

# 원인불명감염병 실험실 검사분석 체계 개발

질병관리청 감염병진단분석국 신종병원체분석과 장준형, 김일환, 김은진  
 질병관리청 경남권 질병대응센터 강병학  
 질병관리청 감염병진단분석국 고위험병원체분석과 이기은\*

\*교신저자 : gerhie@korea.kr, 043-719-8270

## 초 록

최근 기후변화, 환경변화, 국제교류 증가 등으로 인한 원인불명 감염증이 지속적으로 출현하고 있으며, 전 세계적으로 신종감염병이 급속하게 증가하고 있다. 질병관리청에서는 국내외 원인불명감염병의 발병에 대비하기 위해 원인불명 질병 집단감염 대응지침을 마련하였고, 원인병원체 확인검사를 위한 원인불명감염병 검사분석 TF[Laboratory Analysis Task Force (LATF) for Unknown Disease Outbreak (UDO)]를 운영하였다. TF는 원인불명감염병을 다섯 가지 증후군(호흡기, 출혈열, 발진, 신경, 설사)으로 분류한 후, 각각에 대한 실험실검사 알고리즘과 배제검사 패널을 개발하였다. 또한 원인불명 호흡기감염병 발생을 대비한 실험실 대응 도상훈련을 실시하였으며, 본 검사 체계와 훈련을 통해 코로나19가 원인불명 폐렴으로 국내에 유입된 초기 단계에 적절하게 대응할 수 있었다. 결론적으로 원인불명감염병의 새로운 발생에 대비하여 지속적인 검사분석 체계 개선과 보완이 필요할 것으로 사료된다.

**주요 검색어 :** 원인불명감염병, 호흡기증후군, 실험실 검사 알고리즘, 배제검사 패널, 도상훈련

## 들어가는 말

최근 국내외의 원인불명 신종감염병의 출현으로 국가 보건 및 국민의 안위가 위협되는 문제가 심각하게 발생하고 있는 추세이다. 원인불명 신종감염병의 증가 원인으로는 활발한 국제 교류 및 해외 유동 인구수 변화, 기후변화, 항생제가 남용되는 농업 구조, 환경오염 등 다양하게 분포되어 있다. 현재까지 백신, 항생제 등의 개발을 통해 기존 감염병의 상당부분을 제어해 왔지만 다양한 요인으로 원인불명 신종감염병은 지속적으로 발생할 것으로 예상된다.

현재까지 신종감염병의 대표적인 원인병원체로 호흡기 감염을 주로 일으키는 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스(Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus, SARS-CoV, 2002~2003)[1], 신종인플루엔자 A 바이러스(H1N1 A,

2008~2009)[2] 그리고 중동호흡기증후군 코로나바이러스(Middle East Respiratory Syndrome coronavirus, MERS-CoV, 2012)[3] 등이 있다. 특히 최근 전 세계적으로 코로나19 바이러스(SARS-CoV-2, 2019~)가 퍼지며 심각한 문제가 되고 있다. 이외에 원인불명 감염병으로 인해 문제가 된 사례는 독일의 장출혈성 대장균 식중독 발생사태(2011), 국내 원인불명 폐질환 발생 사태(2011) 등이 있다.

원인불명감염병은 최초 발생 시에 원인을 알 수 없는 경우가 대부분이기 때문에 초동대응을 더 어렵게 하는 문제가 있다. 원인불명감염병에 대응하기 위해서는 신속한 역학조사, 원인병원체 검출, 감염원 확인 및 확산 방지를 위한 기술적 역량강화, 실험실 대응전략 체계 구축 등이 필요하다. 이와 관련하여 해외의 원인불명감염병 진단시스템 구축 사례의 경우, 독일의 RKI(Robert Koch Institute)연구소가 총 6개 부서로 조직화되어 있는 ZBS(Zentrum for Biologische Gefahren und

Spezielle Pathogens)센터를 운영하여 원인불명병원체를 신속하게 규명하고 있으며[4], 미국 질병관리본부는 DHCPP(Division of High-Consequence Pathogens and Pathology)에서 그 역할을 맡고 있다[5]. 국내의 경우 질병관리청에서 원인불명 호흡기질환 대응지침(2017)[6]과 원인불명 질병 집단감염 대응지침(2019)[7]을 마련하여 원인불명감염병에 대한 대비 및 대응을 하고 있다. 또한 질병관리청에서는 원인불명감염병 발생 시 신속하고 정확한 검사를 통해 그 원인병원체를 규명하고자, 2018년부터 원인불명감염병 검사분석 TF[Laboratory Analysis Task Force (LATF) for Unknown Disease Outbreak (UDO)]를 구성하여 현재까지 운영하고 있다. TF는 원인불명감염병 실험실 검사분석의 체계화를 위한 증후군별 실험실 검사 알고리즘 개발, 배제검사 대상 감염병 선정 및 원인병원체 확인을 위한 최적화된 유전자검사법 개발, 세포배양법, 염기서열분석법 등을 구축하고 있다.

