



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2022년 8월

박사학위 논문

# 중증열성혈소판감소증후군 환자에 대한 특이 치료법의 비교 평가

조선대학교 대학원

의 학 과

서 준 원

# 중증열성혈소판감소증후군 환자에 대한 특이 치료법의 비교 평가

Comparative evaluation of  
specific treatment effects in patients with  
severe fever with thrombocytopenia syndrome

2022년 8월 26일

조선대학교 대학원

의 학 과

서 준 원

# 중증열성혈소판감소증후군 환자에 대한 특이 치료법의 비교 평가

지도교수 김 동 민

이 논문을 의학박사학위 신청 논문으로 제출함

2022년 4월

조선대학교 대학원

의 학 과

서 준 원

## 서준원의 박사학위논문을 인준함

위원장	조선대학교	교수	<u>최철희 (인)</u>
위원	조선대학교	교수	<u>김동민 (인)</u>
위원	조선대학교	교수	<u>김윤성 (인)</u>
위원	조선대학교	교수	<u>김춘미 (인)</u>
위원	전남대학교	교수	<u>김성은 (인)</u>

2022년 6월

조선대학교 대학원

## 목 차

ABSTRACT	i
I. 서론	1
II. 대상 및 방법	7
III. 결과	12
IV. 고찰	20
V. 결론	25
참고문헌	60

## 표 목 차

표 1. SFTS 환자의 30일 사망과 연관된 위험인자_____	26
표 2. SFTS환자의 생존그룹과 사망그룹 사이 Ct 값과 바이러스 농도 비교_____	27
표 3. SFTS 환자의 바이러스 농도와 내원 시 APACH II score 비교 분석_____	28
표 4. 면역글로불린 투여 군과 비투여 군 사이 30일 생존일수 비교 분석 _____	29
표 5. 혈장교환술 시행 군과 비시행 군 사이 30일 생존일수 비교 분석_____	30
표 6. 스테로이드 투여군과 비투여군 사이 30일 생존일수 비교 분석_____	31
표 7. 중증도에 따른 스테로이드 투여 군과 비투여 군 사이 30일 생존일수 비교 분석_____	32
표 8. SFTS 치료법에 따른 증상발생 주수별 SFTS 바이러스 중화 항체가_____	33
표 9. SFTS 환자의 증상발생 주수별 중화항체가 및 중화항체 양성률 변화_____	34
표 10. 리바비린 투여 군과 비투여 군 간 이차감염 발생빈도_____	35

표 11. 면역글로불린 투여 군과 비투여 군 간 이차감염 발생빈도	36
표 12. 혈장교환술 시행 군과 비시행 군 간 이차감염 발생빈도	37
표 13. 스테로이드 투여 군과 비투여 군 간 이차감염 발생빈도	38



## 그림 목 차

그림 1. SFTS 환자수와 사망자 수, 2013년-2020년	39
그림 2. SFTS 환자의 월별 발생율	40
그림 3. SFTS 환자의 연령 및 성별 사망률	41
그림 4. SFTS 환자의 생존그룹과 사망그룹 사이 Ct 값과 바이러스 농도 비교 분석	42
그림 5. SFTS 환자의 바이러스 농도와 내원 시 APACH II score 비교 분석	43
그림 6. 리바비린 투여에 따른 SFTS 바이러스 농도 변화	44
그림 7. 리바비린 투여 및 APACHE II score에 따른 SFTS 바이러스 농도 변화	45
그림 8. 면역글로불린 투여에 따른 SFTS 바이러스 농도 변화	46
그림 9. 면역글로불린 투여 및 APACHE II score에 따른 SFTS 바이러스 농도 변화	47
그림 10. 면역글로불린 투여 군과 비투여 군 사이의 30일 생존일수 비교 분석	48
그림 11. 면역글로불린 투여 여부 및 입원일에 따른 사이토카인 분석	49
그림 12. 혈장교환술 시행에 따른	

	SFTS 바이러스 농도 변화_____	50
그림 13.	혈장교환술 시행 및 APACHE II score에 따른 SFTS 바이러스 농도 변화_____	51
그림 14.	혈장교환술 시행 군과 비시행 군 사이 30일 생존일수 비교 분석_____	52
그림 15.	혈장교환술 시행 군과 비시행 군 사이 입원일에 따른 사이토카인 분석_____	53
그림 16.	스테로이드 투여에 따른 SFTS 바이러스 농도 변화_____	54
그림 17.	스테로이드 투여 및 APACHE II score에 따른 SFTS 바이러스 농도 변화_____	55
그림 18.	스테로이드 투여 군과 비투여 군 사이의 30일 생존일수 비교 분석_____	56
그림 19.	스테로이드 투여 군과 비투여 군 사이 입원 일에 따른 사이토카인 분석_____	57
그림 20.	SFTS 치료법에 따른 증상발생 주수별 SFTS 바이러스 중화 항체가_____	58
그림 21.	SFTS 환자의 증상발생 주수별 중화항체가 및 중화항체 양성을 변화_____	59

## ABSTRACT

### Comparative evaluation of specific treatment effects in patients with severe fever thrombocytopenia syndrome

Seo Jun-Won

Advisor : Prof. Kim Dong-Min, M.D, Ph.D.

Department of Medicine,

Graduate School of Chosun University

**Background:** Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is an acute febrile illness resulting from infection with the severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. Although the typical death rate for SFTS is said to be 20% or more, there is currently no viable treatment strategy in place for individuals with SFTS, and the majority of patients merely receive supportive care.

The purpose of this study is to evaluate effective therapies that can improve mortality in patients with SFTS.

**Methods:** We collected information from 274 SFTS diagnosed patients and examined the therapeutic effects of antiviral drug (ribavirin), intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and steroids, known as specific treatments for SFTS. Secondary infections accompanied after treatment were also analyzed.

