

Coxiella burnetii 補體結合抗體 檢査에 依한 京畿地域 젖소에 있어서의 Q熱에 對한 血清學的 調查研究

趙南仁 · 李容旭
서울대학교 保健大學院

Serological Study on Q Fever by Detection of Complement Fixation Antibodies to *Coxiella burnetii* in Dairy Cattle in Kyunggi Province, Korea

Nam In Jo and Yong Wook Lee
School of Public Health, Seoul National University

ABSTRACT

Regarding to Q fever which is one of the most important zoonoses in Food (Milk) Hygiene and in Environmental Public Health, a sero-epidemiological study was carried out to detect the complement fixation antibodies to *Coxiella burnetii* Nine Mile strain phase II antigen among the milking cows in Kyunggi Province. The results obtained were summarized as follows :

1. The overall prevalence of the CF antibodies to Q fever among 989 milking cows of 75 dairy farms in Kyunggi Province was revealed as high as 58.7% by the farms and 27.8% by the individual cows; with higher prevalence in Kyunggi Central and Kyunggi East regions than any other regions in the Province.
2. Anticomplementary reactions were appeared as 7.5% (74/989) and it ranged from 1.0% to 16.0% according to the regions investigated.
3. In the titration of the positively reacted sera, the figures of 16.7%, 37.5%, 29.8%, 9.5%, 2.9% and 3.6% at the serum dilutions of 1 : 10, 1 : 20, 1 : 40, 1 : 80, 1 : 160 and higher than 1 : 160, respectively.
4. It was recognized that the relatively higher cumulated frequency distribution of the CF antibodies was shown in the sera collected from the regions with higher prevalence of Q fever.
5. There was a high correlation between the prevalence of Q fever CF antibodies and the age which is usually equivalent to one year older than the calving history of the milking cows.

Keywords : Q Fever, *Coxiella burnetii*, complement fixation, antigen, antibody, anticomplementary reaction, Kyunggi province.

I. 緒 論

Q熱(Q fever)은 世界的인 發生分布를 보이는 急性 리케치아性 感染症의 1種이다. 濠洲에서 發見初期에는 “疑問熱(Query fever)”, 때로는 “屠畜場熱(abattoir fever)”라 불리기도 하였으며, 그 後에는 “발칸 인플루엔자(Balkan grippe)”, “나인마일熱(Nine Mile fever)”,¹⁷⁾ “퀸즐랜드熱(Queensland-Fieber)”¹⁸⁾ 이라고도 불리었다. Q熱의 病原體인 *C. burnetii*는

絶對的인 細胞内 寄生 리케치아로서 진드기는 물론, 人體 및 여러 種類의 野生哺乳類와 소, 면양, 염소 등 有蹄類 家畜에 흔히 感染된다.²⁰⁾ 따라서 Q熱은 人獸共通傳染病의 1種이며, 感染動物과의 接觸에 의한 傳播의 危險이 높은 것이 事實이다. 一般的으로, *C. burnetii*는 人體 以外的 宿主에 대하여는 病原性이 높지 않으며, 保菌宿主에 感染된 境遇 一般的으로 不顯性的 形態를 취하기 때문에 人體의 Q熱 防疫을 위하여는 이들 保菌宿主에 대한 管理가 重

要한 것으로 認定되고 있다.^{2,33)} 그러나, 젖소나 면양에 있어서는 發熱, 泄瀉, 無乳症, 子宮內膜炎 및 심한 體重減少 등이 나타날 수 있으며, 斃死, 淘汰, 流產, 後產停滯, 出產直後 송아지 斃死 등으로 인한 被害損失이 報告된 바^{4,41)} 있다.

Pritchard 等⁴¹⁾은 183頭の 젖소 牧場이 있는 英國의 Norfolk 地域에서 1984年 10월부터 1985年 2月 사이에 發熱, 泄瀉, 無乳症, 子宮內膜炎 및 심한 體重減少 症勢를 나타낸 소를 調査하였다. 그 中 15頭の 斃死, 20頭の 淘汰, 40頭の 流產, 18頭の 後產停滯, 3頭の 出產直後 송아지 斃死 등의 被害損失을 確認하였는데, 1次的으로는 소 바이러스性 泄瀉症(BVD) 바이러스의 發症例로 判定되었으나, *Leptospira hardjo* 와 *C. burnetii*의 感染도 血清學的으로 確認된 바 있다고 報告하였다. Benkirane 等⁴¹⁾은 Morocco의 Rabat 地域 23개의 면양群에서 流產 發生頻度와 抗體 調査를 施行하였는데, 流產率은 7%에 달하였으며, 抗 *C. burnetii* 抗體는 9個 群에서 確認되었다고 報告한 바 있으며, Marrie 等³²⁾은 캐나다의 Maritime 地域에 있어서의 人體 Q熱 疫學과 고양이와의 聯關性을 調査한 바 있다.

人體에 있어서 *C. burnetii*는 主로 呼吸器를 통하여 感染된다. 이는 毒感과 類似한 症狀을 나타내며, 主로 甚한 頭痛, 惡寒, 弛張熱, 不快感, 筋肉痛 및 肺炎와 함께 突然性으로 發病되는 疾病이나, 흔히 肝炎도 誘發하는 疾病이다.^{2,33)} Connolly 等⁴¹⁾은 英國의 北아일랜드 地方에 있어서 1962年度부터 1989年度 사이에 443例의 Q熱 患者를 診斷하였는데, 1986年以來 患者의 增加趨勢가 認定되었고, 양 및 소의 出產季節인 4月과 5월에 大部分이 發生되었다고 하였으며, 集團別로는 40내지 49歲의 成人 男子群에서 頻發하였고, 患者들 中 87名(19.6%)은 滅菌處理가 안된 牛乳를 마신 經驗이 있었으며, 症狀別로는, 肺炎가 가장 많았고(62.8%), 毒感樣 疾病(24.6%), 心臟障害(9.0%), 肝炎(1.6%)의 順이었다고 報告한 바 있다. 이들 患者 中 37名(7.2%)에서 心內膜炎이 觀察되었고 그 中 3名은 死亡하였다고 하였다. Marrie³³⁾은 人體 急性 Q熱 患者의 1~11%는 慢性型으로 罹患되어 肝疾患 및 心臟疾患 症狀를 나타내며, 心內膜炎의 한 症狀으로 皮膚發疹을 나타내는데, 心內膜炎 患者의 境遇 死亡率은 12.5~30%에 이르는 것으로 報告한 바 있다.

最近, 國內에서도 人體由來 血液細胞 培養 中 *C. burnetii*의 感染이 確認 報告된 바²⁷⁾ 있으며, 人體 Q熱 症例³⁷⁾와 人體에 대한 *C. burnetii* 抗體保有 實態調査⁵⁾가 報告되어 Q熱에 대한 關心이 急激히

集中되고 있으며, 家畜衛生 分野에 있어서도 姜 等^{21,22)}은 *C. burnetii* Nine Mile strain 第1期 抗原에 대한 國內 소에 있어서의 血清中 抗體保有 與否를 確認하고자, 實驗室內에서 適用 가능한 間接 免疫螢光抗體 診斷技法을 開發하고, 소 血清을 供試하여 IFA 抗原에 대한 陽性率이 18.2%임을 報告한 바²²⁾ 있다.

姜 等이 調査한 國內 젖소에 있어 Q熱의 第1期 抗原에 대한 抗體는 慢性型의 경우에 주로 나타나는 것으로 알려져 있으므로 이에 著者는 急·慢性型에 共通적으로 出現하는 Q熱의 第2期 抗體에 適用할 수 있는 第2期 抗原으로써 美國의 保健省과 農務省의 CDC와 NVLS에서 公認檢査法으로 使用하고 있는 補體結合反應 診斷液을 利用하여 젖소 飼育 歷史가 가장 오래 되었고 飼育頭數가 密集(全國의 48%)되어 있는 京畿道地域을 對象으로 搾乳中에 있는 젖소에 대한 血清檢査를 實施함으로써 濃厚 感染地域 및 牧場을 確認, 問題點을 早期에 導出하여 汚染 擴散防止, 公衆保健 意識向上 等 Q熱 防除와 豫防을 위한 基礎資料를 提供하기 위하여 研究을 遂行하였기에 그 結果를 報告하고자 한다.

