

Original Article



# 한국인에서 Dengue 바이러스 항체의 혈청 유병률 연구

이지현 , <sup>1,2,\*</sup> 김한울 , <sup>1,2,\*</sup> 김경효 <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

<sup>2</sup>이화여자대학교 의과대학 의과학연구소 백신효능연구센터

## Seroprevalence of Dengue Virus Antibody in Korea

Ji Hyen Lee , <sup>1,2,\*</sup> Han Wool Kim , <sup>1,2,\*</sup> Kyung-Hyo Kim <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea

<sup>2</sup>Center for Vaccine Evaluation and Study, Medical Research Institute, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea



Received: May 28, 2018

Revised: Aug 23, 2018

Accepted: Aug 23, 2018

Correspondence to

Kyung-Hyo Kim

Department of Pediatrics and Center for Vaccine Evaluation and Study, Medical Research Institute, Ewha Womans University College of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, the Republic of Korea.

E-mail: kaykim@ewha.ac.kr

\*These authors equally contributed to this study.

Copyright © 2018 The Korean Society of Pediatric Infectious Diseases

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs

Ji Hyen Lee

<https://orcid.org/0000-0002-2234-1055>

Han Wool Kim

<https://orcid.org/0000-0003-3463-3060>

Kyung-Hyo Kim

<https://orcid.org/0000-0002-0333-6808>

### ABSTRACT

**Purpose:** The number of dengue fever cases is rising due to increasing overseas travel. Vaccination makes severe dengue fever in seronegative individuals after vaccination when they exposure to wild-type dengue virus. We investigated the seroepidemiology of the dengue virus for monitoring of Korean dengue virus immunity and establishing the prevention of dengue infection.

**Methods:** The study was based on 446 residual sera collected from 98 infants (2 months to 1 year old), 152 adolescents (13 to 19 years old), 90 adults (20 to 50 years old), and 106 elderly participants (more than 65 years old) for other studies. Antibody levels for dengue virus immunoglobulin G (IgG) in each age group were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). For each dengue virus IgG positive or equivocal result, an IgG ELISA was performed for Japanese encephalitis virus.

**Results:** Of the 446 serum samples, only 1 (0.2%) adolescent had a positive result from the dengue IgG antibody test. In the dengue virus IgG antibody test, 14 (3.1%) samples showed equivocal results (10 adolescents and 4 elderly). In the 1 positive case of dengue virus IgG, the Japanese encephalitis IgG test was also positive. In the 14 equivocal cases of dengue virus IgG, there were 6 positive, 3 equivocal, and 5 negative of Japanese encephalitis IgG.

**Conclusions:** The seroprevalence rate of dengue virus was very low in Koreans. This study provides important data for establishing the policy for preventive measures of dengue fever. It will be necessary to continuously monitor for dengue virus immunity.

**Keywords:** Dengue virus; Antibody; Prevalence; Korea

**Funding**

This study was supported by the 2017 grant of Korean Society of Pediatric Infectious Diseases and the Ewha Womans University Department of Pediatrics Research Fund (2015EUPR0802).

**Conflict of Interest**

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

**Author Contributions**

Conceptualization: Lee JH, Kim HW, Kim KH; Data curation: Lee JH, Kim HW, Kim KH; Formal analysis: Lee JH, Kim HW; Funding acquisition: Lee JH, Kim HW; Investigation: Lee JH, Kim HW; Methodology: Lee JH, Kim HW; Project administration: Lee JH, Kim HW; Resources: Lee JH, Kim HW, Kim KH; Software: Lee JH, Kim HW; Supervision: Lee JH, Kim HW, Kim KH; Validation: Lee JH, Kim HW; Visualization: Lee JH, Kim HW, Kim KH; Writing - original draft: Lee JH, Kim HW, Kim KH; Writing - review & editing: Lee JH, Kim HW, Kim KH.

**서론**

뎅기열(Dengue fever)은 *Flaviviridae*과(family) *Flavivirus*속(genus)의 뎅기바이러스(Dengue virus)에 의해 발생하는 급성 열성 질환으로,<sup>1)</sup> 근육통, 관절통, 고열 및 발진 등의 증상이 나타나며 심한 경우 출혈이 발생한다.<sup>2)</sup> 말라리아나 황열에 비해 사망률은 훨씬 낮으나, 아직까지 특별한 치료제는 없다. 뎅기바이러스는 이집트숲모기(*Aedes aegypti*)와 흰줄숲모기(*Aedes albopictus*)에 의해 사람으로 전파되며 동남아시아 지역에서 토착화된 병이 세계적으로 열대와 아열대 지방으로 퍼져 현재는 말라리아와 함께 대표적인 열대병으로 알려져 있다.<sup>3)</sup> 뎅기열은 열대 지방 중에서도 위생시설이 잘 갖추어져 있어 말라리아가 거의 퇴치된 싱가포르나 오스트레일리아 북부에서도 종종 유행할 정도로 널리 분포되어 있지만 아직 우리나라에는 토착화되어 있지 않다. 우리나라에도 매개체인 흰줄숲모기가 존재하지만 자생적으로 뎅기열 발생이 보고된 적이 없는 것은 사계절이 뚜렷하여 뎅기바이러스의 생활사가 유지되기 어렵고, 원숭이와 같은 병원소 동물이 없어 원숭이-모기의 관계에 의한 감염 순환고리가 유지되지 못하는 것으로 설명되기도 한다.<sup>4,5)</sup>

