

# 유아원에 다니는 소아의 구인강 내 수막구균 보균율과 혈청군

인제대학교 의과대학 소아과학교실, 일산백병원 소아청소년과\*, 서울대학교 의과대학 소아과학교실†, 이화여자대학교 의과대학 소아과학교실‡, 가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실§, 분당서울대학교병원 소아과||, 서울대학교 의과대학 검사의학교실¶

김남희\*·†, 이진아†, 이정원†, 이수영§, 최은화†,||, 김경효†, 김의종¶, 강진한§, 이환종†

## Carriage Rates and Serogroups of *Neisseria meningitidis* in Children Attending Day Care Centers

Nam Hee Kim, M.D.\*·†, Jina Lee, M.D.†, Jung Won Lee, M.D.†, Soo Young Lee, M.D.§, Eun Hwa Choi, M.D.†,||, Kyung Hyo Kim, M.D.†, Jin Han Kang, M.D.†, Eui Chong Kim, M.D.¶, and Hoan Jong Lee, M.D.†

Department of Pediatrics\*, Inje University Ilsanpaik Hospital, Department of Pediatrics†, Seoul National University College of Medicine, Department of Pediatrics‡, Ewha Womans University, College of Medicine, Department of Pediatrics§, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Department of Pediatrics||, Seoul National University Bundang Hospital, Department of Laboratory Medicine¶, Seoul National University College of Medicine, Korea

**Purpose :** *Neisseria meningitidis* is one of the most common causative pathogens of bacteremia and meningitis. Recently protein-conjugated vaccines have been developed and included in the routine vaccination schedule in a few countries. In Korea, carriage rates of *N. meningitidis* among healthy adults have been reported. However, systematic data for childhood carriage rates are not available. This study was performed to evaluate the carriage rates of *N. meningitidis* and the serotype distribution among healthy children attending day care centers.

**Methods :** During the period of January through May 2005, nasopharyngeal swabs and culture were obtained from 904 children attending 13 different day care centers located in Seoul and Gyeonggi Province. The Vitek NHI card was used to identify *N. meningitidis* and the *crpA* gene was detected via polymerase chain reaction (PCR). Serotype determination was performed by agglutination test using *N. meningitidis* antisera to serotypes A, B, C, D, 29E, W135, X, Y, and Z. PCR for detection of the *org2* and *saiD* gene confirmed serotypes A, B, C, W135, and Y.

**Results :** The mean age among 904 children was 4.5 years; 6.5% (59/904) were children <2 years old, 53.8% (486/904) were 2–5 years old, and 39.7% (359/904) were >5 years old; 52.0% (468/904) were male. *N. meningitidis* was isolated from only 7 children attending 5 different day care centers and the overall carriage rate of *N. meningitidis* was 0.8%. The detected serotypes of *N. meningitidis* were serotype A (n=2), C (n=2), and Y (n=3).

**Conclusion :** The carriage rate of *N. meningitidis* among healthy children attending day care centers was very low in Korea and the detected serotypes were A, C, and Y. (Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:31–39)

**Key Words :** *Neisseria meningitidis*, Carriage, Children, Korea

## 서 론

수막구균(*Neisseria meningitidis*) 감염은 1805년

접수 : 2008년 7월 23일, 수정 : 2008년 8월 12일

승인 : 2009년 4월 16일

책임저자 : 이환종, 서울대학교 어린이병원 소아과학교실

Tel : 02)2072-0366, Fax : 02)745-4703

E-mail : hoanlee@snu.ac.kr

이 연구 사업은 한국과학기술원재단의 일부 재정 지원에 의하여 이루어졌음.

Vieusseaux에 의해 처음으로 “epidemic cerebrospinal fever”로 기술되었고, 1887년 Weichselbaum이 뇌척수액에서 균을 처음 분리하였다. 수막구균은 그람 염색 음성 쌍구균으로서 사람이 유일한 병소(reservoir)이다. 호흡기 분비물을 통해 사람에서 사람으로 전파되고 사람의 비인두에 집락화를 이룰 수 있으며, 무증상 보균자에서부터 잠재성 균혈증, 패혈증, 수막염, 쇼크, 사망 등 다양한 형태의 질병을 일으킨다. 수막구균에 의한 침습성 질환의 가장 흔한 양상은 수막구균

혈증과 수막염이며, 두 가지가 같이 나타날 수도 있다. 급성 수막구균 혈증은 수막구균 감염의 5-20%에서 발생한다. 급성 수막구균 혈증은 발열, 오한, 권태감, 쇠약과 발진 등이 갑자기 나타나며 발진은 처음에는 두드러기 반점상 구진 또는 점상 출혈 등의 형태를 보일 수 있으며 전격성 경과를 밟는 경우 적절한 항생제를 치료 하더라도 자반, 범발성 혈관 내 응고, 쇼크, 혼수 등 급속히 진행하여 사망에 이를 수 있다. 수막구균 혈증 환자 중 일부에서 수막염이 생길 수 있다. 수막구균 감염의 가장 흔한 형태는 수막염으로서 수막구균 감염의 50-60%에서 발생한다. 수막구균은 소아 및 성인에서 수막염의 주요 원인균 중의 하나이며 선진국에서 폐구균과 b형 *Haemophilus influenzae*에 대한 백신의 사용이 증가하면서 상대적으로 중요성이 더욱 증가하였다. 수막염은 다른 수막염을 일으키는 세균과 마찬가지로 증상을 보이며, 뇌염으로도 발현할 수 있다. 또한 수막구균 감염은, 흔하지 않으나, 관절염, 심근염, 심낭염, 안구내염 및 폐렴 등으로 나타날 수 있다. 드물게는, 만성 수막구균 혈증으로 발현할 수 있으며, 장기간의 발열, 반점상 구진, 관절통, 관절염, 식욕부진, 오한 등이 특징이며 항생제 치료를 하지 않으면 수막염이 발생할 수 있다. 수막구균 감염증의 회복기에 면역 복합체에 의한 관절염, 혈관염 등이 발생 할 수 있다.

