

2017~2019년 국내 일본뇌염 실험실 검사 현황

질병관리본부 감염병분석센터 바이러스분석과 이은주, 이혁진, 임아람, 최우영, 한명국*

*교신저자 : mghan@korea.kr, 043-719-8190

초 록

일본뇌염은 모기를 매개로 전파되는 인수공통감염병으로, 주로 바이러스성 뇌염을 보이며 대부분 아시아 지역에서 발생한다. 일본뇌염바이러스는 플라비바이러스과(family *Flaviviridae*) 플라비바이러스속(genus *Flavivirus*)에 속하는 RNA 바이러스이며, 주로 집모기속(genus *Culex*) 모기를 매개로 전파된다. 일본뇌염 실험실 검사는 유전자 검출검사[실시간 중합효소연쇄반응법(Real-time RT-PCR), 중합효소연쇄반응법(RT-PCR) 등], 항체 검출검사[효소면역측정법(ELISA), 간접면역형광항체법(IFA), 플라크감소중화시험법(PRNT) 등], 배양검사가 수행되고 있다. 2017년부터 일본뇌염 환자가 매년 2배씩 증가하여 2019년까지 3년 동안 국내에서 총 60명의 환자가 발생하였고, 이 중 사망환자는 9명(치명률 15%)이다. 일본뇌염 환자는 주로 여름부터 가을(8월~10월)에 증가하는 양상을 보였으며 대부분이 서울, 경기도 지역의 대도시에서 환자가 많이 발생하였고, 50대 이상 연령대가 전체 환자의 대부분을 차지하였다. 이 글에서는 최근 3년 동안 국내의 일본뇌염 실험실 검사 및 환자 현황을 보고하고자 한다.

주요 검색어 : 일본뇌염, 일본뇌염 바이러스, 바이러스 분리

들어가는 말

일본뇌염(Japanese encephalitis)은 일본뇌염바이러스(Japanese encephalitis virus)에 의해 발병하는 인수공통 감염병으로, 바이러스성 뇌염 증상을 보이며 대부분 아시아 지역에서 발생한다[1,2]. 일본뇌염바이러스는 플라비바이러스과(family *Flaviviridae*) 플라비바이러스속(genus *Flavivirus*)에 속하는 RNA 바이러스이며, 주로 집모기속(genus *Culex*) 모기를 매개로 전파된다. 돼지나 물새가 일본뇌염바이러스의 주요 증폭 숙주로 알려져 있으며 매개체인 모기가 그 피를 흡혈하고 다시 우연숙주인 사람의 피를 흡혈할 때 바이러스가 인체에 침입하여 감염된다[3]. 아시아 지역에서는 매년 68,000건이 보고되고 있으며, 약 30%의 치명률을 보인다. 일본뇌염 환자는 모기의 활동이 왕성한 여름부터 가을(8월~11월)동안 주로 발생하며, 인체 감염의 대부분은 무증상이나 200~250명 중 1명 정도에서 증상이 나타난다. 약 7~14일의 잠복기를 거쳐 고열(39~40°C), 두통, 의식장애, 경련,

의식 소실 등의 증상을 보인다. 증상이 심한 경우 뇌, 수막, 척수를 포함하여 중추신경계 전반에 걸쳐 병변이 나타날 수 있으며 마비 및 운동 장애와 같은 신경 증상이 나타나고 회복되어도 약 30%의 환자는 신경계성 합병증을 겪는다[1-3].

우리나라에서는 1985년부터 소아를 대상으로 국가예방접종 사업에 일본뇌염 예방접종을 도입하면서 일본뇌염 환자 발생이 감소하였고, 2001년부터 2009년까지는 10명 이내로 환자가 발생하였다. 하지만 2010년에 국내 일본뇌염 환자는 26명으로 증가하였고 2015년에는 40명이 보고되었으며, 최근 10년(2010~2019년) 동안 총 217명이 발생되었다. 이 글에서는 2017년부터 2019년까지 최근 3년 동안 일본뇌염 실험실 검사 및 환자 발생을 살펴보고자 한다.

몸 말

1. 일본뇌염 실험실 검사 체계

국내 일본뇌염 의심 환자에 대한 실험실 검사를 위하여 유전자 검출검사[실시간 중합효소연쇄반응법(Real-time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, rRT-PCR)], 항체 검출검사[효소면역측정법(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA); 간접면역형광항체법(Indirect Immunofluorescence Assay, IFA); 플라크감소중화시험법(Plaque Reduction Neutralization Test, PRNT)], 그리고 배양검사를 수행하고 있다. 검체 채취일이 발병일로부터 5일 이내인 경우 유전자 검출검사와 항체 검출검사를

동시에 수행하고, 검체 채취일이 발병일로부터 5일 이후인 경우 항체 검출검사를 수행한다. 급성기 혈청의 항체 검출검사에서 IgM 양성 결과가 나오면 추정진단으로, 회복기 혈청을 요청하여 두 검체 간 간접면역형광항체법(IFA) 또는 플라크감소중화시험법(PRNT)으로 항체가 상승 여부를 확인한다[5]. 국내 일본뇌염 진단기준은 '2020년 예방접종 대상 감염병 관리 지침'에 따라 일본뇌염에 합당한 임상적 특징을 나타내면서, 검체(혈청, 뇌척수액 등)에서 바이러스 분리 또는 특이 유전자 검출, 회복기 혈청의 항체가 급성기에 비하여 4배 이상 증가 확인, ELISA를 이용하여 특이 IgM 항체 검출 및 그 외 시험법(IFA 및/또는 PRNT)으로 양성인 경우 일본뇌염 확진자로 판정하고 있다. 2018년 1월부터 17개 전국 시·도 보건환경연구원으로 일본뇌염 실험실 검사법(유전자 검출검사 및 항체 검출검사)이