이 글에서는 TF에서 원인불명감염병 발생 대응을 위해 수행하고 있는 실험실 검사 알고리즘 구축, 증후군별 배제진단 패널 개발 및 원인불명감염병 실험실대응 도상훈련을 소개하고자 한다.

## 몸 말

### 원인불명감염병 실험실 검사 알고리즘 및 배제검사 패널 개발

질병관리청의 TF는 원인불명감염병 발생으로 인한 국가적 재난상황과 극심한 사회혼란에 대비하고자, 신속한 원인병원체 확인·분석을 위한 실험실 검사분석 체계 및 인프라를 구축하고 있다. TF는 원인불명감염병 검사분석 체계 마련을 위해 5가지 증후군(호흡기, 출혈열, 발진, 신경, 설사)으로 분류하였고, 각 증후군별 실험실 검사 알고리즘과 각 증후군에 따른 원인병원체를 세균, 바이러스, 진균 등 세부적으로 구분한 배제검사 패널을 개발하고 있다.

원인불명감염병 실험실 검사 알고리즘은 질병관리청에서

수행하는 실험실 검사분석 과정을 중심으로 일련의 단계가 체계적으로 진행되도록 구성하였다. 의료기관에서 감염성질환에 따른 기본검사, 검체 채취를 통하여 실험실 검사를 의뢰하면, 질병관리청은 의뢰된 검체를 알고리즘에 제시된 실험실 검사분석 체계를 통해 감염병의 원인을 증명한다(그림 1). 증후군별 알고리즘에 포함되어 있는 각각의 배제 검사 패널 목록은 법정 감염병이 포함된 바이러스, 세균, 진균 등 임상적으로 진단이 쉽고 빈번하게 발생하는 감염병을 검사 우선 순위로 선정하여 목록화되어 있다.

검체가 접수되면 일부 검체를 보관한 후 실험실 검사를 진행하게 된다. 접수된 검체는 배제검사 패널을 참조하여 검체의 유전자 검사 등을 수행하게 되며, 동시에 배양 실험을 한다. 유전자 검사, 배양 등에서 원인병원체가 확인되면 확인검사(혈청검사, 염기서열분석 등)를 통하여 최종 확인한다. 반면 원인 병원체 확인이 불가할 경우 동물시험, 통합유전자분석 등을 수행하게 되며, 이에 따른 결과를 자문단 검토를 통하여 추가시험 여부를 결정하여 최종 확인한다.

현재 구축 중인 원인불명감염병 실험실 검사 알고리즘 및 배제검사 패널은 감염병전문가, 진단분석전문가 등과 자문회의 및 논의를 통해 보완 및 개선 중에 있다.

### 원인불명감염병 실험실대응 도상훈련 및 호흡기증후군 실험실 검사 알고리즘 적용 사례

도상훈련이란 재난이 발생하는 가상의 상황에 대한 재난의 종류별 대응과 대처 방안 강구, 담당업무 숙지 등 실제 상황에서 즉각적이고 효율적인 대응을 위해 현장 동원 없이 추진하는 훈련이다. 원인불명감염병 검사분석 TF는 원인불명감염병 집단발생에 대비하기 위해, 향후 발생할 수 있는 호흡기감염병 발생 관련 가상의 시나리오를 계획하고, 이에 대한 실험실대응 도상훈련을 2019년 12월 17일에 실시하였다[8].

