

신종 · 재출현 해외유입 감염병의 진단

이미애

이화여자대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실

Diagnosis for Imported Cases of Emerging and Reemerging Infectious Diseases in Korea

Miae Lee

Department of Laboratory Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Despite recent advances in the development of diagnostics, therapeutics, and vaccines, the ease of international travel and increasing global interdependence have brought about particular challenges for the control of infectious diseases, highlighting concerns for the worldwide spread of emerging and reemerging infectious diseases. Korea is also facing public health challenges for controlling imported cases of infectious diseases; dengue virus, which is the most commonly reported case of imported infectious diseases; the largest outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections outside the Arabian Peninsula in 2015; and the Zika virus infection, which was declared by the WHO as a "Public Health Emergency of International Concern." Although national and global partnerships are critical to controlling imported infectious disease threats, the role of local hospitals, public health sectors, and laboratory capacity remains the cornerstone for initial disease recognition and response. The current status of laboratory diagnosis for imported infectious diseases is reviewed. (**Ewha Med J 2016;39(2):37-44**)

Received March 31, 2016

Accepted April 12, 2016

Corresponding author

Miae Lee

Department of Laboratory Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea

Tel: 82-2-2650-5222, Fax: 82-2-2650-5091

E-mail: miae@ewha.ac.kr

Key Words

Emerging infectious diseases; Dengue; Middle East respiratory syndrome coronavirus; Zika virus; Diagnosis

서 론

전세계적으로 감염병의 진단, 치료, 백신 등의 개발에도 불구하고 사람, 동물, 물건 등의 해외 이동이 쉬워지고, 도시의 발달, 환경파괴, 기후, 환경, 생태계의 변화 등으로 신종(emerging), 재출현(reemerging) 해외유입 감염병의 발생이 증가하고 있다. 가장 중요하고 흔한 신종, 재출현 감염병에는 신종 코로나바이러스(coronavirus)와 같은 급성호흡기바이러스 감염병과 뎅기(dengue), 치쿤구니야(chikungunya) 등의 절지동물매개 감염병을 들 수 있다[1,2].

최근 세계적으로 문제가 되었던 중요한 신종, 재출현 해외유입 감염병의 유행은 2003년도 홍콩에서 시작된 신종 코로나바이러스

인 급성호흡기증후군(severe acute respiratory syndrome, SARS)의 전세계적인 유행, 2009년도 신종인플루엔자 A (H1N1)의 대유행(pandemic), 2014년 에볼라바이러스병(Ebola virus disease)의 서아프리카 대유행 및 2015년 브라질에서 시작하여 2016년 현재 진행중인 소두증과 Guillain-Barré 증후군과 관련되어 있는 지카바이러스(Zika virus) 유행 등을 들 수 있다[2-6].

2003년 SARS의 전세계적인 유행 후에 신종, 재출현 해외유입 감염병이 세계적으로 공중보건의 위협이 되고 있어서 이를 예방하고 확산을 방지하여 공중보건의 위협을 줄이고 불필요한 무역의 간섭을 피하기 위해 2005년 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 196개국이 국제 보건 규칙(International Health Regulations)을 개정하였고 각 국가들이 신종 감염병의 유입여부

및 전세계적으로 전파를 감시하기 위한 시스템이 구축되었다[7].

우리나라도 신종, 재출현 해외유입 감염병이 증가하고 공중보건에 위협이 되고 있어 법률로 제4군 감염병으로 지정하여 보고하도록 하고 있다. 국내 “감염병의 예방 및 관리에 관한 법률” [법률 제13639호]에 따르면 감염병이란 제1군 감염병, 제2군 감염병, 제3군 감염병, 제4군 감염병, 제5군 감염병, 지정감염병, 세계보건기구 감시대상 감염병, 생물테러감염병, 성매개감염병, 인수공통감염병 및 의료관련감염병을 말한다. 이중 제4군 감염병은 국내에서 새롭게 발생하였거나 발생할 우려가 있는 감염병 또는 국내 유입이 우려되는 해외 유행 감염병을 말하는데 갑작스러운 국내 유입 또는 유행이 예견되어 긴급히 예방·관리가 필요하여 보건복지부장관이 지정하는 감염병을 포함한다. 제4군 감염병에는 페스트, 황열(yellow fever), 뎅기열(Dengue fever), 바이러스성 출혈열, 두창, 보툴리눔독소증, 중증 Severe acute respiratory syndrome, 동물인플루엔자 인체감염증, 신종인플루엔자, 야토병, 큐열, 웨스트나일열(West Nile fever), 신종감염병증후군, 라임병, 진드기매개뇌염, 유비저, 치쿤구니아열, 중증열성혈소판감소증후군(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS), 중동호흡기증후군(Middle East respiratory syndrome, MERS), 지카바이러스감염증이 지정되었다.