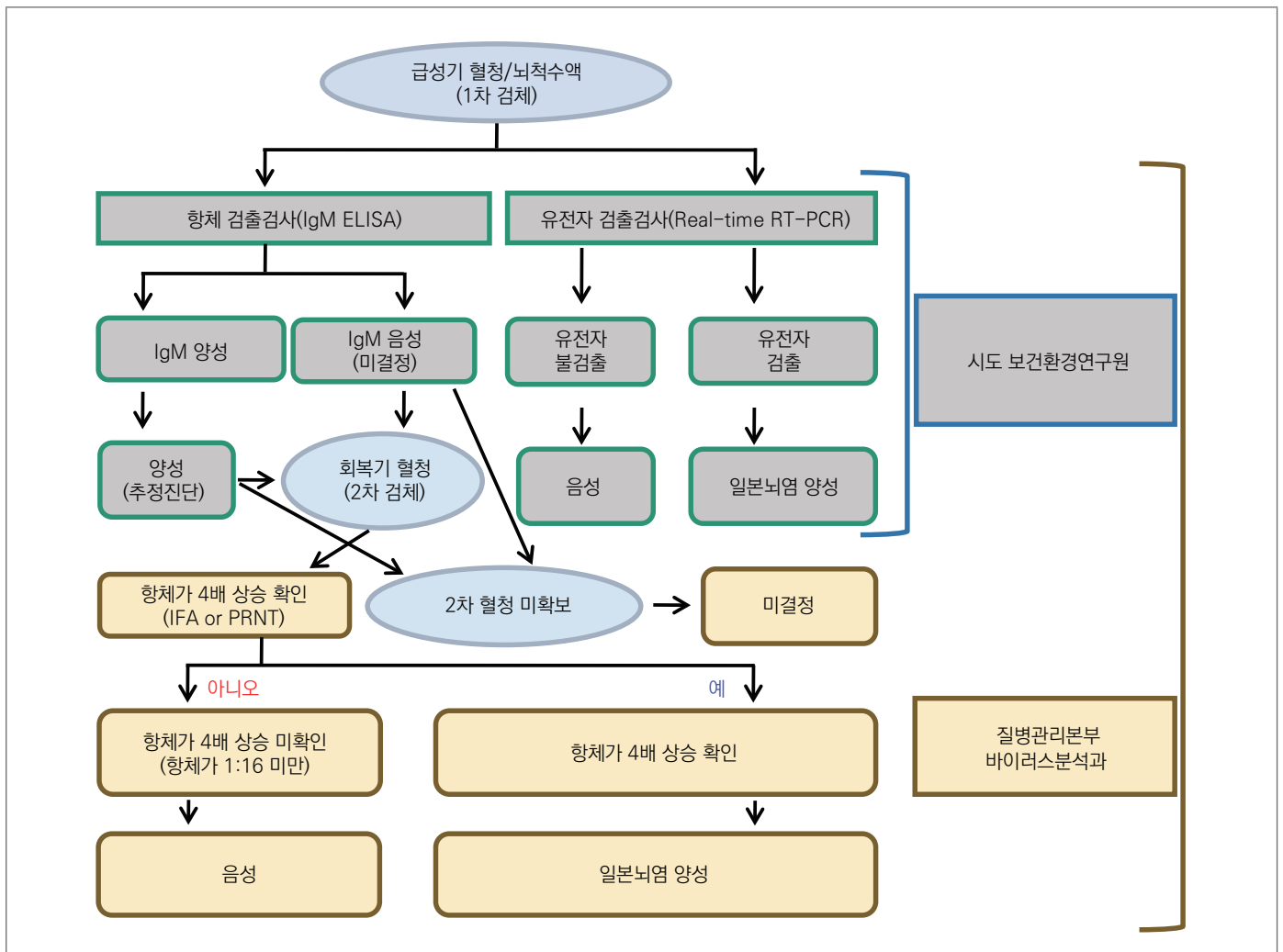


그림 1. 일본뇌염 실험실 검사 절차흐름도

기술 이전되어 지자체에서 실험실 검사가 이루어지고 있으며, 질병관리본부 바이러스분석과에서 추가 실험실 검사 및 분석 등을 수행하고 있다(그림 1).

2. 일본뇌염 실험실 검사 및 환자 현황

2017년부터 2019년까지 일본뇌염 실험실 검사는 혈청과

뇌척수액을 합쳐 전국적으로 총 2,646건이 의뢰되었고, 이 중에서 60명이 일본뇌염 환자로 확인되었다. 연도별 일본뇌염 환자 발생은 2017년 9명, 2018년 17명, 2019년 34명으로 환자 발생이 매년 거의 두 배씩 증가하였다.

일본뇌염 환자의 첫 발생시기는 점점 빨라지고 있으며(2017.8.16/2018.8.7./2019.7월 말) 가장 더운 8월에는 전국에서 산발적으로 환자가 발생하였고, 9월, 10월 동안 대부분의 환자가 발생하였다.