뎅기열을 예방하기 위한 방법으로 특별한 백신, 예방약제가 없기 때문에 모기를 통한 감염 차단이 주를 이루어왔다. 그러나 2015년 사노피 파스퇴르(Sanofi Pasteur)는 세계 최초로 뎅기바이러스 백신 ‘뎅그박시아(Dengvaxia®)’를 개발하였고,<sup>6)</sup> 필리핀 정부에서는 세계 최초로 9세 이상 학생을 대상으로 뎅기열 백신 접종을 시행하였다. 그러나, 뎅기열 감염 경험이 없는 사람에게 백신을 접종하면, 이후 야생 뎅기바이러스에 걸릴 때 중증 뎅기열 증상을 보일 수 있다는 연구가 발표되면서<sup>7)</sup> 필리핀 정부는 2017년 백신 접종을 중단하였다. 이런 경험은 뎅기바이러스 백신 접종 전 접종 대상군의 항체 역학에 대한 기본 자료가 필수적일 수 있음을 시사한다.

따라서, 본 연구에서는 뎅기열의 노출 위험이 증가하고 있는 국내 상황에서 뎅기열 예방을 위한 보건 정책의 기초자료를 얻기 위해, 우리나라 건강한 영아, 청소년, 성인 및 노인 연령군에서 뎅기바이러스에 대한 특이 항체 보유율을 조사하였다.

**방법**

**1. 대상**

본 연구는 2004년부터 2016년까지 백신 면역원성 연구로 수집하였던 접종 전 혈청의 잔여 혈청으로 진행되었으며, 혈청 선정 기준은 기존 피험자 모집 당시 피험자 선정 기준이 면역저하자와 최근 급성 질환을 앓은 경우를 제외하고 건강한 피험자를 선정하였던 연구에서 수집한 혈청으로 하였다. 이 기준에 따라 2개월에서 11개월의 건강한 영아 98명, 13세에서 19세의 건강한 청소년 152명, 20세에서 50세의 건강한 성인 90명 및 65세 이상의 노인 106명 등 총 446명에서 수집한 혈청을 분석하였다. 잔여 혈청 선정과 연구 방법에 대해 이화여자대학교 부속목동병원 기관생명윤리심의위원회의 승인을 받았다(IRB number: EUMC 2017-03-024).

### 2. 뎅기바이러스 특이 immunoglobulin G (IgG) 측정

DENV Detect IgG 효소결합면역흡착측정법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) (InBios, Seattle, WA, USA)를 이용하여 혈청의 뎅기바이러스 특이 IgG 항체가를 측정하였다. 96개의 well에 뎅기 재조합 항원(Dengue recombinant antigen, DENRA) 대조군 항원(normal cell antigen, NCA)으로 되어 있으며 양성 및 음성 대조군을 사용하였고 중복 측정하였다. 희석 완충액(dilution buffer)으로 1/100 희석된 뎅기 IgG 음성 및 양성 대조액 및 시험 혈청을 50 mL씩 각 well에 넣고 파라 필름으로 평판(plate)을 덮은 후, 1시간 동안 37°C에 반응시킨 후 6번 세척하였다. 다시 enzyme conjugate-horseradish peroxidase (HRP)를 각 well에 50 mL 넣고, 1시간 동안 37°C에 반응시킨 후 6번 세척하였다. 다시 EnWash를 각 well에 150 mL씩 넣고, 상온에 5분 반응시킨 후 6번 세척하였다. 그 후 tetramethylbenzidine (TMB) 기질액을 75 mL씩 넣고, 상온(20–25°C)에 빛을 차단하여 10분 반응시키고 정지액을 각 well에 50 mL 첨가하여 발색반응을 정지시킨 후 450 nm에서 흡광도(optical density)를 측정하였다.

