

덴기열

한림대학교 의과대학 내과학교실 감염내과

이 재 갑

Dengue Fever

Jacob Lee

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Dengue fever is a kind of viral disease which infects people through mosquito bite. It is present in 100 countries and about 5 million to 10 million people are inflicted with this disease every year. Since the 1980s, it has seen a dramatic increase across the globe. One of the reasons for the spread of the disease is that rapid industrialization and urbanization have destroyed the natural habitat of mosquitos. Additionally, dengue fever occurs mostly in underdeveloped countries. These countries have not implemented systematic epidemiological investigation and are yet to come up with effective methods in terms of prevention of mosquito bites. Moreover, more and more people have traveled the areas at risk of this disease. Global the incidence of dengue fever has increased and has also seen a rise in cases among the travelers. One can easily find a case in a clinical setting. On top of that, due to global warming and north warding of dengue occurring latitude in the northern hemisphere, *Aedes albopictus* which is the vector of dengue fever, has been found in JeJu island. This makes it a major concern that the mosquitos have inhabited the country. Prevention of dengue fever is important since antiviral agents and vaccinations are not still commonly used. (Korean J Med 2014;86:277-281)

Keywords: Dengue fever; Mosquito; Dengue hemorrhagic fever

서 론

덴기열은 모기를 매개로 하는 바이러스 질환으로 전 세계 약 100여 개 국가에서 발생하며 연간 5,000만에서 1억 명이 발병하는 질환이다[1]. 1980년대 이후 전 세계적으로 환자 발생이 급격히 증가하고 있다. 급격한 산업화와 도시화로 모기의 서식지가 파괴되고 모기의 서식지에 사람들이 거주하

기 시작하고 덴기열이 발생하는 국가들이 대개 저개발국가로 체계적인 역학조사가 시행되지 않고 효과적인 모기의 방제가 이루어지지 않고 있으며 덴기열 위험지역으로의 여행자가 늘어나고 있는 것이 전 세계적인 증가의 원인으로 생각된다. 이러한 전 세계적인 발병의 증가와 함께 국내에서도 해외여행자에서 덴기열의 발병이 급격히 증가하고 있어 임상에서 꽤 흔하게 볼 수 있는 질환이 되었다. 또한 지구의

Correspondence to Jacob Lee, M.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, 1 Hallymdaehak-gil, Chuncheon 200-702, Korea

Tel: +82-2-829-5028, Fax: +82-2-6918-4222, E-mail: litjacob@chol.com

Copyright © 2014 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.

온난화와 더불어 북반구에서의 땡기열 발생위도가 북상함에 따라 제주도에서 땡기열 바이러스의 매개체인 흰줄숲모기(*aedes albopictus*)가 발견되고 있어 국내 자생 발생도 가능할 것으로 우려하고 있다[2]. 땡기열은 아직까지 항바이러스제나 백신이 상용화 되지 않았기 때문에 예방이 중요한 질환이다.

원인 바이러스와 매개체

땡기바이러스가 원인 바이러스로 *Flavivirus*과에 속한다. 땡기바이러스는 피막(envelope)이 있는 단일가닥 양성(single stranded positive-sense) RNA 바이러스이며 네 개의 혈청형이 있다(DENV-1-4) [1]. 1970년까지만 해도 중앙아메리카나 아프리카는 주로 DENV-1, 2가 유행하고 동남아시아는 네 가지 혈청형이 모두 유행했지만 20세기 이후에는 전 세계적으로 네 가지 혈청형이 모두 유행하고 있다[3]. 한 혈청형에 감염되면 영구 면역을 가지게 되어 다시 감염되지 않지만 지역 사회 내에서 일정수준 항체보유가 늘어나면 다른 혈청형이 유행하면서 새로운 유행을 일으키게 된다. 다른 혈청형에 감염되었던 사람이 새로운 혈청형에 노출되면 땡기출혈열이나 땡기쇼크가 발생하는 것으로 추정하고 있다. 교차면역이 형성되지 않지만 일부 형성된 교차 항체들이 새로운 혈청형의 감염을 막는 것이 아니라 오히려 면역 반응의 촉매제로 작용하여 극심한 면역 반응이 일어나고 이로 인하여 땡기출혈열이나 땡기쇼크가 일어난다는 가설이다. 이러한 현상을 항체 의존 면역증강(antibody-dependent enhancement, ADE)이라고 한다[4].

