

# 천안지역 소아 백일해 감염의 유병률과 임상적 고찰

단국대학교 의과대학 소아과학교실, 단국대학교 의과대학 진단검사의학과교실\*  
 건양대학교 의과대학 소아과학교실†

이건송 · 손재성 · 정은희 · 홍기배 · 이미정 · 유지숙 · 장영표 · 박우성 · 김재경\* · 임인수\* · 노의정†

## Prevalence and Clinical Characteristics of Pertussis in Children, Cheonan, Korea

Kun Song Lee, M.D., Jae Sung Son, M.D., Eun Hee Chung, M.D., Hong Ki Bae, M.D.  
 Mee Jeong Lee, M.D., Jeesuk Yu, M.D., Young Pyo Chang, M.D., Woo Sung Park, M.D.  
 Jae Kyoung Kim, Ph.D.\*, Insoo Rheem, M.D.\* and Eui-Jung Roh, M.D.†

Departments of Pediatrics and Laboratory Medicine\*, College of Medicine, Dankook University, Cheonan  
 Department of Pediatrics†, College of Medicine, Kon-Yang University, Taejeon, Korea

**Purpose :** A number of countries have experienced an increase in pertussis during the past decade. In particular, there has been an increase in the incidence rate among adolescents and adults. To learn more about the current epidemiology of pertussis, we studied the prevalence and clinical characteristics of pertussis in children in Cheonan, South Korea.

**Methods :** We collected nasopharyngeal aspirates of 118 patients who were treated for respiratory symptoms at Dankook Univeristy Hospital between March 2008 and September 2009. We performed multiplex PCR for detection of *Bordetella pertussis* in those aspirates.

**Results :** Of the 118 patients, 10 (8%) were positive by PCR for *B. pertussis*. Six episodes occurred during the period July to September 2009. Nine of the 10 patients were less than 3 months old. Seven of them had not received DTaP vaccine. The mean duration of coughing before diagnosis was  $10.9 \pm 5.2$  days. Ten patients (100%) had paroxysmal cough and 8 (80%) had post-tussive vomiting. Only one patient had fever. One who had complications that include pneumonia, atelectasis and pneumomediastinum developed an absolute increase in leukocyte count ( $84,400/\text{mm}^3$ ). There was a statistically significant relation between vaccine being received and development of complications ( $P=0.033$ ).

**Conclusion :** We suspect that there was an epidemic of pertussis between July and September 2009. Further investigation by a pediatric or nationwide surveillance system is needed to monitor the changing epidemiology for pertussis. (Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:175-182)

**Key Words :** Pertussis, Multiplex polymerase chain reaction, Children

## 서 론

백일해(pertussis)는 그람 음성 간구균(coccobacilli)인 *Bordetella pertussis*에 의해 발생하며 1670년에 Sydenham에 의해 심한 기침(intense cough)을 뜻하는 것으로 처음 명

명되었다<sup>1)</sup>. 디프테리아 백신, 파상풍 백신, 전세포 백일해 사 백신(whole cell pertussis vaccine, wP)이 혼합된 DTwP 백신이 1940년대에 개발되기 전까지는 미국에서 14세 미만의 소아 환자 중 연간 10,000명 이상이 백일해에 의해 사망하였다<sup>1)</sup>. 백신이 개발된 이후 백일해의 발생률은 급격히 감소하였다. 이후 개량 정제 백일해 사백신(acellular pertussis vaccine, aP)이 개발되었고 우리나라는 1984년에 인가를 얻어 지금까지 사용하고 있으며, DTaP 백신으로 기초 접종 및 추가 접종을 실시하고 있다<sup>2, 3)</sup>. 그러나, 백신접종에도 불구하고 지

