

## 발열반응 항체 검사 종목의 결과 분석

- 위달시험, 한타바이러스 항체, 렘토스피라 항체와  
쯔쯔가무시 항체 검사를 중심으로 -

연세대학교 의과대학 임상병리과학교실, 가정의학교실\*

임환섭·박계숙\*·김현숙·권오현

= Abstract =

### Analysis of Febrile Agglutination Tests

Widal test, Hantaan virus Antibody, Leptospira Antibody,  
Tsutsugamushi Antibody tests -

Hwan Sub Lim, Kye-Sook Park\*, Hyon-Suk Kim, and Oh Hun Kwon

*Departments of Clinical Pathology & Family Medicine\*,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background :** Fever of unknown origin (FUO) is one of the most important clinical symptoms and it presents with various diseases that needs differential diagnosis. In Korea, besides traditional contagious infections like typhoid fever, there are various diseases - hemolytic fever with renal syndrome, tsutsugamushi disease, leptospirosis - with acute fever that differential diagnosis is essential. There were various trials to develop diagnostic kits and finally domestic company in Korea made its own diagnostic kits. We evaluated the results of the diagnostic kits in differential diagnosis of febrile patients.

**Methods :** We analysed the results of widal test, hanatan virus antibody test, tsutsugamushi antibody test and leptospiral antibody test at Severance hospital from November 1, 1994 through October 31, 1995. We used micro-V plate method for widal test, domestic-made high density particle (HDP) agglutination test method for hantaan virus antibody, tsutsugamushi antibody and leptospiral antibody tests. We evaluated medical records of 109 patients who have undergone febrile agglutination tests, retrospectively.

## — 임환섭 외 : 발열반응 항체 검사 종목의 결과 분석 —

**Results :** Among 1,172 widal tests, 116 cases (9.90%) showed significant high titer ( $O > 1:160$ ,  $H > 1:320$ ). In patients group, 56 cases performed with widal test and febrile agglutination tests and among them only 9 cases (16.07%) showed positive results. During the same period, 134 cases of hantaan virus antibody test, 142 cases of leptospiral antibody test and 141 cases of tsutsugamushi antibody test were done in our laboratory and 22 cases (16.42%), 3 cases (2.13%), 15 cases (10.64%) showed positive results, respectively. Nineteen patients revealed to have fever with positive febrile agglutination tests. Mean age of overall patient group was  $42.5 \pm 16.47$ , for male and female  $44.1 \pm 14.29$ ,  $40.5 \pm 18.86$  respectively. Positive rate of the three febrile agglutination tests - hantaan virus antibody, leptospiral antibody, and tsutsugamushi antibody test - were 22 cases (22.22%), 3 cases (3.00%) and 15 cases (14.71%) respectively. We analysed the patient group by final diagnoses, and the results showed 22 patients diagnosed as Korean hemorrhagic fever and 20 of them revealed to have positive results in hantaan virus antibody test. Patients complaining of high fever have more positive rates in acute phase reactants, but no statistical correlations was observed. Between febrile agglutination tests and acute phase reactants, patients with negative results of febrile agglutination tests showed high positive results of non-specific acute phase reactants.

**Conclusions :** In febrile patients, besides the use of routine laboratory screening tests and widal test, newly developed febrile antibody tests such as hantaan virus, leptospiral and tsutsugamushi antibody test could be useful in differential diagnosis with ease. Especially these febrile agglutination tests are useful in diagnosing the patients who are suspicious of hemorrhagic fever.

---

**Key Words :** Fever, Febrile agglutination test, HDP agglutination, Hantaan virus antibody, Leptospiral antibody, Tsutsugamushi antibody

## 서 론

발열은 임상적으로 가장 중요한 증상이며 감별을 요하는 질환이 많다[1]. 여러 가지 다양한 원인들 중 악성 종양이나 약물에 의한 발열 등을 제외하면 역시 전염성 감염 질환에 의한 발열이 가장 신속히 감별을 요하는 대상이다. 우리나라에서는 장티푸스 등의 전통적인 전염성 감염 외에 요즘은 농촌 지역에서 급성 발열성 질환들과 연관된 질병으로 신증후군 출혈열, 쯔쯔가무시병, 렙토스피라병들이 신속한 감별을 요하는 주요 대상 질환으로 알려져 있다. 이들은 대개 쥐나 들짐승들을 매개체로 하여 전파되는 질병들이다[2].

이들 감별 대상 질환들 중 신증후군 출혈열은 1913년 처음 소련에서 발견된 이후, 한국전에 참가하였던 미군들이 유행성 출혈열에 걸림으로서 한국형 출혈열로도 명명되었다[3]. 1976년에 우리나라의 이 등[2]에 의해 발병지역에서 한국형 출혈열의 병원체인 한타바이러스(한탄바이러스)가 발견되었으며, 1982년에는 WHO에서 신증후군 출혈열로 그 명칭이 통일되었다[4].

렙토스피라병도 신증후군 출혈열, 쯔쯔가무시병 등과 함께 최근 등장한 우리 농촌 지역 3대 발열 질환의 하나이며, 일명 유행성 폐출혈열로도 알려져 있는 질환이다. 이 질환 역시 쥐를 통한 감염이 가장 많고 열, 오한, 몸살 등과 같은 증상과 각종 장기의 출혈을 일으키며, 심한 경우에는 사망하는

수도 있다[5].

