

2019년 국내 엔테로바이러스 감염증 병원체 감시 현황

질병관리본부 감염병분석센터 바이러스분석과 윤영실, 강해지, 이용표, 최우영, 한명국*

*교신저자 : mghan@korea.kr, 043-719-8190

초 록

엔테로바이러스는 수족구병, 포진성구협염, 호흡기 증상에서부터 무균성뇌수막염, 뇌염, 심근염, 급성이완성마비, 급성이완성척수염, 폐혈증까지 다양한 증상을 일으키는 병원체이다. 본 조사는 2019년 국내에서 발생한 1,849명의 엔테로바이러스 감염증 의심 환자들로부터 검출한 엔테로바이러스의 유전형을 분석하여 엔테로바이러스 검출률은 37.2%(688건)이었으며, 유전형은 엔테로바이러스-A71(23.1%, 159/688건), 에코바이러스-30(22.2%, 153/688건), 콕사키바이러스-A6(12.9%, 89/688건) 순으로 검출되었다. 질환별 엔테로바이러스 검출률은 수족구병 79.0%(215/272건), 포진성구협염 50.7%(37/73건), 무균성뇌수막염 또는 뇌염 35.5% (258/727건) 순으로 확인되었다. 본 조사결과는 검출한 엔테로바이러스의 유전형을 분석하여 국내 엔테로바이러스 유행 양상 및 바이러스 특성을 분석하였다.

주요 검색어 : 엔테로바이러스, 수족구병, 무균성뇌수막염, 뇌염, 감시정보

들어가는 말

엔테로바이러스(Enterovirus, EV)는 피코나바이러스과 엔테로바이러스속(Family *Picornaviridae*, Genus *Enterovirus*)에 속하는 바이러스로 다양한 유전형과 혈청형으로 분류된다. 세계적으로 수백만 명의 영유아 및 소아가 매년 엔테로바이러스에 감염되며 무균성수막염, 뇌염, 수족구병, 포진성구협염이 주요 증상이다[1]. 최근 엔테로바이러스에 의한 급성이완성척수염 등 중증 엔테로바이러스 감염증이 보고되면서 국제적으로 공중보건학적 위해성에 대한 우려가 제기되고 있는 상황이다[2]. 주된 감염 경로는 분변-경구 및 호흡기 경로이지만, 매개물(fomites)을 통한 전파도 가능하며, 최근에는 출생 전후기(perinatal period)에 신생아로 수직 감염된 사례도 보고된 바 있다[3]. 엔테로바이러스 감염이 보고되는 주요 국가는 우리나라를 포함한 중국, 일본, 대만 등 서태평양지역 국가로 알려져 있다[4]. 국내에서는 2009년 5월에 수족구병 및 신경계 합병증으로 인한 첫 사망사례가 보고되어 그 해 6월부터

법정 감염병으로 지정되었으며, 감염병 분류체계 개편에 따라 2020년 1월부터 4급 법정감염병으로 분류되었다.

현재 질병관리본부는 국내 엔테로바이러스 감염증 병원체 감시(Korea Enteroviruses Surveillance System; KESS) 사업을 운영 중에 있으며, 본 보고에서는 2019년도 국내 엔테로바이러스 감염증 병원체 감시사업의 결과 분석을 통해 2019년 국내에서 유행한 엔테로바이러스 특징을 기술하고자 한다.

몸 말

엔테로바이러스의 구조적 특징은 외피가 없고(non-enveloped) 단일 가닥(single-stranded positive sense) RNA 유전자를 갖고 있으며, 캡시드(capsid)는 VP1, VP2, VP3, VP4로 4종의 폴리펩타이드(polypeptide)로 구성되어 있다[1,5]. 엔테로바이러스의 혈청형은 표면단백질 중 VP1의 항원성에 의해 결정되며, VP1

유전자의 염기서열 분석으로 유전형을 구분한다[6].

엔테로바이러스는 유전자 염기서열을 이용한 계통분석으로 엔테로바이러스 A-L(12종)과 라이노바이러스 A-C(3종)로, 총 15가지 종으로 분류된다. 이중 엔테로바이러스 A-D가 사람과 영장류에서 감염을 일으킨다고 알려져 있으며, 엔테로바이러스 A에는 25개 type이 있으며 콕사키바이러스(Coxsackievirus, CVA) CVA-6, CVA-10, CVA-16가 대표적이며 EV-A71 등이 포함된다. 또한 엔테로바이러스 B는 63개 type으로 콕사키바이러스 B(CVB), 에코바이러스(Echovirus, E) 등이 여기에 속한다. 엔테로바이러스 C는 23개 type으로 3개의 폴리오바이러스(Poliovirus, PV)와 엔테로바이러스 C(EV-C) 등이 속해 있다. 엔테로바이러스 D는 5개 type으로 EV-D68, EV-D70, EV-D94, EV-D111, EV-D120이 포함되어 있다[2,7].

엔테로바이러스에 감염되면 특유의 발진이 나타나며 열이 없거나 미열이 동반될 수도 있다. 대부분 가벼운 임상증상을 보이며, 발진은 발병 약 1주일 후에 소실된다. 잠복기는 3~6일 정도이며,

감염 후 호흡기에서 1~3주, 분변에서는 7~11주까지도 바이러스가 배출된다고 알려져 있다. 전 세계적으로 엔테로바이러스 중에서 CVA-16과 EV-A71에 의한 감염이 다수 보고되고 있다[4,8,9]. 특히, EV-A71 감염에 의한 수족구병은 영유아에서 높은 비율로 신경계 합병증을 일으키는 것으로 알려져 있고, 경우에 따라서 뇌간 뇌염(brain stem encephalitis), 신경인성 폐부종(neurogenic pulmonary edema), 폐출혈, 쇼크(shock) 등의 합병증을 동반하며, 이로 인해 사망에 이를 수 있는 것으로 알려져 있다[8,9]. EV-A71은 14개의 subgenotypes(A, B1-B5, C1-5, D, E 및 F)으로 분류되며, 국내에서는 2000년 C3 타입이 보고된 이후 주로 C4 타입이 유행하였고, 2009년에 C1 및 C5가 보고된 사례가 있다. 2009년 EV-A71에 의한 수족구병이 국내에서 유행하였고, EV-A71의 감염으로 수족구병에 걸린 영아가 사망하는 사례도 있었다. 2012년부터 2017년까지 국내 엔테로바이러스 감염증 병원체 감시결과에 따르면 국내에서 발생한 EV-A71의 주 subgenotype은 C4a 타입으로 확인되었다[10,11].