열대숲모기가 가장 중요한 매개체이며 흰줄숲모기(*Aedes albopictus*)에 의해서도 매개될 수 있다. 열대숲모기가 땡기 바이러스에 감염된 혈액을 흡혈하게 되면 중장(midgut)에서 증식하며 이후 전신 감염을 일으키면서 침샘에도 침범하게 되고 흡혈할 때에 사람에게 바이러스를 전달한다[1]. 땡기열의 유행은 열대숲모기의 분포와 서식 상황에 따라 영향을 받는다. 암모기들이 페타이어나 깡통, 버려진 그릇의 고인 물에 알을 낳을 수 있기 때문에 무분별한 개발과 폐기물들로 인하여 저개발국가에서 땡기열의 유행이 가중되고 있다. 일반적으로 열대숲모기는 숲에서 서식하지만 도시생활에 적응력이 뛰어나서 다른 모기매개 질환에 비하여 도시지역에서도 호발하며 주로 낮에 흡혈을 하기 때문에 낮에 야외 활동을 할 경우에 더욱 주의를 해야 한다. 짧은 시간에 여러

명의 사람에게서 흡혈을 할 수 있기 때문에 종종 가족단위의 집단발병 형태로 나타나기도 한다[5].

역학

전 세계 약 100여개 국가에서 발생하며 위험지대에 살고 있는 인구는 약 25억 명으로 전 세계 인구의 40%이다. 주로 열대와 아열대 지역으로 위도상으로 적도에서 남북으로 위도 35°까지 광범위하게 위치한다(Fig. 1). 주된 발생지역은 아시아-태평양지역, 중부아메리카와 남아메리카, 아프리카이다. 50년 전에 비하여 이후 현재 약 30배 이상의 환자가 발생하고 있다. 연간 약 5천만-1억 명의 환자가 발생하고 있는 것으로 추정하고 있으며 이 중 50만 명이 땡기출혈열이나 땡기쇼크로 입원을 하고 있다(Fig. 2). 땡기출혈열이나 땡기쇼크의 경우 집중적인 치료를 해야 치명률이 1-2.5%이며



Figure 1. World distribution of dengue fever, 2008 (modified from WHO, Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, 2009).

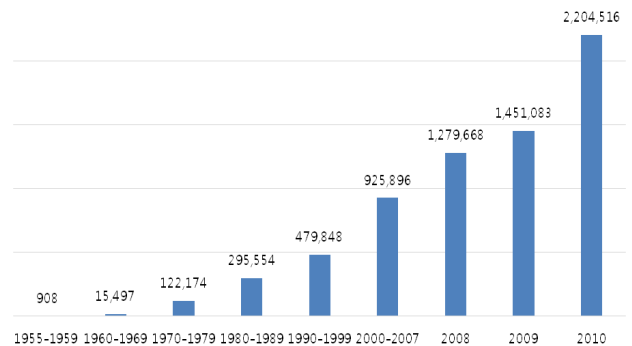


Figure 2. Average number of dengue and severe dengue cases reported to WHO annually in 1955-2007 and number of cases reported in recent years, 2008-2010 (adopted from Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020, WHO, 2012).

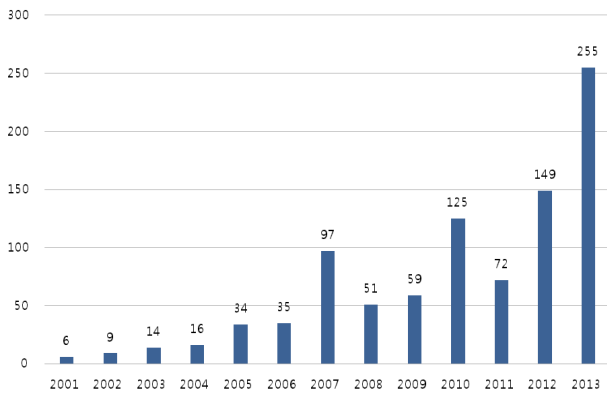


Figure 3. Annual cases of dengue fever in Korea (from Disease Web Statistics System in KCDC Home page is.cdc.go.kr).

적절한 치료를 받지 못하면 사망률이 20%가 넘는다. 대개 발생국가들이 저개발국가이기 때문에 충분한 치료를 받지 못하고 사망하는 경우가 많은 것이 뎅기열의 또 다른 문제이다.

