

## 영아 백일해의 임상 양상

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, 질병관리본부 국립보건연구원 감염병센터 결핵호흡기세균과\*

김순주 · 김상은 · 김종현 · 이정현 · 오진희 · 고대균 · 성화영\* · 유재연\*

### The Clinical Features of Pertussis in Infancy

Soon Ju Kim, M.D., Sang-Eun Kim, M.D., Jong-Hyun Kim, M.D., Ph.D., Jung-Hyun Lee, M.D., Ph.D.

Jin Hee Oh, M.D., Ph.D., Dae Kyun Koh, M.D., Ph.D., Hwa Young Sung, M.S.\* and Jae-Yon Yu, Ph.D.\*

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea

Division of Tuberculosis and Bacterial Respiratory Infections\*, Center for Infectious Diseases

National Institute of Health, Korea Center for Disease Control and Prevention

**Purpose :** Pertussis was very common in the past, but reported cases have dramatically decreased. The improvement of vaccination programs and unreadiness of laboratory confirmation seems to have developed this situation. This study investigated the frequency of pertussis among infants with a paroxysmal cough and compared the clinical characteristics between infants with and without pertussis.

**Methods :** Between June and November 2006, 27 infants admitted to the hospital that were 15–90 days old with a history of a cough for more than seven days were enrolled. The cough was described as: paroxysmal, whooping, and post-tussive vomiting. PCR and cultures for *Bordetella pertussis* with nasopharyngeal aspirates were obtained. The patients were divided into two groups: (1) the pertussis group that had positive results by PCR or culture; (2) the control group that had negative results by PCR and culture. Clinical and laboratory characteristics were compared between the two groups.

**Results :** Among the 27 cases, five (18.5%) were finally diagnosed with pertussis. Only one out of the five pertussis cases was initially diagnosed with a pertussis-like syndrome on admission. Compared to the group without pertussis, the pertussis group had a significantly higher frequency of: no fever ( $P=0.043$ ), a paroxysmal cough ( $P=0.040$ ), cyanosis ( $P=0.001$ ), non-immunized status for DTaP ( $P=0.047$ ), normal auscultation ( $P=0.028$ ), normal chest X-ray findings ( $P=0.027$ ), high absolute lymphocyte count ( $P=0.039$ ), and low CRP ( $P=0.046$ ). The patients with the diagnosis of pertussis had a significantly longer duration of coughing ( $27.2\pm 10.6$  vs.  $12.6\pm 5.6$  days,  $P=0.039$ ).

**Conclusion :** Pertussis should be suspected in any infant with typical symptoms of pertussis in addition to: a persistent cough without fever, accompanied by paroxysms or cyanosis prior to the age of DTaP immunization. Active laboratory confirmation should be carried out to confirm more cases with pertussis. (Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:167–174)

**Key Words :** Pertussis, Paroxysmal cough, Polymerase chain reaction, Culture

## 서 론

접수 : 2009년 10월 6일, 수정 : 2009년 11월 4일

승인 : 2009년 11월 4일

책임저자 : 김종현, 가톨릭대학교 성빈센트병원 소아청소년과

Tel : 031)249-8206, Fax : 031)257-9111

E-mail : jh00mn@catholic.ac.kr

본 논문의 요지는 2008년 제58차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표함.

본 논문의 작성에 있어 연구자 김순주와 김상은은 동일한 역할을 하였음.

백일해는 소아 감염 질환 중 전염력이 가장 강한 질환의 하나로, 1640년 de Baillou에 의해 처음 임상양상이 기술되었고, 1669년 Sydenham에 의해 pertussis로 명명되었으며, 1906년 Bordet와 Gengou에 의해 균이 처음 분리되었다<sup>1)</sup>. 1945년부터 디프테리아 독소이드, 파상풍 독소이드, 전세포

백일해 백신(whole cell pertussis vaccine, wP)이 혼합된 DTwP백신의 사용이 확산됨에 따라 백일해의 전세계적인 유행이 감소한 것은 사실이나, 2003년 WHO 자료에 의하면 아직도 전세계적으로 매년 500만명이 감염되고 그 중 30만명이 사망하고 있으며 신생아기에 감염되면 그 치사율이 4%에 이른다<sup>2)</sup>.

국내에서는 1954년부터 DTP백신을 기본접종으로 실시하였고, 1958년 DTwP 도입 이후로 백일해의 발생이 꾸준히 감소하여 1970년 이후 인구 10만명 당 발생률이 10명 미만, 사망률은 0.12명 미만으로 감소하였으며, 1982년에 wP 백신에 의한 중증 이상반응을 개선한 개량 정제 백일해 사백신(acellular pertussis vaccine, aP)이 포함된 DTaP백신이 국내에 도입된 이후 백신 접종률이 90-98%까지 증가함에 따라 1985년 이후에는 인구 10만 명 당 1.9명 이하로 발생률이 감소하였으며 1990년 이후 백일해에 의한 사망 예는 보고가 없는 상태이다<sup>3)</sup>.

