인수공통전염병에서의 브루셀라병

Brucellosis as zoonoses

문자영, 김원경, 조정상, 최민수, 최영환, 허진*

Ja Young Moon, Won Kyong Kim, Jeong Sang Cho, Min Su Choi, Yeong Hwan Choi and Jin Hur*

전북대학교 수의과대학

Veterinary Public Health, College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Iksan 54596, Republic of Korea

서론

브루셀라는 가축과 야생동물 그리고 사람에서 만성 질병인 브루셀라병을 야기하는 세포 내 기생세균이다. 이 세균은 숙주 내로 침입하고 장기간 생존하고 번식할 수 있는 능력이 이 질병 발생에 있어 중요한 역할을 한다 (Lee, 등, 2013; Olsen, 2013; Roushan와 Ebrahimpour, 2015). 브루셀라병은 여전히 국내뿐만 아니라 많은 개발도상국에서 심각한 경제적 손실을 야기하고 있으며 사람에서도 공중보건학상 중요한 문제로 남아 있다 (Lee 등, 2013; Roushan와 Ebrahimpour, 2015).

브루셀라증은 브루셀라속 세균에 의해 발생하는 인수공통감염병으로 1887년 *Brucella melitensis*가 처음 분리하면서 밝혀졌다. 브루셀라균은 성숙한 동물의 생식기 질병으로 암 · 수 생식기 특히 임신 자궁과 부고환을 호발 부위로 하며, 소, 양, 염소, 돼지 그리고 개 등의 태반과 수컷의 생식기에서 분비되는 erythritol을 포함한 allantonic factors는 브루셀라균의 성장을 촉진하는 것으로 알려져 있다 (Quinn 등, 1994, Trujillo 등, 1994). 브루셀라균에 의한 유산은 erythritol이 임신한 동물의 자궁 조직에 집중적으로 발생하여 브루셀라균이 태반에 집중하여 발생하는 태반염뿐만 아니라 lipopolysaccharide와 lipid A와 같은 브루셀라균 내독소에 의한 태반의 변화에 따라 일어나는 것으로 보고되고 있다(김 등, 2000; Anderson 등, 1986).

우리나라에서 소 브루셀라병 발생은 1956년 제주도에서 미국으로부터 도입한 젖소에서 발병되어(김과 김, 2000; 박과 이,) 1959) 이의 퇴치를 위한 근절대책을 시행하고 있지만 1984년부터 증가하기 시작하여 최근 계속 증가하여 오다가 2013년을 이후 브루셀라병 발생은 1,000 여두 미만으로 발생하고 있다 (그림 1).

브루셀라증(Brucellosis)은 소, 양, 염소, 돼지, 반려견 그리고 낙타 등으로부터 혈액, 태반, 유사산 태아와 자궁 분비물 등과의 직접 접촉적인 접촉이나 오염된 동물로

* Correspondence to: Jin Hur
Veterinary Public Health, College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Iksan 54596, Republic of Korea.
Tel: +82-63-850-0959 Fax: +82-63-850-0910 E-mail: hurjin@jbnu.ac.kr

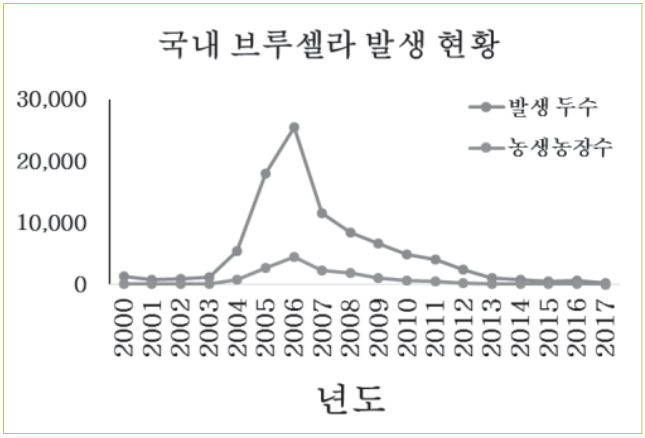

그림 1. 국내 소브루셀라 발생 현황
(출처: 농림축산검역본부 가축전염병 발생 통계자료)

부터의 멸균되지 않은 원유나 조리되지 않은 날고기의 섭취 등을 통해 전 세계적으로 사람에게로 감염되는 주요 인수공통전염병 중 하나이다 (Baldi와 Giambartolomei, 2013; Roushan와 Ebrahimpour, 2015).