II. 材料 및 方法

1. 供試抗原

美國 New Jersey주에 所在하는 Virion(U.S.) Inc.에서 製造 供給하는 <Complement-fixation(CF) Test for Determination of Antibodies to *Coxiella burnetii* (Q-fever)> 診斷用 키트를 購入하여 使用하였다. 이 診斷用 抗原은 Q熱의 病因體인 *Coxiella burnetii* Nine Mile strain(ATCC VR-616)에서 由來된 것이며, 發育鵝卵에 連續繼代 增殖시켜 製造된 第2期(phase II) 抗原으로서 凍結乾燥(lyophilized) 狀態로 供給되었는데, 勸獎事項에 따라 供試直前に 必要에 맞추어 稀釋하여 使用하였다.

2. 供試血清

國內 젖소 飼育地域 中 入殖 歷史가 比較의 오래 되었고, 飼育頭數가 密集되어 있는 京畿道 地域을 對象으로 하였고, 일단 中部(安養 近郊), 東部(利川 近郊), 西部(金浦 近郊), 南部(安城 近郊) 그리고 北部(議政府 近郊) 等 5個 地域으로 區分하였다. 各 地域別로 搾乳中인 젖소 約 200頭를 無作爲로 選定한 바, 75個所의 젖소 飼育 農家로부터 總 989頭の 搾乳牛가 選定되어 個體別로 採血하여 供試하였다(Table 1). 血清은 採取 卽時 供試하도록 하는 것을

Table 1. Grouping of localities in Kyunggi province, selection of dairy farms and collection of blood specimens

Locality	No. of farms selected	No. of blood specimens collected	Remarks
Central (Anyang)	9	190	Milking cows
East (Icheon)	26	199	Milking cows
West (Kimpo)	24	200	Milking cows
South (Anseong)	6	200	Milking cows
North (Euijongbu)	10	200	Milking cows
Total	75	989	

原則으로 하였으며 不得已한 境遇에는 -80°C 에 急速凍結시켜 保存하면서 供試하였다. 1次 試驗에서 소 Q熱 病因體 *C. burnetii*의 Nine Mile strain phase II 抗原에 대한 血清抗體 追跡을 위한 補體結合(Complement Fixation; CF) 診斷結果 陽性血清(抗體力價 1:10 以上)으로 確認된 血清材料에 대하여는 血清稀釋 倍數에 따른 抗體力價 titration 試驗에 第2次로 供試하였다. 아울러 診斷의 適正性을 確保하기 위하여, 美國 Virion Inc.에서 供給된 CF 診斷用 陽性 및 陰性標準血清을 對照血清으로 供試하였다.

3. 其他 材料

本 試驗에 使用된 其他의 試驗材料는 다음과 같으며, 이미 商品化되어 購入이 可能한 材料는 市中에서 購入하고, 商品化되지 않은 것들은 製造 또는 準備하여 使用하였다.

- 기니픽 補體(Guinea-pig complement)
- 綿羊 赤血球(Sheep red blood cells)
- 家兔由來 溶血素(Hemolysin)
- 陰性 對照血清(Negative control serum)
- 陽性 對照血清(Positive control serum)
- Veronal 緩衝 稀釋溶液(Veronal-buffered diluent)
- Microplates(Round bottom, "U" shaped, 96 wells)

- 其他, micromethod CF test에 必要한 器具, 裝備, 試藥 等

4. 補體結合 抗體 檢查法

젖소에 대한 Q熱의 感染與否는 供試血清 中에 *C. burnetii*에 대한 補體結合 抗體(CF antibodies)가 存在하는가 하는 것을 判斷하여 診斷하였다. 本 試驗에서 利用한 補體結合 抗體 檢查法은 美國 Virion Inc.에서 開發한 Q熱 診斷用 microplate 키트를 使用하였으며, Micromethod Complement Fixation Test(MCFT)法을 適用하였다. 要約하면, 供試血清을 Veronal buffer 溶液에 1:10으로 稀釋하고 56°C 에서 30分間 非動化 處理한 다음, microplate의 各 well에 $25\mu\text{l}$ 씩 分注하고, 各 well마다 이미 力價가 測定된 CF 抗原과 補體를 各各 2單位(units) $25\mu\text{l}$ 씩 넣은 다음, 4°C 에서 18時間, 37°C 에서 10分間 反應시킨 後, 同量의 溶血素(2 units)로 減作시킨 20% 綿羊 赤血球液 $25\mu\text{l}$ 를 分注하고, 37°C 에서 30分間 反應시키고 microplate reading mirror를 使用하여 判讀하였다. 結果에 대한 判定과 解釋은 診斷키트 使用說明書에 記載된 事項과 Peter 等⁴⁰⁾의 意見에 따라 稀釋倍數 1:10에서 供試血清이 50%이상의 溶血阻止를 나타내는 것을 陽性(+)으로 判定하였으며 陽性 및 陰性 標準血清을 함께 供試하여 參考로 하였다. 一旦 補體結合(CF) 反應에서 陽性血清으로 確認된 材料에 대하여는 血清稀釋 倍數에 따른 抗體力價 titration 試驗에 供試하여 最終力價를 確認하였다. 한편, 抗原, 抗體 및 補體에 대한 對照區를 設定하여 抗補體反應(anticomplementary reaction)을 檢定하였다. 本 試驗에서 適用한 補體結合 反應 檢査技法을 要約하면 다음과 같다.

***Procedure for Micromethod Complement Fixation Antibody Test**

- ① Dilution of test sera(1:10) and inactivation (30 mins at 56°C)
- ② Distribution of test sera($25\mu\text{l}$) to each well of 96 well microplates
- ③ Addition of $25\mu\text{l}$ of reagent antigen (2 units)
- ④ Addition of $25\mu\text{l}$ of complement (2 units)
- ⑤ Incubation for 18 hrs at 4°C and 10 mins at 37°C
- ⑥ Addition of $25\mu\text{l}$ of hemolytic complexes (hemolysin + sheep RBCs)
- ⑦ Incubation for 30 mins at 37°C
- ⑧ Reading the degree of hemolysis through microplate reading mirror

5. 疫學調查 및 統計資料 分析

供試血清 989例에 대하여 糞소 個體別로 *C. burnetii* Nine Mile strain phase II(ATCC VR-616) antigen에 대한 補體結合(CF) 抗體 保有與否를 調査하여 CF reciprocal titre 10倍를 基準으로 하여 地域別, 農場別, 個體別로 陽性血清의 分布率을 把握한다. 陽性血清에 대하여는 抗體力價를 다시 titration하여 血清 稀釋倍數別 抗體力價의 分布率을 確認하였다. 糞소 個體別로 産次(산차+1=나이)에 따른 抗體 陽性率을 比較하여 matrix를 作成하고, 産次 經歷과의 相關性을 調査하였다. 向後 防疫對策 樹立을 위한 基礎資料로 活用하기 위하여 濃厚感染 地域과 濃厚感染 牧場을 追跡 確認하였으며, 얻어진 모든 疫學資料 및 統計資料는 電算統計 分析 프로그램을 利用하여 處理하였다.

6. 主要 調查研究 項目

糞소 血清에 대한 Q熱 補體結合 反應試驗을 통하여 本 論文에서 밝혀보고자 目的하였던 主要 調查研究 項目은 다음과 같이 要約될 수 있다.

