

신증후군 출혈열

연세대학교 원주의과대학 내과학교실
김 효 열

Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

Hyo Youl Kim, M.D.

Departments of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute febrile illness caused by Eurasian hantaviruses and characterized by renal insufficiency, hemorrhage, thrombocytopenia, and shock. Each hantavirus is primarily associated with a single rodent host species or genus, and is transmitted to human via aerosols of rodent excreta. During the last decades, clinical features of HFRS in Korea have changed with mild degree of hypotension and very low prevalence of oliguria. Treatment of HFRS is mainly supportive. Recently, however, treatment of HFRS patients with ribavirin in China and Korea, within 7 days after the onset of fever, resulted in a reduced mortality as well as shortened course of illness. Although a commercial inactivated Hantaan virus vaccine has been on the market in Korea for more than 15 years, the effect of vaccination is not clear. Further efforts are necessary to develop safer and more effective hantavirus vaccines.

Key Words : Hemorrhagic fever with renal syndrome, Hantavirus, Hantaan virus

서 론

신증후군 출혈열(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)은 신부전, 출혈, 혈소판감소증, 쇼크를 특징으로 하는 급성 발열질환으로 *Bunyaviridae* 과의 한타바이러스(*Hantavirus*) 속에 속하는 여러 종의 바이러스에 의해 유발되며, 아시아와 유럽에 걸쳐 넓게 분포하는 설치류 매개 인수공통전염병이다(1, 2). 세계적으로 한타바이러스 속에는 21종의 혈청형과 30종 이상의 유전형이 알려져 있으나 모두 질병을 유발하는 것은 아니며, 대표적으로 한탄(Hantaan), 서울(Seoul), 도브라바(Dobrava), 푸말라(Puumala) 바이러스가 신증후군 출혈열을 유발하고, 신놈브레(Sin Nombre), 안데스(Andes) 바이러스는 한타바이러스 폐증후군(hantavirus pulmonary syndrome, HPS)을 유발한다(3). 국내에서는 한탄바이러스와 서울바이러스가 신증후군 출혈열을 일

으키는 주된 바이러스로 알려져 왔으며, 이 중 대부분을 차지하는 한탄바이러스가 더 중증의 신증후군 출혈열을 일으킨다.

최근 들어 국내에서 신증후군 출혈열로 신고된 환자 수는 매년 400여명 정도로 큰 변동 없이 일정하게 유지되고 있다(Fig. 1). 과거 보다 환자 발생이 많이 줄어들었고, 저혈압과 궤뇨와 같은 전형적인 임상 양상을 보이지 않는 환자가 늘어나면서 다른 질환으로 오진하여 불필요한 치료와 입원기간이 연장되는 경우도 많아지고 있다(4, 5).

이에 국내 풍토 발열질환으로 정착한 신증후군 출혈열에 대한 최근 변화된 역학 및 임상특성, 바이러스 생태와 발병기전, 치료와 예방에 대한 전반적인 문헌고찰을 통해 이 질환에 대한 인식을 높이는 데 도움이 되고자 한다.

역사적 배경

역사적으로 보면 신증후군 출혈열의 발생은 전쟁 및 군사작전과 오랜 연관성을 갖고 있다. 1차 세계대전중인 1914년에 프랑스와 벨기에의 플랑드르(Flanders) 지방에 주둔한 영국군에서 7,000명의 괴질환자가 발생하였는데 이를 '전쟁신염(war nephritis)'이라 기술했고 한타바이러스에 의한 것으로 추정된다. 1930년대 초에는 소련군에서 아무르(흑

Submitted : 16 September, 2009

Corresponding author : Hyo Youl Kim, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine

Yonsei University Wonju College of Medicine

162, Ilsan-dong, Wonju, Gangwon-do 220-701, Korea

Tel: +82-33-741-1206, Fax: +82-33-748-1206

E-mail: hyksos@yonsei.ac.kr

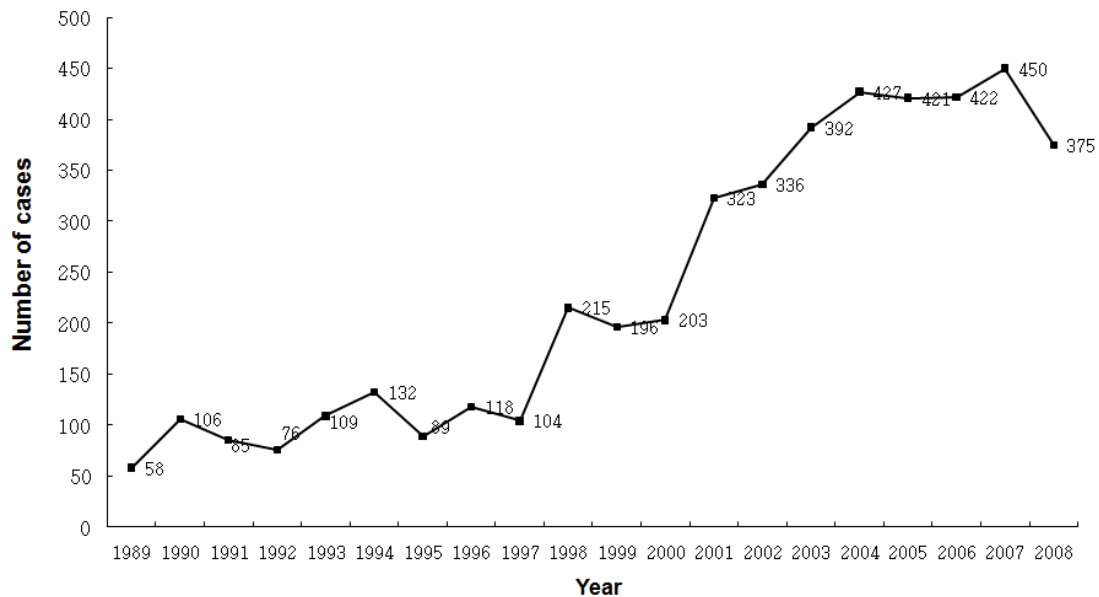


Figure 1. Reported cases of hemorrhagic fever with renal syndrome by year in Korea (Data source: Korea centers for disease control and prevention).

룡)강을 따라 신염, 출혈, 쇼크를 보이는 질병이 발병하였고, 비슷한 시기에 만주를 침략한 일본군에서 12,000명 이상의 유사한 환자가 발생하였다(6, 7).

