역학 · 관리보고서 2

해외 유입 뎅기 바이러스 혈청형 분석, 2018~2020

질병관리청 감염병진단분석국 바이러스분석과 **김재석, 강혜지, 임아람, 이예지, 이덕용, 한명국***

*교신저자 : mghan@korea.kr, 043-719-8190

초 록

뎅기열은 뎅기 바이러스(Dengue virus, DENV)에 의한 모기 매개 감염병으로 여러 국가에서 발생하고 있으며 특히 아시아 및 중·남미에서 많은 환자 발생이 보고되고 있다. 국내 뎅기열은 모두 해외 유입 및 해외 유입 관련 사례이며 현재까지 국내 자생적인 발생 보고는 없다. 이 글에서는 2018~2020년 질병관리청 및 보건환경연구원에 검사 의뢰된 뎅기열 실험실 검사 자료를 분석하여 국내 유입된 뎅기열의 감염추정 지역 및 뎅기 바이러스 혈청형 분포를 알아보고자 하였다. 2018~2020년까지 의뢰된 뎅기열 검사는 총 2,812건으로 양성률은 17.2%였다. 뎅기열 양성 건수는 8월에 가장 많았으며 감염추정지역은 대부분이 동남아시아로 국가별로는 필리핀이 가장 많았다. 국내 유입된 뎅기 바이러스는 4개의 혈청형이 모두 확인되었으며, 혈청형은 1형과 2형이 가장 많았고, 그 다음으로는 3형 그리고 4형 순이었다. 해외여행 재개에 따른 뎅기열 해외 유입에 대비하기 위해서는 신속한 뎅기열 진단을 통한 환자 확인 및 관리가 중요할 것이다. 더불어 국내 뎅기열 환자에 대한 감염추정 지역과 혈청형 분석을 통해 해외 유입 여부를 확인하는 것은 국내 자생적인 뎅기열 발생 감시의 중요한 수단이 될 것이다.

주요 검색어 : 뎅기열, 뎅기 바이러스, 혈청형

들어가는 말

뎅기열은 모기 매개 감염병으로, 전 세계 약 128개국에서 연간 1억 명 이상의 환자가 보고되고 있다[1]. 뎅기열은 1970년에는 겨우 9개국 정도에서 발생하였지만, 현재는 100개국 이상에서 발생이 확인되고 있다. 아프가니스탄(2019년)과 이탈리아(2020년)처럼 최근 해외 여행력이 없는 사람에게서 뎅기열 감염사례가 처음 확인되어 뎅기열 발생국으로 추가되는 국가들이 늘어나고 있는 상황이다[2,3].

뎅기열의 원인 병원체인 뎅기 바이러스는 플라비바이러스과(*Flaviviridae*), 플라비바이러스속(*Flavivirus*)에 속하며 4가지 혈청형(1형~4형)이 알려져 있다. 1943년부터 2013년까지 약 70년 동안 전 세계에서 발생이 많았던 혈청형은 1형과 2형이었으며, 그 뒤로 3형과 4형 순이었다[4]. 뎅기열은 잠복기가 보통 4~7일 정도이며 아직까지 치료제는 없다. 백신은 사노피사에서 개발한 뎅백시아(DengVaxia) 제품이 2019년 미국 FDA에 승인을 받았으며 중·남미 및 아시아 지역 20개국(멕시코, 브라질, 필리핀, 인도네시아 등)에서 접종이 허용되었다. 다만 백신 접종 대상자는 반드시 실험실 검사를 통해 뎅기열 감염 이력이 있는 9~45세로 제한되어 있다. 이것은 뎅기 바이러스에 감염된 이력이 없는 사람이 백신 접종을 받으면 백신에 의해 형성된 항체와 이후에 뎅기 바이러스의 감염으로 인해 중증 뎅기열 감염증이 발생할 위험성 때문이다[5].

임상증상은 감염자의 75%는 무증상을 보이며 증상 발현 시 발열기, 급성기, 회복기로 진행된다. 먼저 발열기는 2~7일 정도 지속되며 발열, 두통, 근육통, 관절통, 발진 등의 증상을 보이게 된다. 급성기는 해열 이후 1~2일 정도 후부터 진행되며 대부분의 환자는 이 시기에 회복한다. 그러나 감염 환자의 5% 정도는 심각한 혈장 유출에 의한 혈관 투과성 증가로 인해 뎅기 출혈열(Dengue hemorrhagic fever) 또는 뎅기 쇼크 증후군(Dengue shock

syndrome)으로 발전한다[6].