**Results:** A significant increase in viral load was observed only in the steroid group among the four treatment methods including ribavirin,

intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and steroids. Only the steroid group revealed a statistically significantly greater mortality rate than the non-steroid group when the 30-day survival time was examined. Furthermore, only the steroid group experienced statistically significant increases in the frequency of secondary infections when compared to the plasma exchange or intravenous immunoglobulin groups. The intravenous immunoglobulin group demonstrated a drop in many inflammatory cytokines as a result of cytokine analysis in accordance with each treatment strategy, but no appreciable decrease in cytokines was seen in the other treatment alternatives. Rather, an increase in inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$  was observed in plasma exchange and steroid group.

**Conclusion:** The existence of effective treatments for SFTS is a powerful weapon to improve the patient's survival rate. Among the several specific therapies provided so far, intravenous immunoglobulin may be proposed as an effective treatment for SFTS. However, caution should be exercised as steroids may increase the SFTS post-treatment mortality and secondary infection. This study proposes a scientific evidence-based treatment strategy for SFTS and contributes to the finding of effective candidate therapies.

**Key Words:** severe fever with thrombocytopenia; severe fever with thrombocytopenia syndrome virus; ribavirin; intravenous immunoglobulin; plasma exchange; steroid; cytokines

## I. 서론

중증열성혈소판감소증후군 (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)은 작은소피참진드기(*Haemaphysalis longicornis*), 뭇뚝참진드기 (*Amblyomma testudinarium*), 일본참진드기(*Ixodes nipponensis*), 개피참진드기 (*Haemaphysalis flava*)와 같은 진드기가 옮기는 Bunyaviridae 계통의 Phlebovirus 속의 SFTS 바이러스 (SFTSV)에 의해 유발되는 인수공통감염병이다 [1-3]. 이 중 *Haemaphysalis longicornis*는 비-풍토성 지역보다 풍토성 지역에서 더 높은 유병률을 보이고, 이는 *H. longicornis*가 SFTSV의 주요 매개체임을 시사한다 [1]. 이러한 SFTS 바이러스의 주요 매개체인 *H. longicornis*는 주로 온대 지역에 분포하며 한국, 일본, 중국, 극동 러시아, 호주, 뉴질랜드, 피지, 뉴칼레도니아, 하와이에 서식한다 [4]. SFTS 바이러스에 감염된 진드기가 사람의 피부에 달라붙어 혈액을 빨아들이면 SFTS 바이러스가 인체로 방출되어 SFTS가 발생한다 [2,5]. SFTS는 일반적으로 진드기와 접촉할 기회가 많은 개인에게서 발생하고, 일부 의료기관에서 중증의 SFTS 환자와 접촉한 병원 종사자 혹은 SFTS 환자와 함께 거주하는 가족에게 전파되어 감염되는 경우도 있다 [6-8]. Yu 등은 SFTS 바이러스에 감염된 족제비의 코 분비물, 타액 및 소변을 통해 전염성 SFTS 바이러스가 배출될 수 있다고 보고했고 [9], 의료기관에서 SFTS 환자 진료 중 바늘에 찔리는 사건이 발생하는 경우 혹은 그들의 감염된 체액과 밀접하게 접촉한 자들 사이에서 사람 간 전파도 보고되었다 [6-8,10,11]. 특히, 2014년에는 서울에 소재한 상급종합병원 의료진 중 심폐소생술을 시행한 SFTS 환자와 접촉한 4명의 의료진이 SFTS를 진단 받은 경우도 있었다 [8]. 이 밖에도, 고양이나 개와 같은 애완동물에서 사람으로의 전파도 보고되었는데, Kida 등이 보고한 케이스 보고에 따르면, SFTS 바이러스에 감염된 세 마리의 고양이들을 치료한 수의사의 혈청에서 동일한 SFTS 바이러스를 검출하였고, 이는 SFTS 바이러스가 진드기에 물린 것이 아니라 고양이에 의해 환자에게 직접 전염되었다는 증거를 보여준다 [12]. 또한 Chung 등은 개로부터 인간에게 SFTS 바이

러스가 전파된 사례보고를 하였다[13]. 이러한 사례 보고들의 역학적 발견은 가족의 진드기 감염과 사람으로의 SFTS 바이러스 전파 사이에 가능한 관계를 시사한다.

SFTS는 2011년 중국에서 처음 보고된 이후 한국과 일본에서도 꾸준히 보고되고 있으며 [14,15], 동아시아 국가의 SFTS 환자 수는 매년 증가하고 있다. 국내 SFTS 환자발생은 2013년 36명에서 2017년 272명으로 급증하였고, 2018년부터는 연간 200~250명 수준의 비교적 일정한 규모로 발생하고 있으며, 2013년~2020년까지 SFTS 사망자 수는 총 251명으로, 2013년 17명 (사망률 47.2%)에서 2017년 54명 (사망률 19.9%)으로 지속적으로 증가한 후 2018년 46명 (사망률 17.8%), 2019년 41명 (사망률 18.4%), 2020년 37명 (사망률 15.2%)으로 감소하고 있는 추세를 보인다 (그림 1). 계절별로는 가을철에 가장 호발 하고 5월부터 증가하기 시작하여 10월 이후 감소하는 양상으로서 매년 유사한 모습을 보이고 있다.

