역학 · 관리보고서 4

2018년 국내 급성이완성마비 병원체 감시

질병관리본부 감염병분석센터 바이러스분석과 **이용표, 강혜지, 최우영, 한명국***

*교신저자 : mghan@korea.kr, 043-719-8190

초 록

배경 : 주로 영유아 및 소아의 팔 혹은 다리에서 근육 긴장도가 약화되면서 나타나는 마비증상을 급성이완성마비(accute flaccid paralysis)라고 하며, 질병관리본부는 1991년에 세계보건기구(World Health Organization)로부터 폴리오 국가표준실험실로 지정받았으며, 1998년부터 국내 폴리오 박멸 유지 상황을 모니터링하고 해외 유입에 대한 지속적인 감시를 위해 급성이완성마비 병원체 감시를 운영하고 있다. 세계보건기구에서는 급성이완성마비 병원체 감시 사업의 수행을 평가하는 지표로 비폴리오 급성이완성마비 보고 비율(15세 미만 아동 100,000명당 급성이완성마비 1건)을 산출하여 1이상인 경우를 적절한 수치로 보고 있다.

방법 : 급성이완성마비 병원체 감시는 세계보건기구의 권고에 따라 환자 보고 및 실험실 검사를 하고 있으며, 실험실 검사는 세포배양검사 및 유전자 검출 검사를 동시에 수행하고 있다. 세포배양검사를 통해 검체로부터 분리된 바이러스 분리주는 폴리오바이러스 real-time RT-PCR ITD키트를 이용하여 폴리오바이러스 타입을 확인하며, 바이러스 유전자 검출은 검체에서 바이러스 유전자 5'NCR 및 VP1부위를 분석한다.

결과 : 2018년 비폴리오 급성이완성마비 보고 비율은 1.04이며, 총 70건의 사례가 보고되었다. 급성이완성마비 환자 총 70명으로부터 142개의 검체가 채취되었으며, 이 중 6건이 비폴리오 엔테로바이러스로 에코바이러스 3, 에코바이러스 13, 에코바이러스 30, 엔테로바이러스 71 및 콕사키바이러스 B5가 검출되었다. 급성이완성마비를 일으킨 주요증상은 길랭-바레 증후군으로 38.6%(27건/70건)를 차지하였다.

결론 : 본 원고는 국내에서 발생한 급성이완성마비 병원체 감시 결과를 제공하고, 폴리오 박멸국 유지를 위한 인증자료로 활용될 것이다.

주요 검색어 : 급성이완성마비, 폴리오바이러스, 엔테로바이러스, 소아마비

들어가는 말

폴리오바이러스(Poliovirus)는 피코나바이러스과(Family Picornaviridae), 엔테로바이러스속(Genus Enterovirus), 엔테로바이러스 C종(Species Enterovirus C)에 속하며, 세 가지 혈청형(폴리오바이러스-1, 폴리오바이러스-2, 폴리오바이러스-3)으로 구분된다[1]. 폴리오바이러스는 영유아 및 소아에서 소아마비(Poliomyelitis), 길랑바레증후군(Guillain-Barre syndrome), 수막뇌염(Meningoencephalitis), 횡단성척수염(Acute transverse myelitis), 급성 파종성 뇌척수염(Acute demyelinating encephalomyelitis), 중증근무력증(Myasthenia gravis) 등 여러 질환을 일으키며, 결국 하나 이상의 팔이나 다리의 근육 긴장도를 약화 혹은 상실시켜 급성이완성마비(Acute Flaccid Paralysis)를 일으킨다.

세계보건기구(World Health Organization)는 전 세계적인 폴리오 박멸계획에 따라 급성이완성마비 병원체 감시 강화를

권고하고 있으며, 지속적인 박멸활동에 따라 폴리오바이러스 혈청형 중 혈청형 2는 2015년에 박멸되었으며, 혈청형 3은 2019년 10월에 박멸 선언되었다[2]. 하지만 혈청형 1은 아프가니스탄, 파키스탄에서 2017년 이후 지속적으로 발생하고 있는 상황이며[3], 이미 박멸된 국가라 할지라도 폴리오 발생 국가로부터 해외 유입 가능성이 우려되고 있는 상황이다.

2011년 파키스탄에서 발생한 야생폴리오바이러스(Wild poliovirus) 혈청형 1이 중국에서 분리 보고된 적이 있다[4]. 2019년에는 이미 폴리오가 박멸된 국가인 필리핀에서 2000년 폴리오 박멸 선언 이후 19년 만에 폴리오 환자가 발생하였고[5], 또한 말레이시아에서도 1992년 이후 27년 만에 폴리오 환자가 발생하여 세계보건기구는 폴리오 발생지역 모든 여행자와 체류자를 대상으로 백신접종캠페인을 권고하고 있다[6]. 세계보건기구는 2014년에 폴리오바이러스 국제적 확산 관련 공중보건위기상황(Public Health Emergency of International Concern)을 선포한 이후 현재까지 지속유지 중이다[7].

우리나라는 1983년 5명의 환자를 마지막으로 야생폴리오 바이러스 발생 사례는 없었으며, 2000년 세계보건기구 로부터 폴리오 박멸국 지위를 획득하여 매년 재인증을 받고 있다. 세계보건기구에서는 폴리오 박멸을 위하여 철저한 예방접종을 권고하고 있으며, 폴리오 예방접종은 두 종류의 백신을 사용하고 있는데, 그중 하나는 1961년부터 사용된 약독화된 Sabin 폴리오바이러스 균주를 이용한 생백신으로 경구투여방법의 백신(Oral polio vaccine, OPV)이며, 다른 하나는 사백신으로 불리는 주사용 불활화 백신(Salk-formalin-inactivated polio vaccine, IPV)이다[8]. 우리나라에서는 1962년에 IPV가 보급되었고, 1965년에 OPV가 보급되어 사용되었지만, OPV 접종 후, Vaccine-derived poliovirus에 의한 마비 문제로 2004년 이후 국내에서는 오직 IPV만 접종되고 있다. 1991년에 질병관리본부는 세계보건기구로부터 폴리오 국가표준실험실로 지정 받았으며, 1998년부터 국내 폴리오 박멸 유지 상황을 모니터링하고 해외 유입에 대한 지속적인 감시를 위해 급성이완성마비 병원체 감시를 운영하고 있다.

