

The Clinical Pathology Characteristics and Tetanus Quick Stick Evaluation for Tetanus Patients in Daegu Emergency Medical Center

Seung Jin Lee, Soon Ok Lim, Jae Yeop Jeong, Min Jeong Park, and Ju Eun Park

Department of Laboratory Medicine, Daegu Catholic University Medical Center, Daegu 705-718, Korea

Tetanus has high lethality and can cause serious complication, so it is very important to have a quick and exact checkup and treatment. In this study, we conducted a study about clinical characteristics and types of tetanus patients in Daegu Emergency Medical Center and we studied possibility of Tetanus Quick Stick (TQS) as a selective check up to treat tetanus by comparing the results of local checkup kit measured from tetanus quick stick developed to check up tetanus antibody titer and results measured from ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). The result of the study showed that tetanus happens more to males, and by looking at season, tetanus happened most in summer (from June-August) as 19 cases (45.3%), and when patients come to the emergency medical center, the diagnosis name was electrolyte imbalance 14 cases (33.3%), peripheral nerve 11 cases (26.2%), Meningitis 8 cases (19.0%), drug addiction 7 cases (16.7%), and the patients who are diagnosed as tetanus at the beginning of hospitalization was 2 cases (4.8%). The result of TQS usefulness by comparing with ELISA, in TQS, 42 people was positive and 478 people was negative. it was positive when the result was over 0.1 IU/mL, 48 people was ELISA positive while 472 people was negative. TQS checkup has accuracy of 98%, sensitivity of 83.3%, specificity of 99.5%, positive predictability of 95.2% and negative predictability of 98.3%. The evaluation of current immunity statuses of tetanus patients is available for TQS checkup, and it has an advantage of preventing side effects coming from the injection of unnecessary vaccine and immunoglobulin, and it is thought that it can give help to emergency checkup and treatment at the beginning.

Keywords: Emergency medical center, Tetanus, Tetanus quick stick

Corresponding author: Seung Jin Lee
Department of Laboratory Medicine, Daegu
Catholic University Medical Center, Daegu
705-718, Korea
Tel: 82-53-650-4146
E-mail: kamtsj@hanmail.net

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2014 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

Received: December 11, 2013
Revised: March 20, 2014
Accepted: March 23, 2014

서 론

파상풍은 Gram 양성 세균인 *Clostridium tetani*에서 분비하는 외독소에 의하여 신경계통에 급성중독 현상을 일으켜 국소적인 경련에서 호흡마비까지 초래하는 치사율이 높고 심각한 합병증을 유발할 수 있는 질환이다(Yoon 등, 2004).

세계보건기구의 통계에 따르면 파상풍의 전 세계적인 발병률은 1년에 1백만 명 정도로 추산되며, 사망률이 20~30%에 이르며 미국에서는 1940년대 후반부터 파상풍에 대한 정구 예방접종이 시작되면서, 파상풍 발병률이 지속적으로 감소하여 현재는 1년에 50례 이하로 보고되고 있다(CDC, 2006).

우리나라의 경우 1955년에 파상풍 예방접종이 시작되었으며, 1958년부터 국립보건원에서 DPT 백신을 생산하여 본격적인 예방접종이 실시되었다(Lee, 1995). 1980년대 DPT의 예방접종률이 90%를 상회하면서 신생아 파상풍은 거의 발생하고 있지 않지만 최근 우리나라 질병관리본부의 통계에 따르면, 2000년도 20례, 2001년도 15례, 2002년도 17례, 2003년도 13례, 2004년도 16례, 2005년도 23례, 2006년도 18례, 2007년도 21례, 2008년도 16례, 2009년도 24례, 2010년도 14례로 최근까지도 꾸준히 파상풍 환자 수가 보고되고 있다(질병관리본부, 2011).

그러나 유병률이 낮은 질환이기 때문에 응급실에서 자주 접할 수가 없으며, 미비한 응급검사 시스템과 비 특이적인 증상을 호소

하는 환자가 많아 발병 초기에 정확한 진단이 어려운 것이 사실이며, 예후에 관하여 외국에서 드물게 보고한 경우가 있지만 최근 연구동향에 대한 자료가 부족하며, 국내에서도 파상풍 환자의 증상이나 예후에 관한 연구가 적으며 관심의 대상에서 점점 제외되고 있다.

