

# 의과대학 연구동에서 발생한 유행성출혈열 역학조사

조수현, 주영수, 강대희, 김성권<sup>1)</sup>, 김익상<sup>2)</sup>, 홍성태<sup>3)</sup>

서울대학교 의과대학 예방의학교실, 내과학교실<sup>1)</sup>, 미생물학교실<sup>2)</sup>, 기생충학교실<sup>3)</sup>

## Laboratory-Acquired Infections with Hantavirus at a Research Unit of Medical School in Seoul, 1996

Soo-Hun Cho, Young-Su Ju, Daehee Kang, Suhnggwon Kim<sup>1)</sup>, Ik-Sang Kim<sup>2)</sup>, Sung-Tae Hong<sup>3)</sup>

Department of Preventive Medicine, Internal Medicine<sup>1)</sup>, Microbiology<sup>2)</sup>, Parasitology<sup>3)</sup>,  
Seoul National University College of Medicine

**Background :** In April 6, 1996, a male researcher who has worked at a research unit at the Basic Research Building of Seoul National University(SNU) College of Medicine admitted to SNU Hospital due to persistent fever. He was diagnosed serologically as hemorrhagic fever with renal syndrome(HFRS). Another female researcher in the same unit was also diagnosed as HFRS at the same hospital several days later. Epidemic investigation of HFRS was conducted to determine the magnitude of the problems since these two cases were strongly suspected to have laboratory-acquired infections of HFRS.

**Methods :** All researchers and employees working at the Basic Research Building(BRB) of SNU College of Medicine as of April 1, 1996 were recruited for the study. Information on symptoms of HFRS and history of contact to experimental animals were collected by self-administered questionnaires and serological tests among study subjects were also conducted by indirect immunofluorescent antibody(IFA) to hantavirus. The experimental animals were also serologically tested for infection with hantavirus by IFA.

**Results :** Among 218 surveyed, six researchers and an animal caretaker had hantavirus antibodies above 1:20 in IFA titer. Five of

seven sero-positive subjects had antibodies above 1:640 in IFA titer and had shown clinical symptoms compatible to HFRS during Jan. 1 to Apr. 20, 1996. The sero-positive persons had handled animals more frequently than sero-negative persons (OR, 19.68; 95% CI, 1.11 - 350.40) and handling animals at the animal quarter at School of Public Health(SPH) had shown consistently higher risk to get infected with hantavirus irrespective of types of animals handled (OR, 4.90 - 6.37). Sero-positivity of rats of the animal quarter at BRB was 30-60%, whereas 80% of rats at SPH tested were shown sero-positivity.

**Conclusion :** There was an epidemic of HFRS in research units of a medical school during the period from Jan. through Apr. Further investigation is needed to determine the extent and the mode of transmission of the laboratory-acquired infection with hantavirus in other research facilities.

*Korean J Prev Med 1999;32(3):269-275*

**Key Words:** Hemorrhagic fever, Laboratory animal, Hantavirus, HFRS

## 서론

서울대학교 의과대학 기초의학연구동 7층에 위치한 생리학교실의 조교 임○○(남, 27세)이 며칠간의 발열로 1996년 4월 6일 서울대학교병원에 입원하였다. 입원 후 실시한 혈청검사 결과, 유행성출혈열-유행성출혈열은 신증후군출혈열, 출혈성신증후군, 한국형출혈열, 그리고 신증후군을 가진 출혈열 등으로도 불리워지고 있으며, 영문으로는 Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome(HFRS), Korean

hemorrhagic fever, Epidemic hemorrhagic fever, Hemorrhagic fever, Hemorrhagic nephrosonephritis, Nephropathia epidemica 등으로 다양하게 명명되고 있으며, 1982년 세계보건기구 유행성출혈열 회의에서 신증후군출혈열(HFRS)로 병명이 확정되었다(국립보건원, 1992). 그러나 우리 나라에서는 전염병예방법에 아직도 유행성출혈열로 표기되고 있어, 본 논문에서는 우리말로는 '유행성출혈열'을 사용하였고, 영문으로는 'Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

(HFRS)'을 사용하였다. -에 이환되었음을 강하게 시사하는 높은 역가의 한타바이러스(hantavirus) 항체가 확인되었다. 이어 비슷한 시기에 같은 교실 대학원생 임○○(여, 35세)이 역시 같은 증상을 나타내어 1996년 4월 17일에 입원하였고, 그녀도 유행성출혈열 환자로 진단되어 치료를 받게 되었다. 이들은 도시거주자로서 최근 야외로 여행한 적도 없었고, 두 사람 모두 생리학교실 실험실에서의 동물 실험 이외의 업무로 인해서는 유행성출혈열 이환을 설명할 수 없는 생활사를 가지고 있었다.

유행성출혈열의 병원체인 한타바이러스는 이호왕과 이평우(1976)에 의하여 최

접수 : 1999년 3월 30일, 채택 : 1999년 5월 11일

본 논문은 1996년도 서울대학교 의과대학 교육연구재단(간접연구경비)의 지원에 의하여 연구되었음.

