중증열성혈소판감소증후군(SFTS) 환자에 대한 고찰: 현재까지 연구된 치료법을 중심으로

유정래 · 허상택

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Strategies Against Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Increasing in Korea

Jeong Rae Yoo, Sang Taek Heo

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is an emerging tick-borne infectious disease that is caused by the genus phlebovirus in the family Bunyaviridae. The syndrome is characterized by fever, gastrointestinal symptoms, neutropenia, and thrombocytopenia. The number of reported cases and deaths in endemic areas, such as China and Japan, has increased each year. Since the first SFTS patient was identified in 2013, the number of cases have also been increasing every year in South Korea and the disease is posing a great public health concern. The number of patients is increasing and there is a high mortality rate, but there is no established treatment that has proven to be effective. The purpose of this review was to elucidate the various treatment modalities, such as plasma exchange, antiviral agents, e.g. ribavirin, high-dose steroids, and interferon. (Korean J Blood Transfus 2018;29:117-129)

Key words: Severe fever with thrombocytopenia syndrome, Management, Plasma exchange

서론

중증열성혈소판감소증후군(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)은 SFTS 바이러스(SFTSV)에 의해 발생하는 중증의 인수공통 감염성 질환이다[1,2]. 2007년 처음 중국에서 보고된 이후 중국, 한국, 일본 등 동아시아 국가를 기

반으로 하여 해마다 환자가 증가되고 있다[3]. SFTS는 주로 작은소피참진드기(*Haemaphysalis longicornis*)에 의해 매개되어 발생하며, 이 진드기는 라임병, 반점열, 리케차 등의 감염병 질환의 매개체로서의 역할도 한다. 성충의 몸길이는 약 3 mm 이지만 숙주에 붙어 흡혈을 하게 되면 약 10 mm 이상까지 커진다. 이 진드기는 중국, 한국, 일본,

Received on July 1, 2018. Revised on July 17, 2018. Accepted on July 17, 2018

Correspondence to: Sang Taek Heo

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 102 Jejudaehak-ro, Jeju 63243, Korea

Tel: 82-64-754-8151, Fax: 82-64-717-1131, E-mail: neosangtaek@naver.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8947-5069>

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://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.
Copyright ©2018 The Korean Society of Blood Transfusion

러시아, 호주 등에 주로 분포하는 것으로 알려져 있으며[2], 국내에도 전역의 초지, 잡·목림, 침엽수림, 활엽수림, 묘지 등 다양한 서식환경을 보이고 있다[4].

현재까지 인체 감염은 SFTSV에 감염된 진드기가 사람의 피부에 붙어 흡혈할 때 인체 내로 바이러스가 주입되어 SFTS를 일으키는 것으로 알려져 있다[2,5]. SFTSV에 감염되면 고열이 나고 설사, 구토 등 소화기 증상을 호소하며 혈액검사에서 혈소판 및 백혈구 수 감소가 동반되며 회복되지 않는 경우 빠르게 다발성 장기기능 장애로 진행하여 사망에 이르게 된다[6]. 일반적으로 농·축산업, 임업에 종사하는 집단, 야외활동을 하는 사람들 등, 진드기와 접촉기회가 많은 사람에서 주로 발생하며, 의료기관에서 중증의 SFTS 환자와 접촉한 의료진, 지역사회에서 SFTS환자와 함께 거주한 가족에서도 감염이 가능하다[7-9]. 해마다 SFTS 발생률은 전국적으로 증가하고 있고, 발열, 두통 및 위장관 증상 또는 임파선 종대 등 초기 증상이 일반적인 감염성 질환과 유사하여 의심하지 않으면 진단이 어려우며, 매개체의 노출이 많은 그룹에서의 효과적인 예방법이 없고, 아직까지 뚜렷한 치료법도 없어서 임상에서 많은 어려움이 있다. 따라서, 이에 저자들은 SFTS 질환의 적절한 치료 방법 선택과 질병에 대한 대처에 도움이 되고자 SFTS 질환에 대한 설명과 다양하게 시도되고 있는 치료법에 대해 본 종설에서 다루고자 한다.

본 론

1. 역학

SFTSV는 Bunyaviridae과 phlebovirus 속에 속하는 RNA 바이러스로 2009년 중국 하난 지방의 42

세 남자에서 최초로 분리되어 보고된 이후 중국에서 매년 10,000명 이상의 환자가 발생하고 있다[2]. 일본에서는 2013년 1월 초에 첫 사례가 보고된 이후 산발적인 발생이 지속되고 있다[10]. 국내에서는 2013년 5월 첫 환자가 제주도에서 진단된 이후[11], 후향적 조사에서 2012년 8월 강원도 여성 환자가 이 바이러스에 감염되어 사망하였다는 것을 알게 되어 국내 첫 환자로 보고되었다[12]. 2011년 중국 외에서 발생한 첫 SFTS 의사환자를 아랍에미레이트에서 보고하였는데 이 환자는 북한 젊은 남성으로, 이는 한반도에서 대한민국뿐만 아니라 북한에서도 SFTS가 유행할 가능성을 시사하고 있다[13]. 사망률은 나라마다 또는 각 나라의 지역에 따라 5% 내외에서 30% 내외까지 다양하게 보고되고 있다[1,2,4,10-12].