접수 : 2009년 11월 2일, 수정 : 2009년 12월 3일

승인 : 2009년 12월 4일

책임저자 : 이건송, 단국대학교병원 소아청소년과

Tel : 041)550-7672, Fax : 041)550-3905

E-mail : pdlks@hanmail.net

난 10년 동안 여러 나라에서 백일해의 발생률이 증가하고 있으며, 특히 사춘기 및 성인 연령에서 발생률이 증가하고 있음이 보고된 바 있다<sup>4-7)</sup>. 사춘기 및 성인 연령에서의 백일해는 만성 기침 및 비전형적인 증상을 보여 가족 내에서 혹은 지역사회에서 소아에게 균의 전파에 중요한 원인이 된다<sup>4, 8)</sup>. 기침이 1-2 주 이상 지속되는 사춘기 연령의 12-32%가 *B. pertussis*에 감염되어 있다는 보고들<sup>4)</sup>이 있어 신생아 및 백신을 접종하지 않은 영아에게 심각한 합병증 및 사망을 초래할 수 있는 백일해의 정확하고 빠른 진단은 질병 발생을 방지하고 무증상 감염에 의한 균의 전파를 막기 위해 매우 중요하다<sup>4, 9)</sup>. 백일해 진단의 표준방법은 배양검사이다<sup>10)</sup>. 그러나 배양검사의 조건이 매우 까다롭고, 환자의 항생제 복용의 기왕력, 백신 접종 등에 영향을 받으며 균의 완전 배양 시까지는 7-10일 정도의 시간이 소요되어 진단에 있어 배양검사의 유용성이 부족하다<sup>10)</sup>. 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction; PCR)은 배양검사 보다 예민도가 높으며 빠른 진단이 가능하고 항생제 치료에 거의 영향을 받지 않아 혈청학적 검사 및 배양검사가 힘든 소아의 백일해 진단에 있어 매우 유용한 검사이다<sup>10-13)</sup>. 국내에서도 소아 환자를 대상으로 PCR 검사를 이용하여 백일해 감염의 임상 양상 및 역학적 특성에 대해 Kim 등<sup>9)</sup>, Yoo 등<sup>14)</sup>이 보고하였다.

국내에서의 백일해의 발생은 2000년 이후 연평균 11.5건이며, 백신 접종률 또한 95% 이상으로 대규모의 발병증가에 위험성은 낮은 것으로 추정되고 있으나<sup>15, 16)</sup> 전국적인 정확한 대규모의 역학조사는 아직까지 부족한 실정이다.

이에 저자들은 호흡기 감염 증상으로 내원한 환아를 대상으로 Multiplex PCR 검사를 통해 천안지역의 백일해의 유병률과 임상양상을 연구하여 우리나라 백일해에 대한 역학 조사에 도움이 되고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2008년 3월부터 2009년 9월까지 단국대학교병원 소아청소년과에 호흡기 증상으로 입원치료를 하였거나 외래 진료를

받고 호흡기 감염균 다중 PCR 검사를 시행한 118명 의 환아를 대상으로 하였다.

### 2. 방법

#### 1) 검체 채취

입원 당일 혹은 외래 진료 당일 환아의 비인두 흡인(nasopharyngeal aspiration)을 하여 검체를 수집하였다. 채취 시 무균의 카테터를 점액 추출기에 연결시킨 후 환아의 콧구멍을 통해 약 5-7 cm 정도 삽입하고 음압 60-80 mmHg 하에 흡입하여 비인두액을 채취하였다. 검체는 DNA 추출 전까지 4°C에 보관하였고 추출한 DNA는 검사 실시 전까지 -70°C에 보관하였다.

#### 2) 중합효소연쇄반응

QIAamp DNA Mini kit (QIAGEN Inc., Valencia, CA, USA)를 이용하여 비인두흡인액 300  $\mu$ L에서 DNA 30  $\mu$ L를 추출하였고, Seeplex™ Pneumobacter Detection Kit (Seegene Inc., Seoul, Korea)를 이용하여 PCR 반응액 20  $\mu$ L (DNA 3  $\mu$ L, 5 $\times$  Pneumobacter primer 4  $\mu$ L, 8-methoxypsoralen 3  $\mu$ L, 2 $\times$  multiplex master mix 10  $\mu$ L)를 제조한 후, PTC 200 PCR System (MJ Research, USA) 기기를 사용하여 PCR 반응을 실시하였다. PCR 반응은 먼저 94°C에서 15분간 처리하여 DNA의 변성(denaturation)을 유도하여 DNA를 단일 가닥(single strand)으로 만들어 주었다. 이후 94°C에서 30 초, 60°C에서 90 초, 72°C에서 90 초의 과정을 40 회 반복하여 pneumobacter primer와 DNA의 결합을 유도하고, DNA가 합성될 수 있도록 72°C에서 최종 연장반응을 10 분간 시행하였다. PCR 반응이 끝난 후 얻어진 PCR 결과물 중 5  $\mu$ L를 덜어 내어 ethidium bromide를 포함한 2% 아가로오스겔에서 100-150 V로 30분간 전기영동하였다. 전기영동이 끝난 아가로오스 겔은 증류수로 수세한 후, UV transilluminator를 이용하여 겔 상에서 PCR 반응물의 증폭 여부를 확인하고 marker DNA와 비교하여 개별 군주의 밴드 유무를 판독하였다. 검사의 신뢰성 확인을 위해 양성 대조군(positive control)으로는 진단 kit 내에 포함된 ladder DNA를, 음성대조군(negative control)으로는 PCR 결과물 대신 멸균 증류수를 template로 넣어 PCR하여 실험의 정확성을 확인하였다.

(Fig. 1).

### 3) Direct DNA sequencing

*B. pertussis*에 양성인 3명의 PCR 결과물에서 200 염기쌍의 밴드부분을 잘라 purification한 후 direct DNA sequencing 시행하여 *B. pertussis* isolate BP21 pertactin gene과 100% 일치함을 확인하였다.