여러 연구들을 통해 DTaP백신이 백일해에 대해 80% 이상의 방어 효과를 가진다는 사실이 입증되었으며 이러한 효과는 기초접종 후 3-5년간 지속되고 추가 접종 시 더욱 장기간 지속될 수 있으며 접종 후 10년 동안 서서히 감소하는 것으로 알려져 있다<sup>4-7)</sup>. 그러나 DTP백신의 높은 접종률과 예방효과에도 불구하고 최근 미국과 유럽을 포함한 여러 국가에서 백일해의 발생이 다시 증가하고 있다<sup>8)</sup>. 미국에서는 지난 15년간 백일해 발생률이 다시 증가하였는데 1976년의 보고 환자 수 1,010명이 2004년에는 인구 10만 명당 8.9명으로 증가하여 모두 19,000명의 환자가 보고되었다<sup>9)</sup>. 또한, 1990년대 이후에는 성인에서도 백일해의 발생이 증가하여 미국과 유럽에서는 만성 기침 환자의 12-26%가 백일해로 인한 것으로 알려져 있으며, 이렇게 증가한 성인 백일해 환자는 소아, 특히 완벽한 DTP접종을 하지 못한 영아들의 감염원 역할을 하여 소아 백일해 발생률의 증가를 초래할 수 있다<sup>10)</sup>. 반면에 국내의 백일해 환자의 발생 보고는 여전히 낮은 수준으로, 국립보건연구원 조사에 따르면 지난 12년간(1996년부터 2007년) 연간 2명부터 28명의 환자만이 보고되고 있으나<sup>3)</sup>, 이 중 1999년부터 2005년까지 수 명의 환자가 본 연구자들이 속해있는 병원에서 국립보건연구원 결핵호흡기세균과로 검사를 의뢰하여 확진된 것으로, 실제 타지역에서도 백일해 환자가 계속 발생하고

있으나 검사의 의뢰 창구를 몰라 확진 예가 없어 보고가 이루어지지 않고 있다는 생각을 가지게 되었다.

따라서 본 연구자들은 발작적 기침을 주증상으로 입원한 영아들에게 백일해에 대한 검사를 적극적으로 수행하여 백일해로 진단되는 비율을 높임과 동시에, 백일해로 진단된 환자와 백일해가 아닌 것으로 진단된 환자의 임상양상을 비교함으로써 백일해의 진단을 위해서는 매우 적극적인 검사가 필요하다는 주장을 하고자 본 연구를 수행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1999년부터 2005년까지 백일해의 전형적 증상을 보인 5명의 환자를 확진한 이후 2006년 6월부터 11월까지 6개월간 전향적으로 가톨릭대학교 성빈센트병원 소아청소년과에 입원한 생후 15-90일 연령의 영아들 중 1주일 이상 기침이 지속되고 발작적 기침, 흡기 시 '흡' 소리를 보인 경우(whooping) 또는 기침 시 얼굴이 붉어지거나 기침 후 구토가 있어 처음부터 백일해가 의심되었던 경우나, 입원 시에는 백일해를 의심하지 않았으나 첫 진단에 대한 3일간의 치료 중 앞서 기술한 백일해 의심 증상이 보인 경우를 연구대상에 포함시켰다. 과거력에서 미숙아로 출생하였거나, 인공 호흡기를 사용한 병력이 있는 경우, 만성 기도질환, 연하곤란, 위식도역류증, 만성 폐질환 또는 심질환 등의 선행되는 기저질환이 있는 경우에는 대상에서 제외하였다.

입원 당시의 임상 진단은 가슴 X-선 사진에서 뚜렷한 폐침윤 소견을 보이지 않고 빈호흡, 호흡곤란, 천명음, 또는 미세한 나음 등의 하기도 증상을 하나 이상 동반하는 경우를 세기관지염, 가슴 X-선 사진에서 뚜렷한 폐 침윤 소견을 보이지 않으며 흡기 시 '흡' 소리를 보인 경우, 기침 시 얼굴이 붉어지거나 기침 후 구토를 동반하는 등 전형적인 백일해 의심 증상을 보이는 경우를 백일해양 증후군, 가슴 X-선 사진에서 폐야의 중심이나 폐문 림프절 주위에서 폐 주변부로 방사되는 불균질한 경도의 선상(streaky) 망상결절상 침윤이 있거나 미세한 부분적 무기폐상 음영(patchy density)이 있는 경우를

기관지 폐렴으로 정의하였다.

## 2. 검사 방법

모든 연구대상은 과거력을 포함한 문진, 신체검사, 기본 혈액검사 및 가슴 X-선 검사를 시행하였다. 기침의 지속 기간은 발작적 기침이 하루 중 한번도 관찰되지 않고 연속적 기침을 보이지 않을 때까지로 정의하였다.