국내 질병관리본부 보고에 따르면 2013년 총 36명의 환자가 SFTS 확진을 받은 이후 해마다 점차 증가 소견을 보여, 2017년 272명의 환자가 확진되었다. 2013년부터 2017년까지 국내 SFTS 진단 환자는 총 607명이었고 이 중 127 명이 사망하여 약 21%의 사망률을 보였다(Fig. 1A)[14]. 연령별 환자 발생은 50세 이상에서 환자 발생이 많았고(Fig. 1B), 성별의 차이는 보이지 않았다. 2015년에는 전라남도에서 작은소피참진드기에 노출된 소아 환자에서도 발생되어 전 연령층에서 환자가 발생하고 있는 실정이다[15]. 환자군은 농업 및 임업에 종사하는 비율이 특히 높았다. 국내 SFTS 환자는 겨울을 제외하고 5월과 10월 사이에 주로 발생하였는데, 이는 SFTS를 매개하는 것으로 알려져 있는 작은소피참진드기가 활발히 활동하는 시기와 비슷하며, 드물게 2월이나 11월의 겨울철에도 환자가 발생하였다(Fig. 1C). 국내의 SFTS 발생 지역은 제주도가 7.9/1,000,000명으로 가장 높고 그 다음으로 강원도, 경상북도 일대에 환자가 많이 발생하였다(Fig. 1D)[14]. 이는 질병

Fig. 1. Chronological (A), age-based (B), seasonal (C), and geographic (D) distributions of patients with retrospectively diagnosed severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in South Korea from 2013 to 2017. The black and gray bars in panel A indicate fatal and non-fatal case. Shading in panel D indicates the incidence of cases per one million residents.

Abbreviations: GG, Gyeonggi province; GW, Gangwon province; CB, Chungcheongbuk province; CN, Chungcheongnam province; GB, Gyeongsangbuk province; GN, Gyeongsangnam province; JB, Jeollabuk province; JN, Jeollanam province; JJ, Jeju special autonomous province.

매개체 역할을 하는 작은소피참진드기가 평균 기온이 높을 경우 생존과 번식에 유리하여 제주도 지역의 높은 연평균 기온과 연관이 있을 것으로 추정되며, 최근 중국에서 대기온도의 변화가 SFTS 발생과 연관성이 있음이 보고 되었다[16]. 또한, 제주도 지역이 옛날부터 말, 소 등의 목축

을 주로 하고 감귤 등의 발농사가 주요 생계수단이며, 이환될 가능성이 높은 고령인구가 많은 것도 이유로 고려해 볼 수 있겠다. 건강한 일반인을 대상으로 시행한 혈청학적 역학 연구에서 국내에서는 4.1%, 중국에서는 4.3% 정도가 SFTSV에 대한 항체검사에서 양성 소견을 보였고, 일본에서

는 0.3%의 낮은 혈청 양성률을 보였다[17-19]. 항체 양성률은 연령이 증가할수록 높아졌으며, 항체 지속기간은 3년 이상 지속되었다[20,21].

2. 전파 경로

SFTS를 일으키는 바이러스는 bunyavirus에 속하는 하나의 종이다. Bunyavirus는 국내에서는 신증후군출혈열을 일으키는 hantaan virus가 속하는 바이러스로 더 잘 알려져 있다. Lam TT 등[22]은 50~150년 전부터 이 바이러스가 존재하였을 것으로 보고하면서 최근에 이 바이러스가 임상적으로 문제가 되기 시작한 이유에 대해 3가지 가정을 제시하였다. 첫째, 청·장년 층이 도시로 이주하면서 교외 지역에는 바이러스에 감염되기 쉬운 노령인구가 늘어나 밭에서 일하는 기회가 많아지면서 진드기에 쉽게 물리게 되고 이에 노령인구에서 젊은 인구보다 증상 발현이 쉽게 발생하여 바이러스 감염에 의한 이환율이 증가되었을 것으로 보고 있으며, 둘째는 환경의 온난화 변화로 최근 진드기 숫자가 증가한 것과, 셋째로 인체에 쉽게 침입할 수 있도록 바이러스에 변이가 발생하였을 것으로 설명하고 있다.

SFTS 질환의 매개체로는 작은소피참진드기(*H. longicornis*)가 주요 매개체로 알려져 있으며, 개피참진드기(*H. flava*), 몽뚝참진드기(*Amblyomma testudinarium*), 일본참진드기(*Ixodes nipponensis*)도 SFTSV를 매개할 수 있다고 보고되고 있다[23-25]. 하지만 모든 작은소피참진드기가 바이러스를 가지고 있는 것은 아니며, 국내 여러 지역에서 채취한 진드기 내 바이러스 감염률을 본 연구 결과, 작은소피참진드기에서 0.46%의 감염률을 보였고[4], 중국 연구에서는 186마리 중 10마리(5.6%)에서 바이러스를 확인 할 수 있었다[2]. 환자의 거주지역 가축을 대상으로 한 연구에서는 양에서 가장 많이 분리되었고, 다음으로 소, 개,

돼지, 닭 순으로 SFTSV가 분리되었다. 이 가축들에서 분리된 바이러스와 작은소피참진드기에서 분리된 바이러스가 환자에서 분리된 바이러스와 유전형이 95%이상 일치하는 동질성을 보였다[5]. 또한 이 작은소피참진드기가 철새에서도 발견되었는데, 이는 철새가 국가간 진드기 전파에 또 하나의 매개체로서의 역할을 할 수 있으며, 철새의 이동경로에 따른 진드기 전파로 신종 감염병의 발생에 공중보건의 감시 역할도 중요하다[26,27].