수막구균은 피막 다당질의 항원성에 따라 A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W-135, X, Y, Z 등의 13개의 혈청군으로 나뉘어진다. 침습성 감염은 주로 A, B, C, W-135, Y 등에 의해 발생되며, 시기나 장소, 연령에 따라 질환의 혈청군 빈도는 상대적인 차이를 보인다.

수막구균에 의한 침습성 질환은 1세 이하의 소아에서 연간 100,000명 당 9명, 특히 4개월 이내의 어린 영아에서는 25명으로 영아기에 발생 빈도가 높으며, 이후에 연령이 증가함에 따라 빈도가 다소 감소한다. 청소년기와 젊은 성인에서 빈도가 증가하다가 이후에 다시 감소하고 노인층에서 다시 증가한다. 연중 발생하지만 대부분은 겨울과 초봄에 발생하고 감염의 90% 이상이 산발적 발생이지만 유행성으로 발생할 수 있다. 수막구균은 호흡기를 통해 감염과 전파가 이루어지고 비인두에서 무증상 보균 상태를 이룰 수 있다. 보균 상태는 일시적이나 수주에서 수개월까지도 유지될 수 있으며, 그 중 일부에서 침습성 질환이 발생한다. 침습성 질환을 일으키는 균주

들은 피막을 형성하며, 피막은 전파 과정에서 건조를 막고 숙주의 면역 체계를 피하는 역할을 한다. 정상인들보다 침습성 수막구균 감염의 위험이 높은 기저 질환에는 기능적 또는 해부학적 무비중, 원발성 또는 2차적 보체 결핍증 등이 있다.

수막구균 감염의 진단에는 감염 부위에서 균을 분리함으로써 진단이 가능 하다. 이외에 라텍스 응집법으로 항원 검출을 하기도 하고, 중합효소 연쇄반응법을 이용할 수 있다.

수막구균 감염의 예방과 관리를 위해서 수막구균 감염 환자와 접촉한 사람에 대한 항생제 요법을 시행하는 것과 고위험군에서 예방 접종을 시행하는 방법이 있다. 예방접종으로는 침습성 감염을 일으키는 혈청군에 대한 A, C, Y, W-135에 대한 다당질 백신과 다당질-단백 결합 백신이 있으며, 유럽이나 일부 국가에서 사용 중이다<sup>1-3)</sup>.

최근 세계적으로 수막구균의 감염이 증가하는 양상을 보인다. 국내에서는 1970-80년대 수막염의 주된 원인이었으며 90년대에는 발생예가 현저히 감소하였다. 질병관리본부에 보고된 자료에 의하면 최근에 2002년부터 그 발생 사례가 다소 증가하여 있고 2003년에는 소규모 유행이 있었다고 판단되며 이후 다시 발생예가 감소하는 경향을 보이고 있다. 그러나, 국내에서는 침습성 감염과 임상검체에서 분리된 수막구균의 혈청군에 대한 보고가 극히 한정되어 있으며, 수막구균 보균율에 관해 일부 군인을 대상으로 한 연구 보고가 있으나 일반 인구에서 보균율이나 혈청군에 대한 연구 보고는 전혀 없다<sup>4-7)</sup>. 이에 연구자들은 건강한 소아를 대상으로 수막구균 보균율을 조사하고 분리된 수막구균의 혈청군을 분류하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2005년 1월에서 2월과 5월에 서울, 경기지역에 위치한 13개의 어린이집과 유아원에 다니는 소아 904명을 대상으로 하였다. 소아의 성별 분포는 남아가 468명, 여아가 436명이었으며 연령분포는 8개월에서 11세, 평균연령(±표준편차)은 4.5 (±1.6)세였다.

## 2. 방 법

### 1) 수막구균의 배양과 동정

Calcium alginate 면봉으로 소아의 구인두 점막을 세계 문질러 구인두 도말 검체를 채취한 후 즉시 수막구균 선택배지(modified New York City medium)에 접종하였고, 5-7% CO<sub>2</sub> 보육기에 넣어 35-37°C에서 48시간 배양하였다. 선택배지에 형성된 집락 중 전형적인 것을 몇 개 골라 혈액 한천 배지(blood agar plate) 및 초코렛 배지에 계대 배양하였다. 배지에서 무색 또는 회색이며 윤기가 있고 표면이 부드러운 보이는 집락을 선택하여 그람 염색, oxidase test을 시행하였고 Vitek NHI card를 이용하여 수막구균을 동정하였다<sup>8)</sup>.

### 2) 수막구균의 혈청군 검사

#### (1) 슬라이드 응집법

분리된 수막구균은 *Neisseria meningitidis* antisera (BD Difco<sup>TM</sup>, Maryland, USA)을 이용한 슬라이드 응집법으로 혈청군을 결정하였다. 항혈청 한방울에 분리된 수막구균 colony 한 루프를 슬라이드 위에서 응집 반응을 시켰으며, 응집 정도가 3+ 이상을 응집 양성으로 판정하였다. 먼저 다가혈청 poly1 (A, B, C, D), Poly2 (X, Y, Z)를 일차적으로 반응시켜 응집 여부를 판단하고 음성이면 29E, W-135에 대해, 양성이면 혈청군 A, B, C, D와 또는 X, Y, Z에 대한 단가 항혈청으로 응집여부를 검사하였다<sup>9, 10)</sup>.

#### (2) 중합효소 연쇄 반응 검사(polymerase chain reaction, PCR)

항혈청을 이용한 응집법으로 응집반응이 일어나지 않거나 응집여부가 불분명하여 혈청군이 결정되지 않은 균주는 종-특이 시발제 및 혈청군-특이 시발제를 이용한 중합효소 연쇄 반응 검사로서 수막구균 여부를 확인하고 혈청군을 결정하였으며, 또 항혈청을 이용한 응집법으로 혈청형이 결정된 균주들도 중합효소 연쇄반응 검사를 이용하여 수막구균 여부와 혈청군 분류를 재확인하였다.