우리나라에서는 해외유입 감염병을 감시하기 위하여 제1-4군 감염병중 56종은 감염지역이 외국으로 추정되는 경우 국외로 선택하여 전수 신고하도록 되어 있다. 국외 체류중 감염된 것으로 신고된 해외유입 감염병 환자는 2001년부터 매년 100-200명 내외였으나, 2009년 인플루엔자 A (H1N1)의 유행으로 총 1,642명이 신고되었고, 2010년 이후로는 350명 내외로 신고되었다. 2013년 해외유입 감염병 환자는 494명으로 증가하였으나, 2014년은 400명으로 예년수준이었다. 2014년 해외유입 감염병을 질환별로 보면 뎅기열 164명(41%), 말라리아 80명(20%), 세균성이질 38명(9.5%), 장티푸스 22명(5.5%), A형간염 21명(5.2%), 홍역 21명(5.2%)순이었고, 감염지역은 아시아가 80%로 대부분을 차지하였다[8].

2001년에서 2015년까지 제4군 감염병 보고자료를 보면 뎅기열이 가장 흔하고, 2011년 중국에서 원인 바이러스가 처음 확인된 SFTS는 우리나라는 2012년 처음 진단되어 2013년 36명, 2014년 55명, 2015년 79명으로 점차 증가되고 있고 2015년 메르스 유행으로 186명이 보고되었다[9-11]. 이에 국내에서 최근 문제시 되고 있는 신종, 재출현 해외유입 바이러스 감염병의 진단에 대해 기술하고자 한다.

본 문

최근에 알려진 많은 신종, 재출현 감염병은 인수공통 감염병이

대다수를 차지하는데, 인수공통 병원체는 동물에서 사람으로 이동하여 사람의 병원체가 되거나 소와 같은 가축이나 박쥐와 같은 야생동물이 병원소가 되고 있다. SARS 코로나바이러스를 비롯한 에볼라, Marburg 바이러스를 비롯하여 많은 신종 바이러스들이 박쥐와 관련이 있다. 절지동물매개 감염병도 인수공통감염병이 많은데 병원소인 새에서 감염된 모기에 의해 매개되는 웨스트나일 바이러스, 사슴이나 설치류를 통한 진드기매개 세균감염인 라임병 등을 들 수 있다. 이에 비해 흔한 모기매개 감염병인 뎅기나 말라리아는 사람이 주요 숙주가 된다[2].

절지동물매개 바이러스(arthropod-borne virus, arbovirus)는 모기, 진드기, 파리 등의 절지 동물에 의해 인체에 감염되는 바이러스이며 모기매개 바이러스와 진드기매개 바이러스가 가장 흔하다. 이중 플라비바이러스(Flaviviridae)과의 플라비바이러스(Flavivirus)속에 70여종의 바이러스가 속하여 있는데 많은 절지동물매개 또는 인수공통 바이러스들이 속해 있는데 30여종이 사람에게서 질병을 일으킨다[12]. 플라비바이러스 속에는 뎅기열, 웨스트나일 바이러스, 황열, 지카바이러스, 치쿤구니아열, 일본뇌염바이러스(Japanese encephalitis virus)가 대표적인데 백신 도입 이후 일본뇌염과 황열은 발생 예가 거의 없는데 뎅기열은 70여년간 백신 개발이 되고 있으나 아직까지 효과적인 백신이 없다.

본문에서는 해외유입 감염병중 우리나라에 가장 흔하고 증가하고 있는 뎅기열과 2016년 2월 WHO에서 국제공중보건위기상황(Public Health Emergency of International Concern)단계로 선언한 지카바이러스 및 2015년 국내에 유행을 보였던 신종 코로나바이러스 감염인 MERS의 검사실 진단에 대해 고찰하고자 한다.

1. 뎅기(Dengue)

뎅기는 4가지 뎅기바이러스 혈청형에 의해 발생하는 가장 흔한 모기매개 바이러스 질환이다. 뎅기바이러스는 약 11 kb의 양성 단일가닥 바이러스(positive single strand RNA) 유전자를 갖는 100-200 nm 크기의 피막을 가진 구형 바이러스이다. 뎅기바이러스는 DENV-1에서 DENV-4까지 4가지 혈청형을 가지며 한 가지 혈청형에 감염되어 다른 혈청형에 대해 보호면역이 형성되지 않아서 이론적으로 한사람이 4가지 혈청형까지 감염될 수도 있다[13].

뎅기는 북위 35도에서 남위 35도의 동남아시아, 아메리카, 서태평양, 아프리카, 동지중해지역 등 전세계적으로 100여 국 이상에서 풍토병이며 지난 50년간 30배 이상 증가하였으며[14], 2013년 세계적으로 3억 9천만 명 이상이 발생되어 이중 9천 6백만 명이 증상을 일으킨다고 알려져 있다[15].

국내에는 2000년 제4군 법정감염병으로 지정되어 2001년 처음으로 6예가 보고되었고, 점차 증가하여 2013년 252예, 2014년 164예, 2015년 255예, 2016년 3월까지 105예가 보고 되어 현재까지 1,400예 이상 보고되었다. 모두 해외 유입 예이다(Fig. 1) [8,9].