백일해 검사를 위한 검체는 입원 후 카테터를 사용하여 비강을 통해 비인두 흡인물(nasopharyngeal aspirate)을 채취하였으며, 생리식염수 2 mL와 혼합하여 검체 용기에 넣고 국립보건연구원 결핵호흡기세균과에 백일해 균에 대한 중합연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)과 배양검사를 의뢰하였다. 검체 수송 시 수송배지는 사용하지 못하였으나, 검체 채취 직후에 얼음 팩과 함께 포장, 저온 상태를 유지하여 오토바이 택배를 이용한 가장 빠른 시간 내에 이송하는 방법을 사용하였다<sup>11)</sup>.

백일해 배양검사는 검체를 40 µg/mL cephalixin과 15% 탈섬유 말 혈액(defibrinated horse blood)을 포함한 숯 우무배지(charcoal agar, Oxoid agar)에서 37°C의 호기 및 습윤 상태로 10일간 배양하였으며<sup>12)</sup>, 백일해 PCR은 QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany)을 사용하여 DNA를 추출하여 BP1 (5'-GATTCAATAGGTTGTATGCATGGTT-3')/BP2 (5'-TTCAGGCACACA AACTTGATGGGCG-3') 시동체를 사용하여 Bordetella pertussis의 역반복요소(inverted repeating element)를 증폭하였으며 증폭된 DNA 절편은 1% 우무겔(agarose gel)에서 분리시킨 후 브롬산 에티디움(ethidium bromide)으로 염색한 후 확인하였다<sup>13)</sup>.

*B. pertussis*에 대한 PCR에서 양성인 경우나 배양검사에서 균이 배양된 경우를 백일해 환자군, PCR에서 음성이거나 배양검사에서 균이 배양되지 않은 경우를 비백일해 대조군으로 정의하였다.

또한 보존적 치료에도 1주일 이상 기침의 빈도가 감소하지 않는 경우는 원인을 찾기 위해 비인두 흡인물로 adenovirus, respiratory syncytial virus, influenza virus A와 B, parainfluenza virus에 대한 간접면역형광법을 시행하였다.

## 3. 통계 분석

백일해 환자군과 비백일해 대조군의 임상증상, 예방 접종력, 청진과 가슴 X-선 사진의 차이는 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)을 수행하였다. 또한 두 군간의 발병 연령, 입원 기간, 기침 지속기간, 항생제 사용기간 및 증상 호전기간, 혈액검사의 수치 차이는 Mann-Whitney U 검정을 수행하였다. 모든 *P* 값은 양측 검정을 통해 *P*<0.05인 경우를 통계학적으로 의미 있는 것으로 간주하였고, 통계 프로그램은 SPSS 12.0 (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc., Chicago, USA)을 사용하였다.

## 결 과

### 1. 연구군의 분포 및 인구학적 소견

6개월의 연구기간동안 연구군의 포함 기준에 합당했던 경우는 총 27명으로, 5명(18.5%)이 백일해에 대한 PCR 양성이었고 이 중 3명은 배양검사에서 균이 배양되어 5명을 백일해 환자군으로, 나머지 22명은 PCR 음성, 배양검사에서 균이 배양되지 않아 비백일해 대조군으로 정하였다. 백일해 환자군과 비백일해 대조군의 연령 중앙값은 각각 생후 58일, 51일이었으며, 성별비는 각각 4:1과 16:6으로 남자에서 백일해가 많았으나 두 군간의 발병 연령 및 성별에 있어 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다(*P*=0.333, *P*=0.484) (Table 1).

5명의 백일해 환자 모두 백일해의 가족력은 확인되지 않았으며 문진에 의하면 백일해 환자와의 접촉도 확인되지 않았다.

**Table 1.** General Characteristics of Study Groups

|                    | Pertussis (n=5) | Non-Pertussis (n=22) | <i>P</i> -value |
|--------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| Age, median (days) | 58              | 51                   | .333            |
| Sex                |                 |                      |                 |
| male               | 4               | 16                   | .484            |
| female             | 1               | 6                    |                 |

\*These data were analyzed by Fisher's exact test

## 2. 백일해 환자군과 비백일해 대조군간 임상 증상의 차이

연구군에 포함된 27명의 입원 시 첫 진단은 세기관지염이 20명, 기관지 폐렴이 1명, 백일해양 증후군이 6명으로, 백일해로 확진된 5명 중 1명만이 백일해양 증후군이었다.

