중증열성혈소판감소증후군 의료진용 참고자료 (ver1.0)

Document for Physicians about Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS)

질병관리본부 감염병관리과

2013.5.21(화)

****최신 자료 및 수정사항을 반영하여 지속적으로 업데이트될 수 있습니다****

□ 질병명 : 중증열성혈소판감소증후군 (제4군 감염병, 신종감염병증후군)
(Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, SFTS)

□ 원인병원체 : SFTS virus

□ 발생현황

○ '09년 3월-7월 중순, 중국 중부 및 동북부지역 (Jiangsu, Anhui, Hubei, Henan, Shandong, Liaoning) 에서 고열, 소화기증상, 혈소판 감소, 백혈구 감소, 다발성 장기부전을 특징으로 하는 원인 불명 질환 집단 발생

* 초기엔 치명률이 30%인 것으로 생각되었으나, 평균 10% 이하로 확인됨.

○ **(중국)** '11년 중국에서 SFTS 원인바이러스 (SFTS bunyavirus) 확인
- '11-12 2년간 총 2047건 확인, 129명 사망 (치명률 약 6%)[1)]
- 허난성, 후베이성, 산동성 순으로 다수 환자 발생 확인

○ **(일본)** '13년 5월 현재 총 15명 (8명 사망) SFTS 감염사례 확인[2)]
- '13년 1월 최초 사례 1건 확인
- 과거 사례조사를 통해 '05-12년 사이 9건 사례 추가 확인
- '13년 4~5월 환자감시를 통해 5명 사례 추가 확인

○ **(한국)** '13년 5월 21일 우리나라 최초 사례 확인
- 역추적조사를 통해 최초 바이러스 분리된 확진 환자 확인
- 5월달 환자감시를 통해 신고된 의심사례 검사 진행중

---

1) Fan Ding et al. Epidemiologic Features of SFTS in China. 2011-2012. CID (Online first) Mar.13,2013
2) 일본 후생노동성 5월 20일자 확인

□ SFTS 바이러스 특성

○ 바이러스 구성

- Three segmented, single strand RNA virus
- family Bunyaviridae*, genus Phlebovirus (붙임1 참고)

○ 바이러스 특성

- SFTS virus는 multiple cell line에서 증식 가능, (Susceptible Vero cells, macrophage cells)
- 주요 segment
  - L segment (6368bp, RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)
  - M segment (3378bp, two envelop glycoprotein, Gn/Gc)
  - S segment (1744bp, Nuecleocapsid protein and nonstructural S protein)
- 산이나 열에 약하여 일반 소독제 (알코올 등) 나 주방용세제, 자외선 등에서 급속히 사멸

□ SFTS의 역학적 특성

○ 일반적 특성

- 연령 중앙값 : 58세 (범위 1-90세)
- 감염군 특성 : 농업 또는 임업 종사자 다수 (80-97%)
- 계절적 특성 : 5-8월에 집중 (4-11월 진드기 활동)

○ 잠복기 : 6-14일

○ 전파방식 : 주로 매개체에 의한 전파

- 추정매개체[3)4)] :
  - Haemophysalis longicornis (작은소참진드기)
    * 이 진드기에 잘 물리는 포유류 (소, 염소, 양, 원숭이, 돼지, 사슴, 고양이, 쥐 등)가 이 바이러스에 잘 감염되는 것으로 추정[1)]
- 혈액 노출에 의한 전파 가능성도 보고된 바 있음[5)]

---

3) Xue-Jie Yu et al. Fever with Thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. NEJM 2011;364:1523-32

4) Rhipicephalus microplus(꼬리소참진드기)에서도 SFTS 바이러스가 발견되었다는 보고도 있음. Yong-Zhen Zhang et al. The ecology, genetic diversity, and phylogeny of Huaiyangshan virus in China J Virol. 2012;86(5):2864-8 (해당 문헌에선 SFTS virus를 Huaiyangshan virus라고 자체 명명)