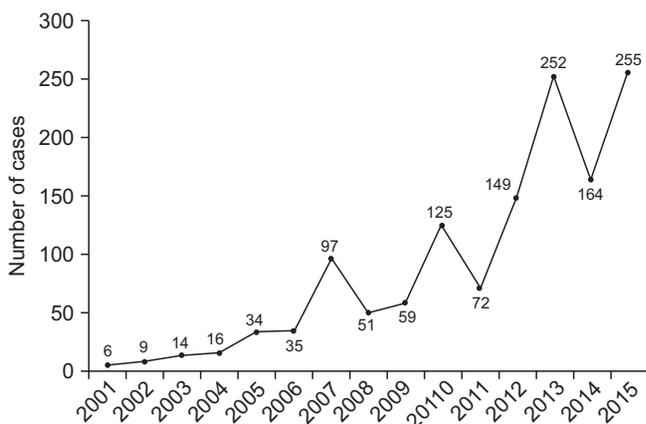


Fig. 1. Annual number of cases of dengue fever reported to the National Notifiable Diseases Surveillance System in Korea. Adapted from Korea Centers for Disease Control and Prevention [9].

임상양상은 전통적으로 뎅기열, 뎅기출혈열(Dengue hemorrhagic fever), 뎅기쇼크증후군(Dengue shock syndrome)으로 분류 된다. 뎅기열은 뎅기바이러스에 감염된 이집트숲모기(*Aedes aegypti*)나 흰줄숲모기(*A. albopictus*)에 의해 전파되는 급성 발열성 질환으로 모기에 물린 후 보통 4-7일에 증상을 나타내는데 잠복기는 3-14일까지 나타날 수 있으며 뎅기 풍토병 국가에서 온 지 14일이 지나면 이 질환을 배제할 수 있다. 대부분 무증상 감염이거나 저절로 회복되는데 전형적인 증상은 갑작스런 발열, 오한과 함께 이마 두통, 안구통, 근육통, 관절통, 출혈성 발진 등이 나타나며 약 1주일간 지속된다. 뎅기열의 검사실 소견으로 백혈구감소증이 흔하고 16%~55%에서 혈소판 감소증, 중등도의 aspartate aminotransferase (AST) 상승이 나타날 수 있다. 소수에서 중증 질환으로 이행하는데 뎅기출혈열은 순환기 부전과 쇼크를 동반하고 혈액투과도의 증가(적혈구응집력 증가, 흉수 및 복수), 심한 혈소판감소증, 2-7일간의 열, 출혈 경향(tourniquet검사 양성이나 자발성 출혈)의 4가지 주요 양상을 보인다[12,16,17].

뎅기쇼크증후군은 뎅기출혈열에 쇼크를 동반하는 것을 말하는데, 최근 WHO에서는 뎅기의 임상양상을 Dengue without warning signs, Dengue with warning signs, severe Dengue로 분류할 것을 제안하고 있다. 발진과 발열이 동반되는 경우는 다른 플라비 바이러스 감염, 말라리아, 렙토스피리아증, 장티프스, 리켓치아증, 수막알균, 엔테로바이러스, 인플루엔자, 바이러스출혈열, 홍역, 풍진 등과 감별 진단해야 한다[18].

뎅기바이러스 감염의 검사실 진단은 뎅기바이러스 배양, 뎅기바이러스 유전자 검출, 항원, 항체 검사 등이다. 바이러스는 증상 발현 4-5일에 혈청, 혈장, 혈구 및 다른 조직에서 검출된다. 감염의 초기(증상 발현 5일까지)에는 바이러스 배양, 유전자 검출, 항원 검출 등이 진단에 이용할 수 있고, 급성기를 지나면(증상 발현 5일

이후) 혈청 항체검사가 가장 좋은 진단법이다.