뎅기 바이러스의 주요 전파 경로는 이집트 숲모기(*Aedes aegypti*)와 흰줄 숲모기(*Aedes albopictus*)에 의한 매개체 전파이며, 그 외에 혈액을 통한 전파(수혈, 장기이식 등)와 수직전파(임신한 여성이 감염되면 그 태아에 바이러스가 전파되는 사례)로도 감염이 될 수 있다[7]. 우리나라는 현재까지 국내 서식하는 매개 모기인 숲모기(*Aedes*)에 의한 뎅기 바이러스 검출 사례는 없으며, 국내 뎅기열 환자는 해외 유입 또는 해외 유입 연관된 사례이다[8]. 이 보고서에서는 2018년부터 2020년까지 질병관리청에 의뢰된 뎅기열 진단검사 의뢰 사례를 통하여 해외 유입 뎅기 바이러스에 대한 감염 추정지역과 혈청형 분포를 기술하였다.

몸 말

1. 뎅기열 실험실 검사 현황

뎅기열 진단을 위한 실험실 검사는 역전사 중합효소 연쇄반응(reverse transcription PCR, RT-PCR)법을 이용한 유전자 검출검사와 효소결합면역흡착검사(ELISA)법을 이용한 항체 검출검사를 이용하였다.

2018년부터 2020년까지 질병관리청 및 보건환경연구원에 2,812건의 뎅기열 실험실 검사가 의뢰되었으며 이 중 17.2%(484건)에서 뎅기 바이러스 유전자 또는 특이 IgM 항체가 검출되어 뎅기열 양성으로 확인되었다. 연도별로는 2018년 909건, 2019년 1,562건, 2020년 341건이 검사되었으며, 양성률은 각각 16.7%(152건), 17.8%(278건), 15.5%(53건)로 나타났다. 2020년에는 검사 건수 및 양성률 모두 다른 연도에 비해 감소하였다. 검사법으로는 유전자 검출검사는 1,984건, 항체 검출검사 828건이 의뢰되었으며 양성률은 유전자 검출검사가 16.1%, 항체 검출검사가 19.7%로 항체 양성률이 더 높았다.

질병관리청에 신고된 월별 뎅기열 환자 수와 검사 건수는 8월에 가장 많았으나 2020년은 1월 이후 환자 수와 검사 건수가 모두 지속적으로 감소하여 5월 이후에는 검사 건수가 10건 미만이었으며 뎅기열 양성 건은 없었다(그림 1).

뎅기열 양성 337건 중 238건이 해외 여행력 정보가 파악되었으며, 해외 여행지역은 5개 지역, 18개 국가로 분류되었다. 감염 추정지역은 대부분이 동남아시아(88.3%)로 확인되었으며, 국가별로는 필리핀(34.5%)이 가장 많았고, 그다음으로는 베트남(16.4%), 태국(13.9%), 인도네시아(8.4%) 순이었다(그림 2).

