

## 중증열성혈소판감소증후군

허 상 태

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

(Received July 9, 2013; Revised July 16, 2013; Accepted July 23, 2013)

### Abstract

## Severe Fever and Thrombocytopenia Syndrome

Sang Taek Heo

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is an emerging tick-borne infectious disease, which is caused by the genus *Phlebovirus* in the *Bunyaviridae* family. The syndrome was characterized by fever, gastrointestinal symptoms, neutropenia, and thrombocytopenia. Recent increase in the number of reported cases and deaths in endemic areas, such as China, Japan, and Korea, has posed the greatest public health concern. The first patient on Jeju Island where is the most endemic area in Korea was identified in May 2013. However, there is no currently effective treatment available for SFTS unresponsive to supportive care. SFTS in terms of the development of therapies deserves further study. (*J Med Life Sci* 2013;10(2):89-93)

**Key Words** : Severe fever with thrombocytopenia syndrome, *Phlebovirus*, Jeju Island

### 서 론

중증열성혈소판감소증후군(SFTS)은 최근 발견된 SFTS 바이러스(SFTSV)에 의해 발생하는 중증 질환이다<sup>1,2</sup>. 2007년 처음 중국에서 보고된 이후 중국에서는 해마다 환자가 점차 증가되고 있다<sup>3</sup>. 국내에서 작은소창진드기로 알려져 있는 *Haemaphysalis longicornis*에 의해 매개되는 질환이다(Fig. 1). 작은소창진드기는 진드기의 한 종으로 라임병과 반점열, 리케차 질환의 매개체이기도 하다. 성충의 몸길이는 약 3밀리미터 이지만 숙주에 붙어 피를 흡입하게 되면 약 10밀리미터까지 커진다. 이 진드기는 중국, 한국, 일본, 러시아, 호주 등에 주로 분포하는 것으로 알려져 있으며<sup>4</sup>, 국내에도 전역에 고루 분포하는 것으로 알려져 있다. SFTS는 동물에서도 감염을 일으키는 인수공통감염증으로, 현재까지 인체 감염은 SFTSV에 감염된 진드기가 사람의 피부에 붙어 흡혈 할 때 인체 내로 바이러스가 주입되어 SFTS를 일으키는 것으로 알려져 있다<sup>5</sup>. SFTSV에 감염되면 고열이 나고 설사, 구토 등 소화기 증상을 호소하며 혈액검사에서 혈소판 감소 및 백혈구 감소가 동반되며 회복되지 않는 경우 빠르게 다발성장기

능장애로 진행하여 사망에 이르게 된다. 제주도는 지역적으로 자연 속에서 가축과 어울려 살아가는 사람들이 많고, 고령의 인구가 많은 지역으로 국내에서 처음으로 환자를 발견했던 지역이고, 또한 가장 많은 환자가 발생하고 있는 SFTS의 유행지역으로 이 질환에 대해 자세히 알고 대처 하는 것이 필요하다 하겠다.

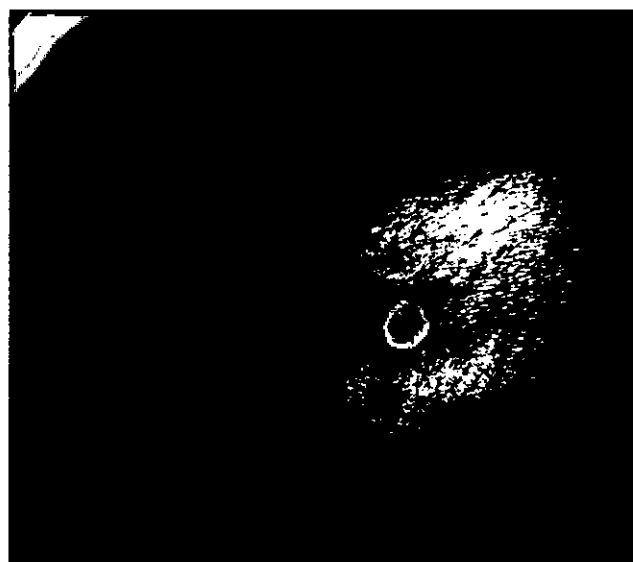


Figure 1. A blood sucking tick identified as *Haemaphysalis longicornis*

Correspondence to : Sang Taek Heo, M.D., Ph.D.  
Department of Internal Medicine,  
Jeju National University School of Medicine,  
15 Aran 13-gil, Jeju 690-767, Republic of Korea  
E-mail : neosangtaek@naver.com