□ SFTS의 임상적 특성

○ 증상[6)7)]

- High fever (38-40도), 3-10일 지속
- GI Symptom(nausea,vomiting,diarrhea,anorexia)(100%), 12일 정도 지속
- Thrombocytopenia (95-100%)
- Leukocytopenia (86-99%)
- Lymphadenopathy (33-75%) 증상발생 5일후 출현, 1-2주 지속
- Hemorrhagic tendency (49%)
  *dermal or needle ecchymosis, mocosal or conjunctival hemorrhage
- Multiorgan dysfunction or failure
  ALT, AST, LDH, CK, CK-MB, proteinuria, hematuria
- Severe case : neurologic symptom (muscle tremor, confusion)
  DIC, coma

○ 감별진단

- Scrub Typhus (쯔쯔가무시증)
- HFRS (신증후군출혈열)
- Leptospirosis (랩토스피라증)
- Human Anaplasmosis (붙임2 참조)
- Lyme disease (라임병)
- 기타 진료의사가 감별해야 된다고 생각하는 질환

○ 임상경과[7)]

- 이환기간별 주요 검사소견 양상

---

5) Zhong-Tao Gai et al. Person-to-Person transmission of SFTS bunyavirus through blood contact. CID 2012;54:249-252
6) 문헌에 따라 증상 양상은 각기 다름. 중국질병관리본부(CCDC, 2012)의 자료를 기초로 3),7) 문헌을 정리
7) Zhong-Tao Gai et al. Clinical Progress and Risk Factors for death in SFTS patients. JID 2012;206:1095-1102

[중증열성혈소판감소증후군 Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome]

Result	Factors	STAGE I Fever (1-7 days)	STAGE II Multi-organ Dysfunction (7-13 days)	STAGE III Convalescence (14days~)
Death	Virus load	High	**High**	died
	Platelet	Decrease	**maintain low**	died
	AST/LDH/CK/CK-MB	Increase	**keep increase**	died
Survival	Virus load	High	decrease	not detectable
	Platelet	Decrease	increase to normal	normal
	AST/LDH/CK/CK-MB	Increase	decrease to normal	normal

* Multi-organ dysfunction 시기의 lab 수치를 통해 간접적인 예후 판단에 도움

- 주요 사망 예후 인자[7)]
  - CNS manifestation
  - Hemorrhagic manifestation
  - Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)
  - Multi-organ failure (MOF)

- 사망환자의 경우[1)]
  - 70세 이상 연령 증가에 따른 사망률 증가
    * 다른 만성질환 및 면역저하와 관계되었을 것으로 추정
  - 증상발현부터 사망까지 9일 (중앙값), 대부분 2주 이내
  - 사망률은 통계적으로 유의하게 농부가 아닌 그룹에서 높다고 보고

[중증열성혈소판감소증후군 Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome]

□ SFTS의 진단 신고 기준

□ **신고범위** : 환자, 의사환자(probable case)

□ **신고시기** : 지체없이

□ **신고를 위한 진단기준**

· **환자(Confirmed Case)** : 중증 열성 혈소판 감소증후군이 실험실적으로 확진된 경우

- SFTS 바이러스 분리 동정
- SFTS 바이러스 유전자 검출

· **의사환자 (Probable Case)** : 아래 기준을 모두 만족하는 자

- 38℃ 이상의 발열
- 소화기 증상(구토, 설사 등)
- 혈액검사에서 혈소판 감소(10만/㎣ 미만)
- 백혈구 감소(4000/㎣ 미만)
- 다발성 장기부전 또는 사망사례
- 다른 감염에 의한 것 또는 다른 병인이 명백한 경우는 제외함