뎅기열은 2000년 제4군 법정감염병으로 지정되어 의료기관에서 환자의 발생을 보고하도록 하였다. 그림에서 보는 것처럼 2000년대 중반을 기점으로 국내 뎅기열 환자가 급증하고 있다(Fig. 3) [6]. 이러한 뎅기열 환자의 급증은 해외여행을 하는 한국인이 증가하기 때문으로 생각된다. 현재 한국인 해외여행객 수는 2013년 기준 1,486만 명이며 이는 1988년 해외여행 자유화 이전의 100만 명에 비하여 무려 14배나 증가되었고 이 중 뎅기열 위험지역으로 여행을 하는 경우는 약 50%로 추정되고 있다[7]. 또한 북반구에서의 뎅기열은 주로 4-10월 사이에 발생하는데 한국의 방학과 휴가와 더불어 7-8월에 해외여행객이 급증하기 때문에 여름철을 중심으로 하여 뎅기열 환자의 국내유입도 증가한다. 우리나라 사람들이 주로 뎅기열에 감염되는 국가는 태국, 인도네시아, 필리핀, 방글라데시나 미얀마, 캄보디아, 인도, 스리랑카 등이다[8]. 아직까지는 모든 환자가 해외여행 후 발생한 환자로 국내에서 직접 발생환자는 없다. 특히 2013년의 급격한 환자 발생은 동남아시아의 대규모 유행과 관련이 있다. 환자 발생의 증가로 이제는 대학병원에서는 흔하게 볼 수 있는 환자가 되고 있으며 여름철 해외여행 후 발열이 있는 경우에는 뎅기열도 반드시 감별해야 할 질환으로 생각해야 한다.

임상경과

뎅기열의 잠복기는 평균 5-8일(3-15일)이며 대개 갑작스런

발열로 시작된다. 발열기에 탈수로 인하여 소아에서 의식저하나 열성경련이 일어날 수 있다. 두통과 안구통, 근육통, 관절통이 동반될 수 있으며 출혈성 반점과 백혈구 감소증을 보일 수 있고 대부분 저절로 호전된다. 발진은 반구진성 발진 형태로 발열 후 3-5일 후에 나타나며 몸통에서 시작하여 팔다리 쪽으로 퍼져나간다. 뎅기열과 뎅기출혈열은 초기 증상은 다르지 않지만 뎅기출혈열은 혈관투과도의 증가로 혈액농축(헤마토크릿의 20% 이상 상승)이나 복수, 흉수와 같은 혈장의 유출이 나타나고 혈소판이 $100,000/\text{mm}^3$ 이하로 감소한다. 그러나 혈소판 감소증이 심하다고 해서 중증 뎅기열로 모두 진행하는 것은 아니며 뎅기열 환자에서도 약간의 출혈 증상은 보일 수 있다. 뎅기쇼크는 혈장 유출로 인한 혈액역학적인 불안정성이 동반되면 진단한다. 전형적인 임상소견은 혈장 유출로 인한 혈액색소의 급격한 상승, 복부의 통증, 지속적인 구토, 혈압의 저하이다. 뎅기쇼크는 적절한 치료를 받지 못할 경우 사망률이 20%에 이를 수 있으며 적절한 수액공급과 급성증상에 대한 적절한 조치를 하면 사망률은 약 1% 정도이다. 뎅기열과 뎅기출혈열, 뎅기쇼크는 일련의 과정으로 나타나는 경우도 있어서 명확히 구분할 수 있는 독립적인 증후군의 형태는 아니다. 환자의 회복기에는 뎅기출혈열이나 뎅기쇼크 시기에 과량의 수분 공급으로 인한 전신의 부종, 폐부종 같은 체액 과다 상황이 빈번하므로 환자의 식사 상태, 수분 섭취 상태에 따라 적절히 이뇨제를 사용하거나 수분 공급량을 조절하여 적절한 체액 상태가 유지되도록 하여야 한다.

뎅기의 WHO 분류는 임상양상과 중증도에 따라 나뉜다. 뎅기 의심사례와 확진 환자를 구분하고 환자들에서의 위험지표에 대한 정의, 중증도의 정의를 내리며 이 분류에 따라 환자의 처치 수준과 의료자원의 배분을 결정하도록 권고하고 있다(Table 1) [9].

진단

뎅기열은 곤충매개로 감염되는 다른 바이러스감염(chikungunya, 크리미안-콩고출혈열, Zika 바이러스 감염증 등)과 말라리아와의 감별이 필요하다. 또한 초기 발열이 동반되며 해외 여행지에서 자주 발생하는 A형 간염, 장티푸스, 라임이나 쯔쯔가무시와 같은 리케차병, 렙토스피라와도 감별이 필요하다.