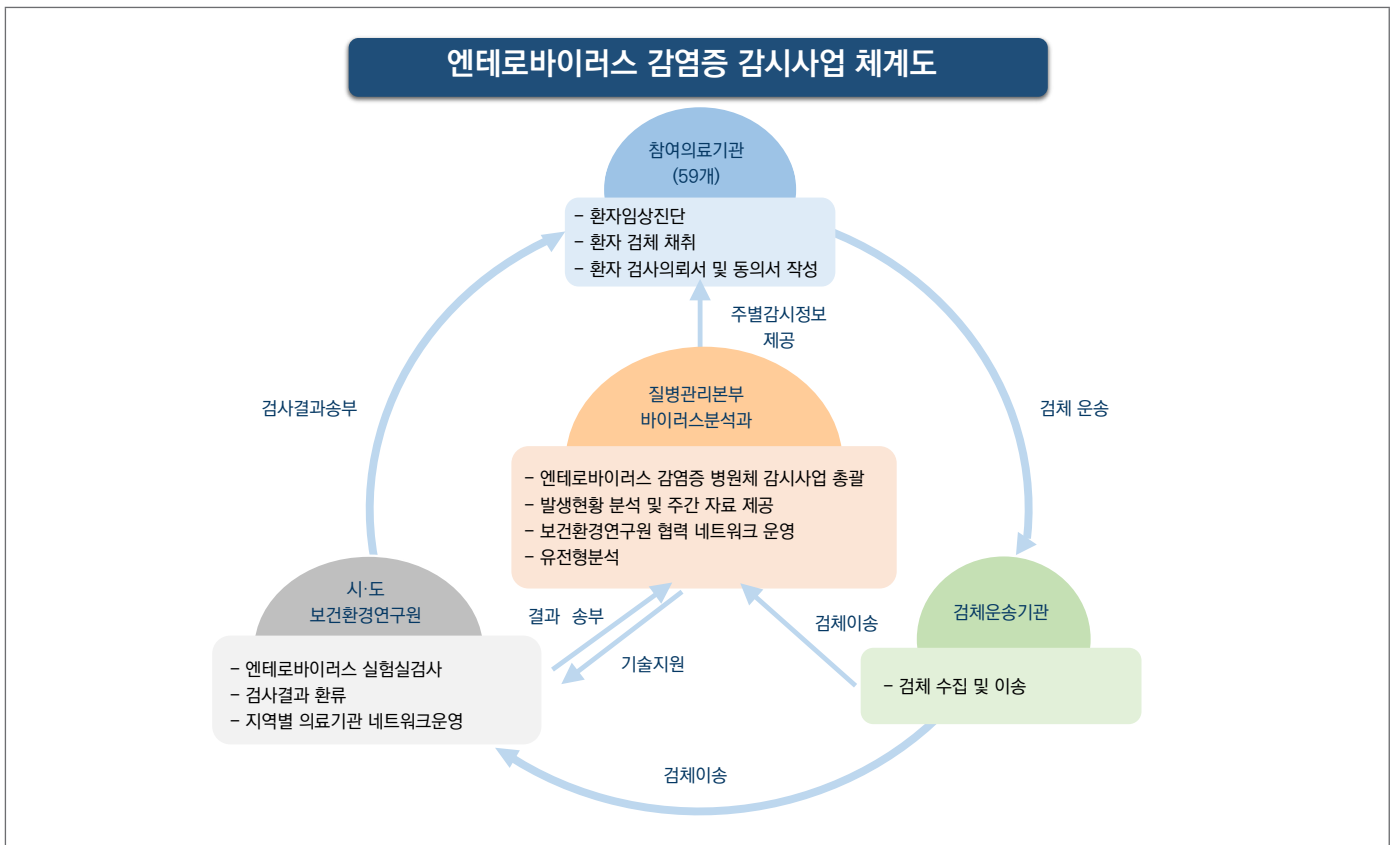


그림 1. 엔테로바이러스 감염증 병원체 감시사업(KESS) 체계도

표 1. 2019년 연령별 및 성별 엔테로바이러스 검출률

	검사건수	양성건수 (검출률, %)
전체	1,849	688 (37.2)
나이		
< 1 세	474	130 (27.4)
1~4 세	631	344 (54.5)
5~9 세	340	159 (46.8)
10~14 세	115	39 (33.9)
≥ 15 세	266	12 (4.5)
정보 없음	23	4 (17.4)
성별		
남성	1,114	428 (38.4)
여성	724	255 (35.2)
미분류	11	5 (45.5)

2019년에 국내 엔테로바이러스 감염증 병원체 감시사업은 전국 14개 시·도 보건환경연구원과 59개 의료기관이 참여하는 협력 네트워크를 통해 수행하였다(그림 1). 엔테로바이러스의 실험실 검사는 다양한 엔테로바이러스를 모두 검출하기 위해 Real-time RT-PCR과 conventional RT-PCR을 동시에 수행하였으며, 한 가지

검사법 이상에서 엔테로바이러스 특이 유전자가 검출되면 양성으로 판정하였다. Real-time RT-PCR은 WHO에서 권장하고 있는 Pan-EV primer 및 probe를 사용하며, conventional RT-PCR 보다 민감도가 높고 신속한 진단이 가능한 장점이 있다. Conventional RT-PCR은 유전자 분석 등을 위해서 엔테로바이러스의