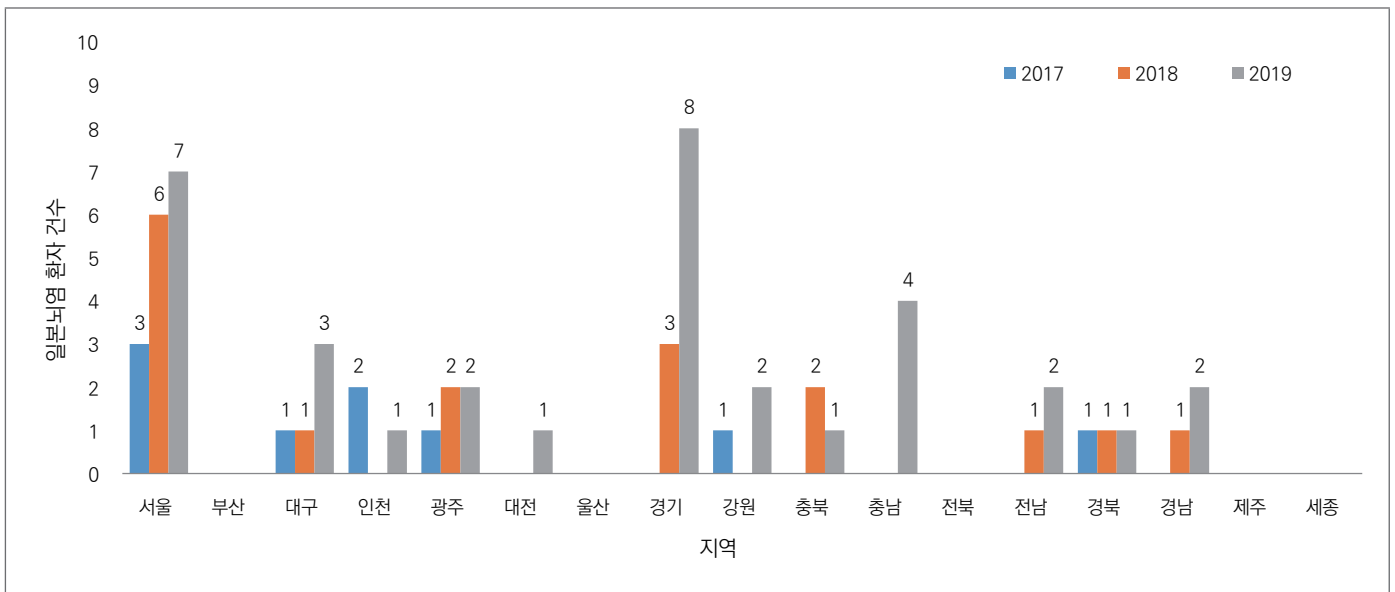


그림 2. 2017~2019년 지역별 환자 발생 현황

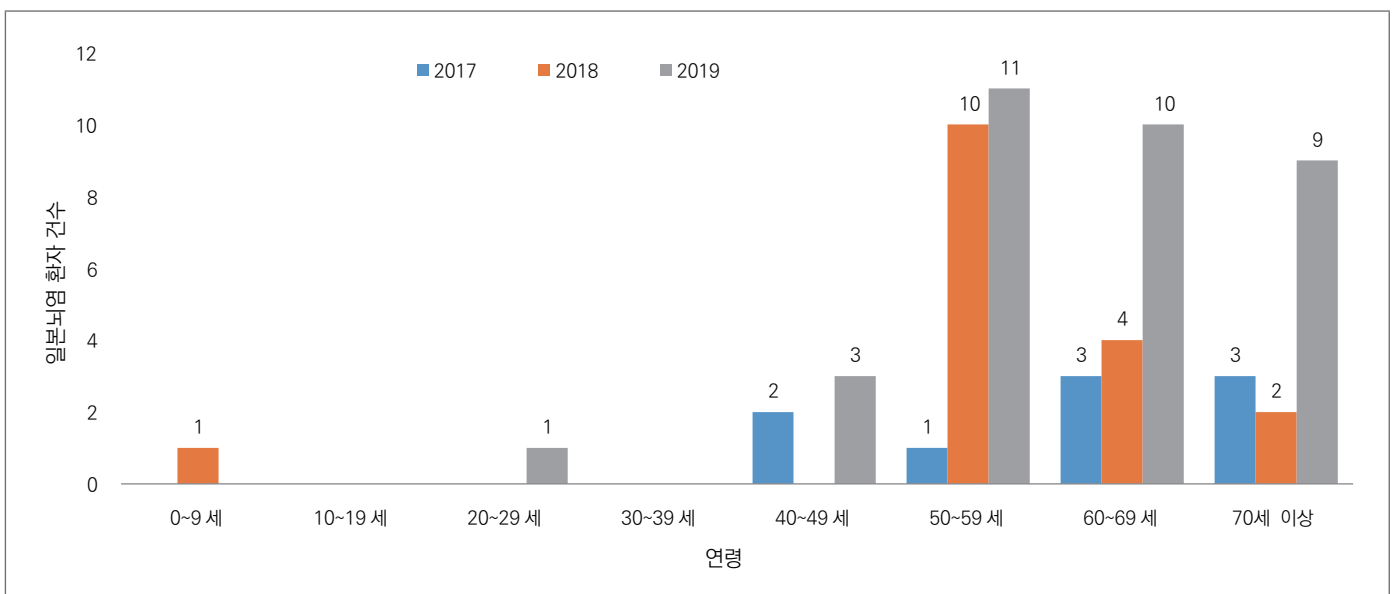


그림 3. 2017~2019년 연령별 환자 발생 현황

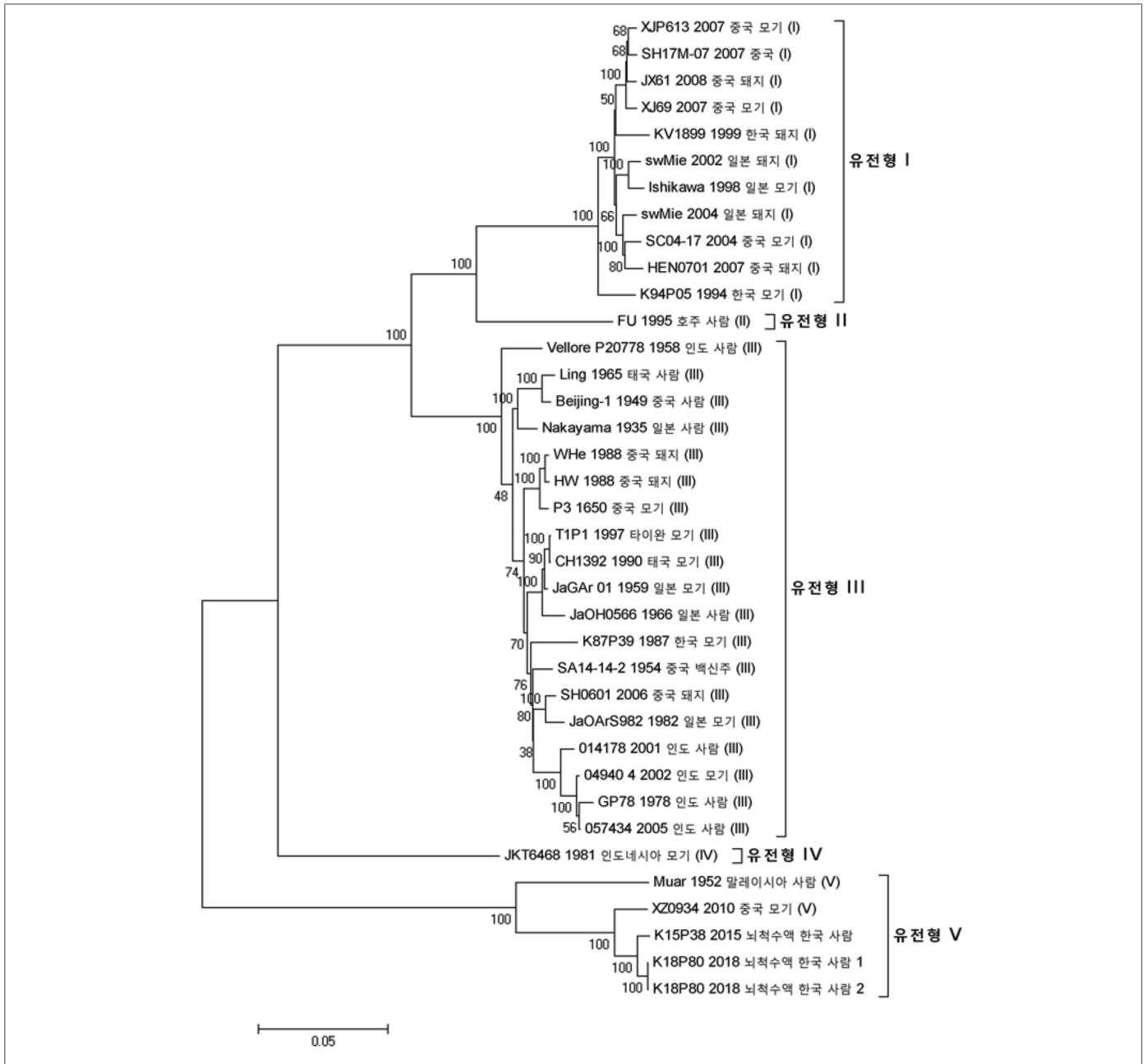


그림 4. 일본뇌염바이러스 염기서열(246bp) 분석

2017년부터 2019년까지 환자 거주지 기준으로 환자 발생 양상을 살펴보면 서울특별시 16명, 대구광역시 5명, 인천광역시 3명, 광주광역시 5명, 대전광역시 1명, 경기도 11명, 강원도 3명, 충청북도 3명, 충청남도 4명, 전라남도 3명, 경상북도 3명, 경상남도 3명이었다. 서울특별시에서 환자 발생이 가장 많았으며, 그 다음이 경기도로 주로 수도권 대도시에서 많이 발생하고 있음을 볼 수 있다(그림 2). 또한 2017년 이전 환자 발생 양상과 비교하였을 때, 울산광역시와

전라북도 지역에서 여전히 환자 발생이 없었으며, 부산광역시에서는 이전에는 환자발생이 있었지만 최근 3년 동안은 발생이 보고되지 않았다.

2017년부터 2019년까지 월별 발생은 1월 1명, 7월 1명, 8월 8명, 9월 28명, 10월 19명, 11월 2명, 12월 1명으로 9월에 환자발생이 가장 많았다. 환자 성별은 남자가 29명, 여자가 31명이었으며, 환자의 연령별 분포를 보면 50대 22명, 60대 17명, 70대 14명, 40대 5명,

20대 1명, 1세 미만 1명 순으로 나타났으며, 50대 이상이 전체 환자의 88% 이상을 차지하였다(그림 3).

