



What's hot?

국내 홍역 유행 현황과 전망

아주대학교 의과대학 감염내과학교실

김용찬 · 최영화

Current and Prospect on Measles Outbreak

Yong Chan Kim and Young Hwa Choi

Department of Infectious Diseases, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Measles is a highly contagious infectious disease characterized by fever, rash, cough, coryza, and conjunctivitis. The causative organism is the measles virus transmitted via the respiratory route. Before the introduction of an effective vaccine, measles was one of most prevalent diseases worldwide. Mortality may occur in patients with complications, including pneumonia, which is the most common cause of measles-associated death. The diagnosis of measles is based on clinical symptoms and laboratory tests, including the detection of measles virus-specific antibodies or measles virus ribonucleic acid and cultured viruses. The treatment for measles is primarily supportive care. In Korea, availability of the measles vaccine has substantially reduced the incidence and mortality of the disease. The World Health Organization verified the elimination of measles in March 2014; however, small outbreaks continue to be reported. Although a large proportion of measles cases occur in infants less than 1 year old, the disease has been reported in young adults with a history of measles vaccination. Here, we review the current literature on measles and discuss the importance of measles prevention in Korean adults. (Korean J Med 2019;94:237-245)

Keywords: Measles; Disease outbreaks; Vaccination

서론

홍역은 면역력이 없는 사람이 홍역 바이러스에 노출될 경우 약 90%가 홍역으로 이환되는 매우 전염성이 강한 감염성 질환이다. 비말이나 공기 매개 감염으로 감염인의 기침이나 재채기로 쉽게 전파될 수 있고 발열을 동반한 발진, 기침, 콧물, 결막염 등의 증상이 특징적이다. 대부분 저절로 회복되

지만 일부에서는 위장염, 중이염, 폐렴, 실명, 드물게 뇌염 등의 합병증이 발생한다[1]. 홍역은 백신이 개발되기 전까지 전 세계적으로 유행하는 질병이었으며 개발도상국에서는 지금도 소아에서 흔한 질병이고 사망을 일으킬 수 있는 질병 중 하나이다[2]. 우리나라에서도 정확한 국가적 통계가 제시되지는 않았으나 백신이 도입되기 전 1960년대 중반까지 소아 500만 명 인구의 20%인 100만 명 정도가 주로 5월부터

Received: 2019. 5. 21

Accepted: 2019. 5. 24

Correspondence to Young Hwa Choi, M.D., Ph.D.

Department of Infectious Diseases, Ajou University School of Medicine, 164 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea
Tel: +82-31-219-5112, Fax: +82-31-219-4430, E-mail: yhwa1805@ajou.ac.kr

Copyright © 2019 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

7월 사이에 이 질환에 감염되고 이 중 약 2만 명 정도가 목숨을 잃었던 매우 발생 빈도가 높은 감염 질환이었다[3].

1965년 홍역 백신이 국내에 도입되고 점차 발생이 감소하였으나 주기적 유행이 있었고 1983년 홍역 정기 예방접종 도입, 1997년 2차 예방접종 권고, 2000-2001년에 대유행 후 적극적인 국가적 홍역 퇴치사업을 통하여 홍역 발생은 크게 감소하였다(Fig. 1) [4]. 감시 체계 정비, 해외유입 사례 관리, 교육기관과 의료기관 내 전파 관리, 지역 대응 인력 교육 등으로 홍역 퇴치 국가 인정 기준인 인구 100만 명당 1명 미만을 충족하여 2014년 3월에는 세계보건기구(World Health Organization, WHO)로부터 홍역 퇴치 국가로 인정받았다. 하지만 이후에도 해외유입 및 연관 사례를 포함한 소규모 유행이 나타나고 있는데 대부분의 환자는 예방접종을 하지 않은 1세 미만의 영아이지만 20-30대에서도 발생하고 있다. 따라서 최근 문제가 되고 있는 홍역에 대한 고찰을 통해 홍역 예방과 관리의 중요성을 논의하고자 한다.

본 론

원인 병원체

홍역 바이러스는 paramyxoviridae과의 morbillivirus 속에 속하는 비분절, 음성의 단선나사선형 리보 핵산(ribonucleic

acid, RNA) 바이러스로 직경이 약 120-250 nm이다. 바이러스 유전체는 6개의 주요 구조 단백을 만들어낸다. 그중에서 fusion (F) 단백질과 hemagglutinin (H) 단백질이 발병 기전에 중요한 피막단백이다. H 단백질은 바이러스의 표면에 존재하는 막 관통성 당단백으로 숙주세포의 수용체에 결합한다. 홍역 감염 이후 생성되는 중화 항체는 H 단백질에 대한 immunoglobulin G (IgG) 항체로 이는 홍역 바이러스가 숙주세포에 부착하는 것을 차단한다. F 단백질도 바이러스 표면에 존재하는 당단백으로 바이러스의 피막과 숙주세포막을 융합하게 하여 바이러스 RNA가 숙주세포질 내로 들어올 수 있게 한다[5]. 현재까지 24개의 유전자형이 알려져 있으나 2009년 이후에는 전 세계적으로 8개의 유전형만이 검출되고 있다. 홍역 바이러스는 다양한 유전자형을 가지고 있음에도 불구하고 단일의 항원형이다. 이러한 특성 때문에 수십 년 전에 개발된 단일 홍역 바이러스 유전자형으로부터 개발된 홍역 백신이 여전히 효과적으로 사용된다[6]. 홍역 바이러스는 자외선, 열, 산성의 pH에 의하여 쉽게 불활성화되며 대기나 물체의 표면에서 2시간까지 생존할 수 있다[7].