백일해 환자군의 임상 양상은 5명 모두 발작적 기침이 있었으며, 흡기 시 ‘흡’ 소리와 기침 후 심한 구토는 1명에서만 관찰되었다. 그 밖의 증상으로는 5명 모두 열은 없었고, 비루는 4명, 청색증은 3명에서 관찰되었으며 무호흡이 있었던 경우는 없었다. 입원 시의 평균 호흡수는 41.2±11.3회/분이었고, 5명 중 4명에서 정상 호흡음이 청진되었고, 나머지 1명도 나음이 나 천명이 없는 경한 거친음만 청진되었다. 가슴 X-선 사진은 5명 모두 정상이었다.

백일해 환자군과 비백일해 대조군을 비교하였을 때 환자군에서 통계학적으로 의미 있게 높은 빈도를 보였던 임상 양상은 열이 없는 경우( $P=0.043$ ), 발작적 기침( $P=0.040$ ), 청색증( $P=0.001$ ), 정상 청진소견( $P=0.028$ ), 정상 가슴 X-선 사진 결과( $P=0.027$ )이었다(Table 2). 완전 혈구 계산 검사에서 환자군의 총 백혈구 수치는 16,646±7,503/mm<sup>3</sup>, 대조군은 10,647±3,615/mm<sup>3</sup>로 환자군에서 더 높았다( $P=0.053$ ). 절대 림프구 수는 환자군이 12,231±6,406/mm<sup>3</sup>, 대조군이

7,051±4,728/mm<sup>3</sup>로 두 군간에 통계학적으로 의미 있는 차이가 있었으며( $P=0.039$ ), C-반응 단백도 환자군은 0.25±0.1 mg/dL, 대조군은 0.9±1.4 mg/dL로 환자군에서 낮은 수치를 보였다( $P=0.046$ ) (Table 3).

호흡기 바이러스 검사를 시행한 경우는 총 7명으로 백일해 환자군 4명, 비백일해 대조군 3명이었다. 백일해 환자군에서는 모두 음성 결과였고, 비백일해 대조군에서는 1명에서 respiratory syncytial virus가 검출되었다.

## 3. 연구군의 DTaP백신 접종력

27명의 연구군 중 17명에서 DTaP백신의 접종력이 있었으며, 이 중 1명에서 백일해 감염이 확인되었다. 백일해 환자군 5명 중 4명은 DTaP백신을 한 차례도 접종받지 않았으며, 접종력이 있었던 1명도 1차 접종만 받은 상태였고 백일해 PCR에만 양성이었다. 비백일해 대조군 22명 중 6명이 DTaP백신 미접종자였으며 나머지 16명은 백신 접종력이 있었다. 두 군간의 DTaP백신 접종력에는 통계학적으로 의미 있는 차이가 있었다( $P=0.047$ ).

## 4. 연구군의 치료 반응 및 경과

연구군 27명 모두 입원 시부터 macrolide계 항균제(mio-camycin 2명, roxithromycin 25명)로 치료를 시작하였으며

**Table 2.** Clinical Manifestations of Study Groups

| Symptoms and signs              | Pertussis (n=5) | Non-pertussis (n=22) | P-value |
|---------------------------------|-----------------|----------------------|---------|
| No fever                        | 5               | 15                   | .043*   |
| Rhinorrhea                      | 4               | 15                   | .061    |
| Vomiting                        | 1               | 9                    | .382    |
| Conjunctival injection          | 0               | 0                    |         |
| Paroxysm                        | 5               | 12                   | .040*   |
| Whooping                        | 1               | 4                    | .054    |
| Cyanosis                        | 3               | 2                    | .001*   |
| Apnea                           | 0               | 2                    | .484    |
| Cough before admission (days)†  | 8.2±3.5         | 7.2±3.8              | .448    |
| Total duration of cough (days)† | 27.2±10.6       | 12.6±5.6             | .039†   |
| RR at admission (/min)†         | 41.2±11.3       | 42.3±8.0             | .593    |
| Normal auscultation             | 4               | 6                    | .028*   |
| Normal chest radiologic finding | 5               | 10                   | .027*   |

\* $P<0.05$  by Fisher's Exact Test; † $P<0.05$  by Mann-Whitney U Test; ‡Data were expressed as mean±standard deviation  
Abbreviation : RR, respiratory rate

**Table 3.** Laboratory Data of Study Groups

| Laboratory finding                            | Pertussis (n=5) | Non-pertussis (n=22) | P-value |
|---|-----------------|----------------------|---------|
| Total white blood cell (/mm <sup>3</sup> )    | 16,646±7,503    | 10,647±3,615         | .053    |
| Segmented neutrophil (%)                      | 16.8±4.0        | 23.6±14.7            | .081    |
| Lymphocyte (%)                                | 70.0±11.0       | 61.8±14.4            | .274    |
| Absolute lymphocyte count (/mm <sup>3</sup> ) | 12,231±6,406    | 7,051±4,728          | .039*   |
| Platelet (×10 <sup>9</sup> /L)                | 569.2±204.7     | 465.7±129.0          | .626    |
| ESR (mm/hr)                                   | 2.0±0.0         | 8.9±12.4             | .054    |
| CRP (mg/dL)                                   | 0.25±0.1        | 0.9±1.4              | .046*   |

