

발간등록번호

11-1352159-000429-01

정책연구용역사업

최종결과보고서

**국문 사업명 :**

중증열성혈소판감소증후군(SFTS) 치료지침 개발

**영문 사업명 :**

Development of Management Guideline  
for Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS)  
in Korea

주관연구기관 : 서울대학교 산학협력단

**질병관리본부**

※ 주의 내용

주 의

1. 이 보고서는 질병관리본부에서 시행한 정책연구용역사업의 최종결과 보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 질병관리본부에서 시행한 정책연구용역사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니 됩니다.

## 정책연구용역사업 최종결과보고서

연구사업명	중증열성혈소판감소증후군(SFTS) 치료지침 개발		
발주부서	감염병관리과	과제담당관	조은희
주관연구기관	기관명	소재지	대표
	서울대학교 산학협력단	서울특별시	박노현
책임연구원	성명	소속 및 부서	직위/전공
	오명돈	서울대학교 의과대학	교수/감염학
총연구기간	2015.09.24. - 2016.03.23.	총연구비	73,000 천원
당해연도연구기간	2015.09.24. - 2016.03.23.	당해연도연구비	73,000 천원
보안여부	보안( ), 일반(✓)	결과공개여부	가(✓), 부( )
연구참여자	총 34명 [책임연구원 1명, 연구원 30명, 연구보조원 3명]		
세부사업여부	해당( ), 해당없음(✓)	세부사업수	총 0 개
<p>2015년도 정책연구용역사업의 최종결과보고서를 붙임과 같이 제출합니다.</p> <p>붙임1. 최종결과보고서 제본(발주부서에서 요구한 부수: 붙임1 엑셀파일)                  2. CD 2매(1장의 CD에 HWP, PDF파일, 결과평가의견반영대비표 모두 포함)</p> <p style="text-align: right;">2016년 3월 23일</p> <p style="text-align: center;">                     책임연구원 (인 또는 서명)                      주관연구기관장 (직인)                 </p> <p><b>질병관리본부장 귀하</b></p>			

210mm×297mm(일반용지 60g/㎡(재활용품))

# 목 차

<b>I. 연구결과 요약문</b>	<b>Page</b>
(한글)	3
(영문)	4
<b>II. 정책연구용역사업 연구결과</b>	
제1장 최종 목표	5
제2장 국내외 기술 현황	7
제3장 최종 정책연구용역사업 내용 및 방법	10
제4장 최종 정책연구용역사업 결과	20
제5장 연구결과 고찰 및 결론	34
제6장 연구성과 및 활용계획	45
제7장 정책연구용역사업 진행과정에서 수집한 해외과학기술정보	48
제8장 기타 중요변경사항	49
제9장 연구비 사용 내역	50
제10장 참고문헌	53
제11장 첨부서류	57
첨부 1. 중증열성혈소판감소증후군 진료지침 권고안	58

## 보고서 요약문

<b>연구사업명</b>	중증열성혈소판감소증후군(SFTS) 치료지침 개발		
<b>색인어</b>	중증열성혈소판감소증후군, 한국, 진드기매개, 항바이러스치료		
<b>주관연구기관</b>	서울대학교 산학협력단	<b>책임연구원</b>	오 명 돈
<b>연구기간</b>	2015. 9. 24 - 2016. 3. 23		
<p>국내에서는 2013년 중증열성혈소판감소증후군(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)의 첫 보고가 있었으며, 이후 매년 환자가 증가하고 있다. 이 연구에서는 2012-2015년까지 3년간 국내에서 확진된 172명의 환자에 대한 전반적인 역학적 특성을 분석하였으며, 이들 중 세부임상자료가 수집된 120명의 환자를 대상으로 임상적 특성 분석과 함께 문헌고찰을 하여 진료지침을 개발하였다.</p> <p>분석한 국내자료를 보면, 총 172명 중 56명이 사망하여 치사율은 32.6%였다. 남녀 각각 86명이 발생하여 차이가 없었고, 성별에 따른 예후의 차이는 없었다. 나이는 평균 64.1세(범위, 10-89세)였고, 50세 이상이 85.5%(147명)였다. 생존자(평균 60.4세)보다 사망자에서(평균 71.8세) 나이가 유의하게 높았다. 환자 수는 2012년(1명), 2013년(34명), 2014년(56명), 2015년(81명)으로 매년 증가하였는데, 주로 5월-10월에 발생하였고 1월~3월까지의 발생이 없었다. 지역별로는 경북(33명), 강원(26명), 제주(23명), 경남(19) 순으로 환자가 많았다.</p> <p>초기증상은 발열(93.3%), 근육통(62.5%), 식욕부진(52.8%) 순이었고, 호흡곤란(<math>p=0.003</math>)과 위장관 출혈(<math>p=0.035</math>)은 사망군과 생존군에서 차이가 있었다. 90% 이상에서 백혈구감소 및 혈소판감소가 있었는데, 특히 심한 혈소판 감소(혈소판 <math>&lt; 5</math>만/mm<sup>3</sup>)는 사망군에서 유의하게 많았다(<math>p=0.008</math>). ALP, CRP, PT는 사망군에서 유의하게 높았다. 발열은 6-11일 지속된 후 호전되었고, 대부분의 임상소견이 5-17일에는 호전되었다. 백혈구는 5-8일에 최저로 감소 후 3-4주째에는 정상범위까지 호전되었고, 혈소판수도 5-10일에 최저로 감소하여 이후 생존군에서는 빠르게 회복되어 3주째에는 생존군과 사망군 사이에 유의한 차이가 확인되었다(<math>p&lt;0.001</math>). AST와 ALT는 6-10일에 최고로 상승한 후 점차 회복되었으며, LDH 역시 6-10일에 최고로 상승하였다. CRP는 25%에서만 3mg/dL 이상으로 상승하였고, 이는 사망군에서 유의하게 높은 비율로 확인되었다(<math>p=0.009</math>).</p> <p>국내 SFTS의 평균 치사율은 32.6%로 최근의 중국 자료보다 높았으나, 2013년 44.1%, 2014년 32.1%, 그리고 2015년에는 27.2%로 지속적인 감소추세를 보였다. 호발시기나 임상양상은 중국, 일본의 보고자료와 대체로 일치하였다. 대개 발열으로 병원을 방문하였고, 절반 정도에서 근육통이 동반되었으며, 식욕부진 이외에 설사/오심 등의 소화기계 증상이 상당수 동반되었다. 단일 변수로는 연령, 성별, 호흡곤란, 위장관출혈, 심한 혈소판감소, 빈혈, ALP 상승, ALT상승, CRP상승, PT 지연이 사망과 유의하게 관련이 확인되었으나, 다변량 분석에서는 통계적으로 유의한 변수가 확인되지 않았다.</p>			

## Summary

<b>Title of Project</b>	Development of Management Guideline for Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS) in Korea		
<b>Key Words</b>	severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, tick-borne, antiviral therapy		
<b>Institute</b>	Seoul National University R&DB Foundation	<b>Project Leader</b>	Oh, Myoung-don
<b>Project Period</b>	2015. 9. 24 - 2016. 3. 23		
<p>Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is caused by a novel SFTS virus which was first reported in China. In South Korea, SFTS was first reported at May, 2013 and the incidence has been continuously increasing thereafter. Total 172 patients were confirmed from since 2013. In this study we we collected epidemiologic and clinical data from these patients prospectively and retrospectively. We evaluate risk factors associated with fatal outcomes. Among 172 patients, 56 cases were fatal (case-fatality 32.6%). 50% were male. The average age was 64.1 years (range, 10–89). 85.5% (147 patients) were over 50 years old. The age in survivors (60.4 years) was lower than in fatal cases (71.8 years). The incidence increased yearly; 2012 (1 case), 2013 (34 cases), 2014 (56 cases), and 2015 (81 cases). Cases mainly occurred between May and October, and there was no case between January and March. SFTS was endemic all over the country except urban area, but Kyungbuk (33 cases), Kangwon (26 cases), Cheju island (23 cases), and Kyungnam (19 cases) were most afflicted areas. Main initial presenting manifestations were fever (93.3%), myalgia (62.5%) and poor appetite (52.8%). Dyspnea and gastrointestinal bleeding were higher in fatal cases (<math>p=0.003</math>, <math>p=0.035</math>). Leukopenia and thrombocytopenia were common, and fatal cases have more severe thrombocytopenia (platelet <math>&lt;50 \times 10^3/\text{mm}^3</math>; <math>p=0.005</math>). The values of ALT, CRP and PT were higher in fatal cases. Fever persisted for 6–11 days. Leukopenia peaked on day 5–8, then recovered till 3–4th week. Thrombocytopenia peaked on day 5–8, then gradually recovered in survivors but continued to decline in fatal group. AST, ALT and LDH peaked on day 6–10, then gradually returned to normal. Elevated CRP was present only 25% of patients, but higher in fatal group (<math>p=0.009</math>). The fatality of SFTS in Korea (32.6%) was higher than recent reports of China but the annual fatality has decreased reaching 27.2% in 2015. The epidemiologic features including peak season and clinical manifestations were similar to those of China and Japan. Usually, patients sought medical care due to fever, and they complained of myalgia, poor appetite and gastrointestinal symptoms including nausea and diarrhea. Age, sex, dyspnea, gastrointestinal bleeding, and laboratory findings of severe thrombocytopenia, anemia, ALP, ALT, CRP and prothrombin time were related to fatal outcome in univariate analysis. But there was no single risk factor leading to fatality in multivariate analysis.</p>			

# 정책연구용역사업 연구결과

## 제1장 최종 목표

### 1.1 목표

#### 가. 연구 목적

- 2013년 5월 국내에서 첫 중증열성혈소판감소증후군 (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) 환자 발생 이후 3년 동안 보고된 환자들을 후향적으로 분석하여 국내 SFTS의 역학적, 임상적 특성을 규명한다.
- 일정한 기준에 따라 전향적으로 환자를 모집하여 일반화할 수 있는 국내 SFTS 환자의 임상적 특성을 규명하고, 사망의 위험인자를 예측한다.
- 국내 SFTS 환자의 특성을 규명하여, 임상현장에서 적용할 수 있는 진료지침을 개발한다.

#### 나. 연구의 필요성

- SFTS에 대한 초기 연구자료들이 나오고 있지만 아직 규명해야 할 부분들이 많이 있다. 국내에서 유행 중인 SFTS에 대해서는 질병을 예측하고 예방의 근거가 될 수 있는 역학적 자료가 부족한 상황이며, 병의 치사율이 높고 일반대중에게 극도의 공포심을 불러일으키고 있는 것을 고려하면, 충분한 역학적 자료와 임상적 자료를 분석하여 현장에 적용할 수 있어야 한다.
- 신뢰성 있는 자료분석을 위해 전향적으로 시행되는 전국적 단위의 자료 모집/분석이 필요하다.
- 또한 협력연구체계를 형성하여 효과적인 보존적 치료를 공유하고, 특이적 치료제의 개발을 위한 임상연구가 필요하다.

## 1.2 목표달성도 및 관련분야에 대한 기여도

- 본 연구의 목표는 중증열성혈소판감소증후군(SFTS) 환자를 진료하는 국내 의료기관을 연결하는 임상네트워크를 구축하고, 이를 통하여 후향적 및 전향적으로 국내 SFTS 환자의 임상자료를 확인하여, 국내 현실에 맞는 임상진료지침을 개발하는 것이다.
- 지난 3년간 SFTS 확진환자를 진료한 54개의 의료기관 중 23개의 연구기관에서 31명의 연구자를 참여시켜 임상네트워크를 구성하였다. 또한 임상네트워크에 공식적으로 참여하지는 않았지만 19개 의료기관의 연구진의 적극적인 협조를 받을 수 있었다. 이를 통하여 총 120명의 세부 임상자료를 수집, 분석할 수 있었다. 따라서 연구를 위한 임상네트워크의 구성은 협조적으로 잘 수행이 되었다.
- 참여한 각 의료기관의 연구자들의 거의 대부분이 감염내과 분과전문의로 구성되어 있어 개별 환자에 대한 세부적인 임상자료를 수집할 수 있어 후향적 자료수집은 원활히 이루어졌다.
- 전향적인 연구는, 9월 24일에 용역연구계약이 체결되어 이 연구에 결과에서 제시하듯이 SFTS 환자발생의 주요 시기인 5월에서 10월을 거의 벗어나게 됨으로써 매우 제한적으로 전향적 연구가 이루어지는 아쉬움이 있었다.
- 본 연구는 국내에서 최초환자가 발생한 2012년 이후 처음으로 전국적인 자료를 수집하여 분석한 것으로 향후 관련 분야연구의 기초자료가 될 수 있을 것이며, 진료현장에서도 환자진료에 기초자료로써 도움이 될 것이다.
- SFTS는 한국, 중국, 일본을 중심으로 한 동북아시아 지역에서 새로이 출현하는 감염병(emerging infectious disease)으로서 병태생리학적, 임상적 자료의 추가적인 축적이 필요하고, 높은 치사율을 고려했을 때 치료제 및 백신 개발이 절실히 필요한 상황이다. 따라서 진료현장에서 직접 세부적인 임상자료와 임상검체를 확보할 수 있는 임상네트워크의 지속적인 운영발전은 앞으로의 연관연구에 필수불가결한 조건이 될 것이다.
- 임상진료지침은, 전향적 연구자료의 양이 제한적이고 임상시험이 동반되어 자료가 생성된 것이 아니어서 주로 전문가 의견(expert opinion) 형태로 생성이 될 것이어서 지침의 질적 수준이 높다고는 볼 수 없을 것이다. 그러나 제한된 제반 연구 여건을 감안한다면 현장에서 충분한 도움이 될 것으로 예상된다.

## 제2장 국내외 기승 현황

### 2.1 해외 현황

- SFTS는 한국, 중국, 일본 등의 3개국에서 주로 보고되고 있다. 이 중 중국은 최초로 SFTS 환자가 보고된 나라이고, 현재까지 가장 많은 환자가 확인된 나라이기도 한다. 2009년 3월 말부터 7월 중순까지 허베이, 허난성 남부를 포함하는 중국 중부-동부 지방을 중심으로 발열, 혈소판 감소, 백혈구 감소, 소화기 증상 등을 보이는 환자들이 발생하기 시작했다. 환자들은 주로 구릉지역이나 산골에 거주하는 사람들이었고 발병 전에 진드기에 물린 기억이 있는 사람들이 많았다. 중국 당국은 질병 유행을 공개하지 않다가 2010년 9월 새로운 감염병이 유행하는 것을 공개했다. 중국 정부는 처음에는 아나플라즈마증(Anaplasmosis)을 의심했으나 환자 검체에서 아나플라즈마증을 진단할 수 있는 결과를 찾을 수 없었으며, 2011년 초 기존에 알려지지 않았던 새로운 원인 병원체인 SFTS virus (SFTSV)를 분리하는 데 성공하였다<sup>1,11</sup>.

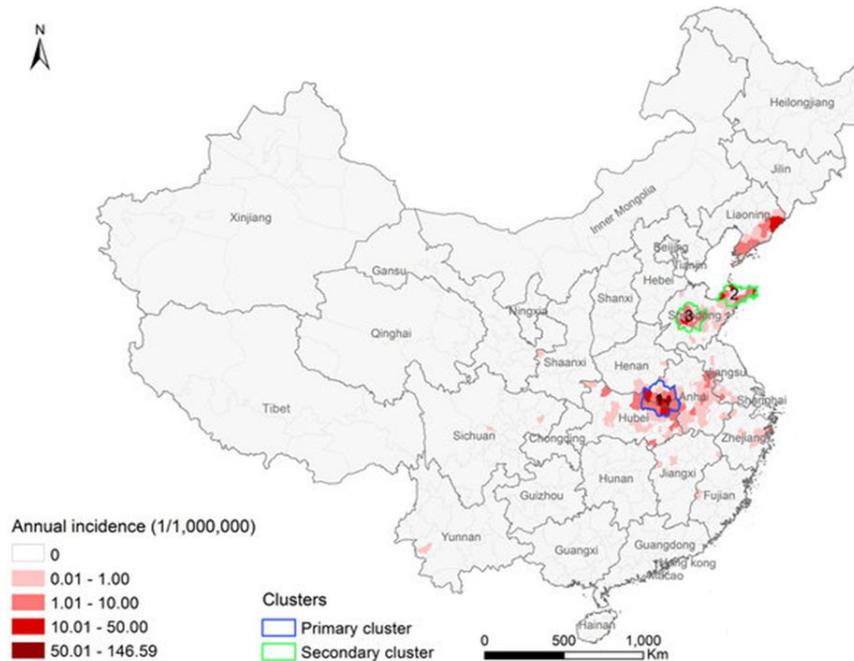


Figure 1. SFTS 확진 환자의 지역적 분포, 중국<sup>11</sup>

- 계절적으로는 3-11월에 걸쳐서 환자가 주로 발생하였으며, 이 중 약 2/3 정도의 환자가 5-7월에 발생하였다<sup>12</sup>. 환자의 연령은 중간 값 61세(범위 1-93세)였으며, 84.5%의 환자가 50세 이상이였다. 환자의 대부분(94.4%)은 농업 또는 임업 종사자였다. 남성과

여성 환자의 비율은 유사하였다. 지역적으로 보면 중국 중부 및 동부에 환자가 집중되었으며, 헤난, 후베이, 안후이 등지에서는 지역적 cluster가 있음을 확인할 수 있었다(Fig 1). 2013년까지 확인된 1,768명의 환자 중 145명이 사망해서 치사율은 8.2%였으며, 사망 환자는 대부분 50대 이상이었다.

- 2012년 말에는 일본에서도 첫 SFTS 환자가 확인되었다<sup>4</sup>. 2013년 한 해 동안 일본에서는 40명의 환자가 보고되었고, 후향적으로 조사한 결과 추가로 8명의 환자가 확인되어 2013년까지 총 48명의 환자가 확인되었으며 이 중 17명이 사망했다. 환자 발생은 주로 일본 남부 지역에 집중되어 있었고, 계절적으로는 5월에 가장 많은 환자 발생이 있었다(Fig 2).
- 한국, 중국, 일본 이외에도 네팔 카투만두 지역에서도 SFTS가 의심되는 환자가 있었으나 실험실 확진은 되지 않았다.

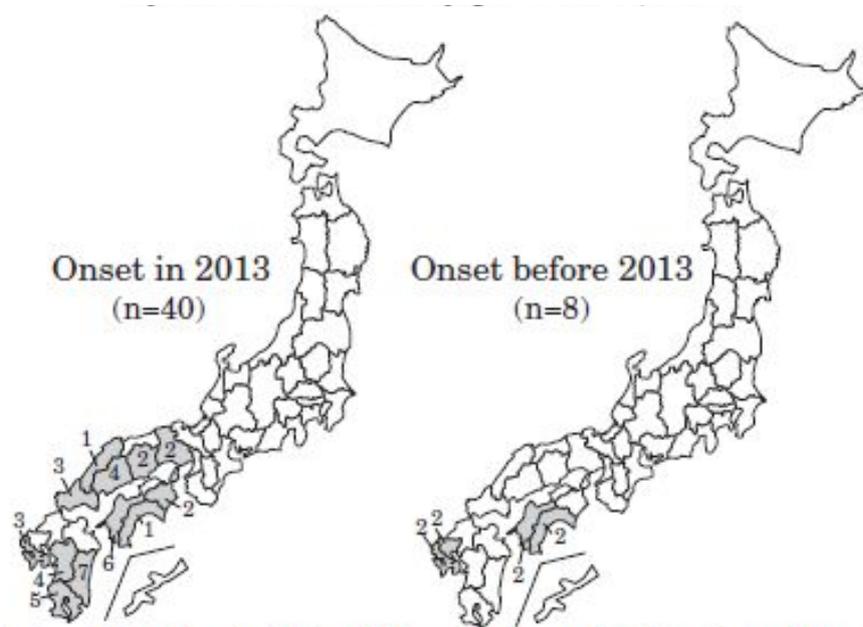


Figure 2. SFTS 확진환자의 지역적 분포, 일본<sup>13</sup>

## 2.2 국내 현황

- 국내에서는 Kim 등이 강원도 춘천에 거주하는 여성이 2012년 8월에 발열, 백혈구감소증, 혈소판감소증이 발생하며 다장기부전으로 사망한 환자의 혈액에서 SFTS virus를 분리하여 2013년 5월에 첫 환자 보고를 한 바 있다<sup>3</sup>.
- 우리나라에도 SFTS virus (SFTSV)의 매개곤충인 작은소참진드기는 널리 서식하고 있고 2011-2012년에 채집한 작은소참진드기에서 SFTSV가 검출되어 인체감염 사례가 생길 조건을 충분함을 시사하는 바이다.
- 2013년 5월 이후 2015년 4월까지 국내에서 100례의 SFTS가 보고 되고 있어, 한국도 SFTS의 주요 유행지역임을 알 수 있다.
- 2013년 5월부터 2013년 11월말까지 국내에서 발생한 SFTS 환자 36명 중 17명이 사망하여 치명율은 47.2%이었다.

## 2.3 중증열성혈소판감소증후군의 원인 병원체 특성

- SFTS의 원인병원체는 중증열성혈소판감소증후군 바이러스(SFTS virus, SFTSV)이며 이 바이러스는 버냐바이러스과(*Bunyaviridae* family)에 속한다. 버냐바이러스과는 세개의 분절을 포함한 음성가닥(negative-strand) RNA 바이러스로, 5개의 속(genus)로 이루어져 있으며, SFTSV는 플레보바이러스속(Phlebovirus genus)에 속한다.
- 이 바이러스는 single-stranded negative sense RNA segment인 큰 분절(large (L) segment), 중간 분절(medium (M) segment) 그리고 작은 분절(small (S) segment) 이렇게 3개의 유전자를 지니고 있다.
- SFTSV의 3개의 유전자 가닥 중 S 분절은 뉴클레오캡시드 단백질(nucleocapsid (N) protein)을 코딩하는데, N 단백질에 대한 항체는 감염되고 난 뒤 초기에 검출되기 시작한다. 또한 이 N 단백질은 플레보바이러스 속의 여러 바이러스들에 대해 면역원성을 가진다고 알려져 있고, 주 항원으로 작용한다고 알려져 있다.

## 제3장 최종 연구내용 및 방법

### 3.1 연구수행체계

#### 가. 연구자 구성

##### (1) 다기관 전국 임상네트워크의 구축

- 기존의 다기관협력연구의 경험과 상호협력을 바탕으로 하여 기존에 알려진 국내 SFTS 유행지역의 3차병원을 중심으로 하였고, 주요 유행지역 주민들이 전원을 많이 하는 수도권 3차병원급 의료기관을 추가하여 참여병원 모집하였다(Fig 3, Table 1).
- 네트워크 구축의 주안점: 지방 유행지역 거점병원, 지역별 타병원과 협력 가능한 병원, 서울의 주요 지방환자 의뢰병원, 원활한 협력연구 경험 공유 병원 (쓰쓰가무시, SFTS, 병원감염, ...)

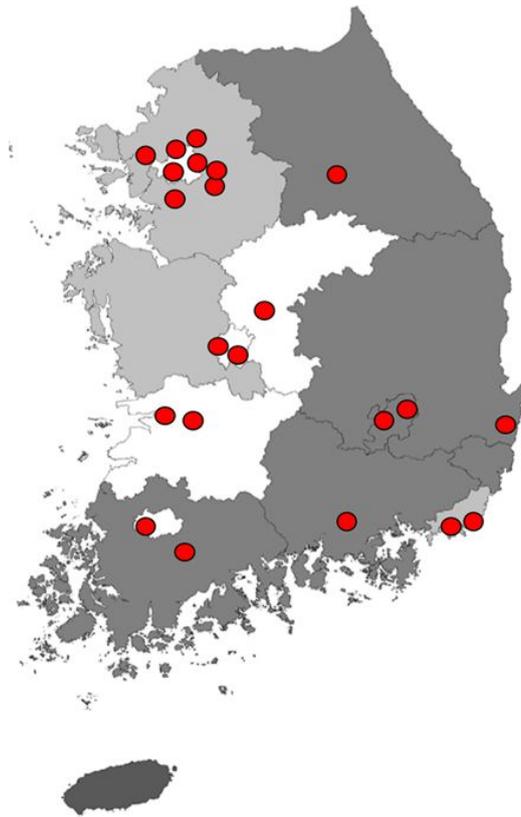


Figure 3. The geographic distribution of institutions participating in the current study

Table 1. The list of institutions participating in the SFTS study

순서	참여병원	주 소
1	강북삼성병원	(03181) 서울 종로구 새문안로 29
2	건양대학교병원	(35365) 대전 서구 관저동로 158
3	경북대학교병원	(41944) 대구 중구 동덕로 130
4	경상대학교병원	(52727) 경남 진주시 강남로 79
5	보라매병원	(07061) 서울특별시 동작구 보라매로5길 20
6	부산대학교병원	(49241) 부산 서구 구덕로 179
7	부천순천향대학교병원	(14584) 경기 부천시 원미구 조마루로 170
8	분당서울대학교병원	(13620) 경기도 성남시 분당구 구미로 173번길82
9	상계백병원	(01757) 서울 노원구 동일로 1342
10	서울대학교병원	(03080) 서울특별시 종로구 대학로 101
11	원광대학교병원	(54538) 전북 익산시 무왕로 895
12	원주세브란스기독병원	(26426) 강원 원주시 일산로 20
13	일산백병원	(10380) 경기 고양시 일산서구 주화로 170
14	전남대학교병원	(61469) 광주 동구 제봉로 42
15	전북대학교병원	(54907) 전북 전주시 덕진구 건지로 20
16	부산백병원	(47392) 부산광역시 부산진구 복지로 75
17	울산대병원	(44033) 울산광역시 동구 방어진순환도로 877 (전하동, 울산대학교병원)
18	충북대병원	(28644) 충북 청주시 서원구 1순환로 776 (개신동)
19	충남대병원	(35015) 대전광역시 중구 문화로 282 (대사동 640번지)
20	영남대병원	(42415) 대구광역시 남구 현충로 170 (대명5동 317-1)
21	전남대화순병원	(58128) 전라남도 화순군 화순읍 서양로 322
22	계명대병원	(41931) 대구광역시 중구 달성로 56
23	서울아산병원	(05505) 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

## (2) 다기관 임상네트워크 비참여 의료기관

- 참여병원의 환자자료를 기본토대로 하며, 질병관리본부(역학조사과/감염병관리과)와 협력하여 기존의 확진환자 기초내역을 확보하였고, 이를 토대로 하여 네트워크에 참여하지 않는 의료기관을 개별적으로 접촉하여 후향적 임상자료를 수집하였다. 후향적

임상자료 수집은 전향적 연구의 증례기록지 형식을 따르도록 하여 두 자료가 호환성을 유지할 수 있도록 하였다.