발병 기전

홍역 바이러스는 주로 숙주의 호흡기를 통해 들어와 F 단백질과 H 단백을 이용, 호흡기의 수지상세포, 폐포대식세

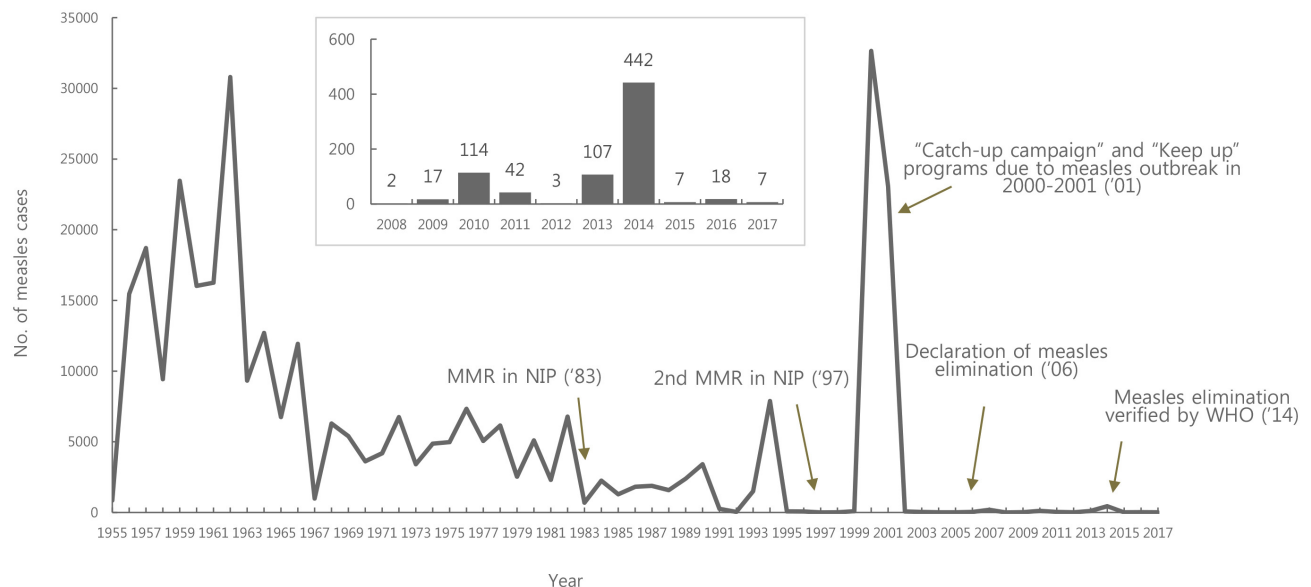


Figure 1. Number of annual measles cases reported in Korea between 1955 and 2017. Modified from reference [4]. MMR, measles mumps rubella; NIP, National Immunization Program; WHO, World Health Organization.

포를 감염시키고 잠복기 동안 복제되어 주변 림프 조직으로 퍼진 후 증폭되고 이후 혈류로 퍼져나가 전신 감염을 일으킨다. 이 시기에 다른 여러 조직이 감염되어 전구기 증상이 시작된다. 감염된 수지상세포와 림프구는 홍역 바이러스를 호흡기 상피세포로 전달하고 전달된 바이러스는 호흡기 상피세포에서 증폭되고 손상된 상피세포를 통하여 호흡기로 다량 배출되어 면역력이 없는 사람에게 다시 호흡기 감염을 일으킨다[8].

역학

1963년 미국에서 백신이 개발되기 전까지 홍역은 소아 사망의 주요 원인 중 하나로, 전 세계적으로 매년 2백만 명 이상이 사망하였다. 1980년대 들어서 홍역 약독화 생백신이 널리 보급되면서 홍역 발생률과 사망률은 크게 감소하였지만 [9], 이러한 발전에도 불구하고 해마다 홍역으로 10만 명 이상이 사망하였다.

홍역 바이러스는 주로 짧은 거리에서 호흡기 비말로 전파되지만 에어로졸 입자에 의하여 공기 전파가 가능하다. 감수성 있는 집단에서 한 명의 감염인이 일으킬 수 있는 2차 감염인의 평균 수인 기초 감염 재생산수(basic reproductive number, R_0)가 홍역 바이러스는 9-18로 추정되며 수두 바이러스($R_0 = 5-7$)나 인플루엔자 바이러스($R_0 = 2-3$)보다 높다[10]. 이러한 역학적 특성은 홍역을 차단하는 데 장애물이 되지만 높은 전염성에도 불구하고 잠복 감염이나 지속 감염 상태를 유발하지 않고 바이러스의 다른 동물 저장소가 없어 퇴치가 가능하다[11]. 이에 2012년 세계보건총회(World Health Assembly)는 2015년까지 6개의 WHO 지역 중 4개 지역에서, 2020년까지 5개 지역에서 홍역 퇴치를 목표로 글로벌 백신 실행 계획을 승인한 바 있다.

홍역 발생은 지역의 계절적 특성에 의하여 영향을 받으며 출생으로 인한 감수성 인구의 증가와 유행 이후 감수성 인구의 감소로 2-5년의 유행 주기를 보인다[12]. 온대 기후에서는 늦겨울과 초봄에 주로 유행하지만 열대 지방에서는 높은 출산율과 우기, 건기 등의 계절적 영향에 따라 불규칙하고 큰 유행이 발생할 수 있다[13].

