

인수공통전염병의 당면 연구과제 (Lyme병과 Q열)

이우용* · 강영배* · 조동희* · 윤희정**

1. 라임병

라임병(Lyme disease)이란 1975년 미국 Connecticut주의 Old Lyme이란 곳에서 집단적으로 어린이에게서 발생한 염증성 관절병질(arthropathy)에 의하여 알려졌다. 원인체는 spirochete에 속하는 *Borrelia burgdorferi*로서 일차적으로 *Ixodes dammini*와 그 이외의 다른 *Ixodes* 속 진드기에 의해 전파되고 있음이 밝혀졌다. 사람의 피부에 나타나는 병변은 유주성만성홍반(erythema chronicum migrans)이라고 불려졌다. 처음 이러한 진단 가치가 있는 피부병변은 유럽에서 1900년 경에 보고되었다. 1976년에 연구자들은 유주성만성홍반(erythema chronicum migrans)과 라임병의 원형피진(annular rash)이 유사함을 확인하였다. 라임병의 발생은 점점 증가하고 있으며, 지역적으로 넓게 전파되어 가고 있다. 1975년부터 1979년까지 본병의 발생은 14개주에서 512건이 보고되었으나, 1984년에는 24개주에서 1498건이 보고되었다. 라임병은 유럽 및 호주에서도 풍토병적으로 발생한다. 매년 본병의 발생률이 증가하고 있어 본병은 매우 중요한 인수공통전염병으로 자리를 잡아가고 있다.

가. 라임병의 매개체 및 숙주

미국의 북서부와 중서부지역에서의 일차적인 매개체는 *Ixodes dammini*였다. 이 진드기는 2~3년의 생활사를 갖는 three-host tick이다. *Ixodes dammini* 유충은 white footed mice, shrewer(뒤쥐), voles(들쥐) 및 조류에 여름과 초가을에 붙

어있게 된다. 다음 해에 이 유충이 약충으로 발전하는 과정에서 쥐, 새, 다람쥐, 개, 사람 그리고 다른 동물에서 봄 또는 초여름에 흡혈을 한다. 약충은 2차 년도의 가을이나 3차 년도 봄에 중소동물을 흡혈하면서 성충으로 성숙된다. 성숙된 진드기는 흰꼬리 사슴(white tailed deer)을 좋아하며, 또한 개나 말, 소, 사람에게 기생하게 된다. 사람과 개는 성충 및 약충의 일시적 숙주이다. 라임병의 병원체인 *Borrelia burgdorferi*는 약충기의 진드기가 가장 효과적으로 전파시킨다. 이 병인체의 진드기에서의 난계대 전염은 낮기 때문에 새로 출현하는 유충은 *B. burgdorferi*를 운반하는 보균 동물인 white footed mice와 같은 숙주의 흡혈로 감염된다. 미국의 서부지방에서는 *I. pacificus*가 주된 전파 진드기이다. 이 진드기는 *I. dammini*와 유사하나 생활사가 짧은 것 같다. 이 진드기의 숙주로는 사람, 개 및 다른 가축을 포함하여 약 50종이 포함된다. *B. burgdorferi*는 American dog tick(*Dermacentor variabilis*), Long star tick(*Amblyomma americanum*) 그리고 여러 다른 종류의 진드기와 흡혈곤충에서도 분리동정되거나 확인 되었다. 유럽의 경우 *I. ricinus*가 *B. burgdorferi*의 매개체이다.

아마도 조류가 가장 중요한 보균동물로서 전파매체 역할을 하는 것 같다. 비록 미성숙된 *I. dammini*의 주요한 숙주로는 white footed mouse이나 Connecticut주의 연구자들에게 의하면 수렵된 조류의 55%가 *I. dammini*의 larvae 또는 nymph를 부착 운반하고 있었다. 아마도 조류가 진드기 및 *B. burgdorferi*를 대륙간 대륙내에 전파시키는

* 가축위생연구소 해외전염병과, **기생충과

것 같다. 최근의 연구에 의하면 *B. burgdorferi* 전파에 anthropod vector가 꼭 필요한 것만은 아닌 것 같다. 이 병원체가 실험적으로 쥐나 개의 직접 접촉에 의해 전파된 예가 있기 때문이다. 이때의 전파는 아마도 감염된 뇨에 의한 것으로 추정되며 이는 야생숙주의 뇨 및 콩팥에서 *B. burgdorferi*가 발견되었기 때문이다. 이러한 형태의 전파가 공중보건위생상 위협을 줄지 아니할 지는 아직 불분명하다.