## 4. 통 계

모든 자료의 통계분석은 SPSS version 12.0을 이용하였다. DTaP 접종과 합병증과의 연관성에 대해서는 Fisher's exact test를 사용하였고, *P* 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 통계값은 평균±표준편차로 표시하였다.

## 결 과

### 1. 환자의 임상적 특성

총 118명의 환자 중 다중 PCR 검사에서 *B. pertussis*에 양성(8%) 이었던 10명의 환자 중 1명을 제외한 9명은 DTaP 3회의 기본 접종을 시행하지 않은 3개월 미만의 어린 영아였으며, 7명(70%)은 예방접종을 전혀 시행하지 않았다. 미숙아로 출생한 1명을 제외하고 9명은 특별한 병력이 없는 건강한 소아였다. 진단 전 기침의 평균 기간은  $10.9 \pm 5.2$ 일 이었다. 입원 치료 중 1명은 무호흡과 서맥으로 인공호흡기 치료를 시행하였으며 전원 된 2명을 제외하고 8명은 azithromycin을 5일간 투여 하였다. 흉부 X선 검사 상 폐렴소견이 관찰되었던 환자에서는 ampicillin/sulbactam을 같이 투여하였다. 10명 중 6명(60%)에서 합병증이 있었으며 폐렴, 무호흡증, 무기폐, 기종격동이 있었다. 폐렴과 무호흡증이 각각 4례, 무기폐가 2례, 기종격동이 1례 있었다. 1명의 환자는 폐렴, 기종격동, 무기폐가 동반된 심한 폐렴이 관찰되었다(Table 1).

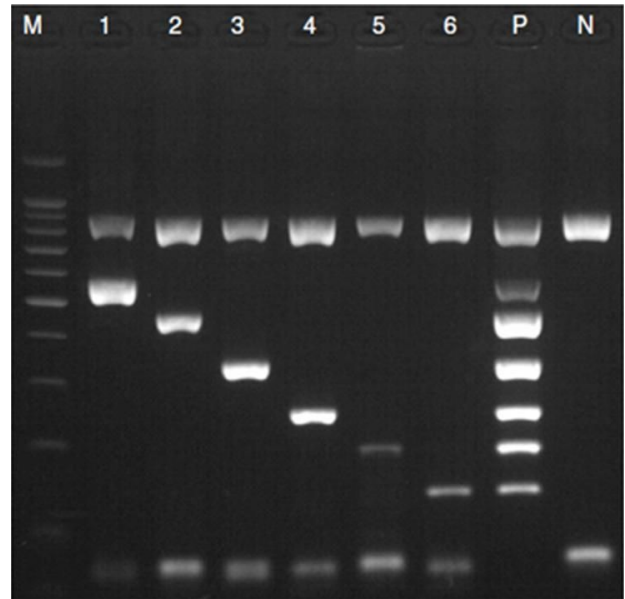
### 2. 백일해 발생 추이

2008년 3월부터 PCR 검사를 시행하여 2008년 6월에 1명의 환자에서 *B. pertussis* 양성을 보였고, 2009년 1월부터

6월까지는 3명이 양성이었다. 6명(60%)의 환자는 7월부터 9월 사이에 양성을 보여 7월부터 9월 사이에 백일해 발생이 집중되어 있었음을 알 수 있었다(Fig. 2).

### 3. 임상 증상

발작적 기침은 10명(100%)의 환자 모두에서 관찰되었으며, 가족 내에 기침 증상이 있었던 경우가 6명(60%) 이었다. 기침 후 구토 증상은 8명(80%)에서 관찰되어 두 번째로 흔한 증상이었다. 기침 시 입술 주위 청색증은 7명(70%)에서 관찰되었다. 백일해의 전형적인 기침 양상인 whooping을 보인 경우는 4례(40%)에서 관찰되었다. 청진상 라음(rale)은 4명에서, 천명음은 2명에서 관찰되었다. 발열은 1명에서만 관찰되었다. 입원 시 흉부견측을 동반한 심한 호흡곤란을 보인 경우가 1명에서 관찰되었으며 이후 폐렴, 무기폐, 기종격동의 합병증을 보인 환자였다(Table 2).

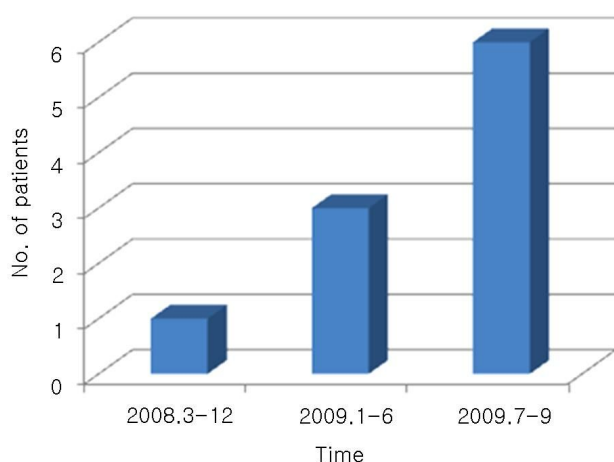


**Fig. 1.** Multiplex PCR products of six positive samples. Abbreviations: M, 100 bp DNA ladder; lane 1, *M. pneumoniae* (583 bp); lane 2, *L. pneumophila* (472 bp); lane 3, *S. pneumoniae* (350 bp); lane 4, *H. influenzae* (257 bp); lane 5, *B. pertussis* (200 bp), lane 6, *C. pneumoniae* (146 bp); P, positive control ladder; N, negative control.