바이러스배양은 시간, 기술적 문제, 안전시설 등으로 통상적 진단법으로는 잘 사용되지 않고 주로 병원성 분석이나 유행주의 변이양상 연구를 위해 시행한다. 뎅기바이러스 유전자검출을 위해서는 조직, 전혈, 혈청, 혈장에서 일반적 역전사 중합효소연쇄반응법(reverse transcriptase PCR, RT-PCR), 실시간 역전사 중합효소연쇄반응법(real-time RT-PCR, rRT-PCR), nested PCR, multiplex PCR 및 nucleic acid sequence based amplification (NASBA) 등을 이용할 수 있는데 미국 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에서 제시한 rRT-PCR 시행 지침이 있다[19]. NS1항원 효소면역측정법(enzyme linked immuno-sorbent assay, ELISA)은 쉽게 수행할 수 있어서 조기 진단에 이용할 수 있으나 민감도가 바이러스배양이나 유전자검출보다 떨어진단다[18]. 혈청 항체 검사에는 플라크감소중화시험법(plaque reduction neutralization test, PRNT), 혈구응집억제시험법(haemagglutination inhibition test, HI), ELISA 등이 있다. 뎅기바이러스의 첫감염에서 IgM 항체는 발병 3-5일에 50% 검출되고 5일에 80%로 증가하여 10일이 되면 99% 검출되고 2주에 최고를 보이다가 2-3개월이 지나면 검출되지 않고, IgG 항체는 발병 7일 후부터 상승하여 몇 개월간 검출된다. 뎅기바이러스의 재감염인 경우는 초기에 IgG 항체가 높은 역가로 검출되어 10개월까지 지속되고 IgM 항체는 첫 감염보다는 재감염에서 낮게 나타나기 때문에 IgM/IgG 항체를 동시에 검사하여 ratio를 이용하면 민감도가 아주 높다[18,20,21]. PRNT 검사는 특이도가 가장 높아서 다른 플라비바이러스와 감별진단에 이용되는데 일주일 정도의 시간이 필요하고 표준검사실에서 시행한다. 일반검사실에서는 IgM antibody-capture ELISA (MAC-ELISA)가 가장 널리 이용되지만, 혈청 IgM 항체는 감염 3일 이내는 매우 낮아서 MAC-ELISA로 검출되지 않기 때문에 최근 연구에 따르면 NS1항원 ELISA와 IgM ELISA 병행하여 뎅기의 95.9% 진단하였고, PCR과 IgM/IgG capture ELISA 병행하면 민감도가 90%~99%까지 된다고 한다[22-24]. WHO에 의하면 뎅기의 검사실 진단의 해석은 다음과 같다(Table 1) [18].

국내 뎅기열 진단기준은 “법정감염병 진단·신고기준”(보건복지부 고시 제2012-123호)에 따라 임상증상이 뎅기열 병증에 일치하고 바이러스 특이적인 IgM 항체가 검출되었거나, 급성기와 회복기 혈청 간의 항체 역가가 4배 이상 상승한 경우, 또는 바이러스가 검출이나 분리되었을 경우에 확진 환자로 판정하고 있다. 우리나라에서 뎅기열의 검사실 진단은 질병관리본부의 신경계바이러스과에 의뢰하여 시행하고 있는데 2001년에는 면역크로마토그래피법(immunochromatographic assay, ICA)을 이용하여 혈청항체를 선별검사를 시작하였다가 2006년부터는 ELISA 검사, RT-PCR 및 세포배양을 통한 바이러스분리를 시행하고 있으며 2013

Table 1. Interpretation of dengue diagnostic tests

Highly suggestive	Confirmed
One of the following: 1. IgM+ in a single serum sample 2. IgG+ in a single serum sample with a HI titer of 1,280 or greater	One of the following: 1. PCR+ 2. Virus culture + 3. IgM seroconversion in paired sera 4. IgG seroconversion in paired sera or fourfold IgG titer increase in paired sera

Adapted from World Health Organization [18].

년부터는 PRNT 검사도 시행하고 있다[25].

2. 중동호흡기증후군(Middle East respiratory syndrome, MERS)

MERS는 신종 MERS-CoV 감염으로 발생하는 발열, 기침, 호흡곤란 등의 증상을 나타내는 호흡기증후군으로 2012년 사우디아라비아에서 처음 보고된 이후 중동지역을 중심으로 발생하였고, 그 외 지역은 중동 지역을 방문하면서 감염된 환자들의 유입에 따른 산발적인 사례들이 보고되었다[26,27]. 우리나라에서 2015년 5월 중동지역을 방문하고 돌아온 68세 남자가 원인을 알 수 없는 고열과 호흡기증상 및 폐렴으로 최초로 MERS로 확진되었다. 이 환자로부터 MERS 유행이 병원에서 병원으로 전파되어 사우디아라비아 다음으로 많은 환자가 발생하였다. 186명이 확진되었고, 이 중에서 36명이 사망하였으며 16,693명의 격리자가 발생하였다[28]. 2016년 사우디아라비아에서 MERS 발생이 다시 증가하고 있어 해외유입에 주의가 필요하다. MERS-CoV는 *Coronaviridae* 에 속한 RNA 바이러스로 genus *Betacoronavirus*의 리니지 C에 속하는데 초기에는 박쥐 *coronaviruses HKU4*와 *HKU5*와 비슷하여 박쥐가 유력한 병원소로 추정되었다. 그러나 최근 단봉낙타에서 MERS-CoV에 대한 중화항체가 검출되고, 호흡기 증상이 있는 낙타와 주인에서 비슷한 MERS-CoV가 분리되어 단봉낙타가 가장 중요한 병원소로 추정되었다[29]. MERS는 사람에서 사람 간의 전파가 일어날 수 있다[28].