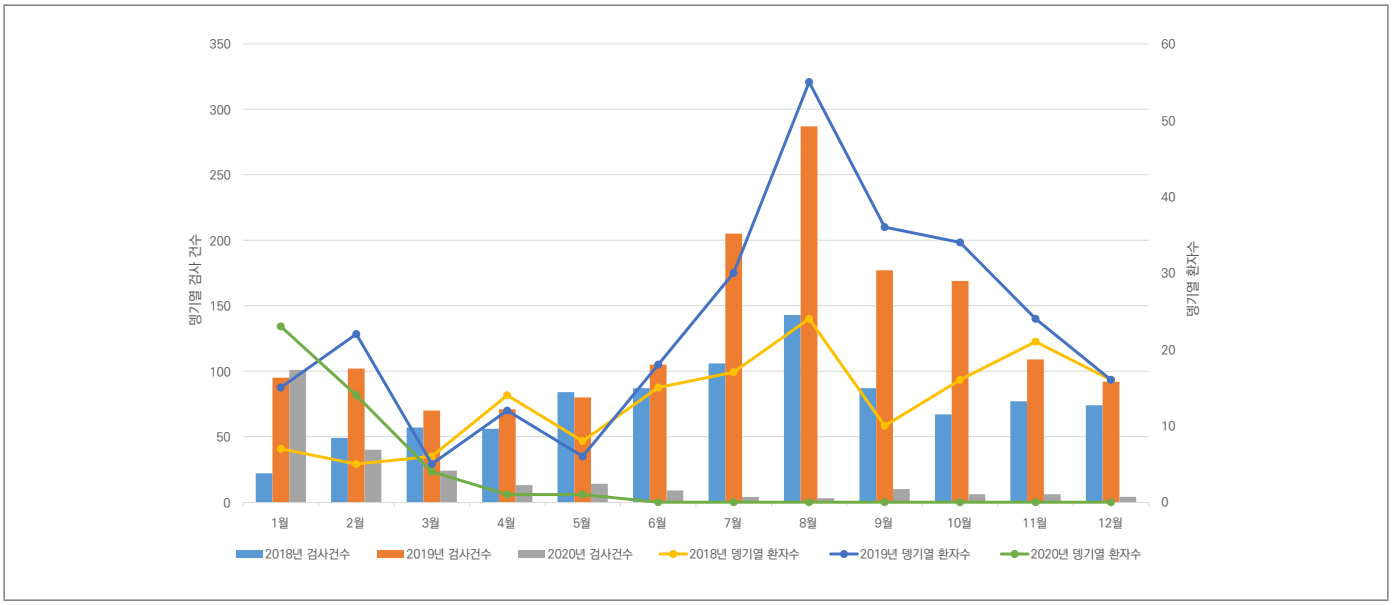


그림 1. 월별 뎅기열 환자수 및 실험실 검사 현황, 2018~2020

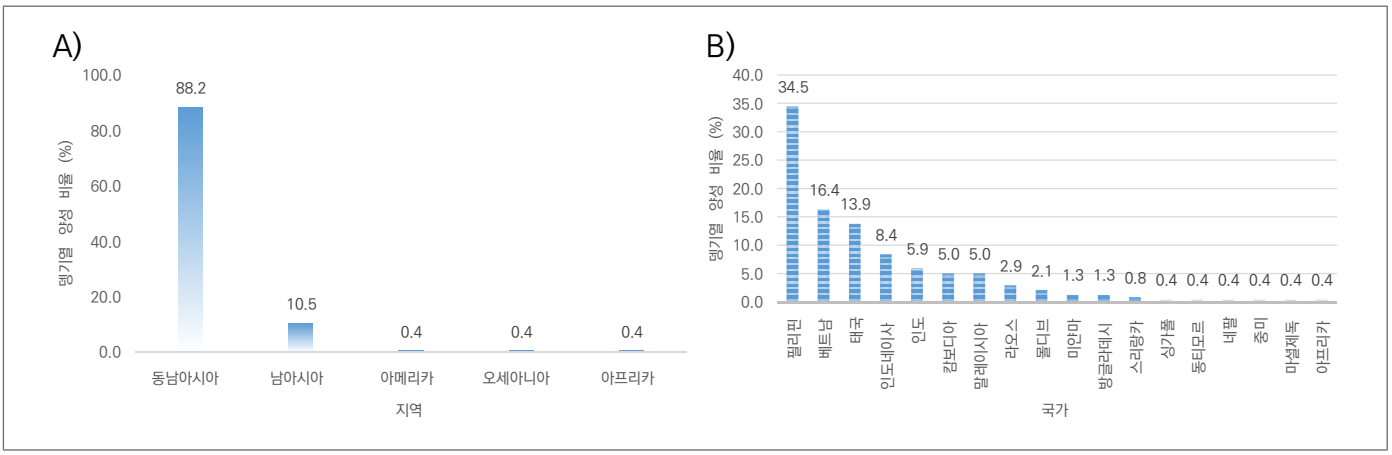


그림 2. 해외유입 뎅기열 감염추정 지역(A) 및 국가(B), 2018~2020

2. 뎅기 바이러스 혈청형 분석

뎅기 바이러스 혈청형 분석은 4개의 혈청형 특이적인 유전자 부위를 각각 검출하는 RT-PCR을 이용하였다. 2018~2019년 동안 국내 유입된 뎅기 바이러스는 4개의 혈청형이 모두 확인되었다. 4개 혈청형 중 1형과 2형이 각각 32.7%, 35.8%로 가장 많았고, 3형은 28.3%이었으나 4형은 3.1%로 검출율이 낮았다. 2018년과 2019년에 주로 검출된 혈청형은 1형과 2형이었으나, 2020년에는 2형과 3형의 검출율이 높았으며 1형의 검출율은 감소하였다(그림 3).

뎅기열 감염 추정지역별로 혈청형을 분석해보면 동남아시아 지역의 경우 1형 및 2형이 각각 35.3%(72건), 34.3%(70건)로 가장 높았으며, 3형은 27.5%(56건)로 확인되었다. 인도, 방글라데시, 스리랑카 등이 포함된 남아시아는 3형이 41.7%(10건), 2형이 33.3%(8건), 1형이 25.0%(6건)로 확인되었다. 기타 지역으로 아메리카와 아프리카는 1형이 각각 1건씩 확인되었으며, 오세아니아는 3형이 1건 확인되었다(그림 4A). 감염 추정국에 따른 뎅기 바이러스 혈청형 분석 결과, 필리핀은 3형의 감염 환자 수가 3년(2018~2020) 동안 가장 많았다. 베트남과 태국은 연도별로 우세한 혈청형은 바뀌었지만, 1형과 2형이 가장 많이 확인되었다. 인도네시아의 경우 연도별 양상은 다르지만, 4개의 혈청형이 모두 검출되었다(그림 4B).