### 3. 일본뇌염 바이러스(Japanese encephalitis virus, JEV) 특이 IgG 측정

일본뇌염 바이러스 특이 IgG 측정을 위한 JE Detect IgG ELISA (InBios) 키트는 일본뇌염 재조합 항원(Japanese encephalitis recombinant antigen, JERA)과 대조 항원 (NCA)으로 코팅되어 있으며 양성 및 음성 대조군을 이용하여 중복 측정하였다. 시험 혈청과 대조군을 희석 완충액으로 1/300로 희석하여 50 mL씩 각 well에 넣었다. 1시간 37°C에 반응시킨 후 6번 세척하였다. 다시 enzyme conjugate-HRP를 각 well에 50 mL 넣고, 1시간 동안 37°C에 반응시킨 후 6번 세척하였다. 그 후 EnWash를 각 well에 150 mL씩 넣고, 상온에 5분 반응시킨 후 6번 세척하였다. 세척 후 TMB 기질용액을 75 mL씩 넣고 상온 (20–25°C)에 빛을 차단하여 10분 간 반응시킨 후 정지용액을 50 mL씩 넣고 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

### 4. 통계분석

측정된 흡광도로 뎅기 및 일본뇌염 특이 IgG 항체가를 정하기 위한 immune status ratio (ISR)를 계산하였다. 뎅기바이러스 항체는 ISR이 <1.65일 때 음성, 1.65–2.84일 때 equivocal >2.84일 때 양성으로 하였다. 일본뇌염 바이러스 특이 IgG 항체가는 ISR이 <2.0일 때 음성, 2.0–5.0일 때 equivocal >5.0일 때 양성으로 하였다. 각각의 바이러스에 대한 항체가의 비율은 Fisher's exact를 이용하여 양측 검정 하에 *P*-value 0.05를 기준으로 유의성을 검정하였다.

## 결과

본 연구에서 사용된 혈청의 인구학적 정보는 **Table 1**에 있다. 영아군, 청소년군, 성인군 및 노인군의 연령 평균값은 각각 0.5세, 15.9세, 32.0세, 및 74.6세이었다. 성별은 영아군에서는 알

**Table 1.** Demographic characteristics of the subjects (n=446)

Characteristics	Infant group (n=98)	Adolescent group (n=152)	Adult group (n=90)	Elderly group (n=106)
Age (yr)				
Mean	0.5	15.9	32.0	74.6
Range	0.2–0.9	13–19	20–49	68–85
Sex, No. (%)				
Male	Unknown	93 (61.2)	36 (40.0)	56 (52.8)
Female	Unknown	59 (38.8)	54 (60.0)	50 (47.2)

**Table 2.** Seroprevalence results of Dengue IgG ELISA in infant, adolescent, adult and elderly groups

Variables	Infant group (n=98)	Adolescent group (n=152)	Adult group (n=90)	Elderly group (n=106)	Total (n=446)
Negative*	98 (100.0)	141 (92.8)	90 (100.0)	102 (96.2)	431 (96.6)
Equivocal†	0 (0.0)	10 (6.6)	0 (0.0)	4 (3.8)	14 (3.1)
Positive‡	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

Values are presented as number (%).

\*Negative, ISR of <1.65; †Equivocal, ISR of 1.65 to 2.85; ‡Positive, ISR of >2.85.

Abbreviations: IgG, immunoglobulin G; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; ISR, immune status ratio.

**Table 3.** Comparison of serological results of Dengue and JEV IgG ELISA for 15 Dengue positive and equivocal serum

Dengue IgG ELISA	JEV IgG ELISA			Total
	Positive	Equivocal	Negative	
Positive	1	0	0	1
Equivocal	6	3	5	14
Total	7	3	5	15

Abbreviations: IgG, immunoglobulin G; JEV, Japanese encephalitis virus; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

수 없었고, 청소년군은 남자가 93명(61.2%), 성인군은 36명(40.0%), 및 노인군은 56명(52.8%)였다. 그 외 최근 해외여행력, 일본뇌염백신 접종력, 뎅기열 병력 등은 개인식별정보가 배제된 혈청을 이용한 분석연구였기 때문에 추가로 수집할 수 없었다.

각 연령군의 뎅기바이러스 IgG 항체 검사 결과 총 446명 중 청소년 군에서 1명(0.2%)만 양성으로 나왔다. 뎅기바이러스 IgG 항체 검사에서 equivocal은 총 446명 중 14명(3.1%)으로, 청소년군 152명 중에서 10명(6.6%), 노인군 106명 중에서 4명(3.8%)이 해당하였으며, 영아군 및 성인군에서는 없었다 (Table 2). 뎅기바이러스 IgG가 양성과 equivocal을 보인 비율은 영아군(0.0%), 청소년군(7.2%), 성인군(0.0%) 및 노인군(3.8%)에서 유의한 차이를 보이지 않았다( $P=0.73$ ).