SFTSV 입자는 직경이 80-120 nm이고 큰 (large, L), 중간 (medium, M), 작은 (small, S) negative-sense RNA genome 분절 (segment)을 가지고 있다 [2]. L 분절은 바이러스 RNA의 복제 및 전사를 유도하는 바이러스 RNA 의존성 RNA 중합효소(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)의 2084개 아미노산을 암호화하고 있고, M 분절은 바이러스 입자의 형성 및 표적 세포에 대한 부착을 담당하는 당단백질 (glycoproteins) Gn 및 Gc의 전구체의 1073개 아미노산을 암호화하고 있다. S 분절은 뉴클레오캡시드 단백질 (nucleocapsid protein, N)과 비구조 단백질 (nonstructural protein, NS)을 암호화하고 있다 [16]. 계통발생학적 분석 (phylogenetic analysis)을 통해 SFTS 바이러스는 6가지 유전자형 (A-F)으로 분류할 수 있는데, 6개 유전자형 중 3개(F, A, D)는 중국에서 주로 발견되었고, 유전자형 B는 한국과 일본에서 우세하게 발견되었다 [17,18]. 윤 등이 수행한 연구에 따르면 한국에서 SFTS가 의심되는 환자로부터 얻은 혈청 또는 뇌척수액 (cerebrospinal fluid, CSF) 검체를 가지고 분석한 결과, 유전자형 B-2 균주가 가장 유병률이 높고 사망률이 가장 높았고 (43.8%), 유전자형 A 및 F 균주가 그 뒤를 이었다 [19].

SFTS는 발열, 혈소판 감소 및 백혈구 감소 소견이 특징적이다 [1]. SFTS의 잠복기는 약 5~14일 정도이고 [20], 찻찻가무시병 환자에게서 일반적으로 발견되는 전형적인 가피가 없다 [21]. 대부분의 환자는 발열, 메스꺼움, 구토, 복통, 설사와 같은 위장관 증상, 정신 상태 변화 등의 신경학적 증상을 보인다 [2,20]. 특징적인 실험실 소견은 혈소판 감소 ( $100,000/\text{mm}^3$  미만) 및 백혈구 감소 ( $4000/\text{mm}^3$  미만)이고, 알라닌 아미노전이효소 (alanine aminotransferase, ALT), 아스파르테이트 아미노전이효소 (aspartate aminotransferase, AST) 및 알칼리성 인산분해효소 (alkaline phosphatase, ALP) 수치의 상승, 급성 신부전 소견이 흔하게 관찰된다. 또한 젖산탈수소효소 (lactate dehydrogenase, LDH)와 페리틴 (ferritin) 수치도 증가하며, 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간 (activated partial thromboplastin time, aPTT)의 연장과 단백뇨 역시 흔하게 관찰될 수 있다 [2,20,22].

SFTS는 의료인이 의심하지 않으면 진단하기 어려운 질병이다. 중국 중부 및 동부, 한국의 농촌 지역, 일본 남부와 같은 SFTS 풍토병 지역에서 진단기에 몰린 이력이 있는 환자의 경우 SFTS를 빠르게 의심하고 평가하는 것이 환자의 예후에 중요하다. 혈청 내 바이러스 RNA 검출을 위한 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응 (real time reverse transcriptase polymerase chain reaction, real time RT-PCR)은 SFTS 진단의 위한 매우 민감하고 특이적인 진단법이다 [23]. 바이러스 RNA는 급성기에 혈청에서 검출될 수 있고, 증상 발생 2주 이내에 검사하는 것이 적절하다. 면역형광측정법 (immunofluorescence assay, IFA) 또는 효소 결합 면역흡착분석법 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)은 발병 7일 이후에 혈청에서 바이러스에 특이적인 IgM 및 IgG 를 검출하는 효과적인 진단 방법이다. SFTS는 IgM 항체가 확인되거나, IgG 항체가 4배 이상 증가하는 경우 진단이 가능하다 [20]. 그러나 증상 발현 후 2주 이내 ELISA, IFA 민감도는 각각 약 50~60%, 60~80% 정도로 낮아서 IFA 또는 ELISA가 SFTS 질병 초기에는 진단에 충분하지 않을 수 있다 [24].

SFTS 와 감별해야할 질환으로는 신증후군 출혈열 (hemorrhagic fever with

renal syndrome), 중증 뎅기열 (severe dengue fever), 혈소판 감소성 자반병 (thrombocytopenic purpura), 렙토스피라증 (leptospirosis), 인간 과립구 아나플라즈마증 (human granulocytic anaplasmosis) 및 라임병 (lyme disease)과 같은 출혈열 소견을 보일 수 있는 바이러스성 질환들이 포함된다. 이러한 질병을 가진 환자는 SFTS 환자와 유사한 임상 증상 및 실험실 결과를 나타낸다. 특히 쓰쯔가무시병과 SFTS는 한국과 같이 두 질병 모두 풍토병으로 발생하는 지역에서 유사한 임상 증상 및 실험실 소견을 보인다. 김 등은 이 두 가지 질병을 감별하기 위해, 정신 상태 변화, 백혈구 감소증, aPTT의 연장, 정상 C 반응성 단백질 (c-reactive protein) 수치 이렇게 4가지 변수에 각 항목 당 1점의 가중치를 부여하였을 때, 해당되는 항목 점수의 합이 2점 이상인 경우일 때 민감도 100%, 특이도 97%를 나타내는 시스템을 제안했다 [21]. 검사실 진단을 위한 바이러스 배양은 생물 안전 3등급 (biosafety level 3) 검사실에서 시행해야 하고, 2~5일 정도 소요되기 때문에 실제 임상에서 적용하기 어렵다.

일반 인구에서 SFTS 바이러스에 대한 특정 항체의 혈청 유병률은 다양한 역학 연구에서 조사되었는데, 중국 중부 및 동부의 7개 성에서 수행된 21건의 연구에 대한 메타 분석에 따르면 SFTS 바이러스에 대한 면역글로불린 G (immunoglobulin G, IgG) 및 면역글로불린 M (immunoglobulin M, IgM)의 혈청 유병률은 4.3% 였으며, 연령이나 성별에 따른 차이는 없었다 [25]. 그러나 일본에서 발표된 연구에 따르면 일본의 SFTS 발병 지역에 거주하는 건강한 일본인에서 SFTS 바이러스 항체의 혈청 유병률은 중국에서 검출된 것보다 훨씬 낮은 0.2~0.3%에 불과했다 [26,27]. 한국은 3개 농촌 지역에서 SFTS 바이러스에 대한 IgG 항체의 혈청 유병률을 평가한 결과 4.1%로 보고되었다 [28]. SFTS가 발생하는 이들 3대 동아시아 주요 국가 중 SFTS 바이러스에 대한 항체의 혈청 유병률은 국가마다 차이가 있어 중국과 한국은 SFTS 바이러스에 대한 항체의 혈청 유병률이 높은 반면 일본은 상대적으로 낮은 것으로 나타났다.