3. 세포배양에 의한 일본뇌염바이러스 분리

일본뇌염바이러스는 혈중에서 검출될 수 있는 기간이 짧으므로 사람 검체에서 바이러스 유전자가 검출되는 사례가 매우 드물다. 따라서 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 일본뇌염 실험실 검사를 주로 항체 검출검사를 통해 확인할 것을 권고하고 있다[6]. 우리나라에서는 1951년 이전 사람 검체(뇌조직)로부터 유전형 II형과 유전형 III형의 일본뇌염바이러스가 분리 보고되었다[7]. 이 후 2015년 일본뇌염 의심환자의 뇌척수액에서 일본뇌염바이러스 유전형 V형이 처음으로 분리되었다[8]. 그리고 2018년 일본뇌염 환자의 뇌척수액에서 일본뇌염바이러스 유전형 V형이 검출되었고, 그 중 1명의 뇌척수액에서 바이러스가 분리되었다(그림 4).

맺는 말

2018년부터 일본뇌염에 대한 실험실 검사법(유전자 검출검사 및 항체 검출검사)이 17개 전국 시·도 보건환경연구원으로 기술 이전되어 전국에서 실험실 검사가 이루어지고 있으며, 추가적인 실험실 검사 및 분석 등은 질병관리본부 바이러스분석과에서 수행하고 있다. 2015년 1건, 2018년 2건의 일본뇌염바이러스 유전자 검출 사례도 있었지만, 대부분은 급성기와 회복기 혈청 간의 항체 역가의 상승을 확인하여 일본뇌염을 판정한다. 따라서 일본뇌염 확인진단을 위하여 일본뇌염 의심환자로부터 조기에 적절한 검체를 채취하는 것이 중요하며, 항체 역가 상승을 확인하기 위한 추가 검체 확보가 실험실 검사에서 매우 중요하다.

최근 3년 동안 일본뇌염 환자 발생 현황을 보면 다시 증가하는 양상을 보이고 있으며 전국 대부분 지역에서 발생하고 있음을 알 수 있다. 또한 국내 일본뇌염 환자 연령대가 50대 이상이 대부분임을

볼 때 고위험 연령층에 일본뇌염 백신을 도입한 중국 사례 등을 참고하여 50대 이상 성인에 일본뇌염 예방접종 등의 검토도 필요할 것이다.

2017년부터 2019년까지 일본뇌염 환자들의 첫 발병일이 빨라지고 있으며, 2020년에는 일본뇌염 주의보 발령도 작년에 비해 2주 정도 빨라져 일본뇌염 환자 발생이 더 빨라질 것으로 예상된다. 이에 일본뇌염 예방을 위해서는 예방접종과 모기에 물리지 않도록 하는 것이 최선의 방법이다.

또한 국내 환자에서 일본뇌염바이러스 유전형 V형이 확인되어 유전형 V형에 대한 일본뇌염 환자 발생이 어떤 영향을 미치는지와 관련하여 국내 일본뇌염 환자의 혈청에서 유전형별 중화항체 교차반응에 대한 연구 등을 수행하고 있다.

① 이전에 알려진 내용은?

2010년 이후 환자 발생이 증가하고 있으며, 과거 우리나라에서 채집된 모기에서 유전형 I형과 III형이 검출되었으나 2010년 이후 모기로부터 유전형 V형이 검출되고 있다. 2015년 일본뇌염 환자의 뇌척수액에서 일본뇌염바이러스 유전형 V형이 처음으로 확인되었다.

② 새로이 알게 된 내용은?

2017년부터 일본뇌염 첫 환자 발병일이 빨라지고 있으며, 일본뇌염 환자 발생은 2017년부터 2019년까지 약 두 배씩 증가하고 있다.

③ 시사점은?

일본뇌염은 50대 이상의 연령층에서 대부분 발생하고 있으므로, 어린 아이들뿐 아니라 특별히 중장년층에도 일본뇌염 예방수칙 준수가 필요할 것으로 본다.

국내에서 확인한 일본뇌염바이러스 유전형 I, III형 이외에 유전형 V형이 국내 일본뇌염 환자 발생에 미치는 영향을 파악하는 것이 필요하다.

참고문헌

1. Zheng Y, Li M, Wang H, Liang. Japanese encephalitis and Japanese encephalitis virus in mainland China. *Reviews in Medical Virology*. 2012 Sep;22(5):301–22.
2. Sohn YM. Japanese encephalitis Immunization in south Korea: Past, Present, and Future. *Emerg Infect Dis*. 2000;6(1):17–24.
3. Endy TP, Nisalak A. Japanese encephalitis virus: ecology and epidemiology. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2002;267:11–48.
4. 정채원, 양태언, 홍정익. 2016. 2011–2015년 국내 일본뇌염 환자의 역학적 특성. *주간 건강과 질병*; 9(12):211–216.
5. Ju YR and Jeong YE. Manual for laboratory diagnosis of *Flavivirus* infection. Korea Centers for Disease Control and Prevention. 2009.
6. Solomon T, Thao TT, Lewthaithe P, Ooi MH, Kneen R, Dung NM, White N. A cohort study to assess the new WHO Japanese encephalitis surveillance standards. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008 Mar;86(3):178–186.
7. Schuh AJ, Li L, Tesh RB, Innis BL, Barrett AD. Genetic characterization of early isolates of Japanese encephalitis virus: genotype II has been circulating since at least 1951. *J Gen Virol*. 2010;91:95–102.
8. Woo JH, Jeong YE, Jo JE, Shim SM, Ryou J, Kim KC, Lee WJ, Lee JY. Genetic Characterization of Japanese Encephalitis Virus Genotype 5 Isolated from Patient, South Korea, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:1002–1006.