이와 같이 우리나라에 흔한 편이고 비교적 특징적인 유행성 발열 질환들을 쉽고 정확하게 진단하기 위해 그간 국내 학자들이 많은 노력을 기울여 왔고 마침내 국내 진단 시약 개발로 이어지게 되었다[6]. 따라서 이제는 일반 병원급에서도 기존의 대표적인 발열반응 검사인 위달시험(Widal test)과 함께 쉽게 진단에 이용할 수 있는 발열반응 검사 시약들이 시판되고 있다.

본원에서는 이러한 새로운 발열반응 검사법들의 도입과 더불어 그동안 실시한 발열반응 검사 종목의 결과를 검토하고자 하였다. 즉, 위달시험과 한타바이러스 항체 검사, 렘토스피라 항체 검사 및 쯔쯔가무시 항체 검사를 중심으로 현재 우리나라에서 널리 사용되고 있는 발열반응 검사 종목들을 대상으로 그 진단적 유용성을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1994년 11월 1일부터 1995년 10월 31일 까지 1년간 본과에서 실시한 위달시험 및 한타바이러스 항체, 렘토스피라 항체, 쯔쯔가무시 항체 검사를 대상으로 하였다. 이들 검사 중 하나 이상의 발열 반응 검사를 실시하였던 환자들 중에서 임의로 선택한 총 109명을 대상군으로 하였다. 즉, 총 109명을 대상으로 후향적으로 병력 기록지 결과를 검토 분석하였다.

### 2. 방법

발열반응 검사를 실시하였던 환자들을 대상으로 분석하였는데, 위달시험과 한타바이러스 항체, 렘토스피라 항체 및 쯔쯔가무시 항체 검사 등을 임의로 '발열반응 검사'로 통칭하였다. 그 이유는 이들 검사 종목들이 발열을 주소로 내원한 환자나 감별진단 검사 종목으로 현재 주로 이용되고 있기 때문이다. 그리고 새로이 도입된 한타바이러스 항체, 렘토스피라 항체 및 쯔쯔가무시 항체 검사를 '세가지 발열반응 항체 검사'라고 편의대로 약칭하였다.

#### 1) 위달시험 (Widal test, 위달응집반응)

전통적인 시험관 응집반응을 약간 변형 응용한

microplate(V form)를 이용하는 응집반응법을 사용하였다[7]. 위달항원은 상품화된 영국 Murex제품(Murex Diagnostics LTD, England)을 사용하였다. 이 제품은 항원이 염색이 되어 있어서 결과의 응집반응 판독여부가 쉬운 것이 장점이다. 응집반응 결과는 O항원의 경우 1:160 이상, H항원의 경우 1:320 이상을 임상적으로 의미있는 항체가로 판독하였다.

#### 2) 한타바이러스 (한탄바이러스) 항체 검사

신증후군 출혈열을 진단하기 위해 혈청 내에 한타바이러스 항체가 존재하는지를 감작항원을 시약으로 하여 항원-항체 반응에 의한 응집 현상이 일어나는지 관찰하는 방법으로서, 검사법은 혈구응집법(hemagglutination assay, HA)과 동일한 방법이지만 혈구 대신 인공적으로 제조한 담체 고밀도 입자(high density particle, HDP)를 사용하는 수동 응집반응을 이용하였다. 시약은 kit로 시판되는 한타디아(녹십자, 대한민국)를 사용하였다. 정성과 정량 시험 모두 가능한 방법으로서, 먼저 정성시험은 96 well의 microplate에 검체  $10\mu\text{L}$ 와 회석액  $400\mu\text{L}$ 를 1:40의 비율로 혼합 회석하였다. 양성 대조액과 음성 대조액을 포함하여 한타바이러스 감작 HDP액과 비감작 HDP액을 넣고 plate를 microplate mixer에서 약 10초간 교반시키고 실온에서 60분간 정치한 후 응집상을 관찰하였다. 응집 여부를 판단하기 어려운 경우에는 하룻밤 두었다가 최종 판정을 하였다. 정성시험에서 양성으로 판단되면 정량시험으로 환자의 항체가를 측정하였다.

#### 3) 렘토스피라 항체 검사

역시 96 well microplate를 사용하여 한타바이러스와 같은 술식으로 혈청 내에 렘토스피라 항체가 있는지 검사하였고, 시약은 시판 중인 제네디아 렘토 피에치에이(녹십자, 대한민국)를 사용하였다.

#### 4) 쯔쯔가무시 항체 검사

한타바이러스, 렘토스피라 항체 검사와 동일한 방법으로 시판중인 제네디아 쯔쯔 피에치에이투(녹십자, 대한민국)를 제조자의 술식대로 검사하였다.