나. 역학적 고찰

미국의 경우 최소한 32개주에서 발생을 보이고 있으며 5월 1일에서 11월 30일 사이에 주로 발생되나 특히 6월, 7월에 극기를 보이는데 이는 약충 *I. dammini*가 흡혈할 시기와 일치한다. 라임병 발생 연령을 보면 모든 연령에 관계없이 발생이 가능하나 대부분 40세 미만에서 다발하며 특히 10~19세의 소년층에서 다발하는 이유는 이들이 주로 진드기에 노출될 기회가 많기 때문이다. *Borrelia burgdorferi* 감염은 개, 말 및 여러 종류의 야생동물에서 진단된 바 있으며 개와 말의 감염 분포는 사람의 발생분포와 일치한다. 대부분 감염된 개는 4살 이내이며 성, 품종간의 차이점은 보이지 않고 있다.

다. 임상증상

사람의 라임병은 여러 체계가 영향 받는 질병이다. 진드기에 물린 자리는 유주성만성홍반(Erythema Chronium Migrans)이라고 알려진 고리모양의 발진이 물린지 일주 또는 이주일 이내에 나타나며 이는 본병의 특징적 증상중 하나이다. 대부분의 환자는 발진과 함께 일반 감기증상, 비슷한 통증, 열, 피로가 나타난다. 이러한 증상은 대부분 3주 후에 없어진다. 본 증상 발현 후 수주일 후에 환자의 8%는 경한 심장병변(Arhythmic Cardiomegala)이 3~6주간 계속해서 나타난다. 심장장애가 있던 없던간에 약 15%의 환자는 안면신경마비와 같은 신경장애가 나타난다. 치료받지 아니한 환자는 이러한 장애가 서너달 계속될 수 있으나 보통은 완전히 사라진다.

사람의 경우 가장 흔한 라임병의 만성형은 관절염이다. 발증 2주부터 2년내에 치료받지 아니한 환자의 60%는 관절염으로 진행된다.

은 수 주에서 수 개월간 계속되다 수년동안 속 발되기도 한다. 특히 무릎관절이 영향을 받으며 약 10%의 환자는 연골 및 골단부의 미란으로 발전된다. 동물에서는 사람에서보다 덜 복잡적이다. 진드기에 물린부위의 병변이 쥐 및 토끼에서는 알려져 있으나 개에서는 안 나타난다. 개의 감염은 불분명하나 때때로 고열 및 입파선 증으로 발전된다. 최근의 연구결과 162마리의 개에서 혈청검사 양성 중 62%가 파행을 보이고 있었다. 파행은 슬관절에서 가장 흔하며 digit, tarsus, elbow, shoulder, stifle, joint 또한 영향을 받는다. 영향받은 관절은 통증과 열감이 있으며 종창되어 있으나 보통 방사선 촬영상이 정상으로 나타난다. 발작은 특이적으로 수 일간 계속될 뿐이나 재발이 흔하다. 말에서는 임상증상이 나타나지 않고 있다.

라. 진드기 장관으로 부터의 원인체 분리

1982년 사람과 개를 흡혈한 진드기를 수집하였다. 살아있는 진드기를 Fertilized Kelly's 배지에 넣는다. 복부의 extreme caudal part를 절개한다. Dorsum을 제거한 후 기도, hindgut, 기도를 분리시킨다. 그리고 midgut을 적출하여 배지 위에 놓는다. 이 준비물을 coverslip으로 덮어서 암시야 현미경 또는 위상차 현미경으로 검경한다.

그후 진드기를 70초가 hydrogen peroxide로 표면을 소독한 후 70% ethanol로 세척한 다음 무균상 내에서 소독된 습한 guyage pads 위에 놓고 절제한다. Midgut의 1/2, 1/3을 fertilized Kelly's medium에 놓고 암시야 또는 위상차현미경에 놓고 진드기가 감염되었는가를 검경한다. 나머지 midgut tissue는 8ml의 fertilized Kelly's 배지가 들어 있는 배양 시험관에 넣고 33±2°C로 배양한다. 접종된 배지는 1~2주 간격으로 6주간 계속 검경한다. 숙주동물의 심장으로부터 뽑아낸 혈액 또는 전혈 1~5 방울을(1방울=0.01ml) 배양시험관에 넣고 위와 같은 방법으로 조사한다.