MERS의 진단은 발열, 호흡기증상, 폐렴 등의 임상적 및 영상학적 소견과 검사실적 진단검사, 중동 여행력, 또는 MERS 환자 접촉력 등으로 이루어진다. MERS의 검사실적 진단은 MERS-CoV 특이 항체를 검출하는 혈청학적 방법과 MERS-CoV RNA를 검출하는 분자진단검사가 있다. 혈청학적 검사는 진단목적이 아니라 주로 MERS 유행시 감시나 조사 목적으로 이용되고, 분자진단검사가 확진검사로 이용된다. 분자진단검사는 WHO와 CDC에서 rRT-PCR의 지침에 따라 시행한다[30]. 검체는 가능하면 증상 발현 7일 이내에 채취하는데 하기도 검체(객담, 기관지폐포 세척액, 기관지흡입액, 생검 폐조직)와 상기도 검체(비인구 흡인액 또는 비인구/구인두 면봉검체)를 같이 이용하도록 권고하고 있고, 혈청은 RT-PCR을 시행하거나 하기도 호흡기 검체를 채

취하기 어려운 경우에 혈청항체 검사를 위해 사용한다. MERS-CoV 감염의 진단은 검체에서 RNA를 분리하여 최소한 두 가지 이상 MERS-CoV 특이 표적유전자(upstream of the E protein gene [*upE*], *open reading frame 1a* [*ORF 1a*], *ORF 1b*, MERS-CoV nucleocapsid protein gene [*N*])에 대한 RT-PCR 양성이거나 1가지 특이 표적유전자 RT-PCR 양성이면서 이차 표적유전자(*ORF 1b*, RNA-dependent RNA polymerase [*RdRP*], *N*)에 대한 염기순서분석에서 MERS-CoV로 확인되면 검사실 확진 환자로 정의한다[30-32]. 미국 CDC에서는 혈청학적 MERS-CoV 항체검사는 재조합 nucleocapsid (N) 단백질 ELISA 검사를 먼저 선별검사로 시행하고 이차로 바이러스에 대한 면역형광항체법(indirect fluorescent antibody, IFA)과 중화시험을 시행하는 two-stage법을 권고한다. 혈청학적 검사는 14일 간격으로 채취한 두 개의 혈청에서 ELISA 또는 IFA 검사와 중화시험에서 확인된 혈청변환(seroconversion)이 있는 경우 진단할 수 있다[30].

우리나라에서 MERS가 유행할 때, 처음에는 질병관리본부에서 rRT-PCR을 시행하였다. 그러나 환자와 검사 대상자가 확대됨에 따라 5개 검사센터와 국내 우수검사실 인입인증 받은 기관 중에 대한병원협회에 신청한 기관에 한하여 민간의료기관에서도 검사를 시행하게 되었다. 검사는 대한진단검사의학회와 대한감염학회의 “MERS-CoV 검사실 진단지침”과 “WHO/CDC 지침”에 따라 시행하였다. 국내 MERS 유행과 관련하여 약 49여 개 진단검사의학과 검사실에서 분자진단검사를 시행하였다. 이 중 설문에 응하였던 40개 기관에서 27,000여 건의 MERS-CoV RNA검사를 시행하였다. 거의 대부분의 검사실에서 rRT-PCR 검사를 휴일없이 24시간 검사하였다. 검사소요 시간의 중앙값이 5.3시간이었고 9시간 이내에 대부분 검사를 보고하였고 검사실에서 획득된 감염 사례는 없었다[33]. 국내 유행 당시에 신종 바이러스의 진단을 위한 진단키트가 일부 개발되어 있었지만 식품의약품안전처 승인과정을 진행할 시간이 없었으므로 초기에 민간의료기관에서 신속하게 MERS-CoV 진단검사를 시행할 수가 없었다. 그러므로 MERS 유행과 같은 신종바이러스 유행의 응급상황에서는 진단키트의 긴급사용허가 등을 통한 임시사용 승인 등의 대책을 통해 민관이 합동하여 진단하도록 한다면 국가 공중보건 위기에 대응하여 극복하

는데 도움이 될 수 있겠다.

3. 지카바이러스감염(Zika virus infection)

지카바이러스는 땡기열과 같은 모기매개 플라비바이러스에 속하는데, 지카바이러스감염의 유행은 2015년 이전까지는 아프리카, 동남아, 태평양 섬지역에 발생보고가 있었고, 2015년 5월에 브라질에서 첫 보고된 이후 점차 유행지역이 확산되었다. 2016년에는 중남미 여러 나라에서 광범위 유행, 아프리카의 카보베르데, 태국, 인도네시아에 유행이 되어 2016년 2월 WHO에서 국제공중보건위기상황(Public Health Emergency of International Concern) 단계로 선언하였고 2016년 3월 중남미, 오세아니아, 아시아, 아프리카의 42개국에서 발생하였다[6,34-36]. 미국, 캐나다, 영국, 독일, 네덜란드, 핀란드, 대만, 일본, 중국 등에서 해외유입 보고가 있었고, 국내에서도 2016년 1월 지카바이러스감염을 제4종 감염병으로 지정한 이후 2016년 3월 22일 국내 첫 해외유입 사례가 보고 되었다.