뎅기바이러스 IgG 양성 및 equivocal이 나온 검체에 한하여 일본뇌염 바이러스 IgG 검사를 시행하였다. 그 결과, 뎅기바이러스 IgG 양성이 나온 1명에서 일본뇌염 바이러스 IgG 양성이 나왔다. 뎅기바이러스 IgG가 equivocal 이 나온 14명에서는 일본뇌염 바이러스 IgG 양성이 6명(42.8%), equivocal이 3명(21.4%)이었고 음성은 5명(35.7%)이었다 (Table 3). 뎅기바이러스 equivocal 나온 14명에서 일본뇌염 바이러스 IgG가 음성이 나온 검체의 연령분포는 청소년 2명 (15.1세, 17.1세)이며, 노인 3명(71.0세, 76.0세, 85.0세)이었다 (Fig. 1).

### 고찰

본 연구에서는 말라리아와 함께 대표적인 열대지역 감염병으로 전 세계적으로 감염 환자수와 지역이 확대되고 있는 뎅기바이러스에 대해 우리나라 건강한 영아, 청소년, 성인 및 노인 연령군에서 항체 보유율을 조사하였다. 그 결과 뎅기바이러스 특이 IgG 항체 검사에서 대부분의 경우 항체를 보유하지 않는 것으로 나타났고 equivocal 이상의 항체 반응을 보인 것은 청소년이 11명, 노인이 4명으로 영아군 및 성인군에서는 양성, equivocal 모두 없었다.

뎅기열이 풍토병지역(endemic area)인 주 유행국가의 혈청역학 연구에서는 이보다 높은 혈청 양성율을 보였고, 각 나라마다 연령에 따라 차이를 보였다. 연간 발생률이 최저 70명에서 최고 14,000명을 보였던 싱가포르에서는<sup>8)</sup> 2001년 Ooi 등의<sup>9)</sup> 1,068명의 소아를 대상으로 한 연구에서,

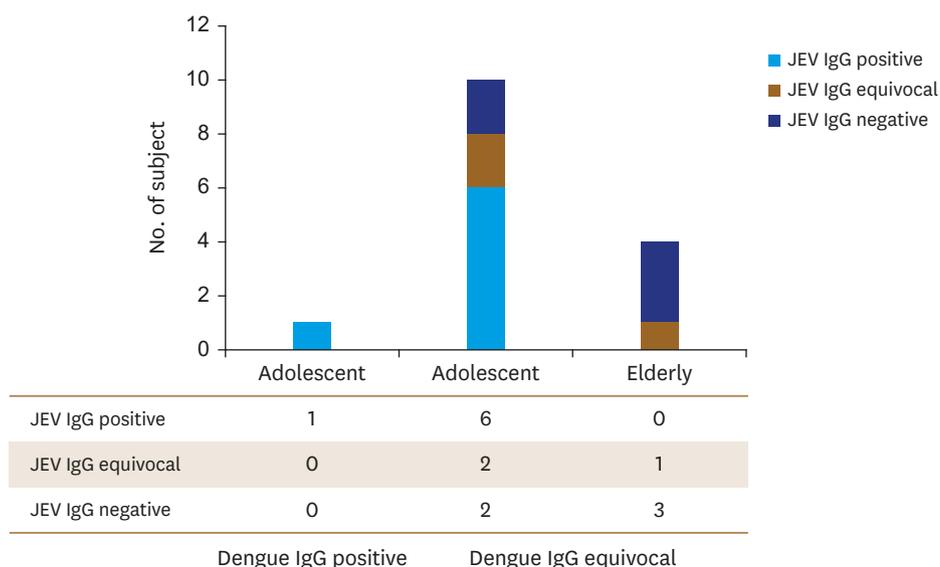


Fig. 1. The result of JEV IgG ELISA for 15 Dengue positive and equivocal serum. Abbreviations: JEV, Japanese encephalitis virus; IgG, immunoglobulin G; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

0-9개월의 뎅기바이러스 혈청 양성율은 32.5%였고, 10개월-5세에 해당하는 0.77%만 양성을 보인 후 6세 이후 소아에서 혈청 양성율은 6.7%에서 양성을 보여 증가하는 양상을 보였다. 2009년 Yew 등은<sup>10)</sup> 4,152명의 성인 대상 연구에서, 18-24세 비교적 젊은 성인 연령층에서는 17.2% 정도만 뎅기바이러스 IgG 양성이었으며, 증가된 연령과 뎅기바이러스 과거 감염사이에 유의한 관계가 있음을 보여주었다. 뎅기열이 풍토병이자 사망률이 44%까지 높고 보고된 인도에서는<sup>11)</sup> 2010년 Ukey 등이<sup>12)</sup> 0세부터 30대 후반 연령까지 131명을 대상으로 한 연구에서, 31.3%에서 양성을 보였고, 가장 양성률이 높은 연령군은 15-30세로 31.7%, 그 다음으로 5-9세에서는 19.5%에서 양성을 보였다. 중동 지역 중 대표적인 뎅기열 풍토병 지역인 사우디아라비아에서는 2016년 Jamjoom 등의<sup>13)</sup> 3-80세까지 1,939명을 대상 연구에서, 무증상 거주자중에서 뎅기바이러스 IgG로 측정된 전체적인 감염 유병률은 47.8%였다. 또한 뎅기바이러스의 혈청 양성율은 나이와 비례하여 증가하는 상관관계를 가졌다. 이러한 연구들을 볼 때 풍토병인 지역에서는 연령이 증가함에 따라 항체 양성율이 증가함을 알 수 있다.