## 본 론

### 1. 역학

SFTSV는 Bunyaviridae 과 Phlebovirus 속에 속하는 RNA 바이러스로 중국 하난 지방의 42세 남자에서 최초로 분리되었다<sup>2)</sup>. 2011년부터 2012년까지 중국에서 2,047명의 환자가 보고되었고 129명이 사망하였다<sup>3)</sup>. 일본에서는 2013년 1월 초에 첫 사례가 보고된 이래로 17건의 SFTS 감염사례가 확인되었으며 9명이 사망하였다. 국내에서는 2013년 5월 첫 환자가 제주도에서 진단된 이후 후향적 조사에서 2012년 8월 강원도 여성 환자가 이 바이러스에 감염되어 사망하였다는 것을 알게되었으며, 현재 6월 말까지 10명의 환자가 확진되었고 이 중 5명이 사망하였다. 제주도에서는 4명의 환자가 발생하였다. 현재까지는 국내에서 제주도가 최대 유행지역으로 알려져 있다. 2011년 중국 외에서 발생한 첫 SFTS 의사 환자를 아랍에미리트에서 보고하였는데 당시 북한 젊은 남자였다<sup>4)</sup>. 즉, 국내에서 남한 뿐만 아니라 북한에서도 SFTS유행 가능성을 시사하고 있다.

환자의 대부분이 5월과 8월 사이에 발생하였는데, 이는 SFTS를 매개하는 것으로 추정되고 있는 작은소참진드기가 활발히 활동하는 시기와 비슷하며, 제주도의 환자들도 5-6월에 발생하였다.

### 2. 전파 경로

SFTS를 일으키는 바이러스는 bunyavirus에 속하는 하나의 종이다. Bunyavirus는 국내에서는 신증후군출혈열을 일으키는 hantaan virus가 속하는 바이러스로 더 잘 알려져 있다. Lam TT 등은 50-150년 전부터 이 바이러스가 존재하였을 것으로 보고하면서 최근에 이 바이러스가 임상적으로 문제가 되기 시작한 이유에 대해 3가지 가정을 제시하였다<sup>5)</sup>. 첫째, 바이러스에 감염되기 쉬운 인구집단의 변화이다. 시골지역에 건강한 청·장년 층이 도시로 이주하면서 시골에서는 노령인구가 많아지고, 논이나 밭에서 일하는 기회가 많아지면서 진드기에 쉽게 물리게 되고 바이러스 감염에 의한 이환율이 증가되었을 것으로 보고 있으며, 둘째는 환경의 변화로 최근 진드기 숫자가 증가한 것과, 셋째로 인체에 쉽게 침입할 수 있도록 바이러스에 변이가 발생되었을 것으로 설명하고 있다.

SFTS질환의 매개체를 확인하기 위한 연구에서 환자가 거주하는 환경의 모기 5,900마리에서 바이러스 RNA를 검사하였으나 검출할 수 없었고, 작은소참진드기 186마리 중 10마리(5.6%)에서 바이러스를 확인 할 수 있었다<sup>6)</sup>. 환자의 거주지역 가축에서 SFTS바이러스를 조사하였는데 양에서 69.5%로 가장 많이 분리되었고, 다음으로 소 60.5%, 개 37.9%, 돼지 3.1%, 닭 47.7%에서 바이러스가 분리되었다. 특히 놀라운 사실은 이 가축들에서 분리된 바이러스와 작은소참진드기에서 분리된 바이러스가 환자에서 분리된 바이러스와 95%이상 일치하는 동질성을 가진다는 것이다<sup>6)</sup>. 제주도의 첫 SFTS 환자도 소를 키우고 있었고, 네 번째 환자는 말을 키우는 일에 종사하고 있었다.