— 임환섭 외 발열반응 항체 검사 종목의 결과 분석 —

Table 1. Total number of febrile agglutination tests from November 1994 to October 1995 in Severance Hospital

Febrile agglutination test	No. of test	No. of positive result <sup>1</sup>	Positive rate(%)
Hantaan virus antibody test	134	22	16.42
Leptospira antibody test	142	3	2.13
Tsutsugamushi antibody test	141	15	10.64
Widal test <sup>2</sup> (O Ag, H Ag)	1,172	116	9.90
All four tests done	56	9	16.07

<sup>1</sup>:any one or more test result is positive

<sup>2</sup>:positive:O-Ag 1:160<, H-Ag 1:320<

Table 2. Age and sex distributions in patient group

Age	Male	Female	Total
Mean Age	44.1 ± 14.29	40.5 ± 18.86	42.5 ± 16.47

### 5) 급성기 반응 표지자

항스트렙토리신-O 항체(anti-streptolysin O, ASO), C-반응성단백(C-reactive protein, CRP) 검사는 nephelometry법을 이용한 Beckman(Beckman Instruments Inc., Brea, CA, USA)의 ARRAY 360 system으로 측정하였고, 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)는 Wintrobe법으로 측정하였다.

### 결 과

1994년 11월부터 1995년 10월까지 본과에서 실시한 모든 '발열반응 검사' 즉, 위달시험 및 한타바이러스 항체, 렘토스피라 항체 및 쯔쯔가무시 항체 검사 결과는 Table 1과 같았다. 이 기간동안에 실시한 총 위달시험 건수는 1,172건이었으며, 그 결과가 O항원이나 H항원 중 하나라도 의미있는 역적이상(양성)을 보인 건수는 116건이었다. O항원은 1:160이상을, H항원은 1:320이상을 의미있게 높은 역가로 판단하였다. O항원과 H항원 모두에

의미있는 역가를 나타낸 경우는 9건이었으며, 나머지 107건은 모두 H항원에 대해서만 의미있는 역가를 보였다. 또한 세가지 발열반응 항체 검사 중 양성을 보인 결과는 한타바이러스 항체 검사는 전체 건수 중 16.42%인 22건이 양성이었으며, 쯔쯔가무시 항체 검사는 10.64%인 15건, 렘토스피라 항체 검사는 2.13%인 3건이었다.

한타바이러스 항체, 렘토스피라 항체 및 쯔쯔가무시 항체 검사 중 한가지 또는 그 이상 검사하였던 환자로서 후향적으로 병력 기록지를 분석한 환자 수는 총 109명이었다. 앞에서 언급한 바와 같이 위달시험 외에 이들 세가지 항체 검사를 통칭하여 임의로 '세가지 발열반응 항체 검사'라고 칭하고, 이들 대상군 109명의 결과를 분석하였다. 대상 환자군의 평균 연령은 42.5세이었고, 성비는 남자가 62명, 여자가 47명이었다. 이들의 평균 연령은 각각 44.1세, 40.5세이었다(Table 2). 또, 대상 군에서 내원 당시 급성 발열을 주소로 한 환자는 60명(55.1%)이었고, 발열에 관계없이 세가지 발열 반응 항체 검사 결과가 하나라도 양성인 경우는 37명이었다(Table 3). 발열이 있었던 환자 중 세가지 발열반응 항체 결과가 하나라도 양성인 경우는 19명이었으며, 열은 없었지만 세가지 발열반응 항체 결과가 하나라도 양성인 환자는 18명이었다 (Table 3).

특히, 대상 환자군 중 세가지 발열반응 항체 검사를 모두 실시하였던 경우는 92명이었고, 그 결과가 하나라도 양성을 보인 경우는 29명이었다(Table 4). 이 세가지 항체 중에서 동시에 양성을 나타낸 경우가 있는지 조사하였더니, 한타바이러스 항체와 렘토스피라 항체, 한타바이러스 항체와 쯔쯔가무시 항체 검사 결과에서 동시에 양성 반응을 보인 경

Table 3. Relationship between fever and febrile agglutination tests

Fever ( $> 37.5^{\circ}\text{C}$ )	Result of Febrile Agglutination tests*	No. of patients
+	+	19
+	-	41
-	+	18
-	-	31
Total No. of Patients		109

\*;at least one of febrile agglutination tests is positive

Table 4. Positive rates and relationship between each febrile agglutination tests

	Hantaan virus antibody test		Total
	Positive	Negative	
<b>Positive</b>			
Leptospira antibody test	1	2	3
Tsutsugamushi antibody test	1	7	8
<b>Negative</b>			
Leptospira antibody test			
Tsutsugamushi antibody test			
<b>Total</b>			

Table 5. Positive rates and its related diagnoses according to febrile agglutination tests

Febrile Agglutination tests	No. of Tests	No. of positive tests	Positive rate(%)	Positive patients	No. of patients
Hantaan virus antibody test	99	22	22.22	KHF <sup>1</sup> , HFRS <sup>2</sup> Sepsis ARF <sup>3</sup>	20
Leptospira antibody test	100	3	3.00	HFRS SLE <sup>4</sup> R/O Tuberculosis	1
Tsutsugamushi antibody test	102	15	14.71	R/O Scrub typhus Scrub typhus R/O Tsutsugamushi Tsutsugamushi DIC <sup>5</sup> , sepsis Scleroderma	1

<sup>1</sup>:Korean hemorrhagic fever, <sup>2</sup>:Hemorrhagic fever with renal syndrome,

<sup>3</sup>:Acute renal failure, <sup>4</sup>:Systemic lupus erythematosus,

<sup>5</sup>:Disseminated intravascular coagulation

우가 각 1 예씩 있었는데(Table 4), 이들의 진단명은 각각 hemolytic fever with renal syndrome (HFRS)과 폐혈증(sepsis)이었다. 이 경우 진단은 임상 판단한 최종 진단명을 기준으로 하였다. 그러나, 이와같은 결과를 보이는 원인이 두가지 동시

감염 또는 한가지 항체가 남아 있는 상태에서 중복감염인지 정확히 판단하기 어려웠고, 혹시 검사 시약 간의 교차반응에 의한 가능성도 배제할 수는 없었다.