미국 질병관리본부의 권고사항에 따르면 창상 발생 시 파상풍 백신 및 면역글로블린 투여 권고안을 제시하였지만, 여러 연구에서 이에 대한 순응도가 낮다고 보고하고 있다(Ozturk 등, 2003; Abbate 등, 2008).

최근 응급실에서 파상풍 항체 신속 정성검사 키트의 유용성이 보고가 되었으며, 이는 불필요한 파상풍 면역글로블린의 투여를 줄일 수 있는 수단으로 받아들여지고 있다(Samuel 등, 2001; Geraldine 등, 2002).

따라서 본 연구에서는 2005년 3월에서 2010년 12월 사이에 대구지역의 응급의료센터를 내원한 파상풍 환자들을 대상으로 임상적 특성과 유형을 조사하고 파상풍 항체 역가의 정성적인 검사를 위해 개발된 Tetanos Quick Stick (TQS) 현장검사 키트의 결과를 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)로 측정된 결과와 비교하여 Tetanos Quick Stick 검사가 파상풍 예방 처치를 위한 선별적인 검사로서의 가능성을 알아보고 파상풍 환자들을 신속하게 진단하며 빠른 응급검사와 처치 그리고 적절한 치료를 제공함으로써 환자의 조기진단과 치료에 도움을 주고자 본 연구를 실시하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

2005년 3월부터 2010년 12월 사이에 대구광역시 소재 A병원 응급의료센터를 내원하여 입원 치료를 받은 20세 이상 파상풍환자 42례를 대상으로 하였다. 환자들의 의무기록과 임상기록을 토대로 임상병리학적 특성과 변화를 후향적, 전향적인 방법으로 조사하여 비교 분석하고, Tetanos Quick Stick의 유용성 평가연구를 위해 응급센터를 내원한 환자 중 520명에게 TQS검사를 실시하여 ELISA로 측정된 결과를 비교 분석 하였다. 연구를 진행하기 전 개인정보 수집과 이용에 관한 제공 동의서에 자필 서명한 환자에 대해서 연구를 실시하였고, 연구과정 전반에 걸쳐 연구대상자에 대한 윤리적 측면을 고려하고, 개인 식별 자료는 직접 명시하지 않았으며, 유추하여 신상을 파악할 수 있는 어떠한 자료도 제시하지 않았다.

2. 검사방법

연구에 사용된 TQS 키트(Biosite, CA, USA)는 면역크로마토그

래피(Immuno-chromatographic assay)을 이용한 정성 분석법으로 파상풍 항체 유무를 판독 가능한 장비이며, 환자들로부터 전혈 3 mL를 채취하여 TQS에 한 방울(30 uL) 떨어뜨리고 15분 후 양성과 음성 여부를 확인하여 기록하고, 3,000 rpm으로 10분간 원심분리하여 얻은 혈청으로 ELISA 검사를 시행하였다. 검사 과정은 wash buffer를 증류수로 1:10 희석하여 working buffer를 만들고 검체를 60분 동안 상온에서 방치한 후 working buffer로 희석하고 enzyme conjugate를 첨가하여 검체를 30분 동안 상온에서 방치한 후 다시 working buffer로 희석하고 TMB (tetramethylbenzidine) substrate를 첨가하여 working substrate solution을 만들고, 20분 동안 방치한 후 정지액(stop solution)을 넣어 반응을 정지시킨 다음 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. TQS 검사 결과와 ELISA 검사 결과를 비교하여 정확도, 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도를 구하였다.

3. 통계분석

자료의 분석은 윈도우용 SPSS version 18.0 (SPSS Institute, Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하였다. 변수는 t-test를 시행하였고 결과 값은 평균과 표준편차로 표시하였다. 범주형 자료의 비교에는 χ^2 을 사용하였고 기대 값이 작은 경우에는 Fisher의 직접 확률계산법을 이용하였다. 모든 통계 분석을 위한 유의수준(p)은 $p < 0.05$ 로 설정하였다.