#### ① 수막구균의 DNA 분리

분리된 수막구균에서 DNA 분리는 500 µL의 10 mM tris-HCl buffer에 균주를 부유시킨 후 95-100°C에 10-15분간 끓이고 3,500 rpm에서 원심 분리 후 상층액을 얻었다<sup>11, 12)</sup>.

#### ② 중합효소 연쇄 반응 검사

PCR은 기본적으로 Taha 등의 방법을 따랐다<sup>12)</sup>. 정제한 *N. meningitidis* DNA 용액 0.5-1 µL을 취하여 PCR에 사용하였으며 모든 반응액의 최종량은 10 µL가 되게 하였다(10X reaction buffer 1.0 µL, 25 mM MgCl<sub>2</sub> 2 µL, 2.5 mM dNTP 0.8 µL, primer set 0.4 µL, Taq polymerase 0.1 µL, distilled water 4.7 µL). 이때 사용한 primer는 혈청군에 관계없이 수막구균 여부를 확인하기 위해 common primer는 *crgA* gene에서 제작하였고 각각의 혈청군에 대해서는 *orf-2* gene (serogroup A), *siaD* gene (serogroups B, C, Y, W135)에서 제작하였다<sup>10-14)</sup>(Table 1). 중합효소 연쇄 반응은 94°C에서 4분간 pre-denaturation시킨 후 94°C에서 40초간 denaturation, 52°C에서 30초간 annealing, 72°C에서 30초간 extension하는 과정을 35회 반복하였고, 마지막에는 72°C에서 10분간 충분히 extension하였다. 반응이 끝난 PCR 생산물은 2% agarose gel을 이용하여 전기영동 후 결과를 확인하였다(Fig. 1, 2).

## 결 과

### 1. 구인두 도말을 시행한 소아의 성별, 연령별 분포

전체 구인두 도말을 채취한 904명의 소아 중 남자는 468명(52%)이었으며, 대상 유소아의 연령 분포는 2세 미만이 59명

**Table 1.** Oligonucleotides Used for the Identification and Serogrouping of *Neisseria meningitidis*

Gene amplified (serogroup)	DNA sequence	Length of amplicons (bps)
<i>crgA</i> (common)	5'-gctggcgccgctggcaacaaattc-3' 5'-cttctgcagattgcggcgtgccgt-3'	230
<i>orf-2</i> (A)	5'-cgcaatagggtatattcttcc-3' 5'-cgtaatagtttcgtatgccttctt-3'	400
<i>saiD</i> (B)	5'-ggatcatttcagtggtttccacca-3' 5'-gcatgctggaggaataagcattaa-3'	450
<i>saiD</i> (C)	5'-tcaaatgagtttgcaatagaaggt-3' 5'-caatcacgatttgcccaattgac-3'	250
<i>siaD</i> (W135)	5'-cagaaagtggaggattccata-3' 5'-cacaaccattttcattatagttactgt-3'	120
<i>saiD</i> (Y)	5'-ctcaaagcgaaggcttgggta-3' 5'-ctgaagcgttttcattataattgctaa-3'	120

(6.5%), 2세에서 5세 미만은 486명(53.8%), 5-6세는 338명 (37.4%)이었고 7세 이상은 21명(2.3%)이었다(Table 2).

## 2. 소아의 수막구균 보균율과 연령별, 성별 빈도

전체 904명 중 수막구균은 7명의 구인두 검체에서 검출되어 수막구균 보균율은 0.8%이었다. 연령별로는 3세 미만에서는 검출되지 않았으며, 3세, 4세, 5세 소아에서 각각 1명씩, 그리고 6세 소아 4명에서 검출되었다. 구인두에서 수막구균이 분리된 7명 중 남자가 3명, 여자가 4명이었다.

## 3. 유아원별 수막구균 분리 빈도

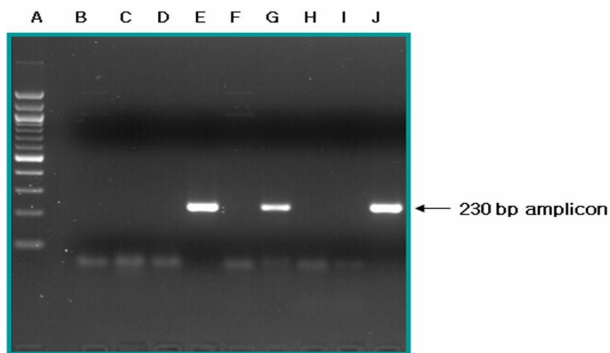
연구가 시행된 13곳의 유아원 중, 2군데 유아원에서 각각

2명씩 분리되었고 3군데 유아원에서 1명씩 분리되었다.

## 4. 수막구균의 혈청군 분포

소아의 구인강에서 분리된 수막구균 7균주 모두에서 슬라이드 응집법과 PCR을 시행 하였다. 슬라이드 응집법을 통해 3균주가 혈청군 Y, 1균주가 혈청군 A로 나왔고, 3균주는 항혈청과의 반응 여부가 불분명하여 혈청군이 확인이 되지 않았다.