교신저자 : 주영수 (현재 근무처: 한림대학교 의과대학 사회의학교실, 전화 : 0343-380-1580, 팩스 : 0343-380-1900)

초로 분리되었으며, 아시아, 동유럽, 스칸디나비아 등지에서 출혈성 경향과 급성 신부전을 보이는 질환의 원인 바이러스로 알려져 있다. 분류학적으로 분야비리데과 (family Bunyaviridae)에 속하는 한타바이러스속(genus Hantavirus)은 생태학적 및 혈청학적으로 등줄쥐가 숙주인 한탄바이러스(Hantaan virus), 전세계적으로 분포하며 비교적 경미한 임상증상을 나타내며 집쥐가 숙주인 서울바이러스(Seoul virus), 유럽 등지에서 분포하며 대륙발쥐가 숙주인 푸말라바이러스(Puumala virus), 그리고 수 년전에 미국 4대주에서 심한 호흡기 증상으로 발현한 프로스펙트힐바이러스(Prospect Hill virus) 등이 있다(백락주 등, 1997). 자연 생태계에서 이들 바이러스의 인체 감염은 감염된 숙주의 배설물이나 타액에서 발생한 에어로졸이 호흡기를 통하여 침투하는 것이 주된 감염 경로이나, 감염된 설치류에 의한 교상, 그리고 상처난 피부나 점막으로의 감염 등도 거론되고 있지만 확실하지는 않다. 유행성출혈열의 잠복기는 통상 10일에서 25일 정도이며, 극단적인 경우는 7일에서 36일까지도 가능한 것으로 알려져 있다(이호왕과 이평우, 1976; 이호왕 등, 1980; 이정상, 1985; Schmaljohn et al., 1985; 변관수 등, 1986; 이문호, 1986; 이정상, 1988).

유행성출혈열은 우리 나라에서는 한국 전쟁 중인 1951년 중부전선에서 UN군 장병들로부터 발생되어 1951년부터 1954년까지 약 3,200명이 발생하였고, 그 후 점차 한국군에서도 발생이 있었고, 1960년대 들어 와서는 일반 주민들에게서도 발생하였다. 1970년 이후 환자수는 급격히 증가하여 공식 집계된 환자수는 군인보다 민간인이 더 많으며, 발생지역도 강원도, 경기도 일대뿐만 아니라 일부 도서지역을 제외한 전국에서 발생하였다(이문호, 1986). 이에 정부에서는 1976년 12월 31일 전염병예방법 개정(법2990호)을 통하여 제2종 전염병으로 제정·공포하고 1977년부터 유행성출혈열 발생을 공식적으로 집계하고 있다. 집계 첫해인 1977년에 178례의 환자가 보고된 이래

점차로 감소하는 추세에 있는 것으로 나타나고 있으나, 임상자료에 보이는 치명률보다도 더 높은 치명률을 보이는 것을 보면 경미한 증례는 신고가 되고 있지 않는 것으로 생각되며, 실제의 발생환자수는 훨씬 많을 것으로 추정된다(국립보건원, 1992). 1990년대 들어 신고된 유행성출혈열 발생건수는 1990년 106건, 1991년 85건, 1992년 76건, 1993년 109건, 1994년 132건, 1995년 89건(보건복지부, 1996), 그리고 1996년에는 3월까지 9건이었다(국립보건연구원, 1996).

실험실에서의 유행성출혈열 감염 증례는 Lee와 Johnson(1982)이 고려대학교 바이러스연구소에서 근무하는 연구원들 중에서 1971년부터 1979년 사이에 발생한 9례를 보고하였다. 보고된 9례 중에는 직접 실험동물과 접촉하지 않은 외부인 2명이 포함되어 있었으며, 이 중 한 명은 5분 미만의 짧은 시간동안 실험실에 체류한 후 이환된 것으로 확인되었다. 5명은 입원이 필요치 않을 정도의 경미한 증상을 보였으나 나머지 4명은 2-8주의 입원 치료가 필요하였다. 일본에서는 Umenai 등(1979)이 1975년 3월 및 1978년 1월에 Tohoku 대학병원 임상의학연구소에서 동물실험을 수행하던 13명의 의사와 1명의 수의사에게서 발생한 유행성출혈열을 보고한 이후, 1985년 말까지 실험실에서 감염된 증례는 126명에 이르고 있다(Kawamata et al, 1987). 벨기에서는 실험실내 감염으로 이환된 3례의 환자가 보고되었고(Desmyter et al, 1983), 프랑스에서는 증상을 나타낸 환자는 없었으나 3명의 동물사육사의 혈청에서 항한타바이러스 항체역가가 1:16 이상인 결과를 보고하였고(Dournon et al, 1984), 영국 Sutton의 중앙연구소 실험실에서는 1977년 1월에서 6월 사이에 유행성출혈열에 이환된 4명의 연구자들이 보고되었고(Lloyd et al, 1984), Wong 등(1988)은 실험동물과 이를 다루는 연구자들의 혈청역학 조사에서 실험용 흰쥐의 44% 그리고 실험실 연구원 74명 중 2명에게서 한타바이러스 항체를 가지고 있는 것을 보고하였는데, 연구원들 중 임상적 증상을 나타

낸 적은 없었다.

