보면 眞性 493名에 死亡者 43名(8.92%), 類似患者 583名에 死亡者 25名(4.28%)이다. 保菌者는 檢査總數 125,923名에서 564名(0.44%)이었다. 이 El-Tor Cholera는 國際衛生規約에서 要檢疫疾患으로 取扱되지 않았으나 前記한 1962年 3月 Manila에서 開催된 WHO會議에서 討議한 結

果 Cholera 症과 同等하게 取扱하기로 되었고 그 豫防對策 및 治療等 Cholera 症과 差異를 들 理由가없다. 現在는 Cholera 症은 Classical Cholera 라 불려 El-Tor Cholera 와 區別하여 부를 따름이다.

Bacteriology

Pouchet 는 1849年에 Cholera 患者 大便에서 처음으로 Cholera Vibrio를 보았다고 記錄하였으나 Cholera Vibrio를 分離培養 하는데 成功한것은 1883年에 Robert Koch였다. Koch 는 純粹分離된 Cholera 菌으로 Guinea Pig(목멱트)를 使用해서 病原性を 究明하였으나 여기에 反對한 生理學教授 Von Pettenkofer 는 自己 自身이 Koch 가 分離한 菌을 먹고 輕한 설사와 설사변에 繁殖한 菌이 無數히 排出됨을 알았고 또 그의 教室員인 Emmerich 는 菌服用 7時間後에 심한 설사를 하였으나 죽지는 않아 人體實驗으로써 Koch 의 主張을 確固히 해준 Episode 도 있다. 이 菌은 Pseudomonadaceae Family, Spirillae tribe, Vibrio genus 에 屬하며 Banana 또는 Comma形이고 $1.5\sim 3\mu \times 0.4\sim 0.6\mu$ 의 크기를 가져 一端에 한개의 鞭毛를 가지고 細菌中에서는 가장 빠른 運動을 하는 菌이다. 그 形態는 人工培地에 繼代培養하므로써 變形을 일으키기 쉽다. 普通培地에서도 잘 發育하고 Nutrient agar media 에서

는 매우 扁平하고 透明한 特徵있는 Colony 를 形成한다. 37°C 에서 잘 자라나 $16^{\circ}\text{C}\sim 42^{\circ}\text{C}$ 에서 發育할수 있고 發育할 수 있는 PH range 는 6.4~9.6으로서 강한 Alkali 性培地에서 發育하는 性質을 選擇分離 培地에 利用된다. 이 Vibrio 屬에는 50餘種의 많은 菌種이 있으며 그중 Epidemic 을 일으키는 것으로 알려진것은 V. Cholerae 와 El-Tor Vibrio (V. Cholerae, El-Tor biotype) 뿐이다. 勿論 其他 Vibrio 가 사람의 설사에 原因이 된것으로 보고된 例도있다. 이 菌은 여러가지 Carbohydrates 를 分解해서 酸을 產生하나 gas 는 產生하지 않는다. Heiberg 는 糖分解性에 의하여 Vibrio Species 를 6個群으로 分類하였고 Cholera Vibrio 와 El-Tor Vibrio 는 Heiberg group I 에 屬한다. 우유를 凝固하지않고 응고혈청과 Gelatin 을 液化하여 이 液化性도 菌鑑別에 利用된다. Peptone 水 培養液에 농황산을 가하면 紅色을 나타낸다. 이것은 Tryptophane 을 分解하여 Indol 을 產生하는 同時에 Nitrite 를 形成하는 까닭이며 이것을 Cholera red reaction 이라하며 Cholera 菌 同定에 도움이된다. Classic Cholera Vibrio 와 El-Tor Vibrio 와 差異는 El-Tor Vibrio 는 溶血性이 있고 Cholera Vibrio 는 없는 것으로 區別되어 왔으나 El-Tor Vibrio 에도 非溶血性株가 分解되어 洪