전 세계적으로 홍역 발생 건수는 2000년과 2017년 사이에 853,479명에서 173,330명으로 80% 감소하였고 발생률은 인구 100만 명당 145건에서 25건으로 83% 감소하였다. 2017년에는 대부분 동남아시아(51%, 이 중 76%가 인도에서 발생),

유럽(17%), 아프리카(16%)에서 발생하였다. 2017년 홍역 환자로부터 분리된 바이러스 5,789건 중 2,641건(46%)은 B3 유전자형(53개국), 15건(0.26%)은 D4 (2개국), 2,542건(44%)은 D8 (49개국), 46건(0.80%)은 D9 (6개국), 545건(9.4%)은 H1 (11개국)이었다. 추정된 홍역 사망은 2000년 545,174건(95% 신뢰구간 368,236-913,226)에서 2017년 109,638건(95% 신뢰구간 46,123-376,619)으로 80% 감소하였다. 이 기간 동안 홍역 백신 접종으로 2,110만 건의 사망이 예방되었다고 추정한다[14].

국내에서는 1965년 홍역 백신 도입 후 매년 감소하였다. 1983년 홍역 예방접종이 국가 예방접종 사업에 포함되었고, 1997년 홍역 2차 접종이 도입되어 이후 홍역은 연간 100명 이하로 발생하였다[15]. 2000-2001년에는 55,707명의 사례가 발생하고 7명이 사망한 홍역 대유행이 있었다. 이때 시행한 홍역 퇴치 사업은 1) 2001년 당시 2차 홍역 예방접종률이 낮은 8-16세의 초중고생(1985년 3월-1994년 2월 출생자) 570만 명에게 따라잡기(catch-up) 일제 예방접종 실시, 2) 초등학교 입학 전 2회의 홍역 예방접종 확인을 통하여 입학 전 예방접종률 95% 이상 유지, 3) 사례 및 실험실 기반의 홍역 감시 시스템을 강화하는 것이었다[15]. 사업 이후 홍역 발생률은 인구 100만 명당 1건 미만으로 급격히 감소하여 2006년 국가 홍역 퇴치를 선언하였다.

홍역 통제를 위한 국가적 노력으로 낮은 홍역 발생률이 유지되었으나 주기적인 유행이 확인되었다. 2007년에는 서울, 경기 지역을 중심으로 주로 예방접종률이 없는 24개월 미만의 소아에서 발생하는 소규모 유행이 있었다. 194건(확진 환자 180명)의 환자가 발생하였고 확진 환자 180명 중 81명이 병원 내 전파를 통해 발생하였다. 분석한 유전자형 대부분이 당시 중국에서 유행하던 H1으로 해외유입 및 해외유입 연관 사례가 유행과 관련이 있었던 것으로 추정된다[16]. 2010년에는 인천 지역의 중학교를 중심으로 유행이 발생하였다. 백신으로 인한 경증화된 증상을 보인 74명의 환자를 포함하여 114명(확진 환자 111명)의 환자가 발생하였다[17]. 2011년에는 경남 지역을 중심으로 42명(확진 환자 39명)의 환자가 발생한 소규모 유행이 있었다. 당시 주로 1세 미만의 면역력이 없는 영아를 통해서 병원 및 지역사회 내 전파가 이루어졌다. 11건의 유전자 분석을 통해서 모두 D9으로 확인되었고 이는 국내에서 처음 확인된 해외 유입 유전자형이었다[18]. 2011년에 지역사회 홍역 유행과는 별개로 입소 장병 예방접종 확대를 통하여 군입대시 일괄적으로 measles mumps rubella 접종을 전국적으로 시행하였다. 2013년과 2014년

에는 주변 국가의 대규모 환자 발생으로 해외 유입과 관련된 환자 발생이 크게 증가하였다[19]. 2013년에는 107명의 환자가 발생하였고 경남, 경기 지역에서 병원 및 지역사회 내 전파로 인한 것이었다. 2014년 3월에는 WHO로부터 홍역 퇴치 국가 인증을 받았으나 2001년 이후 가장 많은 442명의 확진 환자가 나왔다. 병원을 중심으로 1세 미만의 영아와 면역력이 없는 청소년 및 대학생에서 많이 발생하였다. 2013년과 2014년에 발생한 사례는 대부분이 해외 유입 및 연관 사례로 확인되었고 확인된 유전자형은 주로 B3이었다[20]. 2015년부터 2018년까지 해외유입 및 연관 사례를 포함한 산발적인 사례가 발생하였다. 2018년 12월부터 2019년 1월 29일까지 대구와 경기(안산) 지역을 중심으로 30건의 집단발생이 있었고, 10건의 개별사례가 확인되었다. 집단발생 지역에서 백신 미접종의 12개월 미만 영유아와 20-30대의 성인을 중심으로 발생하였고 환자의 보호자와 접촉 의료인에서 발생이 확인되었다. 개별 사례에서는 대부분 동남아 여행력이 확인되었다. 확인된 홍역 바이러스 유전자형은 B3와 D8으로 해외 유입 유전자형이다[21].

임상 양상

전형적인 임상 양상은 발열, 기침, 콧물, 결막염 등을 동반한 홍반성 반점구진 양상의 발진이다. 초기 감염 후 시간에 따라 잠복기, 전구기, 발진기로 나눌 수 있다. 잠복기는 바이러스 감염 후 7-21일까지이다. 이 기간 동안에 바이러스 혈증을 거쳐 전구기로 넘어가게 된다. 전구기 증상은 2-4일간 지속되며 발열을 동반한 기침, 콧물, 결막염 등이 나타난다. 증상은 대개 발진이 발생할 때 가장 심해지고 발진 발생 후 3-4일까지 지속될 수 있다. 발진이 발생하기 1-2일 전에 대구지 맞은편 구강 점막에 회백색의 작은 반점인 Koplik 반점이 나타나기도 하여 임상적으로 홍역을 진단하는 데 도움이 된다. 발진은 발열이 발생한 후 2-4일에 발생하여 5-6일간 지속된다. 이 시기에 홍역 바이러스 특이 세포성 및 체액성 면역반응이 일어난다[8]. 홍반성 반점 구진상 발진이 대칭적으로 발생하며 주로 귀 뒤나 얼굴에서 시작하여 몸통과 사지로 퍼진다. 발진은 나타났던 순서대로 사라지기 시작하는데 심한 경우에는 피부 박리가 나타날 수 있다. 발진기 동안 림프절 종창이나 비장종대가 나타날 수 있다. 합병증이 동반되지 않은 경우 임상 양상은 발진 발생 수일 후부터 호전되어 환자들은 약 일주일 정도에 회복한다[7].