신증후군 출혈열이 본격적으로 세상에 알려지게 된 것은 1951부터 1954년까지 한국전쟁 당시 주한미군에서 약 3,000명의 출혈성 경향을 보이는 발열환자를 연구하면서부터인데, 심한 경우는 쇼크와 신부전을 유발하고 10%의 사망률을 보였으며, 당시에는 한국형 출혈열(Korean hemorrhagic fever)이라고 불렸다(8). 그로부터 25년 후인 1976년 이 호왕 등에 의해 등줄쥐(*Apodemus agrarius*)의 폐조직에서 원인 바이러스를 처음 분리하여 한탄(Hantaan) 바이러스라 명칭 하였다(9). Gajdusek은 한국, 러시아, 중국의 출혈열과 1930년대부터 기술되어져 온 스칸디나비아의 nephropathia epidemica가 모두 관련이 있는 질환이라는 주장을 처음으로 하였으며(10), 그의 주장을 받아들여 1983년 WHO에서는 신장 증상과 함께 출혈을 보이는 임상증후를 통일하여 'hemorrhagic fever with renal syndrome'이라고 명명하였다(11).

한편, 1993년 미국의 남서부지역에서 급성 호흡곤란증후군의 유행이 보고되었는데 갑작스런 발열과 두통, 근육통, 저혈압, 호흡부전을 특징으로 하고, 약 50%의 사망률을 보이며, 원인 바이러스는 새로운 형태의 한타바이러스인 신놈브레(Sin Nombre) 바이러스로 밝혀졌고, 이전에 알려진 신증후군 출혈열과는 다른 임상 증후군으로 'hantavirus pul-

monary syndrome'이라고 불리게 되었다(12).

한타바이러스 폐증후군은 지금까지 약 1,000예가 보고되고 있는 반면 신증후군 출혈열은 전 세계적으로 매년 약 150,000예가 발생할 정도로 작지 않은 공중보건학적 문제가 되고 있다(13).

역 학

국내에서 신증후군 출혈열의 약 70%는 한타바이러스에 의해 유발되며, 이 바이러스는 시골지역의 등줄쥐(*Apodemus agrarius*)에 의해 매개되고, 가장 중증형으로 1.5-12%의 사망률을 보인다(2, 14-16). 반면, 서울바이러스는 시궁쥐(*Rattus norvegicus*)나 집쥐(*Rattus rattus*)와 실험실용 흰쥐에 의해 옮겨지며, 도시지역과 실험실에서 발생하는 신증후군 출혈열을 유발하고 경한 임상경과를 취해 사망률은 1% 미만이다(17). 서울바이러스는 전 세계적인 지역적 분포를 보이는데 이는 매개 숙주인 집쥐가 선박을 통해 옮겨질 수 있기 때문이다. 이들 바이러스들이 특성의 설치류에 만성 감염을 일으키고, 감염된 설치류의 분변, 오줌, 타액 등으로 배설되어 공기 중에 건조된 바이러스가 호흡기를 통해 전파되며, 드물게 매개체를 통해 전파된다(18). 쥐가 많이 서식하는 야외에서 눕거나 작업을 할 때 감염 위험이 높다. 연중 산발적으로 발생할 수 있으나, 주로 건조한 시기인 10-12월과 5-7월에 많이 발생하며(19), 최근 들어서는 점차 5-7월

의 소유행 시기가 없어지고, 10-12월의 단일 유행 양상을 보이고 있다(4). 주로 농촌 지역에서 발생하나 드물게 도시의 집쥐나 실험실 쥐를 통해서도 발생할 수 있으며, 고위험군은 야외활동이 많은 남자, 농부, 군인, 설치류 동물 실험실 요원 등이다.

한타바이러스 패증후군을 일으키는 안테스바이러스는 사람 간 전파가 가능한 것으로 알려져 있으나 신증후군 출혈열을 일으키는 원인 바이러스들은 사람 간 전파가 보고되어 있지 않기 때문에 환자를 격리할 필요는 없다(20).

한타바이러스의 특징

원인균인 한타바이러스는 외피를 갖고 있는 음성 단일가닥의 RNA 바이러스로 80-110 nm 크기의 구형입자 모양이다. 유전자는 3분절로 구성되며, L (large) 분절은 바이러스의 RNA polymerase를 암호화하고, M (medium) 분절은 외피 당단백인 G1과 G2를 암호화하며, S (small) 분절은 nucleoprotein (N)을 암호화한다(Fig. 2).

*Bunyaviridae*과 중에서는 유일하게 한타바이러스 속이 절지동물에 의해 매개되지 않고 설치류 매개로 전파되기 때문에 절지동물에 의해 매개되는 것을 arbovirus (arthro-

pod-borne virus)라 불리는 것에 견주어 한타바이러스 속은 robovirus (rodent-borne virus)라고 불리기도 한다(20).

한 종류의 한타바이러스 종의 지역적 분포는 이를 매개하는 보유 숙주의 지역적 분포와 일치하며, 같은 지역에서 분리된 한타바이러스의 유전형은 계통발생학적으로 연관성이 있다(3, 21, 22). 한타바이러스를 보유하는 설치류는 쥐과(Muridae)에 속하는 Arvicolinae (voles, 들쥐), Murinae (구대륙의 생쥐와 쥐), Sigmodontinae (신대륙의 생쥐와 쥐) 등의 3가지 아과(subfamily)로 분류되며, 각각 다른 유전적 계통의 한타바이러스와 연관이 있고, 서로 다른 형태로 사람에게 질병을 유발한다. 예외적으로 설치류가 아닌 식충동물인 땃쥐(shrew)가 토타팔라얌바이러스(Thottapalayam virus)를 매개한다. 한타바이러스 속은 크게 구대륙(old world)과 신대륙(new world) 한타바이러스로 나눌 수 있다. 구대륙 한타바이러스는 신증후군 출혈열을 유발하고, 아시아 지역에 분포하는 한타바이러스, 서울바이러스, 아무르(Amur)바이러스 등과 유럽에 분포하는 도브라바바이러스, 푸말라바이러스, 툴라(Tula)바이러스 등이 있다(Table 1).

국내에서는 기존의 한타바이러스와 서울바이러스 외에 기존과 다른 보유 숙주에서 다른 유전형인 수청(Soochong), 무주(Muju), 임진(Imjin) 바이러스가 추가적으로 분리되었으나 사람에서의 발병 유무는 아직 확인되지 않았다(23). 국내에서는 야생들쥐의 최우점종인 등줄쥐에서 한타바이러스가 분리되는데 반해, 농경지가 전혀 없는 해발 500미터 이상의 산악지대에서 서식하고 있는 두 번째 우점종인 흰넓적다리붉은쥐(*Apodemus peninsulae*)에서 1997년에 수청바이러스가 분리되었고(24), 1998년에는 세 번째 우점종인 대륙밭쥐(*Myodes regulus*)로부터 무주바이러스가 분리되었다. 무주바이러스는 유전자 염기서열 분석에서 북유럽에서 주로 발견되는 푸말라바이러스와 77% 정도 비슷한 것이 확인되었다(25). 2004-2005년에는 비무장지대에서 잡힌 식충목 동물인 우수리 땃쥐(*Crocidura lasiura*)에서 임진바이러스가 분리되었는데 이는 설치류가 아닌 동물에서 분리된 것으로 계통분류상 인도에서 유행하는 집땃쥐(*Suncus murinus*)가 숙주인 토타팔라얌바이러스(Thottapalayam virus)와 기원이 같을 것으로 추정되었다(26).