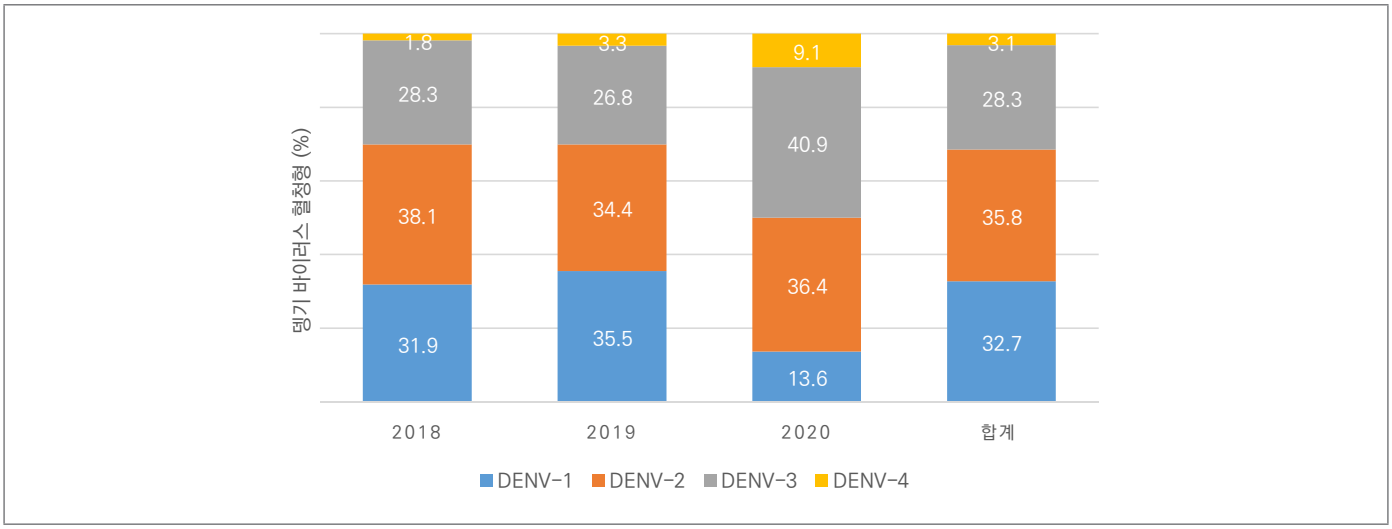


그림 3. 해외유입 뎅기 바이러스 혈청형 분포, 2018~2020

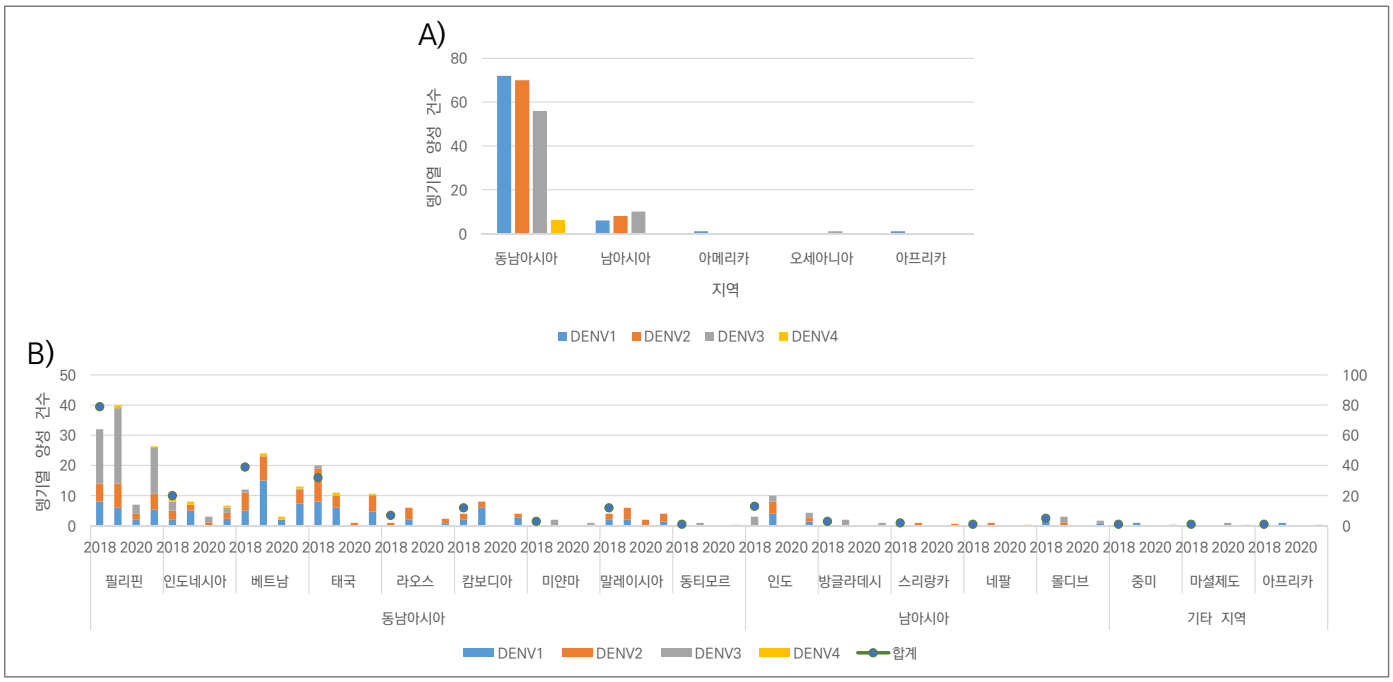


그림 4. 해외유입 뎅기 바이러스 혈청형 분포 감염추정 지역(A), 감염추정 국가(B), 2018~2020

맺는 말

전 세계적으로 코로나19가 유행하고 있는 2020년 5월까지 보고된 뎅기열 환자는 말레이시아에서 7만 명, 필리핀 및 베트남에서는 각각 6만 명이 보고되었다[9]. 한국 관광 통계에서 추산된 국내 입국 현황을 살펴보면 필리핀, 베트남, 태국, 인도네시아에서 연평균(2015~2019년) 1,568,400명이 입국하였고, 연도별 입국자 수는 계속 증가하고 있는 추세였지만, 2020년 입국자 수는 274,203명에 그쳤다. 국내에서는 2020년 뎅기열 해외 유입이 전년도에 비해 급격히 감소했으며, 더욱이 5월 이후 한 건도 발생하지 않는 것은 해외여행의 감소에 따른 결과로 보여진다.

2018~2020년 국내로 유입된 뎅기열의 88.3%가 동남아시아 지역 방문 후 감염된 것으로 확인되었으며, 우리나라는 해당 연도뿐 아니라 계속적으로 동남아시아에서의 뎅기열 유입이 주류를 이루고 있는 상황이다[8]. 동남아시아 지역에서는 모든 혈청형의 뎅기 바이러스가 유행하고 있으며, 특히 2019년 뎅기열 유행으로 상당히 많은 환자가 발생하였다[9]. 2019년 필리핀에서는 3형이 크게 유행했으며, 베트남에서는 다른 혈청형에 비해 1형과 2형의 유행이 두드러졌다고 보고되었다[10, 11]. 국내에도 2018년 비해 2019년 뎅기열 환자가 상당히 증가한 상황이고, 필리핀 및 베트남 방문 후 감염된 환자에서 각각 3형과 1형 그리고 2형이 주요하게 확인된 점으로 보아 국내 유입된 뎅기열 발생 현황은 동남아시아 유행 상황을 상당히 반영한다는 사실을 알 수 있다.