- 京畿道內 糞소에 대한 地域別, 牧場別, 個體別 抗體分布 實態
- Q熱 phase II MCFT 適用時, 糞소 血清中 抗補體反應 出現頻度
- 補體結合 陽性反應 血清에 있어서의 抗體力價 測定
- 搾乳中 糞소의 産次와 CF抗體 出現과의 相關性

III. 結 果

1. 京畿道內 糞소의 Q熱 補體結合 抗體 分布實態

우리나라에서 糞소의 入殖歷史가 比較的 오래 되었고 密集飼育되고 있는 것으로 判斷되는 京畿道를 對象으로 하여 5個 地域 總 75個 糞소 牧場에서 飼育 搾乳中인 糞소 總 989頭를 無作爲로 選定하여 *C. burnetii* Nine Mile strain Phase II에 대한 補體結合 抗體 保有與否를 調査하여 本 結果, 44個 牧場에서 Q熱 抗體陽性이 確認되었으며(牧場別 陽性率 58.7%), 地域別로는 南部에서 83.3%로 가장 높았고, 中部(66.7%), 東部(57.7%), 西部(54.2%) 그리고 北部(50.0%)의 順으로 나타났으며, 個體別로는 供試血清 989例 中 275頭가 Q熱 補體結合 抗體를 保有하고 있는 것으로 確認된 바 있으며(個體別 陽性率 27.8%), 地域別로는 南部에서 36.5%로 가장 높았고, 中部(35.8%), 北部(24.5%), 西部(22.0%) 그리고 東部(20.6%)의 順으로 나타났다(Table 2).

Table 2. Prevalence of complements fixation antibodies to *C. burnetii* Nine Mile strain phase II antigen according to individual serum specimens tested

Locality	No. of sera tested	No. of sera positively reacted	Positive rate (%)
Central (Anyang)	190(9)	68(6)	35.8(66.7)
East (Icheon)	199(26)	41(15)	20.6(57.7)
West (Kimpo)	200(24)	44(13)	22.0(54.2)
South (Anseong)	200(6)	73(5)	36.5(83.3)
North (Euijongbu)	200(10)	49(5)	24.5(50.0)
Total	989(75)	275(44)	27.8(58.7)

Note : ()Prevalence of antibodies according to farms investigated.

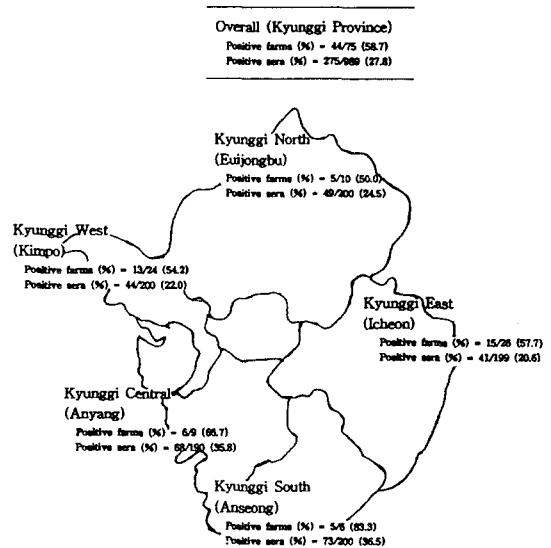


Fig. 1. Geographical distribution of Q fever positive cows with complement fixation antibodies to *C. burnetii* Nine Mile strain phase II antigen.

한편, 牧場別, 個體別 調査結果를 要約하여 地域別로 提示해보면 다음 Fig. 1과 같다.

2. 젖소 血清中 抗補體反應 出現頻度

今番에 遂行한 젖소 血清中 Q熱 病因體 *C. burnetii* Nine Mile strain Phase II 抗原에 대한 補體結合 反應試驗에 있어서 抗補體 反應(anticomplementary reactions)의 出現頻도는 Table 4에 나타낸 바와 같이, 總 989例의 供試血清中 74例에서 抗補體 反應(ACR)을 볼 수 있었는데, 地域別로는 北部에서 16.0%로 가장 높았으며, 西部(12.5%), 南部(5.5%), 中部(2.1%) 그리고 東部(1.0%)의 順으로 나타났다.

3. 補體結合 陽性反應 血清에 대한 抗體力價

本試驗에서 檢索된 總 275例의 Q熱 補體結合反應 陽性血清에 대하여 抗體力價를 測定하여 本 結果,

Table 3. Appearance of anticomplementary reaction in complement fixation antibody tests against *C. burnetii* Nine Mile strain phase II antigen according to individual serum specimens testes

Locality	No. of sera tested	No. of sera with ACR*	ACR* rate (%)
Central (Anyang)	199	4	2.1
East (Icheon)	199	2	1.0
West (Kimpopo)	200	25	12.5
South (Anseong)	200	11	5.5
North (Euijongbu)	200	32	16.0
Total	989	74	7.5

ACR* : Anticomplementary reactions.

Table 5에서 보이는 바와 같이, 稀釋倍率 1 : 20과 1 : 40에서 陽性率이 各各 37.5% 및 29.8%로 比較的 높은 出現頻도를 나타냈으며, 1 : 10에서는 16.7%, 1 : 80에서는 9.5%를 나타내었다. 매우 높은 血清稀釋 濃度인 1 : 160 또는 그 以上の 稀釋濃度에 있어서도 낮은 比率(各各 2.9% 및 3.6%)이기는 하지만 陽性 反應을 確認할 수 있었다. 한편, 總 供試血清 989 例中, 陽性反應을 나타낸 275例와 抗補體 反應(ACR)을 나타낸 74例를 除外한 純粹한 陰性血清은 640 例로서, 京畿道內 飼育젖소에 대한 Q熱, *C. burnetii*

Table 5. Comparison of prevalence of complement fixation antibodies to *C. burnetii* Nine Mile strain phase II antigen and calving histories of individual cows

Locality	Calving history				Total
	1st	2nd	3rd	>3rd	
Central (Anyang)	23/78 (29.5)	12/48 (25.0)	21/43 (48.8)	12/21 (57.1)	68/190 (35.8)
East (Icheon)	14/102 (13.7)	10/43 (23.3)	8/38 (21.1)	9/16 (56.3)	41/199 (20.6)
West (Kimpopo)	13/86 (15.1)	9/55 (16.4)	8/35 (22.9)	14/24 (58.3)	44/200 (22.0)
South (Anseong)	23/81 (28.4)	20/53 (37.7)	18/47 (38.3)	12/19 (63.1)	73/200 (36.5)
North (Euijongbu)	18/95 (18.9)	8/49 (16.3)	9/33 (27.3)	14/23 (60.9)	49/200 (24.5)
Total	91/442 (20.6)	59/248 (23.8)	64/196 (32.7)	61/103 (59.2)	275/989 (27.8)

Note : A : No. of positive reactors.

B : No. of cows investigated.

() : %

Table 4. Frequency distribution of complement fixation antibody titres to *C. burnetii* Nine Mile strain phase II antigen according to individual serum specimens tested

Locality	Negative (-)	Positive reactors						Total
		1 : 10	1 : 20	1 : 40	1 : 80	1 : 160	>1 : 160	
Central (Anyang)	118	11	30	17	7	2	1	68
East (Icheon)	156	0	12	20	6	2	1	41
West (Kimpopo)	131	2	23	11	4	2	2	44
South (Anseong)	116	11	19	28	9	2	4	73
North (Euijongbu)	119	22	19	6	0	0	2	49
Total (%)	640(64.7)	46(6.7)	103(37.5)	82(29.8)	26(9.5)	8(2.9)	10(3.6)	275(100)

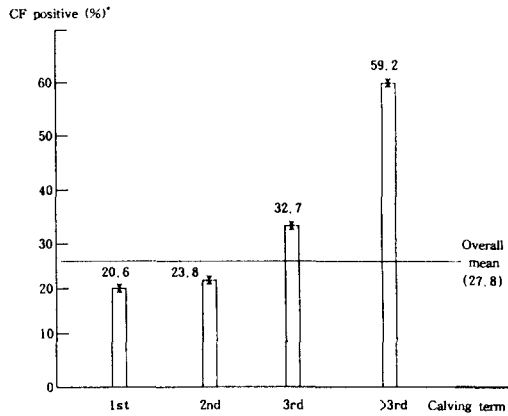


Fig. 2. Overall mean and group means (%) of complement fixation antibodies to *C. burnetii* Nine Mile strain phase II antigen according to calving histories of individual cows. *CF antibody titre: $\geq 1:10$.

Nine Mile strain Phase II 抗原에 대한 抗體陰性率은 64.7%로 確認되었다.