□ **신고방법** : 별지 제1호 서식을 작성하여 관할 보건소로 팩스 및 웹(http://is.cdc.go.kr) 등의 방법으로 신고

※ 제4군 신종감염병증후군을 선택하고 [증상및징후란]에 중증열성혈소판감소증후군 입력

□ 검체 이송 및 실험실 진단

○ 검체 : 환자 혈액 채취 후 혈청 분리 Serum 3cc

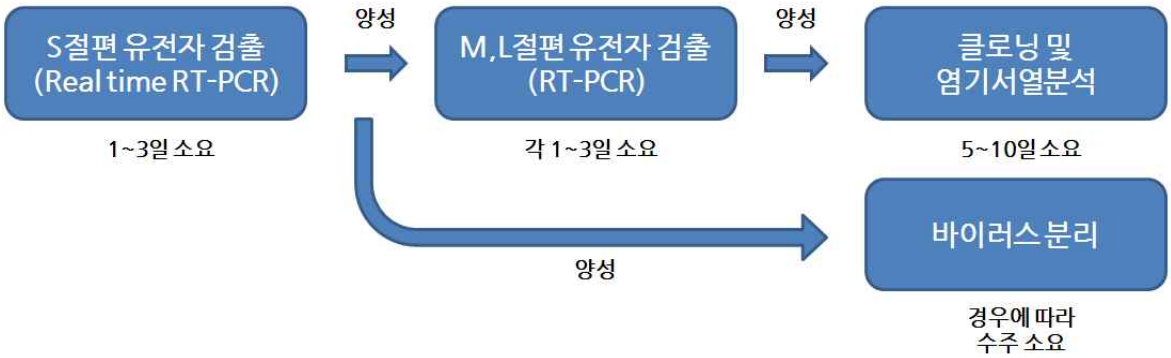
- 4℃ 냉장 상태로 신경계바이러스과로 '검체시험의뢰서'와 함께 배송
- 운송방법은 신고된 건에 한해 보건소에서 별도 안내함

* 서식 : 질병관리본부홈페이지-자료실-법령지침서식-서식-76번게시글

※ 진드기 확인도 함께 원할 경우, 확보된 진드기를 유리병에 젖은 솜을 깔고 그 위에 놓은 뒤 밀봉. 관할 보건소에 문의하여 공문을 통해 분류검사를 질병매개곤충과로 요청

○ 실험실진단

- 국립보건연구원 신경계바이러스과로 검체 송부
- 검사 진행 절차



① S절편 유전자 검출 (Real time RT-PCR)

- 조건 : 50℃ 30분(역전사); 95℃ 15분; 95℃ 15초, 60℃ 45초 (45 cycles)
- 증폭 산물 : SFTSV S 절편, N단백 유전자 부위 75bp
- 소요기간: 1~3일
- S절편 유전자 검출시 M절편 유전자 검출 및 바이러스 분리 시도

② M절편 유전자 검출 (RT-PCR)

- 조건 : 50℃ 30분 (역전사); 95℃ 15분; 95℃ 20초, 58℃ 40초 72℃ 30초(40 cycles); 72℃ 5분; 4℃
- 증폭 산물 : SFTSV M 절편, G단백 유전자 부위 560bp
- 소요기간: 1~3일
- M절편 유전자 검출시 염기서열 분석으로 SFTSV 검출 확인

③ M절편 염기서열분석

- 상기 검출된 M절편 유전자 증폭 산물을 클로닝하여 염기서열 분석
- 소요기간: 5~10일

④ 바이러스 분리

- S절편 유전자가 검출된 검체로부터 바이러스 분리 시도
- 소요기간: 4~6주
- 상기 유전자 검출법 (S절편, M절편 유전자 검출 및 염기서열 분석)으로 바이러스 분리를 확인