SFTS 감염의 경로로 진드기에 물려서 발생하는 환자 외에 환

자와의 접촉을 통한 사람간 전파를 시사하는 2차 감염의 환자들이 보고되고 있다. 2차 접촉감염의 잠복기는 7-13일 정도로 고려되고 있다<sup>7)</sup>. 2차 감염은 환자를 간병하는 가족들에서 발생하거나 보호장비 없이 환자와 접촉한 의료진이나 장례감시관 등에서 발생하였다. 이들은 모두 환자의 혈액과의 접촉에 의한 2차 감염이 가장 가능성이 큰 경로로 보고되었다<sup>8,9)</sup>. 2차 감염은 환자의 혈액에 3회 이상 자주 노출되고, 피부보다는 점막부위에 노출된 경우, 보호장비를 갖추지 않고 접촉한 경우 위험성이 올라간다<sup>9)</sup>. 또한, 중요한 것은 환자가 사망한 이후에 환자의 혈액에 노출된 경우에도 2차 감염자로 보고되고 있어 사망한 이후 환자를 처치할 때에도 특별한 주의를 요한다<sup>8,10)</sup>. 대부분의 2차 감염자는 중증도가 심하지 않지만 사망한 경우도 보고되고 있으므로 2차 감염이 되지 않도록 표준격리의 지침을 철저히 준수해야 하며 특히, 사망 이후 환자를 접촉할 때에도 철저한 주의를 요한다<sup>10)</sup>.

### 3. 임상 증상

진드기에 물린 후 바이러스가 체내에 침범하게 되면 증상 발생까지 잠복기는 약 6일에서 14일로 알려져 있다. 진드기에 물린 부위에 보통은 피부 이상 소견이 동반된다 (Fig 2).

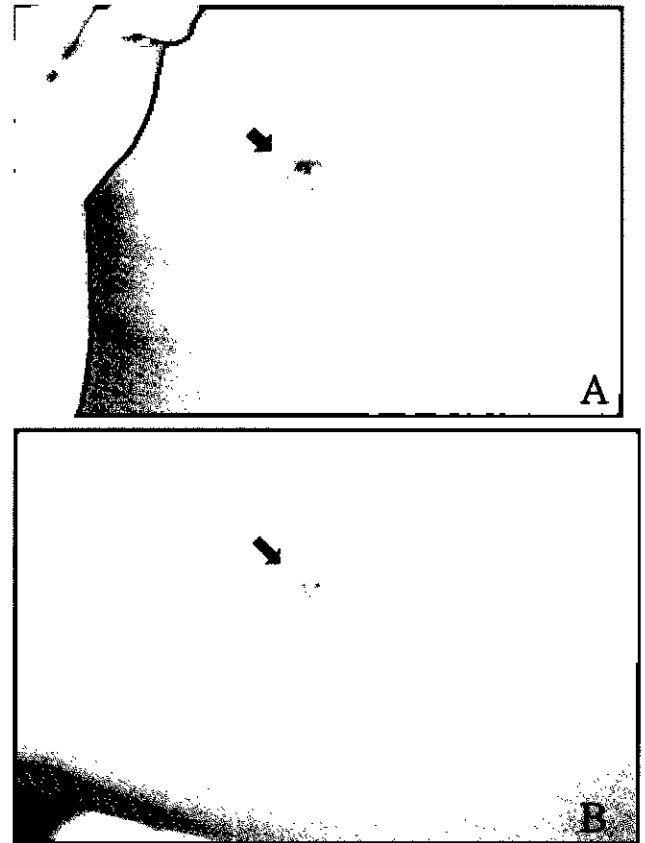


Figure 2. A, An erythematous 1.5cm X 1.0cm-sized scaly patch with central crust was observed on the right lateral chest (arrow) on first confirmed case of SFTS on Jeju Island. B, An erythematous maculopapule on the left forearm (arrow) on second confirmed case on jeju Island.