본 원인불명감염병 실험실대응 도상훈련은 실제로 해외에서 SARS 및 MERS 등과 같이 신종코로나바이러스에 의한 대규모 발병이 일어나고 국내에도 유입된 사례를 참고하여, 기존에 없었던

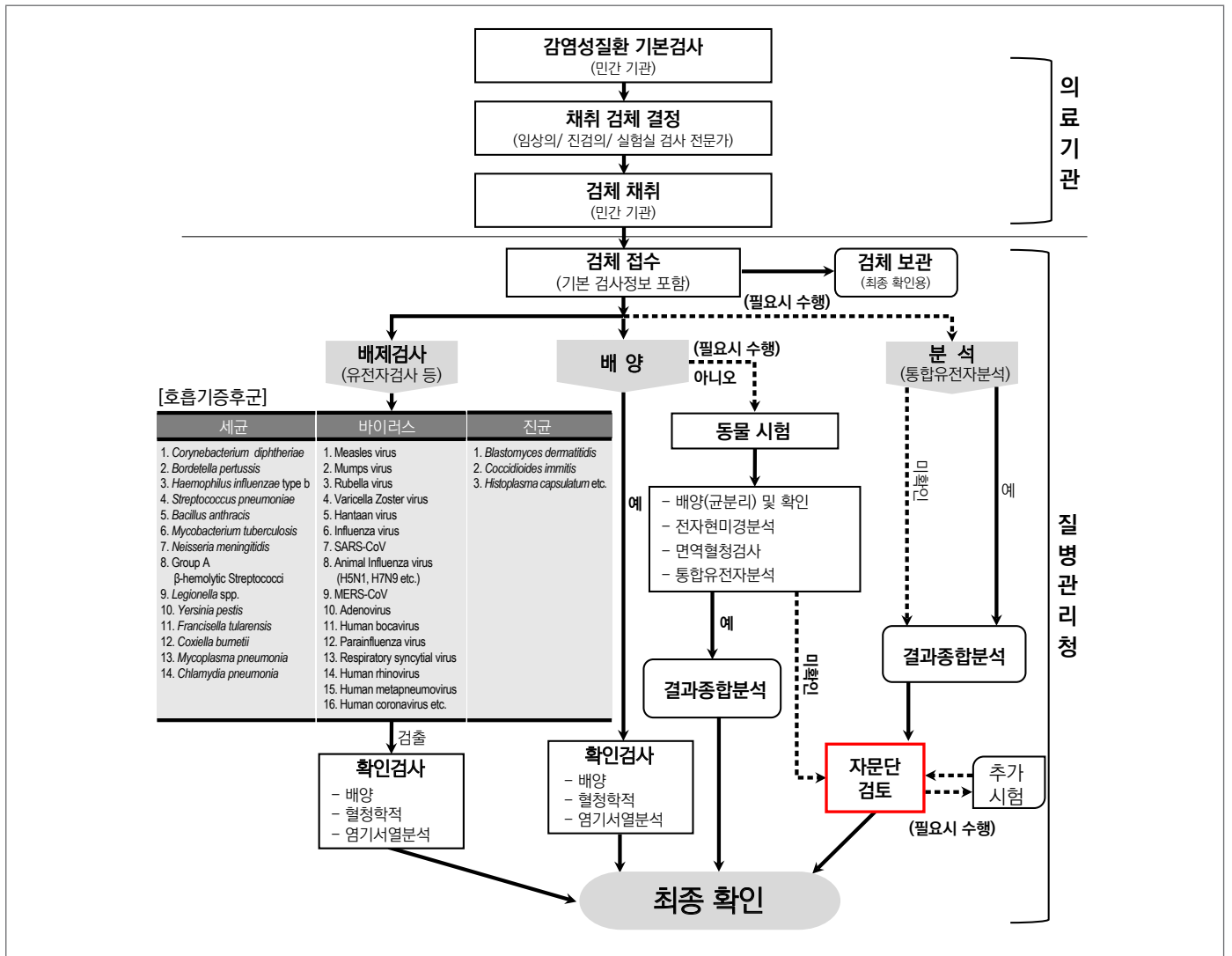


그림 1. 호흡기증후군 실험실 검사 알고리즘

신종코로나바이러스가 원인불명감염병의 형태로 국내로 유입되어 전파되는 상황을 시나리오로 설정하였고, 이에 대한 구체적인 실행계획, 대응절차 및 대응방안 등을 검토하였다. 역학조사반의 현장 대응에 따른 검사요청 단계 이후 실험실대응 단계에서 준비된 증후군별 실험실 검사 알고리즘에 따른 유전자검사, 세균 및 바이러스 배양, NGS 분석 등 원인병원체를 규명하는 과정을 훈련하였고, 검사흐름의 절차와 적절성 등을 논의하였다. 또한 도상훈련 내 토론과정을 통해 기존 SARS와 MERS의 사례를 참고하여 폭넓게 코로나바이러스를 검출할 수 있는 판코로나바이러스 검사법의 준비 및 적용의 필요성을 도출하였다.