SFTS 감염의 경로로 진드기에 물려서 발생하는 환자 외에도 감염 환자의 검체를 통한 감염 경로가 제기되고 있다. 특히 SFTSV 양이 많은 환자의 혈액 접촉뿐 아니라, 객담 접촉을 통한 이차 감염의 환자들도 보고되고 있다[3,28-31]. 이차 접촉감염의 잠복기는 7~13일 정도로 고려되고 있으며[3], 이차 감염은 환자를 근접하여 간호하는 가족들, 보호장비 없이 환자와 접촉한 의료진이나 장례감시관들에서 발생하였다. 밀접 접촉 외에도 혈액이나 타액에 의한 접촉 없이 한 집안에서 같이 생활한 가족에서도 항체가 발견되어 근접 접촉으로도 이차 감염 가능성을 시사하기도 한다[32]. SFTSV는 환자의 혈액, 객담뿐만 아니라 소변, 대변에서도 발견된다[33]. 또한 환자가 사망한 이후에 환자의 혈액에 노출된 경우에도 이차 감염자가 발생하여 사망한 이후 환자를 처리할 때에도 특별한 주의를 요한다[28,31]. 대부분의 이차 감염자는 중증도가 심하지 않지만 사망한 경우도 보고되어서, 이차 감염이 되지 않도록 표준격리의 지침을 철저히 준수해야 할 것이다[31].

3. 임상 증상

진드기에 물린 후 바이러스가 체내에 침범하게 되면 증상 발생까지 잠복기는 약 6일에서 14일로 알려져 있다. 진드기 물린 부위에 피부 자국

이 있으나 쓰쓰가무시 감염병처럼 특징적인 형태를 보이지는 않는다[34]. 일부 환자에서는 진드기에 물린 병력이 없거나 또는 물려도 잘 기억하지 못하는 경우도 있었으며, 특별히 피부에 곤충 자상의 흔적도 없는 환자가 있었다. 바이러스는 흡혈과정에서 진드기의 타액과 함께 인체로 전달되어 감염되며, 증상 없이 자연호전 되는 경우도 보고 되고 있으나 대부분의 환자는 발열이 있고, 구역, 복통, 구토, 설사 등의 소화기 증상이 동반되며, 병이 진행하면서 의식저하 등의 신경학적 증상이 동반된다[2]. 또한 혈액학적 검사에서 혈소판과 백혈구 수 감소가 관찰되고, 간기능 저하와 크레아티닌산화효소, 젖산탈수소효소, 페리틴(ferritin)의 증가가 동반된다. 소변검사에서는 단백뇨와 혈뇨가 동반될 수도 있다(Table 1).

대부분 사망하는 환자는 증상 발생 후 평균 9 일 정도에 사망하였고, 2주 이내에 대부분의 환자가 사망하였다. SFTSV에 감염되어 실험실적으로 확진된 경우 사망률은 약 6%에서 30%까지 다양하게 보고되고 있다[2,6,22]. 신경학적 증상, 진신에서의 출혈성 경향, 다발성 장기 손상으로 진행하면서 사망에 이르게 된다. 사망률과 관련된 인자로 내원 당시 혈중 바이러스 RNA 수치가 높은 경우, 혈중 간효소 수치의 증가가 심한 경우, 혈액응고 장애가 심한 경우, 급성 염증 반응을 나타내는 단백질 및 사이토카인의 혈중 농도가 높은 경우 사망률이 증가한다고 보고하고 있다[33]. 또 다른 연구에서는 나이가 증가할수록(특히, 70 세 이상), 농업에 종사하지 않는 사람이 농업 종사자보다, 유행지역으로 이주자가 거주자보다, 초기에 잘못 진단된 경우가 초기 적절한 진단을 받은 경우보다 사망률이 증가한다고 보고하였다[35].

4. 진단 방법

임상적 진단은 앞에서 언급하였듯이 고열이 있고, 혈소판과 백혈구감소증이 동반되면 SFTS 가능성을 의심하여 진드기에 물린 병력과 지속적인 관찰을 통해 위장관 증상의 발생, 의식저하 등 신경학적 증상의 발생을 확인하는 것이 중요하고, 특히 유행성 출혈열이나 쓰쓰가무시증과 같은 다른 질환이 배제되어야 한다. 진드기에 물린 기억이 확실하지 않은 경우도 많이 있기 때문에 야외 활동 병력이나 가축과의 접촉력도 확인하는 것이 중요하다.

실험실적 진단은 환자의 혈액에서 RT-PCR을 이용하여 SFTSV RNA를 확인하거나, 환자의 혈청에서 바이러스를 배양할 수 있으며, 환자의 급성기와 회복기 항체가를 비교하여 변화를 보이는 경우 진단할 수 있다[3]. 국내에서는 시·도 보건환경 연구원에서 RT-PCR유전자 검출검사를 시행하고, 국립보건연구원 신경계 바이러스과에서 배양검사, 유전자 검출검사, 항체검사를 시행할 수 있다. 국립보건연구원에서는 처음에 RT-PCR로 S segment에 대한 검사를 시행하고, 여기서 양성인 검체에 대하여 RT-PCR로 L segment와 M segment에 대해 추가 검사가 진행되며, 두 가지 segment 중 하나 이상 검출되면, 이 검체로 바이러스 배양 검사를 실시하여 확진한다[2]. 하지만, 지역별 보건환경연구원에서 RT-PCR 진단 소요시간이 다르고, 검사방법이 상용화되어 있지 않아서 진단에 어려움이 있다.