뎅기열 발생국인 중국은 2019년에도 22,211명의 뎅기열 환자가 발생했으며, 일본의 경우 2014년 자생적인 뎅기열 발생이 처음으로 보고되기도 하였다[9, 12]. 인접 국가의 뎅기열 발생, 자생적인 뎅기열 발생 국가의 확대, 2019년 국내에서 채집된 반접날개집 모기에서의 뎅기 바이러스 검출[13]은 우리나라도 언제든지 뎅기열 발생국에 합류할 수 가능성을 시사하기에 국내 자생적인 뎅기열 발생에 대한 지속적인 감시가 필요한 상황이다.

추후 해외여행 재개에 따른 뎅기열 해외 유입에 대한 대비를 위해서는 뎅기열 의심환자 발생 시 신속한 실험실 검사를 통해 환자를 확인하고 모기 물림 주의 그리고 뎅기열 감염환자는 완치 후 6개월간 헌혈 금지(혈액관리법) 등의 안내를 통한 환자 관리가 중요하다. 더불어 국내 자생적인 뎅기열 발생을 모니토링 하기 위해 감염 추정지역과 뎅기열 바이러스 혈청형 분석을 통한 해외 유입에 대한 근거 제시도 지속되어야 하겠다.

① 이전에 알려진 내용은?

뎅기열은 뎅기 바이러스에 의해 감염되는 급성 발열성 질환으로 이집트 숲모기와 흰줄 숲모기가 주요 매개체이다. 전 세계 128개국에서 매년 약 1억 명의 사람들이 감염되며 그 중 약 5%의 환자는 뎅기 출혈열 및 뎅기 쇼크 증후군으로 발전되고 있다.

② 새로이 알게 된 내용은?

최근 3년간(2018~2020년) 뎅기열 실험실 진단검사 현황을 살펴보면, 검사 건수는 항체 검출검사가 유전자 검출검사 보다 검사 건수는 적었지만 양성률은 높았다. 대부분의 감염추정 지역은 동남아시아로 분류되었으며, 모든 혈청형의 뎅기 바이러스가 계속적으로 유입되고 있으나, 대체적으로 1형과 2형이 많았고, 그 다음으로 3형과 4형 순이었다.

③ 시사점은?

뎅기열 진단검사법 중에서 항체 검출검사가 유전자 검출검사보다 양성률이 높았던 점에서 추론해보면, 바이러스 검출이 가능한 감염 초기에 검체 채취가 이루어져 뎅기열 검사가 진행된다면 뎅기열 초기진단에 도움이 될 것이다. 또한 계속적인 뎅기열의 해외 유입에 대비하여 신속한 진단검사가 필요하며 국내 자생적인 뎅기열 발생을 감시하기 위해 혈청형 분석 등 뎅기열 바이러스 특성 분석을 통한 해외 유입 여부 확인이 중요하다.