4. 젖소의 産次와 Q熱 補體結合 抗體 出現과의 相關性

搾乳中 젖소의 出産經歷 즉 産次(一般的으로 産次+1=나이)에 따른 Q熱 補體結合 抗體 出現頻度を 調査해 본 結果, Fig. 3에서 보이는 바와 같이, 初産牛群에서 20.6%(91/442), 2産牛群에서 23.8%(59/248), 3産牛群에서 32.7%(64/196) 그리고 3産 以上の 多産牛群에서 59.2%(61/103)를 나타내었다. 結論的으로, 搾乳中 젖소에 있어서의 Q熱 補體結合 抗體는 젖소의 나이가 많아질수록 높게 出現하는 傾向을 나타내었다(Table 5).

IV. 考 察

1. Q熱에 대한 研究史的 文獻考察

Q熱은 1935년에 濠洲의 Queensland주 Brisbane地域에 所在하고 있는 屠畜場에서 사람의 疾病으로 Derrick⁹⁾에 의하여 처음 記述한 바 있으며, 거의 같은 時期에 美國의 Montana주 Nine-Mile Creek에 Davis와 Cox⁶⁾에 의하여 진드기(*Dermacentor andersoni*)로부터 리케치아가 發見된 바 있는데, 病原體는 濠洲의 研究者들에 의해서 *Rickettsia burnetii*라고 命名된 바 있으며, 美國의 그것도 濠洲의 그것과 同一한 것임이 確認된 바 있다. 近刊 Bergey's Man-

ual에는, 이 病原體의 이름이 *Coxiella burnetii*로 記載되어 있는데, 實驗感染된 쥐의 脾臟에서 病原體를 分離해 낸 F M Burnet의 이름을 따라 species name인 <burnetii>와, 發育鶏卵內 培養에 成功한 H R Cox의 이름을 따라 genus name인 <Coxiella>로 再命名⁷⁾된 것이다. 現在, 本病은 世界的으로 分布하고 있는 事實이 밝혀져 있다.

Raoult 等⁴⁴⁾은 人體에 있어서 Q熱의 診斷은 매우 어려우며, 많은 感染例가 輕微하거나 認識하지 못하고 耐過된다고 하였으며, 2내지 4주간의 潛伏期가 지난 후에, 疾病은 典型的으로 發熱, 倦怠, 筋肉痛, 頭痛, 衰弱, 食慾不振, 體重減少 그리고 間質性 肺炎으로 나타난다고 하였다. 經過는 3내지 6일 정도이지만, 때로는 3주 또는 그 以上일 수도 있으며, 全身性으로 오는 疾病이기는 하지만, 肺炎도 잘 알려진 特徵이라고 하였다. 死亡例는 드물지만 허약자에 있어서는 肝炎, 心臟瓣膜의 慢性感染, 出血, 血液凝固 不良症, 그리고 드물게는 腎臟炎과 腦膜炎 등이 合併症으로 일어날 수도 있다고 하였다. Q熱 心内膜炎은 드물기는 하지만, 斃死까지 招來할 수 있으며, 通常 1%(Spelman 1961⁵⁰⁾)내지 11% 정도로 알려져 있다.³⁶⁾

Q熱의 病因體와 相關하여, 진드기나 動物 또는 人體로부터 갖 분리되었거나, 實驗動物을 통해서만 繼代 유지된, *C. burnetii*의 抗原은 第1期 抗原이라 부르는데, 이것은 통상적인 Q熱 患者로부터 分離한 회복기의 血清과는 補體結合을 하지 않는다.¹¹⁾ 發育 鶏卵에 적용되고 난 이후에는 그러한 抗原의 第2期 抗原으로 轉換되는데, 定例的인 血清學的 診斷에 사용된다.³⁴⁾

C. burnetii 感染症에 대한 免疫 血清學的 檢査方法으로 여러 가지가 研究된 바 있는데 microagglutination test,¹⁵⁾ 補體結合反應(CF test),^{11, 40)} micro-immunofluorescent test,^{38, 39)} 그리고 ELISA^{3, 14, 26, 47, 48, 51)} 등이 報告되어 있다. 補體結合 反應을 使用하는 第1期 抗原에 대한 높은 力價는 일반적으로 Q熱 心内膜炎과 같이 臨床的으로 出現하는 慢性 Q熱을 나타낸다.²⁸⁾

다른 研究者들은 間接 免疫螢光 抗體(IFA) 檢査에 의하여 追跡된 第1期과 第2期の 比例를 가지고 Q fever 急·慢性型을 鑑別診斷한 바 있다.³⁸⁾ Embil 等¹³⁾은 Q熱에 罹患된 고양이에 露出되어 Q熱, 肺炎을 나타낸 患者에 대하여 免疫反應을 比較하였는데 ELISA와 IFA 方法을 比較하였을 때, ELISA가 더욱 敏感하였으며 抗體 中에서는 第2期 抗體가 먼저 增加하였고, 急性 Q熱에서는 第1期 脂質多糖

體 抗體는 檢出되지 아니 하였는데 따라서 Q熱의 急·慢性型에 대한 鑑別診斷이 可能한 것으로 思料된다고 報告한 바 있다. Microagglutination과 放射線 同位元素 沈降技法(radioisotope precipitation techniques) 등은 感受性이 더욱 높으며 多數에 대한 調査에서 有用하다.

Doller 等¹⁰⁾은 Q熱의 早期診斷을 위한 放射能 免疫檢定法(radioimmunoassay)과 酵素免疫檢定法(enzyme immunoassay)에 의한 Immunoglobulin M의 追跡技法을 고안한 바 있다.

Q熱의 治療와 관련하여, tetracycline과 chloramphenicol이 使用할만 하지만, 效能은 다른 리케치아性 疾病에 대한 것만 못하며, 再治療를 요하는 再發이 나타날 수 있다. 어느 것도 리케치아를 죽이는 藥劑는 아니다. 클로람페니콜에 의한 骨髓 毒性效果의 작지만 決定的인 危險때문에 tetracycline을 選擇하게 된다. Tetracycline은 1일 2g의 用量을 分量하여 最小限 2주간 投與하여야 한다. 이 경우에 대부분의 患者에서 2일 이내에 體熱이 下降하게 되지만, 體溫이 서서히 떨어지는 경우에는 抗生劑 療法을 發熱이 消滅된 후 48시간 동안 계속하지 않으면 아니된다. 抗生劑의 조금한 投藥中斷은 흔히 再發을 가져오게 된다. 標準의인 處置 후 만일 再發하게 되면, 第2次的인 tetracycline 投與가 이루어져야 한다. 患者가 심한 非典型的의 肺炎을 나타내는 경우에는, erythromycin이 效果의일 수 있다고 報告되어 있다.¹²⁾ 最近, Raoult 等⁴⁶⁾은 Nine Mile strain에 대한 發育 및 細胞培養內 治療效果 藥劑試驗을 遂行하였는데 結果的으로 Quinolone계 抗生物質인 pefloxacin과 ofloxacin이 有效함이 認定되었다. 그후, Raoult 等⁴³⁾은 人體의 Q熱 慢性型 心臟內膜炎의 治療를 위하여 doxycycline, pefloxacin, rifampin을 供試하여 Doxycycline을 alkalinizing lysotropic agents(chloroquine or amantadine)과 함께 使用할 때 매우 有效하였다고 報告한 바 있다. Raoult 等⁴⁵⁾은 총 40예에 대한 人體 Q熱 慢性 症例를 診斷하여, endocarditis 32예, vascular infection 4예, bone infection 2예, chronic hepatitis 1예를 觀察하였으며, 이들에 대한 治療를 위한 化學療法劑로는 tetracycline, rifampin, fluoroquinolones, cotrimoxazole, erythromycin을 使用하였다고 報告한 바 있다. 그리고 Raoult⁴²⁾은 人體의 Q熱이 白血病, 癌, AIDS 등 免疫 不全症 患者에서 報告되고 있으며 人體의 Q熱 肝炎과 Q熱 慢性 心臟內膜炎은 免疫學的 反應機轉이 전혀 다른데, 이것은 Q熱의 疾病強度가 宿主側 要因에 있는 것으로 判斷된다고 報告한

바 있다.