중증 SFTS 환자는 대부분 발병 2주차에 급성 신부전, 심근염, 부정맥, 수막뇌염을 포함한 다장기부전 (multiorgan failure)로 인해 2주 이내에 사망한다



[29,30]. 발병부터 사망까지의 평균 기간은 9일이고 [31], 불량한 예후 인자는 고령, 정신 상태의 변화, 혈청 LDH 및 AST 수치의 상승, aPTT 연장, 혈청 내 높은 바이러스 RNA 농도 등이다 [32,33-36]. SFTS 환자에서 세균이나 진균에 의한 이차 감염의 발생도 보고되었다. 앞서 언급한 바와 같이, SFTS 환자 대부분의 경우 백혈구 감소증을 보이지만, 백혈구가 증가하는 소견도 SFTS 환자에서 때때로 관찰되는데, 이러한 백혈구 증가증이 관찰되면 2차 감염의 가능성을 고려해야 한다. 이 등은 백혈구 증가증을 보이는 SFTS 환자에서 대장균 균혈증이 함께 확인된 사례를 보고하였고 [37], 배 등은 중환자실에 입원한 SFTS 환자의 56%에서 중앙값 8일 이내에 침습성 폐 아스페르길루스증 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA)이 발생하였고, 침습성 폐 아스페르길루스증 없는 환자보다 IPA가 있는 SFTS 환자에서 사망률이 더 높음을 보고하였다 [38].

이렇듯, 중증열성혈소판감소증후군이 확인된 지 10여년 가까운 시간이 흘렀지만, 평균적으로 약 20% 이상의 높은 사망률을 보이고 [32,39], 현재까지 SFTS에 대해 효과가 확립된 치료제는 없이 보존적 치료 전략만을 사용하여 환자를 치료 중인 상황이다. 따라서, SFTS 환자의 임상적 특성, 중증으로 진행할 수 있는 위험인자 및 사망률에 영향을 주는 요인을 분석하고, 획기적으로 사망률을 낮출 수 있는 치료 약제의 개발이 필수적이다. 현재까지 SFTS 환자에게 가능성이 있는 치료제로 제시되고 있는 특이치료법으로는 리바비린 (ribavirin) 과 같은 항바이러스제, 면역글로불린 (intravenous immunoglobulin, IVIG), 혈장교환술 (plasma exchange), 스테로이드 (steroid) 등이 있다. 하지만, 리바비린 정주를 시도했던 연구에서 실험군과 대조군 사이에 치사율의 차이는 관찰되지 않았고 [40], 면역글로불린과 스테로이드를 병합하여 치료에 성공한 사례가 국내에서 보고되었고 [41], 혈장교환술 역시 리바비린 경구 투여와 병용 투여하여 치료 성공을 보인 사례가 있었지만 [42], 이들은 모두 증례보고 수준이었으며, SFTS에 대한 각각의 치료법의 명백한 치료 효과를 증명한 대규모 전향적 연구는 없다. 이러한 상황에서, 국내 SFTS 코호트 환자들을 대상으로 SFTS에 대한 각각의 특이치료법에 따른 임상경과 및 실험실 결과들을 비교 분석하고, 각 치료법 이후

에 이차 감염 발생 여부까지 평가하고자 하였다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 환자 등록 및 SFTS 진단

2013년부터 2020년까지 국내 총 20개의 연구기관 (경북대학교병원, 경상대학교병원, 계명대학교병원, 동아대학교병원, 삼성서울병원, 원주기독세브란스병원, 영남대학교병원, 일산백병원, 전남대학교병원, 조선대학교병원, 충북대학교병원, 한양대학교구리병원, 신촌세브란스병원, 아주대병원, 양산부산대병원, 부산대학교병원, 한림대춘천성심병원, 대전성모병원, 분당서울대병원, 고려대학교 안암병원)에서 분자 또는 혈청학적 검사를 통해 SFTS로 확진되어 병원에 입원한 환자들 274명을 모집하여 다기관 SFTS 임상 코호트를 구축하였다. SFTS의 진단은 조선대학교병원, 질병관리청 (Korea Disease Control and Prevention Agency), 또는 한국보건환경연구원 (Korea Institute of Health and Environment)에서 이루어졌고, SFTS환자의 혈액에서 바이러스 RNA를 검출하기 위해 역전사 중합효소 연쇄반응 (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR), 중첩 역전사 중합효소 연쇄반응 (nested RT-PCR) 또는 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응 (real-time RT-PCR)결과를 기준으로 하였다. 또한, 경우에 따라서는 SFTSV에 대한 간접면역형광항체법 (indirect immunofluorescence antibody assays, IFA)를 통해 SFTSV에 대한 IgM 혹은 IgG가 4배 이상 증가 [8,43]하는지 확인하였다. 다른 질병의 영향을 배제하기 위해 SFTSV 이외 다른 병원체에 동시 감염된 환자들은 제외되었다.