참고문헌

1. Jeffrey D Stanaway, Donald S Shepard, Eduardo A Undurraga, Yara A Halasa *el al.* The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:712–723.
2. Mohammad Nadir Sahak. Dengue fever as an emerging disease in Afghanistan: Epidemiology of the first reported cases. *Int J Infect Dis.* 2020;99:23–27.
3. Luca Lazzarini, Luisa Barzon et al., First autochthonous dengue outbreak in Italy, August 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(36):2001606.
4. Jane P. Messina, Oliver J. Brady, Thomas W. Scott et al, Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends Microbiol.* 2014;22(3)138–146.
5. Stephen J. Thomas and In-Kyu Yoon. A review of Dengvaxia: development to deployment. *Hum Vaccin.* 2019;15(10): 2295–2314.
6. Sophie Yacoub, Heiman Wertheim, Cameron P. Simmons, Gavin Screaton, and *Brdget Wills.* Cardiovascular manifestations of the emerging dengue pandemic. Nat. Rev. 2014;11:335–345.
7. Jessica Patterson, Maura Sammon, and Manish Gard. Dengue, Zika and Chikungunya: Emerging Arboviruses in the New World. *WestJEM.* 2016;17(6):671–679.
8. Ji-Hyun Park and Dong-Woo Lee. Dengue fever in South Korea, 2006–2010. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(9):1525–1527.
9. WHO, Update on the Dengue situation in the Western Pacific Region, WPR/OMS.
10. Tsheten Tsheten, Darren J. Gray, Archie C.A. Clements, and Kinley Wangdi. Epidemiology and challenges of dengue surveillance in the WHO South-East Asia Region. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021;115:583–599.
11. R Aguas, I Dorigatti, L Coudeville, C Luxemburger, N M Ferguson. Cross-serotype interactions and disease outcome prediction of dengue infections in Vietnam. *Sci Rep.* 2019;9:9395.
12. Satoshi Kutsuna, Yasuyuki Kato, Meng Ling Moi, Akira Kotaki, Masayuki Ota, Koh Shinohara, Tetsuro Kobayashi el al. Autochthonous dengue fever, Tokyo, Japan, 2014 *Emerg Infect Dis.* 2015;21(3):517–520.
13. 질병관리청 보도자료-모기 감시를 통해 뎅기 바이러스 유전자 검출(2019.7.15.).

Abstract

Serotypes of imported dengue fever cases in South Korea, 2018-2020

Kim Jae-Seok, Kang Hae Ji, Lim Aram, Lee Ye-Ji, Lee Deog-Yong, and Han Myung-Guk
Division of Viral Diseases, Bureau of Infectious Disease Diagnosis Control, Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA)

Dengue fever is a mosquito-borne disease caused by the dengue virus (DENV), which occurs in several countries. A large number of dengue cases have recently been reported, particularly in Southeast Asia and South and Central America. All DENV infections in Korea are imported cases, and no reports of autochthonous outbreaks in Korea have been confirmed so far. In this article, we analyzed the dengue fever laboratory test data during 2018-2020 to investigate the distribution status of DENV serotypes and the suspected infection area for dengue imported cases in Korea. A total of 2,812 dengue laboratory tests were performed from 2018 to 2020, of which 17.2% were confirmed positive. The number of dengue laboratory tests and patients was highest in August, and most of the suspected infection regions for dengue fever were Southeast Asia and the Philippines. All four serotypes of DENV were introduced into Korea. The serotypes DENV1 and 2 were the most common, followed by DENV3 and DENV4. To block the DENV spread by management of dengue cases will be important to prevent the spread of DENV in Korea by importation from other countries and virus localization. Confirmation of virus importation by continuous analysis of virus serotype and infection origin area could be used as important data for monitoring the occurrence of autochthonous dengue virus in Korea.