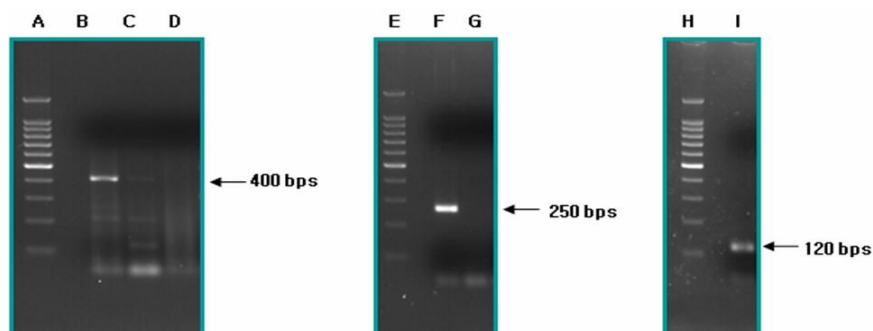
PCR 검사에서 7균주 모두 *crgA* gene이 증폭되어 수막구균임이 재확인되었다. 슬라이드 응집검사서 A군, Y군으로 분류되었던 균주들은 PCR 검사에서도 각각 A군, Y군으로 확인되었으며, 슬라이드 응집검사서 분류가 되지 않았던 3균주는 C군 2균주와 A군 1균주로 확인되었다. 결론적으로 7균주 중, Y군이 3균주, A군과 C군이 각각 2균주로 확인되었다. 2명이 분리된 유아원 2곳 중 한군데는 모두 Y군이 분리되었고



**Fig. 1.** PCR amplification for detection and confirmation of *N. meningitidis*. The PCR was performed to detect the *crgA* gene, a common gene of meningococcus with a product size of 230 bps. Lane A, 100-bp ladder; lane B to D, negative control; lane E, positive control; lane F, *M. pneumoniae*; lane G and J, field isolates of *N. meningitidis*; lane H, *S. pneumoniae*; and lane I, *E. coli*.

**Table 2.** Meningococcal Carriage Rate in Children Attending Day Care Centers according to Age and Gender

Age (years)	Carriers/Total (number)			Overall carriage rate (%)
	Male	Female	Total	
<2	0/29	0/30	0/59	0.00
2	0/72	0/46	0/118	0.00
3	0/83	1/77	1/160	0.63
4	1/109	0/99	1/208	0.48
5	0/87	1/90	1/177	0.56
6	2/74	2/87	4/161	2.48
≥7	0/14	0/7	0/21	0.00
Total	3/468	4/436	7/904	0.77



**Fig. 2.** PCR amplification for discrimination of *N. meningitidis* serogroups. (A) PCR for detection of the *orf-2* gene, specific for serogroup A of *N. meningitidis*. The PCR product of about 400 bps is shown in lane B; (B) PCR for detecting the *siaD* gene specific for serogroup C and its product is shown in lane F and is about 250 bps; (C) PCR results for detection of the *siaD* gene which is specific for serogroup Y, and its band size is about 120 bps. Lane A, E, and H, 100 bp ladder of *N. meningitidis*; lane C, D, and G, negative controls.

**Table 3.** Demographic Data of Carriers and Serogroups of the Isolates

Specimen No.	Sex	Age (years)	No. of siblings	Day care center/class	Date of isolation	Serogroup by agglutination test	Serogroup by PCR
67	M	6	1	A	Jan 19 2005	C	C
218	F	6	1	B/b1	Jan 26 2005	— <sup>*</sup>	C
301	M	4	0	B/b2	Jan 26 2005	Y	Y
403	F	5	1	C/c1	Jan 28 2005	Y	Y
414	F	6	1	C/c1	Jan 28 2005	Y	Y
656	M	6	0	D	May 2 2005	—	A
903	F	3	0	E	May 17 2005	—	A

\*These isolates could not be typed by slide agglutination test with antisera

다른 유아원에서는 C군과 Y군이 각각 한 군주씩 분리되었다. 한군주씩 분리된 유아원 3곳 중 2곳에서는 A군, 1곳에서는 C군 수막구균이 분리되었다(Table 3).

## 고 찰

수막구균은 항생제의 사용과 진단 방법의 발달에도 불구하고 높은 치사율을 보이고 있으며 주요 감염원은 무증상 보균자이다. 보균율에 대한 연구는 수막구균에 의한 침습성 질환의 발생기전과 그 양상을 이해하는데 많은 도움이 된다. 수막구균은 사람이 유일한 숙주이며 호흡기 분비물에 의해서 사람과 사람의 접촉에 의해서 전파된다.

수막구균은 보균자 사이에서 호흡기를 통해 전파되고 호흡기 전파율은 그 집단의 크기에 따라 다르며, 수막구균 유행시기에는 새로운 보균자 발생이 굉장히 빨리 진행되는 반면, 비유행시기에는 그 속도가 느리고 장기간에 걸쳐서 보균 상태가 유지된다. 보균 상태도 3가지로 나누어 볼 수 있는데 장기간 만성적인 보균, 간헐적 반복적 보균 및 일시적 보균 등이다. 장기간 보균 되는 경우 길게는 2년 이상 지속될 수 있다. Greenfield 등<sup>30)</sup>은 비유행시기에 임상적으로 수막구균 감염에 노출 되지 않은 가족 내 보균율에 대한 연구에서 32개월의 관찰 기간 동안에 18%에서 한번 정도 보균자 상태가 있었고 그 기간은 9.6개월 이었다. 보균자의 38%에서는 16개월 이상 유지되기도 하였다. 어른에서는 그 보균율이 좀 더 높아서 19-39%까지 있었다.

수막구균의 보균율은 연령이나 지역, 계절, 군집 생활 정도에 따라 차이가 있다. 어린 영아는 질환 발생 빈도에 비해 수막

구균 보균율은 낮아서 0.5-2%정도로 알려져 있고 청소년과 젊은 성인에서 보균율에서는 증가하여 10% 내외, 또한 기숙사 생활이나 훈련소 등 밀집 지역에서의 보균율은 50%에 이른다. Cartwright 등<sup>15)</sup>은 6,000여명을 대상으로 시행된 보균율에 대한 대규모 연구에서 전 연령층에서 전체적으로 수막구균의 보균율이 10.9%이었으며, 4세 미만에서는 2.1%, 15-24세의 청소년기에는 20-30%, 나이가 들어 노년기에는 다시 보균율이 10% 이하로 떨어졌다고 보고하였다.