5. 치료

현재까지 SFTS 에 대해 확고하게 효과가 증명된 치료법에 대한 전향적인 연구 결과는 없으며, 보존적 치료를 하면서 경과를 지켜보게 되는 것이 일반적이다. 중증 상태를 동반하는 경우에는

Table 1. Characteristics of patients with SFTS in the confirmed cases from Eastern Asia, (%)

	Korea[55]	Japan[10]	China[2]	China[56]	China[57]
Clinical characteristics					
Sex, female	51.0	27.3	NA	41.2	38.4
Age, year, median	69	NA	NA	62	55
Trace of tick bite	31.0	18.1	NA	NA	84.4
Fever	91.4	100.0	100.0	100.0	77.4
Chill	NA	NA	NA	18.8	34.8
Fatigue	74.0	100.0	65.0	50.0	66.1
Myalgia	54.0	18.1	27.0	43.8	40.9
Headache	34.0	54.5	12.0	18.8	20.0
Cough	20.0	9.0	10.0	NA	23.5
Sputum	26.0	NA	NA	NA	NA
Lymphadenopathy	14.0	45.5	33.0	50.0	4.3
Anorexia	60.0	100.0	75.0	NA	64.3
Nausea	46.0	81.8	69.0	31.3	51.3
Abdominal pain	26.0	54.5	49.0	25.0	16.5
Vomiting	43.0	54.5	47.0	43.8	33.0
Diarrhea	63.0	63.6	42.0	50.0	56.5
Hemorrhagic tendency	34.0	81.8	NA	NA	21.7
Neurologic symptom	77.0	90.9	NA	NA	20.0
Laboratory findings					
Neutropenia	NA	100.0	86.0	81.5	63.5
Thrombocytopenia	NA	100.0	95.0	62.5	46.1
Hypoalbuminemia	NA	9.0	NA	NA	73.9
Elevated ALT	NA	100.0	94.0	68.7	86.1
Elevated AST	NA	100.0	83.0	93.7	90.4
Elevated bilirubin	NA	NA	NA	NA	27.8
Elevated creatinine	NA	64.0	NA	NA	13.0
Elevated LDH	NA	100.0	96.0	NA	87.8
Elevated CK	NA	100.0	51.0	NA	67.8
Prolonged aPTT	NA	NA	69.0	NA	80.9
Elevated CRP	NA	27.0	NA	NA	32.4
Proteinuria	NA	100.0	49.0	NA	58.2

Abbreviations: SFTS, severe fever with thrombocytopenic syndrome; NA, not applicable; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; LDH, lactic dehydrogenase; CK, creatine kinase; aPTT, activated partial thromboplastin time; CRP, C-reactive protein.

동반되는 합병증에 대한 치료와 집중감시를 위해 중환자실에서 치료를 하게 된다. 하지만, 치명률이 높은 환자의 경우 임상경과의 악화 속도가 빨

라서 조기에 대처가 어려운 실정이며, 진단도 되지 않은 상열불명의 패혈증으로 인한 사망 환자들도 있을 것으로 추정된다. 중국뿐만 아니라 국

Table 2. Summary of variable treatments for SFTS

Year	Case No.	Methods	Effects	Country	Ref.
2013	311	Intravenous ribavirin	No effect	China	[38]
2013	In vitro	Human antibody	Effect	China	[58]
2014	194	Ribavirin	No effect	China	[39]
2014	In vitro	Ribavirin	No effect	Japan	[40]
2014	2	Therapeutic plasma exchange and ribavirin	Effect	Korea	[6]
2015	In vitro	Ribavirin and interferons	Effect	Japan	[43]
2016	In vivo	Favipiravir	Effect	Japan	[45]
2017	In vitro	Amodiaquine	Effect	Japan	[51]
2017	2	Ribavirin and Therapeutic plasma exchange	Effect	Korea	[42]
2017	In vitro	Ribavirin	Effect	Korea	[41]
2017	53	Therapeutic plasma exchange	Effect (early TPE)	Korea	[12]
2017	In vivo	Favipiravir	Effect	USA	[46]
2017	27	Therapeutic plasma exchange	Effect	Korea	[11]
2018	3	Steroid pulse	Effect to encephalopathy pt.	Japan	[47]
2018	In vitro	Caffeic acid	Inhibit viral infection and spread	Japan	[52]

Abbreviations: SFTS, severe fever with thrombocytopenic syndrome; No, number.

내에서도 사망 환자가 많이 발생되어 다양한 치료방법이 시도되었으며, 이러한 치료방법은 다음과 같다(Table 2).