Keywords: Dengue fever, Dengue virus, Serotype

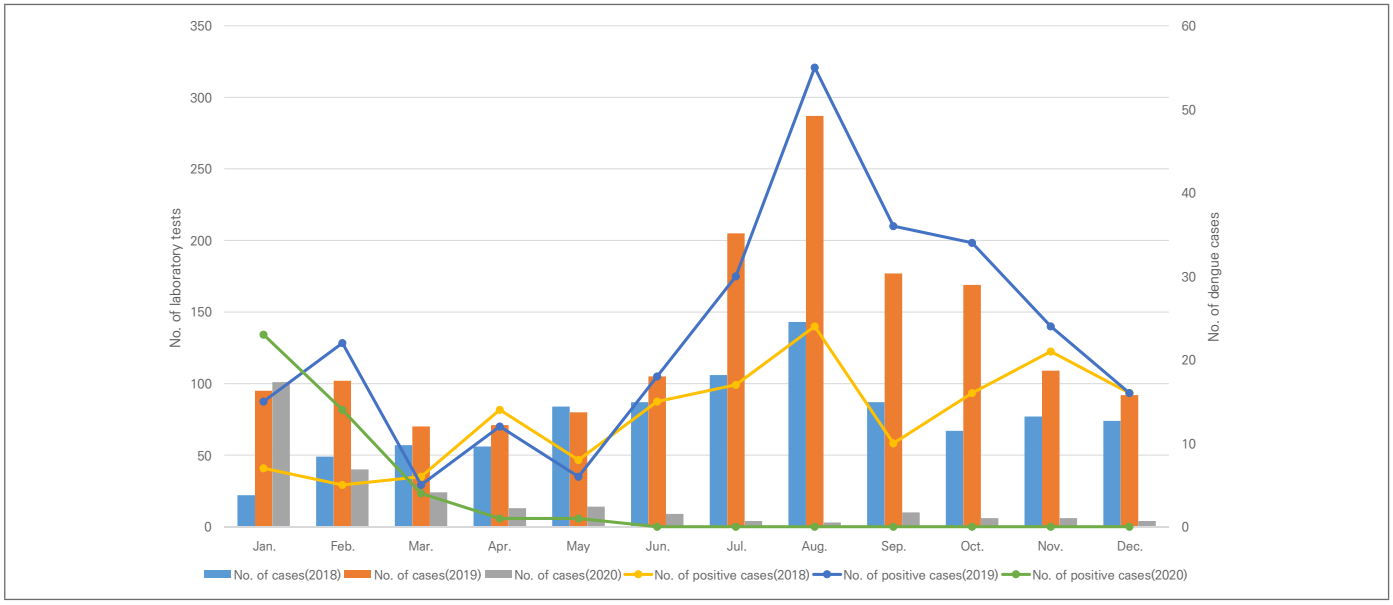


Figure 1. Monthly distribution of imported dengue cases and laboratory tests, 2018–2020

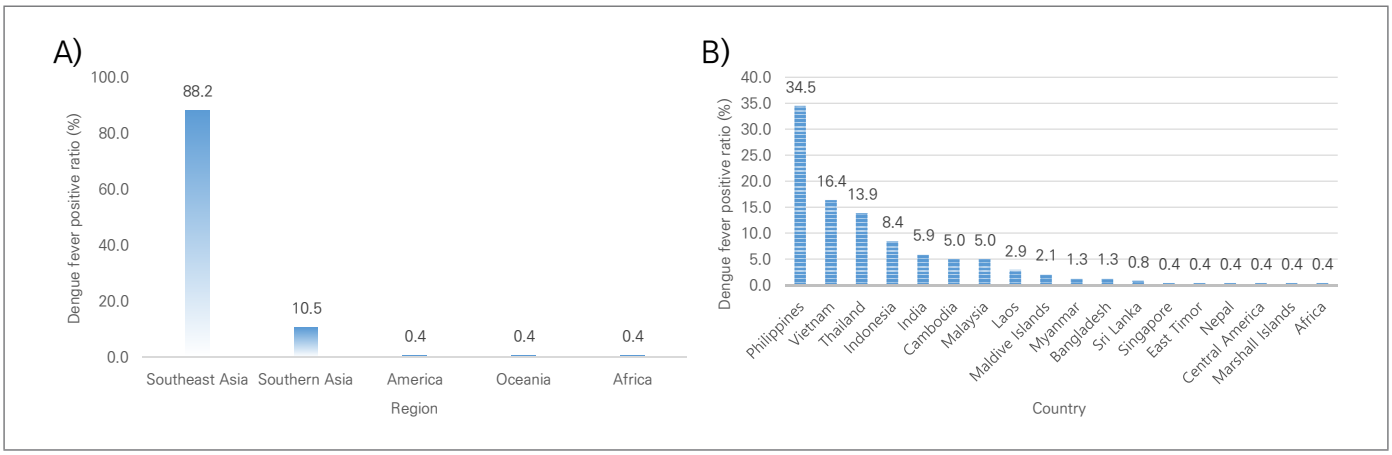


Figure 2. Distribution of imported dengue virus by (A) regions and (B) countries, 2018–2020