### 2. 바이러스 RNA 추출 및 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응 (real time RT-PCR) 검사

자동화된 핵산 정제 시스템(ZiXpress-32)에서 바이러스 DNA/RNA 추출 키트 (ZiXpress, Cat no. ZP02201)를 사용하여 감염된 세포의 상층액 200  $\mu$ L에서 바

이러스 RNA를 추출하였으며, RNA는 100 $\mu$ l의 RNase-free water를 이용하여 용출하였다. Complementary DNA (cDNA)는 50 $^{\circ}$ C에서 30분, 95 $^{\circ}$ C에서 10분 동안 SuperScript $^{\circ}$  VIL0<sup>TM</sup> MasterMix (catalog number 11755, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, USA)를 사용하여 합성하였다. SFTS 바이러스의 RNA검출을 위한 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응은 cDNA, SFTS 바이러스에 특이적인 1쌍의 primers와 probe, Roche master mix (Lightcycler Taqman Master)를 이용하여 Exicycler<sup>TM</sup>96 Real-Time Quantitative Thermal Block(Bioneer, Daejeon, Korea)에서 수행되었다. SFTS 바이러스의 S 분절의 뉴클레오캡시드 단백질(nucleocapsid protein, NP) 유전자에 특이적으로 결합하는 다음과 같은 1쌍의 프라이머 (primers) 및 프로브 (probe)를 합성 후 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응 (real time RT-PCR)에 사용하였다: SQ-F (5'-ACCTCTTTGACCCTGAGTTWGACA-3'), SQ-R (5'-CTGAAGGAGACAGGTGGATGA -3') 및 SQ-P (5'-[FAM] TGCCTTGACGATCTTA [BHQ1]-3'). NP 유전자를 합성 후 클로닝한 재조합 플라스미드의 연속 희석액 (10<sup>1</sup>-10<sup>8</sup> copies)을 이용하여 표준곡선을 그렸으며, 이를 통해 환자 검체 내 viral copies수를 결정하였다. 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응은 95 $^{\circ}$ C에서 15초, 60 $^{\circ}$ C에서 45초 동안 45 cycle 수행하였다.

### 3. 효소-결합 면역흡착분석법 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)

SFTS 환자의 IgG 항체는 SFTS 바이러스 NP 재조합 단백질을 항원으로 하는 효소-결합 면역흡착 분석법을 사용하여 검출하였다. ELISA 플레이트 (plate)의 각 웰 (well)에 0.2  $\mu$ g NP 재조합 단백질을 분주한 뒤 4 $^{\circ}$ C에서 하룻밤 코팅 후, 각 웰은 phosphate-buffered saline (PBS)와 0.05% Tween 20 (PBS-T) 용액을 이용하여 4회 세척하였다. 블로킹 (blocking)을 위해 5% skim milk를 첨가한 PBS-T 용액을 첨가하여 37 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 배양하였으며, PBS-T용액으로 4회 세척하였다. 세척 후 1:100으로 희석한 환자의 혈청을 각 웰에 첨가하여 37 $^{\circ}$ C에 2시간 동안 항원 단백질 (antigen protein)과 반응시켰다. 4회 세척 후, 희석된

horseradish peroxidase-conjugated goat anti-human IgG (Thermo Fisher Scientific®)를 2차 항체로 첨가하여 37°C에서 1시간 동안 배양하였고, 다시 4회 세척 후, TMB substrate solution 50  $\mu$ L를 각 웰 (well)에 첨가하고 실온 (20~25°C)에서 30분 동안 배양하였다. 그런 다음, 25  $\mu$ L의 1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>용액을 첨가하여 반응을 중단시켰고, 이어서, 450 nm (A<sub>450</sub>)에서 흡광도를 측정하였다.

#### 4. 바이러스 및 배양 (virus and cell culture)

본 연구를 위해 질병관리청으로부터 분양받은 SFTS 바이러스 균주 KADGH/2013/ Korea (GenBank accession no. KU507553)를 사용했다. Viral titer는 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응을 사용하여 10배 연속 희석 후 바이러스 RNA copy 수를 기준으로 결정하였다. 모든 감염 실험은 광주시 보건환경연구원 생물안전 3등급 실험실에서 진행하였다. 본 연구에 사용된 Vero E6 세포주는 한국세포주은행 (KCLB no. 21587)에서 구입하였고, 37°C, 5% CO<sub>2</sub> incubator에서 10% fetal bovine serum (FBS, Gibco)이 보충된 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM, Gibco, Thermo Fisher Scientific, USA)에서 유지하였다.

#### 5. 간접면역형광항체법 (indirect immunofluorescence antibody assay, IFA)

간접면역형광항체법을 수행하기 위해 SFTS 바이러스 항원 슬라이드를 제작하였다. 37°C 5% CO<sub>2</sub> incubator에서 하룻밤 배양한 confluent Vero E6 세포 (in T75 tissue culture flask)에 0.1 MOI (multiplicity of infection)의 SFTS 바이러스를 첨가하여 37°C 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 1시간 동안 반응 시킨 후 15 ml의 DMEM (5% FBS)를 첨가하여 5~7일 동안 배양하였다. 3~5일 후 Trypsin-EDTA로 감염된 cell을 떼어낸 후 50 ml의 DMEM (5% FBS)에 현탁시켰으며, 현탁액을 20  $\mu$ L (= 1x10<sup>4</sup> cells/20  $\mu$ L) 씩 취해 Teflon이 코팅된 슬라이드 웰 (slide well)에 spotting 하여 37°C 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 하룻밤 배양하였으며 -20 °C에서 냉장된

80% 아세톤이 담긴 slide jar에 넣어 10분간 고정 후 건조시켜 실험 전까지 -70°C에 보관하였다.

IFA를 수행하기 위해 -70°C에 보관 중인 SFTS 항원 슬라이드를 공기중에서 건조시킨 후 환자의 혈청을 1:16부터 2배 계단희석하고 37°C에서 30분간 항습상자에서 SFTS 바이러스 항원과 반응시켰다. 차가운 1x PBS로 2번, 차가운 멸균수 (distilled water)로 2번 각각 세척 후, 1:400 희석 한 2차 항체 (fluorescein isothiocyanate-conjugated anti-human IgG; MP Biomedicals, OH, USA)를 슬라이드 웰에 떨어뜨린 후 37°C 항습상자에서 30분간 반응시켰다. 차가운 1x PBS로 2번, 차가운 멸균수로 2번 각각 세척 후 마운팅 용액 (Mounting solution; Vector Laboratories)을 떨어뜨린 후 커버슬라이드를 올려 형광 현미경 (Olympus IX73, 배율: 400x)하에 연두색의 특이 형광을 관찰하였다. 양성 컷오프 (cutoff) 설정을 위해 건강인 15명의 혈청을 이용하여 IFA를 수행하였으며,  $\geq 1:32$ 의 IgG 항체 역가를 컷오프 값으로 설정하였다.