이에 본 글을 통하여 국내에서 발생한 2018년 급성이완성마비 병원체 감시의 모니터링 결과를 공유하고, 급성이완성마비 병원체

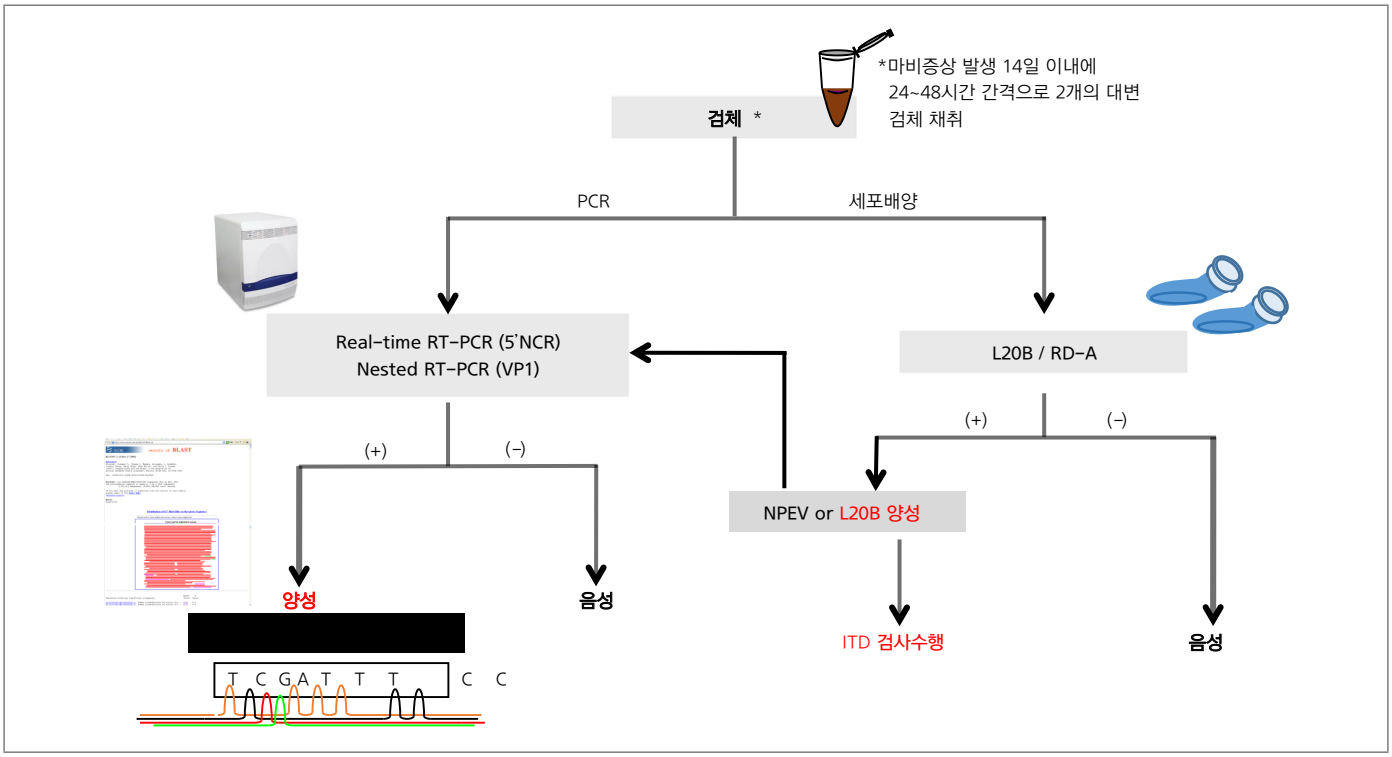


그림 1. 폴리오바이러스 실험실 검사 흐름도

감시를 홍보함으로써 해외에서 유입될 수 있는 폴리오바이러스를 조기에 탐지하여 국내 발생 가능성에 대비하고자 한다.

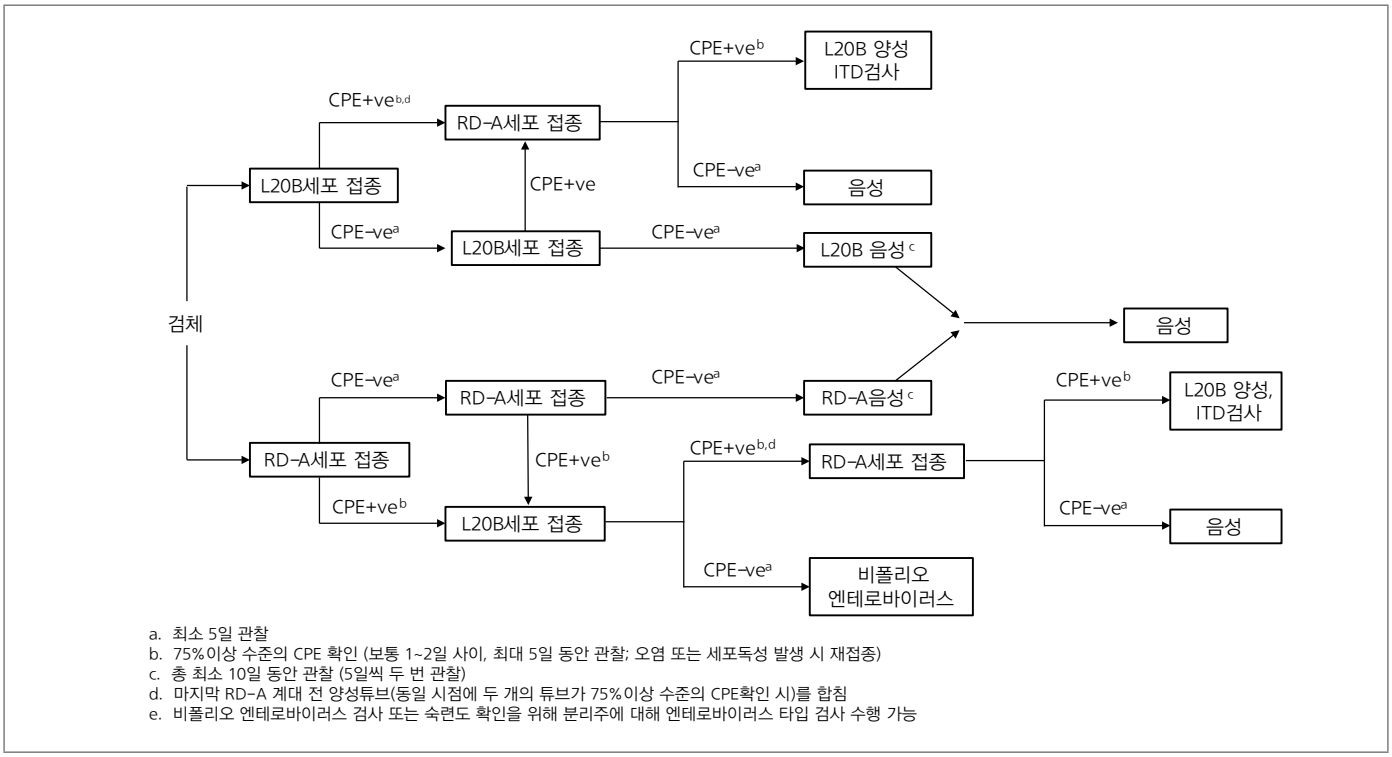
몸 말

세계보건기구(WHO)는 급성이완성마비 병원체 감시를 평가하는 지표 중 하나로 비폴리오 급성이완성마비 보고 비율(15세 미만 아동 100,000명당 급성이완성마비 환자 비율)을 산출하여 1 이상인 경우를 적절한 수치로 보고 있으며, 권고하는 적정 검체 채취 기준은 급성이완성마비 증상 발생 이후 14일 이내에 채취된 2개의 분변검체(24–48시간 간격)가 3일 이내에 냉장상태로 운송이 완료되어야 한다[9].