한타바이러스는 그들의 숙주인 설치류에서 질병은 유발하지 않고 지속적인 감염이 이루어지면서 그 환경에 맞게 동반 진화되어 왔다. 원칙적으로 하나의 설치류 종은 하나의 한타바이러스 종에 주된 숙주이며, 한타바이러스의 진화 과정에 숙주가 바뀌는 경우는 드문 일이다(1). 그러나 최근 여러 연

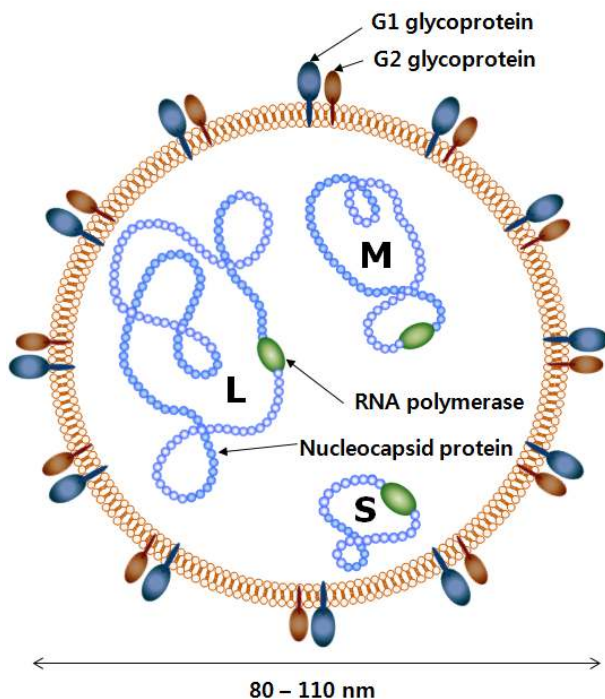


Figure 2. Schematic representation of hantavirus morphology. The single-stranded RNA segments S (small), M (medium), and L (large) are encoded for the nucleocapsid protein, the glycoprotein G1 and G2, and the RNA-dependent RNA polymerase, respectively.

Table 1. Main Natural Reservoirs and Geographic Distribution of Hantaviruses

Hantavirus Serotype/Genotype	Human Disease	Natural Reservoir	Geographic Distribution
Old World			
Hantaan	HFRS	<i>Apodemus agrarius</i> (striped field mouse)	Korea, China, Taiwan, Eastern Russia, Southern Europe
Seoul	HFRS	<i>Rattus rattus</i> (black rat) <i>Rattus norvegicus</i> (brown rat)	Worldwide
Soochong	?	<i>Apodemus peninsulae</i> (Korean field mouse)	Korea (common ancestry with Amur)
Muju	?	<i>Myodes regulus</i> (royal vole)	Korea (77% similarity with Puumala)
Imjin	?	<i>Crocidura lasiura</i> (white toothed shrews)	Korea (common ancestry with Thottapalayam)
Amur	HFRS	<i>Apodemus peninsulae</i> (Korean field mouse)	Far Eastern Russia
Dobrava-Aa	HFRS	<i>Apodemus agrarius</i> (striped field mouse)	Eastern, Northeastern and Central Europe
Dobrava-Af	HFRS	<i>Apodemus flavicollis</i> (yellow-necked field mouse)	Balkan and Southeastern Europe, Middle-East
Puumala	NE	<i>Clethrionomys glareolus</i> (red bank vole)	Eurasian continent
Thottapalayam	?	<i>Suncus murinus</i> (Asian house shrew)	India, Afghanistan, Pakistan, China, Japan
Tula	HFRS	<i>Microtus arvalis</i> (European common vole)	Europe
New World			
Andes	HPS	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i> (long-tailed pygmy rice rat)	South America: Argentina, Chile, Uruguay
Bayou	HPS	<i>Oryzomys palustris</i> (Marsh rice rat)	USA: Louisiana
Bermejo	HPS	<i>Oligoryzomys chacoensis</i> (Chacoan pygmy rice rat)	Central Argentina, Bolivia
Black Creek Canal	HPS	<i>Sigmodon hispidus</i> (Hispid cotton rat)	Eastern and Southern USA, Venezuela, Peru
Choclo	HPS	<i>Oligoryzomys fulvescens</i> (pygmy rice rat)	Panama
Laguna Negra	HPS	<i>Calomys laucha</i> (white paunch mouse)	Paraguay, Bolivia
Maciel	HPS	<i>Necomys benefactus</i> (dark field mouse)	Argentina
New York	HPS	<i>Peromyscus leucopus</i> (white-footed mouse)	Canada, Eastern USA
Rio Mamoré	HPS	<i>Oligoryzomys microtis</i> (small-eared rice rat)	Bolivia, Peru
Sin Nombre	HPS	<i>Peromyscus maniculatus</i> (deer mouse)	Canada, USA

Abbreviations : HFRS, hemorrhagic fever with renal syndrome; HPS, hantavirus pulmonary syndrome; NE, nephropathia epidemica

구에서 각 바이러스 종마다 여러 종의 설치류 숙주를 가지거나 한 숙주에서 여러 종의 바이러스가 매개되는 것이 밝혀지고 있다(27). 추가적으로 많은 연구들에서 한타바이러스 감염이 자연 숙주인 설치류 이외에 고양이, 개, 돼지, 소, 사슴 등의 다른 동물 중에서도 존재한다는 것이 보고되어지고 있다(21). 그러나 이들 동물들에서의 감염이 우연적인 것인지 아니면 자연 숙주로 작용 할지는 아직 의문이다. 그러므로 한타바이러스 생태에 대한 연구에서 기존에 알려진 자연 숙주 이외의 다른 숙주를 찾는 연구가 바이러스 진화의 방향을 이해하는데 필요하며, 이는 바이러스의 병독성에도 영향을 줄 수 있어 관심을 가지고 지속적인 감시가 이루어져야 하겠다.