\*P<0.05 by Mann-Whitney U Test

All numeric data were expressed as mean±standard deviation

Abbreviations : ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein

백일해로 진단이 된 5명은 총 14일간 투여하였고, 비백일해 대조군은 각 예에 따라 투여기간에 차이를 두었다. 항균제 투여를 시작한 이후부터 기침이 줄어들기까지의 평균 기간은 환자군은 12일(12.2±2.5일), 대조군은 4일(4.6±1.8일)로 환자군에서 통계학적으로 의미 있게 길었다(P=0.001). 또한 백일해 환자군의 입원 전 기침 지속기간의 평균은 8.2±3.5일로 비백일해 대조군의 7.2±3.8일과 차이가 없었으나(P=0.448), 총 기침 지속기간은 환자군 27.10±10.6일로 대조군 12.6±5.6일보다 긴 기간 동안 기침이 지속되었다(P=0.039) (Table 3). 기침으로 입원한 27명의 연구군 모두 퇴원 시까지 특별한 합병증이 발생하지 않았으며, 이후 외래에서의 추적 관찰에서도 특별한 후유증이 발생한 경우는 없었다.

## 고 찰

백일해는 *Bordetella* 속(genus)의 *Bordetella pertussis*에 의한 감염으로 발생하며, 소아 감염 질환 중 전염력이 가장 강한 질환 중 하나로 면역이 없는 개체에서는 80-100%가 감염되며 특히 어린 영아와 신생아에서 심한 경과를 보인다. *Bordetella*의 인체 감염 중 *B. parapertussis*에 의한 감염은 약 5%에서 관찰되나 이 경우는 대부분 *B. pertussis*에 의한 것보다 임상경과가 경하다<sup>1, 14)</sup>.

백일해는 대부분 3-12일(평균 7일)의 잠복기를 거쳐 가벼운 상기도 감염 증상을 보이는 카타르기(1-2주), 발작적인 짧은 기침, 흡기 시 ‘흡’ 소리, 결막 충혈, 기침 시 얼굴이 붉어지거나 기침 후 구토를 동반하는 경해기(2-4주), 그리고 기침과

구토가 감소하는 회복기(1-2주)의 전형적인 3단계의 임상 경과를 6-9주간 겪게 된다<sup>1)</sup>. 미국 질병관리본부<sup>15)</sup>와 WHO<sup>16)</sup>에 따른 백일해의 임상적 진단 기준은 2주 이상의 기침과 함께 발작적 기침, 흡기 시 ‘흡’ 소리, 기침 후 구토 중 하나의 증상이 있을 때로 정의한다. 그러나 이와 같은 정의는 소아, 특히 영아 백일해의 진단 기준으로 적절치 않은데 그 이유로 심한 기침을 하는 영아는 2주가 되기 전에 대부분 병원을 방문하여 진단, 치료를 하며<sup>17)</sup>, 백일해의 전형적 증상인 흡기 시 ‘흡’ 소리는 영아의 40%에서만 관찰되고 연령이 어릴수록 더 드물기 때문이다<sup>18)</sup>. 본 연구의 대상을 1주일 이상의 기침이 있는 영아로 확대한 이유이기도 하다.

본 연구 결과에서도 백일해의 주 진단 기준에 포함되는 증상 중 백일해 환자군과 비백일해 대조군간에 차이가 있었던 임상 증상은 발작적 기침 하나뿐으로 흡기 시 ‘흡’ 소리와 기침 후 구토는 차이가 없었다. 그 외 환자군에서 차이가 있었던 증상은 열이 없는 것과 청색증을 동반하는 것이었다. 특히 백일해의 전형적 증상인 흡기 시 ‘흡’ 소리는 5명 중 1명(20%)에서만 동반되어 연구 대상의 연령이 생후 15-90일인 것과 관련하여 연령이 어릴수록 흡기 시 ‘흡’ 소리가 드물다는 사실과 일치하였다. 아울러 백일해로 확진된 5명 중 1명(20%)만이 입원 시의 첫 진단명이 백일해양 증후군인 것으로 미루어 3개월 미만의 연령에서 임상 증상만으로 백일해와 다른 질환을 감별하는 것은 쉽지 않은 것임을 알 수 있었다.