Pavlopoulou 등<sup>20)</sup>은 그리스의 수막구균 보균율에 대한 연구에서 2-19세를 대상으로 하여 보균율은 3.97%이었으며 이 중 12세 이하에서는 0.86%이었다. 분리된 수막구균의 혈청군은 C군과 B군이 가장 많았다. Bogaert 등<sup>21)</sup>은 네덜란드의 1-19세 소아를 대상으로 시행한 수막구균 보균율은 1.5% 이었고 1세와 15세에서 가장 높은 빈도를 보였다. 이 집단에서 수막구균 보균의 기여 요인으로는 연령, 폐구균 보균, 유아원 등원 등을 들었다. 가장 많은 혈청군은 B, C 군이었으나 조금 낮은 정도로 X, Y, Z, W135 등이 분리되었다.

여러 나라에서 신병 훈련소 같은 집단 생활을 하는 경우 보균율이 높다는 것이 잘 알려져 있다. 국내에서도 Choi 등<sup>16)</sup>이 논산 훈련소 육군 훈련병을 대상으로 시행한 조사에서 보균율이 17-51%였다고 보고하였다. 노르웨이의 한 연구에서는 70% 이상의 높은 집락율을 보고하였다. 또 집단 생활을 하는 대학 기숙사에서 같은 양상을 볼 수 있으며, 특히 신입생들의 첫 한달 동안 보균율의 증가가 가장 높아서, 영국의 노팅엄에서 조사한 보고에 의하면 첫날 보균율이 6.9%에서 4일째는 23.1%까지 증가함을 보고하였다<sup>5-7, 15-17)</sup>.

또한 집단적인 교류가 증가하는 경우에도 보균율에 대한

영향력이 크다. 이슬람 성지 순례자들간에 수막구균의 전파는 증가하고 이들이 자신의 지역으로 돌아가서 그곳에서 다시 유행을 일으킨다<sup>18, 19)</sup>.

또 수막구균 감염 환자의 가족들에서 그 보균율은 높다. New Zealand에서의 연구에 의하면 환자 접촉자의 20.5%에서 수막구균 보균을 볼 수 있었고 50%에서는 같은 균주 (strain)이었다<sup>29)</sup>.

수막구균의 집락화는 면역형성 과정으로서, 수막구균에 대한 혈청군-특이 항체가 집락화 후 2주 이내에 생성된다. 수막구균 집락화에서, 이전의 상기도 감염, 흡연, 남성, 저소득층 등이 집락화를 증가시키는 요인으로 알려져 있다. 수막구균 보균율이 20% 이상인 집단에서 우세 혈청군에 의한 수막구균 감염의 유행 위험이 있다고 알려져 왔으나, 여러 연구에서 수막구균 보균율 자체보다는 증가하는 수막구균 감염이 유행의 위험 요인이 된다고 보고되었다.

중복된 바이러스 감염이 수막구균 보균 획득에 영향을 줄 수 있다. 가족 내 접촉에서 호흡기 감염 증상이 있는 군에서 그렇지 않는 군에 비해 보균율이 높았다는 연구가 있다. Moore 등은 *Mycoplasma* 감염 등이 병합되어 있을 때 수막구균 수막염의 빈도가 높았다고 보고하였다<sup>31)</sup>. 사회 경제학적 환경도 보균율에 영향을 미치는데 경제적 수준이 낮은 집단일 수록 보균율이 높았고 수막구균 감염의 빈도도 높았으며 남아에서 약간 높았다. 몇몇 연구에서 보균율에 위험 요인으로 연령, 간접 흡연정도 등이 관련 있음을 보고 하였다<sup>2, 31)</sup>.

국내 수막구균 보균율에 대한 보고는 1990-1993년에 국군 논산 훈련소에서 이루어진 연구로 여름, 가을과 겨울에 입영 시와 훈련이 끝난 시기에 조사하였는데 계절에 따른 보균율은 겨울철이 가장 높고(32-79%) 가을(25-61%), 여름(14-32%) 순이었고, 입소 시 비보균자가 훈련 후 보균자로 이행하는 경우가 여름철 26%, 가을철 26%, 겨울철 58%로 전체적으로 36%이었다. 전체적으로 군집 시 빈도가 증가하고 계절적으로 좀더 접촉빈도가 높은 겨울에 증가 하는 양상을 보였다. 주된 혈청형은 W135, 29E, Y군 순이었다<sup>7, 17, 22)</sup>.

구인두 도찰 배양 검사에서 수막구균의 분리가 임상 및 역학적으로 유용한 자료를 제공해 주나, 분리율이 여러 요인에 의해 영향을 받을 수 있다. 인두 도찰 기술, 도찰 시 사용

하는 면봉, 배지에 직접 배양하는지 아니면 운송 배지에 보관했다가 배양하는지, 수막구균 이외의 균 억제제를 위해 선택 배지에 들어간 항생제 여부 및 종류 등에 의해 차이가 있을 수 있다<sup>3, 8)</sup>. 본 연구에서는 calcium aginated cotton을 사용하였고 선택배지인 modified New York City medium 사용하여 채취 즉시 도말하여 검체 채취 3시간 이내에 CO<sub>2</sub> 보육기에 배양하였다.

수막구균은 피막 다당질의 항원성에 따라 A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y, Z 등의 13가지 혈청군으로 분류된다. 이 중 5개의 혈청군, 즉 A, B, C, W135, Y가 침습성 질환의 90% 이상을 일으키는 것으로 알려져 있다. 혈청군 별로, A형은 유행성 질환을 일으키는 경우가 많으며, B, C군은 산발적 예에서 흔히 분리된다. X, Y, Z군은 어른의 상기도 감염 및 폐렴과 관련이 있으며, Y군은 15-29세 연령 집단의 수막구균 감염 환자에서 가장 흔히 분리되고 W135군은 어른 수막구균 질환에서 증가 추세에 있다. 대조적으로 Claus 등<sup>23)</sup>은 구인두 집락 균주의 50%는 피막이 없는 수막구균이 분리되었다고 보고하였다.