브루셀라병의 원인체

현재까지 알려진 브루셀라병 원인균으로는 *B. abortus*를 포함하여 *B. canis*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. ovis*, 그리고 *B. neotomae* 등으로 알려져 있으며 이중 *B. neotomae*를 제외한 모든 종은 사람과 동물에 병원성이 있는 것으로 보고되고 있다(Timoney 등, 1988). 또한 최근 *B. pinnipedialis* 그리고 *B. ceti*와 *B. microti*, *B. inopinate* 등 또한 분리 보고 되고 있다 (Scholz와 Vergnaud, 2013). 브루셀라증은 주로 지중해 연안, 중동, 인도 및 중남미를 포함하여 전 세계적으로 발생되고 있으며, 일부 개발도상국에서는 풍토병으로 공중 보건학상 문제가 되고 있다 (OIE, 1992; Corbel, 1997).

사람 브루셀라증의 임상적 특성

브루셀라증의 원인병원체는 항원 변이와 숙주 특이성에 의해 나눠지는데, 사람에게 감염을 일으키는 주요병원체는 *B. melitesis* (양, 염소), *B. suis* (돼지), *B. abortus* (소), *B. canis* (개)로, 이 중 병원성이 가장 높은 병원체는 *B. melitensis*이다 (OIE, 1992; Roush와 Ebrahimpour, 2015). 사람으로의 감염은 살균하지 않은 우유 및 생고기 섭취 및 브루셀라증에 감염된 가축의 분비물이나 생식기 분비물에 상처 난 피부나 결막이 노출 될 경우 또는 감염된 에어로졸의 흡입 등을 통해 이루어진다 (Baldi와 Giambartolomei, 2013). 하지만 사람 간 전파는 매우 드물다 (Baldi와 Giambartolomei, 2013). 직업별로는 동물을 다루는 특정 직업인에게서 발생하는데, 농부, 목축종사자, 수의사, 실험실 종사자, 식육검사관에서 발생빈도가 높다. 브루셀라병의 전염은 병원성과 관련된 세포 내 독소와 B-lymphocyte와 결합할 수 있는 표면 세포벽 탄수화물을 함유하고 있어, 브루셀라가 숙주에 감염되면 숙주의 탐식세포들에 의해 탐식되지만, 탐식된 브루셀라 균주는 생존하여 증식하면서 국소 림프절로 이동한 후, 혈류를 통해 실질장기 및 관절과 같은 다른 조직으로 이동하게 되어 국소 감염을 일으키거나 전신 감염을 일으킨다 (Pappas 등, 2005). 브루셀라균은 본래 성숙한 동물의 생식기 질병으로 암 · 수 생식기, 특히 임신 자궁과 부고환에 호발하며, 동물세포내의 erythritol을 포함한 allantonic factors는 브루셀라균의 성장을 촉진한다. 이 erythritol은 소, 양, 염소, 돼지 그리고 개 등의 태반과 수컷 생식기에 존재하지만 사람에서는 존재하지 않는 것으로 알려져 있다 (Quinn 등, 1994; Trujillo 등, 1994).

인체브루셀라증의 가장 흔한 증상은 발열, 무기력, 근육통, 관절통, 발한, 임사선염, 간비대, 비장종대 등이다 (Baldi와 Giambartolomei, 2013). 골관절 증상 (말초 관절염, 천장골염, 척추염)이 국소 감염의 가장 일반적인 형태로 나타난다 (Madkour, 2001).