모체 태반으로 전달된 항체를 가지고 있는 영아, 면역글로불린을 투여받은 사람, 백신 접종 후 항체가 감소한 사람 등에서 경증 홍역이 발생할 수 있다. 홍역과 증상이 비슷하나 일반적으로 증상이 경하고 전형적인 발진이 나타나지 않거나 뚜렷하지 않을 수 있으며 잠복기가 길어 진단이 어렵다[6,7]. 2회의 백신 접종 기록이나 홍역 IgG 양성이 확인된 경우에도 경증 홍역이 발생할 수 있다[22]. 따라서 지역적 유행 발생이 있는 경우 전형적인 증상이 없더라도 경증 홍역을 고려하여 역학적 관계가 있다면 실험실적 검사를 통하여 확인해야 한다. 경증 홍역은 기침 등 증상이 없거나 경미하여 전염성이 높지 않은 것으로 알려져 있다[22].

진단

진단을 위해서 홍역과 비슷한 임상 증상 및 징후를 보일 때 의심하는 것이 중요하다. 최근 홍역 발생 지역 여행력이거나 발진을 동반한 발열 환자와의 접촉력 등을 확인하는 것이 필요하며 홍역에 대한 면역력 정보도 중요하다. 발열을 동반한 발진이 나타날 수 있는 풍진, Dengue, 돌발진 등과 같은 다른 바이러스성 질환과 감별이 필요하다. 의심환자에서 혈청 검사, 유전자 검사, 바이러스 배양 검사 중 최소한 한 가지에서 양성인 경우 진단이 가능하다. 홍역으로 진단이 되었지만 전형적인 임상 양상과 다른 경과를 거치고 있다면 합병증이 동반되지 않았는지 확인하기 위한 진찰 및 검사를 다시 해야 한다.

혈청학적 진단은 홍역 immunoglobulin M (IgM) 항체 검사와 홍역 IgG 항체 검사로 한다. 혈청에서 홍역 IgM 항체가 양성일 경우 급성 감염으로 진단할 수 있다. 발진 발생 4일까지 홍역 IgM 항체가 나타나지 않을 수 있어 증상 초기에 검사한 경우 위음성이 나타날 수 있다[23]. 홍역 IgM 항체는 발진 발생 30일까지 혈청에서 검출될 수 있어 지속적으로 홍역 의심 증상이 있는 환자는 초기 검사에서 음성이라도 검사를 다시 해야 한다[23]. 다른 혈청학적 진단은 급성기와 회복기 사이 4배 이상 상승한 홍역 IgG 항체가로 한다. 홍역 IgG 항체는 발진 발생 일주일까지 혈청에서 나타나지 않을 수 있어 발진 발생 7-14일 사이 급성기 항체가를 확인하고, 급성기 항체 검사 후 10-30일에 회복기 항체가를 확인한다[23]. 홍역 바이러스 항체 측정을 위하여 효소 면역 측정법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)을 가장 많이 사용하지만, 플라크 감소 중화시험법(plaque reduction neutralization test, PRNT)이

가장 민감도가 높은 방법이다. 실제 ELISA 음성 또는 약양성(equivocal) 결과가 PRNT에서 양성으로 확인될 수 있다[24]. 하지만 PRNT는 검사에 시간이 많이 들고 표준화가 어려워 임상보다 주로 실험실에서 이용한다.

유전자 검사와 바이러스 배양은 전혈, 소변, 비인두흡입물, 인두면봉(pharyngeal swab), 타액 등의 검체로 한다. 검체로 역전사 중합효소연쇄반응(reverse transcription polymerase chain reaction)을 시행하여 홍역 바이러스 RNA를 확인하거나 바이러스를 배양하여 진단한다. 바이러스 배양 검사는 시간이 걸리고 용이하지 않아 일반적으로 잘 사용하지 않지만 연구나 역학조사에 중요한 검사이다. 바이러스 배양과 RNA 검사를 위한 검체 채취는 발진 발생 1-3일에 하는 것이 가장 적합하며 발진 발생 10일까지 가능하다[1]. 최근 개발된 방법으로 혈청이나 구강 검체를 이용하여 현장에서 홍역 IgM 항체와 홍역 바이러스 RNA를 확인할 수 있다. 현장 검사로서 필요한 민감도와 특이도를 가지고 있지만 아직 많이 사용하고 있지는 않다[25].

질병관리본부는 홍역 진단 검사 기준으로 1) 검체(인후·비강·비인두 면봉 검체, 혈액, 소변)에서 홍역 바이러스 분리 2) 회복기 혈청의 항체가 급성기에 비하여 4배 이상 증가 3) 검체(혈액)에서 특이 IgM 항체 검출 4) 검체(인후·비강·비인두 면봉 검체, 혈액, 소변)에서 특이 유전자 검출하는 것을 제시하고 있으며 홍역이 의심되면 발진 후 3일 이내이면 호흡기 검체(인후나 비인두 도말), 발진 후 4-14일에는 호흡기 검체와 혈청, 소변, 발진 후 15일 이후에는 혈청 검사를 전용 용기로 4℃를 유지하여 시도 보건환경연구원으로 의뢰하도록 하고 있다.