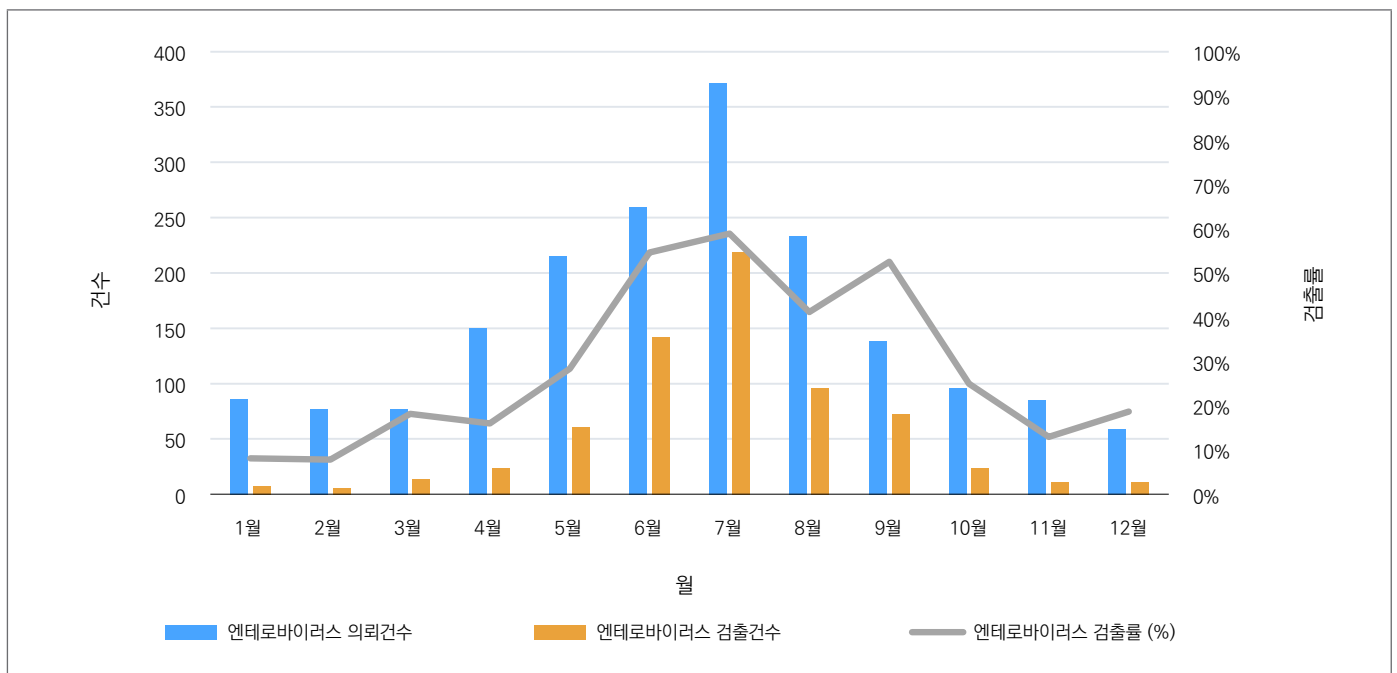


그림 2. 2019년 엔테로바이러스 월별 검출률 분포

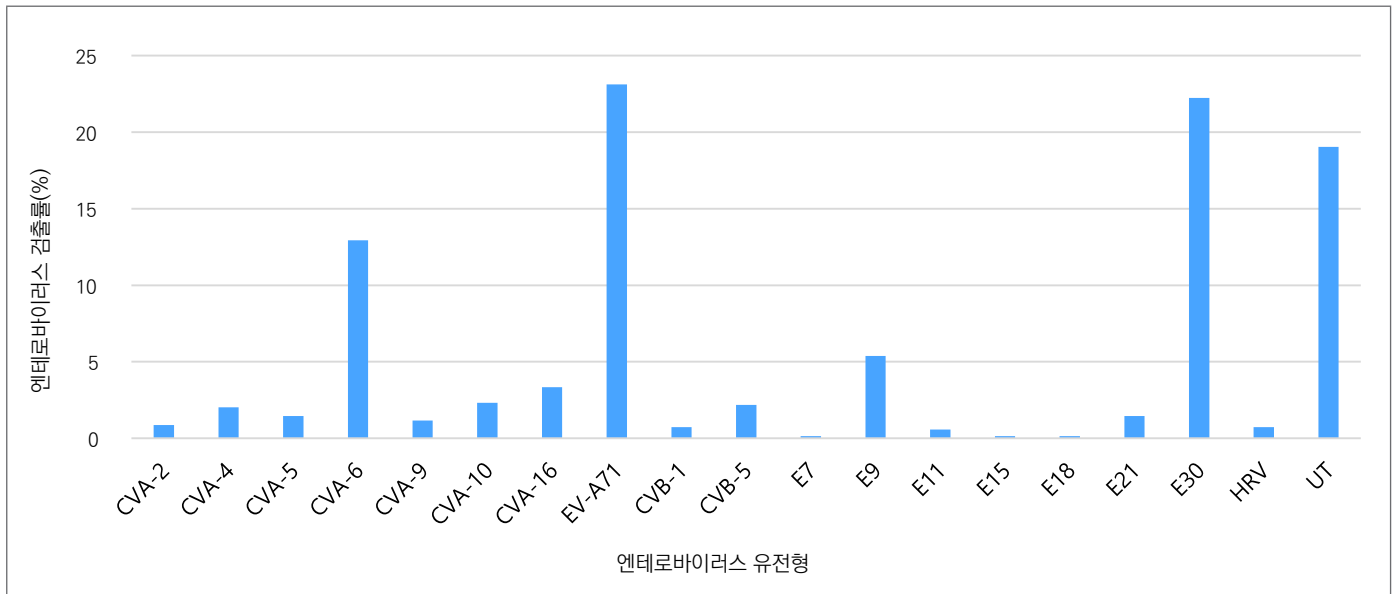


그림 3. 엔테로바이러스 유전형별 검출률 분포

*UT: 유전형확인되지 않음

구조유전자인 VP1을 검출한 후 염기서열 분석을 통해 바이러스의 유전형을 확인하는데 이용하였다.

2019년 수행된 엔테로바이러스 감염증 병원체 감시에 의뢰된 검체수는 총 1,849건이며, 그 중 엔테로바이러스가 검출된 건수는 688건(37.2%)이었다. 연령별 엔테로바이러스 검출률은 1~4세가 54.5%(344/631건)로 가장 높았으며 5~9세 46.8%(159/340건), 10~14세 33.9%(39/115건), 1세 미만 27.4%(130/474건), 15세 이상 4.5%(12/266건) 순이었다. 성별에 따른 엔테로바이러스 검출률은 남성이 38.4%(428/1,114건), 여성 35.2%(255/724건)로 분석되었다(표 1).

엔테로바이러스 감염증 실험실 검사 의뢰건수와 검출률의 월별 분포를 보면, 5~9월 사이에 높은 검사의뢰와 검출률을 보였으며(48.5%, 591/1,219건), 특히 7월(58.9%, 219/372건), 6월(54.6%, 142/260건) 순으로 높은 검출률을 보였다(그림 2).

2019년에 검출된 엔테로바이러스의 유전형 분석 결과 EV-A71 23.1%(159/688건), E30 22.2%(153/688건), CVA-6 12.9%(89/688건), E9 5.4%(37/688건), CVA-16 3.3%(23/688건), CVB-5 2.2%(15/688건) 순으로 높았다(그림 3).