비인두의 보균 상태에서 침습성 질환을 일으키는 데는 몇 가지의 요인이 관여하며 그 중 수막구균 피막의 특성이 중요한 역할을 한다. 건강한 보균자에서 발견되는 수막구균은 피막 다당질의 운반, 지질 변성, 합성에 필요한 operon이 부족한 균주들이다. 혈청군 분류가 되지 않는 비피막형 수막구균은 침습성 질환을 일으키지 않는 것으로 알려져 있으며 피막 소실이 사람의 구인두에 집락화되면서 방어 기전을 피할 수 있는 기전으로 알려져 있다. 수막구균 보균자의 비인두에서 분리된 균주는 보고자에 따라서는 20-80%에서 모든 수막구균 항혈청에 대해 반응이 없거나 또는 자가 응집으로 인하여 혈청군 분류가 불가능하다고 하였다. 본 연구에서는 처음 혈청군 분류가 되지 않은 4개의 균주가 있었으므로 PCR에 의한 종 확인과 생화학적 검사를 반복하였으며, 다른 *Neisseria* 균종으로 판단되거나 미분류된 균주는 없었다.

질환을 일으키는 혈청군은 대륙 별로 차이가 나는데 미국과 유럽지역에서는 B군과 C군이 가장 흔한 원인이고 아시아와 아프리카 지역에서는 A군과 C군이 주된 원인이 된다. 최근에 미국 스웨덴, 이스라엘 등지에서는 Y군에 의한 질병의 빈도가

증가하였다. 미국에서는 지난 5년간에는 Y군 수막구균의 소규모의 유행이 빈발하였다. 그러나 전체 수막구균 발생의 대부분은 산발적 발생이었다. 1992-1996년 미국 감시지역에서 C군이 32%, B군이 32%, Y군이 26%를 차지 하였다. 2세 이하에서 B군의 빈도가 높았고 큰 소아에서 C군의 빈도가 높았다.

아프리카에서는 사하라 사막 이남 지역에 서쪽의 Senegal에서 동쪽으로 Ethiopia에 이르는 meningitis belt 지역에서는 A군의 유행이 8-12년을 주기로 A군에 의한 큰 유행이 발생한다. 유행 시에는 100,000명 당 500-1,000명의 빈도로 발생한다. 사망률은 10%로 다른 선진국에 비슷하지만 의료기관의 접근성이 떨어지므로 실제 빈도는 높을 것으로 추측된다<sup>24-26)</sup>.

우리나라에서 수막구균 감염과 그의 혈청형에 대한 보고는 많지 않으나 Choi 등<sup>16)</sup>의 1990-1991년 논산 훈련소에서 있었던 수막구균 혈증이 있었던 훈련병 4명중 2명에서 혈청군 C를 분리하였다. Lee 등은 2000-2001년 육군 수도 통합 병원에 후송된 수막구균 환자 12명에 대해 보고하였고 이 중 3명에서 혈청군 C형이, 1명에서 혈청군 A를 분리 하였고 6명에 있어서는 혈청군을 알기 어려웠다고 보고하였다<sup>5)</sup>.

국내에서 질병관리본부에 보고되는 수막구균 감염 환자가 1994년 이후 연간 10예 미만 또는 10예 전후였으나 2002년에는 28예, 2003년에는 38예로 증가하였으며, 2004년에는 12월 현재까지 8예가 보고되었다. 이러한 추이로 보아 국내에서 2002-2003년에 소규모의 유행이 있었던 것으로 판단된다. 2002-2003년에 유행한 수막구균의 혈청형에 관한 체계적인 보고는 없으나, 이 기간에 서울대학교소아병원에 입원하였던 환아에서 분리된 3균주는 모두 Y군이었으며 이후 2005년 감염관련 종합학술대회에서 토의된 내용에 의하면 다른 의료기관에서 분리된 균주들도 Y군이었던 사실 등을 종합하면, 2002-2003년에 국내에서 유행하였던 균주는 Y군이었던 것으로 추측된다.

감염이 발생할 위험은 병독성을 가진 균주에 노출되는 빈도에 의해 결정된다. 한 연구에서는 수막구균 감염 유행이 보균율이 높은 시기에 발생하기 보다 새로운 수막구균의 감염이 증가하는 시기에 유행이 일어나는 경향이 있다고 하였다. 침습성 질환을 일으키는 수막구균은 주로 새로 감염된 사람들에서 많이 발견 되는 경향이 있다. Edward 등<sup>27)</sup>은 수막구균 감염 환자

36명에서 질환 발생 2주전에 비인두내 수막구균 배양 음성이었고 이중 4명에서 감염 전일까지 음성이었다. 집단 발생은 가족 학교, 신병 훈련소 같이 군의 전파가 잘 일어나는 조건에서 잘 일어난다. 병독성이 있는 clone은 집락화된 환자의 일부에서만 발견되며, 질병은 이러한 병독성이 있는 균주로 집락화된 사람에서만 발생한다는 것이 밝혀졌다. 그러므로 집락화율이 높다는 것은 단지 병독성이 있는 clone 확산될 조건이 갖추어 졌다는 것을 의미한다. 즉, 수막구균 질환 환자의 긴밀한 접촉을 한 사람들에서는 발병 빈도가 증가하여 유아원 학교 군대 등 단체 생활을 하는 사람들에서 다발할 수 있다. 집단으로 발생할 경우에는 첫 노출 및 집락화 후 2주 이내에 집중적으로 발생한다. 집락화가 일종의 면역 과정이기 때문에 2주 후에는 항체가 생겨서 질병이 예방될 것으로 추측된다. 예를 들면, 신병들의 보균율과 감염은 높은 반면 고참병들에서의 보균율과 감염율은 낮아서 다른 일반 집단과 그 빈도가 유사하다. 수막구균 집락은 보균자에게 혈청군-특이 항체 뿐 아니라 교차 반응 항체도 유발하여, 미분류 혈청군 수막구균이 보균된 신병들에서는 질환을 일으키는 것으로 알려져 있는 A, B, C, Y, W135 혈청군 등에 대한 항체가 미보균자에 비해 높았다<sup>28)</sup>.