마. *Borrelia burgdorferi* 항원분석

라임병 병원체에 대한 분석은 그동안 집중적으로 이루어져왔다. 우선 처음 발견되었던 Osp-A 항원과 OspB 항원이 있다. OspA는 실험결과 쥐에서 방어능력이 있는 항원으로 증명된 바

있다. Flagella 항원이 41Kda에 해당하는 당단백이 있으며, 이들 항원들은 *B.burgdorferi*가 세포에 부착하는데 필요한 항원들로 밝혀지고 있다. 또한 60KDa에 해당하는 heat shock 단백질이 있고 80Kda에 해당하는 당단백이 있다. 이들 항원들에 대한 분석이 앞으로 백신 개발이나 치료제 개발 및 진단액 개발에 기여할 것으로 기대된다.

바. 진단법

진단방법으로는 간접형광항체법(IFA)과 효소면역법(ELISA)이 가장 많이 사용되었고 또한 중요하다. 이는 표준 병원체를 배양 증식시킨 후 slide에 적당수를 펼친후 불활화시키고 고정시킨 다음 가검 혈청중에 병원체에 대한 항체를 보유하고 있는가의 여부를 검사하는 방법이며, ELISA는 병원체를 분획하거나 유전자 재조합에 의하여 제작된 항원을 96well plate에 도포하여 건조시킨 후 가검혈청과 작용시켜 항체 유무를 판단하는 방법으로 수행되며, 그외에 western blot에 의한 정밀 진단법이 수행되기도 한다. 최근에는 병원체의 분리 배양에 시간이 많이 소요되고 어려움이 많아 중합효소연쇄반응(PCR)에 의하여 생검조직에 본 병원체의 유전자가 함유되었는가를 확인하여 감염여부를 진단하는 방법도 사용하고 있다.

사. 라임병의 국내상황

1989년 인체에서 *Borrelia burgdorferi*에 대한 항체조사결과 양성반응을 보인 환자가 있었음에 보고되었으며 92년에는 국내 서식 진드기에서 본 병원체가 분리되었다는 보고가 있었다.

아. 방역대책

현재까지 효과적인 예방약은 개발되지 못하고 있는 실정으로 사람은 우선 진드기에 물리지 말아야 할 것이며, 진드기가 붙었다 하여도 진드기의 신속한 제거는 라임병의 발생을 감소시킨다. 진드기의 신속한 제거는 미세한 핀셋으로 피부에 붙은 진드기를 떼어내는 것이다. 진드기에 의하여 라임병 균이 교상부위에 주입되었을 경우 더욱 많은 세균이 주입되지 않도록 하기 위해서는 진드기가 압사하지 않도록 주의를 기울여 제거하여야 한다. 사람에게서나 동물에게

서 발견된 진드기를 채취하여 진드기를 축축한 솜이 함유된 밀봉된 튜브나 병에 넣어 검사를 의뢰 하여야 한다. 질환의 초기단계에서 라임병 증상은 항생제의 경구투여로 치료된다. 초기에 치료를 시작하면 할수록 이 질환을 장기간 예방할 수 있다.

2. Q열

Q열은 동물의 질병이라기보다는 사람의 질병으로 동물이 보균축이 되어 사람에게 전파시킴으로 공중위생상 중요한 질병이며 그 병원체는 콕시엘라 버네티(*Coxiella burnetii*)라는 리켓치아로서 사람이 감염되면 3주간의 잠복기를 거쳐 갑작스런 고열과 두통, 근육통, 임파절의 종창, 간, 비장의 종대 등이 나타나나 다른 리켓치아에 의한 병변에서와는 달리 가피나 피진(skin rash)이 없는 것이 특징으로 독감과 같은 증상으로 나타난다.

가. Q열 역학적 고찰

자연계에서는 야생동물 사이에 진드기에 의하여 전파되는 것으로 알려져 있다. 리켓치아는 건조에 대하여 저항성이 높아 오염된 공기 입자의 흡입으로 전파가 가능하며, 특히 살균되지 않은 우유를 마시는 사람, 양이나 소의 젖을 짜는 착유부, 도살장에서 작업하는 도부들은 본병에 감염될 가능성이 높다.

Q열의 최초 발생은 호주와 미국에서 거의 동시에 발견되었다. 호주에서는 1935년 도축장에 종사하는 도부들 사이에 급성 열성병이 유행하였던 바, 그 원인체로 생각되는 리켓치아가 환자로부터 분리되었으며, 한편 미국에서도 거의 같은 시기에 Nine mile creek에서 같은 종류의 리켓치아가 *Dermacenter andersoni*라는 진드기에서 발견 분리되었다.