※ 검사 일정 및 단계는 추후 변경될 수 있음

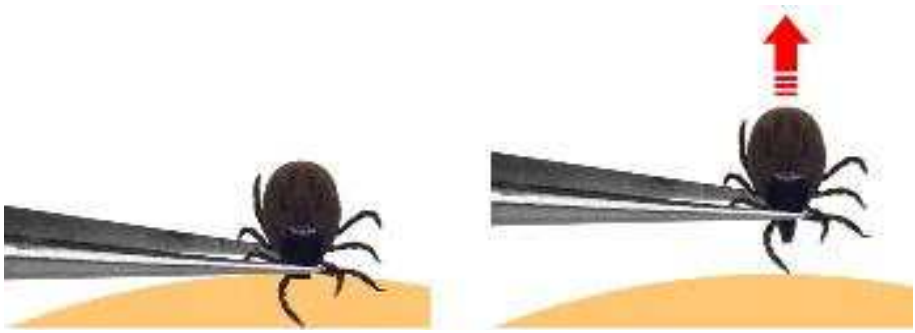
[중증열성혈소판감소증후군 Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome]

□ 치료원칙

○ 대증적치료 : 환자 증상 및 징후에 따른 대증적 치료를 시행
중환자실 입원시 경과에 따른 내과적 집중치료 시행

○ 진드기 제거

[진드기 제거법]
물린 상태에 있는 진드기는 핀셋을 이용하여 비틀거나 회전하여 부서지지 않도록 주의하여 천천히 제거합니다.



제거한 진드기는 버리지 말고 유리병에 젖은 솜을 깔고 냉장보관하여 추후 혈액검체와 함께 진단기관으로 송부하도록 합니다.

□ 진료시 주의사항

○ 의료진의 혈액 및 체액 접촉에 따른 전파 가능성 존재
- 의료진은 표준적인 **접촉성 감염 예방 원칙 (Contact Precaution)**을 준수

○ 보호자 등 접촉 주의 안내
- 일반적인 접촉에 의한 전파 가능성은 거의 없으나, 면회시에 환자의 혈액이나 체액 등에 직접 접촉, 노출되지 않도록 주의

□ 예방

○ 백신

- 현재 사용가능한 백신 부재

○ 예방법 안내

- 피부노출을 최소화할 수 있는 긴 옷 착용
- 작업 시 소매와 바지 끝을 **단단히 여미고 토시와 장화 착용**
- 풀밭 위에 직접 옷을 벗어 놓고 눕거나 잠을 자지 말고, 사용한 돗자리 세척
- 풀숲에 앉아서 용변을 보지 말 것
- 작업 및 야외활동 후 즉시 입었던 옷을 털고 세탁한 후 목욕
- 작업 및 야외활동 시 기피제 사용이 일부 도움될 수 있음

불임1 SFTS가 속한 Bunyavirus의 다른 바이러스들

Genus	Hosts and Diseases	Vector
Orthobunyavirus La Crosse	Huamn : febrile illness, encephalitis Cattle : abortion, birth defect	Mosquitoes, Culicoid flies
Nairovirus Crimean-Congo HF Nairobi Sheep Disease	Human : hemorrhagic fever Sheep : hemorrhagic gastroenteritis, abortion	Ticks
Phlebovirus Rift Valley Fever SFTS Heatland Virus	Human : hemorrhagic fever, gastroenteritis Ruminants : necrotizing hepatitis, bleeding, abortion	Ticks, Rodents, Phlebotomine flies
Hantavirus Hantaan group	Human : HFRS hantavirus pulmonary syndrome (HPS)	throps
Tospovirus	Plant infecting virus	

불임2 **감별진단을 위한 참고자료**

□ Human granulocytic anaplasmosis (HGA)

(과거 Human granulocytic ehrlichiosis 로 알려져 있음)

○ *Anaplasma phagocytophilum*이라는 세포내 절대 기생 세균이 neutrophil에 감염되며, 진드기(*Ixodes scapularis, Ixodes pacificus, Dermacentor variabilis*)에 의해 전파됨

- 이들 진드기는 Lyme disease와 다른 질병들도 매개함
  * 10% HGA 환자는 Lyme disease, babesiosis 또는 tick-borne meningoencephalitis와 혈청학적 co-infection 소견을 보임
- 이들 진드기는 미국, 유럽, 아시아에서 발견
- *A. phagocytophilum*의 주요 포유동물 숙주는 white footed mouse (*Peromyscus leucopus*)임.