2019년 엔테로바이러스 감염증 병원체 감시사업을 통해 확인된 엔테로바이러스 중 높은 검출률을 보인 EV-A71의 계통학적 분석을 실시하였다. 총 159건 중 147건의 검체에서 EV-A71 subgenotype 확인을 하였고, 분석된 EV-A71은 subgenotype B5와 C4 그룹에 속하고 국내 유행주 내에서는 99.8~100%의 상동성을 보이는 것으로 확인되었다. EV-A71 B5 타입은 주로 2014년도 태국(99.8~100%)과 2013년도 베트남(99.8~100%) 유행주와 높은 상동성을 보였고, EV-A71 C4a 타입은 이전 국내(99.8~100%)에서 유행했던 EV-A71 C4a 타입과 2017년도 중국(99.8~100%)의 유행주와 높은 상동성을 보였다. EV-A71의 지역적 특이성을 보이지는 않았지만, 2019년 EV-A71 subgenotype 분석 결과 EV-A71 C4a(21.1%, 31/147건)보다 EV-A71 B5(78.9%, 116/147건) 타입이 높은 비율로 검출된 것을 확인하였다(그림 4).

질환별 엔테로바이러스 발생현황을 살펴보면 2019년 수족구병(HFMD)에서 79.0%(215/272건), 포진성 구협염에서 50.7%(37/73건), 무균성수막염에서 35.5%(258/727건), 합병증을 동반한 수족구병에서 35.1%(13/37건) 그리고 발열이나 호흡기질환 증상 등을 포함하는 기타 질환에서 23.3%(155/664건)의 엔테로바이러스 검출율을 나타내었다(그림 5).