Abstract

Laboratory-based diagnosis of Japanese encephalitis in Korea, 2017-2019

Lee Eunju, Lee Hyeokjin, Lim Aram, Choi Wooyoung, Han Myung-Guk
Division of Viral Diseases, Center for Laboratory Control of Infectious Diseases, KCDC

Japanese encephalitis virus (JEV), a mosquito-borne zoonotic pathogen, is one of the major causes of viral encephalitis. JEV is divided into five genotypes (genotype I, II, III, IV, V), based on the nucleotide sequence of the envelope gene. Three genotypes (I, III, V) of JEV were confirmed in Korea. Japanese encephalitis (JE) laboratory tests include real-time RT-PCR polymerase chain reaction assay (RT-PCR), antibody detection tests such as enzyme immunoassay (IgM ELISA), indirect immunofluorescence assay (IFA), plaque reduction neutralization test (PRNT), and virus isolation in cell culture in serum and cerebrospinal fluid tests. The aim of this study was to report on the status of JE in Korea from 2017 to 2019. Findings indicated that from 2017, the number of JE cases doubled every year, and by 2019, a total of 60 cases had occurred, of which 9 had died of JE. Findings also indicated that most cases occurred in Seoul, a large metropolitan city, and Gyeonggi, a large province, and that the majority of the cases were 50 years of age or older. This study also confirmed that JEV cases have typically occurred in September-October in Korea.

Keywords : Japanese encephalitis, Japanese encephalitis virus, genotype V, virus isolation