병 인

한타바이러스 감염에 의한 많은 임상 증상의 공통적인 요소는 모세혈관의 투과성 증가이며, 이는 신증후군 출혈열의 출혈성 경향과 복막 뒤 부종으로 인한 복통, 그리고 한타바이러스 폐증후군에 폐포 내로의 체액 유출로 인한 폐부종을 설명할 수 있다(28). 한타바이러스 자체는 실험실에서 세포변

성 효과가 없기 때문에 모세혈관 손상을 설명하기는 충분하지 않다. 세포 손상은 세포매개면역반응에 의해 이루어질 수 있는데, CD8+ T 림프구가 한타바이러스의 N 단백질의 일정 부위에 반응하는 것이 확인되었다(29). 한타바이러스 감염에서 시토킨들의 증가가 생체 내와 실험실 모두에서 증명되어 있다. 신증후군 출혈열 환자에서 TNF- α , IL-6, IL-10의 혈장 수치가 증가됨이 보고되어 있다(30). 또한 혈청 내 히스타민, 세로토닌의 증가와 산화질소(nitric oxide) 대사산물의 증가가 알려져 있는데, 이 모든 것이 혈관과 내피세포의 장애를 일으키는데 관여할 수 있다(31). 신증후군 출혈열의 신조직 소견은 사구체는 비교적 정상소견을 보이며, 세뇨관과 간질에 염증세포의 침윤을 보이는 급성 간질성 신염이 주된 병리소견으로 알려져 있다. 콩팥 속질(medulla)의 현저한 손상은 속질 혈관의 혈류를 감소 시켜 부분적인 허혈을 유발하게 되며, 이로 인해 콩팥요관세포의 허혈을 유발하고 토리거름률(GFR)과 콩팥 혈장흐름의 감소를 유발하게 된다(32, 33).

특정 한타바이러스 종에 따라 신장 증상이 현저하거나 또는 폐 증상이 현저한 것, 경한증상을 보이는 것과 치명적인 임

상양상을 보이는 등의 특징을 보이는 이유에 관하여서는 아직 밝혀져 있지 않다. 바이러스의 단일 돌연변이만으로도 병독성에 차이를 보일 수 있다.

사람에 따라 더 심한 임상경과를 보이는 유전자 감수성의 증거들도 있다. 푸말라바이러스에 의한 신증후군 출혈열에서 HLA B8과 DR3 대립유전자를 갖고 있는 환자에서 투석을 하는 경우가 많았고(34), 반면 HLA B27을 갖고 있는 환자들은 경한 임상경과를 보였다(35).

임상양상

한탄바이러스에 의한 신증후군 출혈열은 발열, 두통, 복통, 요통, 신부전, 경한 출혈 경향이 특징이며, 전형적인 임상경과는 발열기, 저혈압기, 췌노기, 이뇨기, 회복기의 5단계로 나누어진다(2, 14, 15). 거의 모든 환자들이 발열기와 이뇨기를 경험하는데 반해 저혈압기는 11-40%의 환자에서만 나타나고, 하루 400 mL 미만의 소변량을 보이는 췌노기는 40-60%의 환자만 경험하게 된다. 약 2-3주의 잠복기 후에 갑자기 시작하는 발열, 오한, 권태감, 심한 두통 등의 인플루엔자 유사 증상과 구토, 복통, 요통, 기타 위장관 증상으로 발병하게 된다. 초기 발열기는 3-7일간 지속되며, 이 시기가 끝날 무렵에는 결막 충혈과 입천장 및 거드랑이 등에 점상출혈이 발생한다. 저혈압기는 발열 후 3-6일째 나타나며, 수 시간에서 2일 정도 지속된다. 혈소판이 감소하고 중증인 경우 정신 착란, 섬망, 혼수 등 쇼크 증상을 보인다. 이 시기에 불응성 쇼크에서 회복되지 못하면 사망하게 된다. 췌노기는 증상 발생 약 8일째 시작되고, 3-7일간 지속되며, 혈압은 정상화되거나 상승하지만 신부전으로 인한 질소혈증, 고칼륨혈증이 발생하고 심한 단백뇨가 동반된다. 이뇨기는 발병 약 11일째 시작되고 수일에서 수주에 걸쳐 신기능이 회복되는 시기로 하루 3-6 L 정도로 소변량이 증가하여 심한 탈수와 전해질 장애가 발생할 수 있다. 회복기에는 3주에서 6개월에 걸쳐 증가된 소변량이 서서히 감소되면서 야뇨, 빈혈 증상이 회복되게 된다.

많은 환자들에서 췌노기에 급성신부전의 합병증으로 고혈압과 폐부종을 위험이 높으며, 한탄바이러스에 의한 경우 약 40%에서, 서울바이러스에 의한 경우 약 20%에서 투석치료를 필요로 한다. 사망은 대개 저혈압기와 췌노기에 생기며, 주로 쇼크, 급성신부전, 급성 호흡 곤란증, 출혈 등으로 사망한다.

서울바이러스에 의한 도시형 신증후군 출혈열은 한탄바이러스에 의한 경우 보다 출혈이나 신장 기능장애가 경하고, 대신 간 기능장애는 더 심하게 유발된다(17). 스칸디나비아 지

역에 많은 푸말라바이러스는 'nephropathia epidemica'라고 불리는 좀 더 경한 형태의 신증후군 출혈열을 보이며, 치명률은 0.2% 미만이다. 중앙유럽에 도브라바바이러스는 푸말라바이러스와 유사하게 경증과 중증의 신증후군 출혈열을 보인다(1).

신증후군 출혈열의 중증도 및 예후에 영향을 미치는 인자들에 대한 몇몇 임상 연구들이 있었다. 신증후군 출혈열 환자는 혈관투과성의 증가로 장에서 단백 소실이 증가할 수 있으며, 저알부민혈증의 정도가 신증후군 출혈열의 중증도와 관련이 있는 것으로 보고되어져 있다(36). 한국군에서 발생한 신증후군 출혈열 환자를 대상으로 한 연구에서 24시간 소변량이 400 mL 이하의 췌노를 보인 군이 비췌노성 신부전군에 비해 더 중증의 임상경과를 보였다(16). 한 3차병원에서 1995년부터 2000년까지 신증후군 출혈열에 의한 급성신부전으로 입원하는 35명의 환자를 분석한 연구에서는 혈청학적 확진 이전에 신증후군 출혈열을 고려하지 못하고 오진하는 경우가 71%나 되었는데 이는 과거처럼 전형적인 질병경과를 보이지 않고 쇼크가 없거나 췌노의 빈도가 낮게 나타나기 때문으로 설명하였고, 이에 저자들은 최근에 발생하는 신증후군 출혈열 환자의 질병 단계를 발열기, 위장관기, 신장기와 같이 3단계로 나누는 것이 최근 임상양상의 변화를 보완할 수 있을 것이라고 주장하였다(5).