1) 항바이러스제

같은 bunyavirus에 속하는 바이러스에 의한 질환인 신증후군출혈열과 Crimean-Congo hemorrhagic fever 환자에서 리바비린(ribavirin) 투여가 호전을 보였다는 보고들이 있었다[36,37]. 이에 SFTSV에도 리바비린이 효과를 보일 것을 기대하여 초기에 중국, 일본에서 임상적 또는 실험실적으로 리바비린 투여를 하였으나 효과를 보지 못하였다[38-40]. 하지만 한국에서 시행된 실험실적 치료에서는 효과를 보였고[41], 특히 리바비린을 혈장교환술과 병합하거나 인터페론과 병합치료를 했을 때는 효과를 보이는 것으로 보고되고 있다[6,42,43]. 효과를 보이는 자료들이 대부분 소수의 증례보고이거나 실험실적 자료라 아직 정립된 치료로 보기에 어렵다. 현재까지 국내에는 주

사 치료제가 없어서 경구 리바비린을 사용하여 치료를 시도하고 있으며, 세계보건기구에서 권장하는 경구 리바비린 투여 용법은 4일 동안 4 g을 복용하고, 이후 6일 동안 2.4 g을 하루 한번씩 복용하는 방법이다[44]. 최근에 일본에서 인플루엔자치료제로 개발된 항바이러스제인 Favipiravir를 이용한 연구에서 SFTSV에 효과를 보이는 것으로 보고 되었으나 임상 적용까지는 추가적인 연구들이 필요하다[45,46].

2) 스테로이드

SFTS는 급격히 악화되는 경우 다발성 장기 손상 및 심한 출혈 경향과 패혈성 속 상태로 진행하면서 환자가 사망에 이르게 된다. 이런 상황에서 임상의로서 스테로이드 투여를 고려해 보게 된다. 일본에서 뇌병변을 동반한 세 명의 SFTS 환자에서 고용량 스테로이드 요법이 효과를 보이기도 하였다[47]. 하지만 다른 연구에서는 스테로이드에 의해 체내 SFTSV 농도가 증가하여 이차 감

염을 조장시킬 위험성이 있다고 권유하지 않았다 [3].

3) 면역글로블린(Intravenous immunoglobulin; IVIG)

SFTS가 의심되는 북한 환자에서 면역글로블린과 여러 약물 투여 후 호전을 보인 증례가 보고되었고[13], 국내에서는 신경학적 합병증을 동반한 SFTS 환자에서 면역글로블린과 스테로이드 병합 치료로 호전된 두 명의 환자를 보고하였다[48]. 하지만, 아직 효과를 입증하기에는 더 많은 임상 자료가 필요할 것으로 판단된다.

4) 혈장교환술(Plasma exchange)

SFTS 환자에서 초기 바이러스와 사이토카인 혈중 농도(특히 IL-6, IFN- γ 등)가 높을수록 치명률이 높다[24,25,49]. 다른 바이러스 감염치료에서 혈장교환술을 시도하여 사이토카인의 감소효과를 기대할 수 있다는 자료를 바탕으로[50], 2013년부터 SFTS 환자들에서 혈장교환술을 시도하였다[6]. 유 등[11]은 SFTS 환자를 대상으로 치료적 혈장교환술을 시행한 자료를 모아 임상적인 증상뿐 아니라 혈액학적 검사 소견도 호전을 보였던 결과를 보고하였다. 특히 9개의 국내 3차 의료기관에서 치료 받은 SFTS 환자를 대상으로 한 연구에서는, 혈소판 수가 5만 이하로 감소하거나 혈압이 저하되거나 의식저하가 발생하는 등 환자들이 임상적으로 중증의 소견을 보이며 급속도로 악화되는 양상을 보일 때, 증상 발생 7일 이내에 혈장교환술을 시행하면 사망률을 유의미하게 줄일 수 있음을 보고하였다[12]. 하지만, 혈장교환술이 시행되었던 모든 환자가 호전을 보였던 것은 아니며, 혈장교환술을 시행하였음에도 사망한 환자도 서술하였다. 다른 중요한 문제는 어떤 기준을 가지고 어떤 환자에서 혈장교환술을 시작하는 것이 환자에게 도움이 될지에 대해 정립된 기준이 정해져 있지 않다는 것이다. 이에 확립된 치

료로 선택하기에는 많은 수의 환자를 대상으로 하는 무작위 대조군 연구(RCT)가 더 있어야 하겠다. 향후 더 많은 환자와 데이터가 필요하고 회복되는 기전을 정확하게 설명하기 위한 실험실적 자료도 더 필요하겠지만, 혈장교환술은 현재 치료방법이 없는 SFTS 환자의 대체치료 요법으로 조기에 적용해 볼 수 있는 방법으로 고려된다. 또한, 혈장교환술의 효과와 시행에 따른 아직도 잘 알려지지 않은 부작용 등에 주의하며, 기저질환이나 환자의 진행상태 등을 충분히 고려하여 선택하고, 불필요한 치료가 시행되지 않도록 신중하게 선택하는 주의도 필요하다. 다른 치료법으로 리바비린과 혈장교환술을 동시에 시행하여 호전을 보였다는 자료들이 있어, 향후 이런 병합 치료도 하나의 치료방법이 될 수 있을 것으로 고려된다.

5) 기타

말라리아 치료약물인 amodiaquine이 치료로 고려되거나 커피 성분인 caffeic acid가 치료로 고려될 수 있어 실험실적 연구에서 효과를 보인다는 자료가 발표되었다[51,52].