定的인 鑑別點이 될 수 없다. Feeley 와 Pittman(1963)은 過去의 檢査법의 缺點을 指摘改善하여 同反應의 信憑性을 示唆하였다. 兩菌의 鑑別點으로서 여러가지 檢査법을 適用하고 있으나 어느한가지 方法으로써 決定할 수 있는 認定된 方法은 없다. 그중 Phage typing이 比較的 유력한 鑑別點으로 알려져 있다. Cholera 균은 物理化學의 影響에 대하여 비교적 弱하여 熱에는 56°C 30分, 80°C 5分간에 死滅하며 寒冷에는 비교적 強하여 -24.8°C의 自然環境에서 3~4時間 生存하며 培地內에서 凍結狀態로 두면 數個月 生存한다. 적당한 溶媒에 浮游하여 冷凍乾燥하면 적어도 數年間 原性質의 變化없이 生存한다. 특히 乾燥에 대해서는 弱하다. H₂SO₄ 나 HCl 에는 0.01% 용액에서 數秒간에 死滅하며 乳酸(Lactic acid)에 대해서는 더욱 弱하다. 其他影響에 대한 抵抗力은 Pollitzer(1959)에 의하여 詳細히 綜說되어 있다.

Vibrio genus는 鞭毛를 가진 다른 腸內細菌과 같이 O抗原과 H抗原을 가지고 있다. H抗原은 다른 Vibrio와 共通性이 있으므로 特異한 것이 못되며 O抗原만이 特異한 抗原으로 Gardner와 Venkatraman은 O抗原의 特異性으로 Vibrio genus를 6群으로 分類하였고 Cholera Vibrio 및 El-Tor Vibrio는 O-group I에 屬한다. Cholera Vibrio 및

El-Tor Vibrio는 Kabeshima(嵯島 1913, 1918)에 의하여 原型, 異型으로 分類되었고 그후 Nocebhi(1923)에 의하여 中間型이 添加되어 3型으로 區分되어 各型의 代表菌株의 이름을 따라서 現在는 각각 Inaba(稻葉, A/C) Hikogima(彦島, ABC) 및 Ogawa(小川, ABE)型으로 別리 呼稱되고 있다. (青木等 1961) 그러나 世界各學者間에 異論이 있으며 Kauffmann(1950)은 Inaba(A, C 또는 A 및 Ogawa A B C 또는 AB)의 2個型으로의 分類를 主張하고 Burrows(1946) 등은 抗原分析에 依하여 ABCDE의 5個 抗原의 構造로서 A, AB, AC, ABC의 4個의 Immunological type를 主張하고 있다. 아직도 O抗原分析은 研究할 餘地가 많으며 各學者의 論難은 研究에 使用한 菌株가 다른 것과 血清製造 및 吸收方法에 依한 差異로서 생긴 結果라고 보며 著者(1964)의 實驗에서도 이를 뒷받침할 成績을 얻었다. El-Tor Cholera 菌株도 Cholera 菌과 똑같은 抗原構造를 가진다. 이 抗原構造의 研究는 型分類인 學術의 一面에도 意義가 크거니와 Vaccine 製造用 菌主의 選擇 및 菌診斷用 血清 製造에도 重要한 意義를 가진다. 1946年 韓國流行菌株는 大部分이 Ogawa型이 었었고 流行말기에 數株의 Inaba株가 分離되었다. 1947年 慶南 山淸에서 發生한것은 全部 Inaba型이 었었고 昨年에 流行한

El-Tor Cholera 는 分離同定된것 8 19株中 Ogawa型 782株 Inaba型 37株 였으며 Inaba型 36株는 低溫培養에서 Ogawa型的 抗原성을 띠는 것이었다.

Pathogenesis & Symptomatology

이菌은 自然界에서는 사람만이 感受性이 있어 感染發病되는 것으로 알려져 있으며 다른 實驗動物에는 人工的으로 感染시킬 수는 있으나 사람에게 있어서와 같은 Pattern은 볼 수 없으며 적당한 實驗動物이 要求되고 있다. 이 菌은 사람의 입으로 侵入하여 Gastric acidity를 극복하여 Ileum에 到達하면 alkaline medium을 만나 굉장한 속도로 번식하여 感染이 成立된다. Incubation period는 짧은것은 數時間이며 대개 5日 以內타하여 國際衛生規約(International Sanitary Regulations)에도 檢疫期間을 5日로 定하였으나 10日이 넘는것도 報告되어 檢疫期間延長을 主張하는 傾向이 많다. 菌은 Intestinal lumen에서만 存在하고 深部組織까지 侵入하는 경우는 매우 드물며 患者의 血液에서 菌이 分離되는 일은 없다. 菌은 腸管內에서 繁殖하여 Autolysis를 일으켜 多量の toxin을 遊離하여 심한 Diarrhea를 數없이 계속하고 Vomiting도 하며 대변은 쌀뜨물 같고 대변과 吐物에는 多量の Vibrio를 含有한다. 이 Diarrhea는 Huber,