드물지만 임부에서 신증후군 출혈열의 발생은 산모에게 치명적일 수 있고, 태아로의 바이러스 전파로 태아 건강상태에 나쁜 영향을 줄 수 있다. 국내에서 보고된 임부에서 발생한 신증후군 출혈열 8예를 고찰한 문헌에서는 3명의 임부가 만기(full-term)까지 임신을 유지하지 못하고 자궁 내 태아사망, 조기 분만 후 태아사망, 조기 제왕절개의 결과를 보였다(37).

진 단

진단은 최근 2-3주 전에 쥐가 많은 삼림지역이나 논·밭에 노출된 경력, 특징적인 임상증상과 검사조건, 병의 진행 경과 등으로 질환을 의심하게 되며, 실험실 진단법으로 면역효소 측정법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 고밀도입자응집검사(high density composite particle agglutination, HDPA) 및 신속 면역크로마토그래피법(immunochromatographic assay)을 이용한다(38). 확진은 환자 검체에서 바이러스를 분리하거나, 간접면역형광항체법(immunofluorescent antibody assay, IFA) 또는 기타 혈청검사에서 급성기와 회복기 혈청을 1주 간격으로 검사하여 항체역가가 4배 이상 증가하거나, IgM 항체의 증명으로

가능하다. 간접면역형광항체법은 신증후군 출혈열에 이환된 상황뿐만 아니라 과거 감염, 백신접종, 과거의 불현성 감염 등에 의해서도 양성을 보일 수 있다. 최근 단일 의료기관에 입원한 환자를 분석한 연구에서 한타바이러스 혈청검사 양성자 중 실제 신증후군 출혈열 환자는 12.2%에 불과하였다(4). 그러므로 간접면역형광항체법으로 양성일 경우 현재 이 질환에 이환되어 있는지 그렇지 않은지 감별하는 데는 임상증상을 고려하거나 보조적인 검사법으로 항원-항체 결합력 측정(avidity assay)을 이용할 수 있다(39). 어떤 특정 항원에 노출된 후 이에 대한 면역반응으로 생성되는 항체는 초기에는 항원과의 결합력이 약한 항체가 형성되고 시간이 경과하면서 좀 더 결합력이 강한 항체를 형성하게 된다. IgG avidity assay는 urea를 처리하면 항원-항체 결합력이 약한 경우 간접면역형광항체검사서 항체가의 감소가 크게 일어나는 점을 이용한 검사로 급성기 환자의 혈청에서는 IgG avidity index (urea를 처리하지 않은 IgG 항체가와 urea를 처리한 IgG 항체가의 비율)가 높아 과거감염이나 백신접종으로 인한 항체 양성과 감별하는 데 도움이 될 수 있겠으나 일반 검사실에서 일상적으로 시행하기는 어렵겠다.

혈청학적 검사로는 중화항체의 교차반응으로 바이러스의 종을 구분하기 어려웠으나, 최근에는 급성기 환자의 전혈이나 혈청 또는 부검 조직표본을 이용한 nested reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) 방법을 통해 검출이 가능하다(20). Vero E6 세포주를 이용한 바이러스 동정은 물론 혈청검사나 분자유전학적 검사도 검체를 다룰 때 분무에 의한 실험자의 감염을 우려하여 생물안전 3등급 이상(BSL-3, BSL-4)의 실험실에서 취급하도록 권장하고 있다.

최근에는 한타바이러스 RNA의 정량적 검출방법으로 real-time RT-PCR이 사용되어지고 있으며, 이 방법은 한타바이러스에 효과가 있는 항바이러스 약제를 선별하는데 이용되어질 수 있다(40).

치 료

치료는 세심한 수분 및 혈압 조절, 필요시 투석치료 등 각 병기별 지지요법으로 구성된다. 즉, 발열기에는 안정가료와 증상 완화를 위해 해열 진통제를 사용한다. 저혈압기에는 먼저 알부민이나 crystalloid 용액을 정주하여 충분한 혈장량을 유지하고 dopamine, levophed 등 혈압 상승제를 투여하며, 대사성 산증의 교정과 파종혈관내응고에 대해 신성동결혈장 및 농축혈소판 투여 그리고 필요시 산소분압에 따라 산소공급을 해준다. 췌노기에는 수분평형 유지를 위해 수분 섭취

량과 배설량을 측정하고 이뇨제를 사용하며, 단백 섭취량은 줄이고 필요시 혈액 또는 복막투석을 한다. 이뇨기에는 과도한 수분 배출로 인한 탈수와 전해질 장애를 막기 위해 수분 및 전해질 평형유지를 위한 치료로 구성된다. 적절한 투석치료는 사망률 감소에 크게 기여하였다.

뉴클레오시드 유사체(nucleoside analogue)인 ribavirin (1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide)이 실험실에서 한타바이러스 억제 효과가 있음이 확인되었다. 무작위 이중맹검 위약대조 임상시험이 1985년에서 1987년에 중국에서 242명의 혈청학적으로 진단된 신증후군 출혈열 환자를 대상으로 시행되었는데, 정주용 ribavirin을 발열이 나타난 지 7일 이내에 (30 mg/kg를 부하용량으로 투여하고, 15 mg/kg를 1일 4회 4일간, 이어서 8 mg/kg를 1일 3회 3일간) 투여한 경우 ribavirin 비투여군에 비해 췌노의 발생과 신부전의 중증도가 감소하였고, 혈청 creatinine과 다뇨증(polyuria)의 최고치의 조기 출현과 출혈경향의 감소가 확인되었으며, 사망률은 ribavirin 투여 군에서 2.5% (3/125), ribavirin 비투여군에서 8.5% (10/117)로 기저요인들을 교정 하였을 때 7배 정도 낮았다(41). 그러나 이 연구는 투석 치료가 가능하지 않은 상태에서 이루어진 것이다. 1987년부터 2005년까지 한국 주둔 미군을 대상으로 혈청학적으로 진단된 신증후군 출혈열 환자에서 정주용 ribavirin 치료 경험을 분석한 연구에서는 34명의 정주용 ribavirin 치료를 받은 환자 중 한명만이 치료 시작 시점에서 췌노를 보였고, 나머지 33명은 췌노나 투석을 필요로 하는 경우는 없었다. 혈청 creatinine의 평균 최고치는 3.46 mg/dL 이고, ribavirin 치료 2일째, 발병 6.8일째에 최고치를 보여 이전 한국의 다른 코호트 연구들에 비해 경한 임상경과를 보였다(42). 이 연구도 이전 중국에서 시행된 임상시험과 마찬가지로 발병 초기 정주용 ribavirin 사용이 췌노의 발생을 줄이고, 신부전의 중증도를 낮추는 효과가 있음을 뒷받침하고 있다. 두 임상시험 모두에서 ribavirin 치료의 주된 부작용은 용혈성 빈혈이었으며, 치료 중단 후에는 완전히 회복되었다. 그러나 국내에서는 정주용 ribavirin을 쉽게 이용할 수 없어 대부분 각 병기별로 안정가료와 혈압유지 및 수분균형, 출혈성 경향의 교정, 신 대체요법 등 보존적인 치료를 하게 된다.