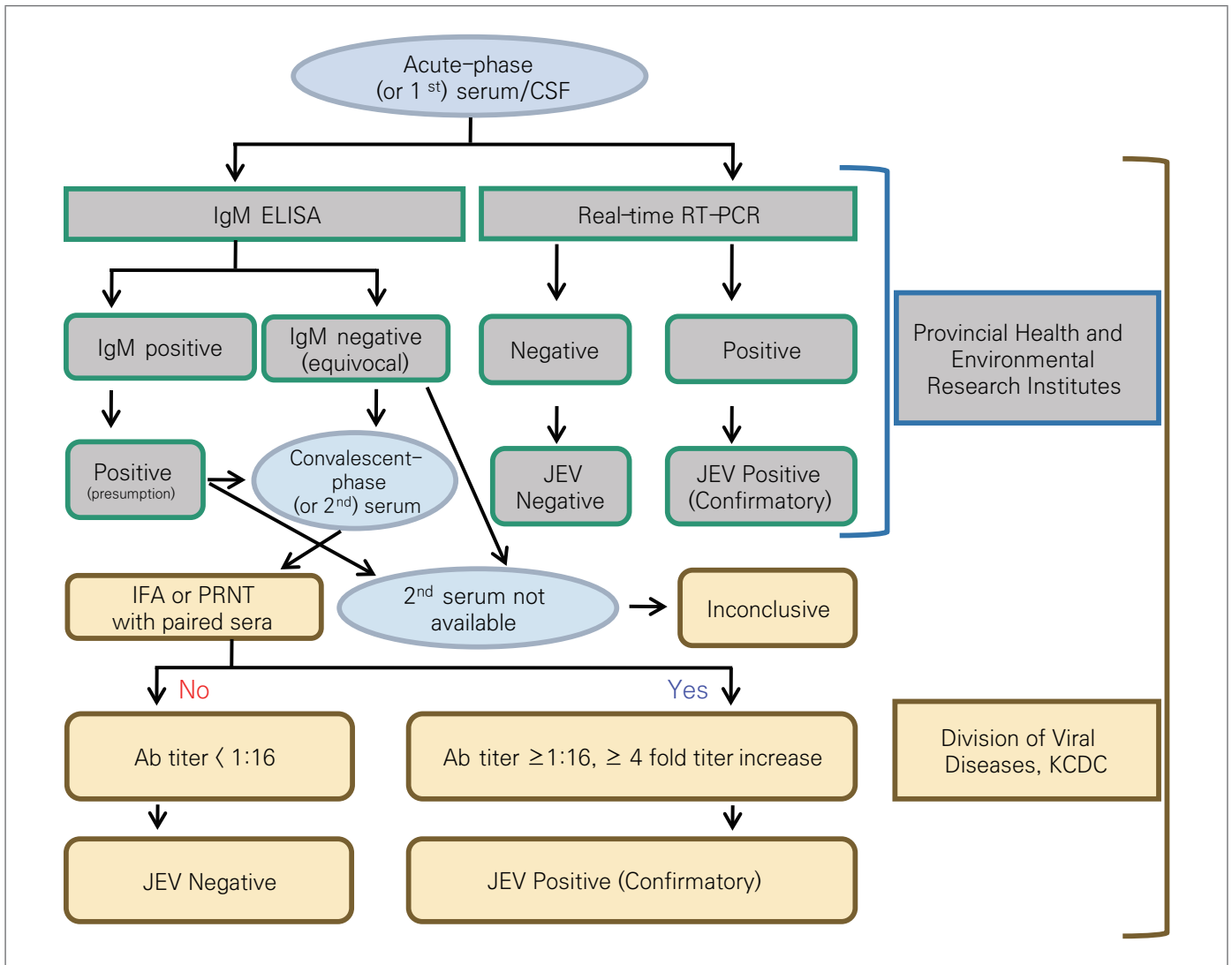


Figure 1. Flowchart for Japanese encephalitis laboratory testing

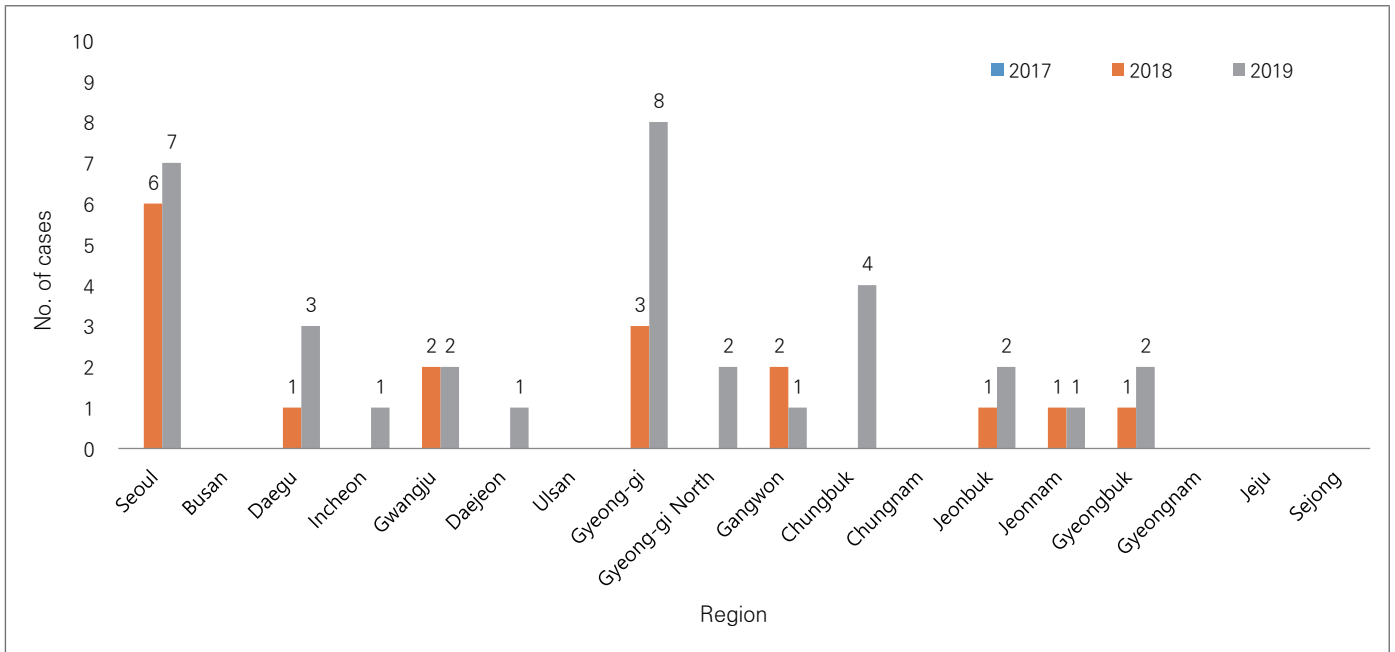


Figure 2. Regional distribution of Japanese encephalitis (JE) cases in Korea, 2017–2019