지속적이고 발작적 기침을 주 증상으로 하는 백일해는 기침의 정도에 비해 대부분 특징적인 청진 소견이 없으며, 가슴 X-선 사진에서도 양측의 폐문 주위 침윤, 부종 및 다양한 형태

의 무기폐가 관찰될 수 있지만 특별한 이상이 없거나 경한 이상만이 있는 경우가 대부분이다<sup>1)</sup>. 본 연구에서도 백일해 환자군에서 1명만이 경한 거친 청진음이 있었고 대부분은 정상적인 청진음을 보였으며, 가슴 X-선 사진에서도 모두 정상이었다. 이와 같이 지속적이고 심한 발작적 기침을 하지만 정상적인 청진음과 정상 가슴 X-선 사진을 보이는 경우는 백일해를 반드시 의심해야 한다.

카타르기 말기와 경해기 동안 전체 혈구 계산 검사에서의 백혈구 수 증가(15,000–100,000/mm<sup>3</sup>) 및 절대 림프구 증가(absolute lymphocytosis)는 백일해의 진단에 도움을 줄 수 있으나<sup>1, 14, 17)</sup>, 특히 6개월 미만의 영아에서는 특징적인 백혈구 수의 증가가 나타나지 않을 수 있다<sup>19)</sup>. 본 연구의 두 군간 평균 백혈구 수는 약한 통계학적인 차이가 있었는데( $P=0.053$ ), 이는 백일해 환자군의 숫자가 적어 초래된 것으로 생각되며, 절대 림프구 수는 환자군이 12,231±6,406/mm<sup>3</sup>, 대조군은 7,051±4,728/mm<sup>3</sup>로 명확한 차이가 있어( $P=0.039$ ), 백일해에 대한 확진 검사를 시행하는 보조적 기준으로 이용할 수 있다. 그러나 Guinto-Ocampo 등<sup>17)</sup>의 결과처럼 절대 림프구 수가 9,400/mm<sup>3</sup> 미만인 경우는 백일해가 아닐 가능성이 높다는 의견도 있으나, 본 연구의 백일해 환자군 5명 중 백혈구 수 6,510/mm<sup>3</sup>, 절대 림프구 수 3,320/mm<sup>3</sup>이었던 생후 23일 신생아에서도 확진이 된 바 절대적 기준은 아니므로, 영아에서 지속적 기침의 감별 진단으로 백일해를 적극적으로 포함시키려는 의도를 가지고 종합적 판단을 통해 백일해에 대한 확진 검사를 시행해야 한다.

여러 연구들<sup>4-7)</sup>에 의하면 DTaP백신 접종으로 백일해 발생의 대부분이 예방 가능하며, 국내의 한 연구<sup>20)</sup>에서도 백일해의 발생이 DTaP백신 접종군과 미접종군에서 각각 9.1%와 29.6%로 DTaP백신 미접종군에서 높게 조사되었다. 본 연구의 백일해 환자군 5명 중 DTaP백신을 접종한 경우는 1명으로 1차 접종만을 한 상태로, 환자군과 대조군간의 DTaP백신 접종률은 통계학적으로 의미 있는 차이가 있었다.

백일해를 진단하기 위해서는 배양검사, PCR, 혈청학적 방법, 직접 형광 항체법 등의 방법을 사용할 수 있다<sup>1, 14, 21)</sup>. 배양 검사는 가장 확실한 진단법으로 카타르기나 경해기 초기에 시행하는 경우 높은 검출율을 보이거나 적어도 7–10일간 까다

로운 조건 아래에서 배양하여야 하며(Regan-Lowe charcoal agar나 Stainer-Scholte media) 검사 전 항생제를 투여했거나 백신을 투여한 경우에는 검출률이 낮아지는 단점이 있다<sup>21, 22)</sup>. PCR의 경우 배양검사와 유사한 민감도를 보이며 특히 기침 시작 후 3–4주가 경과 되거나, 검사 전 항생제를 투여 받은 경우에는 배양검사보다 더 높은 민감도를 보인다<sup>21-23)</sup>. 미국 질병관리본부는 2주 이상의 기침이 있으면서 백일해의 전형적 증상 중 한가지가 있으면 배양검사 없이 PCR 양성만으로 확진이 가능한 것으로 정의하였다<sup>15)</sup>. 비인두 분비물을 이용한 직접 형광 항체법은 빠른 진단이 가능하나 민감도가 낮고 특이도가 일정하지 않아 숙련된 검사자가 시행해야만 믿을만한 결과를 얻을 수 있다는 제한점이 있다<sup>21)</sup>. 또한 혈청에서 pertussis toxin, filamentous hemagglutinin, agglutinin, pertactin, fimbriae-2 등의 백일해 단백(항원)에 대한 IgG를 효소면역법으로 검출하기도 한다. 그러나 이 방법은 특이도와 민감도는 높지만 신생아와 같은 어린 연령에서는 잘 검출되지 않고, 아직 표준화되지 못한 단점이 있다<sup>21-23)</sup>.