치료

치료는 해열제 투여와 수분 보충 같은 보존적 치료이다. 합병증으로 세균성 폐렴이나 중이염이 생기면 이에 대한 항균제 치료가 필요하다. 일부 연구에서 리바비린(ribavirin) 투여가 홍역 증상을 완화시키고 합병증 및 입원 기간을 감소시켰지만[26], 항바이러스 치료는 현재 데이터가 부족하고 투여에 대하여 정립된 적응증, 용량 및 치료 기간이 없다.

합병증

홍역 바이러스에 감염된 대부분의 환자들은 발진 발생 일

주일 내에 회복하지만 호전을 보이지 않을 경우에는 합병증이 동반되지 않았는지 확인해야 한다. 홍역 환자의 약 30%에서 합병증이 발생하는 것으로 알려져 있고 대부분 영아, 영양이 부족한 소아, 20세 이상의 성인, 임신부, 면역저하자에서 발생한다[7,27]. 홍역으로 일시적 면역 저하가 생겨 2차 세균 감염이나 다른 바이러스 감염이 발생하기도 한다[28]. 합병증은 홍역 바이러스가 침입하는 어느 장기나 가능하다. 호흡기계 합병증은 가장 흔한 합병증 중 하나로 폐렴은 홍역 관련 사망의 주요 원인이다. 2차로 다른 바이러스 감염이나 세균 감염으로 인하여 폐렴이 발생하지만 홍역 바이러스 자체로도 발생할 수 있다. 홍역 환자에서 발생한 폐렴의 원인 세균이나 바이러스의 정확한 분석 결과는 없지만 182명의 홍역과 관련된 폐렴 환자를 대상으로 한 연구에서 혈액 배양에서 *Streptococcus pneumoniae*가 혈액배양에서 가장 많이 나타났고 가장 흔한 원인 바이러스는 adenovirus와 parainfluenza였다[29]. 호흡기계 합병증으로 폐렴 외에도 후두기관지염과 중이염이 있다.

홍역과 관련된 신경계 합병증은 드물지만 심각한 경과를 보인다. 홍역 봉입체뇌염(measles inclusion body encephalitis), 급성 파종성뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis), 아급성 경화성전뇌염(subacute sclerosing panencephalitis)이 그 예이다. 홍역 봉입체뇌염은 약 1,000명당 1건 발생하며 진행성 홍역 바이러스 감염으로 인해 발생하여 발열, 두통, 경련, 혼수 등이 나타나며 일부에서는 빠르게 진행하여 사망할 수 있다. 급성 파종성뇌척수염은 탈수초성 자가면역 질환으로 홍역 감염으로 촉발될 수 있다. 발열, 경련, 신경학적 결손을 특징으로 하며 1,000명당 1건 정도로 발생하고 10-20%에서 사망한다. 아급성 경화성전뇌염은 약 1-10만 명당 1건 정도로 발생한다. 발병 기전은 명확하지 않지만 유전 변이된 홍역 바이러스의 지속 감염에 대한 면역 반응으로 급성 감염 5-10년 뒤에 나타나는 지연성 합병증으로 알려져 있다. 주로 2세 미만의 소아에서 잘 발생하며 발작, 진행되는 인지 및 운동 기능의 악화를 특징으로 하며 사망까지 이를 수 있다[30]. 2000-2001년 국내 홍역 유행시 발생한 신경계 합병증으로 6예의 아급성 경화성전뇌염이 보고되어 있다[31].

설사를 포함한 소화기계 합병증은 빈번하게 발생하는 합병증 중 하나이며 드물지만 각결막염으로 실명하기도 한다. 홍역은 산모에서 저체중아, 유산, 자궁 내 태아 사망 및 산모 사망의 위험을 증가시킨다[32].

예방

백신 접종은 홍역을 예방할 수 있는 가장 좋은 방법이다. 1963년 미국에서 처음으로 불활성화 백신과 약독화 생백신 사용이 사용되었지만 불활성화 백신은 홍역 예방 효과가 좋지 않았고 예방 접종한 사람에게 비정형 홍역을 유발하였다. 약독화 생백신은 접종 대상자에게 발열과 발진 등의 부작용이 자주 발생하여 판매가 중지되었다[7]. 1960년대 후반부터 이전 사용하였던 생백신보다 더 약독화한 Schwarz주와 Moraten주 백신을 사용하고 있다. 현재 국내에서는 이 두 가지 주가 포함된 백신이 사용된다.

소아의 홍역 예방접종은 생후 9개월보다 일찍 할 경우 모체로부터 전달받은 항체와 면역체계의 미성숙으로 인하여 항체 생성률이 떨어질 수 있어 생후 9개월 이후 접종을 권장한다[33]. 하지만 모체로부터 전달받은 항체는 생후 3개월 이후부터 크게 감소하기 시작하여 생후 8개월 이후에는 측정되지 않아 홍역 유행이 있거나 홍역 환자와 접촉한 경우 빠르면 생후 6개월에도 접종을 권장한다[19]. 일반적으로 우리나라와 같이 홍역 발생률이 낮은 나라에서는 첫 번째 접종을 12-15개월에 하도록 권장한다. 홍역 퇴치를 위한 충분한 군집면역은 1회 접종만으로 도달할 수 없어 2차 접종이 필요하며 2차 접종을 완료한 경우 항체 생성률은 99%까지 나타난다[7]. 국내에서는 12-15개월에 1차 접종 후 만 4-6세에 2차 접종을 하도록 권고한다.