**Table 1.** Clinical Characteristics of 10 Patients Positive for *B. pertussis*

No.	Age/Sex	Underlying Disease	Duration of cough* (days)	No. of DPT given	Treatment	Complication
1	27d/F	None	7	0	Ventilator care Azithromycin Ampicillin/sulbactam	Apnea Pneumonia with atelectasis
2	50d/F	None	10	0	Azithromycin Ampicillin/sulbactam	Pneumonia
3	80d/F	None	14	1	Azithromycin	None
4	87d/F	None	21	1	Azithromycin	None
5	12y/M	None	3	4	Azithromycin	None
6	36d/M	None	7	0	Azithromycin Ampicillin/sulbactam	Pneumonia with atelectasis pneumomediastinum
7	28d/M	None	14	0	Azithromycin Ampicillin/sulbactam	Apnea Pneumonia
8	46d/F	None	14	0	Azithromycin	None
9	68d/F	None	14	0	Transfer	Apnea
10	77d/F	Prematurity	7	0	Transfer	Apnea

\*The mean duration of cough before diagnosis was  $10.9 \pm 5.2$  days

**Fig. 2.** Monthly distribution of patients with PCR positive for *Bordetella pertussis*.

#### 4. 진단 시 혈액검사 소견

평균 백혈구 수는  $20,068 \pm 10,135/\text{mm}^3$  (9,280–38,320/ $\text{mm}^3$ ) 이었고, 평균 림프구는  $67.1 \pm 21.7\%$  (13.3–82.5%)였다. 평균 혈소판 수는  $473,200 \pm 178,915/\text{mm}^3$  (198,800–785,000/ $\text{mm}^3$ ), 평균 CRP는 0.56 mg/dL (0.00–3.4)였다. 무기폐 및 기종격동의 합병증이 있었던 1명의 환아에서 치료 중  $84,400/\text{mm}^3$ 의 백혈구 상승소견을 보였다(Table 3).

**Table 2.** Clinical Manifestations at Admission and Complications

Clinical Manifestations	Number (%)
Paroxymal cough	10 (100)
History of cough among family	6 ( 60)
Post-tussive vomiting	8 ( 80)
Perioral cyanosis for coughing	7 ( 70)
Whooping	4 ( 40)
Rale	4 ( 40)
Wheezing	2 ( 20)
Fever	1 ( 10)
Chest retraction	1 ( 10)*

\*Developed a complication (pneumonia, atelectasia, and pneumomediastinum) for treatment.

#### 5. DTaP 접종과 합병증과의 연관성

DTaP를 접종하지 않은 7명의 환아 중 6명에서 무호흡, 폐렴, 무기폐, 기종격동 등의 합병증이 발생했으며 백신 접종 유무와 합병증 발생과는 통계적으로 유의한 연관성이 있었다 ( $P=0.033$ ).

## 고 찰

2000년 세계보건기구(World Health Organization)에서

**Table. 3** Laboratory Findings at Admission of 10 Patients Diagnosed Pertussis

No.	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Seg (%)	Lym (%)	Platelet (/mm <sup>3</sup> )	CRP (mg/dL)
1	16,100	6.6	82.5	378,000	0.01
2	Not done				
3	17,060	11.0	82.1	785,000	0.00
4	9,280	15.0	79.1	500,000	0.00
5	9,670	74.2	13.3	198,000	3.4
6*	38,320	23.7	66.7	439,000	1.23
7	34,620	33.5	57.6	570,000	0.00
8	14,930	17.9	75.4	499,000	0.00
9	21,050	12.6	71.8	619,000	0.33
10	19,580	16.0	75.8	271,000	0.04
Mean ± SD	20,068 ± 10,135	23.4 ± 20.6	67.1 ± 21.7	473,200 ± 178,915	0.56 ± 1.14

\*Patient who had pneumomediastinum and atelectasia showed elevation of WBC count (84,400/mm<sup>3</sup>) for treatment

는 백일해에 대한 임상적 정의를 2주 이상의 기침과 동반하여 발작적인 기침, 흡기 시 whoop, 다른 이상 없이 기침 후 바로 나타나는 구토 중 적어도 한 가지 이상의 증상이 있을 때로 정의하였다<sup>17)</sup>.