6. 예방

현재까지는 상용되는 예방접종이나 약물에 의한 예방법은 알려져 있지 않다. 동물 연구에서 지속적인 실험을 통해 예방에 대한 약물이나 예방접종이 가능할 것으로 고려되고 있으나 실험단계이다[53,54]. 그러므로, 최대한 야외에서 진드기에 물리지 않도록 주의하는 것이 중요하다. 야외 활동 후에 침구류나 의류 등은 잘 털고 세탁하며, 야외활동 직후에 바로 샤워나 목욕 등을 하면서 진드기에 물렸는지 확인하고 가능한 조기에 제거하도록 하는 것이 효과적인 예방 방법이다. 하지만, 진드기가 붙은 경우 무리해서 진드기를 떼어내다가 진드기의 일부가 피부에 남아있으면 바이

러스가 지속적으로 들어갈 위험이 있어서, 잘 떨어지지 않을 때는 의료기관에서 기구를 이용하여 제거해야 한다. 중국에서 환자가 사는 곳 주변 동물에서 채취한 작은소피참진드기에서 약 5% 정도에서만 SFTSV의 RNA를 검출할 수 있었기 때문에, 진드기에 노출되었다고 해서 모든 사람들이 고열이나 위장관 증상이 발생하는 SFTS 환자로 진행되는 것은 아니다[2]. 잠복기를 고려하여 충분한 기간 동안 경과 관찰이 필요함을 설명하는 것도 중요하겠다.

현재 국내에서는 SFTS를 법정감염병 중 신종 감염병(제4군)으로 분리하여 신고하도록 하고 있다. 환자에 대한 격리는 표준접촉격리를 권장하고 있으나, 아직도 전파경로의 정확한 파악이 어렵고 여러 경로로 전파될 수 있는 가능성이 있기 때문에, 중증의 환자인 경우 이차 감염을 예방하기 위해 접촉 격리 등의 적극적 주의가 필요하다. 환자와 접촉할 때 손위생, 장갑착용, 가운착용, 고글 및 마스크를 착용하고 혈액이나 체액 접촉에 주의하도록 권한다.

결론

SFTS는 최근에 국내에서 지속적으로 발생이 증가하고 있는 치명적인 바이러스 질환이다. 작은소피참진드기를 매개로 하여 SFTSV의 인체 감염에 의해 발생하는 질환으로 발열 및 위장관 증상이 동반되고 백혈구와 혈소판 감소증이 관찰되며 급속도로 다발성 장기 손상 및 출혈성 경향이 발생하면서 사망에 이르게 된다. 사망률이 높은 질환임에도 아직까지 적절한 치료방법이 없다. 최근 여러 연구를 통해 바이러스 양과 사이토카인 등이 환자 임상증상의 악화와 사망에 관련 있다는 보고들이 나오고 있고 이에 따라 다양한 치료 방법과 예방방법 및 백신연구가 진행 중이다.

아직까지 정립된 치료법이 없는 상태에서 임상에서 환자를 대할 때, 특히 진행속도가 굉장히 빨라서 특정 약물로는 환자의 다발성 장기 손상, 의식 저하, 속 및 심한 출혈을 조절하기 어려울 때 저자 등이 시도한 치료적 혈장교환술은 하나의 대안책이 될 수 있을 것으로 고려된다. 특히 환자의 증상 발생 후 1주일 이내에 급속도로 악화소견을 보이는 고령환자에서 1주일 이내에 조기 혈장교환술을 시도하면 어느 정도 생존율을 높일 수 있을 것으로 기대를 해본다. 또한 혈장교환술과 리바비린 병합요법도 시도해 볼 수 있는 방법으로 고려된다. 적절한 역학적인 조사와 그에 대한 조치를 강조하고 조기에 정확한 진단과 치료가 중요하다. 이에 야외 활동 시 적절한 대처 방법을 숙지하고 질환이 의심되는 경우 조기에 적극적으로 검사와 치료를 시행하여 생존율을 높이기 위해 노력하고 향후 좀 더 적절한 치료와 예방을 위한 연구에 노력해야 하겠다.

요약

중증열성혈소판감소증 (SFTS)은 Bynyaviridae 계통의 phlebovirus 속에서 발생하는 진드기 매개 감염 질환이다. 이 증후군은 발열, 위장관 증상, 호중구 감소증 및 혈소판 감소증 등의 임상증상 및 검사 소견을 보인다. 중국과 일본 등의 유행지역에서 해마다 사례 보고가 증가하고 있고 사망률도 다양하게 보고되고 있다. 국내에서도 2013년 첫 환자가 보고된 이후 해마다 발생 사례가 증가하고 있다. 이러한 상황은 공중 보건 문제에 대해 큰 관심을 불러 일으키고 있다. 해마다 환자 발생이 늘고 있고 사망률도 높으나 아직까지 효과가 입증된 정립된 치료 방법은 없는 상황이다. 이에 본 종설에서는 현재까지 다양하게 시도되고 있는 혈장교환술, 리바비린 등의 항 바이러스제,

고농도의 스테로이드 및 인터페론 및 새롭게 시도되는 치료 방법들을 정리하고 소개하여 임상에서의 환자 치료 및 향후 연구에 도움이 되고자 상세히 논하였다.