대한감염학회 성인예방접종위원회는 국내 성인에서 2회의 백신 접종 기록이나 확인된 홍역의 병력이 없거나 검사상 홍역 항체가 확인되지 않을 경우 홍역에 대한 면역력이 없는 것으로 간주하고 1967년생 이후 출생자에 한하여 최소 1회의 예방접종을 권고한 바 있다. 1967년을 기준으로 한 것은 국내 홍역 백신이 도입된 것이 1965년이며 2002년 면역도 조사 결과 당시 30-34세군에서 항체가 95.4% 있음을 고려하여 1967년 이전 출생자의 경우 면역력이 있을 것으로 간주하였기 때문이다[34]. 2014년 면역도 조사 결과에서는 1990-1994년, 1995-1998년, 1999-2001년 출생자의 홍역 항체 양성률이 각각 69.6%, 48.5%, 66.0%까지 떨어져 있는 것으로 확인되었다[19]. 이 항체 양성률은 1985년 3월부터 1994년 2월 출생자를 대상으로 2001년 일제 예방접종을 시행하였고 2001년부터 초등학교 입학시 예방접종 증명서를 제출하도록 하여 2차 접종률이 95%를 넘도록 유지하였다고 간주하여 예측되는 항체 양성률에 비하여 매우 낮은 결과이며 실제 이 연령의

인구가 홍역 면역력이 없어 해외 유입과 원내 전파의 중요 원인이 되고 있다. 이에 대한 원인으로 1) 백신 취급 문제 (cold chain issue) 2) 일차 백신 실패 3) 2회 백신 접종 후 시간이 지나 면역력 감소(waning) 4) 정책 과도기로 실제 접종률의 과대 평가 등이 고려되고 있다[35,36]. 신뢰할 만한 백신 접종력 확인 방안을 마련하고 2회 백신 접종 후의 면역력의 변화를 지속적으로 확인하여야 2회 접종 후에도 발생하는 홍역에 대한 관리 지침을 마련할 수 있을 것이다.

의료관련 종사자는 홍역 환자에 노출될 위험이 높고 홍역에 감염될 경우 다른 환자에게 전파시킬 수 있어 홍역에 대한 면역력이 확인되지 않을 경우 1967년생 이전 출생자라도 최소 간격을 두고 2회의 예방접종이 필요하다. 최근의 유행은 해외 유입 홍역이 의료기관에서 감수성 의료진에게 전파되고 확산되는 양상이기 때문에 의료 기관 종사자는 업무 시작에 앞서 홍역 면역력을 확인하고 업무를 시작해야 한다는 원칙적인 방안이 다시 중요시 되고 있다.

최근 국내 홍역 유행은 시작이 해외 유입 사례인 경우가 대다수이다. 따라서 홍역 면역력이 확실하지 않은 여행자에 대한 예방접종 또한 중요해졌다. 홍역 면역력이 확인되지 않은 1967년 이후 출생자는 여행 출발 2-4주 전 최소 1회 예방접종을 해야 하며 여행 전 2회 접종 완료자가 불가능하다면 귀국 후라도 2차 접종을 완료해야 한다[37].

금기사항이 없다면 홍역 면역력이 없는 사람에게 홍역 환자 노출 72시간 이내에 예방접종을 하면 홍역을 예방하거나 증상을 감소시킬 수 있다. 면역글로불린은 노출 6일 이내에 생백신을 접종할 수 없는 산모나 면역저하자, 12개월 미만의 영아에서 투여한다. 정맥용 면역글로불린을 기준으로 400 mg/kg 투여가 적절하며 투여한 이후 금기가 없는 한 8개월 이후에 백신을 투여해야 한다[37,38]. 일반적으로 백신에 함유된 바 이러스의 증식과 면역의 자극은 1-2주가 소요되기 때문에 홍역 예방접종 후 14일 이내에 면역글로불린이 투여된 경우 홍역 특이 항체가 확인되지 않으면 권장 간격을 두고 백신을 재접종해야 한다[38].

이전 접종시 혹은 백신 내 포함된 성분으로 인하여 심각한 알레르기 반응이 있었던 경우는 백신 접종이 금기이다. 일반적으로 산모에서 생백신을 투여할 경우 태아에 대한 위험성이 있고[38], 면역저하자에서 백신과 관련된 질병의 이환 가능성이 있어 이들에게 생백신을 투여할 수 없다[39]. 면역저자는 암환자, 고형장기이식환자, 조혈모세포이식환자, 선천성 면역결핍 질환 및 면역결핍이 심한 human im-

munodeficiency virus (HIV) 감염인뿐만 아니라 항암치료나 고용량 스테로이드와 같은 면역억제제를 투여받은 환자도 포함한다. 그러나 항암치료 중인 암환자는 접종이 필요한 경우 치료 종료 3개월 후에 접종을 할 수 있다. 조혈모세포 이식을 받은 혈액암 환자는 이식 24개월 이후에 이식편대숙주병이 없고 현재 면역억제치료를 받고 있지 않으면 백신을 접종할 수 있다. HIV 감염인은 CD4 T 림프구 수가 200/μL 이상일 경우 백신을 투여할 수 있다. 프레드니손 기준으로 매일 2 mg/kg/일 이상의 고용량 스테로이드를 2주 이상 투여하는 경우 중단 후 최소 1개월 이후 접종이 가능하며 저용량 투여, 단기 투여, 국소적 투여 등은 바로 투여할 수 있다. 류마티스 관절염과 같은 만성 염증성 질환을 가진 환자에게는 면역억제제 시작 4주 전 백신을 접종하는 것이 추천된다[7,39].