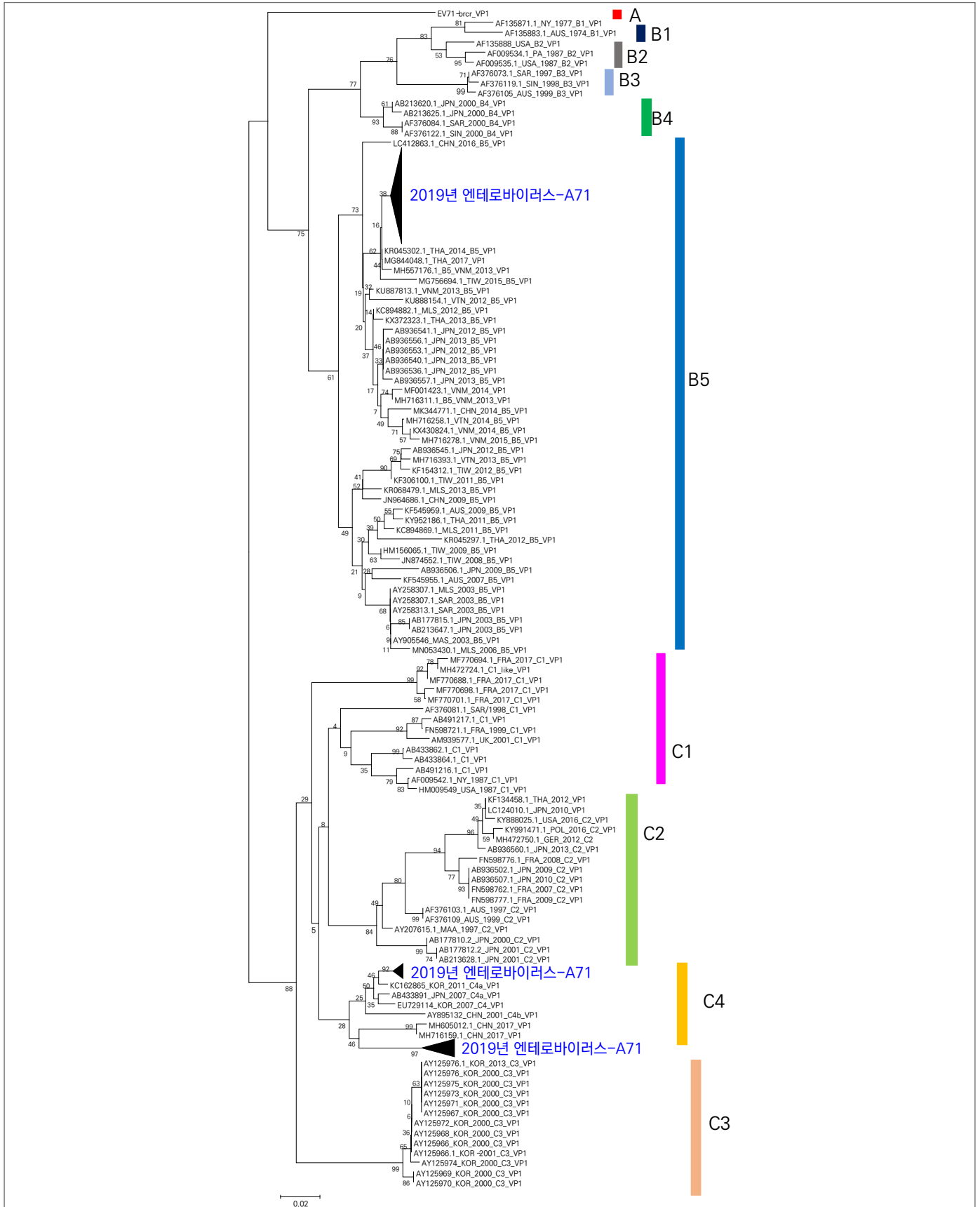


그림 4. 2019년 엔테로바이러스-A71 계통분석

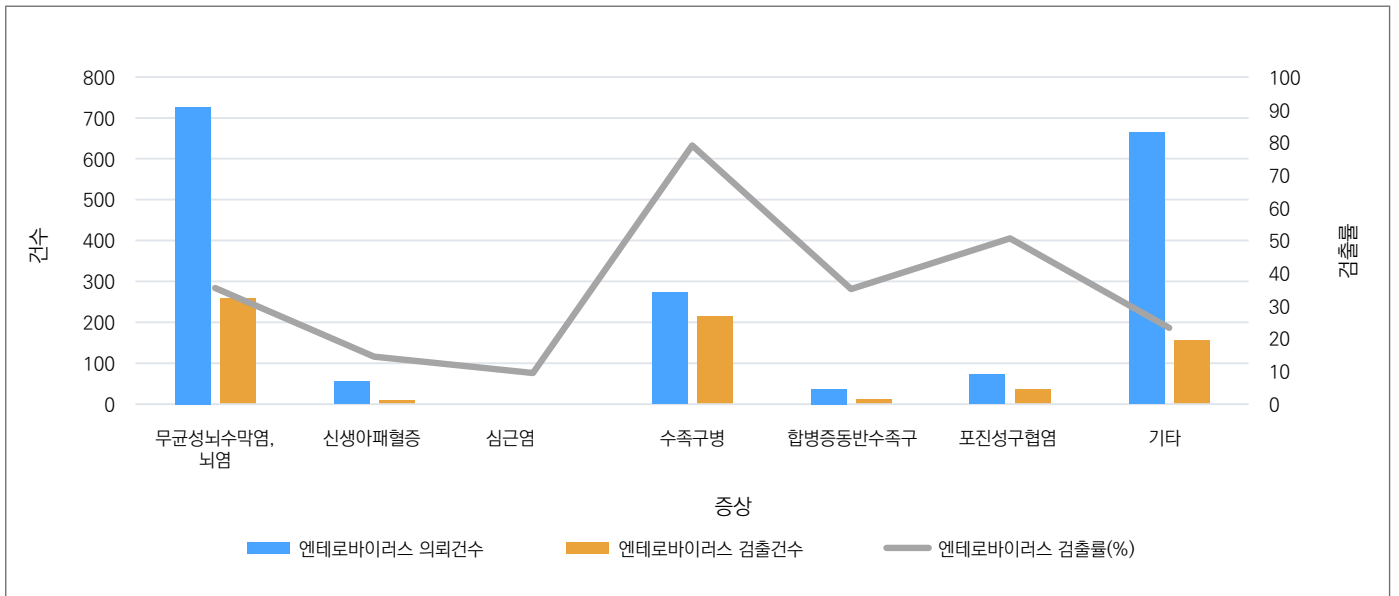


그림 5. 2019년 질환별 엔테로바이러스 검출률 분포

*기타 : 열, 호흡기증상, 위장염, 간염 등

맺는 말

2019년 국내 엔테로바이러스 감염증 병원체 감시사업을 분석한 결과, 국내 엔테로바이러스는 5세 미만의 환자에서 5~7월 사이에 주로 발생하며 무균성뇌수막염, 뇌염, 수족구병 증상이 주요 증상으로 나타났다. 2018년에 CVA-10(18.7%)과 CBV-5(9.4%)가 유행한 것과는 다르게 2019년에는 EV-A71 형이 유행하였고, EV-A71 C4a가 유행하던 이전과는 다르게 2019년에는 B5가 높은 비율로 검출되었다. 엔테로바이러스는 유전형이 다양하고 유전자 변이가 자주 나타나기 때문에 유전형 및 염기서열 변화를 지속적으로 감시할 필요가 있다. 2019년 엔테로바이러스 감염증 병원체 감시사업은 질병관리본부 바이러스분석과가 운영하고 14개 시·도 보건환경연구원 및 전국 59개 의료기관이 참여하였으며, 향후 전국적인 엔테로바이러스 유행주 분석을 위해 감시 대상지역을 확대 추진하고자 한다. 그리고 엔테로바이러스 감염증 병원체 감시사업을 통해 확보한 유행주기 및 질환별 유전자 정보 분석 결과를 통해 발생 추이를 예측, 유전자 변이 및 유전자형에 따른 유행 패턴 및 증상 차이를 분석한 정보를 환류함으로써 백신 및 치료제 연구의 기초 자료를 제공하고 감염병 대응에 과학적 근거자료를 제공하고자 한다.

① 이전에 알려진 내용은?

엔테로바이러스 감염은 여름철 국내에서 유행하는 바이러스로 EV-A71에 의한 국내 수족구병 환자가 지속적으로 보고되고 있다.

② 새로이 알게 된 내용은?

2019년 국내 엔테로바이러스 감염환자는 688건으로 37.2% 검출률을 보였으며, 그중 EV-A71이 159건으로 엔테로바이러스의 23.1% 차지했으며, 2012년 이전까지 국내 EV-A71의 subgenotype은 주로 C4a 타입이었다. 그러나 최근에는 C4a 뿐만 아니라 B5 타입의 환자 발생이 보고되고 있다.

③ 시사점은?

질병관리본부는 14개 시도보건환경연구원과 전국 59개 의료기관이 참여하여 국내 엔테로바이러스 감염증 병원체 감시(Korea Enteroviruses Surveillance System; KESS)사업을 운영하고 있으며, 국내 엔테로바이러스의 발생 동향을 주간단위로 발표함으로써 국민들에게 신속한 정보제공과 백신 및 치료제 연구의 기초 자료 등에 활용할 수 있도록 하였다.

참고문헌

1. Hyeon Ji-Yeon, *et al.* Accuracy of Diagnostic Methods and Surveillance Sensitivity for Human Enterovirus, South Korea, 1999–2011. *Emerging Infectious Diseases*. 2013;19:8.
2. Lugo D, Krogstad P. Enterovirus in the Early 21st Century: New Manifestations and Challenges. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(1):107–113
3. Jung, J. S, *et al.* Vertically transmitted severe Coxsackievirus B infection in four preterm twins presented. *Korean Journal of Perinatology*. 2013;24(4):315–321.
4. World Health Organization. A guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD). WHO. 2011.
5. Hyypiää, T, *et al.* Classification of Enteroviruses based on molecular and biological properties. *Journal of General Virology*. 1997;78:1–11.
6. Eun-Ji Yi, *et al.* Enterovirus 71 infection and vaccines. *Clin Exp Vaccine Res*. 2017;6:4–14.
7. Kamal D, Amer A J. Molecular detection and genotyping of Enteroviruses from CSF samples of patients with suspected sepsis-like illness and/or aseptic meningitis from 2012 to 2015 in West Bank, Palestine. *PLoS One*. 12(2):e0172357.
8. Liu W, *et al.* Co-circulation and genomic recombination of Coxsackievirus A16 and Enterovirus71 during a large outbreak of hand, foot, and mouth disease in Central China. *PLoS One*. 2014;9:e96051.
9. Ooi M, *et al.* Clinical features, diagnosis, and management of Enterovirus 71. *Lancet Neurol*. 2010;9:1097–1105.
10. 2018년도 엔테로바이러스 감염증·수족구병 관리지침. 2018.
11. Hye-Jin Kim, *et al.* Epidemiology and virologic investigation of human Enterovirus71 infection in the Republic of Korea from 2007 to 2012:a nationwide cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16:425

Abstract

Pathogen surveillance of Enterovirus infections in Korea, 2019

Yoon Youngsil, Kang Hae Ji, Lee Young-Pyo, Choi Wooyoung, Han Myung-Guk
Division of Viral Diseases, Center for Laboratory Control of Infectious Disease, KCDC

Enterovirus (EV) are known human pathogens and have been associated with various clinical syndromes from mild manifestations such as hand, foot and mouth disease (HFMD), herpangina, respiratory illness to severe syndromes including aseptic meningitis, encephalitis, myocarditis, acute flaccid paralysis, acute flaccid myelitis, and sepsis.