*B. pertussis*는 면역력이 있는 소아 및 성인에서는 무증상 감염을 일으키기도 하지만 백신 접종력이 없는 신생아나 어린 영아에서는 생명을 위협하는 질환을 일으킨다<sup>18)</sup>. 무증상 감염이 있는 소아 및 성인들이 어린 영아 및 신생아 감염의 주된 원인이며 과거 백신에 의해 거의 발생하지 않았던 백일해가 최근 10년 동안 여러 국가에서 사춘기 및 성인 연령에서 발생률이 증가하고 있음을 보고하였다<sup>4, 5)</sup>. 백신에 의한 면역력과 자연 감염에 의해 얻어진 면역력의 약화와 더불어 분자 생물학 진단 기술인 PCR 검사의 발달이 최근 백일해 발생 증가에 대한 역학조사 결과의 원인으로 생각하고 있다<sup>10)</sup>. 부분 면역이 있는 소아나 성인은 whoop나 백혈구 증가가 없는 비전형적인 증상이 있는 경우가 많아 진단이 어렵고, 학교 등의 집단에서는 군이 무증상으로 전파되고 환자 가족의 40~80%가 감염되나 이 중 30~50%만 증상이 나타난다<sup>9)</sup>. 본 연구에서도 백일해가 진단된 환자 중 6명은 가족 중에 2주 이상의 기침 증상이 있었으며, DTaP 백신을 접종하지 않은 환자가 7명으로 6명(60%)에서 합병증이 동반되었고, 1명은 서맥을 동반한 무호흡 증상으로 인공호흡기 치료를 받았으며, 다른 1명은 기종격동 및 반복되는 무기폐 증상으로 40일 이상 기침증상이 지속되고 있어 현재 외래에서 추적관찰 중으로 심한 합병증이

관찰되었다. 백일해에 대한 백신 접종이 시작된 후 발작적인 기침, 기침 후 구토, 흡기 시 whoop, 28일에서 3개월까지 지속되는 기침 등의 전형적인 백일해 증상을 보이는 경우가 드물고<sup>19)</sup> whoop이 없거나 기침 기간이 짧은 비전형적 백일해 증상의 소아 및 성인 환자가 증가하여 진단이 되지 않고 지속적인 감염상태에서 심각한 합병증을 일으킬 수 있는 어린 영아 및 신생아에게로 감염의 전파도 증가 할 것으로 생각된다. 미국에서 보고된 연구에 따르면 4개월 미만의 영아에서 백일해의 평균 연 발생률이 1980년대에는 10만 명당 63.4명에서 1990년대 88.7명, 2001~2003년에는 98.2명으로 증가함을 보였다<sup>20)</sup>. 그러므로, 급성 발작적 기침이나 지속되는 기침이 있으면 백일해를 감별하여야 한다<sup>4, 9)</sup>.

백일해의 정확한 진단을 위해서는 역학적, 임상적, 혈액학적 검사소견 등의 특징을 잘 알고 의심되는 환아를 선별하여 PCR, 배양검사, 혈청학적 검사 등을 시행하여야 한다. 첫째, 역학적 특징으로는 1950년대에 백신접종이 시작된 이후로 백일해 발생률은 감소하였으나 백신 접종률이 높은 국가에서도 3~4년의 주기로 발생률이 높아지는 것을 볼 수 있다<sup>21)</sup>. 국내 백일해에 대한 역학 조사를 보면 1981년 이후 지속적인 백신접종이 수행되어 발생건수가 연간 10여건으로 크게 낮아졌으나, 1995년 이후 발생 증가가 관찰된 해는 1997년 13건, 2000년 28건, 2002년 21건, 2006년 17건으로 2~3년 주기의 소규모 발병 증가가 관찰되고 있다<sup>16)</sup>. 그러나 백일해의 임상 특성상 실험실 진단 없이 임상적 진단만으로는 발생 신고가 어려워

정확한 환자 규모는 파악하기 어려운 실정이다.

둘째, 임상적 특징으로는 앞에서 언급하였듯이 발작적인 기침, 기침 후 구토, whooping 등이 있다. 본 연구에서는 10명의 환자 모두에서 7일 이상의 발작적인 기침이 있었으며, 기침 후 구토는 8명, 평소 시는 청색증이 없으나 발작적인 기침이 지속되면서 얼굴이 붉어지며 입 주위로 청색증이 관찰된 경우가 7명이었고, whooping은 4명에서만 관찰되었다. 그러나 발열은 12세 남아 1명에서만 관찰되었으며 PCR 검사에서 백일해 이외에 인플루엔자 A가 양성으로 나타난 것으로 보아 인플루엔자에 의한 발열로 사료된다. 그러므로 어린 영아에서 발열 없이 10일 이상의 발작적인 기침이 있으며, 구토 및 기침 시 얼굴의 홍조를 보이며 청색증이 동반된 경우는 반드시 백일해를 의심해야 하겠다.