그러나, 일부 환자에서는 진드기에 물렸었다는 병력이 없는 환자도 있었고, 특별히 피부에 곤충 자상의 흔적도 없는 환자가 있었다. 제주도에서 발생한 3번째 증례의 환자도 진드기 물린 것을 기억하지 못했으며 특별히 피부에 이상 소견도 보이지 않았다. 진드기는 포유류의 호흡에서 발생하는 이산화탄소에 이끌려 숙주를 물게 되고, 대부분 진드기가 가려운 증상을 막는 화학물질을 인체에 주입할 뿐 아니라, 혈액응고를 방지하는 화학물질이 침에 있어 작은 입이지만 마음껏 호흡을 할 수 있게 되고 숙주는 물린 것을 전혀 느끼지 못할 때가 흔하다. 흡혈은 몸에 부착된 후 몇 시간에서 24시간 안에 일어난다. 바이러스는 흡혈과정에서 진드기가 토할 때 인체 내로 전달된다. 이렇게 바이러스에 감염되면 증상 없이 자연호전 되는 경우도 보고 되고 있으나 대부분의 환자는 발열이 있고, 구역, 복통, 구토, 설사 등의 소화기 증상이 동반되며, 병이 진행하면서 의식저하 등의 신경학적 증상이 동반된다<sup>2)</sup>. 또한 혈액학적 검사에서 혈소판 감소 (95%)와 함께 백혈구 감소 소견이 관찰되고, 간기능 손상이 발생하며 단백뇨와 혈뇨가 동반된다고 보고되고 있다. 제주도 증례의 환자들도 내원 당시 발열과 설사의 위장관 증상이 동반되었고, 점차 의식저하의 신경학적 증상을 보였으며, 심한 백혈구 감소와 혈소판 감소 등의 검사소견이 관찰되어 전형적인 SFTS 소견을 보였다.

대부분 사망하는 환자는 증상 발생 후 평균 9일 정도에 사망하였고, 2주 이내에 대부분의 환자가 사망하였다. SFTSV에 감염되어 실험실적으로 확진된 경우 사망률은 약 6%에서 30%까지 다양하게 보고되고 있다<sup>2, 7)</sup>. 신경학적 증상, 전신에서의 출혈성 경향, 다발적 장기 손상으로 진행하면서 사망에 이르게 된다<sup>8)</sup>. 사망률과 관련된 인자로 내원 당시 혈중 바이러스 RNA 수치가 높은 경우, 혈중 간효소 수치의 증가가 심한 경우, 혈액응고 장애가 심한 경우, 급성 염증 반응을 나타내는 단백질 및 사이토카인의 혈중 농도가 높을 경우 사망률이 증가한다고 보고하고 있다<sup>11)</sup>. 또 다른 연구에서는 나이가 증가할수록(특히, 70세 이상), 농업에 종사하지 않는 사람이 농업 종사자보다, 유행지역으로 이주자가 거주자보다, 초기에 잘못 진단된 경우가 초기 적절한 진단을 받은 경우보다 사망률이 증가한다고 보고하였다<sup>9)</sup>.

#### 4. 진단 방법

임상적 진단은 앞에서 언급하였듯이 고열이 동반되고, 혈소판과 백혈구 감소증이 동반되면 SFTS 가능성을 의심하고 진드기에 물린 병력과 지속적인 관찰을 통해 위장관 증상의 발생, 의식저하 등 신경학적 증상의 발생을 확인하는 것이 중요하고, 특히 유행성 출혈열이나 쯤쯤가무시증과 같은 다른 질환이 배제되어야 한다. 진드기에 물린 기억이 확실하지 않은 경우도 많이 있기 때문에 야외 활동 병력이나 가족과의 접촉력도 중요하다 하겠다.

실험실적 진단은 환자 혈청을 채취하여 바이러스를 배양하거나, 역전사 PCR (RT-PCR)을 통해 바이러스 RNA를 확인하거나, 환자의 급성기와 회복기 항체를 비교하여 4배 이상의 변화를 보이는 경우 중 하나 이상이 충족되면 진단할 수 있다<sup>10)</sup>. 국내에서의 바이러스 검사는 환자의 혈액을 채혈하여 원심분리 후 국립보건연구원 신경계 바이러스 과에서 시행된다. 국립보건연구원에

서는 환자의 혈청으로 바이러스에 대한 PCR 및 배양검사가 진행되며, 처음에는 RT-PCR로 S segment에 대한 검사를 진행하고, 이에 양성인 나온 검체에 대하여 RT-PCR로 L segment와 M segment에 대해 시행되며, 두 가지 segment 중 하나 이상 검출되면, SFTS로 진단하거나 혈청에서 바이러스가 배양되면 진단하게 된다.