수막구균 감염에 대한 예방으로 직접 접촉자에게 화학적 예방요법을 시행할 수 있고 그 외 고위험군에게 예방 접종을 시행 할 수 있다. 우리나라에는 아직 도입되지 않았고 훈련소에서 일시적으로 A, C 혈청군을 포함한 2가 다당질 백신을 사용한적이 있었다. 현재 A, C, Y, W-135 혈청군을 포함한 4가 다당질 백신이 1981년 미국 식품의약품안전청의 인가를 받아 사용되고 있으나, 그 중 혈청군 C에 대한 면역원성이 2세 미만의 영아에서 떨어지고, 5세 이하의 소아에서 효과 지속기간이 3년 이내로 짧고, 인두 보균율을 줄이는 효과가 떨어져 집단 전체로 보면 장기간 환자를 줄이는 효과가 떨어진 다. 이런 문제로 피막 다당질과 운반 단백을 결합시킨 다당질-단백 결합 백신이 개발되었다. 영국에서는 혈청군 C에 대한 단백결합 백신을 1999년도부터 영아의 기본 접종에 포함하여 수막구균 감염을 접종군과 비접종군 모두에서 전반적인 감소를 보였다. 최근 혈청군 A, C, Y, W-135을 포함하는 4가 단백 결합 백신이 개발되어 11-55세 연령군에 미국 식품의약품안전청 인가를 받았고 미국의 Immunization Practice Ad-

visory Committee에서는 11-12세의 연령과 대학 신입생 등의 고위험군에서 접종을 권장하고 있다<sup>30-32)</sup>.

## 요 약

**목 적:** 수막구균(*Neisseria meningitides*)은 패혈증, 수막염 등 침습성 질환의 중요한 원인의 하나이다. 최근에는 수막구균 다당질-단백 결합 백신이 개발되어 영아의 정기 접종에 포함된 국가도 있다. 우리 나라에서는 건강한 성인의 보유율에 관한 보고는 있으나 소아에서는 수막구균 보균율에 대한 체계적인 보고가 아직 없었다. 본 연구에서는 건강한 유소아를 대상으로 수막구균의 구인두 집락율과 혈청군을 알아 보고자 하였다.

**방 법:** 2005년 1-2월과 5월에 서울, 경기지역의 13개 어린이집과 유아원에 다니는 소아 904명을 대상으로 하였다. Calcium alginate cotton으로 구인두 점막을 세계 문질러 구인두 도말 검체를 채취한 후 즉시 수막구균 선택배지(modified New York City medium)에 접종하고 CO<sub>2</sub> 보육기에서 48시간 배양하였다. 수막구균 동정은 Vitek NHI card를 이용하였으며 중합효소 연쇄 반응을 이용하여 *crgA* 유전자를 검출하여 확인하였다. 확인된 수막구균은 *N. meningitides* antisera를 이용한 agglutination test로써 혈청형 A, B, C, D, 29E, W135, X, Y, Z에 대한 검사를 하였으며, 중합효소 연쇄 반응을 이용하여 *org2*, *siaD* 유전자의 다양성에 따라 혈청형 A, B, C, W135, Y 여부를 다시 확인하였다.

**결 과:** 구인두 도말을 채취한 904명의 소아 중 남자는 468명(52%) 이었고 대상 유소아의 연령 분포는 2세 미만이 59명(6.5%), 2세에서 5세 미만은 486명(53.8%), 5-6세는 338명(37.4%)이었고 7세 이상은 21명(2.3%)이었다. 수막구균은 7명의 구인두 검체에서 검출되어 수막구균 보균율은 0.8%이었다. 남아 3명에서 검출되었고 연령별로는 3세 미만에서는 검출되지 않았고 3세, 4세, 5세 소아에서 각각 1명씩, 그리고 6세 소아 4명에서 검출되었다. 혈청형은 Y군이 3군주, C군과 A군이 각각 2군주이었다. 2군데 유아원에서 각각 2명씩 분리되었고 3군데 유아원에서 1명씩 분리되었다. 2명이 분리된 유아원 중 한군데는 모두 혈청형 Y가 분리되었고 다른 유아원

에서는 C군과 Y군이 각각 한 명씩 분리되었다.