Q열의 병원체인 *Coxiella burnetii*는 진행세포에서 증식하며, 감염시 *Coxiella burnetii*의 증식 발달 과정은 다음과 같다.

(1) 탐식세포에 의해서 병원체의 spore나 small cell variants가 탐식됨과 동시에 병원체의 분화 증식과정이 시작된다.

(2) Small cell variants는 이 분열에 의하여 증

식된다. 한편으로는 증식성 분화도 할 수 있다. 탐식세포가 병원체를 탐식한 후 탐식세포에 생기는 phagolysosome 내의 pH, 효소체계의 변화는 증식성 분화를 야기시키는 것 같다. 이때 병원체의 여러겹의 세포막은 덜 보이며, 핵도 흩어지기 시작한다.

(3) 이렇게 생성된 large cell variats(LCV)는 이 분열에 의하여 더 분화되기도 한다.

(4) 또한 LCV 분화는 포자형성 분화가 동시에 일어날 수도 있다. 실제로 감염기간 동안 진행세포의 변화는 LCV가 포자형성 분화를 하게끔 유도한다.

나. Q열의 병인학적 고찰

병원체인 *Coxiella burnetii*는 면역학적 반응에 따라 phase 1과 phase. 2로 구분한다. Phase에 대한 정의는 혈청학적인 것으로 백신 접종후 20일 이내에 초기항체와 반응할 수 있는 항원을 phase 2라 하고, 단지 후기 항체와 반응하는 항원들을 phase 1이라 한다. 백신이나 phase 1주에 대한 반응으로 phase 1과 phase 2에 대한 항체가 형성된다. 그러나 phase 2 항체는 phase 2 균주나 백신의 반응으로만 나타난다. Phase 1 항원은 trichloroacetic acid나 periodate(과요오드산염) 또는 경도의 가수분해로 phase 2 항원작용만 남게 할 수도 있다. 그 결과 phase 1항원 구성분자를 phase 2 구성분자 요인을 둘러싸고 있는 것으로 믿어지고 있다. phase 2 균주는 1회만의 동물접종으로 Phase 1으로 전환 할 수 있다.

William 등은 기니픽에 대한 시험에서 *C. burnetii* phase 1에 감염된 경우 phase 2에 대한 항체는 물론 phase 1에 대한 항체도 나타난다고 보고하였으며, Marrie 등은 자연감염된 고양이에 있어서 대부분, phase 1 및 phase 2 항체가 모두 높게 나타난다고 보고하였다. Embil 등은 *C. burnetii*에 감염된 고양이와 접촉하여 감염된 환자의 94%에서 phase 1에 대한 항체는 물론, phase 2에 대한 항체도 유의성 있게 항진되었음을 보고한 바 있다.

다. 사람의 Q열

인체 Q열의 주요 감염 위험은 이환된 가축 또는 오염 축산물과의 접촉으로 *C. burnetii*는 반추수의

대반이나 유선에 많이 존재하지만 대부분의 자연 감염예에서는 무증상 내지 불현성으로 경과하기 때문에 동물에의 감염사실을 인지하지 못하고 인체에 감염될 수 있다는 사실이 강조된 바 있으며, 실제로 인체에 대한 감염은 주로 호흡기를 통하여 되며 감염 후 잠복기를 거쳐 고열을 수반하는 독감과 같은 증상을 보이다 자연치유되거나, 항생제 치료에 의해 쉽게 치료되는 것이 대부분이다. 그러나 Q열 환자중 일부는 보다 장기적 간헐적 고열 상태가 지속될 수 있는데 간과 심장에 복합증세를 나타내며 때로는 심내막염을 유발하는 만성형으로 진행되는 수도 있다. 때로는 간혹 장기간의 화학요법에도 불구하고 사망되는 예도 보고된 바 있다.

*Coxiella burnetii*는 인체 이외의 숙주에 대하여는 병원성이 높지 않으며 보균 숙주에 감염된 경우 일반적으로 불현성 형태를 취하기 때문에 사람의 Q열 방역을 위하여는 보균 숙주에 대한 관리가 중요한 것으로 인정되고 있다. 그러나 젖소나 면양에 있어서는 발열, 설사 무유증, 자궁내막염 및 심한 체중감소 등이 나타날 수 있으며, 폐사, 도태, 유산, 후산정체, 출산직후의 송아지 폐사 등으로 인한 손실이 보고된 바 있다.