TF에서 준비한 원인불명감염병 실험실 검사 알고리즘과 사전에 실시한 원인불명감염병 실험실대응 도상훈련은 2020년 1월 중국 우한으로부터 원인불명 폐렴의 형태로 국내에 유입된 코로나19의 원인규명을 위한 초기 단계에서 유용하게 활용되었다. 초기 원인불명 폐렴의심 검체의 검사를 위해 호흡기증후군 실험실 검사 알고리즘을 활용하여 대응하였고, 정확한 원인병원체가 알려지기 전까지 배제검사를 위해 호흡기증후군 배제검사 패널로 마련한 세균(14종), 바이러스(16종), 진균(3종)에 대한 유전자검사와 배양을 우선순위로 고려하여 실시하였다(표 1). 또한 도상훈련에서 제안한 판코로나바이러스 검사법을 신속하게 준비하고 활용하여 2020년 1월 20일 국내 첫 번째 코로나19 환자를 확진할 수 있었다.

표 1. 호흡기증후군 배제검사 목록

분류	연번	병원체명
세균	1	<i>Bacillus anthracis</i>
	2	<i>Bordetella pertussis</i>
	3	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	4	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	5	<i>Coxiella burnetii</i>
	6	<i>Fransisella tularensis</i>
	7	Group A $\beta$ -hemolytic <i>Streptococci</i>
	8	<i>Haemophilus influenzae</i> type b
	9	<i>Legionella</i> spp.
	10	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	11	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	12	<i>Neisseria meningitidis</i>
	13	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	14	<i>Yersinia pestis</i>
바이러스	1	Measles virus
	2	Mumps virus
	3	Rubella virus
	4	Varicella zoster Virus
	5	Animal influenza virus
	6	MERS-CoV
	7	Human bocavirus
	8	Human rhinovirus
	9	Adenovirus
	10	Human coronaviruses (229E, OC43, HKU1, NL63)
	11	Hantavirus
	12	Human metapneumovirus
	13	Influenza virus A and B
	14	Parainfluenza(types 1, 2 and 3)
	15	Respiratory syncytial virus(RSV)
	16	SARS-CoV
진균	1	<i>Blastomyces dermatidis</i>
	2	<i>Coccidioides immitis</i>
	3	<i>Histoplasma calsulatum</i>

## 맺는 말

원인불명감염병의 원인병원체를 신속하게 규명하고 분석하기 위해 질병관리청 원인불명감염병 검사분석 TF는 다섯 가지 증후군별 실험실 검사 알고리즘 및 배제검사 패널을 개발하였다. 본 검사체계는 TF 및 전문가 자문회의를 통해 논의하여 개발되었으며, 보완 및 개선을 진행하고 있다. 개발된 알고리즘 및 배제검사 패널 등을 기반으로 원인불명감염병 발생에 따른 실험실 대응 도상훈련을 실시하였으며, 훈련결과를 활용하여 원인불명 폐렴으로 국내에 유입된 코로나19의 초기대응에도 적절하게 활용할 수 있었다.

향후 원인불명감염병 실험실 검사분석 체계와 상세한 시험법 등을 지속적으로 보완 및 개선하고, 최신 병원체 탐지기술과 병원체 DB 기반 유전체 분석 기술의 도입, 국내외 전문가 집단과의 협력 등 원인병원체를 신속하게 규명하고 분석할 수 있는 역량을 갖추는 것이 새로 발생할 수 있는 공중보건 위기 대응을 위해 반드시 필요할 것으로 사료된다.

### ① 이전에 알려진 내용은?

세계적으로 재출현, 신종 및 원인불명감염병이 최근 다시 증가하는 추세이며, 심각한 보건문제를 야기할 수 있어 지속적인 대비가 필요하다. 질병관리청은 원인불명 호흡기질환 대응지침, 원인불명 질병 집단감염 대응지침을 마련하여 원인불명감염병의 발생을 대비하였다.

### ② 새로이 알게 된 내용은?

질병관리청 원인불명감염병 검사분석 TF가 구성되어 운영되고 있으며, 다섯 가지 증후군(호흡기증후군, 출혈열증후군, 발진증후군, 신경증후군, 설사증후군)에 대한 실험실 검사 알고리즘 및 배제검사 패널을 개발하였다. 아울러 도상훈련을 실시하여 원인불명감염병의 발생을 사전에 대비하였고, 우한 원인불명 폐렴(코로나19) 발생 초기대응에도 본 검사분석 체계와 도상훈련 시 도출한 검사법을 적용하였다.