## 나. 연구수행 절차

### (1) 전향적 임상자료의 수집:

- 감염질환자의 표준치료를 토대로 하여 최소한의 정형화된 진단적, 치료적 접근 방법을 제시한다. 또한 사전에 고안된 체계에 따라 임상 및 검사실 자료를 수집한다.

### (2) 후향적 임상자료의 수집

- 참여병원의 환자자료를 기본토대로 하며, 질병관리본부 역학조사과와 협력하여 기존의 확진환자 기초내역을 확보하여 국내 발생환자의 전수를 조사할 수 있도록 한다. 후향적 자료수집은 전향적 연구의 자료수집 형식을 따르도록 하여 두 자료가 호환성을 유지할 수 있도록 한다.

### (3) 치료지침의 개발:

- 참여연구원에게 연구시작 초기부터 세부분야별 역할분담을 맡도록 하여 심화된 문헌검색 및 연구자료 분석을 유도하여 양질의 지침서를 도출하도록 한다.

## 3.2 연구내용 및 방법

### 가. 전향적 연구수행

#### (1) 대상자 선정기준

(가) 다음의 기준을 모두 만족하는 경우 SFTS 확진검사 의뢰

- ① 만19세 이상
- ② 증상 발생 후부터 연구참여 평가 시 사이에 다음의 사항이 객관적으로 증명된 경우
  - ㉠ 발열 (겨드랑이 측정 체온  $>38^{\circ}\text{C}$ )
  - ㉡ 혈소판감소증 (혈소판  $<100 \times 10^9/\text{L}$ )
  - ㉢ 백혈구감소증 (백혈구  $<4 \times 10^9/\text{L}$ )
- ③ 원인질환이 밝혀지지 않은 경우
- ④ 기저질환에 의해서 혈소판감소 및 백혈구감소가 설명되기 어려운 경우

(나) 이미 중증열성혈소판감소증후군(SFTS)로 진단 받은 경우

#### (2) 참여 제외기준

- 연구참여에 본인 또는 보호자가 동의하지 않는 경우

#### (3) 연구 대상자 모집 계획

- 연구대상자 모집은 각 연구기관에 방문한 환자를 대상으로 대상자 선정기준에 부합할 경우, 책임연구자 또는 공동연구자가 선정기준에 따라 모집한다.
- 본 연구의 책임연구자 및 의뢰기관은 인종이나 사회경제적 상태에만 근거해서 이 연구에 참여할 가능성이 있는 환자를 모집하지 않는다.
- 이 연구의 선정기준에 합당하다면, 가능한 환자들이 이 연구에 참여할 수 있도록 모든 노력을 다한다.
- 각 참여기관의 임상연구심의위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 거친 후 시행한다.

(4) 전향적 연구 진행일정표

Table 2. Time table for the progression of the prospective study

항목	대상자선별 및 기저값	추진일정 (days, 일)											4주	6주
		0 (방문 첫날)	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19		
Day	0 (방문 첫날)	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	28	42
서면동의서 취득	X													
대상자번호 부여	X													
인구학적 정보	X													
역학적 정보	X													
신체 및 체중	X													
기저질환	X													
활력징후(체온, 혈압)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
임상증상 자료	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
신체검진 자료	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
기저실험실검사	X													
실험실적 검사	X	X	X	X	X		X		X		X		X	X
선정/제외기준평가	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

(5) 연구진행 순서

(가) 연구대상자 선별: 연구대상자 선정기준에 따른다.

(나) SFTS 진단적 검사: 연구참여자를 대상으로 질병관리본부(K-CDC)에 검사의뢰 (혈청)

(다) 초기평가: 방문 첫 날 기저상태 평가를 위해 다음의 검사를 시행한다.

- ① CBC with diff count + ESR, chemistry battery, rGT, CRP, Procalcitonin, LDH, CK, CK-MB, ferritin, electrolytes (Na, K), urinalysis (stick), PT/aPTT/Fibrinogen, ABGA, CPA, EKG, HbA1c (당뇨 의심되는 경우)

(라) 자료수집: 연구에 참여한 대상자에서 다음의 자료를 수집한다.

- ① 임상자료 수집
- ② 검사자료 수집: SFTS 환자는 임상경과 초기에 진단적 목적으로 여러 실험실적 검사를 반복적으로 시행할 것으로 예상된다. 이러한 검사결과를 지정된 시간 간격으로 수집하며, 만약 임상적 판단에 따라 불필요하여 시행하지 않은 경우에는 가장 가까운 시간의 값을 수집하고 그 시간을 기록하여 추후 분석에 참고한다.

(마) 감별진단: 일반적인 감별진단 계획은 담당의료진의 개별적인 임상판단에 따르며, 진단이 불확실 한 경우 가능한 아래의 검사를 포함하도록 한다.

- ① 혈액배양검사(2쌍)
- ② 혈청검사(Leptospira, Hantaan virus, *R. typhi*)
- ③ 말초혈액도말검사(PBS)
- ③ PCR for Anaplasmosis 고려

(바) 초기 경험적 항생제의 선택

- 원칙적으로 담당 주치의를 판단에 따라 선택하되, 다른 특별한 고려사항이 없다면 ceftriaxone iv (2g once daily) + doxycycline (oral, 100mg bid)를 사용.

(사) 자료수집의 기간

- SFTS 외의 다른 질환으로 진단된 경우: 확진 시점까지 자료를 수집한다.
- SFTS로 확진되거나 진단이 미정인 경우: 자료수집 protocol에 따라 6주까지 자료를 수집한다.

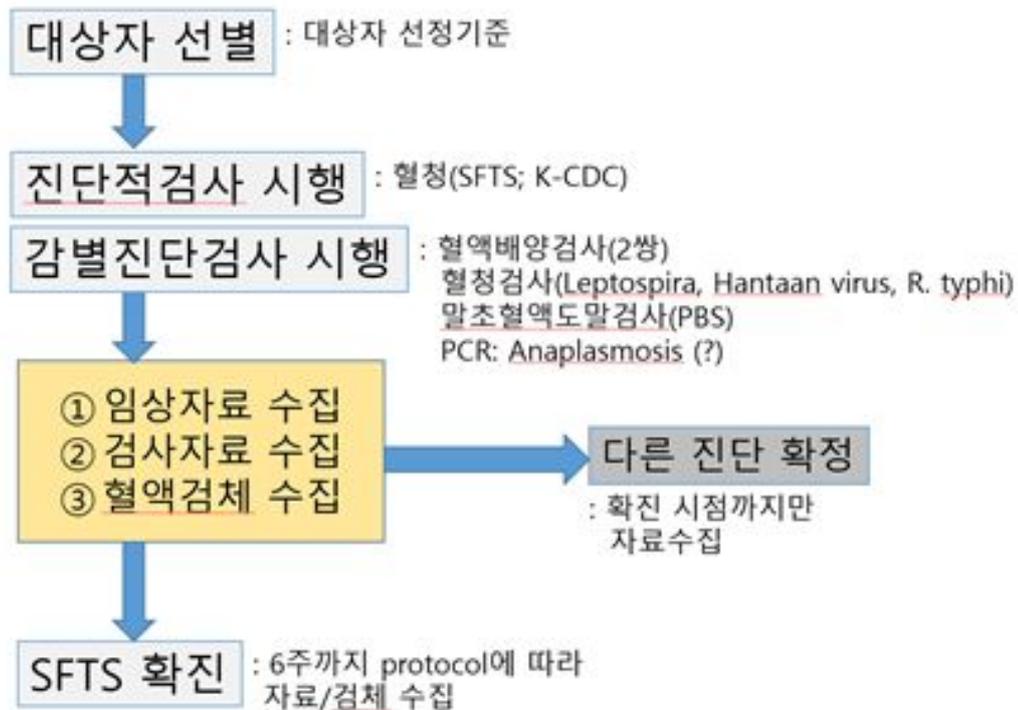


Figure 4. Flowchart of the prospective study

(6) 증례수집 기록지

(가) 대상자의 기저특성 조사를 위한 기록지

Table 3. Case recording form (CRF) for the characteristics of the subject

<b>Characteristics of the subject</b>		
Date of birth		yyyy/mm
Sex (male/female)		M/F
Body weight/height		kg/ cm.
Occupation:		
farmer		Y/N
others (specify):		specify
거주지:	_____광역시/도 _____시/군	
추정 감염지역(4주 이내 활동지역)	_____광역시/도 _____시/군	
추정 감염시기		yyyy/ mm/dd
활동내역(specify):		specify
Underlying diseases		-
DM	① HbA1c < 7%, ② ≥ 7%	①/②
HTN	약 복용 중인 경우만	Y/N
CVA	후유증이 남아있는 CVA	Y/N
심부전(CHF)	Symptomatic dyspnea+	Y/N
Chronic liver dis	(간경변, 활동성 간염, HBV/HCV보균자, 기타)	Y/N
CKD (GFR < 60 mL/1.73m <sup>2</sup> )	① 있다 ② 투석중인 ESRD	①/②
B. asthma	유지 투약 중인 경우	Y/N
COPD	투약 중인 경우	Y/N
Solid tumor	active(병원진료 중/hopeless)	Y/N
Hematologic dis	active(병원진료 중/hopeless)	Y/N
Prednisolone	≥ 20mg/day & > 3weeks	Y/N
Immunosuppressive therapy	사용 중	Y/N
Pregnancy		Y/N
None		Y/N
Date of 1st visit		yyyy/ mm/dd
Date of initial Sx onset		yyyy/ mm/dd
Memory of insect-bite, date		Y/N
Presence of insect-bite site		Y/N (위치 specify)
Initial 24-hour Lab (worst value)		
Body temp (°C)		number
SBP/DBP (mmHg)		number
Heart rate (/min)		number
Resp rate (/min)		number
Complications		-
Meningoencephalitis (CSF tap)		Y/N
Mechanical ventilation		Y/N
Myocarditis		Y/N
Arrhythmia		Y/N
Others (specify):		specify
In-hospital mortality (+hopeless discharge)		Y/N
date of mortality/hopeless discharge		yyyy/ mm/dd
Date of discharge		yyyy/ mm/dd
마지막 방문(외래)		yyyy/ mm/dd

DM=diabetes mellitus, HTN=hypertension, CVA=cerebrovascular accident, CHF=congestive heart failure

CKD=chronic kidney disease, COPD=chronic obstructive pulmonary disease

SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure, CSF=cerebrospinal fluid

(나) 임상증상 및 징후 기록지

Table 4. Case recording form (CRF) for the clinical manifestations

<b>Clinical Manifestations</b>											
Variables / Hospital days (H)	Onset	HD01	HD03	HD05	HD07	HD10	HD14	HD17	HD21	D28(4w)	D42(6w)
	yyyy/mm/dd	mm/dd	mm/dd	mm/dd	mm/dd	mm/dd	mm/dd	mm/dd	mm/dd	mm/dd	mm/dd
Systemic Sx	yyyy/mm/dd										
Fever		Y/N									
Myalgia		Y/N									
Arthralgia		Y/N									
Back pain		Y/N									
Respiratory/Cardiovascular											
Sore throat		Y/N									
Cough		Y/N									
Sputum		Y/N									
Dyspnea		Y/N									
Chest pain		Y/N									
Gastrointestinal											
Anorexia		Y/N									
Nausea		Y/N									
Vomiting		Y/N									
Diarrhea		Y/N									
Abdominal pain		Y/N									
Hemorrhagic											
Epistaxis		Y/N									
Gingival bleeding		Y/N									
Hemoptysis		Y/N									
G-I bleeding		Y/N									
Gross hematuria		Y/N									
Purpura		Y/N									
Petechiae		Y/N									
Central nervous system											
Headache		Y/N									
Dizziness		Y/N									
Seizure		Y/N									
Glasgow Coma Scale											
Best Eye Response (1-4)		number									
Best Verbal Response (1-5)		number									
Best Motor Response (1-6)		number									
Physical findings											
BT, daily peak (°C)		number									
Conjunctival injection		Y/N									
Lymphadenopathy		Y/N									
cervical		Y/N									
axilla		Y/N									
inguinal		Y/N									
other (specify):		specify									

(다) 검사소견 기록지

Table 5. Case recording form (CRF) for the laboratory results

**Laboratory Findings of the Subjects**

Variables / Hospital days (HD)	HD01	HD03	HD05	HD07	HD10	HD14	HD21	HD28(4w)	HD42(6w)
	mm/dd	mm/dd							
Complete blood count (CBC)									
WBC (/μL)									
neutrophil (%)									
lymphocyte (%)									
Hb (g/dL)									
Hematocrit (%)									
Platelet (/μL)									
ESR									
Chemistry									
Cholesterol (mg/dL)									
Protein (g/dL)									
Albumin (g/dL)									
Bilirubin, total									
ALP (IU/L)									
rGT									
AST (IU/L)									
ALT (IU/L)									
BUN (mg/dL)									
Serum creatinine (mg/dL)									
Others									
CK (U/L)									
CK-MB fraction (ng/mL)									
LDH (IU/L)									
CRP (mg/dL)									
Procalcitonin									
Ferritin									
Sodium									
Potassium									
Urinalysis									
u-Albumin									
u-Glucose									
u-Blood									
u-WBC, stick									
Others									
Prothrombin time (INR)									
aPTT (sec)									
Fibrinogen (mg/dL)									
Chest X-ray abnormality, new									
ABGA									
pH									
PaO <sub>2</sub>									
PaCO <sub>2</sub>									
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>									

\*AST = aspartate aminotransferase, ALT = alanine aminotransferase, CK = Creatinine kinase,

LDH = Lactate dehydrogenase, CRP = C-reactive protein, ALP = Alkaline phosphatase

## 나. 후향적 연구수행(retrospective study)

- 전향적 연구에서와 동일한 증례수집 기록지를 이용하여 자료를 수집하였다.
- 연구참여기관의 경우 각 참여기관의 임상연구심의위원회(IRB)의 승인을 거친 후 진행하였다.
- 연구비참여기관의 경우 질병관리본부의 협조 및 개별의료기관의 진료담당 의료진을 통해 자료를 수집하였다.

## 다. SFTS 국내 진료지침 개발

- SFTS 진료경험이 있거나 SFTS 환자가 방문할 가능성이 높은 지역의 23개 대학병원급 의료기관의 감염내과 전문의를 중심으로 하여 SFTS 관련 연구에 경험이 있는 임상미생물학 전문의 1인이 참여하는 임상네트워크를 구성하였다. 이 임상네트워크를 통하여 2013년 이후 3년 동안의 실험실적으로 확진된 SFTS 환자의 임상자료를 후향적으로 수집하였고, 2015년 10월 이후 일부 환자에 대해서 전향적으로 자료를 수집하였다. 다만, 전향적인 연구는 질환의 유행기 끝 무렵에 시작된 이유로 10명 미만의 환자만이 등록되어 자료는 전반적으로 후향적 자료에 속한다. 전체 기간 동안 질병관리본부에 법정감염병으로써 보고된 확진 환자의 명단과 비교하여 누락된 임상네트워크 참여 의료기관 외의 의료기관을 방문했던 환자에 대한 임상자료는 진료를 담당하였던 감염내과 전문의를 통해서 수집하였다. 병원내 2차 감염에 의해 감염된 병원직원 중 최소 증상 발생자 및 자료수집에 협조가 어려웠던 환자들은 인구학적 특성 수준의 정보만을 수집하였다.
- 3년 동안 총 172명의 확진환자가 확인되었고, 그 중 120명에서는 세부적인 임상자료를 수집하여 분석에 이용할 수 있었다. 최근 5년 동안 문헌에 보고된 국내외 연구자료를 검색하여 본 용역사업의 분석결과와 비교하고 자료를 인용였다. 2014년 세계보건기구(WHO)에서 출판한 바이러스 출혈열에 대한 임상지침을 부분적으로 인용하였다<sup>10</sup>. 본 권고안은 그 동안의 문헌자료가 충분한 질적 근거를 제공하기 어려운 상황을 인식하고 전문가 의견(expert opinion) 형태로 작성하였다. 지침의 작성은 임상네트워크에 참여하고 있는 연구자 중 임상미생물학 전문의와 감염내과 전문의가 분야별로 나누어 집필하고 통합수정하였으며, 감염학회 회원으로써 감염병 주요 전문가 그룹이면서 본 용역사업의 임상네트워크 참여 연구자들인 감염내과 전문의 30여 명의 의견을 다시 수렴하여 최종안에 이르렀다.

## 제4장 최종 연구결과

### 4.1. 연구대상 및 연구참여기관

#### 가. 국내 확진환자 현황

- 2015년 12월까지를 기준으로 최근 3년간 검사실적으로 확진된 국내 환자는 전국 54개 의료기관에서 총 172명이었다. 172명의 환자 중 본 연구에는 120명이 포함되었다. 제외된 환자들은, 의료관련 집단감염의 경우, 자료접근이 어려운 경우, 해당 의료기관에서 자발적인 협조가 안 되는 경우 등에 해당하였다.
- 120명의 환자 중 2명은 의료기관에서 자체적인 검사(내부, 외부)에 의해서 확진되었다.

#### 나. 임상네트워크 참여기관

- 전국적으로 총 23개의 의료기관에서 31명의 연구자(책임연구자 포함)가 임상네트워크에 참여하여 후향적 임상자료 수집 및 전향적 임상자료 수집을 진행하였다(Table 1). 이 과정을 통하여 76명의 임상자료를 수집하였다.

#### 다. 임상네트워크 비참여기관

- 질병관리본부의 협조와 임상네트워크에 참여하지 않은 총 19개의 확진환자 진료 의료기관의 협조를 통해서 후향적으로 44명의 임상자료를 수집하였다. 개별적으로 담당 의료진을 통해 자료를 수집할 수 없었던 52명의 환자에 대한 자료는 질병관리본부의 역학자료를 이용하였다.

## 4.2. 역학적 특성

### 가. 전국적인 환자의 분포

- 총 발생환자 172명을 기준으로 하여 도와 광역시 수준에서 표시하였을 때 경상북도 (33명)와 강원도(26명)에서 환자가 가장 많았고, 다음으로 제주도, 경상남도, 경기도 순서였다(figure 5).
- 제주도를 포함하여 국내에서 전국적으로 분포하지만, 평야지대에는 드물며, 남한의 동부, 남동부지역의 산악/구릉지역, 제주 등이 주요 위험지역이다.

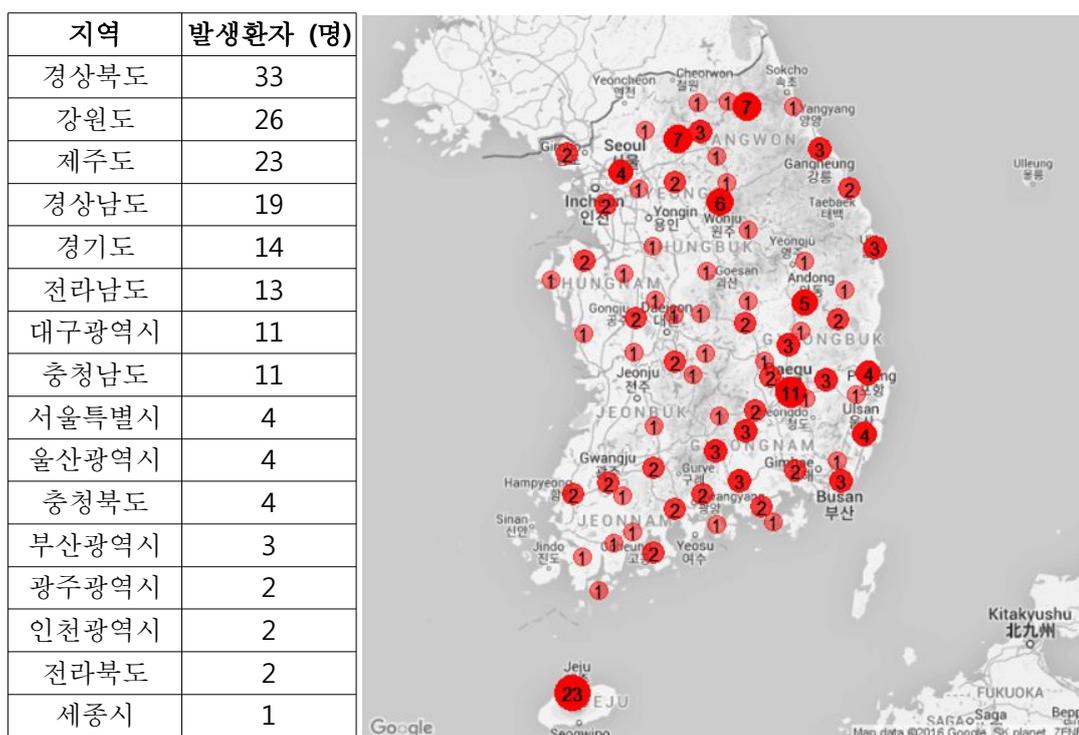


Figure 5. Geographic distribution of SFTS patients in Korea

### 나. 대상환자의 기저 특성 및 연구 포함/비포함 환자군의 비교

- 총 172명 중 56명이 사망하여 치사율은 32.6%였고, 연구에 포함된 120명 중에서는 46명이 사망하여(치사율 38.3%) 전체 환자의 치사율 보다는 다소 높게 확인되었다. 연구에 포함되지 않은 52명의 치사율은 19.2%로 연구에 포함된 환자에 비하여 유의하게 낮게 확인되었다( $p=0.014$ ). 전체 환자에서의 성비는 남성 86명, 여성 86명으로 남녀가 동일하였고, 연구에 포함된 환자에서는 남성 61명, 여성 59명으로 역시 남녀가 비슷

하였다. 연구에 포함되지 않은 환자에서는 남성 25명, 여성 27명으로 남녀가 비슷하였다.

- 나이(age): 총 172명의 환자들의 평균 연령은 64.1세였고(range, 10-89세), 대부분이 50세 이상(143명, 83.1%)이었으며, 40대부터 70대까지 연령대가 증가하면서 환자수가 증가하는 양상이었다. 40대까지는 사망자가 없었고, 50대 이후에는 연령이 증가할수록 치사율도 함께 증가하여 80대 이상에서는 절반이 넘는(57.1%) 환자가 사망하였다. 생존자의 평균 연령은 60.4세, 사망자의 평균 연령은 71.8세였다. 연구에 포함된 환자에서도 환자 수 및 치사율은 연령이 증가하면서 함께 증가하였으며, 평균 연령은 66.2세로 전체 환자의 평균연령과 유사하였다. 연구에 포함되지 않은 환자에서도 환자 수 및 치사율은 연령이 증가하며 함께 증가하였으며 평균 연령은 59.4세로 연구 포함군에 비해서 유의하게 낮게 확인되었다( $p=0.009$ ).