셋째, 백일해의 혈액학적 검사의 특징으로는 절대 림프구 증식(absolute lymphocytosis)에 따른 백혈구 증가이다<sup>1)</sup>. 백혈구는  $15,000-100,000/\text{mm}^3$ 의 범위를 보이며 성인, 부분적인 면역력이 있는 소아 그리고 어린 영아에서는 림프구 증식이 상대적으로 약하다<sup>1)</sup>. 본 연구에서도 입원 시 평균 백혈구 수는  $20,068 \pm 10,135/\text{mm}^3$ , 림프구의 비율은  $67.1 \pm 21.7\%$ 로 림프구 증가에 의한 백혈구 증가가 관찰되었다. 증상이 심한 경과를 보이거나 사망한 환자의 평균 백혈구 수와 혈소판 수는 각각  $94,200/\text{mm}^3$ ,  $782,000/\text{mm}^3$  증상이 심하지 않은 환자의 평균 백혈구 수와 혈소판 수는  $18,000/\text{mm}^3$ ,  $556,000/\text{mm}^3$ 으로 증상이 심한 경우 극단적인 백혈구 증가와 혈소판 증가가 관찰된다<sup>1)</sup>. 본 연구에서도 기종격동과 무기폐를 동반하며 심한 호흡곤란이 있었던 환자에서 입원 시 백혈구 수가  $38,200/\text{mm}^3$ , 혈소판 수가  $439,000/\text{mm}^3$ 에서 입원 치료 도중  $84,400/\text{mm}^3$ ,  $765,000/\text{mm}^3$ 까지 상승함을 보였다. 흉부 X선 검사는 입원한 영아의 대부분에서 심한 이상소견을 보이지 않으며 폐문부 주위에 침윤(perihilar infiltration)과 부종이 관찰된다. 폐실질의 경화(parenchymal consolidation) 소견을 보일 경우는 2차 세균감염을 의심하여야 한다. 본 연구의 경우, 폐렴 소견이 있었던 4명의 환자 모두 흉부 X선 검사 소견에서 폐문부 주위의 침윤이 있었으며 심한 호흡곤란 증상 있었던 1명의 환자에서는 치료 중 기종격동과 무기폐가 발생하였다.

백일해의 임상적 및 검사상 특징들에 대한 지식을 바탕으로

정확한 백일해의 진단을 위해서 기존의 표준방법 이었던 배양 검사를 대신하여 분자 생물학적 기술의 발전으로

PCR 검사가 가장 많이 사용되고 있어 백일해의 실험실 진단이 증가 하고 있다<sup>10)</sup>. 검체는 콧속 깊숙이 비인두로부터 분비물을 채취하는데 면봉을 사용하여 채취하는 법보다는 흡입 장치 사용하는 방법이 더 많은 양을 채취할 수 있어 균 분리 및 유지에 유리하여 PCR 검사법에서 더 선호되는 검체 채취 방법이다<sup>11)</sup>. 배양검사에 비하여 신속하고, 민감도가 높은 PCR 검사에서도 검체 수집 및 실험실 오염에 의한 가양성 반응이 문제점으로 지적되고 있다. 본 연구에서도 12세 남아에서 백일해 양성을 보였고 바이러스에 대한 PCR검사에서는 인플루엔자 양성이 확인되어 가양성 가능성을 고려하였으나, 검체를 타 연구기관에 보내어 시행한 검사에서도 같은 결과가 확인되어 본 연구대상에 포함시켰으며 백일해 감염에 준하여 치료하였다. Sintchenko<sup>11)</sup>는 기침의 기간이 2주 이내일 경우 검출될 수 있는 항체 역가가 낮아 PCR 검사를 시행하고 2-4주의 기침 증상이 있을 때는 PCR검사와 혈청학적 검사를 각각 시행할 수 있으나 어린 영아에서는 PCR 검사를 우선 시행하는 것을 추천하였다. 4주 이상 된 기침이 있을 때는 PCR 검사가 음성으로 나타날 수 있어 혈청학적 검사를 시행하라고 하였다. 본 연구에서 시행한 PCR 검사는 dual priming oligonucleotide (DPO) 기법을 이용한 다중 PCR 검사법으로 *S. pneumoniae*, *H. influenza*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis* 및 *Legionella pneumophila* 등의 6가지 호흡기 감염균을 동시에 검출할 수 있는 검사였다.