국내 브루셀라증의 특성

브루셀라증의 잠복기는 평균 1~2개월로, 급성 발열성

증상과 함께 침범된 장기에 따라 수막염, 심내막염, 척수염, 관절염, 간담도 질환, 폐렴 등의 합병증을 보인다. 모든 연령층에서 발생가능하고, 국내 환자의 약 10%가 치료 후 재발하는 것으로 알려져 있으며, 재발의 원인은 부적절한 치료가 가장 흔하다. 만성 브루셀라증은 진단일로부터 12개월 이상 지속될 경우로, 재발 및 심부조직의 만성 국소성 감염, 회복기간연장 등의 특징을 보인다. 진단은 혈청항체가 검사와 유전자검사, 배양 검사로 확진한다. 브루셀라증의 항체가 양전률은 다른 질환과 달리 세포내 기생세균으로 느리게 진행되므로 지속적인 치료와 병증의 경과를 유의 관찰해야 한다.

국내에서는 1939년 경성에 거주하던 일본인에서 *B. abortus*가 처음 분리 보고된 이후 (Chung, 1994) 혈청학적 검사에서 양성 기준 이상의 항체 역가를 보인 내국인이 Yeom 등 (1998)에 의해 일부 보고된 바 있으나, 내국인에서 브루셀라균이 분리된 적은 없었다. 이후 2002년에 경기도 파주에서 살균되지 않은 생유를 먹은 농부의 혈액에서 브루셀라균이 분리됨으로써 내국인에서의 브루셀라증이 처음으로 보고되었고 (Park 등, 2003), 소 브루셀라증의 증가와 더불어 인체감염례가 지속적으로 증가하였다 (Park 등, 2005). 하지만 최근에는 소에서의 브루셀라병이 감소하면서 사람에서의 브루셀라증 또한 발생 비율이 감소하고 있는 실정이다 (그림 1, 2). 즉, 2000년에 법정전염병 제 3군으로 지정된 브루셀라증은 2002년에 첫 환자의 보고 이후 2003년 16명, 2004년 47명, 2005년 158명으로 보고되고 있으나 (KCDCP, 2006), 2006년 215명을 정점으로 2011년부터는 20명 이내로 줄어들었다 (복지부 질병관리본부, 2016) (그림 2).

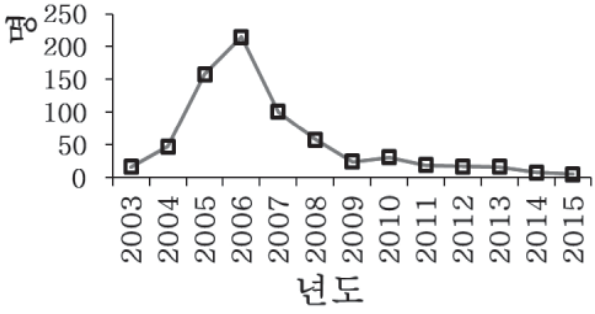

그림 2. 연도별 국내 브루셀라증 발생 추이
(출처: 복지부 질병관리본부 2015 감염병 감시 연보)

브루셀라균의 공기매개 감염

브루셀라증의 공기매개 감염은 브루셀라를 생물학적 무기로 사용할 목적으로 연구되어 오고 있다 (Smart 등, 1997; Baldi와 Giambartolomei, 2013). 이론적으로, 적절한 환경에서의 에어로졸화된 브루셀라균의 살포는 82,500예의 브루셀라증을 일으키고 413예의 사망을 일으킬 수 있는 것으로 추정되고 있다 (Kaufmann 등, 1997). 김 등(2006)의 보고에 의하면 한 브루셀라증 감염 한자는 차후 소 브루셀라증으로 확진 된 소의 분만 과정을 2-3 m 정도의 거리에서 지켜보기만 했을 뿐 전혀 접촉한 적도 없었고 이후에도 전혀 소와의 접촉을 하지 않았으나, 지켜 본지 10개월 후에 발열이 발생하여 혈액배양검사에서 브루셀라균이 분리된 경우로서 공기매개 감염에 의한 것임을 추정할 수 있었다는 보고도 있다.

브루셀라증 예방백신

현재까지 사람에 적용할 수 있는 브루셀라증을 예방하기 위한 예방 백신은 존재하지 않는다.