#### 5. 치료

현재까지 SFTS에 대해 효과가 증명된 치료방법은 없으며 보존적 치료를 하면서 경과를 지켜볼 수 밖에 없다. 치료 면에서 고려해 볼 수 있는 몇 가지 방법으로는 리바비린(ribavirin) 투여, 면역글로블린 주사, 스테로이드 투여 등이 있으나 아직까지 효과가 있다는 보고는 없다. 임상에서 환자 발생시 보존적 치료만 하면서 회복되기를 기다리기에 환자 상태가 급속도로 악화되어 사망하는 경우가 많아서 여러 가지 치료방법을 고민하게 된다. 효과적인 치료법이라고 아직까지 보고되지는 않았지만 SFTS 진단되면 시도해 볼 수 있는 몇 가지 치료법은 다음과 같다.

##### (1) 항바이러스제

중국에서 SFTS환자에서 항바이러스제로 리바비린을 투여하였으나 생존율을 호전시키지 못하였다. 하지만, 같은 bunyavirus에 속하는 바이러스에 의한 질환인 신증후군출혈열과 Crimean-Congo hemorrhagic fever 환자에서 리바비린 투여가 호전을 보였다는 보고들이 있어<sup>12, 13)</sup>, 제주도에서 발생한 두 환자에서 리바비린을 투여하여 호전소견을 보였다. 문제는 국내에는 주사 치료가 없어서 경구 리바비린을 사용하여 치료를 시도하였다. 세계 보건기구에서 권장하는 경구 리바비린 투여 용법은 4일 동안 4g을 복용하고, 이후 6일 동안 2.4g을 하루 한번씩 복용하는 방법이다<sup>14)</sup>. 향후 좀더 많은 환자를 대상으로 치료에 대한 자료가 필요하겠지만 리바비린 투여는 고려해볼 수 있는 방법이다.

##### (2) 스테로이드

SFTS는 급격히 악화되어 다발성장기 손상 및 심한 출혈 경향과 패혈성 속 상태로 진행하면서 사망에 이르게 된다. 이런 상황에서 임상의로써 고민이 스테로이드 투여를 고려해 보는 것이다. 제주도 환자에서도 스테로이드 투여를 시도하였으나 환자는 사망하였다. 또한, 스테로이드는 체내 바이러스 농도를 증가시켜서 2차 감염의 위험성을 증가시킬 수 있어 보통 권유하지 않는다<sup>9)</sup>.

##### (3) 면역글로블린(IVIg; intravenous immunoglobulin)

SFTS가 의심되는 북한 환자에서 면역글로블린과 여러 약물 투여 후 호전을 보인 증례가 보고되어 본원에서도 한 환자에게 패혈성 속 투여 방법으로 치료를 해보았으나 환자는 사망하였다<sup>6)</sup>. 아직 효과를 입증하기에는 더 많은 임상 자료가 필요할 것으로 고려된다.

##### (4) 혈장교환술 (Plasmapheresis)

SFTS 환자에서 초기 바이러스와 사이토카인 혈중 농도가 높

을수록 사망까지 진행할 위험성이 있다는 자료와 혈소판이 감소하고 출혈이 증가하는 것이 면역반응에 의한 혈소판 감소 등의 가능성을 고려하여 혈장교환술이 효과를 보일 수 있을 것을 기대하고 본원에서 진단된 두 환자에서 시도 하였으며 신속하게 호전되는 경과를 보였다. 처음 시도했던 환자는 혈장교환술 첫 날 혈압상승제를 중단하게 되었고 다음 날 의식저하가 회복되었고 완전 호전되어 퇴원하게 되었다. 향후 더 많은 환자와 데이터가 필요하고 회복되는 기전을 정확하게 설명하기 위한 실험실적 자료도 더 필요하겠지만 혈장교환술은 현재 치료방법이 없는 SFTS의 대체치료 요법으로 기대해 볼 수 있을 것으로 고려된다. 상태가 호전되었던 두 환자에서 리바비린과 혈장교환술을 동시에 시행하였으며 이런 병합 치료도 하나의 치료방법이 될 수 있을 것으로 고려된다.