### ③ 시사점은?

원인불명감염병 실험실 검사분석 체계를 지속적으로 개선하고, 최신 병원체 탐지기술과 병원체 DB 기반 유전체 분석 기술의 도입, 국내외 전문가 집단과의 협력 등 원인병원체를 신속하게 규명하고 분석할 수 있는 역량을 갖추는 것이 새로 발생할 수 있는 공중보건 위기 대응을 위해 반드시 필요할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Peiris JS, Lai ST, Poon LL *et al.* Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet.* 2003;361(9366):1319–1325.
2. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, *et al.* Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1814–1820.
3. Wang ZD, Wang B, We F, *et al.* A new segmented virus associated with human febrile illness in China. *N Engl J Med.* 2019;380:2116–2125.
4. [http://www.rki.de/EN/Content/Institute/DepartmentsUnits/CenterBioSafety/CenterBioSafety\\_node.html;jsessionid=1AFAED7E567775EF93B94A9B6A9E4ACD,2\\_cid372](http://www.rki.de/EN/Content/Institute/DepartmentsUnits/CenterBioSafety/CenterBioSafety_node.html;jsessionid=1AFAED7E567775EF93B94A9B6A9E4ACD,2_cid372).
5. <http://www.cdc.gov/ncezid/dhcpp/>.
6. 원인불명 호흡기질환 대응지침(2017), 질병관리본부.
7. 원인 불명 질병 집단감염 대응지침(2019) 질병관리본부.
8. Kim IH, Jang JH, Jo SK, *et al.* 2019 Tabletop Exercise for Laboratory Diagnosis and Analyses of Unknown Disease Outbreaks by the Korea Centers for Disease Control and Prevention. *Osong Public Health Res Perspect.* 2020;11(5):280–285.

**Abstract**

## **Development of Laboratory Analysis System for unknown infectious diseases**

Jang Jun Hyeong, Kim Il-Hwan, Kim Eun-Jin

Division of Emerging Infectious Diseases, Bureau of Infectious Disease Diagnosis Control, KDCA

Kang Byung-Hak

Gyeongnam Regional Center for Disease Control and Prevention, RCDC

Rhie Gi-Eun

Division of High-risk Pathogens, Bureau of Infectious Disease Diagnosis Control, KDCA

It is generally accepted that the rise of infectious diseases, both known and unknown, is linked to climate change and the increase in international air travel. In response to the growing prevalence of unknown infectious disease outbreaks, the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) established guideline for Unknown Disease Outbreaks (2019), and operated the Laboratory Analysis Task Force (LATF) of Unknown Disease Outbreak (UDO) for identification and analysis of causative pathogens. The LATF categorized infectious diseases into five syndromes (respiratory, hemorrhagic, diarrheal, neurologic, and rash) and developed laboratory diagnosis algorithms and multi-pathogen panels for differential diagnosis of each syndrome. In addition, laboratory response tabletop exercises (TTX) were conducted to prepare for the occurrence of unknown respiratory disease outbreaks. Through this diagnostic system and TTX, the KDCA was able to aggressively respond to coronavirus-19 (COVID-19) from the initial stage of COVID-19 inflow into South Korea as a form of unknown pneumonia. In conclusion, this study recommended that the KDCA continue preparations for the improvement and supplement of diagnostic assay systems for the occurrence of unknown infectious diseases.

**Keywords:** Unknown diseases outbreak, Respiratory syndrome, Laboratory diagnosis algorithm, Multi-pathogen panel, Tabletop exercise