## 6. 사이토카인 (cytokine) 측정

리바비린, 면역글로불린, 혈장교환술, 스테로이드 각각의 치료에 따른 치료 전과 후의 환자의 중증도, 임상증상, 실험실 결과 비교 분석하기 위하여, 각 치료법 전과 치료 이후 Interleukin(IL)-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12 IL-13, GM-CSF, Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), Tumor Necrosis Factor (TNF)- $\alpha$ , Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)- $\beta$   $\beta$  등과 같은 사이토카인의 변화를 Bio-Plex Pro™ cytokine, chemokine, growth factor assay법으로 측정하였다.

## 7. 플라크 감소 중화항체 측정법 (plaque reduction neutralization test, PRNT)

환자의 혈청을 이용하여 SFTS 바이러스 증식을 50% 감소시키는 중화항체역가를 확인하는 plaque assay를 수행하였다. 2배 계단 희석한 환자 혈청 100  $\mu$ L를 SFTS 바이러스 분리주 KADGH/2013/Korea의 100 plaque-forming units과 혼합하고, 4°C에서 2시간 동안 배양했다. Vero E6 세포가 단층 배양된 24-well cell culture plate에 바이러스-환자 혈청 혼합물 (100  $\mu$ L)을 첨가하고 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 1시간 동안 반응 시켰다. 1시간 뒤 반응액을 제거하고 1x DPBS로 세척하였으며, 감염세포배지 (DMEM, 5% FBS, 1% methyl cellulose) 1 mL을 분주 후 37°C 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 10~14일 동안 배양하였다. 10~14일 후 acetone:methanol 용액 (1:1)을 이용하여 세포를 불활성화 및 고정화 시킨 후 1% crystal violet 용액으로 염색하여 plaque 형성을 육안으로 확인하고 SFTS 바이러스만을 감염시킨 대조군 웰의 plaque 수와 비교해 50% plaque 감소한 혈청 희석배수를 중화항체역가 (PRNT<sub>50</sub>)로 결정하였다.  $\geq 1:40$ 의 중화항체 역가를 컷오프 값으로 설정하였다.

#### 8. SFTS 각 특이치료법 전·후의 이차 감염 합병증 발생 유무 평가

국내 SFTS 임상 코호트를 이용하여 각각의 특이치료법 전과 후에 다른 바이러스, 세균, 곰팡이 등과 같은 병원체에 의한 이차 감염 발생 유무 확인 및 원인을 평가하였다.

### III. 결과

#### 1. SFTS 환자의 연도별 월별 발생(Incidence)과 사망률

2013~2020년 국내 20개의 연구기관에 내원한 총 274명의 SFTS 환자에서 월별 및 연도별 발생수를 보면 매년 발생건수가 증가하였고, 월별 발생 시기는 5월~10월에 집중적으로 발생하였다 (그림 2). 또한, 연령별 사망률을 비교하면 10대~30대까지는 사망자가 없었고, 50대 이후에는 연령이 증가할수록 치사율도 함께 증가하였으며, 80세 이상에서 43.2% 환자가 사망하였다(그림 3).

#### 2. SFTS 특이 치료법에 따른 치료 효과 평가

##### (1) SFTS환자의 30일 사망률과 관련된 위험인자

30일 사망률에 대한 사망 위험인자 평가를 위해 단변량 분석을 시행한 결과 연령, 기저질환의 존재, 기계호흡 적용, 부정맥 동반, 급성신손상 동반, 패혈증/패혈성 쇼크 (Sepsis/Septic shock) 상태, 총 입원일수, 내원 당시 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, 중환자실 (Intensive care unit, ICU) 입실여부, 의식변화, 초기 ALP 수치 상승, 7일 이내 조기 steroid 투여, 7일 이후 후기 steroid 투여 등이 통계적으로 유의하게 30일 사망률과 관련된 위험 인자로 확인되었고, 다변량 분석 결과, 나이, 기계호흡, 총 입원일수, 중환자실 (ICU) 입원, 의식변화, 초기 혈소판감소증, 조기 스테로이드 투여 (7일 이내)가 30일 사망률과 관련된 위험인자로 확인되었다 (표 1).

##### (2) SFTS viral copy수와 임상증상의 중증도, 치명률과 관계

총 274명의 SFTS 환자 중 생존자는 214명, 사망자는 60명이었으며, 이 중 생



존자 83명의 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응 (real-time RT-PCR) cyclic threshold (Ct) 값의 중간 값은 35.93이었으며, viral copy로 환산했을 때 2.35 log<sub>10</sub> genome copies/mL 였고, 사망자 23명의 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응 Ct 중간 값은 27.03이었으며, viral copy 수는 4.72 log<sub>10</sub> genome copies/mL이었다. 사망그룹과 생존그룹에서 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응 결과를 비교했을 때, 사망그룹에서 통계적으로 의미있게 Ct 값은 더 낮고 viral copy 수는 높은 것을 확인하였다 ( $P < 0.001$ , 그림 4, 표 2).

### (3) SFTS 생존자와 사망자 사이의 viral load와 내원 시 APACH II score 비교

증상발생 후 7일까지의 혈액을 수집한 SFTS 환자 57명 중, 사망그룹과 생존 그룹에서 SFTS virus의 S 분절을 타깃으로 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응 을 수행하고, 환자들의 내원 시 APACH II score를 비교하였다. 내원 시 APACH II score 중간 값은 생존그룹에서 10.0으로 낮았으나 사망그룹에서는 13.5로 통계 적으로 유의하게 높게 확인되었다 ( $P = 0.009$ ). 또한 SFTS viral load 중값 값은 생존그룹에서 3.08 log<sub>10</sub> genome copies/mL 로 낮게 나타났고, 사망그룹에서는 4.87 log<sub>10</sub> genome copies/mL 으로 통계적으로 유의하게 높게 확인되었다 ( $P < 0.001$ , 그림 5, 표 3).