의과대학 기초의학연구동에서 연이어 발생한 유행성출혈열에 대하여 서울대학교 의과대학에서는 '실험동물 취급과 관련된 유행성출혈열 이환'의 가능성을 강하게 의심하여 의과대학내 역학조사반을 구성, '감염된 실험동물에 의해 발생한 유행성출혈열의 유행'을 확인하고 동시에 예방조치를 취하기 위한 기초 자료를 획득하기 위하여 역학조사를 실시하게 되었다.

## 연구대상 및 연구방법

연구대상자는 서울대학교 의과대학 기초의학연구동과 인근 보건대학원 5층에 있는 동물사육실에 근무하고 있는 직원 전수(1996년 5월 1일 현재, 379명)로 하였다. 1차 조사는 1996년 4월 19일부터 5월 3일까지 설문조사와 혈청검사를 동시에 진행하였는데, 설문조사와 혈청검사를 모두 시행한 대상자는 133명이었다. 1차 조사에서 누락된 대상자를 위한 2차 설문조사는 1996년 11월에 수행되어 236명이 추가되었고, 채혈은 1997년 2월 27일에 수행되어 85명이 추가되었다. 결과적으로 설문조사에 참여한 연구대상자는 총 369명이었고, 설문조사와 혈청검사가 모두 수행된 대상자는 218명이었다. 본 연구의 최종분석은 이들 218명을 대상으로 하였다.

설문조사는 의과대학 기초의학연구동 및 본관건물내에서 주로 일하는 곳(층, 교실), 성별, 연령, 근무력, 유행성출혈열 예방접종 여부, 1996년 1월 1일부터 4월 20일 사이에 의과대학 구내에 있는 동물사육실(의과대학에는 기초의학연구동 8층에 187.23평의 청정동물실과 이와 별도 건물인 보건대학원 5층에 82평의 동물사육실이 있음)에서 사육되고 있는 실험동물(흰쥐, 생쥐, 기타 동물)을 다루었는지 여부, 동 기간에 임상증상(두통, 안구통, 배부통, 열, 오한, 기운없음, 피부반점, 기침, 목이 아픔, 근육통, 메스꺼움, 구토, 갈증, 복통 등 총 14가지 증상)이 있었는지 여부, 이러한 증상으로 인한 결론 여부에 대하여 자기기입식으로 수행되었다. 조사대상기간을 1996년 1월 이후 4개월

로 한정하였는데, 그 이유는 첫 번째 환례가 발생한 시기와 잠복기를 고려함과 동시에 대상자들의 회상을 용이하도록 하여 오분류를 최소화하도록 하고자 함이었다.

환자군(case)은 혈청학적으로 한타바이러스에 대한 항체의 상승이 증명되거나, 1:160 이상의 간접면역형광항체가(indirect immuno-fluorescent antibody; IFA)를 보이면서 유행성출혈열(HFRS)의 임상증상을 보이는 경우로 정의하였다. 또한, 기초의학연구동 8층 및 보건대학원 5층에 각각 위치하고 있는 두 군데 동물사육실의 실험동물 중 흰쥐와 생쥐 중 일부를 표본 추출하여 혈청검사를 실시하였으며 형광항체가 1:20 이상을 양성으로 판정하였다.

**연구결과**

**1. 증례**

본 역학조사의 동기가 되었던 첫번째 환례(남, 27세)의 병력을 요약하면 다음과 같다.

1) **현병력** : 생리학교실 실험연구원인 27세 남자가 내원 5일전(제 1병일)에 시작된 발열과 오한을 주소로 1996년 4월 6일 내원하였다. 환자는 제 4병일에 물은 변을 보았으나, 오심, 구토, 복통의 증상은 없었다. 두통, 안구통, 피노, 적색노, 체중감소, 진전, 불면증 등의 증상도 없었다. 과거력에서 특이소견은 없었고, 도시 거주자이었고, 최근 2개월 이내에 야외로의 여행력은 없었다.

2) **신체검진** : 의식은 명료하였고, 혈압이 120/70mmHg, 맥박수 95회/분, 호흡수 22회/분, 체온 39.7°C이었다. 연구개와 결막의 충혈은 없었으나, 갑상선이 미만성으로 촉진되었고 압통은 동반되지 않았다. 흉부와 복부검진에서 특이소견은 없었고, 늑척추각압통, 함요 부종 및 피부의 홍반도 없었다.