We analyzed suspected patients with EV infections in Korea in 2019. A total of 1,849 clinical specimens from patients was tested using real-time reverse transcription polymerase chain reaction (Real-time RT-PCR) and conventional RT-PCR targeting the 5' untranslated region and VP1 gene of EV, respectively. Among them, 688 cases (37.2%) were detected to be positive for EV infections by either real-time RT-PCR or conventional RT-PCR, or both. The most frequent EV type was EV-A71 (23.1%, 159/688), followed by echovirus 30 (22.2%, 153/688) and coxsackievirus-A6 (12.9%, 89/688) in laboratory-confirmed cases. The detection rate of EV based on the clinical manifestations was 79.0% (215/272) for HFMD, 50.7% (37/73) for herpangina and 35.5% (258/727) for aseptic meningitis or encephalitis. These surveillance data provide information about recent EV infections in Korea at a national level and may encourage progress toward prevention of these infections.

Keywords: Enterovirus, Enterovirus Infections, Hand, Foot and Mouth Disease, Aseptic Meningitis, Encephalitis, Surveillance data

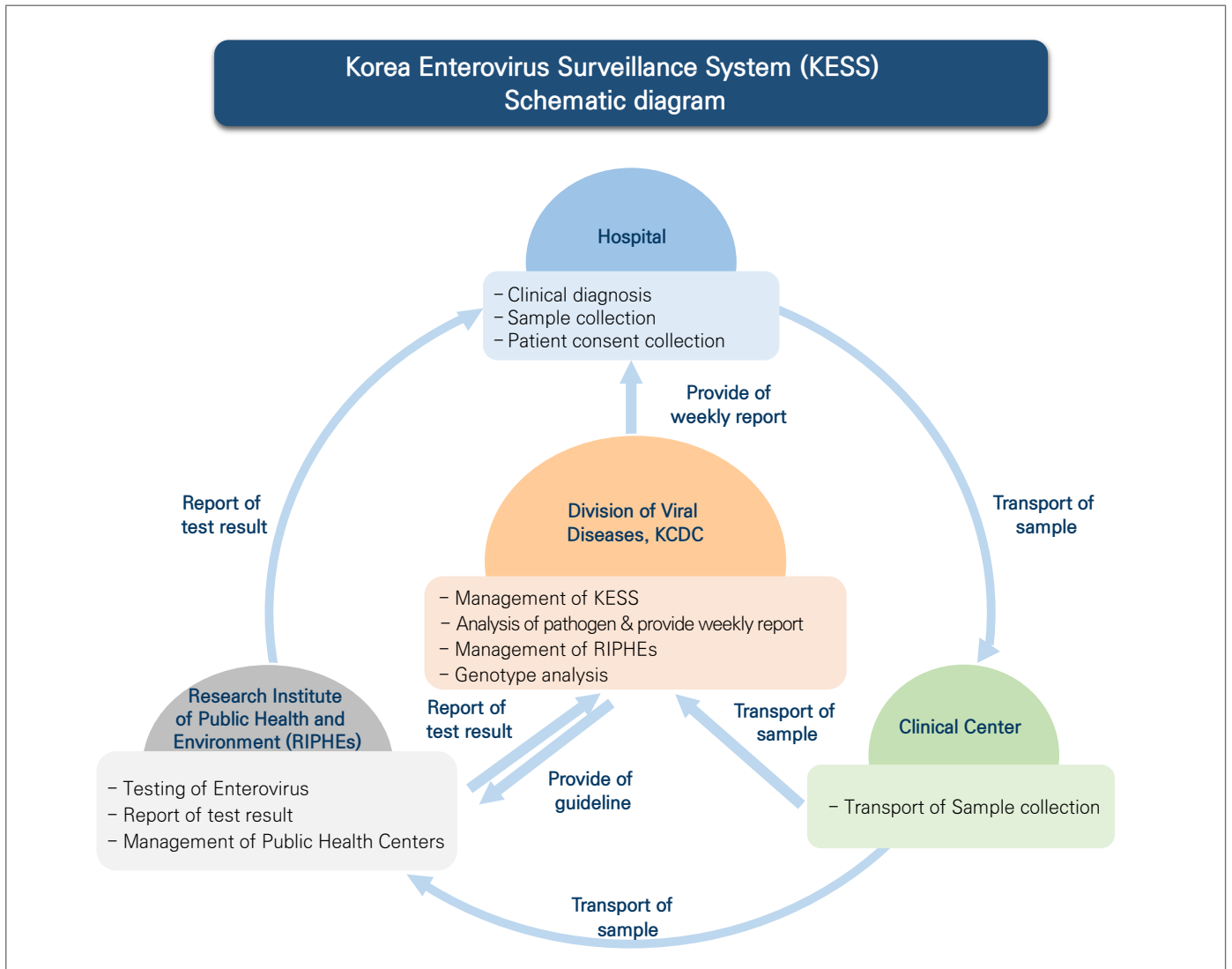


Figure 1. Schematic diagram of Korea Enterovirus Surveillance System (KESS)

Research Institutes of Public Health and Environment (RIPHEs) of Seoul, Busan, Daejeon, Daegu, Incheon, Ulsan, Gwangju, Gyeonggi, Chungbuk, Gangwon, Jeonbuk, Jeonnam, JeJu, Clinical Center and 59 hospitals were participated.