항체 함유 혈액 제제는 홍역 백신 접종 후 항체 형성을 방해할 수 있어 제제를 투여한 경우 제품에 따라 특정 간격을 두고 접종해야 한다[38]. 혈소판감소증 혹은 혈소판감소성자반증이 있는 환자에서 홍역 백신 접종 이후 혈소판 감소가 악화될 수 있다. 하지만 백신 접종으로 인한 이득이 홍역 감염으로 인한 위험보다 크므로 백신 접종이 권고된다. 홍역 예방접종은 투베르쿨린 반응검사(tuberculin skin test) 혹은 인터페론감마분비검사(interferon-gamma release assay) 시행 시 일시적으로 반응을 억제할 수 있어 백신을 이틀 검사와 같은 날 투여하거나 검사가 백신 접종 후 하루 이상 지연될 경우에는 4주 이상 검사를 연기해야 한다[38].

홍역 백신 접종 후 발생하는 이상 반응은 국소적, 전신적, 알레르기 반응으로 분류할 수 있다. 국소 이상 반응은 접종 부위에 흔히 나타날 수 있으나 심하지 않다. 전신 이상 반응은 백신의 홍역 바이러스 증식과 관련되어 나타나는 것으로 보인다. 발열은 가장 흔한 전신 이상 반응으로 약 5-15%에서 나타난다. 39.4℃ 이상의 발열이 대부분 백신 접종 후 7-12일에 나타나 1-2일간 지속된다. 이 외에도 발진, 혈소판감소증 등이 나타날 수 있다. 알레르기 반응은 드물게 나타나며 대부분 짧은 기간 동안 일시적으로 나타난다[7].

홍역 백신을 접종한 사람에서 드물게 백신 주 관련 홍역 발생이 가능하다. 증상은 홍역 바이러스 자연 감염과 유사하며 감별이 어렵다. 백신 접종력을 통해 추정하여 혈청에서 IgM 확인 및 다른 검체에서 특이 유전자를 검출하여 진단할 수 있다. 백신 주 관련 홍역은 홍역 바이러스 자연 감염과 달리 사람간 전파는 없었다[40].

의료기관에서는 감염 관리를 통한 홍역 예방이 필요하다.

입원 환자에게 홍역이 발생한 경우 발진이 발생하고 4일까지 공기 전파 주의가 필요하며 면역저하자의 경우 질병의 전체 기간 동안 격리가 필요하다. 홍역 면역력이 없는 의료관련 종사자는 홍역으로 확인되거나 홍역이 의심되는 환자와 접촉하지 않도록 주의가 필요하다. 확진 혹은 의사 환자와 접촉한 경우 노출 후 5-21일까지 업무에서 배제해야 하며 노출 72시간 이내에 홍역 예방접종을 하였을 경우에도 업무에서 배제해야 한다[41]. 외래 진료실에서 발진을 동반한 발열 환자가 발생한 경우 홍역 의심 환자는 별도의 외래 격리 공간으로 보내야 한다. 진료 중 의료진은 홍역의 면역력과 관계없이 N-95 마스크를 착용해야 한다[42]. 환자가 귀가할 경우 발진 발생 4일까지 자가 격리를 하도록 설명하고 환자가 머물렀던 공간은 공기 중 홍역 바이러스가 유지될 수 있는 2시간 동안 비워둬야 한다.

결 론

현재까지 국내에서 소아와 청소년에 국한되어 홍역 예방에 대한 지원과 관리가 이루어져 왔으며 성인 홍역 감염의 중요성은 잘 인식되지 않았다. 하지만 최근 국내 홍역 유행에서 20-30대가 높은 비율을 차지하고 있어 성인 홍역에 대한 주의가 필요하다. 홍역 발생 감소로 이 질환을 보거나 진단한 경험이 있는 의사는 2000-2001년 대유행을 겪은 의사로 한정되고 이후 의료진은 홍역을 책에서 배웠지만 실제로는 경험이 거의 없으며 소아과 의사가 아닌 경우 성인의 발진성 발열을 보면서 홍역을 우선 생각하기가 쉽지 않다. 그러나 전 세계적으로 홍역 예방접종률은 90%를 넘지 못하였으며 일부에서 백신 접종을 회피하는 사람들이 늘면서 여러 국가에서 지역적 유행이 빈발하고 있다. 이 때문에 국내 예방접종률이 높더라도 홍역에 대한 면역력이 없는 성인이나 소아가 해외에서 감염되고 국내 유입되면서 병원내 전파를 중심으로 산발적인 유행이 지속되고 있고 이는 앞으로도 상당기간 반복되리라 생각된다. 성인에서 발생하는 홍역은 소아보다 증상이 심하고 의심하지 않는 한 다른 발열 발진성 질환과 감별도 쉽지 않으므로 홍역에 대한 경각심을 높일 필요가 있다.