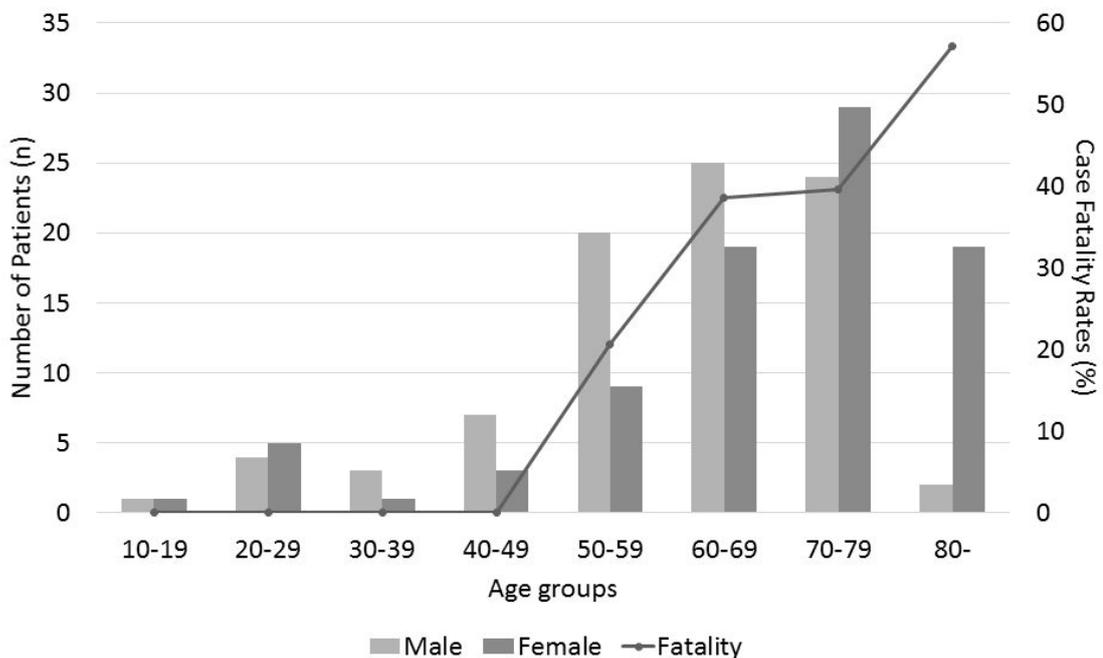


Figure 6. Age distribution and fatality rates of the subjects

- 환자발생(case incidence): 연도별 및 월별 환자 발생 수를 보면, 매년 발생 건수가 증가하고 있으며, 5-10월이 호발시기였다(Fig 7 & 8). 발생건수는 2012년(1명), 2013년(34명), 2014년(56명), 2015년(81명)으로 매년 증가추세였다. 주 발생 시기는 5월-10월이었고 12월~3월까지의 환자발생이 없었다. 발생 시기는 포함군 및 미포함군에서 별다른 차이를 보이지 않았다.

- 상기의 자료까지는 172명에 대하여 수집할 수 있었다. 본 연구에서 포함되지 않은 52명의 환자는 포함된 120명과 비교하였을 때 치사율이 낮았다. 상대적으로 사망자가 적은 이유는 첫째, 연령은 추후 분석에 나타나는 것과 같이 예후와 관련이 있는 유의한 인자로 작용하는데, 연구에 포함된 환자들과 비교하여 평균연령이 낮았기 때문에 추측해볼 수 있다. 둘째, 연구에 포함되지 않은 52명 중 병원내 감염이 7례 포함되어 있었고, 직접 진드기에 의해 전파되는 경우보다 viral load가 낮아 증상이 경하였을 가능성을 고려하여 볼 수 있다.

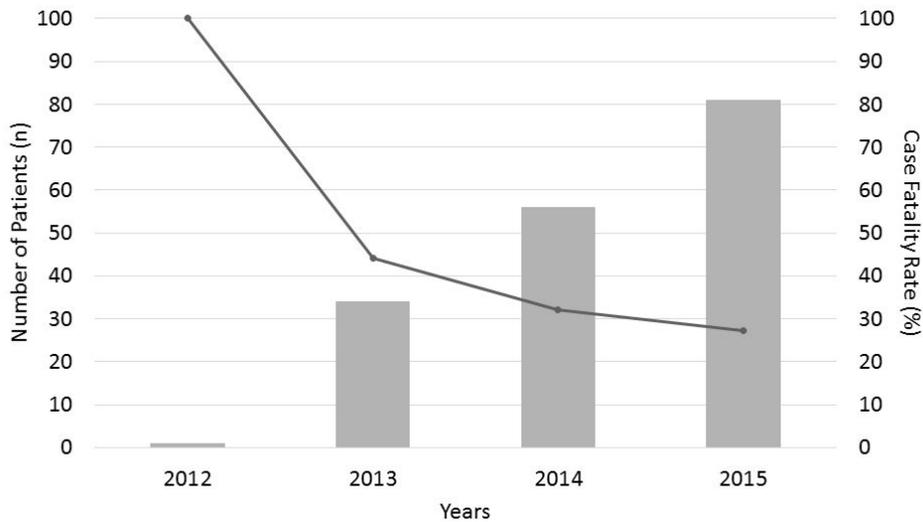


Figure 7. The frequency and case fatality rates of SFTS cases by the year

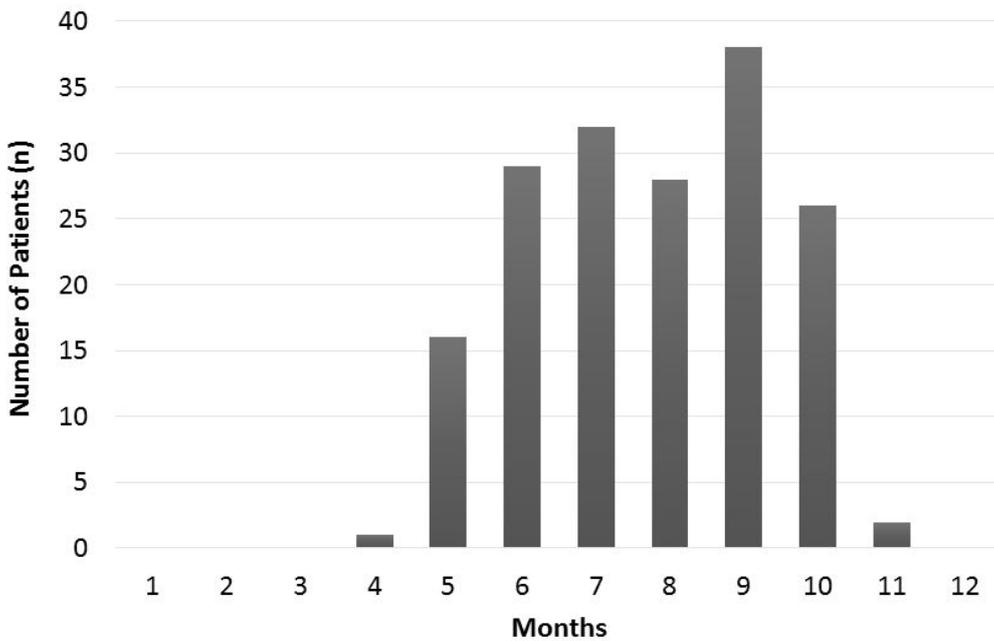


Figure 8. The frequency of SFTS cases by months

- 이후의 기저특성에 대해서는 세부적인 임상자료 수집을 통하여 이루어졌기 때문에 120명의 연구 포함환자를 대상으로 분석을 시행하였다.
- 기저질환(underlying commorbidities): 기저질환여부를 보면, 46.7%에서 기저질환이 있었고, 고혈압이 31.7%(38명)으로 가장 많았다. 다음으로 당뇨(18.5%, 22명), 뇌졸중(4.2%, 5명), 천식(2.5%, 3명), 고형종양(2.5%, 3명), 심부전(1.7%, 2명), 만성간질환(1.7%, 2명), 만성폐쇄성폐질환(1.7%, 2명) 등의 순이었다. 53.3%(64명)에서는 특이한 기저질환이 없었다(Table 6).

Table 6. Underlying commorbidities of the subjects

Diseases	Total, N=120
DM	22 (18.5%)
HTN	38 (31.7%)
CVA	5 (4.2%)
CHF	2 (1.7%)
CLD	2 (1.7%)
CKD	0
Asthma	3 (2.5%)
COPD	2 (1.7%)
Solid tumor	3 (2.5%)
Hematologic dis.	0
Steroid or immunosuppressant	0
Pregnancy	0
No comorbidity	64 (53.3%)

\*DM=diabetes mellitus, HTN=hypertension, CVA=cerebrovascular accident, CHF=congestive heart failure, CLD=chronic liver diseases, CKD=chronic kidney diseases, COPD=chronic obstructive pulmonary diseases

- 직업(occupation): 직업적으로는, 46.4%(52명)가 농업에 종사하고 있었다.
- 진드기 물림(insect bite): 22.0%(26명)의 환자는 진드기에 물린 것을 스스로 목격하였다고 진술하였고, 29.2%(35명)의 환자에서 진드기 물림 흔적을 관찰할 수 있었다.
- 잠복기(incubation period): 노출시점이 명확한 환자는 77명이었고, 잠복기간은 0-30일(중간값, 2일) 이었다(Table 7).

Table 7. Time to specific events

Progression time (days)	Median days (range)
Exposure to onset	2 (0-30)
Onset to admission	4 (0-30)
Onset to discharge	14 (2-68)

#### 다. 합병증의 발생

- 추적관찰 중 동반된 합병증은 인공호흡기사용(31.1%, 37명), 뇌수막염(13.8%, 16명), 부정맥(11.8%, 14명) 순으로 흔하게 확인되었다(Table-7). 기타 합병증에는 급성신부전(7명), 뇌출혈(3명), 횡문근융해(3명) 등이 포함되어 있었다.

Table 8. Complications of SFTS cases

Complications	Total, N=120
Meningoencephalitis	16 (13.8%)
Mechanical ventilation	37 (31.1%)
Myocarditis	5 (4.2%)
Arrhythmia	14 (11.8%)
Others	35 (29.2%)

### 4.3. 임상소견(clinical manifestations)

#### 가. 초기 임상소견

Table-9. Initial clinical features of SFTS (N = 92)

Clinical manifestations	n (%)
Systemic symptoms	
Fever	84 (93.3)
Myalgia	55 (62.5)
Arthralgia	6 (6.8)
Back pain	9 (10.2)
Sore throat	7 (7.9)
Respiratory and Cardiovascular symptoms	
Cough	13 (14.6)
Sputum	20 (22.5)
Dyspnea	19 (21.4)
Chest pain	5 (5.6)
Gastrointestinal symptoms	
Anorexia	47 (52.8)
Nausea	33 (37.1)
Vomiting	22 (24.7)
Diarrhea	50 (55.6)
Abdominal pain	20 (22.5)
Hemorrhagic symptoms	
Epistaxis	2 (2.3)
Gingival bleeding	7 (7.9)
Hemoptysis	3 (3.4)
GI bleeding	8 (9.0)
Hematuria	3 (3.4)
Purpura	6 (6.8)
Petechiae	8 (9.0)
CNS symptoms	
Headache	29 (32.6)
Dizziness	20 (22.7)
Seizure	8 (9.0)
Confusion	22 (24.7)
Physical findings	
Lymphadenopathy	9 (10.6)

- 증상 발생 1주 이내에 병원에 내원한 환자는 92명이었다. 발생 초기(1주 이내) 환자의 주요 임상증상은, fever (93.3%), myalgia (62.5%), diarrhea (55.6%), anorexia (52.8%), nausea (37.1%), headache (32.6%), vomiting (24.7%), dizziness (22.7%), sputum (22.5%), abdominal pain (22.5%) 등의 순으로 빈도를 보였다. 발열이 가장 흔하였고, 39℃ 이상의 고열이 동반되는 경우도 27.2%로 확인되었다. 식욕부진, 오심 구토, 설사 등의 소화기계 증상이 75.0%의 환자에서 확인되었다. 림프절종대는 10.6%에서 확인되었고, 서혜부 림프절종대가 가장 흔하게 확인되었다.

## 나. 임상소견의 경과(progression of clinical manifestations)

○ 발열은 6-11일(중앙값: 8일) 지속되었으며, 기침, 가래 등의 호흡기계 증상은 7-12일(중앙값: 10일), 오심, 구토, 설사와 같은 소화기계증상은 7-13일(중앙값: 9일), 출혈증상은 8-14일(중앙값:10일), 두통, 경련, 의식저하 등의 신경계증상은 7-17일(중앙값: 8일)간 지속되어, 대부분의 증상이 8-10일째부터는 호전되는 양상을 보였다(Table 10).

Table 10. Symptomatic periods of SFTS

Clinical manifestations	days (interquatile)
Systemic symptoms	
Fever	8 (6-11)
Myalgia	7 (5-9)
Arthralgia	11 (8.5-18.5)
Back pain	10 (8-13)
Sore throat	8 (7-12)
Respiratory and cardiovascular symptoms	
Cough	8 (8-12)
Sputum	10 (8-14)
Dyspnea	9 (8-12)
Chest pain	4 (3-6)
Gastrointestinal symptoms	
Anorexia	9.5 (6-14)
Nausea	8 (4-11)
Vomiting	6 (4-8)
Diarrhea	8 (5-10)
Abdominal pain	8 (5-9)
Hemorrhagic symptoms	
Epistaxis	8 (6-15)
Gingival bleeding	8 (5-12)
Hemoptysis	10 (9-13)
GI bleeding	9 (6-12)
Hematuria	9 (7-10)
Purpura	10 (9-10)
Petechiae	10 (9-15)
CNS symptoms	
Headache	8 (5-10)
Dizziness	6 (4-8)
Seizure	9 (7-11)
Confusion	12 (9-17)

\*GI=gastrointestinal, CNS=central nervous system

○ 2주째에도 발열이 지속되는 환자는 60.4%로 확인되었으며, 사망한 환자에서 유의하게 높은 빈도로 확인되었다( $p=0.004$ ). 이외에도 호흡곤란(27.1%,  $p<0.001$ ), 피부의 자반(13.4%,  $p=0.017$ ), 경련(14.5%,  $p=0.024$ )는 생존한 환자보다 사망한 환자에서 유의하게 높은 빈도의 증상으로 확인되었다.

## 4.4. 실험실적 검사소견 (laboratory results)

### 가. 초기 검사소견

- 증상 발생 1주 이내에 병원에 내원한 환자는 92명이었다. 발생 초기(1주 이내) 환자의 주요 검사소견으로는 백혈구감소(91.2%), 혈소판감소(96.7%), 빈혈(22%), 아스파르테이트 아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST)의 증가(95.6%), 알라닌 아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT)의 증가(90.1%), 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)의 지연(84.9%)으로 확인되었다. 젓산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH)의 이상은 94.0%에서 확인되었고, 염증지표인 C-반응성단백질(C-reactive protein, CRP)의 상승은 25%로 많지 않았다(Table 11).

Table 11. Laboratory findings at initial presentation of SFTS patients (N = 92)

Variable	n (%)
Complete blood count (CBC)	
Leukopenia (<4,000/mm <sup>3</sup> )	83 (91.2)
Neutropenia (<1,500/mm <sup>3</sup> )	70 (76.9)
Lymphopenia (<1,500/mm <sup>3</sup> )	87 (95.6)
Thrombocytopenia (<10×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	88 (96.7)
Severe thrombocytopenia (<5×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	49 (53.9)
Anemia (<11g/dL)	20 (22.0)
Chemistry	
Hypoalbuminemia (<3.5 g/dL)	67 (76.1)
Elevated ALP (>120 IU/L)	31 (37.8)
Elevated AST (>40 IU/L)	87 (95.6)
Elevated AST, high (>200 IU/L)	60 (65.9)
Elevated ALT, (>40 IU/L)	82 (90.1)
Elevated ALT, high (>200 IU/L)	22 (24.2)
Coagulation	
PT prolongation (INR >1.3)	14 (16.3)
aPTT prolongation (>40sec)	73 (84.9)
Others	
Elevated CK (>300 IU/L)	53 (88.3)
Elevated LDH (>300 IU/L)	78 (94.0)
Elevated CRP (>3 mg/dL)	22 (25.0)

\* ALP=alkaline phosphatase, AST=aspartate aminotransferase, ALT=alanine aminotransferase, PT=prothrombin time, aPTT=activated partial thromboplastin time, CK=creatinine kinase, LDH=lactate dehydrogenase, CRP=C-reactive protein.

## 나. 검사소견의 경과(progression of laboratory results)

○ 백혈구는 증상발생 후 5-8일(중앙값: 7일)에 최저로 감소하고, 혈소판은 5-10일(중앙값: 8일)에 최저로 감소한다. 각 시기별로 백혈구수치의 중앙값을 확인하였을 때 1주째에  $1700/\text{mm}^3$  로 가장 낮게 확인되었으나, 2-3주째가 되며 회복되는 양상을 보였고, 혈소판은 1주째  $48 \times 10^3/\text{mm}^3$  보다 2주째에  $47 \times 10^3/\text{mm}^3$  로 더 감소하는 양상을 보이다 3주째에  $140 \times 10^3/\text{mm}^3$  로 회복되었다. AST와 ALT, LDH는 6-10일(중앙값: 8일)에 최고로 상승하고 이후에 점차 정상치로 감소하는 모습을 보이는데, 2주째에 각각 396 IU/L, 150 IU/L, 2,067 IU/L로 최고로 상승하는 것을 확인할 수 있었다. 일반적인 감염 질환과는 달리 염증지표인 CRP의 상승은 흔하지 않았고, 각 시기별 CRP의 중앙값은 1.06 mg/dL, 0.95 mg/dL, 1.04 mg/dL로 확인되었다. 이와 같이 각 시기에 따른 실험실적 검사수치의 변화를 Table 12로 작성하였다.

Table 12. Progression of laboratory parameters in SFTS

Variable	(median, 95% confidence interval)		
	1st week	2nd week	3rd week
WBC ( $/\text{mm}^3$ )	1,700 (1,770-2,690)	2,730 (2,900-3,890)	5,570 (5,110-8,470)
Platelet ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	48 (45.0-55.6)	47 (47.8-60.8)	140 (135.9-192.1)
Hb (g/dL)	12.6 (12.0-12.9)	11.3 (10.5-11.5)	10.4 (10.1-11.1)
Albumin (g/dL)	3 (2.9-3.2)	2.7 (2.5-2.8)	2.8 (2.7-3)
ALP (IU/L)	92 (119-227)	135 (166-251)	112 (122-212)
AST (IU/L)	305 (388-587)	397 (549-1,062)	61 (82-615)
ALT (IU/L)	112 (127-175)	150 (181-297)	68 (84-173)
PT-INR (INR)	1.11 (1.02-1.54)	1.07 (0.94-1.76)	1.08 (0.72-2.51)
aPTT (sec)	49.75 (53.12-73.17)	54.2 (52.52-74.90)	31.5 (31.22-45.50)
CK (IU/L)	1,207.5 (1,629-4,174)	1,479 (1,923-3,921)	453 (8-4,801)
LDH (IU/L)	1,148 (1,326-1,967)	2,067 (2,245-3,696)	815 (685-1,710)
CRP (mg/dL)	1.06 (2.21-9.20)	0.95 (2.29-9.37)	1.04 (1.74-11.01)

\* ALP=alkaline phosphatase, AST=aspartate aminotransferase, ALT=alanine aminotransferase, PT=prothrombin time, aPTT=activated partial thromboplastin time, CK=creatinine kinase, LDH=lactate dehydrogenase, CRP=C-reactive protein.

## 4.5. 중증(사망)에 대한 위험인자 분석

### 가. 단변수분석(univariate logistic regression analysis)

#### (1) 환자의 기저특성

- 연령은 중증(사망)의 위험인자로, 통계적으로 유의하였다( $p=0.008$ )..
- 직업적으로, 농업에 종사하는 경우 상대적으로 치명률이 높았다(30% vs. 50%).
- 합병증 중 중증(사망)과 관련이 있는 것은 인공호흡기사용, 부정맥이 있었다.
- 잠복기간에 따른 사망과의 관련성은 확인되지 않았다.
- 증상발생 후 입원까지 0-30일(중앙값: 2일)이 걸렸고, 사망과 유의한 관련성은 없었다.
- 증상발생 후 퇴원(혹은 사망)까지의 시간은 사망환자에서 유의하게 짧았는데( $p<0.001$ ), 질병의 중증도가 초기에 주로 결정되는 것으로 생각된다.

#### (2) 임상소견

- 발열, 근육통, 설사, 식욕부진, 오심, 두통 순서로 흔한 임상소견이었고, 중증(사망)의 위험인자로 볼 수 있는 임상소견은 호흡곤란( $p=0.003$ ), 위장관출혈( $p=0.035$ )로 확인되었다. 호흡곤란은 21.4%의 환자에서 호소하였으나, 이들 중 68.4%가 사망하였다. 위장관출혈은 9.0%의 환자에서 확인되었으나 이들 중 75.0%의 환자가 사망하였다.
- 발열, 근육통, 식욕저하, 설사, 오심, 두통 등의 임상양상은 대부분 시간이 지날수록 호전되는 양상으로 확인되었다. 발열의 경우 약 6-11일 가량 지속되었으나 3주 이후에는 생존군과 사망군 모두에서 20% 미만으로 감소하였다. 다른 임상소견 역시 시간이 지날수록 호전되어 3주째에는 모든 증상이 20% 미만으로 호전되는 것을 확인할 수 있었다.

#### (3) 검사소견

- 91.2%의 환자에서 의료기관 방문 초기 백혈구감소증( $WBC < 4,000/mm^3$ )이 동반되어 있었고, 95.6%의 환자에서 첫 방문 당시 혈소판감소증( $Platelet < 100,000/mm^3$ )이 동반되어 있었다. 특히  $Platelet < 50,000/mm^3$ 의 중증 혈소판감소증은 53.9%에서 확인되었는데, 이들 중 50.0%가 사망한 통계적으로 유의한 위험인자였다( $p=0.008$ ).
- 알칼리성 인산분해효소(ALP)의 상승은 중증(사망) 환자군에서 통계적으로 유의하게 높은 비율로 확인되었다( $p=0.009$ ). 다른 간효소(AST, ALT)의 상승은 단순히 정상치( $< 40 IU/L$ )를 벗어나는 정도는 위험인자로 확인되지 않았으며, ALT의 경우 200 IU/L

- 이상으로 상승하였을 때는 중증(사망)의 위험인자로 확인되었다( $p=0.013$ ).
- 크레아티키나아제(CK)는 88.3%의 환자에서 상승이 확인되나 생존군과 사망군 사이에 유의한 차이는 없었다. 젓산탈수소효소(LDH)도 94%의 환자에서 자에서 확인되었으나 생존군과 사망군 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 보이지 않았다. .
  - C-반응성 단백질(CRP)의 상승은 25%의 환자에서만 확인되었으나, 이들 중 59.1%가 사망한 중증(사망)의 위험인자였다( $p=0.009$ ).
  - 응고인자의 이상이 동반되는 경우 프로트롬빈시간(PT)의 상승은 16.3%로 흔하지는 않았으나, 이들 중 78.6%가 사망한 통계적으로 유의한 중증(사망)의 위험인자였다 ( $p=0.002$ ). 활성화부분트롬보플라스틴시간(aPTT)의 상승은 통계적인 유의성이 확인되지 않았다.
  - 증상발생 5-8일째 최저로 감소한 백혈구수는 이후 점차 호전되어 3주째에는 정상범위까지 호전되는 모습을 보였다. 통계적으로 유의한 차이는 아니지만 사망군에서 더욱 빠른 백혈구수치의 상승을 보였는데, 이는 동반감염 혹은 심해지는 염증반응으로 인한 백혈구수치 상승 가능성이 있을 것으로 보인다. 혈소판수 역시 증상발생 5-10일에 최저로 감소하며, 이후 점차 상승하는 소견을 확인하였다. 이 차이는 2주까지는 통계적으로 유의하지 않았으나, 3주째에는 통계적으로 유의한 차이로 확인되었다( $p=0.001$ ). CRP는 평균적으로 3 mg/dL를 넘지 않는 경우가 많았으며, 사망군과 생존군 사이에 유의한 차이는 확인되지 않았다. AST가 ALT보다 많이 상승하며, 증상발생 6-10일에 최고치까지 상승한 뒤 점차 호전되는 양상으로 보였다. LDH 역시 증상발생 6-10일에 최고치까지 상승한 뒤 점차 호전되는 양상으로 확인되었다.

Table 12. Univariate logistic regression analysis for the risk of fatality

Variable	Odds ratio	P value
Age	1.06 (1.017-1.097)	<b>0.005</b>
Farmer	1.87 (0.769-4.55)	0.168
Dyspnea	5.42 (1.807-16.233)	<b>0.003</b>
GI bleeding	6.00 (1.134-31.735)	<b>0.035</b>
Severe thrombocytopenia ( $<5 \times 10^3/\text{mm}^3$ )	3.52 (1.395-8.883)	<b>0.008</b>
Anemia ( $<11 \text{ g/dL}$ )	3.57 (1.276-10)	<b>0.015</b>
Hypoalbuminemia ( $<3.5 \text{ g/dL}$ )	3.24 (0.985-10.678)	0.053
Elevated ALP ( $>120 \text{ IU/L}$ )	3.55 (1.377-9.151)	<b>0.009</b>
Elevated AST, high ( $>200 \text{ IU/L}$ )	2.62 (0.979-7.018)	0.055
Elevated ALT, high ( $>200 \text{ IU/L}$ )	3.54 (1.307-9.585)	<b>0.013</b>
Elevated CRP ( $>3 \text{ mg/dL}$ )	3.85 (1.406-10.553)	<b>0.009</b>
PT prolongation (INR $>1.3$ )	8.33 (2.114-32.845)	<b>0.002</b>

\* ALP=alkaline phosphatase, AST=aspartate aminotransferase, ALT=alanine aminotransferase, CRP=C-reactive protein, PT=prothrombin time.

## 나. 다변량분석(Multivariate logistic regression analysis)

- 단변량분석을 통하여 얻은 위험인자에 대해서 다변량 분석을 시행하였다. 다변량분석에서는 통계적으로 유의한 요인은 확인되지 않았다(Table 13).