혈액 내에서 뎅기 특이 항체를 검출하거나 바이러스의 배

Table 1. Suggested dengue case classification and levels of severity

Criteria for dengue	Warning sign	Criteria for severe dengue
Probable dengue Live in/travel to dengue endemic area. Fever and 2 of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Nausea, vomiting • Rash • Aches and pains • Tourniquet test positive • Leukopenia • Any warning sign 	Warning signs <ul style="list-style-type: none"> • Abdominal pain or tenderness • Persistent vomiting • Clinical fluid accumulation • Mucosal bleed • Lethargy, restlessness • Liver enlargement > 2 cm • Laboratory: increase in HCT concurrent with rapid decrease in platelet count 	Severe plasma leakage Leading to: <ul style="list-style-type: none"> • Shock (DSS) • Fluid accumulation with respiratory Distress Severe bleeding As evaluated by clinician
Laboratory-confirmed dengue (important when no sign of plasma leakage)	Requiring strict observation and medical intervention	Severe organ involvement <ul style="list-style-type: none"> • Liver: AST or ALT \geq 1,000 • NS: Impaired consciousness • Heart and other organs

양, DNA의 검출과 같은 방법으로 진단한다. 증상이 생긴 후 6-7일까지 IgM항체가 검출되며 혈액에서 바이러스를 세포 배양으로 검출할 수도 있다. 약 2주 간격으로 혈청에서 혈구 응집억제검사(HI)나 중화항체검사 등으로 IgG 항체가 4배 증가를 확인하거나 발열 후 5일에서 2개월 사이에 IgM-capture ELISA법으로 IgM 항체를 검출하여 진단할 수 있다. 다만 재감염자에서는 IgM의 반응이 상대적으로 적게 나타나며 IgG 반응이 강하게 나타날 수 있어 항체 기반의 검사는 재감염 진단의 민감도가 상대적으로 낮다. 최근에는 중합효소연쇄반응(PCR)을 이용하여 진단을 하기도 한다. 국내에서는 질병관리본부에 검사를 의뢰하여 진단하고 있으며 최종 결과는 2-4주 정도 소요된다. 초기 혈액에서 IgM이 검출되지 않은 환자에서는 2-4주 후의 회복기 혈청을 한 번 더 보내야 할 수도 있다. 뎅기열이 많이 발생하는 지역에서는 혈액을 이용한 뎅기열 신속항원검사(rapid antigen test)를 스크린 목적으로 사용하기도 한다.

치료

특이 치료제가 없다. 현재로서는 환자의 증상에 따른 대증적 요법이 가장 중요한 치료이다. 특히 뎅기출혈열이나 뎅기쇼크의 경우는 집중적인 수액공급과 적극적인 보존적 치료를 시행해야 한다. 국내처럼 의료지원이 충분한 국가에서는 뎅기열에 의한 사망은 흔하지 않으나 저개발국가의 경우 의료적 자원의 부족으로 인하여 사망률이 상당히 높을 수 있다. 또한 대구모 유행이 발생할 경우에는 의료적 지원이 더욱 고갈되어 더 많은 환자들이 사망할 수 있다. 이러한 이

유로 WHO는 뎅기열 치료를 위한 의료자원의 분배와 적절한 관리를 위하여 2015년까지 전 세계적인 뎅기열의 질병부담에 관한 연구를 진행하고 있으며 이러한 자료를 바탕으로 의료자원의 분배에 대한 개선계획을 수립하여 2020년까지 사망률을 지금보다 50%까지 감소시키려는 캠페인을 시작하였다[10].

아스피린을 사용했을 때 라이 증후군이 발생한 경우가 있어 뎅기열이 의심될 때는 아스피린 사용을 하지 않아야 하며 출혈을 조장할 수 있는 비스테로이드성 소염제의 사용도 주의해야 한다.

국내에서 감염된 사람을 흡혈한 모기를 통하여 다른 사람에게 전파된 경우는 없었기 때문에 환자를 격리할 필요는 없다.

항바이러스제에 대한 연구는 에이즈나 C형 간염에 비하여 활발하지는 않지만 NS3/NS2B protease와 NS5 RNA-dependent RNA polymerase를 억제할 경우 항바이러스 효과가 나타날 수 있을 것으로 기대되고 있어 기초 연구가 진행 중이다[9].

예방

현재 백신이 개발이 상용화되지 않았기 때문에 가장 중요한 예방은 뎅기열이 발생하는 지역을 여행하는 경우에 모기에 물리지 않도록 하는 것이 중요하다. 야외 활동을 할 경우에는 모기 노출을 최소화하기 위하여 피부의 노출을 최소화하고 DEET성분을 포함한 곤충기피제를 3-4시간 간격으로 노출된 피부에 뿌려주는 것이 좋다. 숙소에서는 살충제가 뿌려져 있는 모기장 안에서 자는 것도 좋은 방법이다.