백일해의 치료는 병의 초기인 카타르기에 항생제를 투여하여 병의 경과를 호전시키고, 이후에 투여한 항생제는 병의 경과를 호전 시킬 수 없으나 다른 사람에게로의 전파를 막을 수 있다고 하였다<sup>10)</sup>. Erythromycin, clarithromycin 혹은 azithromycin 등이 일차치료 약제 및 예방약제로 사용되고 있다. Clarithromycin, azithromycin은 6개월 미만의 어린 영아에게의 사용은 식품의약국(Food and Drug Administration)에 승인을 받지 못하였으나 2006년 미국소아과학회에서 erythromycin과 연관된 특발성 유문부 협착증(idiopathic hypertrophic pyloric stenosis)의 발생 위험성으로 azithromycin 투여를 선호하였다<sup>10)</sup>. 본 연구에서도 10명 중 타 병원

으로 전원된 2명을 제외하고 8명에게 azithromycin을 10 mg/kg을 5일 동안 투여 하였고, 특별한 이상 반응 없이 증상 호전을 보였다. 흉부 X선 사진 상 폐렴이 동반된 환자에서는 전신적 항생제를 같이 투여하였다.

최근 사춘기 및 성인연령에 있어 백일해 발생의 증가는 *B. pertussis*의 항원결정기 유전자에 유전형 변이가 발생하여 백신에 의한 방어 영역을 회피한다는 것과 백신에 의해 획득된 면역력이 연령 증가에 따라 약화되어 나타난다는 것이다<sup>15)</sup>. 국내에서는 1970년대 DTwP 백신의 이상반응으로 인하여 백신의 용량을 감량하거나 wP 백신을 제외한 DT 백신을 접종하는 등의 변형된 접종이 만연되는 상황이 전개되어<sup>2)</sup> 백일해에 대한 항체를 가지고 있지 않는 성인군이 다수 존재하여 백일해 발생 증가에 영향을 주었을 것으로 생각된다. Global Pertussis Initiative (GPI)에서는 신생아 및 영아에서 심각한 백일해 질환을 막기 위한 전략을 마련하여 각 연령에 따른 예방접종 안을 제시하였다<sup>10)</sup>. 캐나다, 독일, 프랑스 등의 국가에서는 DTaP를 2, 4, 6, 그리고 11-14개월에 접종 후 5-6세에 추가 접종을 하고 9-17세에 1회의 추가 접종을 하고 있다. 최근 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)에서는 11세에서 18세 사이의 청소년에게 Tdap 접종을 권장하고 있다. 국내에서도 11-64세의 청소년 및 성인을 대상으로 Tdap 백신이 금년부터 도입되어 추후 접종 방법에 관한 구체적인 지침이 마련될 것으로 보인다. 최근 연구에 따르면 부모들이 자녀의 백일해 감염의 흔한 원인이라는 결과가 보고되어 부모를 포함한 신생아의 형제들에게 예방접종을 시행하는 'cocoon strategy'를 일부 유럽 국가들에서 추천하고 있다<sup>10)</sup>. 임신 중의 산모와 신생아에게 백신 투여는 현재 연구가 진행 중에 있다.

국내 백일해 발생이 2001년부터 연평균 발생 신고 건수는 큰 변화가 없었으나 2009년 들어 백일해의 발생이 급격히 증가하고 있다<sup>22)</sup>. 특히 7-9월에 환자 수가 크게 증가하였고 환자 가족 등을 대상으로 검사를 실시 하였을 때 37%가 양성으로 확인되었다<sup>22)</sup>.

본 연구에서도 올해 천안 지역에 백일해의 급격한 발생이 있었음을 알 수 있었고 주로 7-9월에 집중되어 있었다. 그러나 아직 소아에서 백일해 발생 시 성인 접촉자에 대한 자세한

검사가 이루어지지 않고 있으며 백일해 발생에 대한 인지가 일반인 뿐만 아니라 의료인들에게도 부족한 실정이다. 급격한 백일해 발생에 따른 원인 규명을 위해 백일해 균의 유전자 변이 조사와 백신에 의한 면역 반응에 대한 조사가 필요하고, 추후 백일해 발생의 감소를 위해 서구 국가와 같은 예방접종에 대한 지침을 변경할 필요가 있는지 검토해야 할 것으로 사료된다.

## 요 약

**목 적:** 최근 10년 동안 여러 나라에서 백일해의 발생률이 증가하고 있으며, 특히 사춘기 및 성인 연령에서 발생률이 증가하고 있음을 보고하였다. 본 연구는 천안 지역에서 백일해의 유행률과 임상양상을 알아보고 우리나라 백일해에 대한 역학 조사에 도움이 되고자 하였다.

**방 법:** 2008년 3월에서 2009년 9월까지 단국대학교병원 소아청소년과에 호흡기 증상으로 입원치료를 하였거나 외래 진료를 받고 호흡기 감염균 다중 PCR 검사를 시행한 118명의 환아를 대상으로 하였다. 검체는 환자의 비인두액을 무균의 카테터를 이용하여 채취하였고 이를 다중 PCR 검사를 시행하여 *B. pertussis* 균주의 밴드유무를 판독하고 DNA sequencing을 시행하였다.