Table 13. Multivariate logistic regression analysis for the risk of fatality

Variable	Odds ratio	P value
Age	1.02 (0.96-1.078)	0.566
Sex	1.94 (0.439-8.574)	0.382
Dyspnea	3.31 (0.561-19.483)	0.186
GI bleeding	5.44 (0.287-102.881)	0.259
Severe thrombocytopenia ( $<5 \times 10^3/\text{mm}^3$ )	4.36 (0.768-24.722)	0.096
Anemia ( $<11 \text{ g/dL}$ )	2.64 (0.57-12.257)	0.214
Elevated ALP ( $>120 \text{ IU/L}$ )	0.77 (0.119-4.978)	0.784
Elevated ALT, high ( $>200 \text{ IU/L}$ )	1.93 (0.463-8.007)	0.367
Elevated CRP ( $>3 \text{ mg/dL}$ )	0.69 (0.125-3.788)	0.668
PT prolongation (INR $>1.3$ )	3.89 (0.854-17.762)	0.079

\* ALP=alkaline phosphatase, ALT=alanine aminotransferase, CRP=C-reactive protein, PT=prothrombin time.

#### 4.6. SFTS 환자 진료과 관련된 병원감염의 발생

- 2개 의료기관에서 SFTS 환자를 근접 진료한 의료진 중 각각 4명과 5명에서 2차 SFTS 감염이 발생하였다. 이 연구에서는 각각의 집단발생에 대한 세부평가를 진행하지는 않았으나 병원진료 과정에서의 사람간 감염의 위험성이 있는 것으로 보인다.

#### 4.7. 실험실적 SFTS의 확진

- 총 120명의 확진된 대상환자 중 2명은 초기 검사(RT-PCR)에서 음성으로 나왔으나 추가적인 검사를 통해서 확진되었다.

## 제5장 연구결과 고찰 및 결론

### 가. 환자의 역학적 특성

- 국내에서는 2012년 8월에 발열, 백혈구감소증, 혈소판감소증이 발생하며 다장기부전으로 사망한 환자의 혈액에서 SFTS virus를 분리하여 2013년 5월에 첫 환자 보고가 있었다<sup>3</sup>. 이후 2015년 12월까지 총 172명의 확진 환자가 확인되었고, 2012년 1명, 2013년 34명, 2014년 56명, 2015년 81명으로 매년 증가하는 추세를 보이고 있다. 172명 중 52명이 사망하여 평균 치사율은 32.6%였는데, 이 중 여성이 33명으로 67.9%를 차지하였다. 치사율은 연도별로는 2013년 44%, 2014년 32%, 2015년 27%로 점차 낮아지는 추세였지만, 치료법의 발전 때문이라기보다는 검사법의 도입과 질병의 홍보로 인하여 비중증 환자의 진단이 늘어난 결과인 것으로 생각된다. 치사율은 감소경향에도 불구하고 여전히 30% 정도를 보이고 있어 SFTS는 여전히 국민보건을 위협하는 중증의 감염병을 알 수 있다.
- 최근 3년간 발생한 국내 환자 172명의 추정 감염지역을 시·군·구 행정단위까지 조사하였을 때, 국내에서의 SFTS 환자발생은 남한의 북부지역에서 제주도까지 전국적으로 분포하였고, 산악·구릉지역을 중심으로 하여 강원·경기의 북부지역, 남한의 동부, 남부 및 남동부지역, 제주도가 주요 발생지역이었다. 서부 및 남부의 평야지대에는 환자발생이 많지 않았다.
- 월별로는 4월부터 12월에 걸쳐서 환자가 발생하였는데, 7월에서 9월까지가 가장 많았다. 이는 매개진드기의 전국적인 분포 및 계절에 따른 활동 습성에 따른 결과로 생각된다(Fig 4)<sup>8</sup>. 환자의 성별은 남녀가 각각 50%로 차이가 없었다. 나이는 50세 이상이 85.5%로 대부분을 차지하였으며, 연령대가 증가하면서 환자수가 증가하여 70대가 가장 많았다(Fig 5). 120명의 환자를 세부 분석하였을 때, 47%에서 기저질환이 있었는데 빈도는 고혈압(31%), 당뇨(19%), 뇌졸중(4%), 만성간질환(2%), 천식(2%) 등의 순이었다. 직업은 농업 종사자가 46%로 다수를 차지하였다. 22%의 환자에서 진드기 물림을 자각하였었고, 30%의 환자에서 벌레에 물린 흔적을 확인할 수 있었다. 중증환자의 심폐소생술에 참여하였던 병원직원에서 혈액 또는 체액의 근접노출에 의해서 발생한 것으로 추정되는 의료관련감염으로 인하여 2개 의료기관에서 각각 2014년 4명과 2015년 5명의 SFTS 2차 감염자가 발생하여 진료과정 또는 가족간의 밀접접촉이 2차 전파를 일으킬 수 있음이 확인되었다<sup>14</sup>.

## 나. 환자의 임상적 특성

- 총 120명의 환자들 중 야외활동 혹은 직접적으로 진드기에 물린 것이 확인되어 노출 시점을 추정할 수 있었던 사람은 77명이었으며, 이들의 잠복기는 0-16일(중앙값 2일)이었다. 증상 발생 이후 병원에 방문하기까지는 0-30일(중앙값 4일)이 걸렸으며, 증상 발생 1주일 이내에 병원에 방문한 환자는 92명(76.7%)이었다.
- SFTS의 임상 병기를 1주 간격으로 발열기, 다장기부전기, 회복기로 나눌 수 있다<sup>15</sup>. 주로 처음 병원을 방문하는 시기는 초기의 발열기로, 흔한 증상은 발열, 근육통, 식욕부진, 설사, 두통 등 비특이적인 증상들이다. 국내 환자에서 발열(93.3%)은 초기에 가장 흔한 임상소견이었는데 39℃ 이상의 고열이 동반되는 경우도 27.2%에 달했다. 그 다음으로는 근육통(62.5%), 설사(55.6%), 식욕부진(52.8%), 오심(33.7%), 두통(32.6%) 순의 빈도를 보였다. 호흡곤란, 의식저하 그리고 위장관 출혈은 20% 미만에서 발생하였으나, 통계적으로 사망과 유의한 관련이 있는 요소였다.
- 종합적으로 보면, 발열 등의 비특이적 증상들이 93.5%로 가장 흔하였으며, 식욕부진, 오심, 구토, 설사 등의 소화기계 증상들이 75.0%로 그 다음으로 흔하였다. 위장관 출혈, 혈뇨, 피부자반과 같은 출혈성 경향은 21.7%에서 확인할 수 있었다. 림프절종대는 10.6%에서 관찰되었는데 서혜부 림프절종대가 가장 흔하였다. 이는 50-70%의 비율로 보고하였던 중국보다 낮은 비율이다<sup>15,16</sup>. 하지만 이 연구에서 수집된 국내자료가 대부분이 후향적 자료임을 고려하면, 적극적인 신체검진이 이루어진다면 림프절종대의 비율은 늘어날 수도 있을 것이다.
- 발열은 6-11일(중앙값 8일) 지속되었으며, 사망환자군에서는 증상 시작 후 2주째에도 발열이 지속되는 경우가 유의하게 많았다( $p=0.004$ ). 기침, 가래 등의 호흡기계 증상은 7-12일(중앙값 10일), 오심, 구토, 설사와 같은 소화기계 증상은 7-13일(중앙값 9일), 출혈 증상은 8-14일(중앙값 10일), 두통, 경련, 의식저하 등의 신경계증상은 7-17일(중앙값 8일)간 지속되어, 대부분의 증상이 8-10일 쯤부터는 호전되는 양상을 보였다.
- 국내에서 확인되는 SFTS의 전반적인 임상양상은 발열을 포함한 전신증상이 가장 흔하고, 소화기계 신경계 증상이 40-60%의 환자에서 확인되었으며, 이러한 점은 이전 중국에서 알려진 임상양상과 유사하다<sup>15,17</sup>. 주로 비특이적인 증상을 호소하므로 임상소견만으로는 국내에서 발생하는 출혈열신증후군, 아나플라즈마증, 쯤쯤가무시 등과 같은 다른 감염성 질환과의 감별이 쉽지 않다. 심한 혈소판 저하 및 동반된 응고장애 등으로 출혈성 경향이 1/5의 환자에서 확인되어 치료시 주의를 요하며, 특히 위장관 출혈이 될 경우 사망과도 유의한 연관성이 있으므로 해당 증상이 동반된 환자에서는

보다 더 집중적인 치료가 필요하다. 31.1%의 환자에서 기계호흡이 필요하였으며, 주요 합병증에는 뇌수막염(13.8%), 부정맥(11.8%), 급성신손상(7.6%), 심근염(4.2%), 뇌출혈(3%) 등이 있었다.

- 검사실 소견에서도 내원 당시 백혈구와 혈소판이 감소한 소견이 확인되었으며, AST와 ALT, LDH의 상승이 동반되었다. 이와 같은 검사실 수치들은 각각 사망과 관련이 있는 것으로 확인되었으나, 다른 변수를 보정하였을 경우에는 연령과 백혈구수치만이 예후와 관련이 있는 것으로 확인되었다. 해외의 사례에서도 연령은 예후와 관련있는 중요한 인자였으며, 다른 검사수치들은 보고되는 논문에 따라 차이가 있었다(PMID: 24257109, PMID: 26542444, PMID: 26402575).
- 이러한 검사 소견은 기존 문헌에서 기술된 중국에서의 SFTS 임상병기의 분류와도 합당한 내용이며, 증상 발생 2주째에 가장 악화되었던 검사소견들이 생존군에서는 3주째에는 정상 가까이 호전되나 사망군에서는 회복이 더디거나 지속적으로 악화된다<sup>15</sup>. 초기 95% 이상의 환자에서 혈소판저하증이 확인되며, AST와 ALT의 상승도 90% 이상에서 확인할 수 있다. 특히 심한 혈소판저하증은 환자의 예후와도 관련 있으며 SFTS 환자의 발생 초기에 예후를 예측하는데 이용할 수 있다<sup>18</sup>.

## 다. SFTS의 검사실적 확진

- 연구대상 환자 중 2개의 증례에서 1차 검사에서 확진되지 못하고, 추가적인 검사를 통해서 확진이 되었다. 따라서 임상적 수준에서 의심환자에 대한 추가적인 확진검사 시행이 필요하다. 아래에 진단검사와 관련한 일부 고찰을 추가하였다.
- 여느 미생물 감염증과 마찬가지로 SFTS도 원인 병원체인 SFTS virus (SFTSV)를 배양하거나 바이러스 핵산(RNA)을 중합효소연쇄반응(PCR) 등으로 증폭 검출함으로써 확진할 수 있다. 실제 임상에서 환자 진료 시에 이용할 수 있는 가장 적절한 방법은 실시간 역전사 중합효소연쇄반응(real-time RT-PCR)이다. 국내 환자자료에서도 확진된 172명 중 2명은 conventional RT-PCR에서 음성으로 나왔으나 추가로 시행한 real-time RT-PCR에서 확진이 된 바 있어 검사의 민감도가 문제가 될 수 있음을 확인한 바 있다. 바이러스가 다양한 체액에서 검출되기는 하지만, 확진을 위해 가장 적절하며 주로 사용되는 검체는 혈청이다.

### (1) Real-time RT-PCR 및 conventional RT-PCR

- Real-time RT-PCR은 conventional RT-PCR에 비해 오염률이 더 낮고, 민감도 및 특이도가 더 높으며, 소요 시간이 더 짧다<sup>2</sup>. 바이러스 RNA는 급성기 혈청에서 검출할 수 있다. 발병하고 20일 이후의 혈청에서 바이러스 RNA가 검출되기도 하지만, 발병 2주 이내의 혈청으로 검사하는 것이 좋다<sup>19</sup>. Sun 등이 L, M, S segment 각각에 대해 single 또는 multiplex로 one-step real-time RT-PCR을 시행한 결과가 있다<sup>19</sup>. 이 방법은 민감도 98.6%, 특이도 99.1-100%였다. 각 segment에 따라 또는 single이나 multiplex냐에 따라 민감도와 특이도에 차이가 나지는 않았다. Real-time이든 conventional이든 RT-PCR 방법으로 검사할 때는 RNA 추출, 역전사, PCR 증폭 과정이 모두 잘 이루어지는지를 점검하기 위해 바이러스 염기서열과는 무관한 internal control (IC)을 사용하는 것이 좋다. IC가 증폭되지 않으면서 바이러스 타겟도 증폭되지 않으면, 해당 검체의 검사 결과는 음성이 아니라 무효(invalid)이다. Conventional RT-PCR 방법으로 검사할 수도 있는데, Liu 등의 방법을 참고할 수 있다<sup>20</sup>. 다만 conventional RT-PCR은 증폭 과정 후 튜브를 열고 내용물을 전기영동해야 하기 때문에 real-time RT-PCR보다 시간도 오래 걸리고 핵산 증폭물에 의한 오염의 위험이 더 높다. 또한 일반적으로 real-time RT-PCR보다 민감도 및 특이도가 떨어진다.

### (2) 바이러스 배양

- 배양검사는 생물안전 3등급 시설에서 해야 한다. 검체는 혈청 또는 헤파린으로 항응고시킨 전혈 등을 사용할 수 있다. SFTSV는 Vero, Vero E6, L929, DH82 등의 cell line에서 배양 가능하지만, DH82에서만 세포병변효과(cytopathic effect, CPE)가 나타난다고 알려져 있다<sup>1</sup>. 일부 strain에서는 Vero에서도 CPE가 나타날 수 있다. 세포배양에서 바이러스를 분리하는 데는 보통 2-5일이 걸리며, 전자 현미경이나 분자적 또는 혈청학적 방법으로 바이러스가 배양되었음을 확인해야 한다<sup>2</sup>. 발병 후 시간이 지나면 PCR은 양성이라도 배양은 음성인 경우가 많으므로<sup>19</sup>, 배양을 위한 혈액 검체는 발병 후 최대한 빨리 얻는 것이 좋다.

### (3) 혈청학적 방법

- 급성기 감염은 혈청에서 SFTSV에 특이적인 IgM 항체를 ELISA나 indirect immunofluorescence assay (IFA)로 검출하여 확진할 수 있다. 혈청내 항체는 대개 바이러스혈증보다 늦게 나타난다<sup>19</sup>. IgM 항체는 발병 4일 후부터 나타나기 시작하여 6개월까지 검출되며, 1-4주에는 양성률이 가장 높아져 60-80%인 것으로 알려져 있다<sup>21</sup>. IFA는 바이러스를 배양한 세포가 있어야 하는 것이 단점이다.

## 라. SFTS에 의한 사람간 감염

- 중증환자의 심폐소생술에 참여하였던 병원직원에서 혈액 또는 체액의 근접노출에 의해서 발생한 것으로 추정되는 의료관련감염으로 인하여 2개 의료기관에서 각각 2014년 4명과 2015년 5명의 SFTS 2차 감염자가 발생하여 진료과정에서 2차 전파를 일으킬 수 있음이 확인되었다<sup>14</sup>. 따라서 의료기관에서 이를 예방하기 위한 적절한 감염관리조치가 필요하다. SFTS 환자의 혈액에 직접 노출이 된 의료진의 경우와 같이 고위험 노출자에게 예방적으로 경구 ribavirin을 투여하거나 인간단일클론항체를 투여하여 볼 수 있으나 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다<sup>42</sup>.

### (1) 노출된 사람에 대한 조치<sup>10</sup>

- 바이러스성출혈열이 의심되는 환자의 혈액, 체액, 분비물, 배설물 등에 손상된 피부나 피부점막이 노출된 사람(의료종사자 포함)은 즉시 비누와 물로 오염된 피부를 씻고 결막에 노출된 경우에는 충분한 물이나 눈세정액으로 씻어야 한다. 노출된 사람은 의학적 평가 후 노출 후 21일 동안 하루 2회씩 발열 감시를 포함한 추적관찰을 받도록 한다. 만일 체온이 38.3℃ 이상으로 상승할 경우 즉시 격리입원하여야 한다.
- 감염이 의심되는 의료종사자의 경우에도 감염이 되지 않았다는 것을 확인할 때까지 동일한 방법으로 격리해야 한다. 감염된 의료종사자와 밀접접촉을 통해 바이러스에 노출되었을 가능성이 있는 가족, 친구, 직장 동료, 환자들에 대한 접촉자 조사와 추적감시가 필요하다.

### (2) 감염관리

- 환자로부터 의료종사자에게, 의료종사자로부터 의료종사자에게, 환자로부터 다른 사람에게 전파가 되는 것을 막기 위해서는 감염관리가 매우 중요하다. 현재까지 알려진 바이러스성출혈열의 주된 전파경로는 혈액이나 체액 직접 접촉(손상된 피부 혹은 점막)과 혈액이나 체액에 오염된 환경과 간접 접촉이다. 전파를 막기 위해서는 의료종사자, 환경관리자, 검사실 직원 모두 표준주의지침과 비말 및 접촉 주의지침을 철저히 준수해야 한다. 공기매개전파의 증거는 없지만 에어로졸을 만들 수 있는 기술을 가능한 피하고 기술이 꼭 필요하다면 적절한 보호조치를 해야 한다.

### (3) 표준주의지침의 준수(standard precaution)

○ 모든 의료종사자(임상가, 비임상가 모두 포함)는 모든 환자를 진료할 때에 항상 아래 표준주의지침을 준수하여야 한다.

- ① 손위생
- ② 위험정도에 따른 적절한 개인보호장구 착용
- ③ 호흡기계 위생
- ④ 바늘 혹은 날카로운 도구에 의한 손상 방지
- ⑤ 안전한 폐기물 처리
- ⑥ 환경청소와 멸균
- ⑦ 오염된 린넨의 안전한 조작
- ⑧ 환자진료도구의 세척과 멸균

## 마. 연구의 제한점

- 이 연구는 비록 전향적 연구를 포함하여 계획하였으나 연구시작 시점이 질병유행의 마지막 시기여서 대부분 후향적 자료수집의 형태로 진행되었고 전향적인 환자군은 10명 미만이어서 전반적으로 분석자료는 후향적 자료에 기반하고 있다.
- 3년간 확진된 총 172명의 환자들 중 52명은 일반적인 인구학적, 지리적 특성은 포함하여 분석이 가능하였으나, 세부 임상자료는 접근이 제한되어 있어 연구분석에 포함되지 않았다. 이들은 연구에 포함된 환자와 비교하였을 때 평균연령과 치사율이 낮았으나 환자의 내용을 보면 7명이 병원내 2차 감염자여서 무증상~경증의 임상특성이 있고 의료기관 종사자여서 나이가 젊어서 비포함군의 전반적인 특성을 왜곡하였을 경향이 높아 보인다. 또한 자료접근이 제한되었던 소규모병원에서 진료를 했던 환자들은 상대적으로 중증이 아닌 이유로 해서 상급병원으로 전원되지 않고 자체적으로 진료를 종료했을 가능성이 높아 보인다. 향후 질환에 대한 홍보가 높아지고 진단검사의 접근성이 더 좋아진다면 이러한 환자군의 증가로 인하여 경증의 비율이 올라갈 것으로 예상된다.

## 라. 향후 연구에 대한 제안

- SFTS 연구가 아직 기초자료가 부족하고, 진단, 치료, 백신개발 등에서 숙제가 많은 상황이므로 임상네트워크의 지속적인 운영은 매우 중요하다. 이와 관련한 지속적인 연구지원이 필요하다. 이 연구를 통해 살펴본 바에 따르면 임상네트워크를 운영함에 있어 각 의료기관마다 소수의 환자들이 방문하고, 전체 환자가 54개나 되는 많은 의료기관에 산포하고 있어 소수의 연구기관에 집중하여 자료를 수집하는데 어려움이 있으므로, 체계적이고 지속적인 네트워크 유지를 하고자 한다면 최소 3년 정도는 연구기간이 설정되어야 할 것이다.
- 국내에서 SFTS의 유행기간은 5월에서 11월까지도 계절적인 구분이 명확하게 있으므로, SFTS 관련 연구를 시행할 때는 시기의 조정이 매우 중요하다. 특히 임상연구이므로 각 기관에서의 IRB 심의에도 별도의 시간이 소요되므로 주관연구자가 결정되는 것은 적어도 2월말에는 이루어져야겠고, 단위기간은 12개월은 필요하다.
- 이 연구 자료에서도 2명의 환자가 일반적인 진단검사 절차에서 확진을 받지 못하고 해당 의료기관에서 별도의 경로를 통해서 진단을 내렸는데, 이는 1차 진단검사의 민감도의 문제로 보이며, 향후 모든 1차 검사는 real-time RT-PCR 방법을 사용해야 할 것이다.
- 아직 국내에서 SFTS는 30% 정도의 치사율을 보이고 있고, 증상발생 2주경에 사망에 이르게 되며, 중증환자의 진료과정에서 의료인이 감염되는 경우가 2차례나 확인된 만큼 가능한 빨리 진단검사가 이루어지고 그 결과가 담당 의료진에게 1-2일 내에 통보되는 절차가 필요하다. 진단에 이르는 시간이 짧을수록 의료진이 대비할 수 있는 가능성이 높아질 것이다.
- 최근 3년간의 추세를 보더라도 SFTS 발생 수는 매년 증가하고 있다. 이에 따라 지역별로 진단검사를 담당하는 국가기관도 검사 처리 건수의 증가를 예상하고 대비해야 할 것이다.

## 마. 결론

- 본 연구에 참여한 연구자들은 국내에서 최근 3년간 확진된 SFTS 환자의 역학적, 임상적 특징을 분석하였으며, 그 결과를 토대로 기존의 문헌고찰을 추가하여 아래와 같은 요지의 국내에서의 진료지침서를 개발하는 바이다. 세부적인 진료지침서는 이 최종결과보고서에 첨부하는 바이다.

### (1) 해외역학

- 현재 중증열성혈소판감소증후군(SFTS)은 한국, 중국, 일본이 주요 유행지역이다.
- 해외유행지역 여행자에게는 감염위험에 대한 적절한 정보를 제공한다.
- 유행지역에서 돌아온 발열환자에서 백혈구감소와 혈소판감소를 동반할 경우 적극적으로 진단적 검사를 시행한다.

### (2) 국내역학

- 도시지역을 제외한 우리나라 전국에서 SFTS가 발생하고 있고, 산간·구릉지역이 특히 감염의 위험지역이다.
- 계절적으로 5-11월이 주요 발생 시기이다.
- 환자의 체액과 혈액에 밀접 노출되는 과정을 통해 2차 감염이 일어날 수 있다.
- 치사율은 30% 정도이다.

### (3) 임상소견

- 발병의 잠복기는 0-16일(중앙값 2일)이다.
- 1주 간격으로 발열기, 다장기부전기, 회복기의 임상병기를 나타낸다
- 주요 초기증상은 발열과 식욕부진, 설사, 오심 등의 소화기계 증상이다.
- 호흡곤란, 의식저하, 위장관 출혈을 보이는 환자는 중증의 위험이 높다.
- 1/3에서 기계호흡이 필요할 수 있으며, 뇌수막염, 부정맥 급성신손상, 심근염, 뇌출혈 등이 주요 합병증이다.

### (4) 검사소견

- 백혈구감소( $<4,000/\text{mm}^3$ )와 혈소판감소( $<100,000/\text{mm}^3$ )가 주요 소견이다.
- 동반된 주요 이상 검사소견으로는 저알부민혈증, 간효소(alkaline phosphatase, alanine/aspartate aminotransferase) 상승, lactate dehydrogenase 상승, creatinine

kinase 상승, 저나트륨혈증 등이 있다.

- 검사결과는 증상발생 2주째에 최고로 악화된 후 생존자에서는 호전된다.

## (5) 진단

### (5.1) 임상적 진단

- 원인불명의 발열환자에서 SFTS virus에의 노출 가능성이 있는지와, 부합하는 임상적 특성이 있는지 평가한다.

### (5.2) 검사실적 진단

- 급성기 환자의 확진을 위해서는 검체로 혈청(serum)을 이용하며, 검사방법은 실시간 역전사 중합효소연쇄반응(real-time RT-PCR)이 가장 적절하다.
- 환자의 중증경과와 진료과정에서의 2차 감염발생에 대처하기 위해 신속한 검사결과 확인이 필요하다.

## (6) 감별이 필요한 질환

- 감별이 필요한 질환들의 특징을 알고 있어야 한다.
- 임상양상이 유사한 아나플라즈마증과 에르리키아증이 주요 감별질환이다.
- 신속한 확진검사가 어렵다면 doxycycline과 같은 약제를 우선 경험적으로 투여한다.

## (7) 치료

- 효과적인 특이치료제가 없다.
- 보존적인 치료(supportive care)가 주된 치료이다.
- 중증환자에서 혈장교환, 면역글로불린, ribavirin 투여에 대한 임상시험을 고려해 볼 필요가 있다.

## (8) 예방 및 감염관리

- 산악·구릉지역에서 활동할 때에 일반적인 진드기매개 질환 예방 수칙을 준수한다.
- SFTS 환자의 혈액과 체액을 통하여 2차 감염이 발생할 수 있으므로 표준주의(standard precaution)를 철저히 준수한다.