## 6. 예방

현재까지는 예방접종이나 약물에 의한 예방법은 알려져 있지 않다. 동물 연구에서 지속적인 실험을 통해 예방에 대한 약품이나 예방접종이 가능한 것으로 고려되고 있으나 실험단계이다. 그러므로, 최대한 야외에서 진드기에 물리지 않도록 주의하는 것이 중요하며 야외활동 후에 침구류나 의류 등을 잘 털고 세탁하며 집에 들어와서는 샤워나 목욕 등을 하면서 진드기에 물렸는지 확인하고 가능한 조기에 제거하도록 하는 것이 가장 효과적인 예방법으로 고려된다. 진드기가 붙은 경우 무리해서 진드기를 때어내다가 진드기의 일부가 피부에 남아있으면 바이러스가 지속적으로 들어갈 위험이 있으니 잘 떨어지지 않을 때는 의리기관에서 기구를 이용해서 제거하는 것도 하나의 방법이다.

현재 국내에서는 SFTS를 법정감염병 중 신종감염병(제4군)으로 분리하여 신고하도록 하고 있다. 환자에 대한 격리는 표준접촉격리를 권장한다. 즉, 환자와 접촉할 때 장갑, 가운착용, 고글, 마스크를 착용하고 혈액이나 체액 접촉에 주의하도록 권한다.

## 결론

SFTS는 최근에 국내에서 지속적으로 증가하고 있는 치명적인 바이러스 질환이다. 작은소창진드기에 의해 매개되어 SFTSV에 의해 인체에 감염되어 발생하는 질환으로 발열 및 위장관 증상이 동반되고 백혈구 감소, 혈소판 감소증이 동반되면서 급속도로 다기관 장기 손상 및 출혈성 경향이 발생하여 사망에 이르게 된다. 하지만 적절한 역학적인 조사와 그에 대한 조치를 강조하고 조기에 정확한 진단과 치료로 사망률을 줄일 수 있을 것으로 고려된다. 이에 야외 활동 시에 적절한 대처 방법을 숙지하고 질환이 의심되는 경우 조기에 적극적으로 검사와 치료를 시행하여 생존율을 높이기 위해 노력하고 향후 좀 더 적절한 치료와 예방을 위한 연구에 노력해야 하겠다.

## 참고 문헌

- 1) Xu B, Liu L, Huang X, Ma H, Zhang Y, Du Y, et al. Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan Province, China: discovery of a new bunyavirus. *PLoS pathogens*. 2011;7(11):e1002369.
- 2) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *The New England journal of medicine*. 2011;364(16):1523-32.
- 3) Tang X, Wu W, Wang H, Du Y, Liu L, Kang K, et al. Human-to-human transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through contact with infectious blood. *The Journal of infectious diseases*. 2013;207(5):736-9.
- 4) Niu G, Li J, Liang M, Jiang X, Jiang M, Yin H, et al. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus among Domesticated Animals, China. *Emerging infectious diseases*. 2013;19(5).
- 5) Ding F, Zhang W, Wang L, Hu W, Soares Magalhaes RJ, Sun H, et al. Epidemiologic features of severe Fever with thrombocytopenia syndrome in china, 2011-2012. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(11):1682-3.
- 6) Denic S, Janbeih J, Nair S, Conca W, Tariq WU, Al-Salam S. Acute Thrombocytopenia, Leucopenia, and Multiorgan Dysfunction: The First Case of SFTS Bunyavirus outside China? *Case reports in infectious diseases*. 2011;2011:204056.
- 7) Lam TT, Liu W, Bowden TA, Cui N, Zhuang L, Liu K, et al. Evolutionary and molecular analysis of the emergent severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Epidemics*. 2013;5(1):1-10.
- 8) Gai Z, Liang M, Zhang Y, Zhang S, Jin C, Wang SW, et al. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(2):249-52.
- 9) Liu Y, Li Q, Hu W, Wu J, Wang Y, Mei L, et al. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, NY)*. 2012;12(2):156-60.

- 10) Chen H, Hu K, Zou J, Xiao J. A cluster of cases of human-to-human transmission caused by severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2013;17(3):e206-8.
- 11) Zhang YZ, He YW, Dai YA, Xiong Y, Zheng H, Zhou DJ, et al. Hemorrhagic fever caused by a novel Bunyavirus in China: pathogenesis and correlates of fatal outcome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(4):527-33.
- 12) Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(2):284-7.
- 13) Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *The Journal of infectious diseases*. 1991;164(6):1119-27.
- 14) Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB. Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet*. 1995;346(8973):472-5.