### (4) SFTS 환자의 치료법에 따른 치료 효과 분석

SFTS의 특이 치료법에 따른 효과를 분석하기 위해 항바이러스제인 리바비린 , 면역글로불린, 혈장교환술, 스테로이드 투여 군에서 생존과 사망환자를 비교하였 다. 274명 중 45명 (16.4%)이 리바비린, 75명 (27.3%)은 면역글로불린, 45명 (16.4%)은 혈장교환술, 그리고 81명 (29.6%)에게는 스테로이드를 투여하였다.

#### 1) 리바비린 (ribavirin)

리바비린 투여군과 비투여군 사이에서 치료시점에 따른 SFTS 바이러스 농도를 비교한 결과 두 군 간에 SFTS 바이러스 농도 값은 통계적으로 유의하지 않았다 (그림 6). 추가로, 환자의 중증도의 따른 리바비린의 효과를 분석하기 위하여 APACHE II score 14 기준으로 중증도를 나눈 후 두 군간에 치료 시점에 따른 SFTS 바이러스 농도를 비교하였고, 그 결과, 중증도에 따른 SFTS 바이러스 농도 값 역시 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (그림 7).

## 2) 면역글로불린 (IVIg)

면역글로불린 투여 군과 비투여 군 사이에서 치료시점에 따른 SFTS 바이러스 농도를 비교하였다. 두 군 간에 SFTS viral load 값은 통계적으로 유의하지 않았고 (그림 8), 중증도의 따른 면역글로불린 치료의 효과를 분석하기 위하여 APACHE II score 14 기준으로 중증도를 나눈 후 두 군간의 치료시점에 따른 SFTS 바이러스 농도를 함께 평가한 결과 역시도 중증도에 따른 두 군간 SFTS 바이러스 농도가 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (그림 9).

면역글로불린 투여군과 비투여군 사이의 30일 생존일수를 비교 분석하였다. 성향 점수 매칭 (propensity score matching) 전에는 30일 생존일수 분석 결과 면역글로불린 치료 군의 생존일수는 21.98일, 면역글로불린을 투여하지 않은 군의 생존일수는 25.76일로 통계적으로 유의하였다 ( $P = 0.006$ ). 하지만, 성향 점수 매칭 이후, 30일 생존일수 분석 결과 면역글로불린 투여 군의 생존일수는 21.38일, 비투여 군의 생존일수는 23.58일로 통계적으로 유의하지 않은 소견을 보였다 ( $P = 0.348$ , 그림 10, 표 4).

면역글로불린 투여에 따른 사이토카인의 차이를 비교하기 위해 면역글로불린 투여 군과 비투여 군 사이 입원 일에 따른 사이토카인 변화를 비교하였다. 입원 초기인 0일-1일째 면역글로불린 치료 여부에 따른 사이토카인 수준의 차이는 없었고, 입원 2일-9일째 (H2-H9)에 IL-2, IL-10은 면역글로불린 투여 군에서 높

게 확인되었으며 ( $P = 0.035$ ,  $P = 0.033$ ), 반면 IL-4, IL-12, GM-CSF, PDGF- $\beta$ 는 비치료군에서 통계적으로 유의하게 높게 확인되었다 ( $P = 0.039$ ,  $P = 0.017$ ,  $P = 0.008$ ,  $P = 0.002$ , 그림 11).

### 3) 혈장교환술 (plasma exchange)

혈장교환술을 시행한 군과 시행하지 않은 군 사이에서 치료시점에 따른 SFTS 바이러스 농도를 비교하였다. 두 군 간에 SFTS 바이러스 농도 값은 입원 2일-9일에 채혈한 검체에서만 통계적으로 유의하였다 ( $P < 0.001$ , 그림 12). 중증도에 따른 혈장교환술의 효과를 분석하기 위하여 APACHE II score 14 기준으로 중증도를 나눈 후 두 군간에 SFTS 바이러스 농도를 비교한 결과, APACHE II score  $\leq 14$  인 경증 환자들에서, 입원 0-1일차, 입원 2-9일차에 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보였으나 ( $P = 0.04$ ,  $p = 0.003$ ), 중증 환자에서는 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 못했다 (그림 13).

혈장 교환술 시행 군과 시행하지 않은 군 사이에서 30일 생존일수를 비교 분석하였다. 성향 점수 매칭전에는 30일 생존일수 분석결과, 혈장교환술을 시행 군의 생존일수는 19.25일, 혈장교환술을 비시행 군의 생존일수는 25.91일로 통계적으로 유의한 차이를 보였지만, 성향 점수 매칭 이후, 30일 생존일수 분석 결과 혈장교환술 시행 군의 생존일수는 21.13일, 비시행 군의 생존일수는 21.17일로 통계적으로 유의하지 않았다 (그림 14, 표 5).

혈장 교환술 적용 여부에 따른 사이토카인 차이를 비교하기 위해 혈장교환술 시행 군과 비시행군 간에 입원 일에 따른 사이토카인 변화를 비교하였다. 입원 초기인 0일-1일째 IL-1 $\beta$ 은 혈장교환술 비적용 군에서 통계적으로 유의하게 높았다 ( $P = 0.029$ ). 또한, 입원 2일-9일째 IL-2, IL-6, IL10, TNF- $\alpha$ 은 혈장교환술 시행 군에서 통계적으로 유의미하게 높은 결과를 보였다 ( $P = 0.006$ ,  $P < 0.001$ ,  $P = 0.041$ ,  $P = 0.002$ , 그림 15).