**결 과:** 118명의 환아 중 10명(8%)에서 *B. pertussis* 양성을 보였고, 2009년 7-9월에 6명이 발생하였다. 10명 중 9명이 3개월 미만의 영아였으며, 7명은 DTaP 예방접종을 시행하지 않은 환자였다. 진단 전 기침의 평균 기간은  $10.9 \pm 5.2$ 일이었다. 임상양상은 발작적 기침이 10명(100%)에서 있었으며 기침 후 구토증상이 8명(80%), 기침 시 입술 주위 청색증을 보인 환아가 7명(70%) 이었다. 발열은 1명에서만 관찰되었다. 전형적인 기침 양상인 whooping은 4명(40%)에서 관찰되었다. 평균 백혈구 수는  $20,068 \pm 10,135/\text{mm}^3$  ( $9,280-38,320/\text{mm}^3$ ) 이었고, 평균 림프구는  $67.1 \pm 21.7\%$  ( $13.3-82.5\%$ )였다. 폐렴, 무기폐, 기종격동의 합병증과 함께 호흡곤란이 있었던 1명의 환아는 치료 중  $84,400/\text{mm}^3$ 의 백혈구 상승이 있었다. DTaP를 접종하지 않은 7명의 환아 중 6명에서 합병증이 발생했으며 백신 접종률의 유무와 합병증 발생과는 통계적으로

유의한 연관성이 있었다( $P=0.033$ ).

**결론:** 중부지역에서 백일해의 발생이 2009년 7-9월에 집중되어 있었다. 향후 소아청소년과 혹은 전국적인 감시체계 등을 통하여 국내에서의 백일해 역학의 변화에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

## References

- Long SS. Pertussis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders Co, 2007;1178-82.
- Kang JH, Kim JH, Lee JH, Lee SY, Hong YJ, Kim CH. The immunogenicity and safety of three-component DTaP vaccine in Korean infants. Korean J Pediatr 2007; 50:355-62.
- Lee JH, Ha YH, Han JW, Lee WB, Lee KS. Pertussis antibodies in the sera of children after acellular pertussis vaccination. J Korean Pediatr Soc 1997;40:167-172.
- Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. Pediatr Infect Dis J 2005;24 Suppl 5:25-34.
- Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases: United States, 2000. MMWR 2002;49:1-102.
- de Melker HE, Schellekens JF, Neppelenbroek SE, Mooi FR, Rümke HC, Conyn-van Spaendonck MA. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance data. Emerg Infect Dis 2000;6:348-57.
- Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, Littmann M, Meyer C, Oppermann H, et al. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. BMC Infect Dis 2009;9: 22.
- Baron S, Njamkepo E, Grimprel E, Begue P, Desenclos JC, Drucker J, et al. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. Pediatr Infect Dis J 1998;17:412-8.
- Kim MR, Kang HJ, Lee HJ. Diagnosis of *Bordetella Pertussis* infections by polymerase chain reaction. J Korean Pediatr Soc 1996;39:1260-70.
- Bamberger ES, Srugo I. What is new in pertussis? Eur J Pediatr 2008;167:133-9.
- Sintchenko V. The re-emergence of pertussis: implications for diagnosis and surveillance. N S W Public Health Bull 2008;19:143-5.
- Fry NK, Tzivra O, Li YT, McNiff A, Doshi NP, Maple AC et al. Laboratory diagnosis of pertussis infections: the role of PCR and serology. J Med Microbiol 2004;53: 519-25.
- Riffelmann M, von König CHW, Caro V, Guiso N. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. J Clin Microbiol 2005;43:4925-9.
- Yoo S, Ahn KO, Park EH, Cho HS, Park CY, Lee HR. Epidemiologic and Clinical Features of Pertussis in Children (2000. 3-2001. 3). J Korean Pediatr Soc 2002;45: 603-8.
- Jung SO, Moon YM, Sung HY, Kang YH, Yu JY. Serotype variations of agglutinin and fimbriae in the Korean isolates of *Bordetella Pertussis*. Kor J Microbiol 2008;44:221-7.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Analysis of recent incidence trend for pertussis in Korea by laboratory diagnosis. CDMR 2007;18:2-8.
- WHO. Pertussis surveillance: a global meeting, October 16-18, 2000. Geneva, WHO/V&B/01. 2000;19. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
- Heininger U, Stehr K, Cherry JD. Serious pertussis overlooked in infants. Eur J Pediatr 1992;151:342-343.
- Cherry JD, Brunell PA, Golden GS. Report of the task force on pertussis and pertussis immunization. Pediatrics 1988;81:939-984.
- McIntyre P, Wood N. Pertussis in early infancy: disease burden and preventive strategies. Curr Opin Infect Dis 2009;22:215-23.
- De Greeff SC, Dekkers AL, Teunis P, Rahamat-Langendoen JC, Mooi FR, De Melker HE. Seasonal patterns in time series of pertussis. Epidemiol Infect 2009;137: 1388-95.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Increasing incidence of pertussis in Korea, 2009. Public Health Weekly Report 2009;2:709.