결 과

1. 파상풍 환자의 임상적 특징

전체 환자 42명 중에서 생존군은 33명(78.6%), 사망군은 9명(21.4%)이었고, 연령은 생존군이 52.3 ± 14.5 세, 사망군은 54.5 ± 16.1 세이었고 전체 평균연령은 53.4 ± 15.3 세 이었다. 남녀 성별 발생 분포는 남자 31례(73.8%), 여자 11례(26.2%)로 남자에게서 호발하였다. 계절별로는 여름(6월~8월)이 19례(45.3%)로 가장 많이 발생하였으며, 봄(3월~5월) 11례(26.2%), 가을(9월~11월) 9례(21.4%), 겨울철(12월~2월) 3례(7.1%) 순이었고, 응급의료센터 내원당시 진단명은 전해질 불균형 14례(33.3%), 말초신경병증 11례(26.2%), 뇌수막염 8례(19.0%), 약물중독 7례(16.7%) 순이었고 파상풍으로 진단된 환자는 2례(4.8%)였다(Table 1).

2. 임상적 증상에 따른 비교

대부분의 환자들은 경련과 경부 강직으로 내원하였으며 시간이 경과할수록 호흡곤란을 호소하였다. 전체 42명의 환자에서 나타난 모든 임상적 증상을 조사하였을 때 호흡곤란 38례(90.5%), 경련 32

Table 1. Patient general characteristics

	Survival	Death	Total (%)	p-value
Total (%)	33 (78.6%)	9 (21.4%)	42 (100%)	
Mean age (year)	52.3±14.5	54.5±16.1	53.4±15.3	0.041
Sex				0.318
Male	24	7	31 (73.8%)	
Female	9	2	11 (26.2%)	
Seasonal frequency				0.146
Spring	9	2	11 (26.2%)	
Summer	14	5	19 (45.3%)	
Autumn	7	2	9 (21.4%)	
Winter	3	0	3 (7.1%)	
Tentative diagnosis				0.287
Eleetrolyte imbalance	10	4	14 (33.3%)	
Peripheral neuropathy	8	3	11 (26.2%)	
Encephalomeningitis	7	1	8 (19.0%)	
Drug intoxication	7	0	7 (16.7%)	
Tetanus	1	1	2 (4.8%)	

Table 2. Signs and symptoms of the patients. N=(%)

	Survival	Death	Total (N=42)	p-value
Dyspnea	30	8	38 (90.5%)	0.142
Spasm	26	6	32 (76.2%)	
Nuchal rigidity	18	6	24 (57.1%)	
Dysarticulation	12	4	16 (38.1%)	
Chest pain	10	3	13 (31.0%)	

례(76.2%), 경부강직 24례(57.1%), 구음장애 16례(38.1%), 흉통 13례(31.0%) 순으로 증상을 호소하였다(Table 2).

3. 파상풍 항체 양성률과 TQS kit의 유용성

응급의료센터를 내원한 환자 520명에서 TQS는 42명(8.07%)에서 양성하였고, 음성은 478명이었다. ELISA 검사결과는 0.1 IU/mL 이상을 양성으로 했을 때 ELISA 양성은 48명(9.23%) 이었고, 음성은 472명이었다. 이에 따른 TQS 검사의 정확도(98.0%), 민감도(83.3%), 특이도(99.5%), 양성예측도(95.2%), 음성예측도(98.3%) 였다(Table 3).

고 찰

파상풍은 골격근의 강직과 경련성 수축을 특징으로 하는 질환으로 원인균인 *Clostridium tetani*는 혐기성 그람 양성 포자를 형성하는 간균으로 혐기성 상황이 만들어진 피사된 조직내에서 쉽게 발아된다. 이는 대부분 급성 손상 후에 발생하나 피부 궤양, 농양, 또는 비경구적인 약물남용과 같은 만성적인 상처에서도 발생된다(Geraldine 등, 2002).

*C. tetani*에 의한 감염은 국소적이며 신경독소인 tetanoplasmin

Table 3. Results of ELISA and tetanos quick stick

		ELISA		Total
		+	-	
TQS	+	40	2	42 8.07%
	-	8	470	478
Total		48 9.23%	472	520

Accuracy=(40+470)/520=0.980, Sensitivity=40/48=0.833, Specificity =470/472=0.995, Positive predictive value=40/42=0.952, Negative predictive=470/478=0.983.

이 세균의 용해에 의해 분비되고 이는 축삭을 타고 전달되어 전각 역제 신경에 높은 친화력과 특이도를 보이며 신경전달물질의 분비를 차단시켜 결과적으로 근육의 수축, 강직, 반사성 경련을 일으키며, 주로 5월~10월 사이에 개발도상국가를 비롯한 남부지방에서 발병하며 지역분포가 치중된 이유는 무더운 기후와 *C. tetani*가 유기물이 풍부한 토양속에 존재한다는 점과 경제빈곤으로 인한 면역저하와 비위생적인 출산기술에 기인한다(Aydin 등, 2006).