References

1. Xu B, Liu L, Huang X, Ma H, Zhang Y, Du Y, et al. Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan province, China: discovery of a new bunyavirus. *PLoS Pathog* 2011;7:e1002369
2. Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 2011;364:1523-32
3. Tang X, Wu W, Wang H, Du Y, Liu L, Kang K, et al. Human-to-human transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through contact with infectious blood. *J Infect Dis* 2013;207:736-9
4. Park SW, Song BG, Shin EH, Yun SM, Han MG, Park MY, et al. Prevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in haemaphysalis longicornis ticks in South Korea. *Ticks Tick Borne Dis* 2014;5:975-7
5. Niu G, Li J, Liang M, Jiang X, Jiang M, Yin H, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus among domesticated animals, China. *Emerg Infect Dis* 2013;19:756-63
6. Oh WS, Heo ST, Kim SH, Choi WJ, Han MG, Kim JY. Plasma exchange and ribavirin for rapidly progressive severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Int J Infect Dis* 2014; 18:84-6
7. Yoo JR, Lee KH, Heo ST. Surveillance results for family members of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Zoonoses Public Health* 2018. doi: 10.1111/zph. 12481. [In press]
8. Yoo JR, Heo ST, Park D, Kim H, Fukuma A, Fukushi S, et al. Family cluster analysis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in Korea. *Am J Trop Med Hyg* 2016;95:1351-7
9. Kim WY, Choi W, Park SW, Wang EB, Lee WJ, Jee Y, et al. Nosocomial transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Korea. *Clin Infect Dis* 2015;60:1681-3
10. Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, et al. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. *J Infect Dis* 2014;209:816-27
11. Yoo JR, Kim SH, Kim YR, Lee KH, Oh WS, Heo ST. Application of therapeutic plasma exchange in patients having severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Korean J Intern Med* 2017. doi: 10.3904/kjim.2016.194. [In press]
12. Oh WS, Yoo JR, Kwon KT, Kim HI, Lee SJ, Jun JB, et al. Effect of early plasma exchange on survival in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a multicenter study. *Yonsei Med J* 2017;58:867-71
13. Denic S, Janbeih J, Nair S, Conca W, Tariq WU, Al-Salam S. Acute thrombocytopenia, leucopenia, and multiorgan dysfunction: the first case of SFTS bunyavirus outside China? *Case Rep Infect Dis* 2011;2011:204056
14. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS), and statistical system of notifiable disease surveillance system (2013-2017). <http://www.cdc.go.kr/CDC/mobile/notice/CdcKrIntro0201.jsp?menuIds=HOME006-MNU2804-MNU2937&cid=79411> [Online] (last visited on 10 Jun 2018)
15. Song TY, Yang EM, Kim CJ. A pediatric case

- of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Korea. *J Korean Med Sci* 2017;32: 704-7
16. Sun J, Lu L, Yang J, Liu K, Wu H, Liu Q. Association between severe fever with thrombocytopenia syndrome incidence and ambient temperature. *Am J Trop Med Hyg* 2018;98:1478-83
17. Han MA, Kim CM, Kim DM, Yun NR, Park SW, Han MG, et al. Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus antibodies in rural areas, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2018. doi: 10.3201/eid2405.152104. [In press]
18. Li P, Tong ZD, Li KF, Tang A, Dai YX, Yan JB. Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in China: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0175592
19. Gokuden M, Fukushi S, Saijo M, Nakadouzono F, Iwamoto Y, Yamamoto M, et al. Low seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus antibodies in individuals living in an endemic area in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2018;71:225-8
20. Kim KH, Ko MK, Kim N, Kim HH, Yi J. Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome in southeastern Korea, 2015. 2017;32:29-32
21. Li Z, Hu J, Bao C, Li P, Qi X, Qin Y, et al. Seroprevalence of antibodies against SFTS virus infection in farmers and animals, Jiangsu, China. *J Clin Virol* 2014;60:185-9
22. Lam TT, Liu W, Bowden TA, Cui N, Zhuang L, Liu K, et al. Evolutionary and molecular analysis of the emergent severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Epidemics* 2013;5:1-10
23. Yun SM, Lee WG, Ryou J, Yang SC, Park SW, Roh JY, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in ticks collected from humans, South Korea, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1358-61
24. Sun Y, Jin C, Zhan F, Wang X, Liang M, Zhang Q, et al. Host cytokine storm is associated with disease severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome. *J Infect Dis* 2012;206:1085-94
25. Ding YP, Liang MF, Ye JB, Liu QH, Xiong CH, Long B, et al. Prognostic value of clinical and immunological markers in acute phase of SFTS virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O870-8
26. Yun Y, Heo ST, Kim G, Hewson R, Kim H, Park D, et al. Phylogenetic analysis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in South Korea and migratory bird routes between China, South Korea, and Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2015;93:468-74
27. Li Z, Bao C, Hu J, Liu W, Wang X, Zhang L, et al. Ecology of the tick-borne phlebovirus causing severe fever with thrombocytopenia syndrome in an endemic area of China. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10:e0004574
28. Gai Z, Liang M, Zhang Y, Zhang S, Jin C, Wang SW, et al. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact. *Clin Infect Dis* 2012;54:249-52
29. Liu Y, Li Q, Hu W, Wu J, Wang Y, Mei L, et al. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012;12:156-60
30. Zhang W, Li M, Xiong S, Wang H, Xiong Y, Li M, et al. Decreased myeloid dendritic cells indicate a poor prognosis in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Int J Infect Dis* 2017;54:113-20
31. Chen H, Hu K, Zou J, Xiao J. A cluster of cases of human-to-human transmission caused by

- severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus. *Int J Infect Dis* 2013;17:e206-8
32. Cui N, Liu R, Lu QB, Wang LY, Qin SL, Yang ZD, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus-related human encephalitis. *J Infect* 2015;70:52-9
33. Zhang YZ, He YW, Dai YA, Xiong Y, Zheng H, Zhou DJ, et al. Hemorrhagic fever caused by a novel bunyavirus in China: pathogenesis and correlates of fatal outcome. *Clin Infect Dis* 2012;54:527-33
34. Kim MC, Chong YP, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, et al. Differentiation of severe fever with thrombocytopenia syndrome from scrub typhus. *Clin Infect Dis* 2018;66:1621-4
35. Ding F, Zhang W, Wang L, Hu W, Soares Magalhaes RJ, Sun H, et al. Epidemiologic features of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-2012. *Clin Infect Dis* 2013;56:1682-3
36. Ergönül O, Celikbaş A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. Characteristics of patients with crimean-congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:284-7
37. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1991;164:1119-27
38. Liu W, Lu QB, Cui N, Li H, Wang LY, Liu K, et al. Case-fatality ratio and effectiveness of ribavirin therapy among hospitalized patients in China who had severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Clin Infect Dis* 2013;57: 1292-9
39. Cui N, Bao XL, Yang ZD, Lu QB, Hu CY, Wang LY, et al. Clinical progression and predictors of death in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome in China. *J Clin Virol* 2014;59:12-7
40. Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Fukuma A, Taniguchi S, et al. Effects of ribavirin on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro. *Jpn J Infect Dis* 2014;67:423-7
41. Lee MJ, Kim KH, Yi J, Choi SJ, Choe PG, Park WB, et al. In vitro antiviral activity of ribavirin against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Korean J Intern Med* 2017;32: 731-7
42. Park I, Kim HI, Kwon KT. Two treatment cases of severe fever and thrombocytopenia syndrome with oral ribavirin and plasma exchange. *Infect Chemother* 2017;49:72-7
43. Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Taniguchi S, Fukuma A, Saijo M. Combination effects of ribavirin and interferons on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection. *Virol J* 2015;12:181
44. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB. Crimean congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet* 1995;346:472-5
45. Tani H, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, et al. Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *mSphere* 2016;1. pii: e00061-15.
46. Gowen BB, Westover JB, Miao J, Van Wettere AJ, Rigas JD, Hickerson BT, et al. Modeling severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in golden syrian hamsters: importance of STAT2 in preventing disease and effective treatment with favipiravir. *J Virol* 2017;91. pii: e01942-16.
47. Nakamura S, Azuma M, Maruhashi T, Sogabe

- K, Sumitani R, Uemura M, et al. Steroid pulse therapy in patients with encephalopathy associated with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *J Infect Chemother* 2018; 24:389-92
48. Kim UJ, Kim DM, Ahn JH, Kang SJ, Jang HC, Park KH, et al. Successful treatment of rapidly progressing severe fever with thrombocytopenia syndrome with neurological complications using intravenous immunoglobulin and corticosteroid. *Antivir Ther* 2016;21:637-40
49. Li J, Han Y, Xing Y, Li S, Kong L, Zhang Y, et al. Concurrent measurement of dynamic changes in viral load, serum enzymes, T cell subsets, and cytokines in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *PLoS One* 2014;9:e91679
50. Arai A, Nogami A, Imadome K, Kurata M, Murakami N, Fujiwara S, et al. Sequential monitoring of serum IL-6, TNF- α , and IFN- γ levels in a CAEBV patient treated by plasma exchange and immunochemotherapy. *Int J Hematol* 2012;96:669-73
51. Baba M, Toyama M, Sakakibara N, Okamoto M, Arima N, Saijo M. Establishment of an antiviral assay system and identification of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus inhibitors. *Antivir Chem Chemother* 2017; 25:83-9
52. Ogawa M, Shirasago Y, Ando S, Shimojima M, Saijo M, Fukasawa M. Caffeic acid, a coffee-related organic acid, inhibits infection by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro. *J Infect Chemother* 2018;24:597-601
53. Reece LM, Beasley DW, Milligan GN, Sarathy VV, Barrett AD. Current status of severe fever with thrombocytopenia syndrome vaccine development. *Curr Opin Virol* 2018;29:72-8
54. Robles NJC, Han HJ, Park SJ, Choi YK. Epidemiology of severe fever and thrombocytopenia syndrome virus infection and the need for therapeutics for the prevention 2018; 7:43-50
55. Shin J, Kwon D, Youn SK, Park JH. Characteristics and factors associated with death among patients hospitalized for severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2013. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1704-10
56. Cui F, Cao HX, Wang L, Zhang SF, Ding SJ, Yu XJ, et al. Clinical and epidemiological study on severe fever with thrombocytopenia syndrome in Yiyuan county, Shandong province, China. *Am J Trop Med Hyg* 2013;88: 510-2
57. Deng B, Zhou B, Zhang S, Zhu Y, Han L, Geng Y, et al. Clinical features and factors associated with severity and fatality among patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus infection in northeast China. *PLoS One* 2013;8:e80802
58. Guo X, Zhang L, Zhang W, Chi Y, Zeng X, Li X, et al. Human antibody neutralizes severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, an emerging hemorrhagic fever virus. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20:1426-32