본 조사는 전국 50개 참여 의료기관에서 2018년에 급성이완성마비 증상 의심 환자 70명으로부터 발병 2주 이내에 2개의 24–48시간 간격으로 총 140개 분변검체(환자 1명당 2개 검체)와 환자 2명에서 각각 인후도말검체 1개씩 제공받아 실험검사를 수행하였다.

실험실 검사는 세포접종을 통한 바이러스 배양 검사와 폴리오바이러스 및 엔테로바이러스에 대한 특이 유전자 검출을 위한 유전자 검출 검사를 수행하였다. 폴리오바이러스 및 엔테로바이러스에 대한 특이 유전자 검출 검사는 전처리된 검체로부터 핵산을 추출하여, 5'–Non–coding–region(NCR) 부위를 표적으로 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응(Real–time RT–PCR)을 수행하여 바이러스 검출 유무를 확인하였으며, 바이러스 유전형 확인을 위해 바이러스 VP1 유전자 부분의 특이유전자 프라이머를 이용한 Nested RT–PCR 방법으로 증폭시킨 후, 기존에 보고된 데이터베이스상의 바이러스 염기서열과 비교 분석하여 최종적으로 유전형을 확인하였다[그림 1].

바이러스 배양 검사는 세계보건기구에서 제공한 L20B 세포 및 RD–A 세포를 사용하여 국제적으로 표준화된 배양법에 따라 진행하였다. L20B 세포주는 주로 폴리오바이러스에 대한 감수성을 지니며, RD–A 세포주는 주로 엔테로바이러스에 대해 감수성을 지닌다. 검체 상등액을 L20B 세포와 RD–A 세포에



a. 최소 5일 관찰
b. 75%이상 수준의 CPE 확인 (보통 1~2일 사이, 최대 5일 동안 관찰; 오염 또는 세포독성 발생 시 재접종)
c. 총 최소 10일 동안 관찰 (5일씩 두 번 관찰)
d. 마지막 RD-A 계대 전 양성튜브(동일 시점에 두 개의 튜브가 75%이상 수준의 CPE확인 시)를 합침
e. 비폴리오 엔테로바이러스 검사 또는 숙련도 확인을 위해 분리주에 대해 엔테로바이러스 타입 검사 수행 가능

그림 2. 폴리오바이러스 분리 알고리즘[10]

표 1. 연도별 비폴리오 급성이완성마비 보고 비율 및 적정검체 채취율[11]

연도	인구수 (< 15세)	비폴리오 급성이완성마비 기대 건수	비폴리오 급성이완성마비 발생 건수	비폴리오 급성이완성마비 보고 비율*	급성이완성마비 적정 검체 채취율 (%)
2012	7,559,063	76	94	1.24	89.0
2013	7,370,118	74	84	1.11	93.0
2014	7,198,984	72	88	1.22	86.0
2015	7,039,594	70	83	1.19	86.0
2016	6,899,128	69	70	1.01	93.0
2017	6,840,263	68	68	1.00	94.0
2018	6,680,843	67	70	1.04	90.0

* 15세 미만 아동 100,000명당 연간 비폴리오 급성이완성마비 보고 비율 = 비폴리오 급성이완성마비 발생 건수 / 비폴리오 급성이완성마비 기대 건수

표 2. 2018년 권역별 급성이완성마비 발생 건수 및 비율

연번	지역	인구 (15세미만)	비폴리오 급성이완성마비 기대 건수	비폴리오 급성이완성마비 발생 건수 (%)	비폴리오 급성이완성마비 보고 비율
1	서울특별시	1,084,446	11	9 (12.9)	1.2
2	부산광역시	383,280	4	5 (7.1)	0.8
3	대구광역시	307,639	3	3 (4.3)	1.0
4	인천광역시	392,035	4	4 (5.7)	1.0
5	광주광역시	211,810	2	0 (0)	0
6	대전광역시	206,626	2	0 (0)	0
7	울산광역시	167,695	2	4 (5.7)	2.0
8	세종특별자치시	66,086	1	0 (0)	0
9	경기도	1,846,302	18	24 (34.3)	1.3
10	강원도	180,268	2	2 (2.9)	1.0
11	충청북도	208,229	2	1 (1.4)	0.5
12	충청남도	292,901	3	11 (15.7)	3.7
13	전라북도	230,280	2	1 (1.4)	0.5
14	전라남도	223,600	2	0 (0)	0
15	경상북도	321,161	3	0 (0)	0
16	경상남도	460,335	5	6 (8.6)	1.2
17	제주도	98,150	1	0 (0)	0
합계		**6,680,843**	**67**	**70 (100)**	**1.04**

동시 접종 후 나타나는 세포병변효과(Cytopathic effect, CPE)에 따라 결과를 판정하며, 판정 기준은 L20B 세포에서 CPE를 확인 후 RD-A 세포로 교차접종 시 CPE가 나타나는 경우 L20B 양성으로 판정하며, RD-A 세포에서 CPE 확인 후 L20B 세포에 교차접종하여 CPE가 나타나면, 다시 RD-A 세포로 교차접종 후 CPE가 확인된 경우 또한 L20B 양성으로 판정한다. L20B 양성으로 판정된 경우 폴리오바이러스 타입 확인을 위하여 세계보건기구에서 배포한 ITD(Intratypic differentiation) 키트를 이용하여 Real-time RT-PCR을 수행한다. RD-A 세포에만 CPE 확인 시 비폴리오 엔테로바이러스(Non-polio enterovirus)로 판정하며, 유전형 확인을