이에 상처가 발생했을 때 파상풍 감염 위험이 항상 존재하지만, 예방접종의 보급에 따른 항체 역가의 상승으로 발병률이 현저하게 감소하였으며 실제로 파상풍에 걸린 환자들의 파상풍 항체를 분석한 연구에 따르면, 대부분의 환자들이 충분한 항체를 가지고 있지 못하였다(Pascual 등, 2003).

1927년 백신 개발 이후 1940년대부터 체계화된 예방접종의 실시 결과 파상풍의 발생빈도는 현저히 줄어들어 1947년 10만 명 당 0.39의 유병률이 1990년에는 10만 명 당 0.02로 감소하였고, 이는 응급의료센터에서의 적절한 상처 처치와 예방이 감소 추세에 기여하는 바가 크다고 할 수 있다(CDC, 1991).

우리나라에서는 파상풍예방을 위하여 디프테리아, 파상풍, 특소이드에 백일해 사균을 첨가한 DPT를 생후 2, 4, 6개월에 기본 접종을 하고 있으며 18개월과 4~6세에 추가 접종 후 10년마다 예방백신을 추가 접종할 것을 권장하고 있으나, 실제로는 유소아기 이후에는 추가 접종이 시행되지 않기에 소아 및 성인층의 파상풍 항체 역가는 나이가 들수록 급격히 감소하고 특히 60세 이상에서는 대다수가 파상풍 예방 가능한 항체 역가가 낮게 나타난다(홍, 2001).

20세 이상의 젊은 연령층에서 35~40%도 파상풍 예방 항체역가에 못 미치며 모든 성인과 60세 이상의 노년층에서는 적극적인 예방을 권고하고 있으며(Gergen 등, 1995), 항체역가에 관한 자료에 따르면 과거 파상풍 최소 방어 항체의 역가는 동물 실험을 통해 0.01 IU/mL로 알려져 있으나 최근에는 ELISA 검사에 의해 0.1 IU/mL 또는 그 이상으로 해야 한다고 보고하고 있으며(Shohat 등, 2000), 우리나라의 경우 DPT 접종률은 1차 98.7%, 2차 98.0%, 3차 95.3%이며, 추가 접종률은 75.8%로 보고하고 있으나 성인의 11.6%만이 파상풍 최소방어 항체역가를 보유하고 있는 것으로 나타났다(손 등, 2004).

본 연구에서는 응급의료센터에 내원한 파상풍 환자의 임상적인 특징을 조사하고, 파상풍 항체 역가검사를 위해 개발된 TQS 현장검사 키트결과를 ELISA로 측정된 결과와 비교하여 TQS검사가 파상풍 예방 처치를 위한 신속 정확한 응급검사로서의 유용성을 알아보았다.

전체 환자 42명 중에서 생존군은 33명(78.6%), 사망군은 9명(21.4%)이었고, 연령은 생존군이 52.3 ± 14.5 세, 사망군은 54.5 ± 16.1 세이었고 전체 평균연령은 53.4 ± 15.3 세 이었다. 남녀 성별 발생 분포는 남자 31례(73.8%), 여자 11례(26.2%)로 여성보다는 남성에게서 더욱 호발하는 것을 알 수 있었고, 계절별로는 다른 연구에서와 마찬가지로 여름(6월~8월)이 19례(45.2%)로 가장 많이 발생하였으며, 응급의료센터 내원 당시 진단명은 전해질 불균형 14례(33.3%), 말초신경병증 11례(26.2%), 뇌수막염 8례(19.0%), 약물중독 7례(16.7%) 순이었으며 내원 초기에 파상풍으로 진단된 환자는 2례(4.8%)였다. 대부분의 환자들은 호흡곤란 38례(90.5%), 경련 32례(76.2%), 경부강직 24례(57.1%), 구음장애 16례(38.1%), 흉통 13례(31.0%) 순으로 증상을 호소하였다.