예방과 백신

신증후군 출혈열을 예방하기 위해서는 설치류와 설치류의 서식지에 노출되지 않는 것이 중요하다. 바이러스의 보균소인 설치류의 수를 줄이는 것도 예방효과를 기대할 수 있다. 설치류의 먹이가 될 수 있는 모든 음식물은 밀폐된 용기에 보관

하는 것이 좋다. 바이러스는 건조한 표면에서 2일간 생존할 수 있으므로 위험이 있는 부분은 소독제를 사용해 바이러스를 제거하는 것이 필요하다. 2005년 한국의 비무장지대에서 군사훈련 후 신증후군 출혈열이 발생한 4명의 미군에 대해 환자의 혈청과 훈련지역에서 포획한 등줄쥐의 폐조직에서 RT-PCR 방법으로 한탄바이러스 유전자를 증폭하여 역학적 연관성을 증명하였고, 군사 훈련지역의 감염 예방을 위한 조치로 훈련지역의 현대화와 함께 넓은 삼림지역이나 설치류 서식지를 없애고, 훈련지역 주변으로 키가 큰 풀이나 관목을 10 cm 이하로 깎아 주는 방법이 시행되었다(23).

다른 한편으로는 안전하고 효과적인 백신 개발을 위해 사 백신으로부터 유전자 재조합 DNA 백신에 이르기까지 많은 노력들이 이루어져 왔다. 1984년 WHO가 신증후군 출혈열에 대한 효과적인 백신 개발을 권장한 이래, 1988년에 이호왕 등이 환자의 혈액에서 분리된 한탄바이러스 ROK 84-105주를 젖먹이(suckling) 생쥐의 뇌 조직에 감염시켜 배양한 후 0.05% 포르말린으로 약독화시켜 최초의 한탄바이러스 백신을 개발하였고, 백신의 유효성을 나타내는 높은 혈청 전환율 자료를 바탕으로 1990년에 포르말린처리 약독화 한탄바이러스 백신인 한타박스(녹십자, 서울, 한국)의 시판이 허가되었으며, 1992년 국가 임시예방접종사업에 포함되어 현재까지 유행 지역의 보건소를 위주로 지속적인 접종이 이루어져 왔다(43, 44). 그러나 한타박스는 국내에서 시행된 전향적 야외 임상시험 결과가 없어 질병 예방효과에 관해서는 최근까지 논란이 되고 있다.

한타박스는 국내에서 신증후군 출혈열 다발 지역의 군인, 농부, 설치류 동물 실험실 종사자 같은 고위험군이 접종 대상이 되며, 한 달 간격으로 2회에 걸쳐 기초접종을 시행하고 1년 후 추가접종을 시행하는 것으로 권장되고 있지만, 2년 이후의 재접종에 대한 기준은 마련되어 있지 않다(45). 최근 한국군을 대상으로 시행된 한탄바이러스의 예방 효과를 평가하기 위한 후향적 환자-대조군 연구에서 백신을 접종 받은 횟수가 증가할수록 예방효과가 증가함을 보여 주었으나 통계적인 유의성을 증명하지는 못하였으며(46), 이 연구는 백신의 3회 접종 후 평균 7.3개월 동안의 단기간 관찰 결과로 장기적인 예방 효과에 대한 연구의 필요성을 제기하였다. 현재까지 국내에서 백신 접종자들에 대한 항체 양전율과 생성된 항체의 지속기간에 대한 연구들은 많이 보고되었지만(44, 47-49), 백신의 장기 면역원성에 대한 연구 결과는 만족스럽지 않다. 한타박스에 대한 최초의 무작위 위약-대조군 이중맹검 야외 임상시험이 1996년부터 1998년에 걸쳐 유고슬라비아에서 실시되어 실제로 신증후군 출혈열 환자 발생을 감소시켰다는 결과를 보여주었으나(50) 실험군과 대조군을 전향

적으로 비교 관찰한 것이 아니고, 환자 발생을 비교하기 위해 환자 등록 자료를 이용하였다는 제한점이 있다.

설치류의 뇌에서 유래된 백신은 자가면역성 뇌염의 가능성 때문에 서양에서는 잘 사용하지 않고 있지만 국내에서 사용하고 있는 젖먹이(suckling) 생쥐의 뇌 조직 유래 백신인 한타박스는 15년 이상 사용되고 있지만 안전성 문제는 보고되지 않았다. 중국에서 몽고 게르발루스 쥐(Mongolian gerbil)와 명주쥐(golden hamster)의 신장 세포에서 증식하여 각각 만든 비활성화 한탄바이러스 백신과 서울바이러스 백신을 젖먹이(suckling) 생쥐의 뇌 조직 유래 한탄바이러스 백신과 함께 10만 명 이상 3회 접종한 결과는 서울바이러스 백신은 접종자의 80%에서 중화항체반응이 있었는데 반해 한탄바이러스 백신은 두 종류 모두 50% 정도만 중화항체가 유도되었다(51). 한탄바이러스와 서울바이러스 혼합 백신이 중국에서 임상시험이 되었으며, 2주 간격으로 2-3회 접종하였을 때 한탄바이러스와 서울바이러스의 중화항체 생성률은 각각 93%와 92%이었다.

현재 사용되는 불활성화 한탄바이러스 백신의 예방 효과에 대해 아직 논란의 여지가 있고, 제조 공정에서 공기 전파의 가능성으로 높은 수준의 생물학적 안전이 요구되며, 세포배양으로는 바이러스 배양률이 낮은 단점들이 있어 새로운 형태의 효과적인 백신개발이 요구되어 지고 있다. 아직까지 한타바이러스에 대한 약독화 생백신이 사용가능하지는 않지만 병원성과 관련된 유전자만 변형시킨 유전자 재조합 약독화 생백신의 개발이 연구되었다. 미 육군 감염병연구소에서 백신시니아(vaccinia) 바이러스에 한탄바이러스의 유전자를 재조합하여 만든 생백신으로 임상시험을 한 결과는 백신시니아 바이러스에 대한 항체가 없는 접종자의 경우 72%에서 한탄 바이러스에 대한 중화항체가 생겼으나, 백신시니아에 대한 면역능이 있는 접종자의 경우 한탄바이러스에 대한 중화항체 생성률이 26%에 불과하였다(52). 최근 바이러스 항원을 부호화한 플라스미드 DNA를 기초로 만든 DNA 백신 개발이 진행 중에 있다. DNA 백신은 생백신이나 사백신에 비해 감염력이 없고, 증식하지 않으며, 한번 투여로 장기간의 면역효과가 지속되는 장점이 있다. 또한 생산 단가가 싸고, 온도 변화에 안정적이며, 신증후군 출혈열을 일으키는 여러 종의 한타 바이러스에 대한 다가항체 백신을 만들기 쉽다.