중심 단어: 홍역; 질병 돌발; 예방접종

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention. Measles (Rubeola) [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, 2018 [cited 2019 Feb 21]. Available from: <https://www.cdc.gov/measles/about/index.html>.
- Nandy R, Handzel T, Zaneidou M, et al. Case-fatality rate during a measles outbreak in eastern Niger in 2003. *Clin Infect Dis* 2006;42:322-328.
- Korean Society of Infectious Diseases. Korean history of infectious diseases. Vol. 2. Paju: Koonja, 2018.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Infectious diseases surveillance yearbook, 2017 [Internet]. Cheongju (KR): Centers for Disease Control and Prevention, c2018 [cited 2019 May 14]. Available from: <http://www.cdc.go.kr/npt/biz/npp/portal/nppPblctDtaView.do?pblctDtaSeAt=1&pblctDtaSn=631>.
- Navaratnarajah CK, Leonard VH, Cattaneo R. Measles virus glycoprotein complex assembly, receptor attachment, and cell entry. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009;329:59-76.
- Moss WJ. Measles. *Lancet* 2017;390:2490-2502.
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. The pink book [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, 2018 [cited 2019 Feb 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>.
- Rota PA, Moss WJ, Takeda M, de Swart RL, Thompson KM, Goodson JL. Measles. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16049.
- Shanks GD, Waller M, Briem H, Gottfredsson M. Age-specific measles mortality during the late 19th-early 20th centuries. *Epidemiol Infect* 2015;143:3434-3441.
- Anderson RM, May RM. Infectious diseases of humans: dynamics and control. Oxford: Oxford University Press, 1991.
- Moss WJ, Strebel P. Biological feasibility of measles eradication. *J Infect Dis* 2011;204 Suppl 1:S47-S53.
- Fine PE, Clarkson JA. Measles in England and Wales--I: an analysis of factors underlying seasonal patterns. *Int J Epidemiol* 1982;11:5-14.
- Ferrari MJ, Grais RF, Bharti N, et al. The dynamics of measles in sub-Saharan Africa. *Nature* 2008;451:679-684.
- Dabbagh A, Laws RL, Steulet C, et al. Progress toward regional measles elimination - worldwide, 2000-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:1323-1329.
- Choe YJ, Bae GR. Current status of measles in the Republic of Korea: an overview of case-based and seroepidemiological surveillance scheme. *Korean J Pediatr* 2012;55:455-461.
- Choi WS, Sniadack DH, Jee Y, et al. Outbreak of measles in the Republic of Korea, 2007: importance of nosocomial transmission. *J Infect Dis* 2011;204 Suppl 1:S483-S490.
- Choe YJ, Hu JK, Song KM, et al. Evaluation of an expanded case definition for vaccine-modified measles in a school outbreak in South Korea in 2010. *Jpn J Infect Dis* 2012;65:371-375.
- Park YJ, Eom HS, Kim ES, Choe YJ, Bae GR, Lee DH. Reemergence of measles in South Korea: implications for immunization and surveillance programs. *Jpn J Infect Dis* 2013;66:6-10.
- Kang HJ, Han YW, Kim SJ, et al. An increasing, potentially measles-susceptible population over time after vaccination in Korea. *Vaccine* 2017;35:4126-4132.
- Yang TU, Kim JW, Eom HE, et al. Resurgence of measles in a country of elimination: interim assessment and current control measures in the Republic of Korea in early 2014. *Int J Infect Dis* 2015;33:12-14.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Infectious disease breaking news [Internet]. Cheongju (KR): Centers for Disease Control and Prevention, c2019 [cited 2019 Mar 13]. Available from: <http://cdcnewsletter.or.kr/kr/190130>.
- Avramovich E, Indenbaum V, Haber M, et al. Measles outbreak in a highly vaccinated population - Israel, July-August 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:1186-1188.
- Bellini WJ, Helfand RF. The challenges and strategies for laboratory diagnosis of measles in an international setting. *J Infect Dis* 2003;187 Suppl 1:S283-S290.
- Cohen BJ, Doblas D, Andrews N. Comparison of plaque reduction neutralisation test (PRNT) and measles virus-specific IgG ELISA for assessing immunogenicity of measles vaccination. *Vaccine* 2008;26:6392-6397.
- Shonhai A, Warrener L, Mangwanya D, et al. Investigation of a measles outbreak in Zimbabwe, 2010: potential of a point of care test to replace laboratory confirmation of suspected cases. *Epidemiol Infect* 2015;143:3442-3450.
- Pal G. Effects of ribavirin on measles. *J Indian Med Assoc* 2011;109:666-667.
- Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis* 2004;189 Suppl 1:S4-S16.
- de Vries RD, McQuaid S, van Amerongen G, et al. Measles immune suppression: lessons from the macaque model. *PLoS Pathog* 2012;8:e1002885.
- Quiambao BP, Gatchalian SR, Halonen P, et al. Coinfection is common in measles-associated pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:89-93.
- Griffin DE. Measles virus and the nervous system. *Handb Clin Neurol* 2014;123:577-590.
- Lee TY, Kim SD, Lim BC, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical experience of 6 cases. *J Korean Child Neurol Soc* 2002;10:281-289.
- Ogbuanu IU, Zeko S, Chu SY, et al. Maternal, fetal, and neo-

- natal outcomes associated with measles during pregnancy: Namibia, 2009-2010. *Clin Infect Dis* 2014;58:1086-1092.
33. Gans HA, Arvin AM, Galinus J, Logan L, DeHovitz R, Maldonado Y. Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine in infants immunized at age 6 months. *JAMA* 1998;280:527-532.
34. Korea Centers for Disease Control and Prevention. 2002 report of national serological survey for measles and Rubella [Internet]. Cheongju (KR): Centers for Disease Control and Prevention, c2003 [cited 2019 Mar 12]. Available from: <http://www.cdc.go.kr/CDC/cms/cmsFileDownload.jsp?fid=43&cid=5335&fieldName=attach1&index=1>.
35. Kim SK, Park HY, Kim SH. A third dose of measles vaccine is needed in young Korean health care workers. *Vaccine* 2018;36:3888-3889.
36. Kang JH, Yoo JH. The measles strikes back. *J Korean Med Sci* 2019;34:e59.
37. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62:1-34.
38. Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, Kroger A, Pellegrini C. General best practice guidelines for immunization: best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, c2019 [cited 2019 May 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html>.
39. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309-318.
40. Greenwood KP, Hafiz R, Ware RS, Lambert SB. A systematic review of human-to-human transmission of measles vaccine virus. *Vaccine* 2016;34:2531-2536.
41. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings (2007) [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, c2019 [cited 2019 Mar 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html>.
42. Gohil SK, Okubo S, Klish S, Dickey L, Huang SS, Zahn M. Healthcare workers and post-elimination era measles: lessons on acquisition and exposure prevention. *Clin Infect Dis* 2016;62:166-172.