한편 국내 상황은 현재 뎅기열이 토착화된 상태는 아니지만 다양한 지역으로의 해외여행이 증가하면서 동남아 지역으로부터 유입된 뎅기열 환자 보고는 점차 증가하고 있다.<sup>14)</sup> 또한 국내에도 뎅기바이러스를 매개하는 흰줄숲모기가 분포하고 있고 기후환경 또한 아열대로 변하고 있는 상황에서 상기 병원체의 국내유입과 토착화에 대한 우려의 목소리가 높아지고 있다. 질병관리본부 자료에 따르면 2001년 6명에서 2015년 255명, 2016년에는 313명이 신고되어, 2015년 동남아시아 지역 여러 국가에서 엘니뇨(El Nino)현상의 영향으로 뎅기열 발생이 증가함에 따라 국내에서도 2015년 10월 이후 해외유입 환자가 증가하고 있는 것으로 분석하였다.<sup>15)</sup> 이 보고에서 국내 뎅기열 환자 발생은 없었다. 2014년부터 2016년까지 신고되어 역학조사가 이루어진 703건을 대상으로 역학적 특성을 분석했을 때, 성별은 남성이 여성보다 더 많이 발생하였고, 연령은 20, 30대가 전체 발생의 50% 이상 차지하였다. 이와 같은 국내의 역학적 상태에 따라 국내의 뎅기바이러스 혈청역학은 풍토병인 지역과 달리 전체 유병률이 매우 낮을 뿐 아니라 연령분포에서도 해외 활동을 가장 많이 할 젊은

성인 연령에서 항체 보유가 확인될 것으로 기대된다. 그러나 이를 뒷받침할 국내 혈청 역학 연구 결과는 부족하다. 본 연구의 결과에서는 양성 및 equivocal 결과 중 13-19세 청소년군에서 7.2%, 65세 이상 노인군에서 3.8%였으나 성인군에서는 없어, 총 3.3%로 낮은 양성율을 보였다. 또한 연령 증가에 따른 항체 보유율의 유의한 증가나 야외활동이 왕성할 것으로 여겨지는 특정 연령층에서 유의한 항체 보유율의 증가는 보여주지 않았다. 따라서 본 연구의 피험자 집단이 우리나라 인구집단에 대한 대표성 문제는 있지만 우리나라 뎅기열 발생 증가 추세에도 불구하고 항체 보유율이 미미하며 특정 연령층과의 관련성을 보이지 않음은 뎅기열 환자 증가가 뎅기열의 토착화로 국내 발생이 증가하는 것이 아닌 유입례에 의한 증가 때문으로 생각된다.

뎅기열은 우리나라에서 1995년 학술 문헌에 처음 보고되었다.<sup>16)</sup> 현재까지 국내 발생으로 보고된 사례는 없고 모두 해외에서 유입되었다.<sup>17,18)</sup> 유입 추정 국가는 90% 이상이 동남아시아와 남아시아였다. 질병관리본부 자료에 따르면 해외여행 증가로 지난 10여년 동안 뎅기열 보고 건수는 10배 가량 증가하여 통계가 작성됐던 2001년 6건이었던 것에 비해, 최고 2016년 313건까지 기록하여 급격한 증가를 보여주었다.<sup>18)</sup> 임상에서 흔히 혈청검사가 의뢰되는 출혈열신증후군이 2013년 527건, 2017년 531건 보고된 것과 비교하면<sup>18)</sup> 뎅기열 보고 건수가 어느 정도 규모인지 짐작할 수 있다. 한편 한국관광공사 통계로는 2013년 내국인 출국자가 1,484만 명이었는데,<sup>19)</sup> 이 중 약 90%가 아시아를 여행하였고 그 가운데 적어도 400만 명이 동남아시아를 여행한 것으로 추산된다. 성인 여행자에서 뎅기바이러스 감염은 무증상 감염과 증상 감염이 1:0.8에서 1:3.3의 비율로 보고된 것을 감안한다면<sup>20,21)</sup> 우리나라에서 실제 뎅기바이러스 감염자는 보고된 수치보다 훨씬 더 많을 것으로 추정된다.