뎅기열의 질병 양상이 매우 다양하여 아직까지 병인에 관

한 부분이 충분히 이해되지 않았고 안정성과 면역원성을 연구할 수 있는 동물모델이 마땅치 않은 부분도 백신개발의 장애로 작용하고 있다.

이상적인 땡기 백신은 네 가지 혈청형에 대하여 충분한 예방 효과가 동시에 나타나야 하며 각각의 혈청형에 대한 항체가 균질하게 장기간 유지되어야 하고 체액성 면역뿐만 아니라 세포매개 면역도 충분히 자극하는 백신이어야 한다[11]. 네 가지 혈청형에 대하여 충분한 예방효과가 동시에 나타나야 하는 이유는 특정 혈청형에 반응하지 않거나 특정 혈청형의 항체가 다른 혈청형에 비하여 초기에 떨어지게 되면 이 혈청형에 의한 땡기바이러스의 돌파감염이 일어날 수 있고 이러한 경우 다른 혈청형에 항체가 있는 상태에서 발생하는 땡기열 감염이기 때문에 극심한 면역반응(antibody-dependent enhancement; ADE)에 의하여 땡기출혈열이나 땡기쇼크가 발생할 수 있기 때문이다. 땡기바이러스의 표면 E 단백질이 체액면역과 세포면역을 가장 잘 자극하는 항원부위로 알려져 있어 백신개발에서 가장 관심을 가지고 있는 단백질이다.

땡기바이러스 백신은 현재 여러 백신회사에서 개발 중이다. 현재 4가의 약독화 생백신, 사백신, 서브유닛 백신, 재조합 DNA 생백신이 개발 중이거나 임상연구가 진행 중이다.

4가의 생백신의 경우는 1상, 2상 임상이 진행되었으나 네 가지 혈청형에 대하여 충분한 면역원성이 확인되지 않아 연구자체가 종료되었다. 같은 flavivirus에 속하는 황열백신에 사용하는 황열 바이러스에 땡기열바이러스의 E단백의 유전자를 삽입하여 만든 live chimeric virus vaccine은 동물실험에서는 충분한 면역원성이 증명되었으나 사람 대상의 연구에서 DENV-1, 3, 4 혈청형에 대하여는 면역원성이 있으나 DENV-2 혈청형에 대해서는 면역원성이 충분치 않아 혈청형에 따른 면역원성의 차이를 보였다. 사백신의 경우 충분한 면역원성을 형성하기 위해 항원보강제(adjuvant)를 사용한 백신이 현재 개발 중이다. 최근 유전자 재조합 기술이 백신개발에 보편적으로 활용되면서 DNA 생백신이나 E 단백을 유전자 재조합으로 만든 서브유닛 백신도 연구가 진행 중이다[11].

중심 단어: 땡기열; 모기; 땡기출혈열

REFERENCES

1. Bäck AT1, Lundkvist A. Dengue viruses-an overview. Infect Ecol Epidemiol 2013;3.
2. Hong YC. Climate change and human health. J Korean Med Assoc 2008;51:764-769.
3. Mangold KA, Reynolds SL. A review of dengue fever: a resurging tropical disease. Pediatr Emerg Care 2013;29:665-669.
4. Guzman MG, Alvarez M, Halstead SB. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. Arch Virol 2013;158:1445-1459.
5. Chung MH. Dengue fever. Korean J Med 2009;77:165-170.
6. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Disease web statistics system [Internet]. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention, c2013 [cited: 1 Feb. 2014]. Available from: <http://www.cdc.go.kr>.
7. Statistics Korea. Statistics of international travelers [Internet]. Seoul: Statistics Korea, c2013 [cited 1 Feb. 2014]. Available from: http://www.index.go.kr/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx_cd=1655.
8. Choi MH, Choo EJ, Kim TH, et al. Four cases of dengue fever-dengue hemorrhagic fever and domestic literature review. Infect Chemother 2008;40:350-354.
9. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition [Internet]. Geneva: World Health Organization, c2009 [cited 1 Feb. 2014]. Available from: <http://www.who.int/rpc/guidelines/9789241547871/en>.
10. World Health Organization. Global Strategy for dengue prevention and control, 2012-2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization, c2012 [cited 1 Feb. 2014]. Available from: <http://www.who.int/denguecontrol/9789-241504034/en>.
11. Wan SW, Lin CF, Wang S, et al. Current progress in dengue vaccines. J Biomed Sci 2013;20:37.