Table 1. Age and gender distribution of Enterovirus in 2019

	No. of tested cases	No. of positive cases	Rate of detection (%)
Total	1,849	(688)	37.2
Age			
< 1 year	474	(130)	27.4
1-4 year	631	(344)	54.5
5-9 year	340	(159)	46.8
10-14 year	115	(39)	33.9
≥ 15 year	266	(12)	4.5
Unknown	23	(4)	17.4
Gender			
Male	1,114	(428)	38.4
Female	724	(255)	35.2
Unknown	11	(5)	45.5

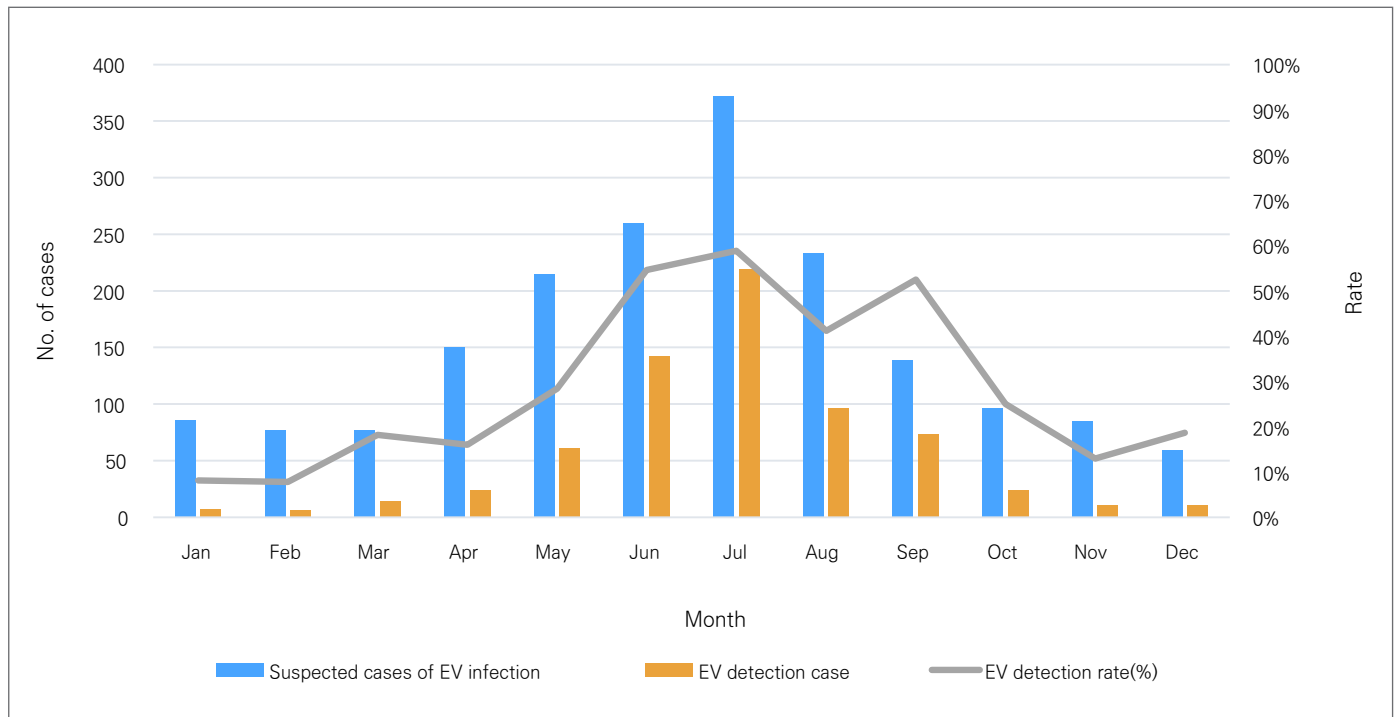