## 제6장 연구성과 및 활용계획

### 6.1 연구성과

정책연구용역 사업명	중증열성혈소판감소증후군(SFHS) 치료지침 개발
책임연구원	성명 오명돈/ 소속 서울대학교 의과대학/ 전공 감염학

#### 가. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/국외	SCI 여부
1	해당사항 없음							

#### 나. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내/국제
1	해당사항 없음						

#### 다. 지적재산권

번호	출원/등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호	IPC분류
1		해당 없음				

#### 라. 정책제안 및 활용

해당사항 없음

#### 마. 타연구/차기연구에 활용

해당사항 없음

#### 바. 언론홍보 및 대국민교육

해당사항 없음

## 6.2 활용계획(연구사업 종료 후)

정책연구용역 사업명	중증열성혈소판감소증후군(SFTS) 치료지침 개발
책임연구원	성명 오명돈/ 소속 서울대학교 의과대학/ 전공 감염학

### 가. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/ 국외	SCI 여부
1	준비 중							

### 나. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내/ 국제
1	국내 SFTS 임상적 특성	초청강의	박상원	대한인수 공통전염 병학회	2016. 5.20		국내

### 다. 지적재산권

번호	출원/ 등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번 호	IPC분류
1		해당사항 없음				

### 라. 정책제안 및 활용

고안 중

### 마. 타연구/차기연구에 활용

고안 중

### 바. 언론홍보 및 대국민교육

고안 중

사. 기타

전문학회 학술대회를 통한 진료지침서 홍보 계획 수립 추진 중

## 제7장 정책연구용역사업 진행과정에서 수집한 해외과학기술정보

- 해당 사항 없음

## 제8장 기타 중요변경사항

### (1) 연구비 내역 변동 사항

- 1회의 연구비 관련 변경사항이 있었으며, 해당 사항은 초기 연구계획서에서 계획된대로 변경되었음. 구체적으로는, 초기에 인건비 수령대상이었던 연구원(경상대병원 배인규)을 인건비를 지급하지 않고 대신 초기에 채용예정이어서 확정하지 못했던 연구보조원(경상대병원 김영미)에게 인건비를 지급하기로 변경하였음(2015.10.13.)

## 제9장 연구비 사용 내역 및 연구원 분담표

### 9.1 연구비 사용 내역

구분	비목	금액(원)	구성비(%)	비고
○	인 건 비 소 계	46,927,770	72.13	
책	임 연구원 (총 1명)	3,795,258	5.83	
연	구 원 (총 30명)	30,711,792	47.20	
연	구 보조원 (총 3명)	12,420,720	19.09	
보	조 원 (총 0명)	0	0	
○	경 비 소 계	7,173,400	11.03	
여	비	0	0	
유	인 물 비	99,000	0.15	
전	산 처 리 비	0	0	
시	약 및 연구 용 재 료 비	6,400,000	9.84	
회	의 비	175,000	0.27	
임	차 료	0	0	
교	통 통 신 비	133,400	0.21	
위	탁 정 산 수 수 료	366,000	0.56	
연	구 활 동 비 (4.1)%	2,029,421	3.12	
일	반 관 리 비 (4.3)%	3,160,173	4.86	
부	가 가 치 세	5,771,068	8.87	
○	계	65,061,832	100	

## 9.2 연구분담표

순서	구분	소속	직위	성명	성별	분담내용	인건비 지급	참여율 (%)
1	책임연구원	서울대병원	교수	오명돈	M	연구총괄조정	yes	4.3
2	연구원	일산백병원	부교수	곽이경	F	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
3	연구원	부산대병원	조교수	김계형	F	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
4	연구원	서울대병원	부교수	김남중	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	0	2.9
5	연구원	상계백병원	교수	김백남	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
6	연구원	원주세브란스	부교수	김영근	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
7	연구원	분당서울대병원	부교수	김의석	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
8	연구원	부천순천향대병원	임상조교수	김탁	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
9	연구원	분당서울대병원	교수	김홍빈	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	0	2.9
10	연구원	부산백병원	조교수	문치숙	F	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
11	연구원	보라매병원	부교수	박상원	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
12	연구원	서울대병원	임상부교수	박완범	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
13	연구원	보라매병원	임상조교수	방지환	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
14	연구원	경상대병원	교수	배인규	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	0	2.9
15	연구원	분당서울대병원	부교수	송경호	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	0	2.9
16	연구원	강북삼성병원	교수	염준섭	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
17	연구원	원광대병원	부교수	이재훈	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
18	연구원	부산대병원	조교수	이종윤	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	0	2.9
19	연구원	전북대병원	부교수	이창섭	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	0	2.9
20	연구원	경북대병원	조교수	장현하	F	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
21	연구원	전남대병원/화순병원	부교수	장희창	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9

22	연구원	건양대병원	조교수	정영희	F	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
23	연구원	서울대병원	임상부 교수	최평균	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	0	2.9
24	연구원	전북대병원	임상조 교수	황정환	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
25	연구원	충남대병원	부교수	김연숙	F	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
26	연구원	울산대병원	부교수	전재범	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
27	연구원	영남대병원	부교수	허지안	F	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
28	연구원	충북대병원	부교수	정혜원	F	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
29	연구원	계명대병원	부교수	류성열	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
30	연구원	계명대병원	조교수	김현아	F	환자발굴, 연구세부사항 진행	0	2.9
31	연구원	서울아산병원	부교수	김성한	M	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
32	연구보 조원	서울대병원	연구간 호사	김민진	F	연구기관별 자료의 수집 및 분석, 연구관련 행정업무	yes	2.9
33	연구보 조원	서울의대	석사과 정	최승진	M	연구기관별 자료의 수집 및 분석, 논문작성, 개별병원 방문	yes	2.9
34	연구보 조원	경상대병원	연구간 호사	김영미	F	환자발굴, 연구세부사항 진행	yes	2.9
	계							100%

## 제10장 참고문헌

- 1) Yu X-J, Liang M-F, Zhang S-Y, et al. Fever with Thrombocytopenia Associated with a Novel Bunyavirus in China. *N Engl J Med* 2011;364:1523-32.
- 2) Liu Q, He B, Huang SY, Wei F, Zhu XQ. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. *Lancet Infect Dis* 2014;14:763-72.
- 3) Kim KH, Yi J, Kim G, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg infect Dis* 2013;19:1892-4.
- 4) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, et al. The First Identification and Retrospective Study of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *J Infect Dis* 2014;209:816-27.
- 5) Jiang XL, Wang XJ, Li JD, et al. Isolation, identification and characterization of SFTS bunyavirus from ticks collected on the surface of domestic animals. *Bing du xue bao = Chinese Journal of Virology* 2012;28:252-7.
- 6) Yun SM, Lee WG, Ryou J, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in ticks collected from humans, South Korea, 2013. *Emerg infect Dis* 2014;20:1358-61.
- 7) Zhang YZ, Zhou DJ, Qin XC, et al. The ecology, genetic diversity, and phylogeny of Huaiyangshan virus in China. *J Virol* 2012;86:2864-8.
- 8) Yun SM, Song BG, Choi W, et al. First isolation of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus from *Haemaphysalis longicornis* Ticks Collected in severe fever with thrombocytopenia syndrome outbreak Areas in the Republic of Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2016;16:66-70.
- 9) Shin J, Kwon D, Youn SK, Park JH. Characteristics and factors associated with death among patients hospitalized for severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2013. *Emerg infect Dis* 2015;21:1704-10.
- 10) WHO. Clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: A pocket guide for the front-line health worker. 2014. available at <http://www.who.int/csr/resources/publications/clinical-management-patients/en/>.
- 11) DX L. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 2011;25:81-4.
- 12) Liu K, Zhou H, Sun R-X, et al. A National assessment of the epidemiology of severe fever with thrombocytopenia syndrome, China. *Sci Rep* 2015;5.
- 13) Saito T, Fukushima K, Umeki K, Nakajima K. Severe fever with thrombocytopenia

- syndrome in Japan and public health communication. *Emerg infect Dis* 2015;21:487–9.
- 14) Kim WY, Choi W, Park SW, et al. Nosocomial transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Korea. *Clin Infect Dis* 2015.
  - 15) Gai ZT, Zhang Y, Liang MF, et al. Clinical progress and risk factors for death in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients. *J Infect Dis* 2012;206:1095–102.
  - 16) Xie YT, Lai DH, Liu GY, Zhou JL, Lun ZR. Severe fever with thrombocytopenia syndrome in China. *Lancet Infect Dis* 2015;15:145.
  - 17) Guo CT, Lu QB, Ding SJ, et al. Epidemiological and clinical characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in China: an integrated data analysis. *Epidemiol Infect* 2015:1–10.
  - 18) Cui N, Bao XL, Yang ZD, et al. Clinical progression and predictors of death in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome in China. *J Clin Virol* 2014;59:12–7.
  - 19) Sun Y, Liang M, Qu J, et al. Early diagnosis of novel SFTS bunyavirus infection by quantitative real-time RT-PCR assay. *J Clin Virol* 2012;53:48–53.
  - 20) Liu Y, Li Q, Hu W, et al. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012;12:156–60.
  - 21) Lu QB, Cui N, Hu JG, et al. Characterization of immunological responses in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: A cohort study in China. *Vaccine* 2015;33:1250–5.
  - 22) Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, Walker DH. Identification of a granulocytotropic *Ehrlichia* species as the etiologic agent of human disease. *J Clinl Microbiol* 1994;32:589–95.
  - 23) Lockhart JM, Davidson WR, Stallknecht DE, Dawson JE, Howerth EW. Isolation of *Ehrlichia chaffeensis* from wild white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) confirms their role as natural reservoir hosts. *J Clin Microbiol* 1997;35:1681–6.
  - 24) Kim KH, Yi J, Oh WS, et al. Human granulocytic anaplasmosis, South Korea, 2013. *Emerg infect Dis* 2014;20:1708–11.
  - 25) Heo EJ, Park JH, Koo JR, et al. Serologic and molecular detection of *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophila* (human granulocytic ehrlichiosis agent) in Korean patients. *J Clin Microbiol* 2002;40:3082–5.
  - 26) Kim CM, Kim MS, Park MS, Park JH, Chae JS. Identification of *Ehrlichia chaffeensis*, *Anaplasma phagocytophilum*, and *A. bovis* in *Haemaphysalis longicornis* and *Ixodes persulcatus* ticks from Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2003;3:17–26.

- 27) KCDC. Survey on Anaplasmosis and Ehrlichiosis from SFTS Suspicious Patients in South Korea. Public Health Weekly Report 2014;7:979–82.
- 28) Bakken JS, Aguero–Rosenfeld ME, Tilden RL, et al. Serial measurements of hematologic counts during the active phase of human granulocytic ehrlichiosis. Clin Infect Dis 2001;32:862–70.
- 29) Bakken JS, Dumler JS. Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis. Ann N Y Acad Sci 2006;1078:236–47.
- 30) Bakken JS, Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis. Infect Dis Clin North Am 2008;22:433–48, viii.
- 31) DS S. *Ehrlichia chaffeensis* infection in an active duty soldier stationed in Korea. Medical Surveillance Monthly Report 2000;6:9–11.
- 32) Ismail N, Bloch KC, McBride JW. Human ehrlichiosis and anaplasmosis. Clin Lab Med 2010;30:261–92.
- 33) Huggins JW. Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin, a broad–spectrum antiviral drug. Rev Infect Dis 1989;11 Suppl 4:S750–61.
- 34) Liu W, Lu QB, Cui N, et al. Case–fatality ratio and effectiveness of ribavirin therapy among hospitalized patients in china who had severe fever with thrombocytopenia syndrome. Clin infect Dis 2013;57:1292–9.
- 35) Lu QB, Zhang SY, Cui N, et al. Common adverse events associated with ribavirin therapy for severe fever with thrombocytopenia syndrome. Antiviral Res 2015;119:19–22.
- 36) Oh WS, Heo ST, Kim SH, Choi WJ, Han MG, Kim JY. Plasma exchange and ribavirin for rapidly progressive severe fever with thrombocytopenia syndrome. Int J Infect Dis 2014;18:84–6.
- 37) Park SY CW, Chong YP, Park SW, Wang EB, Lee WJ, Jee YM, Kwon SW, Kim SH. Severe fever with thrombocytopenia syndrome–associated encephalopathy treated with plasma exchange followed by convalescent plasma therapy. Emerg Infect Dis 2016 (in press).
- 38) Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. Nat Rev Microbiol 2004;2:695–703.
- 39) Deng B, Zhou B, Zhang S, et al. Clinical features and factors associated with severity and fatality among patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome Bunyavirus infection in Northeast China. PLoS One 2013;8:e80802.

- 40) Kim UJ, Kim DM, Ahn JH, et al. Successful treatment of rapidly progressing severe fever with thrombocytopenia syndrome with neurological complications using intravenous immunoglobulin and corticosteroid. *Antiviral therapy* 2016;doi:10.3851/IMP3036
- 41) Vaughn MF, Meshnick SR. Pilot study assessing the effectiveness of long-lasting permethrin-impregnated clothing for the prevention of tick bites. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011;11:869-75.
- 42) Guo X, Zhang L, Zhang W, et al. Human antibody neutralizes severe Fever with thrombocytopenia syndrome virus, an emerging hemorrhagic Fever virus. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20:1426-32.

## 제11장 첨부서류

- 중증열성혈소판감소증후군 진료지침 권고안  
(Clinical Management Guidelines for Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Korea: Expert Opinion)

## 첨부 1.

# 중증열성혈소판감소증후군 진료지침 권고안

Clinical Management Guidelines for Severe Fever with  
Thrombocytopenia Syndrome (SFTS) in Korea: Expert Opinion

주관연구책임자: 오명돈(서울대학교 의과대학 내과학교실)

공동연구자(참여기관 가나다 순/ 공동연구자):

- 강북삼성병원(염준섭)
- 건양대학교병원(정영희)
- 경북대학교병원(장현하)
- 경상대학교병원(배인규)
- 계명대학교병원(류성열, 김현아)
- 보라매병원(박상원, 방지환)
- 부산대학교병원(김계형, 이종운)
- 부산백병원(문치숙)
- 부천순천향대학교병원(김탁)
- 분당서울대학교병원(김홍빈, 김의석, 송경호)
- 상계백병원(김백남)
- 서울대학교병원(오명돈, 김남중, 박완범, 최평균)
- 서울아산병원(김성한)
- 영남대학교병원(허지안)
- 울산대학교병원(전재범)
- 원광대학교병원(이재훈)
- 원주세브란스기독병원(김영근)
- 일산백병원(곽이경)
- 전남대학교병원(장희창)
- 전남대학교화순병원(장희창)
- 전북대학교병원(이창섭, 황정환)
- 충남대학교병원(김연숙)
- 충북대학교병원(정혜원)

## 차례

I. 서론	1
1. 배경 및 목적	1
2. 진료지침의 개발방법	1
II. 중증열성혈소판감소증후군 진료지침 권고안 요약	3
III. 중증열성혈소판감소증후군의 진료지침 권고안	5
1. 해외역학	5
2. 국내역학	7
3. 임상소견	9
4. 검사소견	12
5. 진단	15
5.1 임상적 진단	15
5.2 검사실적 진단	17
6. 감별이 필요한 질환	19
7. 치료	22
7.1 일반적인 보존적 치료	22
7.2 쇼크(shock)의 치료	23
7.3 SFTS의 특이적 치료	25
8. 예방 및 감염관리	27
8.1 야외활동에서의 SFTS 예방	27
8.2 의료관련 2차 감염 예방	28
IV. 참고문헌	31

# I. 서론

## 1. 배경 및 목적

중증열성혈소판감소증후군(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)은 기존에는 알려져 있지 않았던 질환으로 중국에서 처음 그 원인이 규명되었다<sup>1,2</sup>. 2009년 중국의 중부 및 동북부 지역에서 발열, 혈소판 감소, 백혈구 감소를 특징으로 하는 원인불명 질환이 집단발생 하였고, *Bunyaviridae*에 속하는 새로운 바이러스인 SFTS virus (SFTSV)가 원인인 감염병으로 확인되었다<sup>1</sup>. 이후 일본과 한국에서도 환자발생이 보고되기 시작하였다<sup>3,4</sup>. 진드기에 물리는 과정에서 사람에게 전파되며, 주요 매개 진드기에는 작은소참진드기(*Haemaphysalis longicornis*), 꼬리소참진드기(*Rhipicephalus microplus*) 등이 알려져 있다<sup>1,5-8</sup>. 처음으로 환자 보고가 시작된 중국에서 초기에는 30%의 높은 치사율을 보였고 능동적인 환자 발굴 및 검사에 따라 치사율은 8.2%까지 낮아지고 있으나 여전히 치사율이 높아 중증의 경과를 보이는 감염병이다<sup>2</sup>. 현재 알려진 특이 치료제가 없고, 예방을 위한 백신도 없는 상황이다. 국내에서는 2013년에 처음으로 환자발생 보고가 있었으며<sup>3</sup>, 이후 환자 발생이 매년 증가하고 있다<sup>9</sup>.

SFTS는 새로이 알려지는 감염병이고, 현재로서는 우리나라를 포함하여 중국, 일본에서만 발생하고 있기 때문에 학문적인 근거자료가 부족하고 임상경험도 많지 않아 임상현장에서 원활한 대처가 어려운 면이 있다. 따라서 국내의 현황자료를 토대로 하는 근거중심의 한국형 진료지침이 필요한 상황이다. 이에 질병관리본부의 용역연구과제를 통하여 2013년부터 3년 동안 SFTS로 확진된 환자의 임상자료를 분석하고 이 자료를 기반으로 하고 국내외 문헌고찰을 추가하여 국내 SFTS 진료지침 권고안을 만들게 되었다.

내용적인 측면에서 본다면 진단적 검사는 국가기관에서 담당하고 있고, 치료제와 백신은 개발된 것이 없어 교과서적인 선택의 여지는 없으므로, 정보가 제한되고 치사율이 높은 감염질환에 대한 진료현장에서의 참고서 역할을 하는 지침이라고 보는 것이 적절하겠다. 현 시점에서 근거에 기반하여 진료지침을 개발함에 있어 중요한 근거자료가 될 국내 연구성과가 미미한 것이 사실이나 이러한 국내 현황자료에 기반한 첫 진료지침작업을 시작함으로써 앞으로 국내 임상연구를 활성화 시키는 바탕자료가 될 수 있고 향후 전향적인 연구를 통해 더욱 향상된 한국형 진료지침으로 발전될 수 있을 것으로 기대한다.

## 2. 진료지침의 개발방법

2015년 질병관리본부 정책연구용역사업으로 시작을 하였고, SFTS 진료경험이 있거나 SFTS 환자가 방문할 가능성이 높은 지역의 23개 대학병원급 의료기관의 감염내과 전문의를 중심으로 하여 SFTS 관련 연구에 경험이 있는 임상미생물학 전문의 1인이 참여하는 임상네트워크를 구성하였다. 이 임상네트워크를 통하여 2013년 이후 3년 동안의 실험실적으로 확진된 SFTS 환자의 임상자료를 후향적으로 수집하였고, 2015년 10월 이후 일부 환자에 대해서 전향적으로 자료를 수집하였다. 다만, 전향적인 연구는 질환의 유행기 끝 무렵에 시작된 이유로 10명 미만의 환자만이 등록되어 자료는 전반적으로 후향적 자료에 속한다. 전체 기간 동안 질병관리본부에 법정감염병으로써 보고된 확진 환자의 명단과 비교하여 누락된 임상네트워크 참여 의료기관 외의 의료기관을 방문했던 환자에 대한 임상자료는 진료를 담당하였던 감염내과 전문의를 통해서 수집하였다. 병원내 2차 감염에 의해 감염된 병원직원 중 최소 증상 발생자 및 자료수집에 협조가 어려웠던 환자들은 인구학적 특성 수준의 정보만을 수집하였다.

3년 동안 총 172명의 확진환자가 확인되었고, 그 중 120명에서는 세부적인 임상자료를 수집하여 분석에 이용할 수 있었다. 최근 5년 동안 문헌에 보고된 국내외 연구자료를 검색하여 본 용역사업의 분석결과와 비교하고 자료를 인용였다. 2014년 세계보건기구(WHO)에서 출판한 바이러스 출혈열에 대한 임상지침을 부분적으로 인용하였다<sup>10</sup>. 본 권고안은 그 동안의 문헌자료가 충분한 질적 근거를 제공하기 어려운 상황임을 인식하고 전문가 의견(expert opinion) 형태로 작성하였다. 지침의 작성은 임상네트워크에 참여하고 있는 연구자 중 임상미생물학 전문의와 감염내과 전문의가 분야별로 나누어 집필하고 통합수정하였으며, 감염학회 회원으로써 감염병 주요 전문가 그룹이면서 본 용역사업의 임상네트워크 참여 연구자들인 감염내과 전문의 30여명의 의견을 다시 수렴하여 최종안에 이르렀다.

## II. 중증열성혈소판감소증후군(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) 진료지침 권고안 요약

### 1. 해외역학

- 현재 중증열성혈소판감소증후군(SFTS)은 한국, 중국, 일본이 주요 유행지역이다.
- 해외유행지역 여행자에게는 감염위험에 대한 적절한 정보를 제공한다.
- 유행지역에서 돌아온 발열환자에서 백혈구감소와 혈소판감을 동반할 경우 적극적으로 진단적 검사를 시행한다.

### 2. 국내역학

- 도시지역을 제외한 우리나라 전국에서 SFTS가 발생하고 있고, 산간·구릉지역이 특히 감염의 위험지역이다.
- 계절적으로 5-11월이 주요 발생 시기이다.
- 환자의 체액과 혈액에 밀접 노출되는 과정을 통해 2차 감염이 일어날 수 있다.
- 치사율은 30% 정도이다.

### 3. 임상소견

- 발병의 잠복기는 0-16일(중앙값 2일)이다.
- 1주 간격으로 발열기, 다장기부전기, 회복기의 임상병기를 나타낸다
- 주요 초기증상은 발열과 식욕부진, 설사, 오심 등의 소화기계 증상이다.
- 호흡곤란, 의식저하, 위장관 출혈을 보이는 환자는 중증의 위험이 높다.
- 1/3에서 기계호흡이 필요할 수 있으며, 뇌수막염, 부정맥 급성신손상, 심근염, 뇌출혈 등이 주요 합병증이다.

### 4. 검사소견

- 백혈구감소( $<4,000/\text{mm}^3$ )와 혈소판감소( $<100,000/\text{mm}^3$ )가 주요 소견이다.
- 동반된 주요 이상 검사소견으로는 저알부민혈증, 간효소(alkaline phosphatase, alanine/aspartate aminotransferase) 상승, lactate dehydrogenase 상승, creatinine kinase 상승, 지나트륨혈증 등이 있다.
- 검사결과는 증상발생 2주째에 최고로 악화된 후 생존자에서는 호전된다.

## 5. 진단

### 5.1 임상적 진단

- 원인불명의 발열환자에서 SFTS virus에의 노출 가능성이 있는지와, 부합하는 임상적 특성이 있는지 평가한다.

### 5.2 검사실적 진단

- 급성기 환자의 확진을 위해서는 검체로 혈청(serum)을 이용하며, 검사방법은 실시간 역전사 중합효소연쇄반응(real-time RT-PCR)이 가장 적절하다.
- 환자의 중증경과와 진료과정에서의 2차 감염발생에 대처하기 위해 신속한 검사결과 확인이 필요하다.

## 6. 감별이 필요한 질환

- 감별이 필요한 질환들의 특징을 알고 있어야 한다.
- 임상양상이 유사한 아나플라즈마증과 에르리키아증이 주요 감별질환이다.
- 신속한 확진검사가 어렵다면 doxycycline과 같은 약제를 우선 경험적으로 투여한다.

## 7. 치료

- 효과적인 특이치료제가 없다.
- 보존적인 치료(supportive care)가 주된 치료이다.
- 중증환자에서 혈장교환, 면역글로불린, ribavirin 투여에 대한 임상시험을 고려해 볼 필요가 있다.

## 8. 예방 및 감염관리

- 산악·구릉지역에서 활동할 때에 일반적인 진드기매개 질환 예방 수칙을 준수한다.
- SFTS 환자의 혈액과 체액을 통하여 2차 감염이 발생할 수 있으므로 표준주의(standard precaution)를 철저히 준수한다.

### III. 중증열성혈소판감소증후군의 진료지침 권고안

#### 1. 해외역학

##### [요약]

- 현재 중증열성혈소판감소증후군(SFTS)은 한국, 중국, 일본이 주요 유행지역이다.
- 해외유행지역 여행자에게는 감염위험에 대한 적절한 정보를 제공한다.
- 유행지역에서 돌아온 발열환자에서 백혈구감소와 혈소판감소를 동반할 경우 적극적으로 진단적 검사를 시행한다.

SFTS는 한국, 중국, 일본 등의 3개국에서 주로 보고되고 있다. 이 중 중국은 최초로 SFTS 환자가 보고된 나라이고, 현재까지 가장 많은 환자가 확인된 나라이기도 한다. 2009년 3월 말부터 7월 중순까지 허베이, 허난성 남부를 포함하는 중국 중부-동부 지방을 중심으로 발열, 혈소판 감소, 백혈구 감소, 소화기 증상 등을 보이는 환자들이 발생하기 시작했다. 환자들은 주로 구릉지역이나 산골에 거주하는 사람들이었고 발병 전에 진드기에 물린 기억이 있는 사람들이 많았다. 중국 당국은 질병 유행을 공개하지 않다가 2010년 9월 새로운 감염병이 유행하는 것을 공개했다. 중국 정부는 처음에는 아나플라즈마증(Anaplasmosis)을 의심했으나 환자 검체에서 아나플라즈마증을 진단할 수 있는 결과를 찾을 수 없었으며, 2011년 초 기존에 알려지지 않았던 새로운 원인 병원체인 SFTS virus (SFTSV)를 분리하는 데 성공하였다<sup>1,11</sup>.