지카바이러스감염은 주로 이집트숲모기(*Aedes aegypti*)에 의해 전파되는데 국내에 서식하는 흰줄숲모기(*Aedes albopictus*)도 매개가 가능하다고 알려져 있다[36]. 모기 이외에 성접촉에 의해 감

염되었을 가능성 있는 사례보고가 있으며, 증상발현 후 2주까지 정액에서 바이러스 확인되었고[37-39]. 무증상 헌혈자에서 바이러스가 확인되어 잠재적으로 수혈에 의한 전파 가능성[40]과 산모에서 태아 감염 가능성이 있다[41,42]. 잠복기는 2-14일이고 임상증상은 무증상자가 많고 20%에서 발열, 발진, 관절통(손, 발 등), 두통, 근육통, 결막염 증상을 보이는데 대개 경미하고 2-7일에 소실되며 중증 합병증은 드물다. 임신부에서 신생아의 선천성 소두증과 Guillain-Barré 증후군과 관련되어 있다고 알려져 있다[36,42]. 진단은 WHO와 미국 CDC의 지카바이러스감염의 검사실 진단법의 지침이 있다[43,44]. 지카바이러스감염에 부합하는 전형적 임상증상과 역학적 관련성을 보이는 경우에 지카바이러스의 검사실 진단을 시행을 권고하는데 핵산검사(nucleic acid testing; NAT)와 혈청검사(IgM 항체)가 있다. 지카바이러스는 전혈(혈청, 혈장), 소변, 뇌척수액, 양수, 정액, 타액 등에서 검출이 가능한데 소변이나 정액에서 혈액이나 타액보다 좀더 오래 존재한다. 증상발현 일주일 이내에는 혈액과 소변에서 바이러스나 바이러스 RNA를 지카바이러스 특이 시발체를 이용하여 RT-PCR 검사로 검출한다. 다른 플라비바이러스의 동시 감염을 진단하거나 다른 플라비바이러스의 진단을 배제하기 위해 지카바이러스, 땡기