3) **검사소견** : 제 8병일에 혈소판이 46,000개/mm<sup>3</sup>으로 감소되어 있었고, 제 6병일에 BUN과 혈청 크레아티닌은 각각 10mg/dl, 0.7mg/dl이었으나 고질소혈증은 나타나지 않았다. 소변 검사에서 단백뇨

가 있었으며, 요 농축기능의 장애(specific gravity < 1.015)와 뇨는 없었다. 한타바이러스에 대한 IFA검사상 양성(3+)이었고, 갑상선기능 검사결과 갑상선기능 항진소견을 보였다. 신장초음파 소견은 정상이었다.

4) **경과** : 발열은 제 7병일에 소실되었고, 혈소판감소증은 제 10병일에 회복되었으며, 단백뇨는 제 12병일에 없어졌다. 입원 도중 발견된 갑상선기능 항진증으로 propylthiouracil을 복용하였고, 안정과 수액공급 후 제 13병일에 합병증 없이

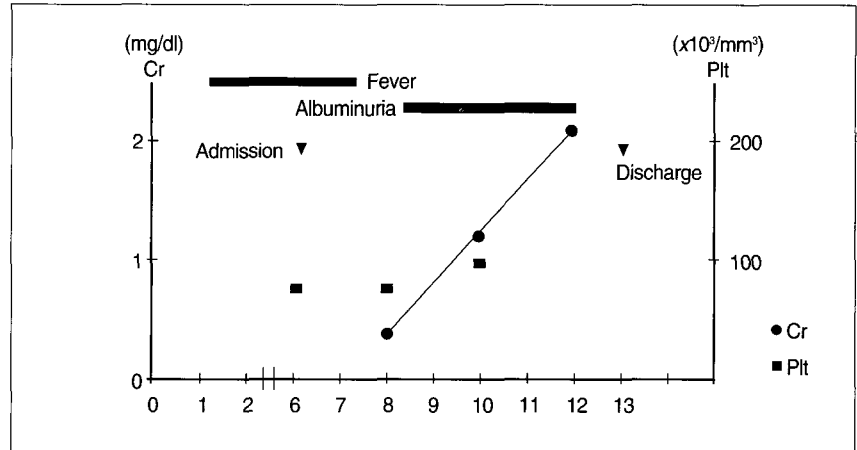


Fig. 1. Clinical course of patient. Cr : serum creatinine, Plt : platelet.

**Table 1.** Characteristics of subjects surveyed for laboratory-acquired infection of HFRS at the Basic Science Building of Seoul National University College of Medicine(SNUCM), 1996

	Variables	Total (n=369) (%)	Serologic test (n=218) (%)	Sero-positive (n=10) (%)	Sero-positive except for A* (n=7) (%)
Sex	male	213 (57.7)	120 (55.0)	5 (50.0)	3 (42.9)
	female	156 (42.3)	98 (45.0)	5 (50.0)	4 (57.1)
Age	< 24	44 (11.9)	27 (12.4)	1 (10.0)	1 (14.3)
	25-29	108 (29.3)	63 (28.9)	4 (40.0)	3 (42.9)
	30-34	59 (16.0)	36 (16.5)	3 (30.0)	1 (14.3)
	35-39	35 (9.6)	22 (10.1)	1 (10.0)	1 (14.3)
	40-44	34 (9.2)	20 (9.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	45-49	19 (5.1)	11 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50-54	16 (4.3)	10 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	55-59	9 (2.4)	5 (2.3)	1 (10.0)	1 (14.3)
	60 - missing	12 (3.3) 33 (8.9)	3 (1.4) 21 (9.6)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
Location of Basic Research Building	1st floor, Pathology	84 (22.8)	42 (19.3)	1 (10.0)	0 (0.0)
	2nd floor, Anatomy, Forensic medicine	37 (10.0)	18 (8.3)	1 (10.0)	1 (14.3)
	3rd floor, Microbiology, Parasitology	48 (13.0)	23 (10.6)	4 (40.0)	3 (42.9)
	4th floor, Biochemistry	45 (12.2)	32 (14.7)	1 (10.0)	0 (0.0)
	5th floor, Preventive medicine	18 (4.9)	14 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	6th floor, Pharmacology, Medical history	42 (11.4)	30 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	7th floor, Bio-engineering, Physiology	46 (12.5)	34 (15.6)	2 (20.0)	2 (28.6)
	8th floor, Animal Quarter., Electric supply unit	2 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Un-classified and other building	47 (12.7)	23 (10.6)	1 (10.0)	1 (14.3)

\*A : 3 subjects(2 priorily vaccinated and 1 convinced as sero-positive conversion after investigation period)