브루셀라균은 pilli, fimbriae, capsule 그리고 병원성과 관련된 plasmids와 같은 병원성 인자가 결여되어 있는 것으로 알려져 있다 (Olsen, 2013). 더욱이 브루셀라균은 식포 성숙이나 식세포 내에서 식소포와 lysosomes과의 융합을 방해함으로써 선천면역과 획득면역을 방해한다. 따라서 브루셀라에 의한 자연감염이나 약독화 생균백신으로의 백신 접종 후 선천면역반응의 낮은 유도률은 폭발적인 획득면역을 발달시키지 못한다 (Olsen, 2013). 더불어 브루셀라 예방백신 후 유도되는 항체는 자연숙주에서 장기간 방어 면역반응과 관련이 없다고 생각되어 지

고 있다 (Olsen, 2013). 세포 내 기생 세균의 방어에는 Th1-type 면역반응이 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다. 또한 interferon-γ (IFN-γ), IL-2, tumor necrosis factor-α (TNF-α)와 같은 싸이토카인을 분비하는 Th1 type 면역반응을 유도하는 CD4+ cells이 중요한 역할을 수행한다 (Ivanov 등, 2011; Olsen, 2013).

전 세계적으로 소에서 *Brucella abortus*를 예방하기 위해, 현재 세 개의 백신 즉, strain 19, RB51, 그리고 82가 성공적으로 사용되고 있다 (Olsen, 2013). Strain 19는 LPS의 O-side chain을 발현하는 smooth strain으로 large ruminant에서는 prepubescent heifers에 제한적으로 예방접종된다. 반면, Strain RB51은 O 항원을 발현하지 않는 rough strain으로 브루셀라 혈청검사로 사용되고 있는 공인진단법에서 검출이 되지 않는 장점이 있다. Strain 82는 LPS의O 항원을 약간 발현하며 폭발적인 항체를 유도하지 않아 공인 진단법에서 짧게 검출될 뿐이다 (Ivanov 등, 2011). 이 세 백신 모두 잠제적으로 유산을 야기할 수 있어 임신한 소에서의 접종은 주의를 요하고 있다 (Olsen, 2013).

현재까지, 양과 염소에서 *B. melitensis*를 예방할 수 있는 백신은 strain Rev. 1이 유일한 백신이다 (Blasco, 2010). 이 Rev. 1 백신은 양에서 *B. ovis* 또한 방어할 수 있는 것으로 알려지고 있다. (Olsen, 2013). Rev. 1 백신 또한 LPS에서 O side-chain을 발현하기 때문에 공인진단법에서 양성 결과가 관찰되기 때문에 어린 동물에서 피하 접종 하여야 하며, 임신하지 않은 성숙한 양과 염소는 결막 접종이 추천된다.

결론

사람에서 브루셀라증은 감염된 동물로부터 생산된 유제품을 살균 처리하지 않은 상태로 섭취하거나, 감염된 동물의 태반 등의 감염위험이 높은 부산물과의 직접 접촉을 통해, 혹은 에어로졸화된 감염성 물질의 흡입에 의해 사람에게 전파되는 질환으로 양치기, 도축업자, 수의사, 유제품 제조업자, 및 실험실 연구원 등에서 주로 발생하는 직업관련 질환이다 (Young, 1995; Pappas 등, 2005). 균종에 따라 주로 침범하는 동물 숙주가 구별되므로 사람에서 분리되는 브루셀라균의 종을 확인함으로써, 감염원이 되는 동물을 추정할 수 있고, 동물에서의 브루셀라증 감염발생율을 가늠할 수 있는 것으로 알려져 있다 (Young 1995). 국내에서 사람 브루셀라증에서 분리되고 있는 균은 주로 *B. abortus*로써, 소 브루셀라증 발생의 증가가 사람 브루셀라증의 증가 원인임을 알 수 있다. 실제 국내에서는 소 브루셀라증이 1956년부터 보고되기 시작하였고 (Chunh 등, 1988), 이후 간헐적으로 보고되다가 1980년대 중반 이후 제주도를 시작으로 소 브루셀라증이 증가하기 시작하여 전국적으로 확산되었다 (KCDCP, 1997). 2005년에는 브루셀라증으로 신고된 소가 15,524두로 그 발생율이 급격하게 증가하였고 (KCDCP, 2006), 이와 더불어 노출위험군에서의 사람 브루셀라 감염증 또한 크게 증가하였다. 하지만, 소에서 브루셀라증 발생 건수가 급격하게 줄기 시작한 2012년 이후 사람에서의 브루셀라증 또한 그 발생 보고가 확인히 감소되고 있는 실정이다 (복지부 질병관리본부, 2016).