---

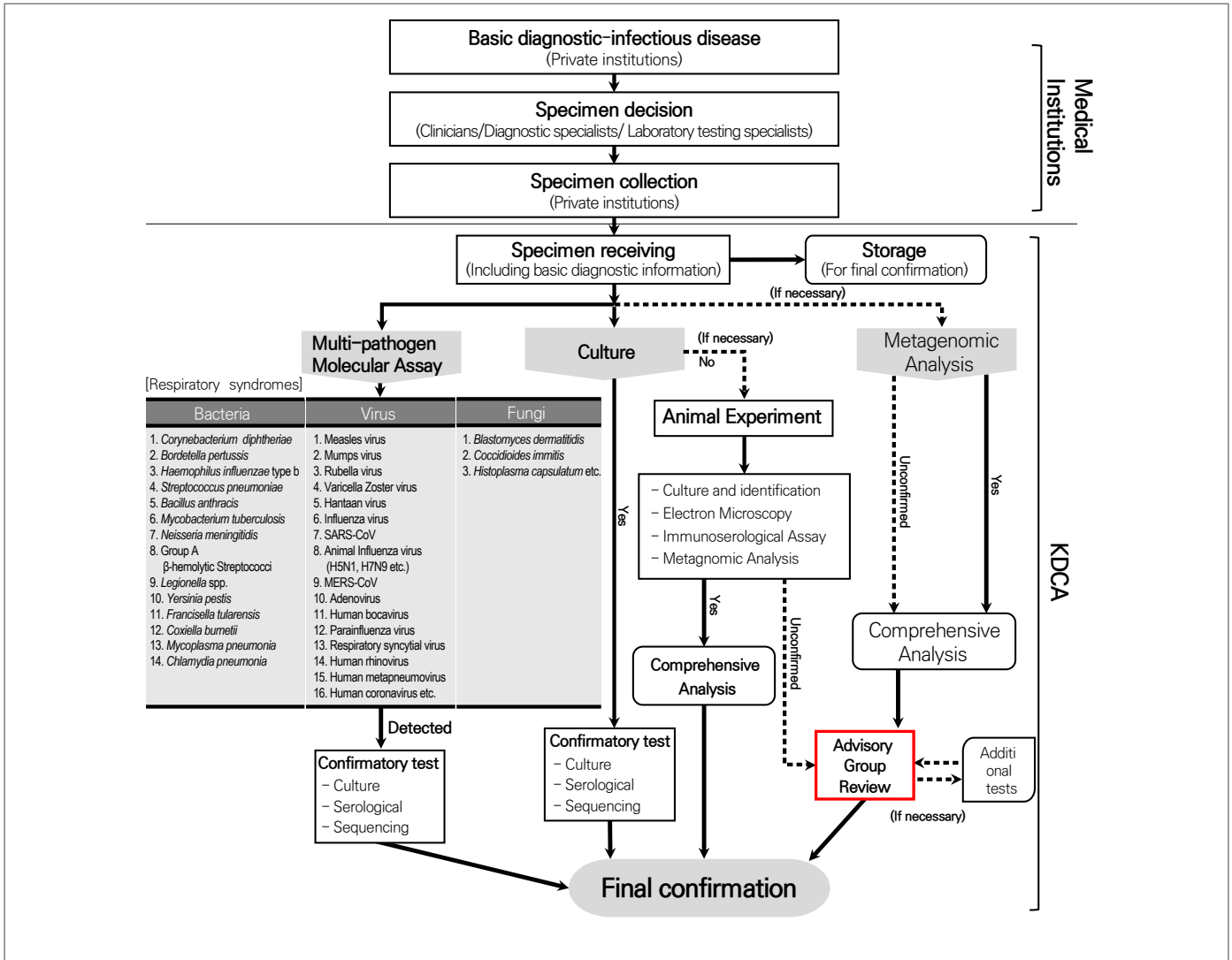


Figure 1. Algorithm for laboratory analysis of respiratory syndrome with unknown infectious diseases

Table 1. Diagnosis of exclusion list for respiratory syndrome

Classification	No.	Pathogens
Bacteria	1	<i>Bacillus anthracis</i>
	2	<i>Bordetella pertussis</i>
	3	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	4	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	5	<i>Coxiella burnetii</i>
	6	<i>Fransisella tularensis</i>
	7	Group A $\beta$ -hemolytic <i>Streptococci</i>
	8	<i>Haemophilus influenzae</i> type b
	9	<i>Legionella</i> spp.
	10	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	11	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	12	<i>Neisseria meningitidis</i>
	13	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	14	<i>Yersinia pestis</i>
Viruses	1	Measles virus
	2	Mumps virus
	3	Rubella virus
	4	Varicella zoster virus
	5	Animal influenza virus
	6	MERS-CoV
	7	Human boca virus
	8	Human rhino virus
	9	Adenovirus
	10	Human coronaviruses (229E, OC43, HKU1, NL63)
	11	Hantavirus
	12	Human metapneumovirus
	13	Influenza virus A and B
	14	Parainfluenza(types 1, 2 and 3)
	15	Respiratory syncytial virus(RSV)
	16	SARS-CoV
Fungi	1	<i>Blastomyces dermatidis</i>
	2	<i>Coccidioides immitis</i>
	3	<i>Histoplasma capsulatum</i>