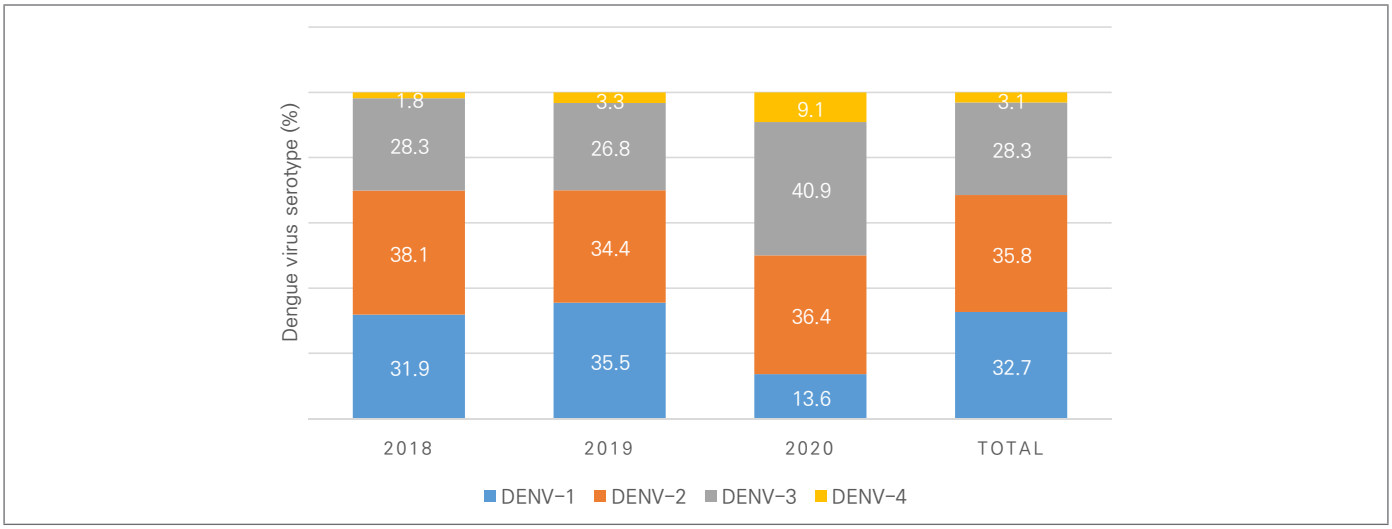


Figure 3. Distribution of imported dengue virus serotypes by year, 2018–2020

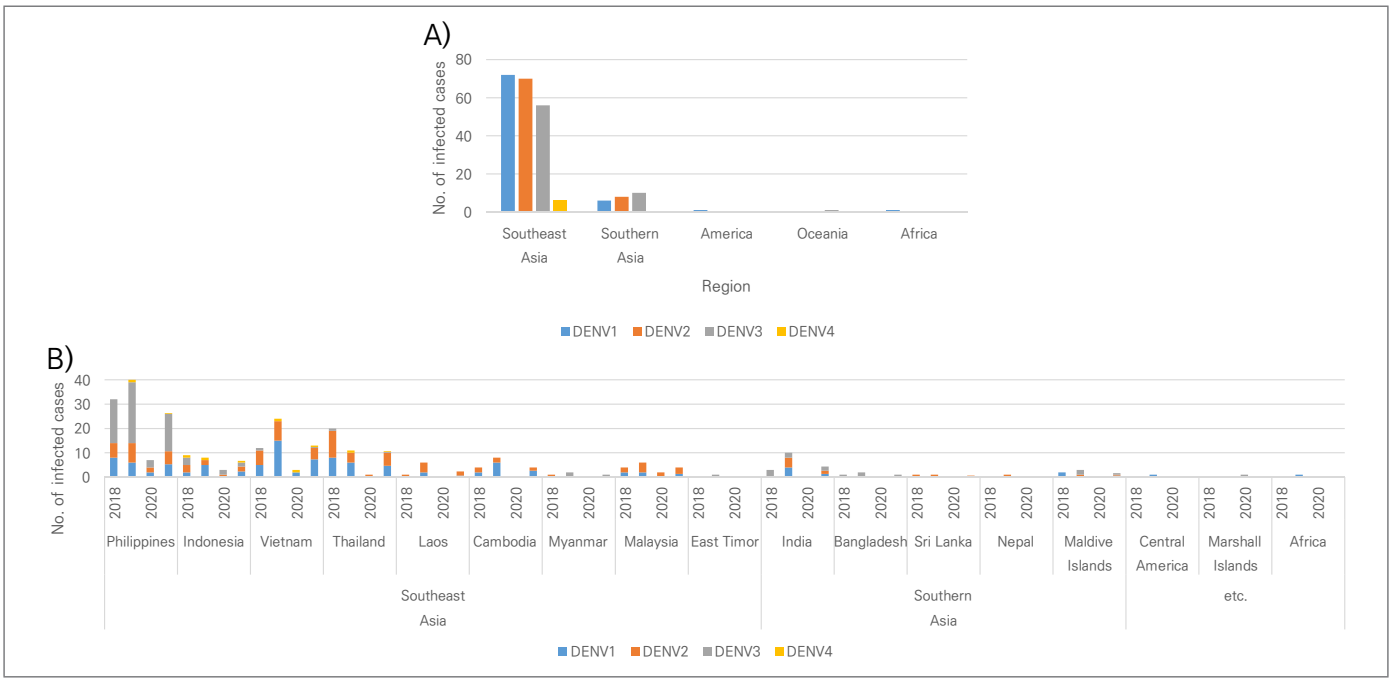


Figure 4. Distribution of imported dengue virus serotypes by (A) regions and (B) countries, 2018–2020