**결 론:** 유아원에 다니는 건강한 소아의 구인강내 수막구균 보유율은 매우 낮았으며, 분리된 수막구균의 혈청군은 A, C, Y군이 고루 분포하였다.

## References

- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson text-book of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2003:896-9.
- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Lefkowitz L, Cartter ML, Danila R, et al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996. J Infect Dis 1999;180:1894-901.
- Yazdankhah SP, Caugant DA. *Neisseria meningitides*: an overview of the carriage state. J Med Microbiol 2004; 53:821-32.
- Lee EJ. Clinical observation of meningococcal Infection. J Korean Pediatr Soc 1977;20:290-7.
- Lee SO, Ryu SH, Park SJ, Ryu JS, Woo JH, Kim YS. Meningococcal disease in the Republic of Korea army: Incidence and serogroups determined by PCR. J Korean Med Sci 2003;18:163-6.
- Choi S, Kim ES, Moon JS, Lee JS, Chung MH, Kim SM, et al. Clinical and epidemiologic features of meningococcal infections in Incheon, Korea. Infect Chemother 2005;37:119-26.
- Park HS, Chun YI. Vaccination Effect on pharyngeal carrier rate of *Neisseria meningitides* and its serogroups in Korean army recruits. J Korean Mil Med Asso 1992; 23:105-15.
- Cunningham R, Matthews R, Lewendon G, Harrison S, Stuart JM. Improved rate of isolation of *Neisseria meningitides* by direct plating of pharyngeal swabs. J Clin Microbiol 2001;39:4575-6.
- van der Ende A, Schuurman IG, Hopman CT, Fijen CA, Dankert J. Comparison of commercial diagnostic tests for identification of serogroup antigens of *Neisseria meningitides*. J Clin Microbiol 1995;33:3326-7.
- Mothershed EA, Sacchi CT, Whitney AM, Barnett GA, Ajello GW, Schmink S, et al. Use of real-time PCR to resolve slide agglutination discrepancies in serogroup identification of *Neisseria meningitides*. J Clin Microbiol 2004;42:320-8.
- Tzanakaki G, Tsopanomichalou M, Kesanopoulos K, Matzourani R, Sioumalas M, Tabaki A, et al. Simul-



- taneous single-tube PCR assay for the detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae*. Clin Microbiol Infect 2005;11:386-90.
- 12) Taha MK. Simultaneous approach for nonculture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. J Clin Microbiol 2000;38:855-7.
- 13) Borrow R, Claus H, Guiver M, Smart L, Jones DM, Kaczmarski EB, et al. Non-culture diagnosis and serogroup determination of meningococcal B and C infection by a sialyltransferase (siaD) PCR ELISA. Epidemiol Infect 1997;118:111-7.
- 14) Jordens JZ, Heckels JE. A novel porA-based real-time PCR for detection of meningococcal carriage. J Med Microbiol 2005;54:463-6.
- 15) Cartwright KA, Stuart JM, Jones DM, Noah ND. The Stonehouse survey: nasopharyngeal carriage of meningococci and *Neisseria lactamica*. Epidemiol Infect 1987;99:591-601.
- 16) Choi TY, Jun YH. The study on serogroups of *Neisseria meningitidis* carried by Korean Army Recruits. J Korean Mil Med Assoc 1991;22:66-76.
- 17) Neal KR, Ait-Tahar K, Nguyen-Van-Tam JS, English A, Falla TJ, Hawkey PM, et al. Dynamics of meningococcal long-term carriage among university students and their implications for mass vaccination. J Clin Microbiol 2000;38:2311-6.
- 18) Dull PM, Abdelwahab J, Sacchi CT, Becker M, Noble CA, Barnett GA, et al. *Neisseria meningitidis* serogroup W-135 carriage among US travelers to the 2001 Hajj. J Infect Dis 2005;191:33-9.
- 19) Wilder-Smith A, Goh KT, Barkham T, Paton NI. Hajj-associated outbreak strain of *Neisseria meningitidis* serogroup W135: estimates of the attack rate in a defined population and the risk of invasive disease developing in carriers. Clin Infect Dis 2003;36:679-83.
- 20) Pavlopoulou ID, Daikos GL, Alexandrou H, Petridou E, Pangalis A, Theodoridou M, et al. Carriage of *Neisseria meningitidis* by Greek children: risk factors and strain characteristics. Clin Microbiol Infect 2004;10:137-42.
- 21) Bogaert D, Hermans PW, Boelens H, Sluiter M, Luijendijk A, Rumke HC, et al. Epidemiology of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in healthy Dutch children. Clin Infect Dis 2005;40:899-902.
- 22) Park HS, Lee DH, Seo PW, Kim SH, Choi TY, Kim JH. Carrier rate, serogroup and vaccination effect of *Neisseria meningitidis* in army trainees in Korea. Chungbuk Med J 1995;5:45-57.
- 23) Claus H, Maiden MC, Maag R, Frosch M, Vogel U. Many carried meningococci lack the genes required for capsule synthesis and transport. Microbiology 2002;148:1813-9.
- 24) Bakir M, Yagci A, Ulger N, Akbenlioglu C, Ilki A, Soyletir G. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in relation to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* colonization in healthy children: apropos of 1400 children sampled. Eur J Epidemiol 2001;17:1015-8.
- 25) Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. The natural history of meningococcal carriage and disease. Epidemiol Infect 2005;20:1-11.
- 26) Kremastinou J, Tzanakaki G, Levidiotou S, Markou F, Themeli E, Voyiatzi A, et al. Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in northern Greece. FEMS Immunol Med Microbiol 2003;24:39:23-9.
- 27) Edwards EA, Devine LF, Sengbusch GH, Ward HW. Immunological investigations of meningococcal disease. III. Brevity of group C acquisition prior to disease occurrence. Scand J Infect Dis 1987;9:105-10.
- 28) Broome CV. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. J Antimicrob Chemother 1986;18:25-34.
- 29) Simmons G, Martin D, Stewart J, Jones N, Calder L, Bremner D. Carriage of *Neisseria meningitidis* among household contacts of patients with meningococcal disease in New Zealand. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:237-42.
- 30) Greenfield S, Shee PR, Feldman HA. Meningococcal carriage in a population of "normal" families. J Infect Dis 1971;123:67-73.
- 31) Moore PS, Hierholzer J, DeWitt W, Gouan K, Djoré D, Lippeveld T, et al. Respiratory viruses and mycoplasma as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis. JAMA 1990;264:1271-5.
- 32) Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2000;49:1-10.
- 33) American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of meningococcal disease: recommendation for Use of meningococcal vaccines in pediatric patients. Pediatrics 2000;116:496-505.
- 34) Ameratunga S, Macmillan A, Stewart J, Scott D, Mulholland K, Crengle S. Meningococcal Management Team. Evaluating the post-licensure effectiveness of a group B meningococcal vaccine in New Zealand: a multi-faceted strategy. Vaccine 2005;23:2231-4.