대상 환자군의 병력기록지에 나타난 최종 진단

- 임환섭 외 발열반응 항체 검사 종목의 결과 분석 -

**Table 6.** Number of patients with positive febrile agglutination tests and their final diagnoses

Final Diagnosis		No. of patients	Positive rate of febrile agglutination tests(%)
Renal Disease	KHF <sup>1</sup> / HFRS <sup>2</sup>	22	
	Renal Failure (Acute & Chronic)	15	3 (20.0%)
	ESRD <sup>3</sup>	1	0
	APSGN <sup>4</sup>	2	
Pulmonary Disease		9	
		3	
		8	
		13	
		6	
Others	Hematologic Disease	9	
	Viral infection	2	
	Cerebral Disease	2	
	Scrub Typhus	9	
	PID <sup>5</sup>	1	
	CBD cancer <sup>6</sup>	1	
	Thyroiditis	1	
	Gastritis	2	
	Rheumatoid Arthritis	1	
	Tuberculosis	2	
Total No. of patients		109	

<sup>1</sup>:Korean hemorrhagic fever, <sup>2</sup>:Hemorrhagic fever with renal syndrome, <sup>3</sup>:End-stage renal disease,

<sup>4</sup>:Acute renal failure, <sup>5</sup>:Fever of unknown origin, <sup>6</sup>:Disseminated intravascular coagulation,

<sup>7</sup>:Pelvic inflammatory disease, <sup>8</sup>:Common bile duct cancer

**Table 7.** Relationship between fever and febrile agglutination tests

		Other febrile agglutination test <sup>1</sup>		Total
		positive	negative	
Fever (+)	Widal <sup>2</sup> (+)	3	1	4
	Widal (-)	8	17	25
Fever (-)	Widal (+)	0	5	5
	Widal (-)	9	13	22
<b>Total</b>				

<sup>1</sup>:Hantaan virus antibody test, leptospira antibody test, tsutsugamushi antibody test

<sup>2</sup>:positive:O-Ag 1:160<, H-Ag 1:320<

명을 Table 5과 Table 6에 정리하였다. 한국형 출혈열이나 hemolytic fever with renal syndrome (HFRS)으로 진단된 환자들의 90.9%에서 한타바이러스 항체 검사 양성으로 나타났다. 신부전증 환자 14명 중에서 3명이 한타바이러스 항체 양성이

었다. 쯔쯔가무시병으로 진단된 환자는 9명 이었는데 이 중 8명이 쯔쯔가무시 항체 검사 양성이었다.

또, 위달시험 결과와 환자의 급성 발열 증상과의 관계를 살펴 본 결과 Table 8과 같았는데, 위달시험을 내원 당시 발열반응 항체 검사와 동시에 실

Table 8. Relationship between fever and acute phase reactants(ASO, CRP, ESR)

	Patients with fever	Patients without fever
CRP (+)	6	2
ASO (+)	1	0
ESR* (+)	12	9
ESR & ASO (+)	0	2
ESR & CRP (+)	27	13
ASO, CRP, ESR* (+)	2	6
Total No. of patients		

\*: Wintrobe method(male >10mm/Hr, female >20mm/Hr considered positive)

Table 9. Relationship between febril agglutination tests and acute phase reactants (ASO, CRP, ESR)

	Febrile agglutination tests	
	positive patients	negative patients
CRP (+)	4	4
ASO (+)	1	0
ESR* (+)	2	19
ESR & ASO (+)	1	1
ESR & CRP (+)	8	32
ASO, CRP, ESR* (+)	5	3
Total No. of patients		

\*: Wintrobe method(male >10mm/Hr, female >20mm/Hr considered positive)

시한 환자 수는 56명이었다. 이 중 위달시험 결과가 양성인 9명 중에서 발열이 있었던 환자는 4명, 발열이 없었던 환자는 5명이었다. 그리고, 발열이 있었던 환자 중 위달시험에 음성이고 세가지 발열반응 항체 검사에서 양성인 환자는 8명이었고, 위달시험도 의미있는 역가이면서 세가지 발열반응 항체 검사가 양성이었던 환자는 3명이었다. 위달시험이나 세가지 항체 검사 모두 음성이었으나 열이 있었던 환자는 17명이었다.

이들 대상군에서 급성기 반응의 지표로 활용되는 항스트렙토리신-O 항체(anti-streptolysin O, ASO), C-반응성 단백(CRP), 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 등 과의 연관성을 조사하였다. 발열이 있었던 환자들의 ASO, CRP, ESR 검사 결과는 Table 8과 같았는데, 열이 있었던 환자들에서 급성기 반응 표지자 결과 양성이 높았으나 통계적 의의는 없었다. 그리고, 세가지 발열반응 항체 검사와 ASO, CRP, ESR의 관계에서는 세가지 항체 결과가 음성인 환자들에서 다른 급성기 반응 표지자들의 양성을 더 높았다

(Table 9).