본 연구에서 뎅기바이러스 항체 양성의 혈청에서 우리나라에서 호발하고 뎅기바이러스와 같은 플라비바이러스에 속하는 일본뇌염 바이러스에 대한 항체 검사를 추가로 시행하여 뎅기바이러스에 대한 항체와의 교차반응 정도를 함께 살펴보았다. 그 결과 뎅기바이러스 IgG에 equivocal 이상의 반응을 보여준 15명 중 66.7%인 10명에서 일본뇌염 바이러스 IgG에 equivocal 이상의 반응을 보여주었다(양성 7명, equivocal 3명). 뎅기열 발생이 매우 낮고 대부분 해외 유입례인 국내 상황에서 같은 플라비바이러스에 속하는 일본뇌염 바이러스에 대한 높은 교차 양성율은 뎅기바이러스 항체 결과 해석 시, 교차면역반응의 가능성을 고려해야함을 시사한다. 우리나라는 1971년 일본뇌염 백신이 도입된 이후, 1980년대 초 확대된 예방접종 사업으로 현재 대부분의 소아 및 청소년들이 백신에 의한 면역을 획득하고 있고,<sup>22)</sup> 40세 이상의 연령 층에서도 대부분 중화항체를 보유하고 있는 것으로 보고되었다.<sup>23)</sup> 반대로 2007년 Thai 등<sup>24)</sup>에 의한 소아 대상 연구에서는 4.6%의 검체에서 일본뇌염 바이러스 IgG 항체가 검출되었으나 뎅기열보다 일본뇌염 발병이 드문 베트남의 상황에서 연구진들은 이를 뎅기바이러스에 의한 교차반응으로 인한 결과로 해석하였다. 본 연구에서도 DENV equivocal 또는 양성으로 나온 15명 중에 10명이 JEV 양성으로 나왔으며 DENV 양성으로 나온 경우도 JEV 양성으로 나와 교차반응의 가능성이 클 것으로 생각된다. 그러나 15명 중 5명은 JEV에 음성이 나왔으나 해외여행력, 임상증상 등의 정보를 알 수 없어 추가 분석이 된다면 더 정확한 혈청 역학 상태 분석이 가능할 것이다.

뎅기바이러스 백신 ‘뎅그박시아(Dengvaxia®)’의 경우, 뎅기열 경험이 없는 사람에게 백신을 투약하면 백신이 무증상 또는 경증의 1차 감염 역할을 하고 오히려 이후 감염 시 항체

면역 증강(antibody-dependent enhancement, ADE)반응으로 증상이 심한 뎅기열 환자를 양산할 위험이 있어 항체 역학에 따른 백신 접종에 있어 주의를 강조하는 연구결과가 발표되었다.<sup>25,26)</sup> 현재 World Health Organization의 지침에는 항체 양성률이 70% 이상인 경우에만 백신접종을 권고하고, 50% 미만인 경우에는 ADE 반응으로 접종을 하지 말도록 권고하고 있다. 실제, 필리핀 정부는 학생을 대상으로 시작한 뎅기바이러스 백신 접종을 잠정 중단하기도 하였다. 이러한 사례들은 다른 백신과 달리 뎅기백신에서는 효과, 비용편익 문제외에도 안전성 확보를 위해서도 뎅기열 항체 보유율에 대한 자료 확보가 필요함을 시사한다. 국내의 경우에는 이러한 백신이 현재는 필요가 없으나, 국내의 혈청 역학 정보 및 뎅기열 항체 보유율과 같은 자료가 미리 연구되어야 하며, 이를 바탕으로 국내의 뎅기열 발생, 이집트숲모기 및 흰줄숲모기 역학, 뎅기열 항체보유율 등에 대한 지속적인 감시가 필요하겠다.

본 연구는 한국인의 다양한 연령군을 대상으로 뎅기바이러스에 대한 면역을 측정할 기초자료로 의미를 둘 수 있다. 하지만, 본 연구에서 수집한 혈청은 각 인구 집단을 대표하기에는 통계학적으로 그 수나 선정 방법 등에서 제한점이 있다. 해외활동이 왕성한 성인군에서 검출되지 않는 것은, 본 연구는 전향적 연구로 통계학적으로 의미 있는 대표성을 지니는 피험자 선정과정이 없었으며, 대상자의 해외여행력을 알고 있지 않은 상황이므로 편향이 생겼을 수도 있다. 또한, 본 연구는 뎅기바이러스 혈청형 1-4를 구분하여 IgG를 분석할 수 없었다. 각각의 뎅기바이러스 혈청형 1-4에 대한 항체 분석은 반복 노출이 가능한 풍토병 지역에서 과거의 반복 감염 여부 및 좀 더 정확한 개개인의 면역 정보를 아는데 도움을 준다. 하지만 한국의 경우 유병률이 낮고 풍토병 지역이 아니라 의미 있는 결과를 도출하기 어려우며 중화 항체 분석법(plaque reduction neutralizing test, PRNT)은 시간 및 비용상 효율성이 떨어져 많은 뎅기바이러스 혈청 역학 조사에서 ELISA가 우선적으로 시행되고 있으며, 본 연구에서 시행한 뎅기바이러스 IgG ELISA 키트의 민감도와 특이도는 각각 84% 및 96%였다. 더욱이, 낮은 유병률을 지닌 국내 상황에서 일본뇌염 교차 항체 분석을 한 시도는 적절하였으나 상용화된 일본뇌염 IgG ELISA 키트들의 민감도가 일본뇌염 백신 접종 및 자연 감염에 대해 각각 79% 및 100% 양성 결과를 보여주고 있어,<sup>27)</sup> 민감도 및 특이도가 더 높은 PRNT 등이 적용되지 않아 이에 대한 추가 분석이 필요하다. PRNT 제한점은 항체 반응의 중화 항체능력(neutralization capacity)만을 측정하는 데 반해, IgG ELISA는 총 바이러스 항체를 측정할 수 있어, 비중화항체(nonneutralization antibody)까지 측정되므로 더 특이도가 떨어진다.<sup>28)</sup> 마지막으로, 교차 반응 여부에서 중요한 단서가 될 수 있는 일본뇌염 백신 접종력 유무, 해외여행력, 과거 뎅기열 및 일본뇌염 병력에 대한 정보는 알 수 없었다는 것도 분석의 제한점이 되겠다.