현재까지 사람을 대상으로 임상 시험 된 한타바이러스 백신은 Table 2와 같다(51).

결 론

국내에서 발생하는 신증후군 출혈열은 대부분 중증의 경

Table 2. Hantavirus Vaccines Tested in Humans

Hantavirus	Vaccine substrate or vector	Inactivation method or expression products	Vaccination schedule (weeks)	Country where tested
HTNV	Suckling mouse brain	Formalin	0, 4, 52	Korea
SEOV	Golden hamster kidney cells	Formalin	0, 2, 4, 52	China
HTNV	Mongolian gerbil kidney cells	β -propiolactone	0, 1, 2, 52	China
HTNV	Suckling mouse brain	Formalin	0, 2, 4, 52	China
SEOV/HTNV	Golden hamster kidney cells	Formalin	0, 2, 4	China
HTNV	Vaccinia virus	G1, G2, N	0, 2	U.S./Korea
HTNV/PUUV	Plasmid pWRG7077	G1, G2	0, 4, 8	U.S. (in progress)

Abbreviations: HTNV, Hantaan virus; SEOV, Seoul virus; PUUV, Puumala virus

과를 보이고 매년 환자발생이 꾸준히 지속되고 있어 특징적인 임상 및 역학 조건을 바탕으로 조기에 질환을 인지하고 적절한 입원치료가 이루어지는 것이 중요하겠다. 최근에는 임상양상의 변화로 다른 질환과 감별이 어려운 경우가 많고, 상용화되어 있는 혈청검사의 유용성이 떨어지고 있어 분자유전학적 검사의 상용화와 같은 진단법의 개선이 필요 하겠다. 한타바이러스를 매개하는 설치류의 증가를 감시하고 새로운 종의 한타바이러스 출현을 감시하는 것이 질병의 유행을 미리 예측하고 대비하는데 어느 정도 도움이 될 수 있겠지만 한타바이러스 감염을 막는 최상의 방법은 설치류와의 접촉을 제한하는 것이다. 정주용 ribavirin 치료가 췌도의 발생과 신부전의 중증도 감소로 치명률을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있으나 아직 활용 가능하지 않으며, 현재로서는 투석을 포함한 적절한 지지요법이 주된 치료이다. 현재 사용되고 있는 비활성화 한타바이러스 백신의 질병예방효과에 대한 추가적인 증명이 필요하겠고, 향후 더 부작용이 적고 예방효과가 높은 백신 개발이 요구된다.

References

- Krüger DH, Ulrich R, Lundkvist AA. Hantavirus infections and their prevention. *Microbes Infect* 3: 1129–44, 2001
- Lee JS. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Kidney Int Suppl* 35:S88–93, 1991
- Muranyi W, Bahr U, Zeier M, van der Woude FJ. Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol* 16:3669–79, 2005
- Lee NS, Kim HY, Chae MH, Kim EM, Park SY, Han SH, Kwon OG, Uh Y. The influence of vaccination on the clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in the last 5 years. *Korean J Med* 76: 459–66, 2009
- Kim HJ, Han SW. Diagnostic challenge of hemorrhagic fever with renal syndrome on admission before its serological confirmation. *Korean J Nephrol* 23:82–91, 2004
- Johnson KM. Hantaviruses: history and overview. *Curr Top Microbiol Immunol* 256:1–14, 2001
- Lee JK, Hwang SI. Hemorrhagic fever with renal syndrome: Historical aspects. *Korean J Med Hist* 13:37–61, 2004
- Smadel JE. Epidemic hemorrhagic fever. *Am J Public Health Nations Health* 43:1327–30, 1953
- Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean Hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 137:298–308, 1978
- Gajdusek DC. Virus hemorrhagic fevers. Special reference to hemorrhagic fever with renal syndrome (epidemic hemorrhagic fever). *J Pediatr* 60:841–57, 1962
- World Health Organization. Haemorrhagic fever with renal syndrome: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 61:269–75, 1983
- Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, Sanchez A, Childs J, Zaki S, Peters CJ. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 262:914–7, 1993
- Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 3:653–61, 2003
- Lee HW. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Rev Infect Dis* 11 Suppl4:S864–76, 1989
- Bruno P, Hassell LH, Brown J, Tanner W, Lau A. The protean manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome. A retrospective review of 26 cases from Korea. *Ann Intern Med* 113:385–91, 1990
- Kim YK, Lee SC, Kim C, Heo ST, Choi C, Kim JM. Clinical and laboratory predictors of oliguric renal failure in haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Hantaan virus. *J Infect* 54:381–6, 2007
- Kim YS, Ahn C, Han JS, Kim S, Lee JS, Lee PW. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by the Seoul virus. *Nephron* 71:419–27, 1995