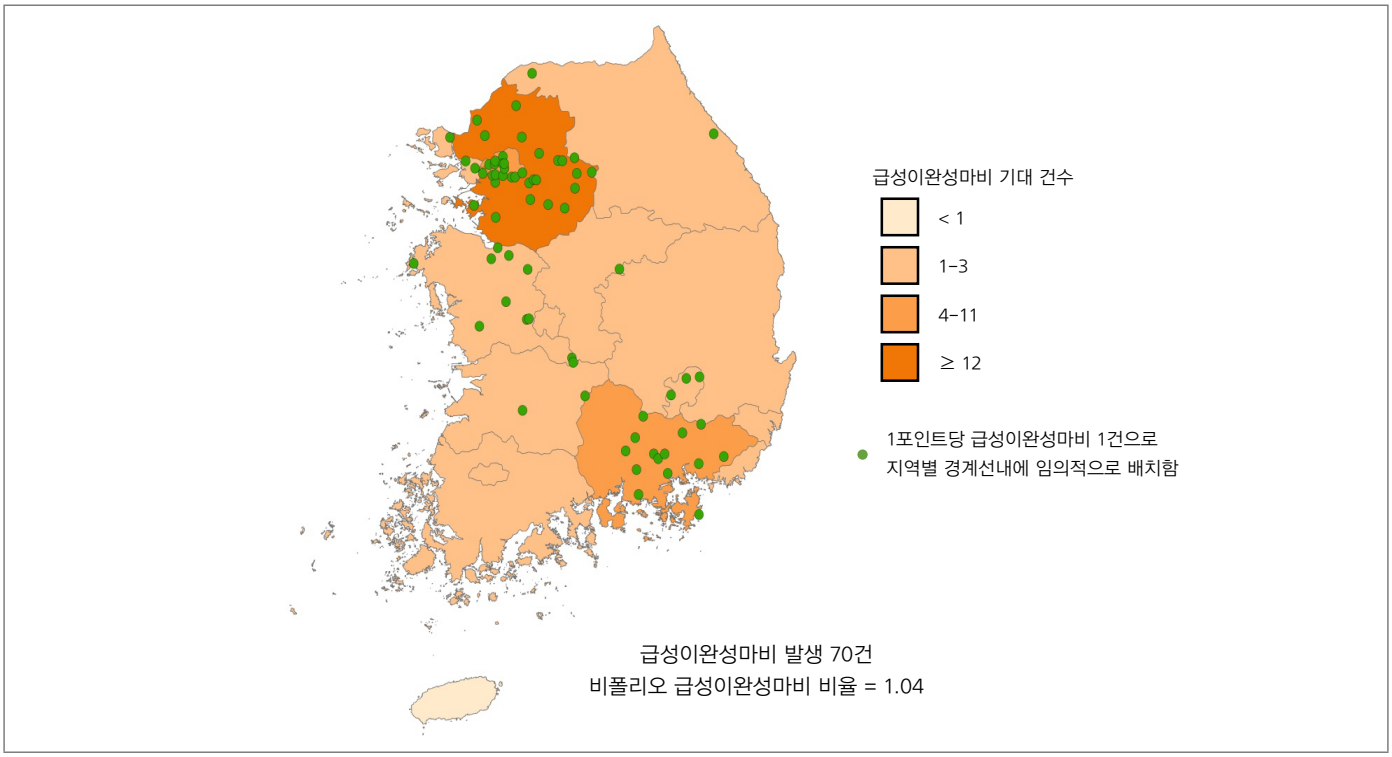


그림 3. 2018년 지역별 급성이완성마비 분포

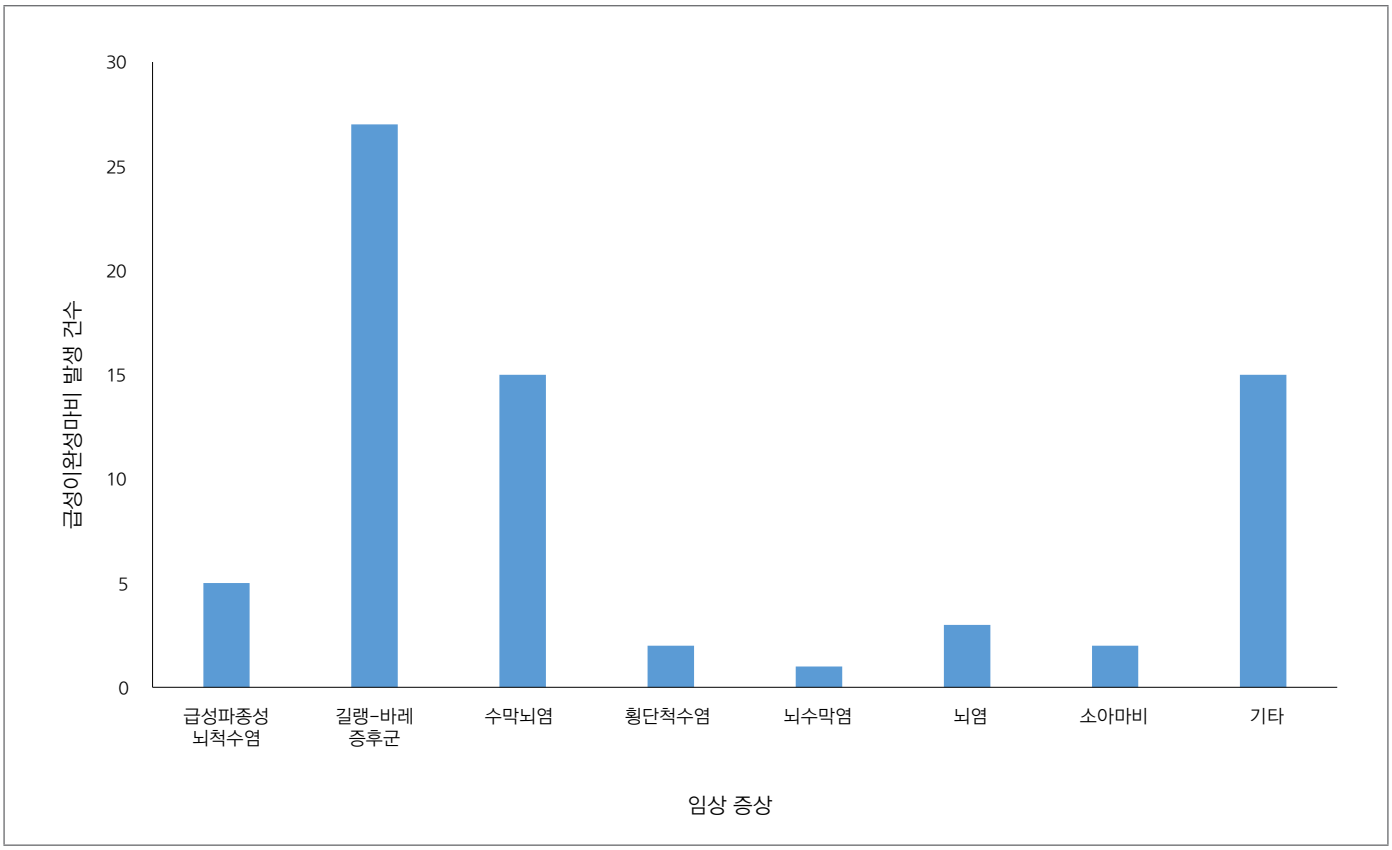


그림 4. 2018년 증상별 급성이완성마비 발생 건수

위하여 Nested RT-PCR을 수행한다. L20B 및 RD-A 세포에 접종 5일 후 CPE가 없을 경우 한 번 더 passage 후 5일 동안 CPE가 없을 경우 최종 음성으로 판정한다(그림 2).