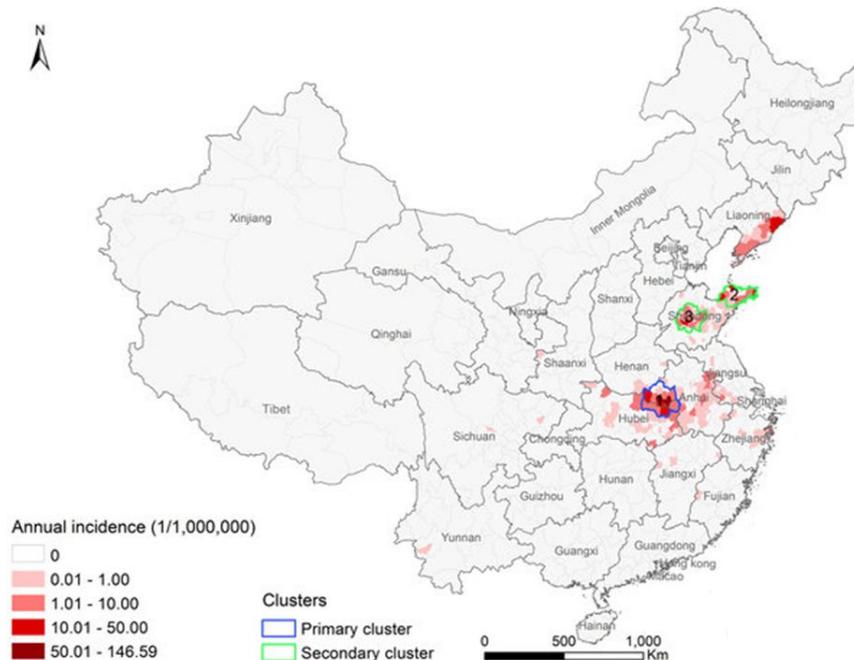


Figure 1. SFTS 확진 환자의 지역적 분포, 중국<sup>11</sup>

계절적으로는 3-11월에 걸쳐서 환자가 주로 발생하였으며, 이 중 약 2/3 정도의 환자가 5-7월에 발생하였다<sup>12</sup>. 환자의 연령은 중간 값 61세(범위 1-93세)였으며, 84.5%의 환자가 50세 이상이었다. 환자의 대부분(94.4%)은 농업 또는 임업 종사자였다. 남성과 여성 환자의 비율은 유사하였다. 지역적으로 보면 중국 중부 및 동부에 환자가 집중되었으며, 헤난, 후베이, 안후이 등지에서는 지역적 cluster가 있음을 확인할 수 있었다(Fig 1). 2013년까지 확인된 1,768명의 환자 중 145명이 사망해서 치사율은 8.2%였으며, 사망 환자는 대부분 50대 이상이었다.

2012년 말에는 일본에서도 첫 SFTS 환자가 확인되었다<sup>4</sup>. 2013년 한 해 동안 일본에서는 40명의 환자가 보고되었고, 후향적으로 조사한 결과 추가로 8명의 환자가 확인되어 2013년까지 총 48명의 환자가 확인되었으며 이 중 17명이 사망했다. 환자 발생은 주로 일본 남부 지역에 집중되어 있었고, 계절적으로는 5월에 가장 많은 환자 발생이 있었다(Fig 2). 한국, 중국, 일본 이외에도 네팔 카투만두 지역에서도 SFTS가 의심되는 환자가 있었으나 실험실 확진은 되지 않았다.

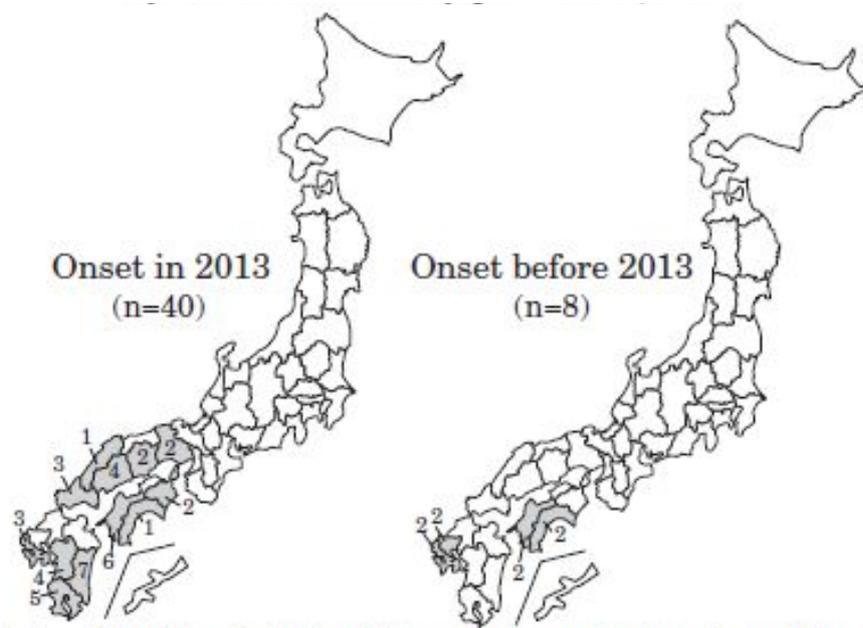


Figure 2. SFTS 확진환자의 지역적 분포, 일본<sup>13</sup>

## 2. 국내역학

### [요약]

- 도시지역을 제외한 우리나라 전국에서 SFTS가 발생하고 있고, 산간·구릉지역이 특히 감염의 위험지역이다.
- 계절적으로 5-11월이 주요 발생 시기이다.
- 환자의 체액과 혈액에 밀접 노출되는 과정을 통해 2차 감염이 일어날 수 있다.
- 치사율은 30% 정도이다.

국내에서는 2012년 8월에 발열, 백혈구감소증, 혈소판감소증이 발생하며 다장기부전으로 사망한 환자의 혈액에서 SFTS virus를 분리하여 2013년 5월에 첫 환자 보고가 있었다<sup>3</sup>. 이후 2015년 12월까지 총 172명의 확진 환자가 확인되었고, 2012년 1명, 2013년 34명, 2014년 56명, 2015년 81명으로 매년 증가하는 추세를 보이고 있다. 172명 중 52명이 사망하여 평균 치사율은 32.6%였는데, 이 중 여성이 33명으로 67.9%를 차지하였다. 치사율은 연도별로는 2013년 44%, 2014년 32%, 2015년 27%로 점차 낮아지는 추세였지만, 치료법의 발전 때문이라기보다는 검사법의 도입과 질병의 홍보로 인하여 비중증 환자의 진단이 늘어난 결과인 것으로 생각된다. 치사율은 감소경향에도 불구하고 여전히 30% 정도를 보이고 있어 SFTS는 여전히 국민보건을 위협하는 중증의 감염병을 알 수 있다. SFTS는 2013년 9월 23일 제4군 법정감염병으로 지정되었다.



Figure 3. 국내에서 발생한 SFTS 환자 수 (2012-2015년; N=172). 원 안의 숫자는 발생 환자 수. 원의 위치는 추정감염지역을 시·군·구 행정구역 수준에서 표시한 것임.

최근 3년간 발생한 국내 환자 172명의 추정 감염지역을 시·군·구 행정단위까지 조사하였을 때, 국내에서의 SFTS 환자발생은 남한의 북부지역에서 제주도까지 전국적으로 분포하였고, 산악·구릉지역을 중심으로 하여 강원·경기의 북부지역, 남한의 동부, 남부 및 남동부 지역, 제주도가 주요 발생지역이었다. 서부 및 남부의 평야지대에는 환자발생이 많지 않았다(Fig 3).

월별로는 4월부터 12월에 걸쳐서 환자가 발생하였는데, 7월에서 9월까지가 가장 많았다. 이는 매개진드기의 전국적인 분포 및 계절에 따른 활동 습성에 따른 결과로 생각된다(Fig 4)<sup>8</sup>. 환자의 성별은 남녀가 각각 50%로 차이가 없었다. 나이는 50세 이상이 85.5%로 대부분을 차지하였으며, 연령대가 증가하면서 환자수가 증가하여 70대가 가장 많았다(Fig 5). 120명의 환자를 세부 분석하였을 때, 47%에서 기저질환이 있었는데 빈도는 고혈압(31%), 당뇨(19%), 뇌졸중(4%), 만성간질환(2%), 천식(2%) 등의 순이었다. 직업은 농업 종사자가 46%로 다수를 차지하였다. 22%의 환자에서 진드기 물림을 자각하였었고, 30%의 환자에서 벌레에 물린 흔적을 확인할 수 있었다. 중증환자의 심폐소생술에 참여하였던 병원직원에서 혈액 또는 체액의 근접노출에 의해서 발생한 것으로 추정되는 의료관련감염으로 인하여 2개 의료기관에서 각각 2014년 4명과 2015년 5명의 SFTS 2차 감염자가 발생하여 진료과정 또는 가족간의 밀접접촉이 2차 전파를 일으킬 수 있음이 확인되었다<sup>14</sup>.

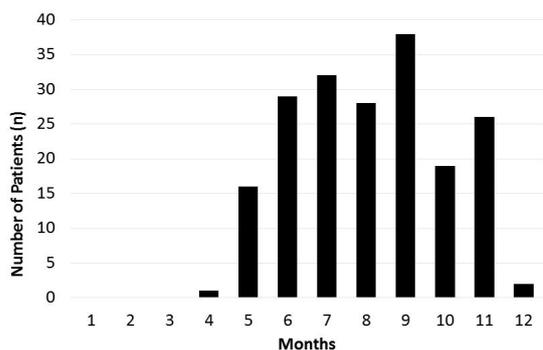


Figure 4. 국내 SFTS 환자 발생의 월별 추이(2012-2015년; N=172)

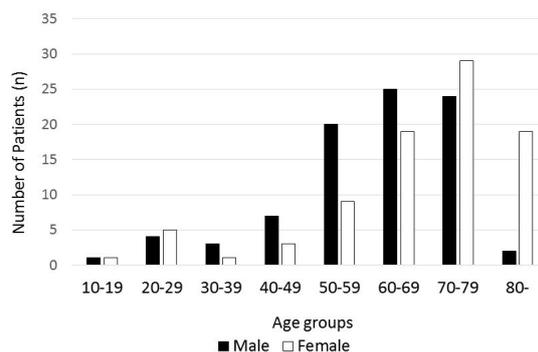


Figure 5. 국내 SFTS 환자의 성별, 연령별 분포(2012-2015년; N=172)

### 3. 임상소견

#### [요약]

- 발병의 잠복기는 0-16일(중앙값 2일)이다.
- 1주 간격으로 발열기, 다장기부전기, 회복기의 임상병기를 나타낸다
- 주요 초기증상은 발열과 식욕부진, 설사, 오심 등의 소화기계 증상이다.
- 호흡곤란, 의식저하, 위장관 출혈을 보이는 환자는 중증의 위험이 높다.
- 1/3에서 기계호흡이 필요할 수 있으며, 뇌수막염, 부정맥 급성신손상, 심근염, 뇌출혈 등이 주요 합병증이다.

총 120명의 환자들 중 야외활동 혹은 직접적으로 진드기에 물린 것이 확인되어 노출 시점을 추정할 수 있었던 사람은 77명이었으며, 이들의 잠복기는 0-16일(중앙값 2일) 이었다. 증상 발생 이후 병원에 방문하기까지는 0-30일(중앙값 4일) 이 걸렸으며, 증상 발생 1주일 이내에 병원에 방문한 환자는 92명(76.7%) 이었다.

SFTS의 임상 병기를 1주 간격으로 발열기, 다장기부전기, 회복기로 나눌 수 있다<sup>15</sup>. 주로 처음 병원을 방문하는 시기는 초기의 발열기로, 흔한 증상은 발열, 근육통, 식욕부진, 설사, 두통 등 비특이적인 증상들이다. 국내 환자에서 발열(93.3%)은 초기에 가장 흔한 임상소견이었는데 39℃ 이상의 고열이 동반되는 경우도 27.2%에 달했다. 그 다음으로는 근육통(62.5%), 설사(55.6%), 식욕부진(52.8%), 오심(33.7%), 두통(32.6%) 순의 빈도를 보였다. 호흡곤란, 의식저하 그리고 위장관 출혈은 20% 미만에서 발생하였으나, 통계적으로 사망과 유의한 관련이 있는 요소였다(Table 1).

종합적으로 보면, 발열 등의 비특이적 증상들이 93.5%로 가장 흔하였으며, 식욕부진, 오심, 구토, 설사 등의 소화기계 증상들이 75.0%로 그 다음으로 흔하였다. 위장관 출혈, 혈뇨, 피부자반과 같은 출혈성 경향은 21.7%에서 확인할 수 있었다. 림프절종대는 10.6%에서 관찰되었는데 서혜부 림프절종대가 가장 흔하였다. 이는 50-70%의 비율로 보고하였던 중국보다 낮은 비율이다<sup>15,16</sup>. 하지만 이 연구에서 수집된 국내자료가 대부분이 후향적 자료임을 고려하면, 적극적인 신체검진이 이루어진다면 림프절종대의 비율은 늘어날 수도 있을 것이다.

발열은 6-11일(중앙값 8일) 지속되었으며, 사망환자군에서는 증상 시작 후 2주째에도 발열이 지속되는 경우가 유의하게 많았다( $p=0.004$ ). 기침, 가래 등의 호흡기계 증상은 7-12일(중앙값 10일), 오심, 구토, 설사와 같은 소화기계 증상은 7-13일(중앙값 9일), 출혈 증상은 8-14일(중앙값 10일), 두통, 경련, 의식저하 등의 신경계증상은 7-17일(중앙값 8일)간 지속되어, 대부분의 증상이 8-10일 쯤부터는 호전되는 양상을 보였다(Table 2).

Table 1. Initial clinical manifestations of severe fever with thrombocytopenia syndrome

Variables	Number of patients (%)			p-value
	Non-fatal	Fatal	Total	
<b>Systemic</b>				
Fever	53 (93.0)	31 (93.9)	84 (93.3)	.861
Myalgia	38 (67.9)	17 (53.1)	55 (62.5)	.170
Arthralgia	5 (8.9)	1 (3.1)	6 (6.8)	.410
Back pain	6 (10.7)	3 (9.4)	9 (10.2)	1.000
Sore throat	6 (10.7)	1 (3.0)	7 (7.9)	.252
<b>Respiratory and cardiovascular</b>				
Cough	10 (17.9)	3 (9.1)	13 (14.6)	.357
Sputum	12 (21.4)	8 (24.2)	20 (22.5)	.759
Dyspnea	6 (10.7)	13 (39.4)	19 (21.4)	<b>.001</b>
Chest pain	4 (7.1)	1 (3)	5 (5.6)	.647
<b>Gastrointestinal</b>				
Anorexia	31 (55.4)	16 (48.5)	47 (52.8)	.530
Nausea	24 (42.9)	9 (27.3)	33 (37.1)	.141
Vomiting	15 (26.8)	7 (21.2)	22 (24.7)	.556
Diarrhea	31 (54.4)	19 (57.6)	50 (55.6)	.769
Abdominal pain	12 (21.4)	8 (24.2)	20 (22.5)	.759
<b>Hemorrhagic</b>				
Epistaxis	1 (1.8)	1 (3.0)	2 (2.3)	1.000
Gingival bleeding	3 (5.4)	4 (12.1)	7 (7.9)	.416
Hemoptysis	1 (1.8)	2 (6.1)	3 (3.4)	.552
GI bleeding	2 (3.6)	6 (18.2)	8 (9.0)	<b>.048</b>
Hematuria	1 (1.8)	2 (6.1)	3 (3.4)	.552
Purpura	3 (5.5)	3 (9.1)	6 (6.8)	.668
Petechiae	3 (5.4)	5 (15.2)	8 (9.0)	.141
<b>Central nervous</b>				
Headache	18 (32.1)	11 (33.3)	29 (32.6)	.908
Dizziness	12 (21.4)	8 (25.0)	20 (22.7)	.701
Seizure	4 (7.1)	4 (12.1)	8 (9.0)	.462
Confusion	6 (10.5)	16 (50.0)	22 (24.7)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Physical findings</b>				
Conjunctival injection	3 (5.6)	3 (9.7)	6 (7.1)	.664
<b>Lymphadenopathy</b>	<b>6 (11.1)</b>	<b>3 (9.7)</b>	<b>9 (10.6)</b>	1.000

국내에서 확인되는 SFTS의 전반적인 임상양상은 발열을 포함한 전신증상이 가장 흔하고, 소화기계 신경계 증상이 40–60%의 환자에서 확인되었으며, 이러한 점은 이전 중국에서 알려진 임상양상과 유사하다<sup>15,17</sup>. 주로 비특이적인 증상을 호소하므로 임상소견만으로는 국내에서 발생하는 출혈열신증후군, 아나플라즈마증, 쯤쯤가무시 등과 같은 다른 감염성 질환과의 감별이 쉽지 않다. 심한 혈소판 저하 및 동반된 응고장애 등으로 출혈성 경향이 1/5의 환자에

서 확인되어 치료시 주의를 요하며, 특히 위장관 출혈이 될 경우 사망과도 유의한 연관성이 있으므로 해당 증상이 동반된 환자에서는 보다 더 집중적인 치료가 필요하다. 31.1%의 환자에서 기계호흡이 필요하였으며, 주요 합병증에는 뇌수막염(13.8%), 부정맥(11.8%), 급성신손상(7.6%), 심근염(4.2%), 뇌출혈(3%) 등이 있었다.

Table 2. Duration of symptoms in severe fever with thrombocytopenia syndrome

Variables	Duration (median days, interquartile)
Systemic	
Fever	8 (6-11)
Myalgia	7 (5-9)
Arthralgia	11 (8.5-18.5)
Back pain	10 (8-13)
Sore throat	
	8 (7-12)
Respiratory and cardiovascular	
Cough	8 (8-12)
Sputum	10 (8-14)
Dyspnea	9 (8-12)
Chest pain	
	4 (3-6)
Gastrointestinal	
Anorexia	9.5 (6-14)
Nausea	8 (4-11)
Vomiting	6 (4-8)
Diarrhea	8 (5-10)
Abdominal pain	
	8 (5-9)
Hemorrhagic	
Epistaxis	8 (6-15)
Gingival bleeding	8 (5-12)
Hemoptysis	10 (9-13)
GI bleeding	9 (6-12)
Hematuria	9 (7-10)
Purpura	10 (9-10)
Petechiae	
	10 (9-15)
Central nervous	
Headache	8 (5-10)
Dizziness	6 (4-8)
Seizure	9 (7-11)
Confusion	12 (9-17)

#### 4. 검사소견

##### [요약]

- 백혈구감소(<4,000/mm<sup>3</sup>)와 혈소판감소(<100,000/mm<sup>3</sup>)가 주요 소견이다.
- 동반된 주요 이상 검사소견으로는 저알부민혈증, 간효소(alkaline phosphatase, alanine/aspartate aminotransferase) 상승, lactate dehydrogenase 상승, creatinine kinase 상승, 저나트륨혈증 등이 있다.
- 검사결과는 증상발생 2주째에 최고로 악화된 후 생존자에서는 호전된다.

백혈구감소증과 혈소판감소증은 중증열성혈소판감소증후군의 가장 특징적인 초기 임상소견이다(Table 3). 증상 발생 1주 이내 백혈구감소증(<4,000/mm<sup>3</sup>)은 91.2%에서 나타나며, 중앙값은 1,700/mm<sup>3</sup>이고, 약 5-8일(중앙값 7일)에 최저로 감소하고 이후 점차 회복되는 양상이었

Table 3. Initial laboratory parameters of severe fever with thrombocytopenia syndrome

Variable	Number of patients (%)			P value
	Non-fatal	Fatal	Total	
Complete blood count (CBC)				
Leukopenia (<4,000/mm <sup>3</sup> )	51 (87.9)	32 (97.0)	83 (91.2)	.143
Neutropenia (<1,500/mm <sup>3</sup> )	42 (72.4)	28 (84.9)	70 (76.9)	.176
Lymphopenia (<1,500/mm <sup>3</sup> )	57 (98.3)	30 (90.9)	87 (95.6)	.099
Thrombocytopenia (<10×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	55 (94.8)	33 (100)	88 (96.7)	.184
Severe thrombocytopenia (<5×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	25 (43.1)	24 (72.7)	49 (53.9)	<b>.006</b>
Anemia (g/dL)	8 (13.8)	12 (36.4)	20 (22.0)	<b>.012</b>
Chemistry				
Hypoalbuminemia (<3.5 g/dL)	38 (69.1)	29 (87.9)	67 (76.1)	<b>.045</b>
Elevated ALP (>120 IU/L)	14 (26.9)	17 (56.7)	31 (37.8)	<b>.007</b>
Elevated AST (>40 IU/L)	55 (94.8)	32 (97.0)	87 (95.6)	.632
Elevated AST, high (>200 IU/L)	34 (58.6)	26 (78.8)	60 (65.9)	.051
Elevated ALT (>40 IU/L)	50 (86.2)	32 (97.0)	82 (90.1)	.098
Elevated ALT, high (>200 IU/L)	9 (15.5)	13 (39.4)	22 (24.2)	<b>.011</b>
Coagulation				
PT prolongation (INR >1.3)	3 (5.7)	11 (33.3)	14 (16.3)	<b>.001</b>
aPTT prolongation (>40sec)	42 (79.3)	31 (93.9)	73 (84.9)	.064
Others				
Elevated CK (>300 IU/L)	30 (85.7)	23 (92)	53 (88.3)	.455
Elevated LDH (>300 IU/L)	46 (90.2)	32 (100)	78 (94.0)	.068
<b>Elevated CRP (&gt;3 mg/dL)</b>	<b>9 (15.8)</b>	<b>13 (41.9)</b>	<b>22 (25.0)</b>	<b>.007</b>

ALP=alkaline phosphatase, AST=aspartate aminotransferase, ALT=alanine aminotransferase, PT=prothrombin time, aPTT=activated partial thromboplastin time, CK=creatinine kinase, LDH=lactate dehydrogenase, CRP=C-reactive protein.

다. 림프구와 호중구 모두 감소하는 것으로 확인되나, 림프구가 감소하는 비율이 95.6%로 더 높았다. 혈소판감소증은 96.7%에서 동반되며, 5-10일(중앙값 8일)에 최저로 감소한 뒤 회복되기 시작한다. 특히 혈소판이 50,000/mm<sup>3</sup>미만인 중증 혈소판감소증은 53.8%로, 이는 사망환자군에서 유의하게 높았다(p=0.006).

저알부민혈증은 76.1%에서, 알칼리성인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP) 상승은 37.8%에서 확인되었다. 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST) 상승은 95.6%, 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT) 상승은 90.1%에서 동반되었다. 특히 AST 및 ALT가 200 IU/L 이상으로 높게 상승하는 비율도 각각 64.9%, 24.2%이었으며, 6-10일(중앙값 8일) 째에 최고로 상승한 뒤 점차 회복되었다. 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH)의 상승은 94.0%, 크레아틴키나아제(creatinine kinase, CK) 상승은 87.7%에서 확인되었으나, 사망군과 생존군 사이에 유의한 차이는 없었다. LDH는 6-10일(중앙값 8일) 째에 최고로 상승하고, CK는 5-9일(중앙값 8일) 째에 제일 높았다. 혈청 나트륨, 칼륨 등의 전해질 이상소견은 69.3%에서 관찰되며, 가장 흔한 전해질 이상은 저나트륨혈증으로 47.8%에서 확인할 수 있었다. 혈액응고와 관련된 지표인 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT)이 지연된 경우는 16.3%로 흔하지는 않았으나, 사망군에서 생존군보다 유의하게 높았다(p=0.001). 이에 비해서 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)의 지연은 84.9%로 PT 지연보다 흔하게 확인되나, 양 군 사이에 통계적인 차이는 없었다. 급성 염증 지표인 C-반응단백(C-reactive protein, CRP)의 상승은 25%에서 관찰되었고, 사망군에서 유의하게 높았다(p=0.005). 각 시기별로 검사결과들의 중앙값과 95% 신뢰구간은 Table 4에 제시하였으며, 대부분 2주째에 최고로 악화되었다가 회복되는 양상을 보였다.

이러한 검사 소견은 기존 문헌에서 기술된 중국에서의 SFTS 임상병기의 분류와도 합당한 내용이며, 증상 발생 2주째에 가장 악화되었던 검사소견들이 생존군에서는 3주째에는 정상 가까이 호전되나 사망군에서는 회복이 더디거나 지속적으로 악화된다<sup>15</sup>. 초기 95% 이상의 환자에서 혈소판저하증이 확인되며, AST와 ALT의 상승도 90% 이상에서 확인할 수 있다. 특히 심한 혈소판저하증은 환자의 예후와도 관련 있으며 SFTS 환자의 발생 초기에 예후를 예측하는데 이용할 수 있다<sup>18</sup>.

Table 4. Changes of laboratory parameters in the fatal and non-fatal group.