TQS의 유용성을 ELISA와 비교 평가한 결과 정확도(98.0%), 민감도(83.3%), 특이도(99.5%), 양성예측도(95.2%), 음성예측도(98.3%)의 결과를 보여 응급의료센터에서 선별적인 파상풍 예방 처치의 결정에 유용하게 이용 될 수 있을 것으로 사료되고, TQS 검사는 파상풍에 대한 환자의 현재 면역상태에 대한 평가가 가능하고, 결과적으로 불필요한 백신, 면역글로블린 투여로 인한 부작용

예방의 장점이 있으며, 체계적으로 추가접종이 실시되지 못하는 우리나라의 현실에서 50세 이전에는 비교적 저렴한 TQS kit 검사를 이용하여 불필요한 면역글로블린의 투여를 줄임으로써 의료비용 절감 효과를 기대할 수 있을 것이다. 하지만 정확히 어느 연령을 기준으로 TQS 검사를 시행하는 것이 바람직한지는 향후 대 규모의 연구가 필요할 것으로 사료되며, 본 연구에서는 파상풍 항체 양성율이 9.23%로 손 등의 연구결과 11.6%보다 낮게 측정되었다. 이러한 결과는 추가접종이 필요함을 제시하는 결과라고 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 피험자의 교육수준, 경제적 능력 등의 추가적인 요인을 연구 분석에 포함하지 못한 점과 조사 지역이 단일지역이라는 점이다. 따라서 통계학적으로 의미 있는 피험자의 수와 추가적인 요인을 포함한 전 지역을 대상으로 하는 연구가 반드시 필요할 것으로 생각된다.

마지막으로 현재 우리나라 응급의료센터에서 성인용 파상풍 백신을 얼마나 접종하고 있는지에 대한 조사가 필요하며, 성인용 파상풍 백신 접종이 활성화 된 후에 이전 파상풍 예방접종력이 파상풍 항체 역가에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구가 필요할 것으로 보이며, 이러한 연구가 국가적인 파상풍 예방접종 사업에도움이 될 것으로 생각되고, 결론적으로 TQS 검사키트의 사용은 파상풍 환자를 1차적으로 접하고 응급처치를 하는 응급의료진에게 객관적인 진단적 자료를 제공함으로써 파상풍환자의 예방치치 및 응급검사에 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

- Abbate R, Di Giuseppe G, Marinelli P, Angelillo IF. Collaborative Working Group. Appropriate tetanus prophylaxis practices in patients attending emergency departments in Italy. *Vaccine*. 2008, 26:3634-3639.
- Aydn K, Yilmaz G, Aksoy F, Koksali I. An analysis of the factors effecting the prognosis of tetanus in a university hospital between 1991 and 2005. *Clinical Microbiology & Infection*. 2006, 12:1094-1097.
- Center for Disease Control. Diphtheria, tetanus, and pertussis: Recommendations for vaccine use and other preventive measures recommendations of the immunization practices advisory committee (ACIP). *MMWR*. 1991, 40:1-28.
- Centers for Disease Control. Tetanus Surveillance-United States 2003-2005 *MMWR*. 2006, 47:1-11.
- Geraldine M, Mcquillan GM, Deanna KM. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States, *Ann Intern Med*. 2002, 136:660-666.
- Gergen PJ, Mcquillan GM, Kiely M. A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. *N Engl J Med*. 1995, 332:761-766.
- Ozturk A, Goahmetoglu S, Erdem F. Tetanus antitoxin levels among adults over 40 years of age in Central Anatolia, Turkey. *Clin Microbiol Infect*. 2003, 9:33-38.

- Pascual FB, Mcginley EL, Zanardi LR, Cortese MM, Murphy TV. Tetanus Surveillance-United States, 1998-2000. *MMWR Surveill Sum.* 2003, 52:1-8.
- Samuel SH, Georgina G. Tetanus in the emergency department; a current review. *J Emerg Med.* 2001, 20:357-365.
- Shohat T, Marva E, Sivan Y, Leman J, Mates A, Chen A. Immunologic response to a single dose of tetanus toxoid in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2000, 48:949-951.
- Yoon YS, Kim EC, Lee WH, Chung SW, Yi JH, Park IC. Utility of tetanus quick stick test for selective tetanus prophylaxis. *J Korean Soc Emerg Med.* 2004, 15:95-101.
- 손유동, 임경수, 최옥진, 안지윤, 김원, 최윤백 등. 한국인의 항파상풍 항체의 정성적 조사. *대한외상학회지.* 2004, 17:27-36.
- 질병관리본부 (2011). 손상감시정보. <http://www.cdc.go.kr/>, 2013-09-30에 최종방문.
- 홍창의. 소아과학. 7판, 대한교과서, 2001, p386-389.