국내 급성이완성마비 병원체 감시를 통하여 비폴리오 급성이완성마비 보고 비율은 지속적인 개선으로 2012년부터 세계보건기구 권고 기준인 1.00 이상 값을 유지하고 있으며, 2018년에는 비폴리오 급성이완성마비 보고 비율 1.04, 적정 검체 채취율 90%를 달성하였다(표 1).

2018년 비폴리오 급성이완성마비 환자의 권역별 발생분포는 17개 지역 중 11개 지역으로 경기(24건, 34.3%), 충남(11건, 15.7%), 서울(9건, 12.9%) 순으로 가장 많이 보고되었다. 비폴리오 급성이완성마비 환자 비율(non-polio AFP rate)은 충남이 3.7로 가장 높게 나타났으며, 이외에 1.00이상인 지역은 7개 지역(울산, 경기, 서울, 경남, 대구, 인천, 강원)으로 나타났다(표 2, 그림 3).

2018년 급성이완성마비 환자의 임상적 특징은 길랭-바레 증후군이 38.6%(27건/70건)로 가장 큰 비중을 차지하였으며, 그 다음으로는 수막뇌염이 21.4%(15건/70건)이었으며, 급성파종성 뇌척수염 7.1%(5건/70건), 뇌염 4.3%(3건/70건), 소아마비 2.9%(2건/70건), 횡단성척수염 2.9%(2건/70), 뇌수막염 1.4%(1건/70건) 순 이었다(그림 4).

2018년 국내에서 발생한 70명의 급성이완성마비 원인 병원체는 콕사키바이러스 B5, 에코바이러스 3, 에코바이러스 13, 에코바이러스 30, 엔테로바이러스 71인 비폴리오 엔테로바이러스로 확인되었으며 폴리오 박멸국 인증유지를 위한 주요 기준인 비폴리오 급성이완성마비 비율 1.0 이상을 충족하였다. 하지만, 권역별 15세 미만 아동에 대한 기대수치에 못 미치는 지역이 있었으며, 이에 대한 지역별 편중차 해소, 적정검체 수집율 향상을 높이기 위하여 참여 의료기관을 대상으로 홍보하고 있으며, 전년 대비 향후 개선될 것으로 기대하고 있다.

맺는 말

본 글에서는 2018년 국내 급성이완성마비 병원체 감시 현황을 간략히 서술하였으며, 국내에서 폴리오로 의심된 급성이완성마비 환자 발생의 주요원인은 비폴리오 엔테로바이러스 감염에 의한 것으로 확인되었다. 엔테로바이러스는 국내 상용화된 백신이 없기 때문에 무엇보다 예방수칙 준수와 홍보 활동이 중요하다. 본 글을 통한 급성이완성마비 병원체 감시 결과의 임상적 특징과 유전형 등의 역학적 정보는 국내 엔테로바이러스 감염에 대응하는 유용한 자료가 될 것으로 기대된다.

또한, 우리나라 17개 권역별 지역 중 6개의 미발생 지역에 대하여 참여 의료기관의 지속적인 협력이 필요한 실정이며, 이를 통하여 지역별 기대수치를 개선해 나갈 것이다. 또한, 질병관리본부는 앞으로도 폴리오바이러스의 해외 유입, 면역도저하 등의 국내 발생 가능성에 대하여 급성이완성마비 병원체 감시를 더욱 체계적으로 운영하여 폴리오 박멸 인증 국가 지위를 유지할 계획이다.

① 이전에 알려진 내용은?

세계보건기구의 폴리오 박멸국 인증을 위한 주요 기준인 비폴리오 급성이완성마비 보고 비율 (1이상)을 2012년 이후 지속적으로 달성 유지하였으며, 국내 폴리오 의심 급성이완성마비 환자 발생의 주요 원인은 비폴리오 엔테로바이러스 감염에 의한 것으로 확인되었다.

② 새로이 알게 된 내용은?

2018년 급성이완성마비 병원체 감시를 통하여 비폴리오 급성이완성마비 보고 비율(1.04)을 달성하였다. 본 감시를 통하여 2018년에 확인된 비폴리오 엔테로바이러스 타입 중 에코바이러스 13이 2002년 이후 처음으로 검출 되었으며, 이외 에코바이러스 3, 에코바이러스 30, 엔테로바이러스 71, 콕사키바이러스 B5가 검출되었다.

③ 시사점은?

폴리오바이러스뿐만 아니라 비폴리오 엔테로바이러스에 의하여 급성이완성마비가 유발될 수 있으므로, 이러한 점에 대하여 급성이완성마비 병원체 감시 참여 의료기관에 홍보가 필요하며, 급성이완성마비 병원체 감시의 15세 미만 인구수 대비 지역별 편차 해소가 요구된다.

참고문헌

1. Savolainen-Kopra C, Blomqvist S. Mechanisms of genetic variation in polioviruses. *Rev Med Virol*. 2010;20(6):358-371.
2. WHO. http://who.int/news-room/features-stories/detail/two-out-of-three-wild-poliovirus-strains-eradicated
3. Sharon A., Jamal ahmed, Deblina Datta, Cara C. Burns, Arshad Quddus, John F. vertefeuille, Steven G.F. wassilak. Progress toward polio eradication-worldwide, January 2017-March 2019. *MMWR* May 24, 2019;68(20):458-462.
4. WHO. Confirmed international spread of wild poliovirus from Pakistan. *Wkly. Epidemiol. Rec*. 2011;86:437-444.
5. WHO. https://www.who.int/phillippines/news/detail/19-09-2019-who-unicef-and-partners-support-phillippine-department-of-health-s-polio-outbreak-response.
6. WHO. https://www.who.int/westernpacific/emergencies/polio-outbreak-in-malaysia.
7. WHO. http://www.who.int/news-room/detail/07-01-202-statement-o-the-twenty-third-ihr-emergency-committee-regarding-the-international-spread-of-poliovirus.
8. Dowdle WR, De Gourville E, Kew OM, Pallansch MA, Wood DJ. Polio eradication: the OPV paradox. *Rev Med Virol*. 2003;13(5):277-91.
9. Hull BP, Dowdle WR. Poliovirus surveillance: building the global polio laboratory network. *J Infect Dis*. 1997;175(Suppl 1):S113-S116.
10. WHO. Polio laboratory manual, 2004. S1. Supplement to the WHO Polio Laboratory Manual. An alternative test algorithm for poliovirus isolation and characterization.
11. WHO. Polio bulletin. http://iris.wpo.who.int/discover?scope=%2F&query=polio+bulletin+week+52&submit=&rpp=10.