## 고 찰

발열은 임상적으로 가장 중요한 증상이며, 의학적으로 ‘발열’이라 함은 체온이 정상보다 증가하는 경우로  $37.5^{\circ}\text{C}$  이상을 말한다[1]. 이는 급성 염증질환의 중요한 표지자로 이용되며, 열이나는 정도와 염증의 정도와는 밀접한 관계를 가지고 있다고 한다. 발열 환자들은 대개 통증, 압통 및 염증 부위의 부종 등이 동반되기도 한다. 특히 불명열(feaver of unknown origin, FUO)이란  $38.3^{\circ}\text{C}$  이상의 체온이 3주간 계속되는 경우로 정의되며 여러 가지 검사 후에도 정확한 진단이 내려지지 않는 경우를 말한다.

발열의 의학적 원인은 대개 여섯 가지로 분류되는데, 즉, 감염, 비감염성 염증상태, 종양성 질환, 약물에 의한 열, 인위적인 원인에 의한 열과 기타 등이다[1]. 많은 경우 발열은 신체의 감염 또는 염증상태를 반영하는 증상이며, 이를 감별하기 위해

## - 임환섭 외 : 발열반응 항체 검사 종목의 결과 분석 -

서는 혈구계산 등 여러 가지 일반 기본 검사 종목들과 의심되는 원인균 또는 항체 검사까지 다양한 검사들을 실시할 수 있다.

그동안 우리나라에서 활발히 연구되어 온 한국형 출혈열의 경우 농촌 지역에서 새로이 중요성이 부각되고 있는 발열 질환들을 대상으로 많은 연구가 이루어졌고 그 결과 이 병의 원인균 및 숙주가 규명되었으며 따라서 불명열로 분류되어지던 일부 발열 환자들의 원인이 밝혀지고[8,9,10] 치료방법도 구체적으로 제시되었다. 한국형 출혈열과 유사한 증상 및 전파지역을 가지는 질환으로서 쯔쯔가무시병과 램토스피라증이 있는데, 이를 모두 발열을 공통적 증상으로 동반하고 있으며 현재는 국산 진단 시약이 개발되었다. 따라서 불명열로 분류되던 발열 환자들 중 많은 환자들에게 이제는 조기에 적절한 검사로 진단만 내려지면 그 원인균에 따른 적절한 치료를 시작할 수 있게 되었다[11, 12].

한국형 출혈열의 전염경로는 세가지로 나누어 전원형, 도시형, 실험실 감염형[13]으로 분류할 수 있는데, 이 중 최근에는 실험실 감염도 상당히 중요한 것으로 인식되고 있다. 즉, 일본에서는 1975년 이후 16개 기관에서 실험용 쥐에 의한 출혈열 환자 보고가 195예 정도 있으며, 그 외에도 서울, 헬싱키, 모스크바 등지의 실험실에 있는 실험용 쥐들이 HFRS 인자에 만성 감염이 되어 실험실 감염을 일으킨 것으로 보고된 바 있다[14]. 특히 우메나이 등이 1975년 토호쿠대학병원 동물실험실에서 발생한 한국형 유행성 출혈열의 원인이 실험용 쥐에서 발생한 것으로 보고한 바도 있다. 또한 이러한 실험용 쥐에 의한 유행성 출혈열의 발병은 그 이외의 지역인 니가타, 코베 및 와카야마 의과대학 실험실에서도 발생되었던 것으로 조사되었다[15]. 또한 국내에서도 1976년과 1980년 사이에 7예의 실험실 내 감염이 있었는데, 감염자 모두는 완치되었다는 보고가 있었다[4]. 이와 같이 임상적으로 전원형이나 도시형 외에 실험실 감염도 중요하게 인식되고 있다.

임상적으로 신장질환을 동반한 유행성 출혈열을 일으키는 한타바이러스의 균종은 한탄과 서울 균주로 알려져 있으며, 감염원인 균주를 정확히 아는 것이 환자의 예후를 가늠하는 인자로 작용한다고 한다. 원인 균주를 정확히 규명하는데에는 종합효

소연쇄반응법(polymerase chain reaction, PCR) 및 제한효소 분석법(restriction enzyme analysis) 등 최신 분자생물학적 기법이 이용된다[16,17]. 한탄균주는 서울 균주에 비하여 비교적 심한 임상적 증상을 동반하면서 예후가 나쁜 것으로 보고되고 있다. 그러나 감염 초기에 나타나는 증상은 구분하기 어렵기 때문에 PCR 방법이전에는 plaque reduction neutralization test로 감별을 하였다[18]. 한타바이러스의 분자생물학적인 연구 논문중에는 당단백질의 염기서열 1124에 위치한 serine이 한탄바이러스의 독성을 결정하는 주요 인자라고 보고도 있다[19].

이러한 여러 가지 질환, 특히 발열을 주증상으로 하는 질환의 감별진단을 위한 여러 가지 검사 중 현재 국내에서 비교적 널리 사용되고 있으며 중요하게 생각되는 검사 종목의 결과를 분석해 보고자 하였다. 즉, 위달시험과 한타바이러스 항체, 램토스피라 항체 및 쯔쯔가무시 항체 검사[20,21]를 중심으로 분석하였는데, 직접적인 동기는 이들 세가지 항체 검사용으로 최근 개발된 국내 진단 시약이 시판되고 있으나 아직 다양한 임상 환자들에게 적용하여 본 결과가 없었기 때문이고, 새로운 검사의 파악을 위해서도 그 결과 분석이 필요하였다.