**Table 2.** Working conditions and clinical manifestations of sero-positive subjects

Case no.	Affiliation	Sex/age (years)	Vaccination History	Working at animal quarter		Animal handled		Reciprocal titer			Clinical Sxs		
				BRB	SPH	rat	mouse	IFA (96.4)	IFA(HT) (97.2)	IFA(SL) (97.2)	no. of Sxs	fever	chill
1	Animal Quarter at SPH	M/57	-	-	+	+	+	1: 160	not tested	not tested	0	-	-
2	Anatomy	F/27	-	+	-	+	-	1: 160	negative	negative	0	-	-
3	Parasitology	M/30	-	-	+	+	-	1: 640	1: 40	1: 160	7	+	+
4	Parasitology	F/24	-	+	+	+	+	1: 640	1:160	1: 160	14	+	+
5*	Physiology	F/35	-	+	-	-	+	1:1280	1:160	1: 320	9	+	+
6	Parasitology	F/28	-	-	+	+	-	1: 640	1:640	1:1280	9	+	+
7*	Physiology	M/27	-	+	-	+	-	1:1280	not tested	not tested	4	+	+

abbr. : BRB - Animal quarter at Basic Rresearch Building, SPH - Animal quarter at School of Public Health

IFA(HT) - Immunofluorescent antibody to Hantaan virus, IFA(SL) - Immunofluorescent antibody to Seoul virus

\* : confirmed as HFRS patients for the period of 1996. 1.1.-4.20.

**Table 3.** Risks of laboratory-acquired infection of HFRS at animal quarters of SNUCM during the period of January to April, 1996

Variables		Sero-negative	Sero-positive	p-value*	OR	95% CI
Laboratory work at any animal quarter	no	92	0	0.033	19.68 <sup>†</sup>	(1.11, 350.40)
	yes	70	7			
Animal handling at the animal quarter of Basic Research Building	working experience	no	3	0.227	2.75	(0.49, 16.17)
	yes	51	4			
	rat	no	4	0.152	3.10	(0.66, 14.59)
	yes	30	3			
	mouse	no	5	0.643	1.49	(0.28, 8.03)
	yes	33	2			
	other	no	7	1.000	2.89	(0.14, 61.09)
	yes	3	0			
Animal handling at the animal quarter of School of Public Health	working experience	no	3	0.025	6.37	(1.12, 38.60)
	yes	27	4			
	rat	no	4	0.043	5.96	(1.23, 28.91)
	yes	17	3			
	mouse	no	5	0.089	5.68	(0.98, 33.04)
	yes	142	2			
	other	no	6	0.240	4.90	(0.49, 48.73)
	yes	147	1			

\* by Fisher's exact test

<sup>†</sup> denotes that the logit estimators use a correction of 0.5 in every cell of those tables that contain a zero.

퇴원하였다(Fig. 1).

## 2. 역학조사

항체검사 결과, 대상자 218명 중 10명이 항체 양성반응을 보였다. 이들 중에서 유행성출혈열의 과거력을 가지고 있었던 사람은 아무도 없었고, 2명은 예방접종 과거력이 있었고, 1명은 1997년 2차 조사

에서는 양성으로 확인되었으나 1차 혈청 역학조사를 통하여 1996년 1월 1일부터 4월 20일 사이에는 항체가 없었던 것이 확인되었기 때문에 이들 3명을 제외하여 본 연구의 최종분석에 이용된 환례(case)는 2명의 임상증례를 포함하여 총 7명이 되어, 항체 양성률은 3.21%이었다.

분석대상자(218명) 중에는 남성(54.5%)

이 여성(45.0%)보다 많았으나, 환례(7명)에서는 여성(57.1%)이 남성(42.9%)보다 많았다. 그러나 통계적으로 유의하지는 않았다(Fisher's exact test). 분석대상자들의 연령별 분포는 25-29세군(28.9%), 30-34세군(16.5%)의 순서로 많았으며, 환례에서도 동 연령대에 많이 분포하고 있었다. 연구대상자들이 근무하고 있는 위치

(층)와 소속에서는 기초의학연구동 3층 기생충학교실(3명)과 7층 생리학교실(2명)에 전체 환례 7명중 5명(71.5%)이 집중되어 있었다(Table 1).

환례 7명 모두 최소한 한 군데 이상의 동물실을 출입한 적이 있으며, 흰쥐나 생쥐를 다룬 적이 있다고 응답하였다. 이 중 환례 1번(동물실 근무 경력이 30년 이상인 동물사육사)과 환례 2번은 항체역가가 1:160로서 다른 5명에 비하여 낮았을 뿐만 아니라 1996년 1월 1일부터 4월 20일 까지의 기간 중에 유행성출혈열과 관련된 별다른 증상을 경험하지 않았으나, 기생충학교실과 생리학교실 연구원 5명은 모두 실제로 실험동물을 이용하고 있는 연구자들로서 항체역가가 1:640 - 1:1280으로 동 기간동안 매우 높았으며, 고열과 오한을 포함한 여러 임상증상(최소한 4가지 증상 이상)을 경험하였다고 응답하였다. 그리고 이중 2명(환례 5번과 7번)은 입원 가료를 받았다(Table 2).