Philipps(1960) 등의 Sodium pump說에 依하면 正常狀態에서는 Plasma(Blood Vessel)와 腸管 사이의 細胞層을 通하여 Plasma의 水分과 電解質이 腸管으로 移行되었다가 이것들은 다시 Na^+ 가 Active Supporter의 역할을 해서 粘膜細胞層을 通하여 다시 Plasma로 移行되서 Balance를 이루는 것이다. Cholera症에 있어서는 Cholera Vibrio가 遊離한 物質(不明, 菌의 Endotoxin은 아니라함)에 依하여 이 "Sodium pump"의 役割이 阻害되어 水分과 電解質의 Plasma로의 再移行이 되지않아 一方的으로 Plasma의 水分 및 電解質이 腸管內로만 移行되는 故로 심한 Dehydration과 electrolyte의 loss가 생기게 된다고 한다. 即 一方的으로 손실되는 것은 H_2O , Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , 等으로 Plasma는 濃縮되어 혈액의 比重이 1.0533~1.0566 실험때는 1.064까지 上昇하며 7百萬이 넘는 Polycythemia가 오고 2萬에 달하는 Leukocytosis가 일어난다. 患者는 Acidosis를 일으키고 blood Pressure는 下降하고 Pulse는 wrist에서 감촉할 수 없으며 renal function은 完全히 장애가오며 Circulatory failure 및 Asthenia로 死亡한다.

Diagnosis

Epidemic 期間中에 있어서는 臨床的으로도 診斷할 수 있으나 散發的

으로 發生하는 Case 는 多少 困難할 것이다. 어느때고 間에 確實한 診斷은 Cholera Vibrio 를 分離하므로써 이루어진다. 鑑別診斷을 要하는 것은 Bacterial food poisoning 特히 staphylococcal 또는 staphylococcal food poisoning 과 混雜함에 依한 또 化學的 毒物에 依한 中毒症 일 것이다. Bacterial food poisoning 과의 鑑別은 後者が 原因食을 먹었던 個人이나 團體人員만에 限하고 續發되지 않으며 Diarrhea 보다 Vomiting 이 심하고 headache 들 同件하며 blood picture 에 變化가 없는것 等等으로 할 수 있으며 毒物 中毒도 關係된 個人에게만 限하고 계속되는 Diarrhea 가 아니고 1~2 次의 大量의 血便等を 排泄하는것 等等으로 鑑別할 수 있다. 오직 細菌學的 檢査로서만 決定的인 診斷을 내릴 수 있으며 이것은 가장 迅速하고 正確한 方法으로서 實施하여 患者 治療를 위하기보다는 防疫措置를 一刻이라도 速히 取하게하여 病的 蔓延을 阻止하는데 더 큰 意義가 있다. Epidemic 時는 Cholera 症과 비슷한 患者는 檢査를 始作하면서 細菌學的 診斷結果를 기다릴 必要없이 Cholera 患者로서 取扱하여 처지하면 비록 다른 原因으로 因한 설사환자일지라도 適當한 治療 方法을 講究한 것이 될 것이다.