<b>Total</b>	<b>1st week</b>	<b>2nd week</b>	<b>3rd week</b>
Variable	(median, 95% confidence interval)		
WBC (/mm <sup>3</sup> )	1,700 (1,770-2,690)	2,730 (2,900-3,890)	5,570 (5,110-8,470)
Platelet (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	48 (45.0-55.6)	47 (47.8-60.8)	140 (135.9-192.1)
Hb (g/dL)	12.6 (12.0-12.9)	11.3 (10.5-11.5)	10.4 (10.1-11.1)
Albumin (g/dL)	3 (2.9-3.2)	2.7 (2.5-2.8)	2.8 (2.7-3)
ALP (IU/L)	92 (119-227)	135 (166-251)	112 (122-212)
AST (IU/L)	305 (388-587)	397 (549-1062)	61 (82-615)
ALT (IU/L)	112 (127-175)	150 (181-297)	68 (84-173)
PT-INR (INR)	1.11 (1.02-1.54)	1.07 (0.94-1.76)	1.08 (0.72-2.51)
aPTT (sec)	49.7 (53.1-73.1)	54.2 (52.5-74.9)	31.5 (31.2-45.5)
CK (IU/L)	1,207 (1,629-4,174)	1,479 (1,923-3,921)	453 (8-4,801)
LDH (IU/L)	1,148 (1,326-1,967)	2,067 (2,245-3,696)	815 (685-1,710)
CRP (mg/dL)	1.06 (2.21-9.20)	0.95 (2.29-9.37)	1.04 (1.74-11.01)
<b>Non-fatal</b>	<b>1st week</b>	<b>2nd week</b>	<b>3rd week</b>
Variable	(median, 95% confidence interval)		
WBC (/mm <sup>3</sup> )	1,800 (1,780-2,900)	2,645 (2,670-3,610)	5,490 (5,250-7,080)
Platelet (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	54 (48.2-63.2)	47.5 (47.2-63.8)	180 (161.6-224.1)
Hb (g/dL)	12.8 (12.3-13.3)	11.5 (10.9-11.9)	10.9 (10.3-11.4)
Albumin (g/dL)	3.1 (3-3.5)	2.8 (2.7-3.0)	3.1 (2.8-3.2)
ALP (IU/L)	81 (93-144)	104 (117-181)	95 (94-166)
AST (IU/L)	270 (237-354)	245 (267-557)	47 (53-101)
ALT (IU/L)	94 (97-146)	113 (134-233)	53 (61-106)
PT-INR (INR)	1.10 (1.07-1.14)	1.02 (1.01-1.08)	1.05 (1.01-1.08)
aPTT (sec)	48 (45-58)	44 (42-55)	30 (26-32)
CK (IU/L)	1,084 (1,068-2,441)	964 (1,109-2,908)	316 (183-2,287)
LDH (IU/L)	823 (825-1,394)	1,127 (1,144-2,251)	496 (456-882)
<b>CRP (mg/dL)</b>	<b>0.60 (1.10-2.89)</b>	<b>0.63 (0.66-8.31)</b>	<b>0.44 (0.90-3.46)</b>
<b>Fatal</b>	<b>1st week</b>	<b>2nd week</b>	<b>3rd week</b>
Variable	(median, 95% confidence interval)		
WBC (/mm <sup>3</sup> )	1,400 (1,210-2,880)	3,150 (2,740-5,160)	6,610 (2,220-14,860)
Platelet (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	40 (35.4-46.3)	43 (41.5-62.2)	56 (41.2-125.6)
Hb (g/dL)	12.0 (10.8-12.7)	10.1 (8.9-11.1)	9.5 (8.6-11.1)
Albumin (g/dL)	2.8 (2.5-3)	2.5 (2.1-2.6)	2.3 (2.1-2.7)
ALP (IU/L)	128 (128-408)	220 (226-425)	175 (134-409)
AST (IU/L)	781 (608-1,042)	1,060 (980-2,352)	190 (127-2,200)
ALT (IU/L)	169 (155-251)	249 (214-507)	108 (109-418)
PT-INR (INR)	1.17 (0.86-2.24)	1.26 (0.71-3.21)	1.23 (0.06-5.01)
aPTT (sec)	62 (58-105)	77 (65-122)	46 (39-70)
CK (IU/L)	1,537 (1,608-7,408)	3,514 (2,447-7,152)	519 (1,992-10,627)
LDH (IU/L)	2,001 (1,896-3,109)	4,112 (3,675-6,539)	1,256 (855-3,549)
CRP (mg/dL)	2.67 (2.87-22.2)	2.53 (1.08-18.09)	11.98 (0.87-36.28)

ALP=alkaline phosphatase, AST=aspartate aminotransferase, ALT=alanine aminotransferase, PT=prothrombin time, aPTT=activated partial thromboplastin time, CK=creatinine kinase, LDH=lactate dehydrogenase, CRP=C-reactive protein

## 5. 진단

### 5.1 임상적 진단

#### [요약]

- 원인불명의 발열환자에서 SFTS virus에의 노출 가능성이 있는지와, 부합하는 임상적 특성이 있는지 평가한다.

SFTS의 진단은 다음의 세 가지 요소에 기반하므로, 일반적인 발열환자의 감별진단에 있어 원인이 불확실한 경우 아래의 사항을 평가하여 SFTS 가능성 여부를 확인해야 한다.

- ① 노출력: 위험지역에서 매개진드기에 노출 가능성 또는 바이러스혈증 상태에 있는 급성기 환자의 혈액 또는 체액에 노출되었을 가능성 여부
- ② 임상적 특성: SFTS에서 흔히 나타나는 임상증상과 징후, 일반검사실 검사소견이 부합하는 지 여부
- ③ 실험실적 확진검사: SFTS virus 증명을 위한 직간접적 검사

#### 5.1.1 노출력

앞의 임상소견에서 기술하였듯이 국내 환자들의 추정 잠복기가 0-16일(중앙값 2일)이므로 최초증상 발생 3주 이전에 위험지역에서 매개진드기에 노출되었을 가능성을 알아봐야 한다. 국내에서는 도시지역 외에는 전국적으로 발생하고 있어 특정지역으로 한정할 수는 없으나, 구체적으로는 산악·구릉지역에서 야외활동을 하거나 농업, 삼림 관련 활동을 한 경우 위험성이 더 높다. 해외여행자에서는 SFTS 유행지역(2015년 말 현재 중국, 일본의 일부 지역)에서 야외활동력이 있는지 평가한다. 바이러스혈증 상태에 있는 급성기 환자의 혈액 또는 체액에 노출되었을 가능성을 알아봐야 하며, 증상 발생 3주 이전에 SFTS 환자의 가족으로 환자와 접촉하였거나 환자진료에 참여하였던 의료기관 직원인지를 확인한다.

#### 5.1.2 임상적 특성

SFTS는 대략 1주 간격의 순서대로 발열기, 다장기 부전기, 회복기의 3가지 임상병기를 보인다. 주요 초기증상은 발열과 식욕부진, 설사, 오심 등의 소화기계 증상이며, 호흡곤란, 의식저하, 위장관 출혈을 보이는 환자는 사망의 위험이 높다. 병의 경과 중 1/3에서 기계호흡이 필요할 수 있으며, 뇌수막염, 부정맥 급성신손상, 심근염, 뇌출혈 등이 동반될 수 있는 주요 합병증이다. 검사실적 소견으로는, 백혈구감소( $<4,000/mm^3$ )와 혈소판감소( $<100,000/mm^3$ )가 주요 이상소견이고, 저알부민혈증, 간효소(alkaline phosphatase, alanine/aspartate aminotransferase) 상승, lactate dehydrogenase 상승, creatinine kinase 상승, 저나트륨혈증 등도 동반된다. 검사 이상소견은 증상 발생 2주째에 최고로 악화된 후 생존자에서는 호전된

다. 사망환자의 경우 증상 발생에서 사망까지의 기간은 중앙값이 10일(범위 3-52일)이어서 국내 환자도 다장기 부전기에 주로 사망을 초래함을 알 수 있다. 아래의 표와 같이 임상병기별로 이상소견을 정리할 수 있겠다.

임상병기(stage)	주요 임상소견
Stage 1: 발열기 (증상 발생 후 1-7일)	발열, 근육통 식욕부진, 설사, 오심, 구토, 복통 두통, 어지러움, 의식저하 호흡곤란, 가래 백혈구감소(<4,000/mm <sup>3</sup> ) 혈소판감소(<100,000/mm <sup>3</sup> ) ↑ alkaline phosphatase ↑ alanine/aspartate aminotransferase ↑ lactate dehydrogenase ↑ creatinine kinase aPTT prolongation hyponatremia
Stage 2: 다장기 부전기 (증상 발생 후 8-14일)	기계호흡의 필요성 뇌수막염 부정맥, 심근염 급성신손상 출혈증상: 위장관출혈, 뇌출혈
Stage 3: 회복기 (증상 발생 후 15일 이후)	해열 검사소견의 정상화

\*aPTT=activated partial thromboplastin time

### 5.1.3 확진검사

‘5.2 검사실적 진단’을 참고한다.

## 5.2 검사실적 진단

### [요약]

- 급성기 환자의 확진을 위해서는 검체로 혈청(serum)을 이용하며, 검사방법은 실시간 역전사 중합효소연쇄반응(real-time RT-PCR)이 가장 적절하다.
- 환자의 중증경과와 진료과정에서의 2차 감염발생에 대처하기 위해 신속한 검사결과 확인이 필요하다.

여느 미생물 감염증과 마찬가지로 SFTS도 원인 병원체인 SFTS virus (SFTSV)를 배양하거나 바이러스 핵산(RNA)을 중합효소연쇄반응(PCR) 등으로 증폭 검출함으로써 확진할 수 있다. 실제 임상에서 환자 진료 시에 이용할 수 있는 가장 적절한 방법은 실시간 역전사 중합효소연쇄반응(real-time RT-PCR)이다. 국내 환자자료에서도 확진된 172명 중 2명은 conventional RT-PCR에서 음성으로 나왔으나 추가로 시행한 real-time RT-PCR에서 확진이 된 바 있어 검사의 민감도가 문제가 될 수 있음을 확인한 바 있다. 바이러스가 다양한 체액에서 검출되기는 하지만, 확진을 위해 가장 적절하며 주로 사용되는 검체는 혈청이다.

### 5.2.1 Real-time RT-PCR 및 conventional RT-PCR

Real-time RT-PCR은 conventional RT-PCR에 비해 오염률이 더 낮고, 민감도 및 특이도가 더 높으며, 소요 시간이 더 짧다<sup>2</sup>. 바이러스 RNA는 급성기 혈청에서 검출할 수 있다. 발병 하고 20일 이후의 혈청에서 바이러스 RNA가 검출되기도 하지만, 발병 2주 이내의 혈청으로 검사하는 것이 좋다<sup>19</sup>. Sun 등이 L, M, S segment 각각에 대해 single 또는 multiplex로 one-step real-time RT-PCR을 시행한 결과가 있다<sup>19</sup>. 이 방법은 민감도 98.6%, 특이도 99.1-100%였다. 각 segment에 따라 또는 single이나 multiplex냐에 따라 민감도와 특이도에 차이가 나지는 않았다. Real-time이든 conventional이든 RT-PCR 방법으로 검사할 때는 RNA 추출, 역전사, PCR 증폭 과정이 모두 잘 이루어지는지를 점검하기 위해 바이러스 염기서열과는 무관한 internal control (IC)을 사용하는 것이 좋다. IC가 증폭되지 않으면서 바이러스 타겟도 증폭되지 않으면, 해당 검체의 검사 결과는 음성이 아니라 무효(invalid)이다. Conventional RT-PCR 방법으로 검사할 수도 있는데, Liu 등의 방법을 참고할 수 있다<sup>20</sup>. 다만 conventional RT-PCR은 증폭 과정 후 튜브를 열고 내용물을 전기영동해야 하기 때문에 real-time RT-PCR보다 시간도 오래 걸리고 핵산 증폭물에 의한 오염의 위험이 더 높다. 또한 일반적으로 real-time RT-PCR보다 민감도 및 특이도가 떨어진다.

### 5.2.2 바이러스 배양

배양검사는 생물안전 3등급 시설에서 해야 한다. 검체는 혈청 또는 헤파린으로 항응고시킨 전혈 등을 사용할 수 있다. SFTSV는 Vero, Vero E6, L929, DH82 등의 cell line에서 배양 가

능하지만, DH82에서만 세포병변효과(cytopathic effect, CPE)가 나타난다고 알려져 있다<sup>1</sup>. 일부 strain에서는 Vero에서도 CPE가 나타날 수 있다. 세포배양에서 바이러스를 분리하는 데는 보통 2-5일이 걸리며, 전자 현미경이나 분자적 또는 혈청학적 방법으로 바이러스가 배양되었음을 확인해야 한다<sup>2</sup>. 발병 후 시간이 지나면 PCR은 양성이라도 배양은 음성인 경우가 많으므로<sup>19</sup>, 배양을 위한 혈액 검체는 발병 후 최대한 빨리 얻는 것이 좋다.

### 5.2.3 혈청학적 방법

급성기 감염은 혈청에서 SFTSV에 특이적인 IgM 항체를 ELISA나 indirect immunofluorescence assay (IFA)로 검출하여 확진할 수 있다. 혈청내 항체는 대개 바이러스 혈증보다 늦게 나타난다<sup>19</sup>. IgM 항체는 발병 4일 후부터 나타나기 시작하여 6개월까지 검출되며, 1-4주에는 양성률이 가장 높아져 60-80%인 것으로 알려져 있다<sup>21</sup>. IFA는 바이러스를 배양한 세포가 있어야 하는 것이 단점이다.

## 6. 감별이 필요한 질환

### [요약]

- 감별이 필요한 질환들의 특징을 알고 있어야 한다.
- 임상양상이 유사한 아나플라즈마증과 에르리키아증이 주요 감별질환이다.
- 신속한 확진검사가 어렵다면 doxycycline과 같은 약제를 우선 경험적으로 투여한다.

SFTS의 감별진단에는 human granulocytic anaplasmosis, ehrlichiosis, Rocky Mountain spotted fever, human immunodeficiency virus, cytomegalovirus, Heartland virus와 hemorrhagic fever가 포함된다. 이 중 국내에서 특히 감별에 주의해야 하는 질환은 아나플라즈마증(anaplasmosis)과 에르리키아증(ehrlichiosis)이다.

### 6.1 아나플라즈마증(Human granulocytic anaplasmosis, HGA)

아나플라즈마증은 사람을 포함한 개, 소, 양, 염소, 말 그리고 야생동물에 감염을 일으키는 인수공통감염병이며, 사람에서 이 병을 야기하는 병원체는 *Anaplasma phagocytophilum*이다. 아나플라즈마증의 인체감염은 1994년 미국에서 처음 보고되었다<sup>22</sup>. 이 질환의 매개체는 참진드기로 *Ixodes scapularis*, *I. pacificus*, *I. ricinus* 등이 있으며 각각 미국 중북부와 동북부 지역, 미국 태평양 연안지역, 유럽 서부지역의 주 매개체로 알려지고 있다. 동물에서의 reservoir는 사슴과 흰발생쥐(white-footed mouse)로 알려져 있다<sup>23</sup>. 아나플라즈마증의 발생지역은 진드기매개질환인 *Borrelia burgdorferi*가 유발하는 라임병의 발생지역과 매우 유사한 것으로 보고되었으며, 약충과 성충 시기의 진드기가 왕성히 활동하는 늦봄부터 가을까지 호발하는 것으로 알려져 있다.

국내 아나플라즈마증 환자 발생은 2014년에 최초로 보고되었다<sup>24</sup>. 2002년 전국 각 지역의 가을철 원인불명열 환자에서 아나플라즈마증에 대한 항체보유율이 1.8%로 보고되었으며<sup>25</sup>, 2003년 *I. persulatus*와 *Haemophysalis longicornis* 진드기의 9.9%에서 *A. phagocytophilum*의 유전자가 검출되기도 하였다<sup>26</sup>. 2013년 질병관리본부로 의뢰되었던, 임상적으로 SFTS로 의심된 검체 271건을 대상으로 아나플라즈마에 대한 혈청학적 검사를 한 결과 6건 (2.2%)에서 항체 양성으로 확인 되었다<sup>27</sup>.

아나플라즈마증은 감염된 진드기에 흡혈된 후 7-10일의 잠복기를 거쳐 39도 이상의 고열이 나타나는 급성열성질환이며, 주요 임상증상은 오한, 근육통, 심한두통, 식욕결핍, 관절통, 오심, 건성기침 등이 있다. 혈액 검사에서 림프구감소증이나 호중구감소를 동반한 백혈구감소증이 관찰될 수 있다. 하지만, 백혈구감소증보다 더 흔하게 혈소판감소증이 나타나기 때문에 SFTS와의 감별이 매우 중요하다<sup>28</sup>. 적절한 항생제 치료를 받지 않은 환자의 치사율은 1%

이하로 낮지만, 패혈증 등의 심각한 합병증을 초래할 수 있다<sup>29</sup>. 실험실 진단방법으로 세포 배양 시스템을 이용한 배양법 이외에 혈청학적 방법인 간접면역형광항체법과 ELISA, 중합효소연쇄반응을 이용한 유전자 검출법을 이용하고 있다. 말초혈액에서 특징적인 intraleukocytic morulae를 관찰하는 것이 진단에 도움이 될 수 있다.

치료는 doxycycline (100mg 하루 두 번)을 7-10일 사용하는 것이 권장되고 있으며 임신부나 소아의 경우 실험실적으로 효과가 있는 rifampin을 사용하여 치료한 사례들이 보고되어 있다<sup>30</sup>.

## 6.2 에르리키아증(Human monocytotropic ehrlichiosis)

에르리키아증은 *Ambliomma americanum*이라는 진드기에 의해 사람, 가축, 야생동물에 전파되는 인수공통감염병으로 원인병원체는 *Ehrlichia chaffeensis*, *E. phagocytophila*, *E. equi*, *E. ewingii*이며, 1986년 진드기에 수차례 노출된 적이 있는 열성환자의 혈액도말표본에서 *E. chaffeensis*가 최초로 보고된 이후, 미국 뿐 아니라 유럽, 아프리카, 멕시코 등에서 지속적으로 발생하고 있다.

국내에서는 2000년도에 불명열을 보인 미군병사에서 최초로 에르리키아증에 대한 혈청학적 양성 판정이 보고되었고<sup>31</sup>, 2003년 전국에서 채집된 진드기 중에서 *I. persulcatus* 진드기로부터 *E. chaffeensis* 유전자가 검출되었다<sup>26</sup>. 2013년 질병관리본부로 의뢰되었던, 임상적으로 SFTS로 의심된 검체 271건을 대상으로 에르리키아증에 대한 혈청학적 검사를 했을 때는 항체 양성으로 확인된 검체는 없었다<sup>27</sup>.

에르리키아증의 주된 임상증상은 발열, 두통, 근육통, 오심, 관절통 등이고, 이외에도 결막염, 폐뇨, 국소적인 부종이 유발되거나, 혈소판 감소로 인한 점상출혈 또는 반상출혈, 산재성의 홍반 형태의 발진이 발생할 수 있다. 중증의 경우 급성신부전, 대사성산증, 호흡곤란이나 폐수종, 심근기능부전으로 인한 현저한 저혈압, 파중성혈관내응고가 발생할 수 있다<sup>32</sup>. 또한 약 20%의 환자에서 뇌막염 등이 유발될 수 있으며, 치사율은 약 3% 이내로 알려져 있다. 에르리키아증의 진단을 위한 검사방법으로 배양은 매우 어렵기 때문에 혈청학적 검사방법(간접면역형광법, ELISA)이나 PCR 등 유전자 검출법이 사용되고 있다. 연막(buffy coat)에서 에르리키아증에 특징적인 intracytoplasmic inclusion (morulae)를 관찰할 수 있으나 아나플라즈마증에서는 20-80% 환자에서 관찰이 되는 반면 에르리키아증 환자에서는 소수(1-20%)에서만 관찰 가능하다.

치료는 역시 doxycycline이 추천되며 doxycycline을 사용할 수 없는 경우 rifampin을 시도할 수 있으나 에르리키아증에서는 rifampin의 효과가 별로 알려진 바 없다.

Table 6. 아나플라즈마증과 에르리키아증의 임상소견

질환	잠복기	주요 증상	검사 소견	발진	치명률
아나플라즈마증	5-21일	발열, 두통, 권태, 근육통, 구토	백혈구저하증, 혈소판 감소증, AST/ALT 상승	드뭉	< 1%
에르리키아증	5-14일	발열, 두통, 권태, 근육통	백혈구저하증, 혈소판 감소증, AST/ALT 상승	<30%(성인) 60% (소아)	2-3%

\*AST=aspartate aminotransferase, ALT=alanine aminotransferase

## 7. 치료

### 7.1 일반적인 보존적 치료

SFTS는 특이 치료제가 없으므로 중증 상태를 조기에 판단하여 수반되는 합병증에 적절히 대처하는 것과, 동반된 여러 증상들에 대한 대증적 치료를 하는 것이 주된 임상치료의 대상이다. 의료진은 환자진료과정에서 표준주의(standard precaution)을 준수하고 개인보호구를 적절히 착용하여야 한다.

개별적인 증상/징후에 대해서는 아래의 표와 같이 대처한다<sup>10</sup>.

증상/징후	치료
발열(>38℃)	<ul style="list-style-type: none"> <li>·해열제로 acetaminophen을 사용.</li> <li>·아스피린이나 NSAIDs는 출혈 위험을 높이므로 피한다.</li> </ul>
급성의 대량 출혈	<ul style="list-style-type: none"> <li>·전혈(whole blood)을 수혈한다</li> </ul>
통증	<ul style="list-style-type: none"> <li>·경증의 경우 acetaminophen으로, 조절되지 않으면 morphine을 사용.</li> <li>·아스피린이나 NSAIDs는 출혈 위험을 높이므로 피한다.</li> </ul>
호흡곤란	<ul style="list-style-type: none"> <li>·산소 공급: 산소포화도(SpO2) 90% 이상 목표로 조절.</li> <li>·SpO2&lt;90%이면 nasal prongs 5 L/min으로 시작(성인의 경우).</li> <li>·폐렴의 유무, 천명음, 수액과다, 울혈성심부전 여부를 평가하고, 이상이 있으면 그에 따라 대처.</li> </ul>
설사, 구토, 탈수의 징후	<ul style="list-style-type: none"> <li>·정맥으로 수액을 공급한다.</li> <li>·구역/구토에는 항구토제가 도움이 된다.</li> </ul>
소화불량/heartburn	<ul style="list-style-type: none"> <li>·Omeprazole 투여.</li> </ul>
저혈당 징후	<ul style="list-style-type: none"> <li>·혈당을 주기적으로 측정한다.</li> <li>·저혈당이 있으면 50% dextrose 25-50mL 투여.</li> <li>·경구 또는 정맥 영양소 투여.</li> </ul>
불안증	<ul style="list-style-type: none"> <li>·심리적 지지 제공.</li> <li>·항불안약제 투여.</li> </ul>
협조가능한 환자에서 혼동 증상	<ul style="list-style-type: none"> <li>·심리적 지지 제공.</li> <li>·밤에 불을 켜 놓는다.</li> <li>·밤에는 diazepam과 같은 약제를 투여한다.</li> </ul>
협조가 되지 않는 의식혼탁, 공격적 환자	<ul style="list-style-type: none"> <li>·haloperidol 투여.</li> </ul>
쇼크(shock)	<ul style="list-style-type: none"> <li>·아래 세부사항 참조.</li> </ul>

\*source of data<sup>10</sup>: WHO guideline available at

<http://www.who.int/csr/resources/publications/clinical-management-patients/en/>

## 7.2 쇼크(shock)의 치료

### 7.2.1 바이러스 출혈열 환자에서의 쇼크

쇼크의 일반적인 징후로는 혈압저하(수축기혈압 90mmHg 이하), 약한 맥박, 말초혈액순환 장애로 인한 창백, 모세혈관 재관류 감소, 기립성 어지럼증, 소변량 감소, 의식저하 및 혼수 등이 있다. 바이러스성 출혈열 환자는 출혈에 의한 저혈량성 쇼크와 감염에 의한 패혈성 쇼크 모두 발생 가능하며, 패혈성 쇼크는 일반적인 세균에 의한 패혈성 쇼크와 동일하게 적극적인 치료가 필요하다. 또한 바이러스 출혈열 환자에서도 세균의 동반감염이 있을 수 있으므로, 이를 항상 염두 해두어야 한다.

### 7.2.2 패혈성 쇼크의 치료 (성인)

#### ■ 패혈성 쇼크의 진단

- 감염에 의해 발생
- 수축기혈압 90mmHg 이하 + 다음 중 한 가지 이상의 징후가 동반:
  - ① 맥박 분당 100회 이상(>100회/분)
  - ② 호흡수 분당 24회 이상 (>24회/분)
  - ③ 발열(>38℃) 혹은 저체온(<36℃)

패혈증이 의심되는 환자는 신속한 조치가 필요하며, 조직으로의 산소와 기질 공급을 회복시켜 조직의 산소 이용 및 세포 대사를 개선하는 것이 치료의 주목적이다. 산소포화도가 90% 이상 유지되도록 적절한 산소공급이 이루어져야 하며, 혈압저하가 동반된 경우 정맥 내로 1,000mL의 수액(Normal saline 또는 Ringer's lactate)을 주입한 뒤 20mL/kg/hour로 유지한다. 단, 혈량의 과부하에 주의하여야 하며 초기 2시간 동안 주입되는 수액이 60mL/kg를 넘지 않도록 한다. 동시에 수축기 혈압과 소변량, 의식상태를 확인하고, 2시간 이후에도 수축기 혈압이 90 mmHg 이상으로 회복되지 않는다면 혈압상승제(vasopressor) 투약을 고려하고, 이후 과도한 수액주입을 막기 위하여 속도는 5-10mL/kg/hour로 변경한다. 만일, 초기 2시간 이후 수축기 혈압이 90 mmHg 이상을 회복되면 속도를 2mL/kg/hour로 변경한다. 체액용적이 과부하 되지 않는지 주의 깊게 관찰하며 수액속도를 조정해야 하고, 경정맥압 상승 혹은 흉부청진에서 염발음이 확인되면 체액용적의 과부하 및 폐부종의 가능성을 고려해야 한다. 초기 2시간 동안은 30분 간격으로 혈압, 맥박, 호흡수, 산소포화도를 확인하고, 의식상태와 소변량을 평가한다. 또한 혈액검사서 혈색소 7.0 g/dL 미만 혹은 헤마토크릿 20 미만으로 확인되면 적혈구 수혈을 고려하고, 혈당을 측정하여 저혈당으로 진행하지 않도록 보충한다. 배양을 위한 혈액 및 적정 검체를 채취한 즉시 항균제를 투약한다. 항생제는 국소징후 및 질병의 양상을 고려하여 선택한다.