본과에서 실시하였던 일년 동안의 발열반응 검사 결과를 분석한 결과, 발열을 주소로 내원한 환자 중, 최종진단명이 유행성 출혈열이었던 22명의 환자 중 20명 (90.9%)에서 한타바이러스 항체가 양성으로 나타나 이 검사법의 민감도가 높은 것을 알 수 있었다. 또, 쯔쯔가무시병으로 진단된 9명의 환자 중 8명 (88.9%)에서 쯔쯔가무시 항체가 양성이었다. 그리고, 이 세가지 발열반응 항체 검사에서 이중으로 동시에 양성 결과를 보인 경우가 2예 있었는데, 이 중 1명은 유행성 출혈열 항체와 쯔쯔가무시 항체가 동시에 같이 검출되었는데 검사 결과 역가는 한타바이러스 항체가 높고 쯔쯔가무시 항체는 정성검사는 양성이나 항체가 낮았다. 또 1명은 한타바이러스 항체와 램토스피라 항체가 동시에 양성이었는데 한타바이러스 항체 역자가 훨씬 높았다. 이러한 경우, 한가지 항체를 가지고 있는 상태에서 다른 원인균에 감염된 것인지 또는 중복감염인지, 아니면 이들 시약의 비특이적 교차 반응인지는 확인할 수 없었다.

임상적으 감염은 의 혈청에서 항체를 빠르게

검출하는 것이 환자 치료를 위해서는 큰 도움이 된다는 것은 자명한 사실이다[22,23]. 일반 검사실에서 빠르게 검사결과를 알 수 있는 혈청학적 진단방법은 다양한 방법들이 있다. 한국형 유행성 출혈열의 검사방법으로서 가장 초기에 사용된 방법은 형광현미경을 이용한 면역형광법으로서 1984부터 널리 사용되어왔다[8,20]. 그러나 면역형광법은 고가의 형광현미경이 꼭 필요하고 판독이 주관적일 뿐 아니라 검사 자체의 민감도 문제때문에, 보다 간편한 검사방법인 immune adherence hemagglutination (IAHA) test[24,25]와 complement fixation(CF)법 등이 소개되면서 유행성 출혈열 검사에 관해 여러 가지 방법이 사용되었다[26,27]. 마찬가지로 Arimitsu 등이 렙토스피라증을 진단하는데에 필요한 검사방법을 기술한 논문에 의하면 microscopic agglutination test(MAT), enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)[28,29], macroscopic agglutination test, 혹은 complement fixation법보다는 microcapsule agglutination test (MCAT)가 감염 초기에 더 빨리 발견되는 것으로 나타났으나 일부 균주의 항체와는 반응을 나타내지 않았다고 하였다[30,31,32]. 이러한 점들을 고려하여 우리나라 형편에 맞도록 민감도와 특이도는 높고 비교적 간편한 검사방법이 개발되었으며, 본 연구 검토 결과 임상검사실에서 이 국산개발 시약을 사용하여 편리하고 쉽게 검사가 가능하였으며, 의심되는 환자에서 조기에 비교적 정확한 결과를 얻을수 있었다. 그리고 이번에 다시 한 번 확인한 바로는 위달 시험은 실시 전수에 비하여 현증감염으로 간주 할 수 있는 O항원에 대한 응집반응에서 의미있는 역가를 보인 경우는 아주 적었고, 대부분이 과거노출이나 예방주사 등의 영향으로 보이는 H항원에 대한 응집반응에서만 고역가를 나타내어, 역시 비특이적이고 진단적 가치가 적은 것으로 생각되었다. 따라서, 이런 전통적인 비특이적 발열반응 검사 보다는 새로 개발된 세가지 발열반응 항체 검사가 훨씬 진단적 유용성이 큰 것으로 판단된다.

일반적으로 급성기 반응(acute phase response)이라 함은 감염, 외상, 염증성 과정 및 일부 종양성 질환들에 대한 숙주의 방어기전을 통털어 말한다. 이러한 변화의 특징은 간 단백질 변화에 따른 대사성 변화와 관련이 있으나 이외에도 혈액학적,

내분비적, 신경학적 및 면역학적 기능장애에 의하여 나타나는 것으로 이해되고 있다. C-반응성 단백은 급성기 바忤 물질 중 하나로서 요즘은 질병의 면역학적 표지자의 하나로 사용되고 있다. 그리고, ESR의 증가는 간 단백, 당단백 및 글로부린 등과 관련이 있는 것으로 밝혀져 있다.

본 논문에서 검토한 바로는, 임상검사실에서는 기존의 급성기 반응지표인 ESR, CRP, ASO 등의 비특이 검사 결과와 전통적인 위달시험 결과만 가지고 불명瞭로 진단되던 환자들에게 '세가지 발열반응 항체 검사'를 감별진단 또는 선별검사 목적으로 이용하면 크게 도움이 될 것으로 사료되었다.