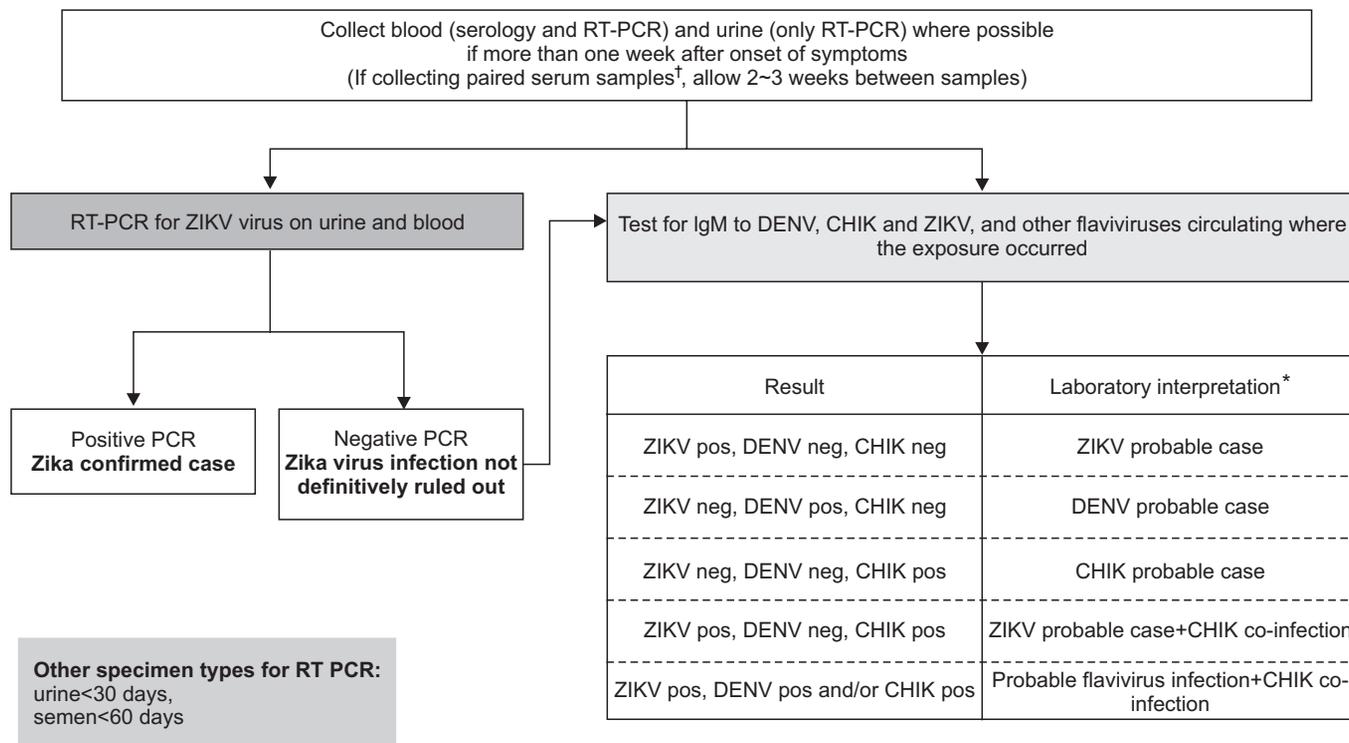


Fig. 2. Proposed testing algorithm for suspected cases of arbovirus infection more than one week after onset of symptoms. Adapted from World Health Organization [44]. *Final interpretation of result should be done in conjunction with clinical presentation. [†]For paired serum samples, a four-fold rise in IgM in the absence of a rise in antibody titre to other flaviviruses is further evidence of recent Zika virus infection. ZIKV, Zika virus; DENV, Dengue virus; CHIK, Chikungunya virus.

바이러스, 치쿤구니아 바이러스에 대한 multiplex RT-PCR 등의 분자진단법을 동시에 시행하거나 연속하여 시행할 수 있다. 다른 플라비바이러스 음성이고 지카바이러스 양성이면 확진하는데 증상 발현 3-7일에 바이러스혈증을 보이므로 RT-PCR 음성이라도 지카바이러스 감염을 배제할 수 없다. 증상 발현 7일 이후는 혈청에서 지카바이러스 특이 IgM 항체에 대한 효소면역검사법(enzyme immunoassay; EIA), IFA, PRNT 검사를 시행하는데, 증상 발현 4-5일에 첫 검체와 2-3주 후 두번째 검체에서 시행한다. 지카바이러스, 뎅기바이러스, 치쿤구니아 바이러스에 대한 IgM EIA 항체검사를 동시에 시행하는데 다른 지카바이러스 감염 증거가 없고 두 쌍의 혈청 검사에서 IgM 항체가 4배 이상 증가하면 진단할 수 있다. 지카바이러스 IgM EIA 검사 양성이면 다른 플라비바이러스 질환과 감별하기 위해 혈청에서 PRNT 검사를 시행할 수 있다. WHO에 의하면 증상 발현 7일 후에는 지카바이러스 감염의 진단 알고리즘은 다음과 같다(Fig. 2). 간단하고 빠른 지카바이러스 현장검사가 개발되고 있는데 사용에는 정도관리, 안전성, 수행평가 등에 대한 고려가 필요하다. 현재 PCR 검사의 표준화, 신속한 혈청검사 개발, 태아 감염 전파 등을 일으킬 수 있는 바이러스 양에 대한 연구, 혈액 이외의 검체의 사용에 대한 검증 등의 진단적 연구가 진행 중에 있다[36].

국내에서 지카바이러스의 진단은 질병관리본부에 의뢰하여 시행하고 있는데 지카바이러스 감염증 신고의 진단기준에 따르면 지카바이러스 감염증에 부합되는 임상증상(발열, 발진, 관절통, 근육통, 결막염, 두통)을 나타내면서 급성기 혈액에서 바이러스 분리 또는 검체에서 바이러스 항원 또는 유전자가 검출된 경우에 확진할 수 있고 급성기 혈청에서 IgM 항체가 검출되면 추정진단을 한다.

결 론

신종 또는 재출현 해외유입 감염병중 최근 국내에 가장 흔한 뎅기열, 2015년 국내에 유행을 보였던 신종 MERS-CoV 감염, 2016년 2월 WHO에서 국제공중보건위기상황으로 선언한 지카바이러스 감염증 등은 분자진단검사를 이용하여 병원체바이러스를 검출하여 확진하거나, 혈청 검사를 이용하여 진단할 수 있다. 해외유입 신종바이러스 유행의 응급상황에서는 진단키트의 긴급사용허가 등을 통한 임시사용 승인 등의 대책을 통해 민관이 합동하여 진단하도록 한다면 국가 공중보건 위기에 대응하여 극복하는데 도움이 될 수 있겠다.

References

1. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman

- JL, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008;451:990-993.
- Khabbaz R, Bell BP, Schuchat A, Ostroff SM, Moseley R, Levitt A, et al. Emerging and reemerging infectious disease treats. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2015. p. 158-177.
- World Health Organization. Severe acute respiratory syndrome (SARS) multi-country outbreak: update 6 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2003 [cited 2016 Apr 10]. Available from: http://www.who.int/csr/don/2003_03_21/en/index.html.
- Centers for Disease Control and Prevention. The 2009 H1N1 pandemic: summary highlights, April 2009-April 2010 [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2010 [cited 2016 Apr 10]. Available from: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/cdcresponse.htm>.
- WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa: the first 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med* 2014;371:1481-1495.
- World Health Organization. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2016 Feb 1]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>.
- World Health Organization. International Health Regulations (2005) [Internet]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2008 [cited 2016 Apr 10]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43883/1/9789241580410_eng.pdf.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. *Infectious diseases surveillance yearbook*. Cheongju, KR: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2014.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. *Infectious Disease Statistics System* [Internet]. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2016 [cited 2016 Mar 16]. Available from: <http://is.cdc.go.kr/dstat/index.jsp>.
- Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 2011;364:1523-1532.
- Kim KH, Yi J, Kim G, Choi SJ, Jun KI, Kim NH, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg Infect Dis* 2013;19:1892-1894.
- Thomas SJ, Endy TP, Rothman AL, Barrett AD. Flaviviruses. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2015. p. 1881-1903.
- Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet* 2015;385:453-465.
- World Health Organization. *Global strategy for dengue prevention and control*. Geneva: World Health Organization; 2012.
- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013;496:504-507.