혈청검사 음성자들과 양성자들의 평균 연령은 각각 33.6세와 32.2세였고, 평균 근무기간은 41.3개월과 76.4개월로서 두 가지 모두에서 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 1996년 1월 1일부터 4월 20일 사이에 실험동물을 취급한 과거력에 있어서는 항체 양성자와 음성자간에 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 있었는데, 이의 대응비(OR, logit estimator)는 19.68로서 항체 양성자들의

동물실험 경험이 유의하게 많았다 ( $p<0.05$ ). 이를 의과대학 기초의학연구동 동물실(Animal quarter at Basic Research Building, BRB)과 보건대학원 동물실(Animal quarter at School of Public Health, SPH)로 나누어서 분석해 본 결과, BRB의 경우는 '동물실에서 일한 경험여부', '흰쥐를 다루었는지 여부', '생쥐를 다루었는지 여부', 그리고 '기타 다른 동물을 다루었는지 여부'에 상관없이 그렇지 않은 집단에 비해서 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 없었으나, SPH의 경우는 '동물실에서 일한 경험여부'의 대응비(OR)가 6.37, '흰쥐를 다루었는지 여부'의 대응비(OR)가 5.96으로서 통계적으로 유의하였고( $p<0.05$ ), '생쥐를 다루었는지 여부'는 대응비(OR)가 5.68로서 경계성의 유의성을 보였다 ( $0.05<p<0.10$ )(Table 3).

의과대학 기초의학연구동 동물실(BRB)에서 사육되고 있는 실험동물 중 흰쥐는 30-60% 정도의 항체 양성률을 보였고 생쥐는 0-33%의 양성률을 나타내었다. 보건대학원 동물실(SPH)에서는 흰쥐에서만 항체가 확인되었는데, 10마리중 8마리(80%)에서 양성소견을 보였다(Table 4).

**고 찰**

본 역학조사에서 밝혀진 자연감염에 의한 혈청검사 양성자 7명중에서 기생충학

교실과 생리학교실 연구원 5명은 1996년 1월 1일부터 4월 20일의 조사대상기간 동안에 고열과 오한을 동반하는 여러 임상 증상을 경험하였다고 응답하였으며, 또한 측정된 항체역가도 1:640 이상으로 매우 높았다. 이 중 2명은 실제로 병원에서 입원치료를 받았던 확진된 환례이기도 하였다. 이에 비하여 동물사육실과 해부학교실 소속의 혈청검사 양성자 2명은 임상증상이나 항체역가를 고려해 본다면, 조사대상기간 이전에 유행성출혈열에 이환되었던 환례일 가능성이 높다. 따라서 상기 기간동안에 최소한 5명의 유행성출혈열 환자가 발생했을 것으로 판단되며, 이는 의과대학 기초의학연구동 동물실이나 보건대학원 동물실이 모두 한타바이러스에 오염되어 있었고, 각각의 동물실이 개별적으로 유행성출혈열의 오염원이었을 것으로 생각할 수 있다. 기생충학교실과 생리학교실에서 상대적으로 항체양성자가 많이 발생한 이유는 다른 교실들보다 동기간에 집중적으로 동물실험을 많이 수행하였고, 실험동물을 취급하는 과정에 있어서 실험동물과 근접하여 조직을 채취하는 실험방법에 따른 차이인 것으로 추정된다.

실험실내 한타바이러스 감염에 대하여 Lee와 Johnson(1982)은 11월에서 4월 사이의 기간에 주로 발생하는데, 이는 이 시기가 비교적 실험실내 습도가 낮고 공기 순환이 잘 되지 않아 에어로졸 상태의 바

**Table 4.** Results of serologic test for experimental animals at the animal quarters of SNUCM

Animal quarter	Date of test	Animal	Weight or age	No. of samples	IFA positive (%)
at the Basic Research Building	1996. 4. 24	rat	< 100g	10	3 (30%)
			100-199g	10	6 (60%)
			200g ≤	10	6 (60%)
	1996. 5. 1	balb/c mouse	4 weeks	15	0 (0%)
			3 months	5	0 (0%)
			3 months	10	3 (30%)
	1996. 6. 4	balb/c mouse	-	30	0 (0%)
			-	30	5 (17%)
			-	30	10 (33%)
-			30	0 (0%)	
-			30	0 (0%)	
-			30	0 (0%)	
at School of Public Health	1996. 4. 25	rat	-	10	8 (80%)
		mouse	-	5	0 (0%)