Abstract

Surveillance of Acute Flaccid Paralysis in the Republic of Korea, 2018

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

Background: Acute flaccid paralysis (AFP) is described as sudden onset of flaccid paralysis in one or more limbs in children may be caused by poliovirus. As Polio national-laboratory was undertaken by World Health Organization (WHO) in 1991, the Korea Center for Diseases Control and Prevention has conducted its surveillance system to monitor the progress of poliomyelitis eradication since 1998. One of WHO's indicators for polio elimination is strengthening of surveillance by maintaining the number of reported non-polio AFP cases per 100,000 children aged less than 15 years equivalent.
Methods: The AFP surveillance was conducted through reporting and laboratory testing according to WHO recommendations. Conventional tube cell culture method was used for virus isolation and the isolates were identified by ITD (Intratypic differentiation) kit. For viral detection, clinical specimens were tested, using both real-time reverse transcription polymerase reaction (Real-time RT-PCR) and nested RT-PCR to amplify part of 5'NCR and VP1 gene respectively.
Results: Non-polio AFP rate was 1.04 in 2018. 70 cases were reported from nine provinces in 2018. A total of 142 clinical specimens were collected from 70 patients, 6 cases were positive for non-polio enterovirus (NPEV) which were identified as Echovirus 3, Echovirus 13, Echovirus 30, Enterovirus 71 and Coxsackievirus B5. In 2018, among the total of 70 cases, Guillain-Barré Syndrome (38.6%, 27/70) was the major leading cause of AFP.
Conclusion: This surveillance represented a national-based survey of AFP and could provide
evidence that Korea continues to maintain polio-free status.

Keywords: Acute Flaccid Paralysis, Poliovirus, Enterovirus, Poliomyelitis

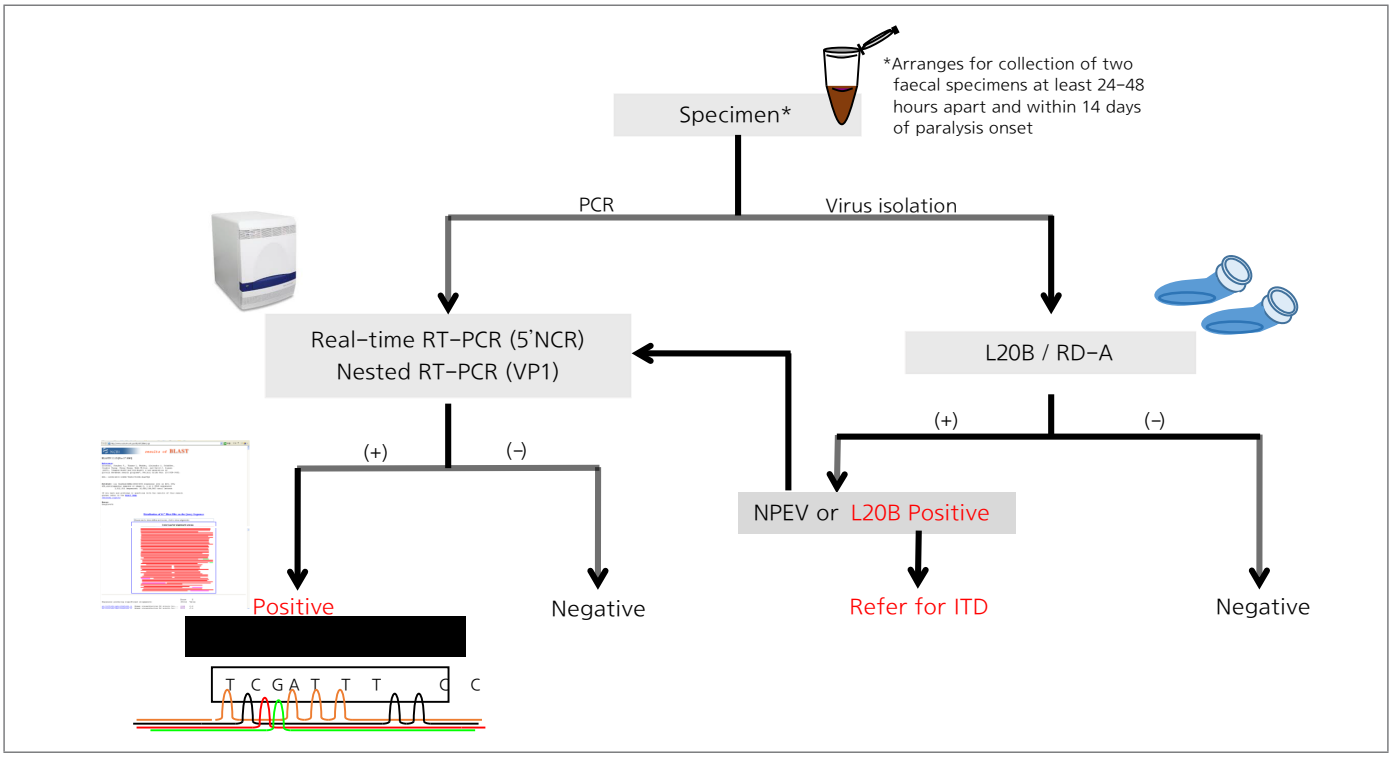
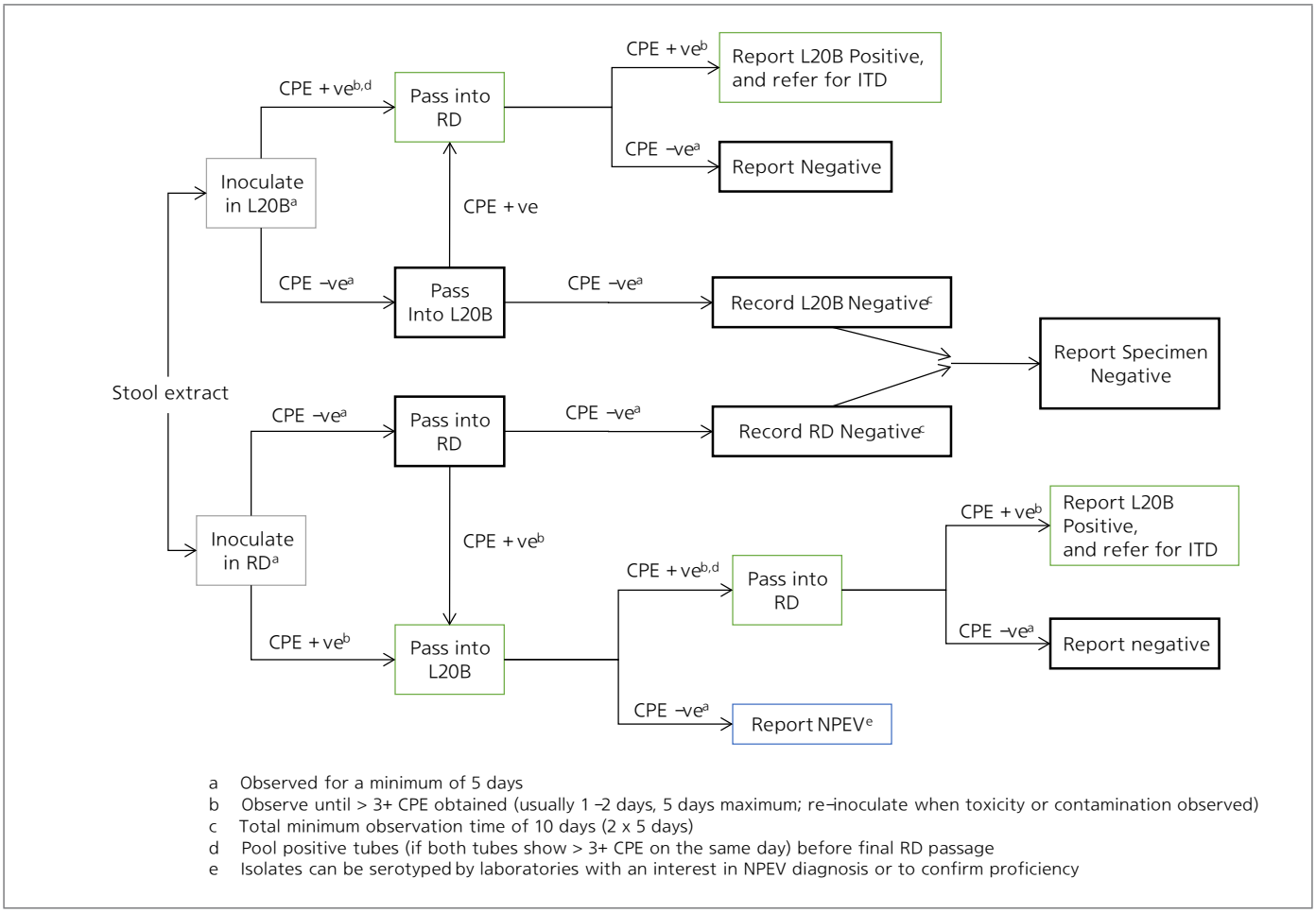