결론적으로, 본 연구는 뎅기바이러스에 대한 항체 보유율을 조사하였으며, 대부분 한국인의 다양한 연령군에서 뎅기바이러스에 대한 면역을 가지고 있지 않았다. 일부 양성반응의 경우 일본뇌염 바이러스 항체 양성율도 높아 일본뇌염 바이러스와의 항체의 교차반응은 국내와 같이 낮은 유병률을 보이는 국가에서 질환의 진단과 혈청 유병률 연구에서 반드시 고려되어야 할 것이다. 본 연구는 국내에서 처음으로 진행된 뎅기바이러스 혈청역학 연구로 향후 국내 뎅기바이러스 역학 기본 정보로 활용될 뿐 아니라, 백신을 포함한 뎅기열 예방을 위한 보건 정책 수립에 도움을 줄 수 있을 것이다.

## REFERENCES

1. Nimmannitya S. Clinical spectrum and management of dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987;18:392-7.  
[PUBMED](#)
2. L'Azou M, Moureau A, Sarti E, Nealon J, Zambrano B, Wartel TA, et al. Symptomatic dengue in children in 10 Asian and Latin American countries. *N Engl J Med* 2016;374:1155-66.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Hales S, de Wet N, Maindonald J, Woodward A. Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. *Lancet* 2002;360:830-4.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Lee SH, Nam KW, Jeong JY, Yoo SJ, Koh YS, Lee S, et al. The effects of climate change and globalization on mosquito vectors: evidence from Jeju Island, South Korea on the potential for Asian tiger mosquito (*Aedes albopictus*) influxes and survival from Vietnam rather than Japan. *PLoS One* 2013;8:e68512.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. World Health Organization (WHO). Dengue and Severe Dengue [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [cited 2018 May 11]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>.
6. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and long-term safety of a Dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med* 2015;373:1195-206.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Flasche S, Jit M, Rodríguez-Barraquer I, Coudeville L, Recker M, Koelle K, et al. The long-term safety, public health impact, and cost-effectiveness of routine vaccination with a recombinant, live-attenuated dengue vaccine (Dengvaxia): a model comparison study. *PLoS Med* 2016;13:e1002181.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Koh BK, Ng LC, Kita Y, Tang CS, Ang LW, Wong KY, et al. The 2005 dengue epidemic in Singapore: epidemiology, prevention and control. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:538-45.  
[PUBMED](#)
9. Ooi EE, Hart TJ, Tan HC, Chan SH. Dengue seroepidemiology in Singapore. *Lancet* 2001;357:685-6.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Yew YW, Ye T, Ang LW, Ng LC, Yap G, James L, et al. Seroepidemiology of dengue virus infection among adults in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:667-75.  
[PUBMED](#)
11. Raj AS, Munshi S, Shah B. A study on clinical presentation of dengue fever in children. *IJSR* 2016;5:2272-5.  
[CROSSREF](#)
12. Ukey P, Bondade S, Paunipagar P, Powar R, Akulwar S. Study of seroprevalence of dengue fever in central India. *Indian J Community Med* 2010;35:517-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Jamjoom GA, Azhar EI, Kao MA, Radadi RM. Seroepidemiology of asymptomatic Dengue virus infection in Jeddah, Saudi Arabia. *Virology (Auckl)* 2016;7:1-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Jeong YE, Kim YH, Cho JE, Han MG, Ju YR. Identification of dengue type 1 virus (DENV-1) in Koreans traveling abroad. *Osong Public Health Res Perspect* 2011;2:34-40.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDCP). Guidelines for Viral Mosquito-born Diseases Prevention and Control [Internet]. Cheongju: KCDCP; 2017 [cited 2018 May 11]. Available from: [http://cdc.go.kr/CDC/cms/content/mobile/74/75674\\_view.html](http://cdc.go.kr/CDC/cms/content/mobile/74/75674_view.html).
16. Kim H, Lee C, Kim M. A case of imported dengue hemorrhagic fever. *Korean J Infect Dis* 1995;27:403-6.
17. Park JH, Lee DW. Dengue fever in South Korea, 2006–2010. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1525-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDCP). Disease Web Statistics System [Internet]. Cheongju: KCDCP; 2018 [cited 2018 May 11]. Available from: <https://is.cdc.go.kr/dstat/jsp/stat/stat0001.jsp>.
19. Korean Tourism Organization. Information on Tourist Statistics [Internet]. Seoul: Korean Tourism Organization; 2017 [cited 2017 May 11]. Available from: <http://kto.visitkorea.or.kr/kor/notice/data/status/profit/board/view.kto?id=379522&isNotice=true&instanceId=294&rnum=0>.
20. Cobelens FG, Groen J, Osterhaus AD, Leentvaar-Kuipers A, Wertheim-van Dillen PM, Kager PA. Incidence and risk factors of probable dengue virus infection among Dutch travellers to Asia. *Trop Med Int Health* 2002;7:331-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

21. Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. *N Engl J Med* 2005;353:924-32.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Kim DH, Hong YJ, Lee HJ, Choi BY, Kim CH, Park JO, et al. Immunogenicity and protective effectiveness of Japanese Encephalitis vaccine: a prospective multicenter cohort study. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2013;20:131-8.  
[CROSSREF](#)
23. Lee EJ, Cha GW, Ju YR, Han MG, Lee WJ, Jeong YE. Prevalence of neutralizing antibodies to Japanese Encephalitis virus among high-risk age groups in South Korea, 2010. *PLoS One* 2016;11:e0147841.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. Thai KT, Nga TT, Van Nam N, Phuong HL, Giao PT, Hung Q, et al. Incidence of primary dengue virus infections in Southern Vietnamese children and reactivity against other flaviviruses. *Trop Med Int Health* 2007;12:1553-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Kliks SC, Nisalak A, Brandt WE, Wahl L, Burke DS. Antibody-dependent enhancement of dengue virus growth in human monocytes as a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1989;40:444-51.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
26. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med* 2018;379:327-40.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
27. Cha GW, Cho JE, Ju YR, Hong YJ, Han MG, Lee WJ, et al. Comparison of four serological tests for detecting antibodies to Japanese encephalitis virus after vaccination in children. *Osong Public Health Res Perspect* 2014;5:286-91.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
28. Marrero-Santos KM, Beltrán M, Carrión-Lebrón J, Sanchez-Vegas C, Hamer DH, Barnett ED, et al. Optimization of the cutoff value for a commercial anti-dengue virus IgG immunoassay. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20:358-62.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

## 요약

**목적:** 뎅기바이러스 감염 환자 발생은 해외 여행이 증가함에 따라 증가하고 있다. 최근 감염 경험이 없는 사람에게 백신을 접종하면 이후 야생 뎅기바이러스 감염 시 중증 뎅기열 증상을 보일 수 있다고 연구된 바 있다. 따라서, 본 연구는 한국의 다양한 연령군에서 뎅기바이러스에 대한 혈청역학을 연구하였다.

**방법:** 건강한 영아 98명(2개월-1세), 청소년 152명(13-19세), 성인 90명(20-50세) 및 노인 106명(65세 이상)에서 수집한 혈청 총 446명을 대상으로 하였다. 각 연령군의 뎅기바이러스 immunoglobulin G (IgG) 항체 검사를 ELISA을 통해 측정하였다. 또한 뎅기바이러스 IgG 항체 검사에서 양성 또는 equivocal을 보이는 혈청에 한하여 일본뇌염 바이러스의 IgG 항체를 검사하였다.

**결과:** 총 446명 검체 중, 청소년군에서 1명(0.2%)만 뎅기바이러스 항체 검사에서 양성으로 나왔다. Equivocal은 14명(3.1%)으로, 청소년군 10명과 노인군 4명이 해당하였다. 뎅기바이러스 IgG 양성인 1명에서 일본뇌염 바이러스 또한 IgG 양성으로 나왔다. 뎅기바이러스 IgG equivocal이 나온 14명에서는 일본뇌염 바이러스 IgG 양성인 6명, equivocal이 3명이었고 음성인 5명이었다.

**결론:** 한국인에서 뎅기바이러스에 대한 항체 보유율은 매우 낮았다. 본 연구는 향후 뎅기열 예방을 위한 보건 정책 수립에 중요한 자료가 될 수 있을 것이며 향후 지속적인 혈청면역 평가도 필요할 것이다.