Q熱의 豫防管理를 위한 백신의 應用과 聯關하여, Williams 等⁵³⁾은 *C. burnetii*의 第1期 및 第2期에 대한 單클론性(monoclonal) 抗體를 第1期 whole cell의 chloroform-methanol 抽出 殘留物로 免疫시킨 마우스의 脾臟細胞와 myeloma SP2/0-AG 14 細胞와 交雜시켜 作出에 成功하였다. Lukacova 等²⁹⁾은 第1期의 *C. burnetii* 純粹分離 浮游液으로부터 chloroform-methanol mixtures를 利用하여 phospholipid 抽出物의 活性에 대하여 研究하였다. 53°C로 沸騰시킨 抽出物과 chloroform-methanol을 2:1로 混合하는 것이 가장 效果的이었다고 報告한 바 있다.

Marmion 等³¹⁾은 1981년도부터 1988년도까지 8년간, 濠洲의 屠畜場 勤勞者에 대한 Q熱 백신(Q-vax) 野外 接種試驗을 遂行하였다. 포르말린 不活化 高度精製 *C. burnetii* 細胞(Henzerling strain, phase I antigenic state, vol. 0.5 ml, 30 micrograms, single dose, SC)를 使用하였는데 結果的으로 80내지 82%에서 血清 抗體價의 陽性轉換(seroconversion)을 確認하였으며, 85내지 95%에서 細胞性 免疫의 形成을 確認하였다고 報告한 바 있다. Williams 等⁵²⁾은 *C. burnetii* 第1期 脂質多糖體(phase I lipopolysaccharide; LPSI) 抗原 및 몇 가지 表面蛋白을 利用하여 純粹 多價 백신(subunit multivalent vaccines)을 開發코자 試驗을 遂行하였으며, 結果的으로 LPSI에 의한 防禦效果는 部分的이기는 하지만 펩타이드의 存在如何에 달려 있고, 62 KDa protein antigen은 共通抗原이지만, specific peptide-based diagnostic reagents가 Q熱 進行을 追跡하는데 必要的인 것으로 思料된다고 報告한 바 있다. 이러한 Q熱 백신에 관한 研究情報은 向後 우리나라 人體 및 動物의 Q熱 豫防管理를 위하여 좋은 參考가 될 것으로 思料된다.

2. 試驗研究 結果成績에 대한 考察

Aitken¹⁾은 사람에의 主要 汚染危險은 感染된 反芻家畜 또는 汚染 畜產物과의 接觸이며 病原體는 反芻獸의 胎盤이나 乳腺에 많이 存在하지만, 大部分의 自然感染例에서는 無症狀로 經過한다고 하였다. Connolly 等⁶⁾은 英國의 北아일랜드 地方에 있어서 1962년도부터 1989년도 사이에 443예의 Q熱 患者를 診斷하였다. 1986년 이래 患者의 增加趨勢가 認定되었으며, 양 및 소의 出產季節인 4월과 5월에 大部分이 發生되었다.

集團別로는 40내지 49세의 成人 男子群에서 頻發하였다. 患者들 中 87명(19.6%)은 殺菌處理가 안된

牛乳를 마신 經驗이 있었다. 症狀別로는 肺炎이 가장 많았고(62.8%), 毒感樣 疾病(24.6%), 心臟障害(9.0%), 肝炎(1.6%)의 순이었다. 患者中 37명(7.2%)에서 心內膜炎이 觀察되었고 그 중 3명은 死亡하였다고 報告한 바 있다. Higin와 Marrie²⁰⁾는 indirect microimmuno-fluorescence test를 開發하였으며, New Brunswick 地域의 고양이 104마리 중 20마리(19.2%)가 phase II 抗體를 保有하고 있으며, Prince Edward Island 고양이 97마리 중 6마리(6.2%)가 phase I과 phase II 抗體를 保有하고 있다고 報告한 바 있다.

初期 및 慢性 Q熱에 대한 診斷으로는 血清學的 診斷法이 바람직하다. 왜냐하면 病因體를 培養하는데에는 危險이 따르며 특별히 施設을 갖춘 實驗室을 必要로 하기 때문이다.⁴⁰⁾ IFA 檢査法을 使用할 경우에는 CF보다 높게 推定될 것을 發見하였다.⁴⁰⁾ Raoult 等⁴⁴⁾은 *C. burnetii*에 대한 補體結合反應 抗體를 調査해본 결과, *C. burnetii* 感染의 診斷은 補體結合 抗體價의 4배 상승을 陽性으로 判定하는 것이 確實하다고 主張하였다. 한편, Marrie³²⁾는 캐나다의 New Brunswick과 Manitoba 地域에 있어서의 人體 Q熱에 대한 血清疫學的 調査를 遂行하였다. 그 結果, New Brunswick 住民 966명 중 4.2%, Manitoba 住民 503명 중 15.9%의 抗體陽性을 確認하였다. Nine Mile whole cell 第2期 antigen을 使用하였으며 診斷의 基準은 IFA 抗體價 1:8로 하였다. Peter 等⁴⁰⁾은 *C. burnetii* 第2期에 대하여 人體 immunoglobulin G를 追跡하기 위한 ELISA, CF 및 IFA 診斷技法을 比較하였다. 抗原으로는 *C. burnetii* phase II Nine Mile strain을 使用하였으며, 血清은 ELISA에서 1:200, CF에서 1:10(최종 320), IFA에서 1:20(최종 640)을 基準으로 하였다.

本 試驗에 있어서는 우리나라에서 젖소의 飼育歷史가 가장 오래 되었고, 密集飼育되고 있는 京畿道를 對象으로 5個 地域의 75個 젖소 牧場에서 搾乳中인 젖소 989頭 無作爲로 選定하여 *C. burnetii* Nine Mile strain Phase II 抗原에 대한 補體結合抗體 保有實態를 調査한 結果 44개 牧場에서 Q熱 抗體陽性이 確認되었으며(牧場別 陽性率 58.7%), 個體別로는 275頭가 抗體를 保有하고 있는 것으로 나타나므로써 個體別 陽性率은 27.8%이며, 地域別로는 南部에서 36.5%로 가장 높았고 中部(35.8%), 北部(24.5%), 西部(22.0%), 그리고 東部(26.6%)의 順으로 나타났다(Table 2).

姜 等²¹⁾이 1992년에 全國을 對象으로 調査한 젖소의 Q熱의 Phase I 抗原에 대한 間接螢光抗體陽

性率은 18.5%로써 그중 京畿地域 젖소의 陽性率이 20.8%로 報告한 바 있다. 또한 1992年度에 日本에서 間接螢光抗體法으로 젖소에 대한 Q熱 抗體를 調査한 結果 Phase I과 Phase II 抗原에 各各 52.95%와 65.45%의 陽性反應을 나타낸 것으로 報告하고 있다. 따라서 日本의 젖소에서의 Q熱 抗體保有率이 韓國보다 높은 것으로 이해할 수 있으며, 日本에서도 Phase II가 Phase I 抗體保有率보다 높게 나타난 것으로 보아,⁵⁵⁾ 檢査方法이 다르기는 하지만 本 試驗의 Q熱 Phase II 抗原에 대한 補體結合抗體 陽性率 27.8%와 姜 等의 Phase I 抗原에 대한 間接螢光抗體 陽性率 20.8%는 正常的인 差異인 것으로 看做된다.

本 試驗에서 檢索된 總 275例의 Q熱 補體結合反應 陽性血清에 대한 抗體力價는 1:20과 1:40에서 各各 37.5% 및 29.8%로 가장 높은 出現頻度를 나타냈으며, 最近에 Q熱이 感染된 것으로 認定되는 抗體力價 1:160 및 그 이상에서도 6.5%의 陽性反應이 나타났다(Table 4).

體結合反應에서 나타나는 抗補體反應率은 7.5%로써 특히 北部地域의 抗補體反應率 16%는 採血過程에서의 不注意로 血清이 汚染된 것에 起因하는 것으로 疑心된다(Table 3).