○ 증상

- 열, 심한두통, 근육통(myalgia), 떨림(chils and shaking) 등 인플루엔자 유사 증상을 보이며, endemic 지역의 경우 증상은 minor함
- GI symptom(50% 미만), skin rash(10% 미만)
- Thrombocytopenia, leukopenia, elevated serum transaminase level

○ 진단

- 임상적으로 HGA는 Human monocytic ehrlichiosis나 다른 진드기 매개 질병인 Lyme disease 등과 구별이 어려움

○ 치료

- Doxycycline is the treatment of choice

불임3 **작은소참진드기 형태 및 분포지역, 지역별 감염율**

□ 작은소참진드기의 형태

눈금한칸: 1mm

(암컷) (수컷) (약충) (유충)

□ 흡혈 여부에 따른 형태(암컷)

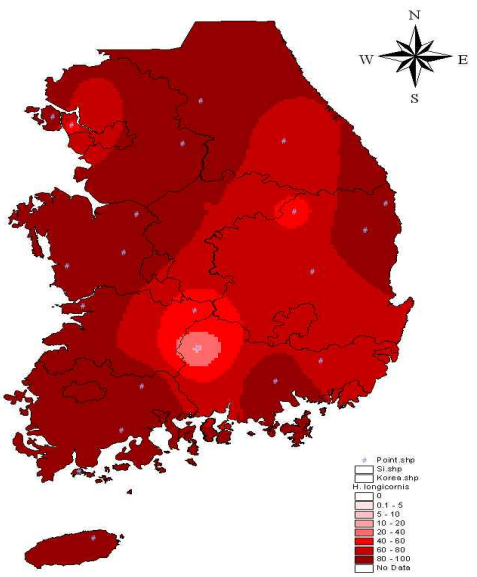
(비흡혈 상태)

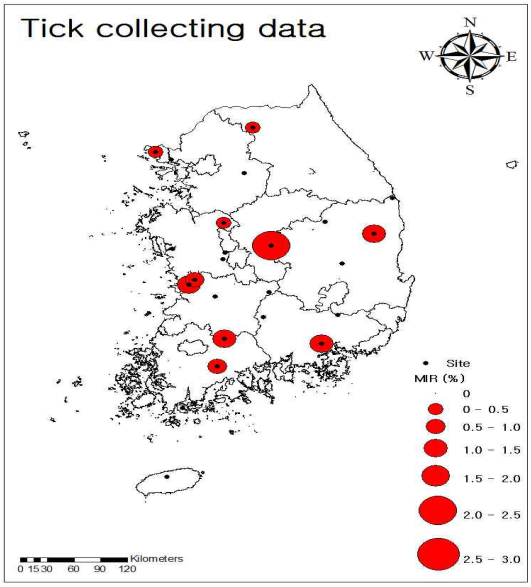
(흡혈 상태)

□ 분포지역(우리나라,2011)
: 우리나라 전역에 고루 분포

□ 작은소참진드기의 SFTS 지역별 최소감염율
: 전국적으로 비슷, **평균 0.4%**

[중증열성혈소판감소증후군 Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome]





◇ 문의사항 연락처

- 질병관리본부 감염병관리과 (총괄) : 043-719-7122
- 질병관리본부 감염병감시과 (사례 신고/보고관련) : 043-719-7165
- 질병관리본부 역학조사과 (사례 역학조사관련) : 043-719-7201
- 질병관리본부 국립보건연구원 신경계바이러스과 (검체검사관련) : 043-719-8492
- 질병관리본부 국립보건연구원 질병매개곤충과 (진드기 관련) : 043-719-8562

※ 기타 행정사항 문의는 관할 보건소로 문의