## 요 약

**배경:** 발열은 여러 가지 질환에서 동반되어 나타나는 중요한 임상 증상으로서 감별을 요하는 질환이 많다. 우리나라에서는 장티푸스 등의 전통적인 전염성 감염 외에도 급성 발열성 질환을 동반한 질병으로서 신증후군 출혈열, 쯔쯔가무시병, 렙토스피라병들이 있으며, 감별을 필요로 한다. 이러한 유행성 발열 질환들을 쉽고 정확하게 진단하기 위하여 많은 노력을 기울여 왔으며, 국내 진단시약 개발에 이르렀다. 저자들은 국내 진단 시약의 정확성과 실용도를 알아보고자 위달시험과 한타바이러스 항체 검사, 렙토스피라 항체 검사 및 쯔쯔가무시 항체 검사를 중심으로 발열반응 의뢰 환자에 있어서의 진단적 유용성을 알아 보고자 하였다.

**방법:** 1994년 11월 1일부터 1995년 10월 31일까지 1년간 세브란스병원 임상병리과에서 실시한 위달시험 및 한타바이러스 항체, 렙토스피라 항체, 쯔쯔가무시 항체 검사를 대상으로 하였다. 위달시험은 micro-V plate Widal test를, 한타바이러스 항체, 렙토스피라 항체, 쯔쯔가무시 항체 검사 등은 국산 개발 시약인 담체 고밀도입자 응집법으로 실시하였다. 발열반응 검사를 실시한 환자들 중 임의로 후향적 병력 기록지 조사가 가능하였던 109명의 환자를 대상으로 조사하였다.

**결과:** 일년간 실시한 총 위달시험 전수는 1,172건이었고 이 중 9.90%인 116건이 양성으로 나타났다. 위달시험과 함께 세가지 발열반응 항체 검사를 동시에 실시한 총 검사 전수는 56건이었으며 이 중 16.07%인 9건이 양성이었다. 대상 기간 중

## - 임환섭 외 : 발열반응 항체 검사 종목의 결과 분석 -

세가지 발열반응 항체 검사는 한타바이러스 항체 134건, 렙토스피라 항체 142건, 쯔쯔가무시 항체 141건 실시하였고, 양성 결과는 각각 22건 (16.42%), 3건 (2.13%), 15건 (10.64%)이었다. 병력 기록지 조사가 가능하였던 대상 환자 109명 중 발열이 주증상이면서 발열반응 항체 검사 결과가 양성이었던 경우는 19명이었다. 총 대상군의 평균 연령은  $42.5 \pm 16.47$ 세이었고 남, 여별 평균 연령은 각각  $44.1 \pm 14.29$ 세,  $40.5 \pm 18.86$ 세로 나타났다. 세가지 발열반응 항체 검사별 양성을은 한타바이러스 항체가 22.22%인 22건, 렙토스피라 항체가 3.00%인 3건, 쯔쯔가무시 항체가 14.71%인 15명으로 나타났다. 대상 환자군을 전단명별로 분류한 결과, 한국형 출혈열로 진단 받은 환자가 22명으로 가장 많았으며 이들 중 20명이 한타바이러스 항체 검사 양성이었다. 발열과 급성기 반응 표지자 간에는 열이 있는 사람에서 급성기 반응 표지자 양성이 더 많은 것으로 보이지만 통계적 의의는 없었다. 또, 세가지 발열반응 항체 검사와 급성기 반응 표지자 사이에서는 발열반응 세가지 항체 음성인 경우에 비특이적인 급성기 반응 표지자의 양성을 더 높았다.

결 론 : 발열 환자에서 감별진단의 목적으로 기존의 기본 검사 종목 및 위달시험과 함께 발열반응 항체 검사인 한타바이러스 항체 검사, 렙토스피라 항체 검사, 쯔쯔가무시 항체 검사를 이용하여 임상검사실에서 간편하고 쉽게 검사를 실시할 수 있었으며, 유행성 출혈열이 의심되는 환자 등에서 조기에 정확한 결과를 얻을 수 있다는 점에서 유용한 것으로 생각되었다.

## 참 고 문 헌

- Dinarello CA. Pathogenesis of fever. In: Wyn-gaarden JB, Smith LH. Cecil textbook of medicine. 13th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988:1525-7.
- 이호왕, 이평우. 한국형 출혈열. II. 병원체 분류. 대한 바이러스학회지 1977;7:19-29.
- Smadel JE. Epidemic hemorrhagic fever. Am J Pub Health 1953;43:1327-30.
- 이호왕, 이평우, 백낙주, 원대식, 김원동, 조보연, 이명철. 한국형 출혈열. IV 혈청학적 진단. 대한바이러스학회지 1980;10:7-13.
- 이정상, 조보연, 이명철, 최성재, 김광원, 이문호, 이호왕. 혈청학적 방법으로 진단된 한국형 출혈열의 임상상에 관한 연구. 서울의대학술지 1980;21:163-78.
- 이삼열, 정윤선, 권오현, 송경순. 발열반응 검사. 임상병기검사법. 서울:연세대학교 출판부, 1996:620-2.
- 이삼열, 정윤선, 권오현, 송경순. Widal microtitration test. 임상병리검사법. 서울:연세대학교 출판부, 1996:619-20.
- Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of etiologic agent of korean hemorrhagic fever. J Infect Dis 1978;137:298-308
- 이호왕, 백낙주, 주용규, 오명환. 신증후 출혈열의 임상진단과 혈청진단. 대한바이러스학회지 1987;17(1):39-44.
- 이호왕, 원중희, 송진원, 백락주. 1989년 한국에서 확인된 급성 출혈성 질환의 혈청 역학적 조사. 대한바이러스학회지 1991;21(2):183-92.
- 이호왕. 1985 ~ 1987년 한국에서 발생한 급성 출혈성 질환의 혈청역학적 조사(신증후출혈열, 렙토스피라증, Scrub Typhus). 대한의학협회지 1988;31(6):581-93.
- 이광평, 송진원, 백락주, 이호왕. 1985 ~ 1988년 한국 군에서 발생한 급성 출혈성 질환의 혈청 역학적 조사. 대한바이러스학회지 1989;19(2):127-38.
- 장우현, 이범구, 최성배 등. 1986년부터 1988년 사이에 우리나라에서 발생한 신증후 출혈열의 혈청학적 조사. 대한미생물학회지 1989;24(5):497-510.
- Hemorrhagic fever with renal syndrome. Memorandum from a WHO Meeting. Bulletin of World Health Organization 1983;61:269-75.
- Umenai T, Lee HW, Lee PW, Saito T, Toyoda T, Hongo M, Yoshinaga K, Nobunaga T, Horiuchi T, Ishida N. Korean hemorrhagic fever in staff in an animal laboratory. Lancet 1979;1314-16.
- Kim EJ, Kim IS, Choi Y, Kim SW, Lee JS. Rapid differentiation between hantaae and seoul viruses by polymerase chain reaction