搾乳中인 젖소의 出產經歷 즉 產次(一般的으로 產次+1=나이)에 따른 Q熱 補體結合抗體 出現頻度를 調査해 본 結果 初産牛群, 2産牛群, 3産牛群, 3産以上 牛群에서 各各 20.6%, 23.8%, 32.7%, 59.2%를 나타내고 있어 젖소의 나이가 많을수록 抗體가 높게 出現하는 傾向이 있다(Table 5). 이러한 현상은 Q熱 感染 後 時日經過에 따른 傳播機會의 增加와 일단 形成된 抗體의 宿主體內 持續存在, 診斷에 使用된 抗原(Phase II)의 特性 等に 연유된 것으로 사료된다.

3. Q熱 關聯 家畜防疫事業 및 向後 研究課題 考察

우리나라의 人體 Q熱과 관련하여, 李 等,²⁷⁾ 趙 等,⁵⁾ 朴 等³⁷⁾에 의하여 이미 國內에서 抗體 保有者 또는 患者가 發見되고 있음이 報告된 바 있으며, 家畜衛生 分野에 있어서도 1992년부터 IFA 診斷技法에 의한 젖소에서의 抗體調査가 이루어지고 있으므로^{21, 22)} 獸醫業務 分野 특히 屠畜場에의 就業, 感染된 材料나 感染된 家畜 또는 動物을 다루는 實驗室 業務, 羊毛 및 原皮 또는 畜產物의 取扱, 農場 또는 近處에 家畜을 放牧하는 職場이나 宿所, 畜產施設이 있는 地域에 있어서의 軍事就業 등에 있어서 環境保健學的 또는 公衆衛生學的 關心이 必要할 것이다.

Krauss²²⁾는 소에서 *C. burnetii*의 感染症이 增加趨勢에 있으며 不妊問題와 관련되어 있는데 商品化된 卵繼代 增殖 不活化 백신의 接種은 소에서 可妊率을 改善해 주고 있으나 實際적으로는 영우病 백신과 混合된 形態로 使用되고 있으므로 이 混合 백신은 때때로 接種動物에서 심한 接種反應을 보이며 더욱 改善이 要求되고 있는데, 보다 純粹精製된 *C. burnetii* 實驗 백신으로 未感染 송아지에 接種試驗을 하여 본 結果, *C. burnetii*의 撲滅도 可能할 것으로 展望된다고 報告한 바 있다. 職業적으로 露出된 個人이나 家畜에 있어서의 Q熱 豫防管理를 위하여는 백신接種이 얼마간 價値가 있는 것으로 認定된다. 第1期 포르말린 不活化 Q熱 백신을 使用한 研究에 있어서의 젖소에 있어서의 豫防을 위한 免疫에 效果가 있는 것으로 立證된 바 있다. 그리고 野外에서, 豫防接種은 젖소의 乳汁內에 病原體가 排出되는 것을 크게 減少하였음이 밝혀져 있다. 또한, 自然感染된 면양과 젖소에 있어서의 포르말린 不活化 第1期 *C. burnetii* 백신의 接種이 乳汁內에 病原體 排出를 擊退시킨 것으로 報告한 바 있다. 포르말린 不活化 處理된 발진티프스(epidemic typhus)와 Q熱 백신을 混合하여 接種하여 쓸 경우, 기니피과 人體에 있어서 두 病原體 모두에 대하여 免疫能을 造成한다는 것이 報告된 바 있다. Kazar (1988)²³⁾은 Q熱에 대한 感染後 및 백신 接種後의 免疫機轉에 대하여 研究하였으며 아울러 3가지 백신에 대한 可能性도 檢討하였다. 檢討對象을 삼은 백신은 ① Phase I chloroform-methanol treated corpuscular vaccine, ② Phase II chloroform-methanol untreated corpuscular vaccine, ③ Phase I soluble chemovaccine 등이었다.

理想的으로는 Q熱의 危險성이 있는 地域에 職業을 둔 모든 從事者는 豫防接種을 받아야 한다. 豫防백신은 卵黃囊內에서 發育시킨 *C. burnetii*로부터 製造된다. 豫防을 위한 多糖體 抗原(polysaccharide antigen)은 리케치아 細胞壁內에 出現하게 되는 것 같으며 phase II에서 보다도 phase I에서 *C. burnetii* 抽出物 內에 多量으로 存在한다. 진드기 및 野生動物에 있어서의 *C. burnetii*의 自然生活史를 kontrol한다는 것은 不可能한 일이지만, 空氣感染을 줄이고 乳處理場이나 其他 家畜 取扱場을 都市에서 먼곳에 位置시키며 衛生管理를 철저히 施行함으로써 人體 感染의 主要 汚染源을 部分的으로나마 kontrol할 수 있을 것이며, 持續性 진드기 殺蟲劑를 定期的으로 소에 噴霧해 주는 것도 效果의 일 수 있다. 牛乳 殺菌處理 溫度는 71.6°C (161 °F)에서 15초간, 또는 62.9

°C (145 °F)에서 30분간으로 올려주어야 하는데, 특히 *C. burnetii*는 其他의 牛乳 由來 病原體와 比較해서 더 큰 抵抗性을 가지고 있음을 염두해 두어야 한다.

Czechoslovakia와 Rumania에 있어서는, 可溶性 第1期 抗原成分(soluble phase I antigenic components)의 3鹽化 醋酸(trichloroacetic acid) 抽出物로부터 製造된 豫防백신이 最小의 局所 또는 全身反應을 나타내면서 滿足스런 抗體反應을 產出하였다. 豫防接種은 소와 양에 있어서의 感染率을 低下시킬 수 있으나, 費用이 많이 들며 Q熱이 家畜에 있어서는 큰 問題를 일으키지 아니하므로 豫防接種 方法에 의한 防疫는 經濟的인 有利性이 적다고 報告한 바 있다. Moos와 Hackstadt³⁵⁾은 *C. burnetii* Nine Mile 스트레인과 Priscilla 스트레인에 있어서의 LPSs의 感染力과 毒力과 比較하였는데 結果적으로 각각의 特異性狀에 따라 Q熱 診斷 및 백신開發에 應用可能할 것으로 思料된다고 展望된 바 있다. 廣範圍한 研究에서 使用된 바 있는 動物에 대한 豫防接種은 乳汁중에 *C. burnetii*가 放出되는 것을 豫防할 수는 있으나, 同 病因體가 胎盤이나 胎兒組織內에 放出되는 것을 豫防할 수 있는지는 아직까지 알려져 있지 않다. *C. burnetii*의 傳染地域에 있어서는, 소나 염소의 乳汁은 반드시 低溫殺菌되거나 또는 煮沸處理되어야 한다. 家畜들은 抗體調査와 개체별 抗體力價 調査 두 가지 모두에 의하여 監視받도록 하여야 한다. Q熱에 대한 病性鑑定에 參與한 사람, 그리고 그와 같은 것을 取扱하는 사람들은 마스크와 保護衣를 着用하여야 하며 檢査材料 取扱에 留意하도록 하여야 한다. 實驗動物이 使用되고 있는 機關에서도, 類似한 留意事項이 勸奨된다. 研究에 介入된 研究者들도 定期的으로 血清檢査를 받도록 하여야 할 것이다.

結論적으로, 現在 우리나라에서 國家 家畜防疫事業의 一環으로 家畜衛生研究所를 中心으로 하여 遂行되고 있는 家畜(젖소)의 Q熱 血清調査事業은 家畜衛生學的인 面 뿐만 아니라 環境保健學的 또는 公衆衛生學的의 側面으로도 매우 重要한 事業으로 認定되며, 이러한 國家事業은 向後 數年間 擴大實施되는 것이 바람직할 것으로 思料된다. 다만, 現在 施行中인 phase I IFA 診斷뿐만 아니라, phase II 抗原에 관련된 사항, CF 診斷法, ELISA 診斷法, PCR 診斷法 등의 開發 및 活用に 관하여도 檢討가 必要할 것이며, 아울러 根本的인 Q熱 豫防管理를 위한 法定 家畜傳染病 指定問題, 輸出入 動物의 精密檢査 問題, 農場內에서의 家畜의 流死產과 被害

對策, 感染畜에 대한 治療對策 또는 早期淘汰 誘導, 動物用 豫防약의 開發과 利用 등에 關하여 보다 體系의인 研究와 防疫事業의 展開가 必要한 것으로 思料된다.