細菌學的 診斷方法은 患者의 大便 또는 吐物을 Alkaline peptone 水

또는 其他 培菌培地에 培養(6~12시간)함과 同時에 鑑別 또는 選擇 平板培地에 分離培養(8~22時間)한다. 때로는 定型的인 환자대변으로써 직접 塗抹染色 및 運動性檢査를 한다. 分離培地上的 定型的인 Colony 를 따서 Cholera 多價血清(Inaba 型 血清+Ogawa 型 血清)으로 Slide Agglutination 을 하여 凝集하면 形態, 運動性檢査, Cholera red 反應을 하고 Peptone 水 培菌凝集反應(4時間)을 한후 血清의 凝集價까지 응집했으면 診斷을 내릴 수 있다. Epidemic 中에는 形態, 運動性, Colony 의 모양이 定型的이고 slide agglutination 에서 positive 이던 진단할 수 있다. 菌型은 Inaba 型, Ogawa 型, 吸收血清으로써 slide agglutination 을 하여 決定하며 Cholera Vibrio 와 El-Tor Vibrio 와의 鑑別은 Graig 의 溶血反應, Voges Proskauer 反應(Barritts 氏 變法), Phenol red 反應, Alkaline agglutination 및 Chicken cell Haemagglutination, Bacteriophage typing 等 으로 할 수 있다.

Treatment

Dehydration 및 Electrolyte loss에 對하여 Dehydration 및 Electrolyte 의 Supply 만 適當하게 하면 Mortality 를 0로 할 수 있다. 이것은 特히 早期부터 시작할수록 成果가 큰것이며 Copper Sulfate 法으로

Plasma 의 Protein concentration (Specific gravity)을 測定하여 isotonic saline 3,000 ml에 對하여 2%와 sodium bicarbonate 1000 ml의 比로 靜脈內로 주사한다. 每 3~6時間에 한번씩 比重을 測定하여 調節한다. 患者 1人當 10 liter 를 준비하는 것이 좋다고 한다.

Antibiotic 中 Streptomycin 은 1961年 Hongkong epidemic 때에 carrier 에 對하여 每時 1 gm 씩 8時間 經口 投與하여 2例를 除外하고 數時間內에 菌排出이 陰性化 되었다고 한다. Streptomycin 과 Chloramphenical 은 carrier state 를 短縮시키는데 使用하여 效果가 있었다고 하며 遠隔地에서 適當한 措置를 받을 때까지 간호하는 사람에게 Chemoprophylaxis 의 目的으로도 使用되기도 한다. USSR 에서는 벌써부터 Cholera 의 bacteriophage 를 Cholera 의 豫防 및 치료에 使用해 왔다. Sayamor(1963)는 Dacca (East Pakistan)에서 USSR 서 가져온 Phage 를 Intravenous 및 Oral 로 투여하여 치료 및 豫防에 特効를 보았다 하며 Intramuscular administration 이 정맥내 주사보다 副作用이 적다고 하였다.

Control measures

Asiatic cholera 는 印度의 Bengal 地方에 focus 를 두고 世界各地로 波

及되며 El-Tor Cholera 는 現在 東南亞일대에 年中 發生하며 우리나라에는 越冬을 憂慮하는 傾向이 있었으나 Cholera Vibrio 의 ecology 와 氣候關係로 보아서 韓國에서 Cholera 가 유행하기에는 너무나 어려운 일이며 外國에서 새로히 침입하지 않는한 發生은 없을것으로 보아 틀림은 없을 것이다. 外國으로부터의 침입을 막기 爲해서는 國際間의 情報交換과 국제위생규약의 正當한 改定 및 履行이 先行되어야 하겠고 國內적으로는 平常時에 環境衛生의 向上, 국민에 대한 모든 Mass media 를 통한 保健教育이 필요하고 Cholera 가 榮養不足과 관계가 있는 것으로 보아 國民榮養 向上에도 힘써야 하겠고 侵入憂慮가 있을때는 미리 豫防接種을 하는것이 賢策이라 하겠다. 流行의 豫防接種은 確實히 效果가 있을 것이며 危險이 있을때는 每 6個月에 1회씩 1 c.c 를 接種해야 한다. Vaccinc 改良의 研究도 進行되고 있다. 또한 各 檢疫所는 勿論이고 檢査機關을 整備하고 檢査技術要員을 確保, 教育하여 침입가능성이 있는 門戶에서 患者 乃至는 保菌者를 索出하여 國內蔓延을 阻止하여야 할것이다. 侵入했을때는 迅速하게 환자는 診斷 隔離하여 適當한 治療를 實施하고 接觸者를 검사하여 保菌者를 索出하는等 機敏한 防疫措置를 取하여야 할 것이다.