이러스 생존에 적당한 환경이기 때문이라고 생각하였다. 그리고 실험실내 한타바이러스의 주된 감염경로는 자연상태에서와 같이 오염된 에어로졸에 의한 호흡기 감염이며, 감염된 설치류의 배설물과 부검조직에 노출된 경우에 감염위험이 증가하는 것으로 보았으며, 설치류 사이의 감염은 사람의 경우처럼 에어로졸 형태로 일어나며, 비교적 긴시간에 걸쳐서 수평적으로 일어나는 것으로 추정하였다. 그러나 실험결과 설치류의 수직감염은 일어나지 않는 것으로 추정하였다. 이러한 보고에 대하여 본 조사의 계기가 되었던 기초의학연구동에서 발생한 유행성출혈열의 발생시기에 있어서는 유사한 경향을 보이고 있지만, 실험실의 환경이 점차 밀폐형, 중앙공조식으로 되어 가는 추세에서도 동일한 현상이 나타날런지에 대하여는 추후 지켜봐야 할 것으로 생각된다. 실험동물 종류별로는 주로 흰쥐(rat)가 숙주였을 것으로 생각되나, 생쥐(mouse)만을 다루었던 생리학교실의 환제 5번의 경우와 흰쥐와 함께 같은 동물사육실에서 사육되고 있었던 생쥐중 일부 표본의 혈청검사결과를 고려한다면 이들 생쥐도 숙주였을 가능성을 배제할 수 없다. 다만, 지금까지 수행된 국내·외 연구들에서, 실험실 유행성출혈열의 숙주로서 생쥐가 보고된 적은 매우 드문 것으로 알려져 있다. 그렇지만 국내에서 발생하는 유행성출혈열 환자는 한타바이러스 혹은 서울바이러스에 의한 감염으로 보고되고 있으나, 최근 연구에 의하면 위 두가지 바이러스 외에 다른 혈청형의 바이러스가 다른 종의 들쥐에 감염되어 있을 것으로 추정되고, 이러한 추정의 근거는 국내에 서식하고 있는 야생 설치류에서 한타바이러스와 서울바이러스 이외에 새로운 혈청형의 한타바이러스가 있는 것으로 생각되기 때문이다(백락주 등, 1997). 만약 이러한 상황이 설치류 숙주에서 분리되고 이미 알려져 있는 한타바이러스류에 의한 것이 아니라 이와는 유전적으로 차이점을 지니고 있는 새로운 종(strain)에 의한 것일 수도 있다면, 가능한한 근무자 전수를 세분하여 감염원(source)을 보다 더 정확히 확인하고,

유행성출혈열에 이환된 흰쥐나 생쥐에서 분리된 한타바이러스를 대상으로 최근에 발달된 분자생물학적 기법을 적용하여 한타바이러스의 병원성과 밀접한 연관성이 있다고 알려진 M분절 중 일부 염기서열 분석을 통해 유전적인 차이점을 확인하는 것도 시도해 볼 수 있겠다. 또한 이러한 과정에서 얻어진 바이러스 균주와 기존의 실험동물에서 분리된 바이러스 균주들을 phylogenetic analysis using parsimony 방법을 이용하여 계통발생도표를 작성함으로써, 이러한 바이러스의 유전정보분류를 통한 국내분포 바이러스 균주의 종류를 파악하여 최종적으로는 질병방어뿐만 아니라 질병의 병태생리 규명의 노력도 동시에 경주할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 1차 조사와 2차 조사로 나뉘어져 진행되었다. 두 번의 조사로 거의 전수(97.4%)에 육박하는 설문조사는 시행되었으나, 그 중 일부(218/379, 57.5%)만이 혈청검사를 수검하는 바람에 실제로 최종분석 시에는 다소 제한된 숫자의 조사결과만이 이용되었다. 이들 혈청검사를 수검하지 않은 사람들 중에는 유행성출혈열 환자가 일부 포함되어 있을 수도 있으나, 미수검자들은 대개 자신이 동물실험을 수행하지 않았기 때문에 조사에 소극적이었던 사람들로 생각되므로 실제로 그럴 가능성은 매우 적을 것으로 보인다. 결국 이 문제는 본 연구의 결과를 '관련이 없는 쪽(toward null)'으로 편위시켰을 가능성이 있다. 또한, 설문조사의 경우는 두 조사사이에 7개월의 시간 간격이 있었고, 혈청검사의 경우는 10개월의 시간 간격이 있었으므로, 설문조사의 경우는 기억에 의존하여 정보를 얻는데 다소간의 무작위적인 오류가 개입되었을 가능성이 있으며, 혈청검사의 경우는 시간이 많이 흐름에 따라서 항체역가가 떨어져 최종분석에서 항체음성자로 잘못 분류되는 오류발생의 가능성이 있다. 그러나 결국은 이들 모두가 연구결과를 '관련이 없는 쪽(toward null)'으로 편위시켰을 가능성이 크다고 하겠다.

연구결과를 보면, 보건대학원 동물사육실이 본 역학조사의 계기인 유행성출혈열

유행에 다른 요인들보다 주요한 역할을 했을 것으로 추정할 수 있는데, 그렇다 하더라도 의과대학 기초의학연구동 동물실이 본 유행성출혈열 유행과 관련이 없다고는 얘기할 수는 없다. 만약, 의과대학 기초의학연구동 동물실과 유행성출혈열의 관련성 여부를 확인하고 그 크기를 정량적으로 제시하려고 한다면, 유행성출혈열과 관련되어 일반적인 인구집단을 대표하는 제 3의 비교군을 선정하여야 명확히 할 수 있을 것이다. 그렇지만 이쉽게도 본 연구에서는 보다 포괄적인 접근까지는 수행하지 못하였다.