김 등 (2008)의 보고에 의하면 국내에서 브루셀라 인체감염의 가장 흔한 전파 경로는 감염된 소와의 직접 접촉을 통해 상처난 피부나 결막과 같은 점막을 통해 균이 접종된 것으로 여겨진다. 국내에서 브루셀라증의 임상상은 매우 다양하고 비특이적으로 관찰되고 있어, 임상상만으로 진단을 하기는 어려우며, 확진은 혈액 혹은 조직검체로부터 균을 증명하는 것이다. 혈액배양 검사의 민감도는 15-70%로 검사실에 따라 큰 차이를 보이는 것으로 알려져 있으며 (Memish 등, 2000), 김 등 (2006) 연구에서도 병원 방문 당시 발열이 있었던 11명의 환자 가운데 혈액에서 균이 분리된 경우가 8명이었고, 발열이 없었던 환자들에서 균이 배양된 경우는 없었다고 보고하였다. 국내에서는 최근 급격히 확산되고 있는 브루셀라증을 차단하기 위한 대책마련이 시급한 상태이다. 사람 브루셀라증의 조절을 위해서는 가축 브루셀라증의 근절이 우선 되어야 하

며, 브루셀라증의 조절에 성공한 선진국에서의 예방대책을 도입해야 할 것으로 여겨진다.

사사

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제고유번호: HI16C2130).

참고 문헌

1. 김연숙, 최영실, 오원섭, 권기태, 이혁, 이선희, 손준성, 김신우, 장현하, 정숫인, 고관수, 박미연, 백경란 & 송재호. (2006). 국내에서 발생하고 있는 사람 브루셀라증의 임상적 특성. 감염과 화학요법, 38(6), 334-343.
2. 김종만 & 김옥경. (2000). 최근 문제시되는 인수공통전염병의 발생현황 및 근절대책 – 브루셀라병– . 한국수의공중보건학회, 24(3) 별책부록, 34– 46.
3. 김종만, 우승룡, 이지연, 김선영, 권창희, 진영화, 윤용덕 & 조상래. (2000). 브루셀라백신(RB51)의 안전성에 관한 연구 – II. 브루셀라 RB51 백신균주의 마우스 및 기니픽에 대한 안전성. 대한수의학회지, 40(3), 543– 549.
4. 박동건 & 이창희. (1959). 우리나라에 발생한 축우 *Brucella*증에 대하여. 수의계, 3:392– 395.
5. 보건복지부 질병관리본부. (2016). 2015 감염병 감시 연보, 32.
6. Anderson, T. D., Cheville, N.F., & Meador, V.P. (1986). Pathogenesis of placentitis in the goat inoculated with *Brucella* abortus. II. Ultrastructural studies. Veterinary Pathology. 23,227– 239.
7. Baldi, P. C. & Giambartolomei, G. H. (2013). Pathogenesis and pathobiology of zoonotic brucellosis in humans. Revue Scientifique et Technique, 32(1),117–125.
8. Blasco, J. M. (2010). Control and eradication strategies for *Brucella melitensis* infection in sheep and goats. Prilozi, 31, 145 – 165.
9. Chung, J. S., Cho, Y. J., & Park, C. K. (1988). Isolation and biotyping of *Brucella abortus* from dairy cattle in Kyungbook area, Korea. Korean Journal of Veterinary Research, 28, 339–343.
10. Chung, M. H. (1994). Brucellosis. Korean Journal of Infectious Diseases, 26, 409–414.
11. Corbel, M. J. (1997). Brucellosis: an overview. Emerging Infectious Diseases, 3, 213–221.
12. Roushan, M. R. H., & Ebrahimpour, S. (2015). Human brucellosis: An overview. Caspian Journal of International Medicine, 6(1), 46–47.
13. Ivanov, A. V., Salmakov, K. M., Olsen, S. C. & Plumb, G. E. (2011). A live vaccine from *Brucella abortus* strain 82 for control of cattle brucellosis in the Russian Federation. Animal Health Research Reviews, 12, 113 – 121.
14. Kaufmann, A. F., Meltzer, M. I., & Schmid, G. P. (1997). The economic impact of a bioterrorist attack: are prevention and post attack intervention programs justifiable? Emerging Infectious Diseases, 3, 83–94.
15. Korea Center for Disease Control and Prevention. (2006). Current situation of human brucellosis in Korea, Oct 2002–2005. CDMR, 17, 1–7.
16. Korea Center for Disease Control and Prevention. (2017). Occurrence of communicable diseases of animals by month and area. CDMR 8, 23.
17. Lee, H. S., Her, M., Levine, M., & Moore G. E. (2013). Time series analysis of human and bovine brucellosis in South Korea from 2005 to 2010. Preventive veterinary medicine, 110(2), 190–197.
18. Madkour, M. M. (2001). Osteoarticular brucellosis. In Madkour's brucellosis (M.M. Madkour, ed.), 2nd Ed. Springer–Verlag, Berlin – Heidelberg, 74 – 84.
19. Memish, Z., Mah, M. W., Al Mahmoud, S., Al Shaalan, M., & Khan, M. Y. (2000). *Brucella* bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. Journal of Infection, 40, 59–63.
20. OIE. (1992). Manual of standard for diagnostic test s and vaccines for list A and B diseases of mammals, bird, bees. Office International Des Epizooties, 260– 274.
21. Oliveira, S. C., Giamartolomei, G. H., & Cassataro, J. (2011). Confronting the barriers to develop novel