16. Deen JL, Harris E, Wills B, Balmaseda A, Hammond SN, Rocha C, et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. *Lancet* 2006;368:170-173.
17. World Health Organization. Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention, and control. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1997.
18. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [cited 2016 Mar 16]. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>.
19. Santiago GA, Vergne E, Quiles Y, Cosme J, Vazquez J, Medina JE, et al. Analytical and clinical performance of the CDC real time RT-PCR assay for detection and typing of dengue virus. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2311.
20. Shu PY, Chen LK, Chang SF, Yueh YY, Chow L, Chien LJ, et al. Comparison of capture immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and nonstructural protein NS1 serotype-specific IgG ELISA for differentiation of primary and secondary dengue virus infections. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:622-630.
21. Falconar AK, de Plata E, Romero-Vivas CM. Altered enzyme-linked immunosorbent assay immunoglobulin M (IgM)/IgG optical density ratios can correctly classify all primary or secondary dengue virus infections 1 day after the onset of symptoms, when all of the viruses can be isolated. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:1044-1051.
22. Bhat VG, Chavan P, Ojha S, Nair PK. Challenges in the laboratory diagnosis and management of dengue infections. *Open Microbiol J* 2015;9:33-37.
23. Huang CH, Kuo LL, Yang KD, Lin PS, Lu PL, Lin CC, et al. Laboratory diagnostics of dengue fever: an emphasis on the role of commercial dengue virus nonstructural protein 1 antigen rapid test. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;46:358-365.
24. Huhtamo E, Hasu E, Uzcategui NY, Erra E, Nikkari S, Kantele A, et al. Early diagnosis of dengue in travelers: comparison of a novel real-time RT-PCR, NS1 antigen detection and serology. *J Clin Virol* 2010;47:49-53.
25. Jeong YE, Lee EJ. Current status of dengue diagnostic laboratory in the Republic of Korea. *Public Health Wkly Rep* 2013;6:761-765.
26. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367:1814-1820.
27. Rha B, Rudd J, Feikin D, Watson J, Curns AT, Swerdlow DL, et al. Update on the epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection, and guidance for the public, clinicians, and public health authorities - January 2015. *Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:61-62.
28. Ki M. 2015 MERS outbreak in Korea: hospital-to-hospital transmission. *Epidemiol Health* 2015;37:e2015033.
29. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM, et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med* 2014;370:2499-2505.
30. World Health Organization. Laboratory testing for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): interim guidance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2016 Apr 10]. Available from: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/mers-laboratory-testing/en/.
31. Corman VM, Muller MA, Costabel U, Timm J, Binger T, Meyer B, et al. Assays for laboratory confirmation of novel human coronavirus (hCoV-EMC) infections. *Euro Surveill* 2012;17:20334.
32. Corman VM, Eckerle I, Bleicker T, Zaki A, Landt O, Eschbach-Bludau M, et al. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Euro Surveill* 2012;17:20285.
33. Lee MK, Kim S, Kim MN, Kweon OJ, Lim YK, Ki CS, et al. Survey of clinical laboratory practices for 2015 middle east respiratory syndrome coronavirus outbreak in the republic of Korea. *Ann Lab Med* 2016;36:154-161.
34. Zanutta C, Melo VC, Mosimann AL, Santos GI, Santos CN, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015;110:569-572.
35. World Health Organization. Zika virus disease: interim case definition [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2016 Feb 16]. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/zika/case-definition/en/>.
36. Petersen E, Wilson ME, Touch S, McCloskey B, Mwaba P, Bates M, et al. Rapid spread of Zika virus in the Americas - implications for public health preparedness for mass gatherings at the 2016 Brazil Olympic games. *Int J Infect Dis* 2016;44:11-15.
37. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011;17:880-882.
38. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21:359-361.
39. Mansuy JM, Dutertre M, Mengelle C, Fourcade C, Marchou B, Delobel P, et al. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? *Lancet Infect Dis* 2016;16:405.
40. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20761.
41. Besnard M, Lestere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20751.
42. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:6-7.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus: diagnostic testing [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control

and Prevention; 2016 [cited 2016 Mar 22]. Available from: <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/diagnostic.html>.

44. World Health Organization. Laboratory testing for Zika virus in-

fection: interim guidance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2016 Mar 23]. Available from: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/laboratory-testing/en/>.