Figure 1. Flow chart for polio laboratory test



a Observed for a minimum of 5 days
b Observe until > 3+ CPE obtained (usually 1 -2 days, 5 days maximum; re-inoculate when toxicity or contamination observed)
c Total minimum observation time of 10 days (2 x 5 days)
d Pool positive tubes (if both tubes show > 3+ CPE on the same day) before final RD passage
e Isolates can be serotyped by laboratories with an interest in NPEV diagnosis or to confirm proficiency

Figure 2. Poliovirus isolation algorithm [10]

Table 1. Annual incidence rate of non-polio AFP [11]

Year	Population (< 15 years)	Expected non-polio AFP cases	Non-polio AFP cases	Non-polio AFP rate*	AFP cases with adequate stool samples (%)
2012	7,559,063	76	94	1.24	89.0
2013	7,370,118	74	84	1.11	93.0
2014	7,198,984	72	88	1.22	86.0
2015	7,039,594	70	83	1.18	86.0
2016	6,899,128	69	70	1.01	93.0
2017	6,840,263	68	68	1.00	94.0
2018	6,680,843	67	70	1.04	90.0

* Mean annual incidence rate per 100,000: In order to estimate the mean annual incidence rate of non-polio AFP per 100,000 individuals, the cases of non-polio AFP were considered as the numerator and the relevant population as the denominator.

Table 2. Annual number of AFP cases & rate by province in 2018

Rank	Province	Population (<15 years)	Expected non-polio AFP cases	Non-polio AFP cases (%)	Non-polio AFP rate
1	Seoul Metropolitan City	1,084,446	11	9 (12.9)	1.2
2	Busan Metropolitan City	383,280	4	5 (7.1)	0.8
3	Daegu Metropolitan City	307,639	3	3 (4.3)	1.0
4	Incheon Metropolitan City	392,035	4	4 (5.7)	1.0
5	Gwangju Metropolitan City	211,810	2	0 (0)	0
6	Daejeon Metropolitan City	206,626	2	0 (0)	0
7	Ulsan Metropolitan City	167,695	2	4 (5.7)	2.0
8	Sejong Metropolitan City	66,086	1	0 (0)	0
9	Gyeonggi-do	1,846,302	18	24 (34.3)	1.3
10	Gangwon-do	180,268	2	2 (2.9)	1.0
11	Chungcheongbuk-do	208,229	2	1 (1.4)	0.5
12	Chungcheongnam-do	292,901	3	11 (15.7)	3.7
13	Jeollabuk-do	230,280	2	1 (1.4)	0.5
14	Jeollanam-do	223,600	2	0 (0)	0
15	Gyeongsangbuk-do	321,161	3	0 (0)	0
16	Gyeongsangnam-do	460,335	5	6 (8.6)	1.2
17	Jeju-do	98,150	1	0 (0)	0
	Total	**6,680,843**	**67**	**70 (100)**	**1.04**