국내에서의 백일해에 대한 진단은 2007년 이전에는 국립보건연구원 결핵호흡기세균과에서, 이후는 각 지방 보건환경연구원에서 백일해에 대한 배양검사와 PCR을 시행하고 있으며, 이번 연구는 국립보건연구원에서 검사를 시행하였다. 연구 대상에 포함되었던 27명 중 5명에서 PCR양성이었으며, 이 중 3명(60%)에서 배양검사 양성이었다. 일반적으로 배양검사보다는 PCR 에서 양성인 경우가 많은데, 한 연구에 의하면 PCR 양성인 51명 중 7명(13.7%)만이 배양검사 양성으로, 백일해의 진단을 위해서는 배양검사의 예민도가 너무 낮으므로 1차 검사로 PCR을 시행하고, 배양검사는 후일 백일해 균에 대한 항균제 감수성의 경향 및 균주의 종류를 알기 위한 방법으로만 사용할 수 있다는 의견도 제시하고 있다<sup>24)</sup>.

*Bordetella*는 호흡기 상피에만 존재하는 그람 음성 구형 막대균으로 인간이 유일한 숙주로 균이 외부에서 장기간 생존할 수 없으므로 비전형적 증상이 있어 진단이 되지 않은 소아나 성인 감염자가 주 감염원의 역할을 한다<sup>21, 25)</sup>. 본 연구에서는 백일해의 가족력이 확인된 경우가 없었지만 다른 연구<sup>10, 25, 26)</sup>에 의하면 만성 기침 성인 환자의 1/5에서 백일해 감염이 확인되고 있으며, 특히 DTaP백신 접종을 완전하게 끝내지

못한 영아들에게 감염원으로 작용하여 소아의 백일해 감염을 증가시키고 있다고 한다. 이러한 이유로 외국에서는 최근에 DTaP백신의 3회 기본접종과 2회 추가접종 이외에 11-12세경의 Tdap (tetanus toxoid, diphtheria toxoid, acellular pertussis [ap]) 1회 접종을 시행하고 있으며, 국내도 도입을 바로 앞두고 있다<sup>9, 21, 26)</sup>.

결론적으로 지속적인 발작적 기침이 있는 DTaP백신 접종을 시작하지 않은 영아에서 백일해의 전형적 증상인 흡기 시 ‘흡’ 소리와 기침 후 구토가 없더라도, 열이 없고 청색증이 동반된다면 백일해의 감염 빈도가 적지 않음을 확인할 수 있었다. 또한 위의 증상들과 함께 기침은 심하나 청진소견이 나쁘지 않고 가슴 X-선 사진이 정상이면서 총 백혈구 수나 절대 림프구 수가 높은 영아의 원인 질환으로 백일해를 반드시 고려해 볼 필요가 있으며, 감별 진단의 한 항목으로 백일해를 항상 포함시키면서 이에 대한 검사를 적극적으로 시행한다면 현재보다 더 많은 백일해 환자를 진단할 수 있으리라 여겨진다.

## 요 약

**목적:** 과거에는 비교적 흔했던 백일해는 DTP백신의 사용 이후 경험하기 어려운 질환이 되었다. 이 같은 상황은 DTP백신의 높은 방어효과에 의한 것이기도 하지만 실제로는 알고 있는 것보다 많은 환자가 발생하고 있으나 확진을 위한 검사법이 용이하지 않아 생기는 현상일 수도 있다. 따라서 본 연구에서는 발작적 기침을 주증상으로 입원한 영아들에게 백일해에 대한 검사를 적극적으로 수행하여 백일해로 진단되는 비율을 얻음과 동시에, 백일해로 확진된 환자들과 비백일해 대조군의 임상양상을 비교함으로써 본 질환에 대한 보다 높은 관심을 이끌고자 하였다.

**방법:** 2006년 6월부터 11월까지 가톨릭대학교 성빈센트 병원 소아청소년과에 입원한 생후 15-90일의 영아 중 1주일 이상 기침이 지속되고, 발작적 기침이나 흡기 시 ‘흡’ 소리, 기침 후 구토가 있었던 환자 27명의 비인두 가검물로 백일해에 대한 PCR 및 배양검사를 시행하였다. 백일해에 대한 PCR 양성이나 배양검사서 균이 자란 경우를 백일해 환자군, PCR음성이면서 배양검사서 균이 자라지 않은 경우를 비백

일해 대조군으로 정의하고 두 군간의 임상양상을 비교하였다.