vaccines against brucellosis. Expert Review of Vaccines, 10, 1291 - 1305.

22. Olsen, S.C. (2013). Recent developments in livestock and wildlife brucellosis vaccination. Revue Scientifique et Technique, 32(1), 207-217.

23. Pappas G., Akritidis N., Bosilkovski M. & Tsianos E. (2005). Brucellosis. New England Journal of Medicine, 352 (22), 2325 - 2336.

24. Park, M. S., Woo, Y. S., Lee, M. J., Shim, S. K., Lee, H. K., Choi, Y. S., Lee, W. H., Kim, K. H., & Park, M. Y. (2003). The First Case of Human Brucellosis in Korea. Infection and Chemotherapy, 35, 461-466.

25. Park, M. Y., Lee, C. S., Choi, Y. S., Park, S. J., Lee, J. S, & Lee, H. B. (2005). A sporadic outbreak of human brucellosis in Korea. Journal of Korean Medical Science, 20, 941-946.

26. Quinn PJ, Carter ME, Markey B, Carter GR(1994). Clinical Veterinary microbilology . Wolfe Press. 261-267.

27. Roushan, M. R. H., & Ebrahimpour, S. (2015). Human brucellosis: An overview. Caspian Journal of Internal Medicine, 6(1), 46-47.

28. Smart, J. K. (1997). History of chemical and biological warfare. In: Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR, eds. Textbook of military medicine. Part I. Warfare, weaponry, and the casualty. Vol. 3. medical aspects of chemical and biological warfare. Washington D.C.: Government Printing office:9-86.

29. Trujillo, I. Z., Zavala, A. N., Caceres, J. G., & Miranda, C. Q. (1994). Brucellosis in diseases of latin America. Infectious Disease Clinics of North America. 8(1), 225-241.

30. Yeom, J, S., Jung, H. C., Nam, J. H., Choi, Y. H., Song, Y. G., Kim, E., Kim, H. S., Suh, I., & Kim, J. M. (1995) Seroepidemiologic Study of Brucellosis in Cheju Island. Korean Journal of Infectious Diseases, 30, 165-172.

31. Young, E. J. (1995) An overview of human brucellosis. Clinical Infectious Diseases, 21, 283-290.