Figure 2. Monthly detection of Enterovirus in 2019

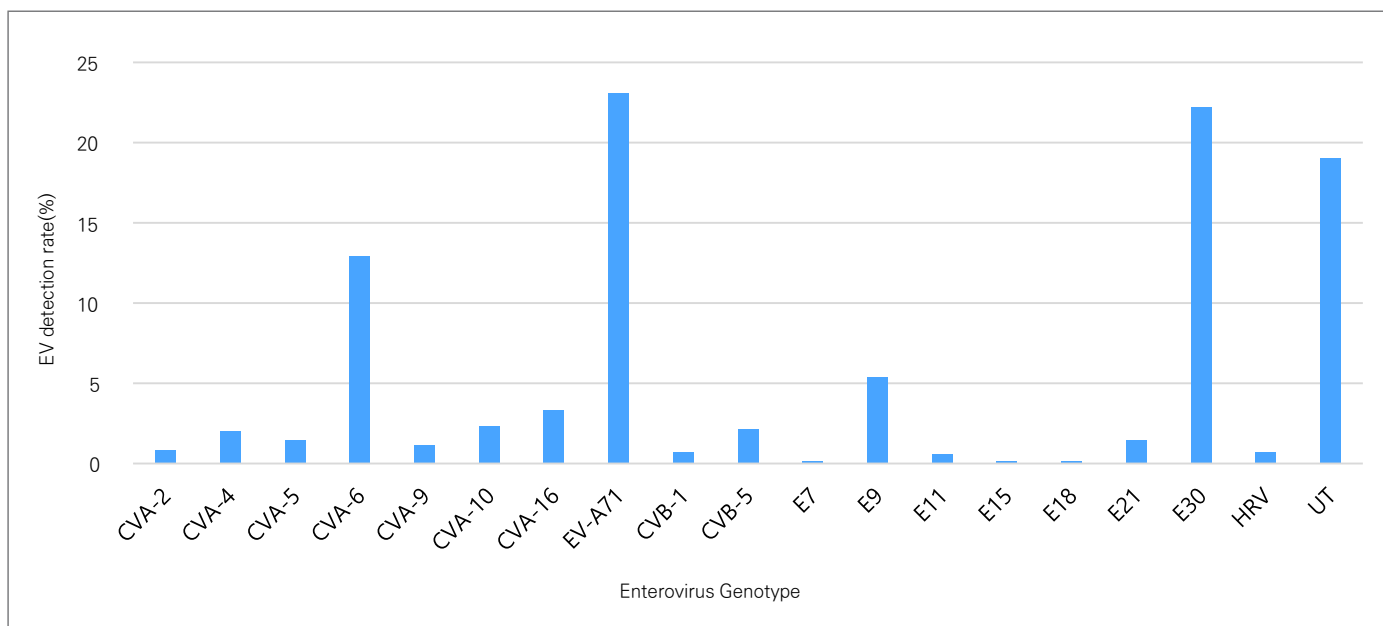


Figure 3. Genotype distribution of enterovirus in 2019

*UT: untypable

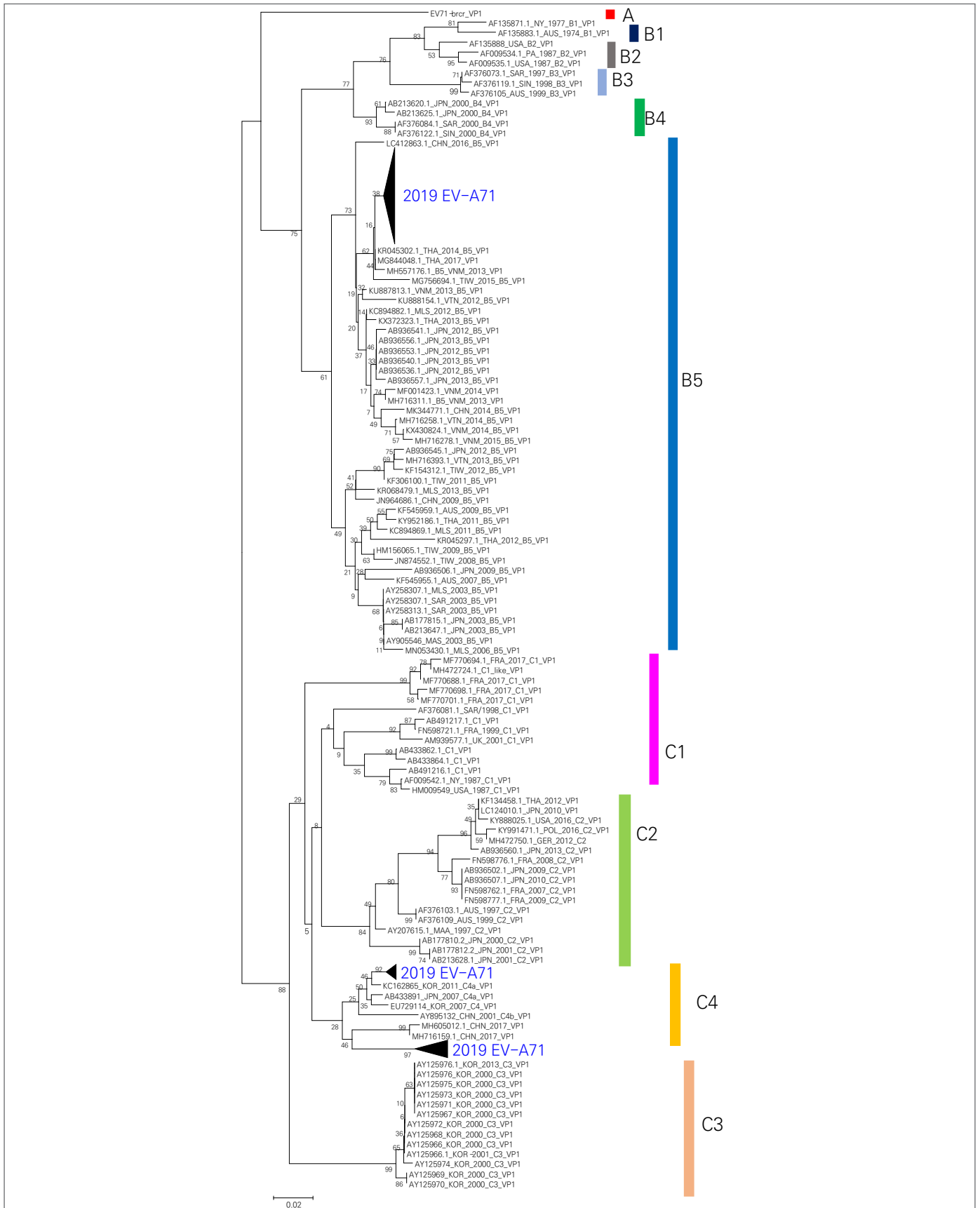


Figure 4. Phylogenetic tree of EV-A71 in 2019

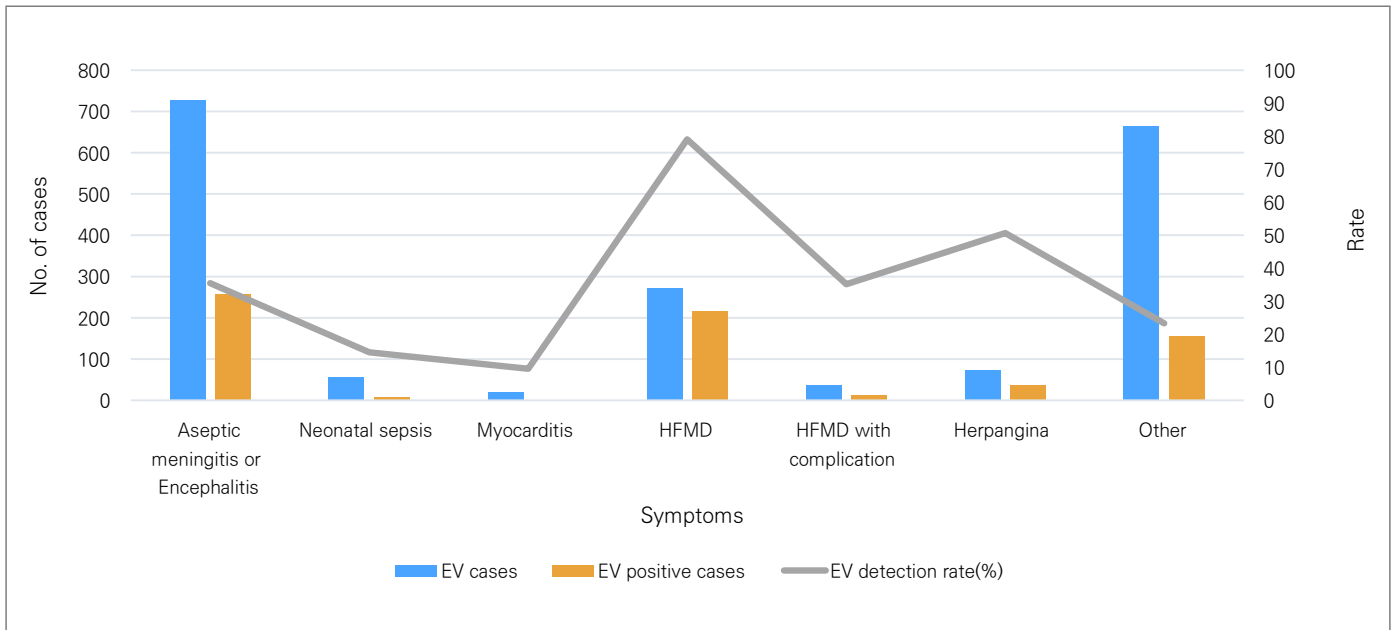


Figure 5. Distribution of clinical symptoms of Enterovirus in 2019

*Other: Fever, Respiratory diseases, gastroenteritis and hepatitis etc.