- 18) Lee HW. Epidemiology and epizootology. In: Lee HW, Calisher C, Schmaljohn C, eds. *Manual of Hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome*. p39, Seoul, ASAN Institute for Life Sciences, 1999
- 19) Song JY, Chun BC, Kim SD, Baek LJ, Kim SH, Sohn JW, Cheong HJ, Kim WJ, Park SC, Kim MJ. Epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in endemic area of the Republic of Korea, 1995–1998. *J Korean Med Sci* 21:614–20, 2006
- 20) Lednicky JA. Hantaviruses. a short review. *Arch Pathol Lab Med* 127:30–5, 2003
- 21) Zeier M, Handermann M, Bahr U, Rensch B, Müller S, Kehm R, Muranyi W, Darai G. New ecological aspects of hantavirus infection: a change of a paradigm and a challenge of prevention—a review. *Virus Genes* 30: 157–80, 2005
- 22) Maes P, Clement J, Gavrilovskaya I, Van Ranst M. Hantaviruses: immunology, treatment, and prevention. *Viral Immunol* 17:481–97, 2004
- 23) Song JW, Moon SS, Gu SH, Song KJ, Baek LJ, Kim HC, Kijek T, O'Guinn ML, Lee JS, Turell MJ, Klein TA. Hemorrhagic fever with renal syndrome in 4 US soldiers, South Korea, 2005. *Emerg Infect Dis* 15: 1833–6, 2009
- 24) Baek LJ, Kariwa H, Lokugamage K, Yoshimatsu K, Arikawa J, Takashima I, Kang JI, Moon SS, Chung SY, Kim EJ, Kang HJ, Song KJ, Klein TA, Yanagihara R, Song JW. Soochong virus: an antigenically and genetically distinct hantavirus isolated from *Apodemus peninsulae* in Korea. *J Med Virol* 78:290–7, 2006
- 25) Song KJ, Baek LJ, Moon S, Ha SJ, Kim SH, Park KS, Klein TA, Sames W, Kim HC, Lee JS, Yanagihara R, Song JW. Muju virus, a novel hantavirus harboured by the arvicolid rodent *Myodes regulus* in Korea. *J Gen Virol* 88(Pt 11):3121–9, 2007
- 26) Song JW, Kang HJ, Gu SH, Moon SS, Bennett SN, Song KJ, Baek LJ, Kim HC, O'Guinn ML, Chong ST, Klein TA, Yanagihara R. Characterization of Imjin virus, a newly isolated hantavirus from the Ussuri white-toothed shrew (*Crocidura lasiura*). *J Virol* 83: 6184–91, 2009
- 27) Nemirov K, Henttonen H, Vaheri A, Plyusnin A. Phylogenetic evidence for host switching in the evolution of hantaviruses carried by *Apodemus* mice. *Virus Res* 90:207–15, 2002
- 28) Cosgriff TM. Mechanisms of disease in Hantavirus infection: pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Rev Infect Dis* 13:97–107, 1991
- 29) Van Epps HL, Schmaljohn CS, Ennis FA. Human memory cytotoxic T-lymphocyte (CTL) responses to Hantaan virus infection: identification of virus-specific and cross-reactive CD8(+) CTL epitopes on nucleocapsid protein. *J Virol* 73:5301–8, 1999
- 30) Linderholm M, Ahlm C, Settergren B, Waage A, Tärnvik A. Elevated plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)-alpha, soluble TNF receptors, interleukin (IL)-6, and IL-10 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 173: 38–43, 1996
- 31) Groeneveld PH, Colson P, Kwappenberg KM, Clement J. Increased production of nitric oxide in patients infected with the European variant of hantavirus. *Scand J Infect Dis* 27:453–6, 1995
- 32) Papadimitriou M. Hantavirus nephropathy. *Kidney Int* 48:887–902, 1995
- 33) Lee EJ, Kim YS, Kwon HM, Kwon YJ, Cho WY, Kim HK, Won NH. Clinical significance of renal biopsy in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Korean J Med* 40:642–52, 1991
- 34) Mäkelä S, Mustonen J, Ala-Houhala I, Hurme M, Partanen J, Vapalahti O, Vaheri A, Pasternack A. Human leukocyte antigen-B8-DR3 is a more important risk factor for severe Puumala hantavirus infection than the tumor necrosis factor-alpha (-308) G/A polymorphism. *J Infect Dis* 186:843–6, 2002
- 35) Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, Pietilä K, Vapalahti O, Pasternack A, Vaheri A. Association of HLA B27 with benign clinical course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Scand J Immunol* 47:277–9, 1998
- 36) Kim YO, Yoon SA, Ku YM, Yang CW, Kim YS, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK. Serum albumin level correlates with disease severity in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Korean Med Sci* 18:696–700, 2003
- 37) Kim BN, Choi BD. Hemorrhagic fever with renal syndrome complicated with pregnancy: a case Report. *Korean J Intern Med* 21:150–3, 2006
- 38) Hujakka H, Koistinen V, Kuronen I, Eerikäinen P, Parviainen M, Lundkvist A, Vaheri A, Vapalahti O, Närvalä A. Diagnostic rapid tests for acute hantavirus infections: specific tests for Hantaan, Dobrava and Puumala viruses versus a hantavirus combination test. *J Virol Methods* 108:117–22, 2003
- 39) Woo HJ, Cheong HJ, Kim WJ, Kim MJ, Park SC, Baek LJ. Diagnosis of acute Hantaan virus infection by IgG avidity assay. *Korean J Med* 56:629–35, 1999
- 40) H J, H C, A K, R Y. Real-time rt-PCR of hantaan virus RNA used for the detection of virus response to antiviral drugs. *Acta Virol* 52:67–70, 2008
- 41) Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, LeDuc JW, Zheng ZM, Meegan JM, Wang QN, Oland DD, Gui XE, Gibbs PH, Yuan GH, Zhzng TM. Prospective, double-blind, concurrent,

- placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 164:1119–27, 1991
- 42) Rusnak JM, Byrne WR, Chung KN, Gibbs PH, Kim TT, Boudreau EF, Cosgriff T, Pittman P, Kim KY, Erlichman MS, Rezvani DF, Huggins JW. Experience with intravenous ribavirin in the treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Antiviral Res* 81:68–76, 2009
 - 43) Lee CH, Byun KS, Kim WJ, Woo YD, Lee HW. Persistence of antibodies after immunization with the inactivated vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome in humans. *J Korean Soc Virol* 22: 239–43, 1992
 - 44) Sohn YM, Rho HO, Park MS, Kim JS, Summers PL. Primary humoral immune responses to formalin inactivated hemorrhagic fever with renal syndrome vaccine (Hantavax®): consideration of active immunization in South Korea. *Yonsei Med J* 42:278–84, 2001
 - 45) The Korean Society of Infectious Diseases. Vaccination for adults. Seoul, Koonja Publishing Co., 2007
 - 46) Park K, Kim CS, Moon KT. Protective effectiveness of hantavirus vaccine. *Emerg Infect Dis* 10:2218–20, 2004
 - 47) Woo YD, Chu YK, Baek LJ, Lee HW. An immunoserological study of vaccine against haemorrhagic fever with renal syndrome. *J Korean Soc Virol* 30: 11–8, 2000
 - 48) Cho HW, Howard CR. Antibody responses in humans to an inactivated hantavirus vaccine (Hantavax). *Vaccine* 17:2569–75, 1999
 - 49) Chu YK, Woo YD, Lee HW. Immune response and antibody persistence against Hantaan virus of vaccinees with Hantavax™. *Korean J Infect Dis* 30: 317–24, 1998
 - 50) Chu YK, Gligic A, Tomanovic S, Bozovjc B, Obradovic M, Woo YD, An CN, Kim H, Jiang YS, Park SC, Kim MJ, Lee EI, Lee HW. A field efficacy trial of inactivated Hantaan virus vaccine (Hantavax™) against hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS) in the Endemic Areas of Yugoslavia from 1996 to 1998. *J Korean Soc Virol* 29:55–64, 1999
 - 51) Schmaljohn C. Vaccines for hantaviruses. *Vaccine* 27 Suppl4:D61–4, 2009
 - 52) McClain DJ, Summers PL, Harrison SA, Schmaljohn AL, Schmaljohn CS. Clinical evaluation of a vaccinia-vectored Hantaan virus vaccine. *J Med Virol* 60:77–85, 2000