V. 結 論

人獸共通 傳染病의 1種이며, 食品(牛乳)衛生 및 環境保健學의으로 매우 重要한 Q熱과 關聯, 우리나라에서 젓소의 入殖歷史가 比較的 오래 되었고 密集飼育되고 있는 것으로 判斷되는 京畿道를 對象으로 하여 5個 地域 總75個 젓소 牧場에서 飼育 搾乳中인 젓소 總989頭를 無作爲로 選定하여 *C. burnetii* Nine Mile strain Phase II에 대한 補體結合 抗體 保有與否를 調査하여 본 結果, 다음과 같은 結論을 얻을 수 있었다.

- ① 京畿道內 飼育 搾乳中인 젓소에 대한 Q熱 補體結合 分布實態는, 牧場別 陽性率 58.7%(44/75), 個體別 陽性率 27.8%(275/989)를 나타내었다. 地域別로는 南部와 中部가 東部, 北部, 西部보다 相對的으로 높았다.
- ② 젓소 血清中 抗補體 反應(anticomplementary reactions)의 出現은 供試血清 989例中 74例에서 볼 수 있었는데, 地域別로는 北部에서 16.0%로 가장 높았으며, 西部(12.5%), 南部(5.5%), 中部(2.1%) 그리고 東部(1.0%)의 順으로 나타났다.
- ③ Q熱 補體結合反應 陽性血清에 대한 抗體力價를 測定하여 본 結果, 稀釋倍率 1:20과 1:40에서 陽性率이 各各 37.5% 및 29.8%로 比較的 높은 出現頻度를 나타냈으며, 1:10에서는 16.7%, 1:80에서는 9.5%를 나타내었다. 매우 높은 血清稀釋濃度인 1:160 또는 그 以上の 稀釋濃度에 있어서도 낮은 比率(各各 2.9% 및 3.6%)이기는 하지만 陽性反應을 確認할 수 있었다.
- ④ 搾乳中 젓소의 出產經歴 즉 産次에 따른 Q熱 補體結合 抗體 出現頻度를 調査해 본 結果, 初産牛群에서 20.6%, 2産牛群에서 23.8%, 3産牛群에서 32.7% 그리고 3産 以上の 多産牛群에서 59.2%를 나타내어, 젓소의 나이가 많아질수록 抗體 出現頻도가 높아지는 順相關 關係의 傾向을 나타내었다.

參考文獻

- 1) Aitken, I. D. : Clinical aspects and prevention of Q fever in animals. *Eur J. Epidemiol.*, **5**(4), 420-424, 1989.
- 2) Baca, O. G. and Paretsky, D. : Q fever and *Coxiella burnetii*: A model for host-parasite interactions. *Microbiol Rev.*, **47**, 127-149, 1983.
- 3) Behymer, D. E., Ruppanner, D., Brooks, D., Williams, J. C. and Franti, C. E. : Enzyme immunoassay for surveillance of Q fever. *Am. J. Vet. Res.*, **46**, 2413-2417, 1985.
- 4) Benkirane, A., Jabli, N. and Rodolakis, A. : Frequency of abortion and seroprevalence of the principal diseases causing ovine infectious abortion in the area of Rabat (Morocco). *Ann. Rech. Vet.*, **21**(4), 267-273, 1990.
- 5) 조상래, 이미경, 이재면, 김주덕, 이원영 : 우리나라 住民의 血清內 Q fever 原因體 *Coxiella burnetii*의 Phase I 抗原에 대한 抗體分布. *韓國微生物學會誌*, **27**(3), 283-288, 1992.
- 6) Connolly, J. H., Coyle, P. V., Adgey, A. A., O'Neill, H. J. and Simpson, D. M. : Clinical Q fever in Northern Ireland 1962-1989. *Ulster Med. J.*, **59**(2), 137-144, 1990.
- 7) Cox, H. R. : Cultivation of rickettsiae of the Rocky Mountain spotted fever, Typhus and Q fever groups in embryonic tissues of developing chicks. *Science*, **94**, 399-403, 1941.
- 8) Davis and Cox : Public Health Reports (US) (Cited from Gillespie and Timony 1981), **53**, 2259, 1938.
- 9) Derrick, E. H. : "Q" fever, new entity: Clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med. J. Aust.*, **2**, 281-289, 1937.
- 10) Doller, G., Doller, P. C. and Gerth, H. J. : Early diagnosis of Q fever: Detection of immunoglobulin M by radioimmunoassay and enzyme immunoassay. *Eur. J. Clin Microbiol.*, **3**, 550-553, 1984.
- 11) Dupuis, G., Peacock, P. M., Burgdorfer, W. and Haller, E. : Immunoglobulin responses in acute Q fever. *J. Clin Microbiol.*, **22**, 484-487, 1985.
- 12) Ellis, M. E., Smith, C. C. and Moffat, M. A. J. : Chronic or fatal Q fever infection: A review of 16 patients seen in north-east Scotland (1967-1980). *Q J. Med.*, **205**, 54-66, 1983.
- 13) Embil, J., Williams, J. C. and Marrie, T. J. : The immune response in a cat-related outbreak of Q fever as measured by the indirect immunofluorescence test and the enzyme-linked immunosorbent assay. *Can J. Microbiol.*, **35**, 292-296, 1990.
- 14) Field, P. R., Hunt, J. G. and Murphy, A. M. : Detection and persistence of specific IgM antibody