- and restriction enzyme analysis. *J Med Virol* 1994;43:245-8.
17. Puthavathana P, Lee HW, Kang CY. Typing of hantaviruses from five continents by polymerase chain reaction. *Virus Research* 1992; 26:1-14.
18. McCormick JB, Palmer EL, Sasso DR, Kiley MP. Morphological identification of the agent of korean hemorrhagic fever(hantaan virus) as a member of the bunyaviridae. *Lancet* 1982;1:765-8.
19. Isegawa Y, Tanishita O, Ueda S, Yamanishi K. Association of serine position 1124 of hantaan virus glycoprotein with virulence in mice. *J General Virol* 1994;75:3273-8.
20. 신전수, 조상래, 이미리나, 정윤섭, 서일, 김주덕. *Rickettsia tsutsugamushi* 항체 검출에 있어서 간접 면역형광항체 검사법, 간접 면역과 산화수소 항체 검사법과 간접 효소결합 면역흡착 검사법의 비교. *대한미생물학회지* 1991;26 (1):79-85.
21. 송기준, 벤락주, 이호왕. 한타바이러스 항체증명을 위한 각종 혈청진단법의 비교. *대한바이러스학회지* 1991;21(2):87-103.
22. 이평우, 이호왕. Western Blot법을 이용한 한타바이러스항체 검출 및 신증후출혈열의 감별 진단. *대한바이러스학회지* 1989;19(2):91-9.
23. 이호왕, 주용규, 두창대, 백낙주. 신증후출혈열 환자의 Hantaan Virus, Seoul Virus 및 Puu-mala Virus에 대한 형광항체에 관한 연구. *대한바이러스학회지* 1987;17(1):31-7.
24. Kim IS, Seong SY, Woo SG et al. Rapid diagnosis of scrub typhus by a passive hemagglutination assay using recombinant 56-kilodalton polypeptides. *Journal of Clinical Microbiology* 1993; Aug:2057-60.
25. Kim IS, Seong SY, Woo SG, Choi MS, Chang WH. High-level expression of a 56-kilodalton protein gene(bor56) of rickettsia tsutsugamu-
- shi boryong and Its application to enzyme-linked immunosorbent assays. *Journal of Clinical Microbiology* 1993;598-605.
26. Sugiyama K, Matsuura Y, Morita C, Shiga S, Akao Y, Komatsu T, Kitamura T. An immune adherence assay for discrimination between etiologic agents of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infec Dis* 1984;149: 67-73.
27. Takahashi Y, Okuno Y, Yamanouchi T, Takada N, Yamanishi K. Comparison of immunofluorescence and hemagglutination inhibition tests and enzyme-linked immunosorbent assay for detection of serum antibody in rats infected with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Journal of Clinical Microbiology* Nov; 1986: 712-5.
28. Dasgupta G, Halle S, Bourgeois L. Sensitive microplate enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies against the scrub typhus rickettsia, rickettsia tsutsugamushi. *Journal of Clinical Microbiology* 1979;38-48.
29. 박경희, 장우현, 이정상, 최강원, 박경석, 오희복. 효소면역측정법에 의한 렙토스피라증 진단의 검토. *대한미생물학회지* 1986;21(2):181-9.
30. Arimitsu Y, Kmety E, Ananyna Y, Baranton G, Ferguson IR, Smythe L, Terpstra WJ. Evaluation of the one-point microcapsule agglutination test for diagnosis of leptospirosis. *Bulletin of the World Health Organization* 1994;72(3):395-9.
31. 윤태형, 김익상, 최명식 등. 한국에서 발생하는 scrub typhus의 혈청학적 진단을 위한 면역형광항체가의 평가. *대한미생물학회지* 1989;24 (3):281-9.
32. 장우현, 최명식, 기선호 등. 1988년 및 1989년에 한국에서 발생한 렙토스피라병의 혈청역학조사. *대한미생물학회지* 1990;25(4):341-7.