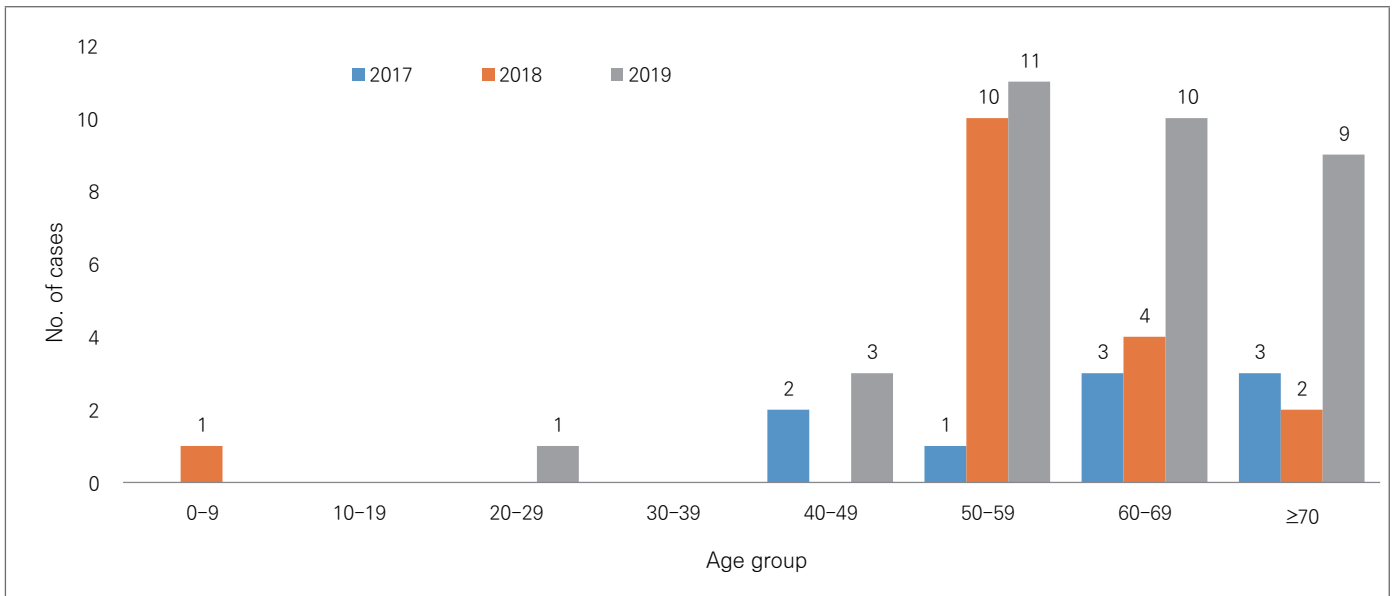


Figure 3. Age distribution of Japanese encephalitis (JE) cases in Korea, 2017–2019

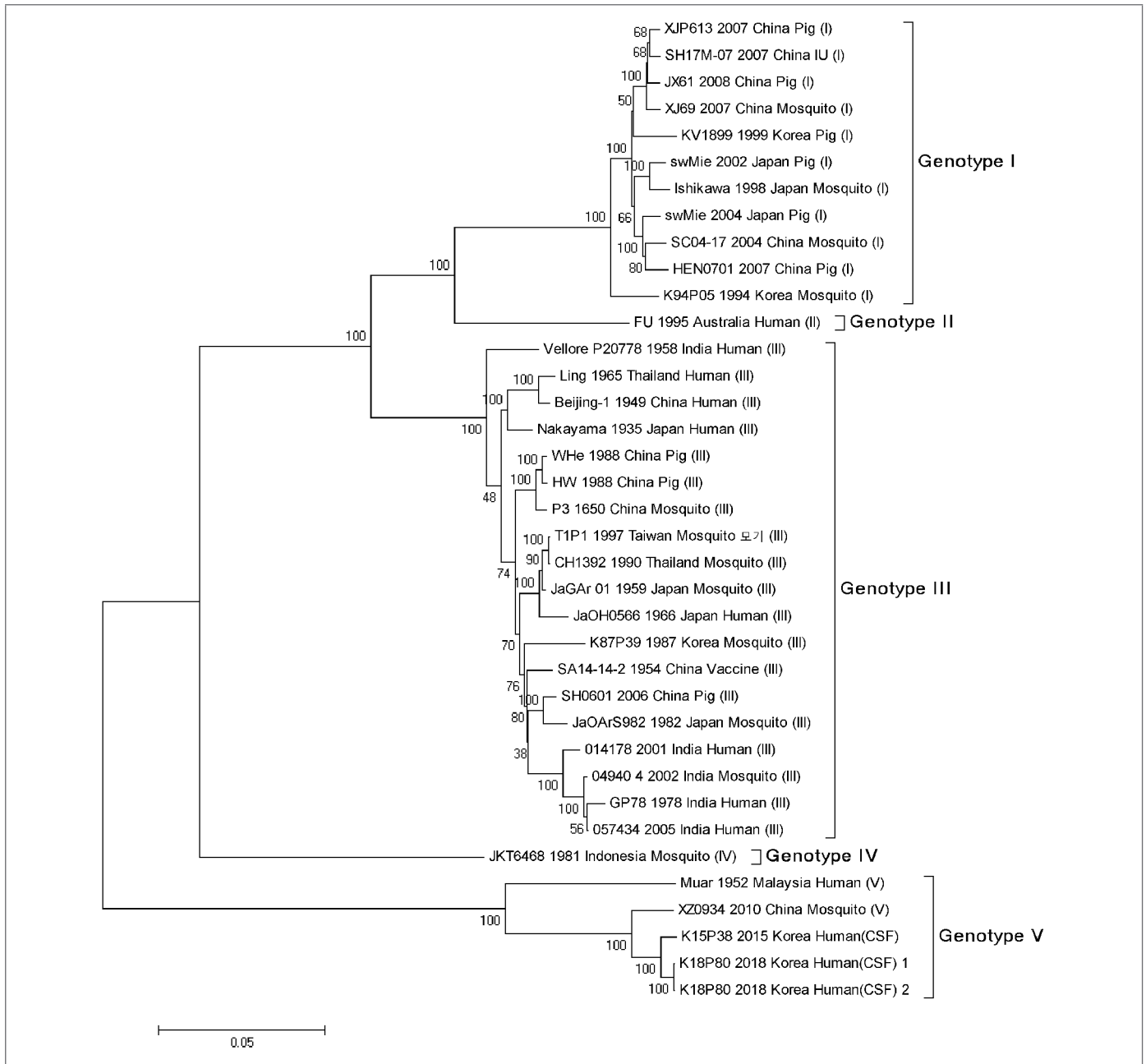


Figure 4. Phylogenetic analysis of Korean Japanese encephalitis (JE) strains isolated from 2017 to 2019 and other Japanese encephalitis (JE) strains based on the nucleotide sequences (246bp) using the maximum likelihood (ML) method and the Kimura 2-parameter model

* Numbers on branches indicate bootstrap percentages based on 1,000 replications, and the scale bar indicates nucleotide substitutions per site.