	초기 2시간	2-6시간
<b>패혈증 인지와 평가</b>	<b>패혈증 및 패혈쇼크에 대한 진단</b> 1) 감염에 의해 발생 2) 수축기혈압 90mmHg 이하 3) 다음 중 한 가지 이상의 징후가 동반 - 맥박 분당 100회 이상(>100회/분) - 호흡수 분당 24회 이상 (>24회/분) - 발열(>38℃) 혹은 저체온(<36℃)	적절한 수액치료에도 혈압이 회복되지 않는다면 쇼크의 다른 원인이 있는지 재평가 진행 내부장기의 출혈에 대한 평가 진행 감염의 원인병소에 대한 평가 진행
<b>활력징후 안정화</b>	1) 산소공급: 산소포화도 90% 이상 유지 2) 수액치료 - Normal saline 혹은 Ringer's lactate 1000ml 주입 - 이후 20ml/kg/hour로 속도 변경(초기 2시간 이내에 60ml/kg 이상 주입되지 않도록 주의)	1) 산소공급: 산소포화도 90% 이상 유지 2) 수액치료 - 수축기혈압 90mmHg 이상 유지되면 수액속도 2ml/kg/hour로 변경 - 수축기혈압 90mmHg 이하로 지속되면 혈압 상승제(Vasopressor) 투약 시작, 수액속도 5-10ml/kg/hour 유지
<b>감염치료</b>	<b>초기에 경험적 항생제 투약</b> <b>감염의 원인병소 확인</b> - 증상 및 징후 재확인 - 흉부 방사선촬영 - 객담 그람 염색 - 객담 AFB 염색 (기침이 있을 경우)	감염의 원인병소가 확인되면 이에 맞게 치료 진행
<b>활력징후 추적관찰</b>	<b>30분 간격으로 확인;</b> <b>안정화되면 1시간 간격으로 변경</b> - 혈압, 맥박, 호흡수, 산소포화도 - 의식상태 - 경정맥압, 흉부청진으로 염발음 확인 - 내원 당시 시행한 응급 검사결과 확인 - Hb <7 g/dL (Hct <20) 에서 적혈구 수혈 및 Glucose <54 mg/dL에서 50% dextrose 주입	<b>30분 간격으로 확인;</b> <b>안정화되면 1시간 간격으로 변경</b> - 혈압, 맥박, 호흡수, 산소포화도 - 의식상태 - 경정맥압, 흉부청진으로 염발음 확인 - 소변량
<b>치료반응 평가</b>	<b>호흡곤란이 진행되는 경우</b> <b>(산소포화도 저하 혹은 호흡수 증가)</b> - 산소공급 증가 - 천명이 확인되면 흡입성 베타2 항진제 투약 (ex. Salbutamol) - 경정맥압 상승 혹은 염발음 청진시 혈량 과부하를 고려하고 수액속도 감량 및 저혈압 지속되면 혈압상승제(vasopressor) 투약 - 기도를 통한 분비물 확인 및 흡인을 통한 분비물 제거 (흡인시 에어로졸이 발생하므로 호흡기 보호장구 착용 필요)	<b>호흡곤란이 진행되는 경우</b> <b>(산소포화도 저하 혹은 호흡수 증가)</b> - 산소공급 증가 - 천명이 확인되면 흡입성 베타2 항진제 투약 (ex. Salbutamol) - 경정맥압 상승 혹은 염발음 청진과 같은 혈량 과부하 소견 지속되고, 수축기혈압 100 mmHg 이상으로 쇼크가 안정화되면 furosemide 투약 및 상체거상을 시행

\*source of data<sup>10</sup>: WHO guideline available at

<http://www.who.int/csr/resources/publications/clinical-management-patients/en/>

## 7.3 SFTS의 특이적 치료

### [요약]

- 효과적인 특이치료제가 없다.
- 보존적인 치료(supportive care)가 주된 치료이다.
- 중증환자에서 혈장교환, 면역글로블린, ribavirin 투여에 대한 임상시험을 고려해 볼 필요가 있다.

현재까지 중증열성혈소판감소증에 대한 효과적인 치료 방법은 없는 상태로 보존적 치료(supportive care)가 주된 치료라 하겠다.

### 7.3.1 항바이러스제

Ribavirin이 Crimean–Congo hemorrhagic fever, hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome, Rift Valley fever와 같은 *Bunyavirus* 감염증에 대해 효과가 있는 것으로 알려져 있다<sup>33</sup>. 이에 근거하여 항바이러스제로 ribavirin을 투여해 볼 수는 있지만 항바이러스제로 ribavirin 정주를 시도했던 연구에서 투여된 군이나 투여되지 않은 군 사이에 치사율의 차이는 관찰되지 않았다<sup>34</sup>. 또한 질병의 중증도와 관계없이 바이러스양의 감소와 혈소판 회복에 의미 있는 효과를 보이지 않았다<sup>34</sup>. 그 외 ribavirin 투여는 빈혈과 혈중 아밀라아제 상승과 같은 부작용을 증가시키는 것으로 나타났다<sup>35</sup>.

### 7.3.2 혈장교환

중증열성혈소판감소증에서 IL-1 $\beta$ , IL-8, macrophage inflammatory protein 1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ 과 같은 사이토카인 (cytokine)들은 질병의 진행과 중증에 관련된 것으로 알려져 있다. 따라서 이러한 사이토카인의 제거를 위해서 혈장교환술(plasma exchange)을 시도해볼 수 있다. 최근 혈장교환과 ribavirin 경구투여를 통해서 치료가 된 증례가 보고되어 구제치료(rescue therapy)로 시도해 볼 수 있을 것으로 보인다<sup>36,37</sup>.

### 7.3.3 면역글로블린

면역글로블린(immunoglobulin)은 보체(complement) 활성화, 바이러스 중화(neutralization), 항체 의존성 세포매개 세포독작용 (antibody dependent cellular cytotoxicity), 그리고 옵소닌 작용(opsonization)을 통해서 다양한 바이러스 질환의 치료에 중요한 역할을 한다<sup>38</sup>. 따라서 면역글로블린의 투여를 통해서 바이러스 양을 감소시키고, 바이러스의 확산을 억제하는데 도움이 될 것으로 보이지만<sup>2</sup>, 반면에 일반인에서는 SFTS에 대한 항체가 없을 것이므로 이러한 기전에 의한 바이러스 중화는 홍역, 수두에서 사용하는 것과는 다를 것으로

생각되며, 면역글로블린을 쓰면서 neonatal Fc receptor에 binding 하면서 환자에서 생성되고 있는 SFTS 특이적인 항체의 반감기가 감소할 가능성도 있으므로 더 연구가 필요하다. 국내에서 면역글로블린과 스테로이드를 병합하여 치료한 증례가 보고된 바 있다<sup>39</sup>.

#### 7.3.4 스테로이드

이론적 근거를 배경으로 사이토카인 (cytokine)의 억제를 통해서 치료 효과를 예상해 볼 수 있지만 실제 효과는 논란의 여지가 있어서 추천하지 않는다<sup>40</sup>.

## 8. 예방 및 감염관리

### [요약]

- 산악·구릉지역에서 활동할 때에 일반적인 진드기매개 질환 예방 수칙을 준수한다.
- SFTS 환자의 혈액과 체액을 통하여 2차 감염이 발생할 수 있으므로 표준주의(standard precaution)를 철저히 준수한다.

### 8.1 야외활동에서의 SFTS 예방

SFTS 바이러스 감염을 예방하기 위한 백신은 아직 개발되어 있지 않다. 따라서 유행지역에 살고 있는 사람들의 경우 아래와 같은 진드기매개 질환의 통상적 예방법을 준수하여야 한다.

- ① 진드기가 서식하는 풀밭이 있는 숲이나 잡목 지역을 가급적 피하여 진드기에 물리는 것을 막음,
- ② 야외활동 후 몸에 진드기가 있는 지 자세히 관찰함,
- ③ N-diethyl-m-toluamide (DEET)나 permethrin과 같은 진드기 기피제 사용

20% 이상의 DEET를 포함하고 있는 기피제는 수 시간 동안 보호효과가 있다. Permethrin 처리가 된 의복, 장화, 텐트는 70회 정도 세탁을 하여도 그 효과가 유지된다. Permethrin 처리 의복은 일반적인 예방법에 비하여 진드기 물림에 매우 효과적이어서 Vaughn 등의 연구에 의하면 진드기에 물리는 빈도를 93% 감소시켰다<sup>41</sup>. 진드기 기피제는 SFTS의 예방에도 도움이 될 것이다. 질병관리본부에서는 아래와 같은 예방수칙을 국민들에게 안내하고 있어 세부사항으로 준용할 수 있을 것이다.

#### ■ 야외(진드기가 많이 서식하는 풀밭 등) 활동 시

- 풀밭 위에 옷을 벗어 두지 않기, 눕지 않기
- 돛자리를 펴서 앉고, 사용한 돛자리는 세척하여 햇볕에 말리기
- 풀밭에서 용변 보지 않기
- 작업 시에는 일상복이 아닌 작업복을 구분하여 입고, 소매와 바지 끝을 단단히 여미고 장화 신기
- 등산로를 벗어난 산길 다니지 않기
- 진드기가 묻어 있을 수 있는 야생동물과 접촉하지 않기
- 작업 및 야외활동 시 기피제 사용이 일부 도움이 될 수 있음

#### ■ 야외 활동 후

- 옷을 털고, 반드시 세탁하기
- 샤워나 목욕하기
- 머리카락, 귀 주변, 팔 아래, 허리, 무릎 뒤, 다리 사이 등에 진드기가 붙어 있지 않은지 꼼꼼히 확인하기

\*available from <http://www.cdc.go.kr>

## 8.2 의료관련 2차 감염 예방

중증환자의 심폐소생술에 참여하였던 병원직원에서 혈액 또는 체액의 근접노출에 의해서 발생한 것으로 추정되는 의료관련감염으로 인하여 2개 의료기관에서 각각 2014년 4명과 2015년 5명의 SFTS 2차 감염자가 발생하여 진료과정에서 2차 전파를 일으킬 수 있음이 확인되었다<sup>14</sup>. 따라서 의료기관에서 이를 예방하기 위한 적절한 감염관리조치가 필요하다. SFTS 환자의 혈액에 직접 노출이 된 의료진의 경우와 같이 고위험 노출자에게 예방적으로 경구 ribavirin을 투여하거나 인간단일클론항체를 투여하여 볼 수 있으나 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다<sup>42</sup>.

### 8.2.1 노출된 사람에 대한 조치<sup>10</sup>

바이러스성출혈열이 의심되는 환자의 혈액, 체액, 분비물, 배설물 등에 손상된 피부나 피부 점막이 노출된 사람(의료종사자 포함)은 즉시 비누와 물로 오염된 피부를 씻고 결막에 노출된 경우에는 충분한 물이나 눈세정액으로 씻어야 한다. 노출된 사람은 의학적 평가 후 노출 후 21일 동안 하루 2회씩 발열 감시를 포함한 추적관찰을 받도록 한다. 만일 체온이 38.3°C 이상으로 상승할 경우 즉시 격리입원 하여야 한다.

감염이 의심되는 의료종사자의 경우에도 감염이 되지 않았다는 것을 확인할 때까지 동일한 방법으로 격리해야 한다. 감염된 의료종사자와 밀접접촉을 통해 바이러스에 노출되었을 가능성이 있는 가족, 친구, 직장 동료, 환자들에 대한 접촉자조사와 추적감시가 필요하다.

### 8.2.2 심리적지지<sup>10</sup>

바이러스성출혈열의 치료에 환자와 가족들에 대한 심리적 지지가 매우 중요하다. 바이러스성출혈열의 높은 사망률로 인한 걱정과 두려움은 정상적인 반응이다. 환자나 가족들과 의사소통을 잘 하는 것이 중요한데 격리와 개인보호장구의 필요성을 설명하고 치료 초기부터 심리적인 지지를 해주어야 한다. 각 환자의 정신건강평가를 철저히 하고 병이 진행하면서 환자에게 발생하는 정신건강문제를 찾아내야 한다. 살아날 가망이 없다는 느낌과 관련된 우울증, 자살 충동이 존재할 수도 있다.

이상적으로는 심리학자나 심리적 지지를 해줄 수 있는 숙련된 간호사가 진료에 참여해야 하지만 개인보호장구를 착용하고 심리상담을 하는 것이 매우 불편하고 쉽지 않다. 심리학자가 개인보호장구를 착용하면 지치기 쉽고 환자가 상담자의 얼굴을 볼 수 없어서 관계형성에 장애가 될 수도 있다. 이동이 가능한 환자의 경우 위험지역 바깥에 있는 심리학자가 전파를

막을 수 있을 정도로 충분히 떨어진 위치에서 환자상담을 할 수도 있다. 사망이 임박한 환자의 경우 격리병상 내에서 노련하고 사려 깊은 임종진료가 필요하다.

### 8.2.3 감염관리

환자로부터 의료종사자에게, 의료종사자로부터 의료종사자에게, 환자로부터 다른 사람에게 전파가 되는 것을 막기 위해서는 감염관리가 매우 중요하다. 현재까지 알려진 바이러스성출혈열의 주된 전파경로는 혈액이나 체액 직접 접촉(손상된 피부 혹은 점막)과 혈액이나 체액에 오염된 환경과 간접 접촉이다. 전파를 막기 위해서는 의료종사자, 환경관리자, 검사실 직원 모두 표준주의지침과 비말 및 접촉주의지침을 철저히 준수해야 한다. 공기매개전파의 증거는 없지만 에어로졸을 만들 수 있는 시술을 가능한 피하고 시술이 꼭 필요하다면 적절한 보호조치를 해야 한다.

#### 8.2.3.1 표준주의지침의 준수(standard precaution)

모든 의료종사자(임상가, 비임상가 모두 포함)는 모든 환자를 진료할 때에 항상 아래 표준주의지침을 준수하여야 한다.

- ① 손위생
- ② 위험도에 따른 적절한 개인보호장구 착용
- ③ 호흡기계 위생
- ④ 바늘 혹은 날카로운 도구에 의한 손상 방지
- ⑤ 안전한 폐기물 처리
- ⑥ 환경청소와 멸균
- ⑦ 오염된 린넨의 안전한 조작
- ⑧ 환자진료도구의 세척과 멸균

#### 8.2.3.2 바이러스성출혈열 확진자나 의심환자에 대한 권고

세계보건기구(WHO)에서는 표준주의지침 이외에 아래 주의지침을 권고한다<sup>10</sup>.

- ① 환자 진료소에 필수적이지 않은 인력 제한
- ② 환자 진료소에 출입하는 모든 사람을 등록, 관리
- ③ 환자 배우자나 부모 등 환자 진료에 꼭 필요한 사람 이외에는 환자면회 제한
- ④ 모든 방문객은 적절한 개인보호장구를 착용해야 하고 격리병실 입실 전에 손위생과 보호장구 착용을 위한 적절한 교육을 받아야 함
- ⑤ 다른 방문객은 진료소에 들어오지 못하도록 하고 환자를 보고자 하는 경우에는 진료소에서 적절한 거리(약 15 m)를 두고 보도록 해야 함
- ⑥ 보호장구 없이 환자의 혈액이나 체액에 노출될 가능성을 피하기 위하여 다음 감염관

리주의지침을 준수

- 환자 진료 전후, 오염 가능성이 있는 환경 접촉 후, 개인보호장구를 벗은 후 손위생
- 적절한 크기의 장갑 착용
- 의복과 노출된 피부를 가릴 수 있도록 방수가 되는 1회용 가운 착용, 방수가 되지 않는 가운을 입었거나 환자 운반 등 힘이 많이 드는 일을 할 경우 방수가 되는 앞치마 착용
- 눈, 코, 입으로 체액이 튀는 것을 막을 수 있는 안면보호기 착용
- 격리병실을 나올 때 보호장구를 조심히 벗고 폐기
- 보호장구를 벗을 때 장갑, 가운 등 오염된 곳이 얼굴(눈, 코, 입)의 어느 부위도 접촉하지 않도록 주의
- 유행시기에는 의료종사자들이 바이러스성출혈열 환자만 전담하고 다른 부서로 이동하지 않도록 함
- 바늘과 날카로운 도구의 사용을 가능한 제한
- 환자 진료를 위해 꼭 필요한 경우가 아니라면 채혈과 검사를 제한

\*source of data<sup>10</sup>: WHO guideline available at <http://www.who.int/csr/resources/publications/clinical-management-patients/en/>

#### 8.2.3.3 보호장구를 착용하여야 하는 사람<sup>10</sup>

- 바이러스성출혈열 환자나 의심환자를 직접 진료하는 모든 의료종사자
- 격리병실을 청소하는 사람들, 오염된 장비나 세탁물, 바이러스성출혈열 환자로부터 나온 폐기물을 다루는 사람들
- 바이러스성출혈열 환자의 검체나 체액을 다루는 검사실 직원들
- 바이러스성출혈열 환자의 검체를 취급한 검사실 장비를 세척, 소독하는 사람들
- 바이러스성출혈열로 사망한 사람의 사체를 다루는 사람들
- 바이러스성출혈열 환자를 돌보는 가족들

#### IV. 참고헌문

- 1) Yu X-J, Liang M-F, Zhang S-Y, et al. Fever with Thrombocytopenia Associated with a Novel Bunyavirus in China. *N Engl J Med* 2011;364:1523-32.
- 2) Liu Q, He B, Huang SY, Wei F, Zhu XQ. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. *Lancet Infect Dis* 2014;14:763-72.
- 3) Kim KH, Yi J, Kim G, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg infect Dis* 2013;19:1892-4.
- 4) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, et al. The First Identification and Retrospective Study of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *J Infect Dis* 2014;209:816-27.
- 5) Jiang XL, Wang XJ, Li JD, et al. Isolation, identification and characterization of SFTS bunyavirus from ticks collected on the surface of domestic animals. *Bing du xue bao = Chinese Journal of Virology* 2012;28:252-7.
- 6) Yun SM, Lee WG, Ryou J, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in ticks collected from humans, South Korea, 2013. *Emerg infect Dis* 2014;20:1358-61.
- 7) Zhang YZ, Zhou DJ, Qin XC, et al. The ecology, genetic diversity, and phylogeny of Huaiyangshan virus in China. *J Virol* 2012;86:2864-8.
- 8) Yun SM, Song BG, Choi W, et al. First isolation of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus from *Haemaphysalis longicornis* Ticks Collected in severe fever with thrombocytopenia syndrome outbreak Areas in the Republic of Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2016;16:66-70.
- 9) Shin J, Kwon D, Youn SK, Park JH. Characteristics and factors associated with death among patients hospitalized for severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2013. *Emerg infect Dis* 2015;21:1704-10.
- 10) WHO. Clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: A pocket guide for the front-line health worker. 2014. available at <http://www.who.int/csr/resources/publications/clinical-management-patients/en/>.
- 11) DX L. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 2011;25:81-4.
- 12) Liu K, Zhou H, Sun R-X, et al. A National assessment of the epidemiology of severe fever with thrombocytopenia syndrome, China. *Sci Rep* 2015;5.

- 13) Saito T, Fukushima K, Umeki K, Nakajima K. Severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan and public health communication. *Emerg Infect Dis* 2015;21:487–9.
- 14) Kim WY, Choi W, Park SW, et al. Nosocomial transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Korea. *Clin Infect Dis* 2015.
- 15) Gai ZT, Zhang Y, Liang MF, et al. Clinical progress and risk factors for death in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients. *J Infect Dis* 2012;206:1095–102.
- 16) Xie YT, Lai DH, Liu GY, Zhou JL, Lun ZR. Severe fever with thrombocytopenia syndrome in China. *Lancet Infect Dis* 2015;15:145.
- 17) Guo CT, Lu QB, Ding SJ, et al. Epidemiological and clinical characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in China: an integrated data analysis. *Epidemiol Infect* 2015:1–10.
- 18) Cui N, Bao XL, Yang ZD, et al. Clinical progression and predictors of death in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome in China. *J Clin Virol* 2014;59:12–7.
- 19) Sun Y, Liang M, Qu J, et al. Early diagnosis of novel SFTS bunyavirus infection by quantitative real-time RT-PCR assay. *J Clin Virol* 2012;53:48–53.
- 20) Liu Y, Li Q, Hu W, et al. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012;12:156–60.
- 21) Lu QB, Cui N, Hu JG, et al. Characterization of immunological responses in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: A cohort study in China. *Vaccine* 2015;33:1250–5.
- 22) Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, Walker DH. Identification of a granulocytotropic *Ehrlichia* species as the etiologic agent of human disease. *J Clin Microbiol* 1994;32:589–95.
- 23) Lockhart JM, Davidson WR, Stallknecht DE, Dawson JE, Howerth EW. Isolation of *Ehrlichia chaffeensis* from wild white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) confirms their role as natural reservoir hosts. *J Clin Microbiol* 1997;35:1681–6.
- 24) Kim KH, Yi J, Oh WS, et al. Human granulocytic anaplasmosis, South Korea, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1708–11.
- 25) Heo EJ, Park JH, Koo JR, et al. Serologic and molecular detection of *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophila* (human granulocytic ehrlichiosis agent) in Korean patients. *J Clin Microbiol* 2002;40:3082–5.
- 26) Kim CM, Kim MS, Park MS, Park JH, Chae JS. Identification of *Ehrlichia chaffeensis*, *Anaplasma phagocytophilum*, and *A. bovis* in *Haemaphysalis longicornis* and *Ixodes*

- persulcatus* ticks from Korea. Vector Borne Zoonotic Dis 2003;3:17–26.
- 27) KCDC. Survey on Anaplasmosis and Ehrlichiosis from SFTS Suspicious Patients in South Korea. Public Health Weekly Report 2014;7:979–82.
  - 28) Bakken JS, Aguero–Rosenfeld ME, Tilden RL, et al. Serial measurements of hematologic counts during the active phase of human granulocytic ehrlichiosis. Clin Infect Dis 2001;32:862–70.
  - 29) Bakken JS, Dumler JS. Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis. Ann N Y Acad Sci 2006;1078:236–47.
  - 30) Bakken JS, Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis. Infect Dis Clin North Am 2008;22:433–48, viii.
  - 31) DS S. *Ehrlichia chaffeensis* infection in an active duty soldier stationed in Korea. Medical Surveillance Monthly Report 2000;6:9–11.
  - 32) Ismail N, Bloch KC, McBride JW. Human ehrlichiosis and anaplasmosis. Clin Lab Med 2010;30:261–92.
  - 33) Huggins JW. Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin, a broad–spectrum antiviral drug. Rev Infect Dis 1989;11 Suppl 4:S750–61.
  - 34) Liu W, Lu QB, Cui N, et al. Case–fatality ratio and effectiveness of ribavirin therapy among hospitalized patients in china who had severe fever with thrombocytopenia syndrome. Clin infect Dis 2013;57:1292–9.
  - 35) Lu QB, Zhang SY, Cui N, et al. Common adverse events associated with ribavirin therapy for severe fever with thrombocytopenia syndrome. Antiviral Res 2015;119:19–22.
  - 36) Oh WS, Heo ST, Kim SH, Choi WJ, Han MG, Kim JY. Plasma exchange and ribavirin for rapidly progressive severe fever with thrombocytopenia syndrome. Int J Infect Dis 2014;18:84–6.
  - 37) Park SY CW, Chong YP, Park SW, Wang EB, Lee WJ, Jee YM, Kwon SW, Kim SH. Severe fever with thrombocytopenia syndrome–associated encephalopathy treated with plasma exchange followed by convalescent plasma therapy. Emerg Infect Dis 2016 (in press).
  - 38) Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. Nat Rev Microbiol 2004;2:695–703.
  - 39) Deng B, Zhou B, Zhang S, et al. Clinical features and factors associated with severity and fatality among patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome

- Bunyavirus infection in Northeast China. *PLoS One* 2013;8:e80802.
- 40) Kim UJ, Kim DM, Ahn JH, et al. Successful treatment of rapidly progressing severe fever with thrombocytopenia syndrome with neurological complications using intravenous immunoglobulin and corticosteroid. *Antiviral therapy* 2016;doi:10.3851/IMP3036
  - 41) Vaughn MF, Meshnick SR. Pilot study assessing the effectiveness of long-lasting permethrin-impregnated clothing for the prevention of tick bites. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011;11:869-75.
  - 42) Guo X, Zhang L, Zhang W, et al. Human antibody neutralizes severe Fever with thrombocytopenia syndrome virus, an emerging hemorrhagic Fever virus. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20:1426-32.

## 질병관리본부 정책연구용역사업 최종결과보고서

---

2016년 3월 23일

발행처 : 질병관리본부

---

이 보고서는 질병관리본부 정책연구용역사업 최종결과보고서로,  
상업적인 목적으로 사용하거나 판매할 수 없습니다.