- to *Coxiella burnetii* by enzyme-linked immunosorbent assay: A comparison with immunofluorescence and complement fixation tests. *J. Infect Dis.*, **148**, 477-487.
- 15) Fiset, P. : Phase variation of *Rickettsia (Coxiella) burnetii*. Study of the antibody response on guinea pigs and rabbits. *Can. J. Microbiol.*, **3**, 435-445, 1957.
 - 16) Frazier, M. E., Mallavia, L. P., Samuel, J. E. and Baca, O. G. : DNA probes for the identification of *Coxiella burnetii* strains. *Ann. NY Acad. Sci.*, **590**, 445-458, 1990.
 - 17) Gillespie, J. H. and Timoney, J. F. : Hagan and Bruner's Infectious Disease of Domestic Animals (7th). Cornell Univ. Press, Ithaca and London, pp. 303-322, 1981.
 - 18) Gsell, O. : Q fever (Queensland-Fieber) in der Schweiz. *Schweiz Med. Wochenschr.*, **78**, 1-8, 1948.
 - 19) Hendrix, L. R., Samuel, J. E. and Mallavia, L. P. : Identification and cloning of a 27 kDa *Coxiella burnetii* immunoreactive protein. *Ann. NY Acad. Sci.*, **590**, 534-540, 1990.
 - 20) Higgins, D. and Marrie, T. J. : Seroepidemiology of Q fever among cats in New Brunswick and Prince Edward Island. *Ann. NY Acad. Sci.*, **590**, 271-274, 1990.
 - 21) 姜英培, 尹熙貞, 朴奉均, 朴根植, 趙商來, 李愚用 : 소의 Q熱 診斷을 위한 間接 免疫螢光抗體 診斷技法 및 *Coxiella burnetii* 第1期 抗原에 대한 抗體分布 實態調查. 農村振興廳 農業科學論文集, **35**(1), 659-668, 1992.
 - 22) 姜英培, 尹熙貞, 趙商來 : 첫소 血清中 *Coxiella burnetii* 第1期 抗原과 第2期 抗原에 대한 間接 免疫螢光抗體 出現에 대한 相關性. 農村振興廳 農業科學論文集, **35**(1), 669-678, 1992.
 - 23) Kazar, J. : Immunity in Q fever. *Acta. Virol* (Praha), **32**(4), 358-368, 1988.
 - 24) Kovacova, E., Gallo, J., Schramek, S., Kazar, J. and Brezina, R. : *Coxiella burnetii* antigens for detection of Q fever antibodies by ELISA in human sera. *Acta. Virol*, **31**, 254-259, 1987.
 - 25) Krauss, H. : Clinical aspects and prevention of Q fever in animals. *Eur. J. Epidemiol.*, **5**(4), 454-455, 1989.
 - 26) Krauss, H., Schmeer, F. and Bottin, F. : Comparative investigation of ELISA and complement fixation test for serodiagnosis of Q fever in man. pp. 453-461. In J. Kazar (ed.), Proc 3rd Intl. Symp. Rickettsiae Rickettsial Diseases, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Czechoslovakia, 1984.
 - 27) Lee, W. Y. : Adult human peripheral blood lymphocytes (PBL) transformed into hairy cells (HC) *Coxiella burnetii* persisted in hairy cell line (TL). Abstract, Annual Meeting of the Korean Society for Oncology, Seoul, p. 44, 1991.
 - 28) Leedom, J. M. : Q fever: An update. In Current Clinical Topics in Infectious Diseases, Edited by Remington, J. S. and Swartz, M. N., McGraw-Hill Co., New York, pp. 304-331, 1980.
 - 29) Lukacova, M., Brezina, R., Schramek, S. and Pastorek, J. : Chemical composition of phase I *Coxiella burnetii* soluble antigen prepared by trichloroacetic acid extraction. *Acta Virol* (Praha), **33**(1), 75-80, 1989.
 - 30) Mallavia, L. P., Whiting, L. L., Minnick, M. F., Heinzen, R., Reschke, D., Foreman, M., Baca, O. G. and Frazier, M. E. : Strategy for detection and differentiation of *Coxiella burnetii* strains using the polymerase chain reaction. *Ann. NY Acad. Sci.*, **590**, 572-581, 1990.
 - 31) Marmion, B. P. Ormsbee, R. A., Kyrkou, M., Wright, J., Worswick, D. A., Izzo, A. A., Easterman, A., Feery, B. and Shapiro, R. A. : Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever: Eight years' experience in Australian abattoirs. *Epidemiol Infect.*, **104**(2), 275-287, 1990.
 - 32) Marrie, T. J. : Seroepidemiology of Q fever in New Brunswick and Manitoba. *Can. J. Microbiol.*, **34**, 1043-1045, 1988.
 - 33) Marrie, T. J. : *Coxiella burnetii* (Q fever). In Mandel, G. L. et al. (Ed.); Principles and practice of Infectious Disease, (3rd ed.) Churchill Livingstone, New York, pp. 1472-1476, 1990.
 - 34) Mayer, H., Radziejewska-Lebrecht, J. and Schramek, S. : Chemical and Immunochemical studies on lipopolysaccharides of *Coxiella burnetii* phase I and phase II. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **228**, 577-591, 1988.
 - 35) Moos, A. and Hackstadt, T. : Comparative virulence of intra and interstrain lipopolysaccharide variants of *Coxiella burnetii* in the guinea pig model. *Infect Immun.*, **5**, 1144-1150, 1987.
 - 36) Palmer, S. R. and Young, S. E. J. : Q fever endocarditis in England and Wales, 1975-91. *Lancet*, **ii**, 1448-1449, 1982.
 - 37) 박효숙, 이은경, 이승렬, 유철주, 손영모, 김동수, 김길영, 이원영 : Q fever 1 예; pancytopenia, hepatitis, myocarditis가 동반된 1예. 感染, **24**, 45-54,

- 1992.
- 38) Peacock, M. G., Philip, R. N., Williams, J. C. and Faulkner, R. S. : Serological evaluation of Q fever in humans: Enhanced phase I titers of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis. *Infect Immun.*, **41**, 1089-1098, 1983.
 - 39) Peter, O., Dupuis, G., Burgdorfer, W. and Peacock, M. : Evaluation of complement fixation and indirect immunofluorescence test in the early diagnosis of human Q fever. *Eur. J. Clin Microbiol.*, **4**, 394-396, 1985.
 - 40) Peter, O., Dupuis, G., Peacock, M. G. and Burgdorfer, W. : Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and complement fixation and indirect fluorescent-antibody tests for detection of *Coxiella burnetii* antibody. *J. Clin Microbiol.*, **25**, 1063-1067, 1987.
 - 41) Pritchard, G. C., Borland, E. D., Wood, L. and Pritchard, D. G. : Severe disease in a dairy herd associated with acute infection with bovine virus diarrhoea virus, *Leptospira hardjo* and *Coxiella burnetii*. *Vet. Rec.*, **124**(24), 625-629, 1989.
 - 42) Raoult, D. : Host factors in the severity of Q fever. *Ann. NY Acad. Sci.*, **590**, 33-38, 1990.
 - 43) Raoult, D., Drancourt, M. and Vestris, G. : Bactericidal effect of doxycycline associated with lysosomotropic agents on *Coxiella burnetii* in P388D1 cells. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **34**(8), 1512-1514, 1990.
 - 44) Raoult, D., Etienne, J., Massip, P., Iacono, S., Prince, M. A., Beaurain, P., Benichou, S., Auvergnat, J. C., Mathieu, P., Bachet, P. and Serradimigni, A. : Q fever endocarditis in the south of France. *J. Infect Dis.*, **155**, 570-573, 1987.
 - 45) Raoult, D., Levy, P. Y., Harle, J. R., Etienne, J., Massip, P., Golrstein, F., Micoud, M., Beytout, J., Gallais, H. and Remy, G. : Chronic Q fever: diagnosis and follow-up. *Ann. NY Acad. Sci.*, **590**, 51-60, 1990.
 - 46) Raoult, D., Yeaman, M. R. and Baca, O. G. : Susceptibility of *Coxiella burnetii* to pefloxacin and ofloxacin in ovo and in persistently infected L929 cells. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **33**(5), 621-623, 1989.
 - 47) Rogers, G. and Edlinger, E. : Immunoenzymatic test for Q fever. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **4**, 125-132, 1986.
 - 48) Schmeer, N. : Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detection of IgG1-, IgG2- and IgM-antibodies in Q-fever infected cattle. *Zentralbl. Bakteriologie Parasitenkunde Infektionskrankheiten Hygiene Abt. 1 Orig. Reihe A*, **259**, 20-34, 1985.
 - 49) Schmeer, N. : Early recognition of a 27 kDa membrane protein (MP27) in guinea pigs infected with *C. burnetii* and following vaccination. *J. Vet. Med. Ser. B*, **35**, 338-345, 1988.
 - 50) Spelman, D. W. : Q fever—A study of 111 consecutive cases. *Med. J. Aust.*, **1**, 547-553, 1961.
 - 51) Williams, J. C., Thomas, L. A. and Peacock, M. G. : Humoral immune response to Q fever: Enzyme-linked immunosorbent assay antibody response to *Coxiella burnetii* in experimentally infected guinea pigs. *J. Clin Microbiol.*, **24**, 935-939, 1986.
 - 52) Williams, J. C., Hoover, T. A., Waag, D. M., Banerjee-Bhatnagar, N., Bolt, C. R. and Scott, G. H. : Antigenic structure of *Coxiella burnetii*: A comparison of lipopolysaccharide and protein antigens as vaccines against Q fever. *Ann. NY Acad. Sci.*, **590**, 370-380, 1990.
 - 53) Williams, J. C., Johnston, M. R., Peacock, M. G., Thomas, L. A., Stewart, S. and Portis, J. L. : Monoclonal antibodies distinguish phase variants of *Coxiella burnetii*. *Infect Immun.*, **43**, 421-428, 1984.
 - 54) Williams, J. C., Peacock, M. G. and McCaul, T. F. : Immunological and biological characterization of *Coxiella burnetii* phases I and II, separated from host components. *Infect Immun.*, **32**, 840-851, 1981.
 - 55) Htwe, K. K., Amano, K., Sugiyama, Y., Yagami, K., Minamoto, N., Hashimoto, A., Yamaguchi, T., Fukushi, H. and Hirai, K. : Seroepidemiology of *Coxiella burnetii* in domestic and companion animals in Japan. *Vet. Res.*, **131**, 490, 1992.