**결과:** 연구 대상 27명의 입원시 진단명은 세기관지염 20명, 기관지 폐렴 1명, 백일해양 증후군 6명이었다. 백일해로 확진된 5명 중 1명(20%)만이 입원 시의 진단명이 백일해양 증후군이었다. 백일해 환자군과 비백일해 대조군의 임상양상을 비교한 결과 환자군에서 의미 있게 높은 빈도를 보였던 것은 무발열( $P=0.043$ ), 발작적 기침( $P=0.040$ ), 청색증( $P=0.001$ ), DTaP백신 미접종( $P=0.003$ ), 정상 청진소견( $P=0.028$ ), 가슴 X-선 사진의 정상소견( $P=0.027$ ), 절대 림프구 수( $P=0.039$ ), 낮은 CRP 수치( $P=0.046$ )이었으며, 총 기침기간은 백일해 환자군에서 비백일해 대조군에 비해 길었다 ( $27.2 \pm 10.6$  vs.  $12.6 \pm 5.6$ 일,  $P=0.039$ ).

**결론:** 백일해로 확진된 영아의 일부만이 입원 시의 진단명이 백일해양 증후군이었다. 따라서 전형적인 백일해 증상이 있는 경우는 물론, 열이 없이 1주일 이상 발작적 기침이 지속되거나 청색증이 동반되는 DTaP 백신 접종력이 없는 영아들에서는 백일해의 가능성을 반드시 염두에 두어 이에 대한 적극적인 검사를 고려해야 하겠다.

## References

- 1) Cherry JD, Heininger U. Pertussis and other Bordetella infections. In : Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, editors. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 6th ed. Philadelphia : Saunders Co, 2009:1683-706.
- 2) Department of Vaccines and Biologicals, World Health Organization. WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva : WHO, 2003:28-30.
- 3) Division of Tuberculosis and Bacterial Respiratory Infections, Korea National Health Institute. The report of a survey for pertussis infection status in Korea. Seoul : Korea National Health Institute, 2007:95-110.
- 4) Miller E. Overview of recent clinical trials of acellular pertussis vaccine. Biologicals 1999;27:79-86.
- 5) Liese JG, Meschievitz CK, Harzer E, Froeschle J, Hosbach P, Hoppe JE, et al. Efficacy of two-component acellular pertussis vaccine in infants. Pediatr Infect Dis J 1997; 16:1038-44.
- 6) de Carvalho AP, Pereira EM. Acellular pertussis vaccine

- for adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82 Suppl 3:S15-24.
- 7) Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet* 1997;350:1569-77.
  - 8) Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24 Suppl 5:S10-8.
  - 9) Cherry JD. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:361-2.
  - 10) Senzilet LD, Halperin SA, Spika JS, Alagaratnam M, Morris A, Smith B, et al. Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. *Clin Infect Dis* 2001;32:1691-7.
  - 11) Hoppe JE. Bordetella. In : Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover RH, editors. *Manual of clinical microbiology*. 7th ed. Washington, D.C. : American Society for Microbiology, 1999:614-24.
  - 12) Regan J, Lowe F. Enrichment medium for the isolation of Bordetella. *J Clin Microbiol* 1977;6:303-9.
  - 13) Nelson S, Matlow A, McDowell C, Roscoe M, Karmali M, Penn L, et al. Detection of *Bordetella pertussis* in clinical specimens by PCR and a microtiter plate-based DNA hybridization assay. *J Clin Microbiol* 1997;35:117-20.
  - 14) Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other Bordetella subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:326-82.
  - 15) Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis outbreak-Vermont, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:822-6.
  - 16) Department of Vaccine and Biologicals, World Health Organization. Pertussis surveillance: a global meeting Geneva, 16-18 October 2000. Geneva : WHO, 2001: 28-30.
  - 17) Guinto-Ocampo H, Bennett JE, Attia MW. Predicting pertussis in infants. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:16-20.
  - 18) Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, Bisgard KM, Tate JE, Murphy TV. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. *JAMA* 2003;290:2968-75.
  - 19) Brooksaler F, Nelson JD. Pertussis: a reappraisal and report of 190 confirmed cases. *Am J Dis Child* 1967;114:389-96.
  - 20) Yoo S, Ahn KO, Park EH, Cho HS, Park CY, Lee HR. Epidemiologic and clinical features of pertussis in children. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:603-8.
  - 21) Munoz FM. Pertussis in infants, children, and adolescents: diagnosis, treatment, and prevention. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006;17:14-9.
  - 22) Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heining U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24 Suppl 5:S25-34.
  - 23) Riffelmann M, Wirsing von König CH, Caro V, Guiso N. Pertussis PCR Consensus Group. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of Bordetella infections. *J Clin Microbiol* 2005;43:4925-9.
  - 24) Loeffelholz MJ, Thompson CJ, Long KS, Gilchrist MJ. Comparison of PCR, culture, and direct fluorescent-antibody testing for detection of *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol* 1999;37:2872-6.
  - 25) Rosenthal S, Strebel P, Cassidy P, Sanden G, Brusuelas K, Wharton M. Pertussis infection among adults during the 1993 outbreak in Chicago. *J Infect Dis* 1995;171:1650-2.
  - 26) De Serres G, Shadmani R, Duval B, Boulianne N, Déry P, Douville Fradet M, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis* 2000;182:174-9.