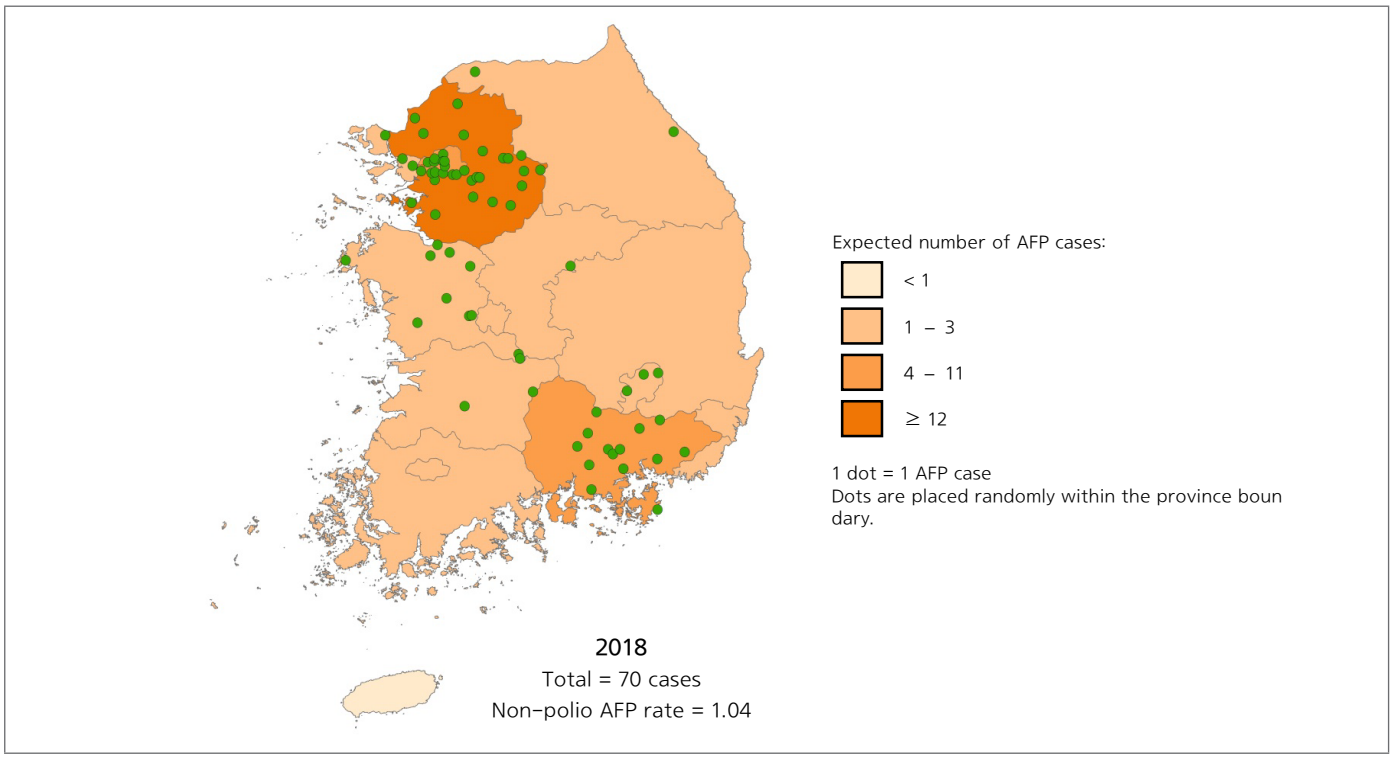


Figure 3. Distribution of AFP cases by province in 2018

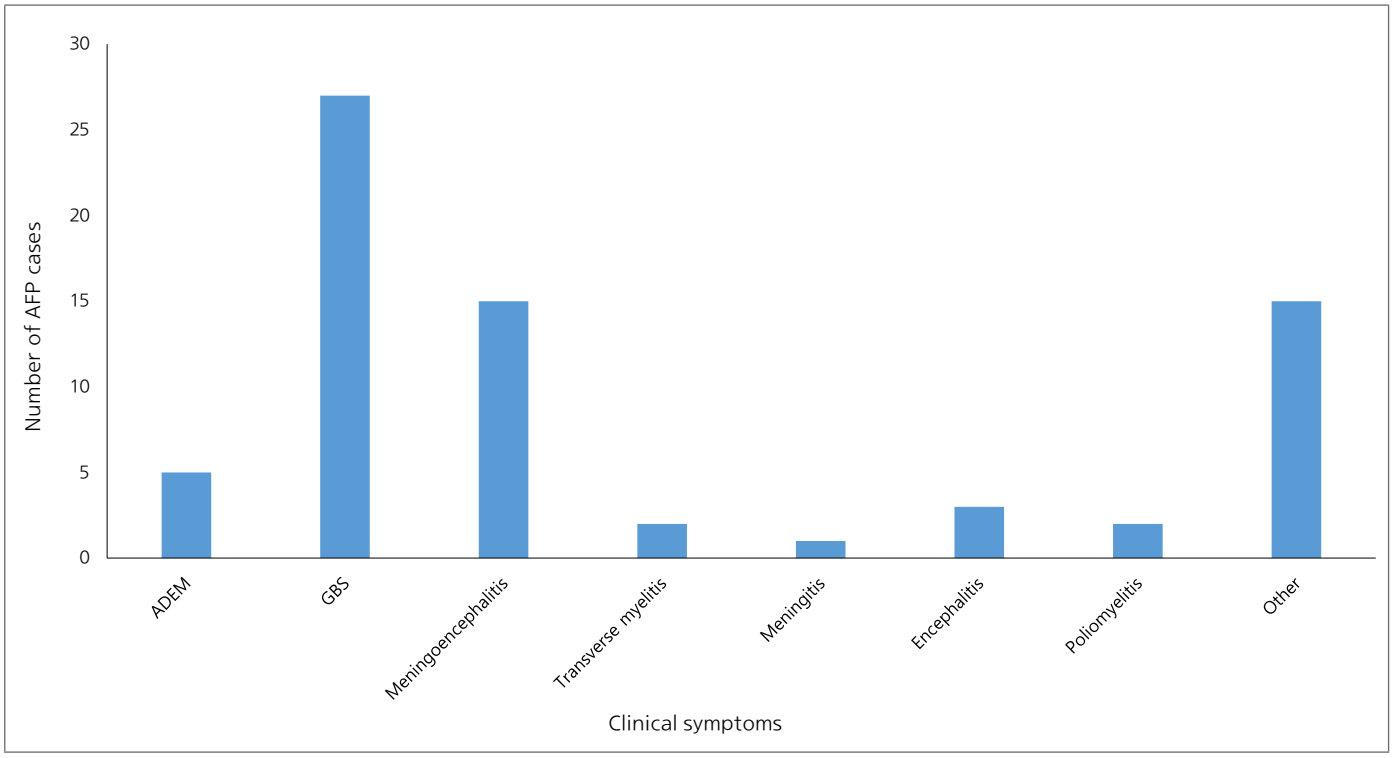


Figure 4. Number of AFP cases by clinical symptoms in 2018