## 요약 및 결론

1996년 4월, 서울대학교 의과대학 기초의학연구동의 연구조교 2명이 유행성출혈열 환자로 진단되어 치료를 받게 되면서, 동물실험으로 인한 유행성출혈열 유행 여부를 확인하기 위한 역학조사가 수행되었다. 서울대학교 의과대학 기초의학연구동에 근무하고 있는 직원 전수(379명)를 대상으로 1996년 4월부터 1997년 2월에 걸쳐 설문조사와 한타바이러스 항체 혈청검사를 실시하였는데, 최종적으로 설문조사 및 1회 이상의 혈청검사결과가 검비된 218명의 자료를 이용하여 분석하였다. 조사대상기간 중 한타바이러스 감염에 의한 혈청검사 양성자(간접면역형광법 IFA에 의한 titer가 1:160 이상인 경우)는 7명으로서, 이들 모두 1996년 1월부터 4월 사이에 실험동물을 다룬 경험이 있었다. 이 중 기생충학교실과 생리학교실 연구원 5명은 항체역가가 1:640 - 1:1280으로 매우 높으면서 동 기간동안 고열과 오한을 포함한 여러 임상증상을 경험하였고, 2명은 입원가료를 받았다. 한타바이러스 항체 양성자와 음성자간에 조사대상 기간 중 의과대학 동물사육실의 실험동물을 이용하여 실험을 하고 있는지의 여부는 통계적으로 유의한 차이를 나타내었으며, 이의 대응비(OR, logit estimator)는 19.68이었다. 결론적으로, 1996년 4월 서울대학교 의과대학 기초의학연구동에서는 유행성출혈열의 유행이 있었으며, 이는 의과대학

실험동물실에서 사육·취급되는 실험동물과 관련이 있었다.

### 참고문헌

- 국립보건원. 국내의 유행성출혈열 발생상황, 1977-1991. 감염병발생정보 1992;3(2):121-123.
- 국립보건원. 제 1,2종 법정전염병의 월간 국내 통계, 감염병발생정보 1996;7(6):72.
- 백락주, 강주일, 송기준 등. 야생 설치류의 한타바이러스 감염에 관한 연구. 감염 1997;29(6):487-497.
- 변관수, 서재봉, 강경호. 서울 바이러스에 의한 한국형출혈열의 임상상에 관한 연구. 대한감염학회지 1986;18:11-18.
- 보건복지부. 보건복지통계연보, 1996, 제42호, 1996년 11월.
- 이문호. 개정 한국형출혈열. 제 2판. 서울대학교출판부; 서울, 1986.
- 이정상. 한국형출혈열 - 신증 출혈열. 인제의학 1985;65(1):23-36.
- 이정상. 신증후출혈열의 임상상 및 진단. 대한의학협회지 1988;31(6):594-600.
- 이호왕, 이평우, 백낙주. 서울 시내에서 발생한 한국형 출혈열 환자의 혈청학적 진단. 대한바이러스학회지 1980;10: 106.
- 이호왕, 이평우. 한국형출혈열 I. 원인항원 및 항체증명. 대한내과학회잡지 1976;19(5):371-381.
- Desmyter J, LeDuc JW, Johnson KM, Brasseur F, Deckers C, Ypersele de Strihou C. Laboratory rat associated outbreak of hemorrhagic fever with renal syndrome due to Hantaan-like virus in Belgium. *Lancet* 1983;2(8365-66):1445-1448
- Dournon E, Moriniere B, Matheron S, et al. HFRS after a wild rodent bite in the Haute-Savoie - and risk of exposure to Hantaan-like virus in a Paris laboratory. *Lancet* 1984;i: 676-677.
- Kawamata J, Yamanouchi T, Dohmae K, Miyamoto H, Takahashi M, Yamanishi K, Kurata T, Lee HW. Control of laboratory acquired hemorrhagic fever with renal syndrome(HFRS) in Japan. *Lab Anim Sci* 1987;37(4):431-436
- Lee HW, Johnson KM. Laboratory-acquired infections with Hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1982;146(5):645-651.
- Lloyd G, Bowen ET, Jones N. HFRS outbreak associated with laboratory rats in UK. *Lancet* 1984;1(8387): 1175-1176
- Lloyd G, Jones N. Infection of laboratory workers with hantavirus acquired from immunocytomas propagated in laboratory rats. *J Infect* 1986;12(2):117-125
- Schmaljohn CS, Hasty SE, Dalrymple JM. Antigenic and genetic properties of viruses linked to hemorrhagic fever with renal syndrome. *Science* 1985;227:1041-4
- 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;1(8130):1314-1316
- Wong TW, Chan YC, Yap EH, Joo YG, Lee HW, Lee PW, Yanagihara R, Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC. Serological evidence of hantavirus infection in laboratory rats and personnel. *Int J Epidemiol* 1988; 17(4):887-890