라. 소의 Q열

다른 동물에서와 같이 소의 *C. burnetii*의 감염은 인지될 만한 병변이나 임상증상이 없다. 실험적인 감염에서는 유산이 나타나고 알지못하는 원인으로 유산된 소의 분만 부산물에서 때때로 병원체가 분리 된다 할지라도 *C. burnetii*가 유산의 일반적인 원인이라고 믿어지지 않고 있다. 남부 캘리포니아 지역과같이 Q열이 풍토병으로 있는 지역에서는 *C. burnetii*에 태어나면서부터 노출되고 감염된다. 태어나서 성숙할 때까지 소들의 감염율은 환경속에 *C. burnetii*의 농도의 의존한다.

송아지의 항체가는 감염된 젖소가 밀집되어 있는 곳의 송아지가 착유군으로부터 멀리 떨어져 방목하는 군의 송아지보다 높다. 우군내의 암송아지에 대한 혈청학적 감염은 계속적으로 증가하며, 임신말기가 되면 극에 달한다. 혈청학적으로 양성을 보이는 암소의 반 이상은 새끼를 난 후 초유, 후산, 양수 등에 *C. burnetii*를 함

유하고 있다. 일반적으로 항체가 높으면 높을수록 우유에 함유되는 리켓치아가 많다.

마. 국내의 소 Q열 연구현황

최근 우리나라에서도 인체 유래 혈액세포배양 중 *Coxiella burnetii*의 감염이 보고된 바 있으며, Q열 증례와 *C. burnetii*의 항체보유실태 조사가 보고됨에 따라 Q열에 대한 관심이 고조되고 있다. 이와같이 국내에서 인체에 대한 Q열의 보고가 있으며, 가축에 대한 Q열 조기발견 및 발생동향을 파악하기 위하여 가축위생연구소에서는 전국적으로 산재하고 있는 착유중인 젖소를 대상으로 혈청사업을 실시한 바 있다. 1992년 강등은 전국 9개 지역의 46개 가축위생시험소를 중심으로 조사한 결과 총 9443두중 Q열 항체양성 1939두(20.5%)가 확인하여 보고한 바 있다.

상기 결과에 의하면 전국적으로 이미 젖소를 사육하는 지역에는 골고루 본병이 분포되어 있는 것으로 판단되며, 향후 감염우에 대한 치료와 Q열 백신 개발을 통한 방제대책에 대한 정밀한 검토가 요구되는 것으로 판단된다.

바. Q열에 대한 치료

사람의 경우 열성기를 줄이고, 회복을 돕고 만성감염을 억제시키기 위하여 aureomycin을 사용한다. 그러나 환자에 따라 aureomycin에 대한 효과가 약하거나 무시할 정도일 수도 있다.

젖소를 통한 실험에서 aureomycin을 유두에 주입하거나 정맥주사를 하건간에 우유로부터 병원체의 분비를 제거시키는 데에는 실패하였다.

우유에 병원체를 분비하는 만성적으로 감염된 젖소를 30일간 매일 chlorotetracycline(4mg/lb)투여는 감염을 감소시킨다. 화학요법 후에도 간헐적으로 우유분비물로 부터 병원체가 발견되는 것은 소에서의 *C. burnetii* 감염에 대한 화학요법의 효과를 결정하는 연구가 필요하다.

사. Q열에 대한 방역대책

Q열에 감염되기 쉬운 직업에 종사하는 사람들에 대한 예방주사는 성공적일 수 있다. Phase 2 사균 백신은 암소에서 부분적으로만 효과가 있음이 보고된 바 있으며 phase 1 *C. burnetii*로 준비된 백신은 phase 2 *C. burnetii*로 준비된 백신보다 공격접종시 100 내지 300배의 방어효과가 있음이 밝혀졌다.

최근 phase 1 백신에 대한 평가를 하기 위하여 1400 여두의 젖소가 사용되었다. 예비시험기간 동안 예방접종된 암소들에게 공격접종을 하였다. 예방접종을 필한 암소들은 정상적으로 분만을 하였지만 예방접종을 하지 않은 암소들은 임신 후기에 유산을 하였다. 유산태아의 자궁내 감염은 태아조직으로 부터의 병원체 분리로 증명되었다.

*C. burnetii*는 백신법종균이나 비접종균 모두에서 우유, 초유, 태반 등으로부터 재분리되었으나 백신 접종균은 비접종균보다 1000배나 더 적게 나타나고 있다. 추가적으로 백신 접종균에서는 우유중 리켓치아를 함유한 기간이 현저하게 감소됨을 보이고 있다.