#### 4) 스테로이드 (steroid)

Steroid 투여 군과 비투여 군 사이의 치료시점에 따른 SFTS 바이러스 농도를 비교한 결과, Steroid 사용 후 48시간 이후 시점에서 (H2-H9) SFTS 바이러스 농도값이 steroid 투여 군에서 비투여군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 ( $P = 0.022$ , 그림 16). 또한, 중증도의 따른 steroid 치료법의 효과를 분석하기 위하여 APACHE II score 14 기준으로 중증도를 나눈 후 두 군간에 치료시점에 따른 SFTS 바이러스 농도를 비교하였는데, APACHE II score  $\leq 14$  의 경증환자들에게서 입원 2일-9일에 Steroid 투여군에서 통계적으로 유의하게 높은 바이러스 농도를 보였지만 ( $P = 0.002$ ), 중증의 환자들에서는 두 군 사이에 viral load 의 통계적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았다 (그림 17).

Steroid 투여 군과 비투여 군 사이에서 30일 생존일수를 비교 분석하였다. 성향 점수 매칭 전에는 30일 생존일수 분석 결과 Steroid 투여 군 생존일수는 20.73 일, 스테로이드 비투여 군의 생존일수는 26.63일로 통계적으로 유의한 차이를 보였고 ( $P < 0.001$ ), 성향 점수 매칭 이후에도 역시, 30일 생존일수 분석 결과 Steroid 투여 군의 생존일수는 20.85일, 비투여 군의 생존일수는 24.50일로 통계적으로 유의한 차이를 확인하였다 ( $P = 0.032$ , 그림 18, 표 6).

추가적으로, APACHE II score 14점을 기준으로 중증도를 구분하여, Steroid 투여군과 비투여군의 30일 생존일수를 비교 분석한 결과, APACHE II score가 14 미만인 경증 환자들에게 있어서 스테로이드를 비투여 군의 생존일수는 28.76일, Steroid 투여 군은 24.07일로 통계적으로 유의하게 Steroid 투여 군에서 생존일수가 짧음을 확인하였고 ( $P = 0.001$ ), APACHE II score가 14 이상인 중증 환자에서는 두 군간에 의미있는 생존일수의 차이를 보이지 않았다 (표 7).

Steroid 치료에 따른 사이토카인 차이를 비교하기 위해 steroid 투여 군과 비투여 군 사이 입원 일에 따른 사이토카인 변화를 비교하였다. 입원 초기인 0일-1일째 IL-10, IL-13은 steroid 치료 군에서 통계적으로 유의미하게 높은 소견을 보였고 ( $P = 0.036$ ,  $P = 0.036$ ), 입원 2일-9일째 IL-2, IL-6, IL-10은 steroid

투여군에서 통계적으로 유의미하게 높은 수치를 보였고 ( $P = 0.009$ ,  $P = 0.002$ ,  $P = 0.004$ ), 특히, steroid 치료 군에서 입원 2일-9일째 (H2-H9) TNF- $\alpha$ 농도는 비투여 군과 비교하여 통계적으로 의미 있게 높은 수치를 보였다 ( $P = 0.006$ , 그림 19).

### 3. SFTS 치료법에 따른 바이러스 중화항체 평가

SFTS 환자들을 리바비린, 면역글로불린, 혈장교환술, 스테로이드와 면역글로불린의 병합치료, 그리고 특이치료를 받지 않은 그룹으로 나누어 증상발생 주수별로 50% plaque reduction neutralization test (PRNT<sub>50</sub>; 50% 플라크 감소 중화항체 검사법)를 통해 중화항체 양성률(%)을 측정하였다. 증상발생 1주에 면역글로불린 치료를 받은 군은 PRNT<sub>50</sub> 양성률이 7.1%로 확인되었고, 2주에 43.7%, 3주 88.9%, 4주 83.3% 였다. 스테로이드와 면역글로불린 병합치료를 받은 군은 증상발생 1주째 11.8%, 2주에 43.7%, 3주 80%, 4주 100% 였고, 혈장교환술을 시행한 군은 증상발생 1주째 무반응이었고, 2주째에 33.3%, 3주 이후에 100% 양성 소견을 확인하였다. 특이치료를 받지 않은 환자군의 경우 증상발생 1주째 무반응이었고, 2주째에 25%, 3주째에 70%, 4주째에 50% 양성 소견을 보였다 (그림 20, 표 8). 추가로, 증상발생 주수에 따라 특이치료를 받지 않은 군과 각 특이치료를 받은 군간에 통계적 차이를 비교한 결과, 증상발생 1주에 면역글로불린 투여군과 특이치료를 받지 않은 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 있었던 ( $P = 0.02$ ) 반면, 특이치료를 받지 않은 군과 스테로이드와 면역글로불린 병합치료 군 또는 리바비린 투여 군 간에는 통계적 차이는 없는 것으로 확인되었다. 이에, 면역글로불린 투여 군과 비투여 군으로 나누어 증상발생 주수별로 중화항체 양성률 (%)을 비교한 결과, 증상발생 1주에 면역글로불린 투여 군은 PRNT<sub>50</sub> 양성률이 10%로 확인되었고, 2주에 43.7%, 3주 85.7%, 4주 87.5% 였고, 면역글로불린을 투여받지 않은 군에서는 증상발생 1주째에는 무반응이었고, 2주에 29.2%, 3주 75%, 4주 85.7% 양성소견을 보이면서, 면역글로불린 투여

군과 비투여 군 간의 중화항체 양성률은 통계적으로 유의미한 차이가 없었다 (그림 21, 표 9).

#### 4. SFTS 치료 이후 이차 감염 발생 유무 및 원인규명

##### (1) 리바비린 (ribavirin)

리바비린 투여 군과 비투여 군에서 이차감염의 발생 빈도를 비교한 결과, 리바비린을 투여받지 않은 222명 중 이차 감염을 보인 환자는 18명 (8.1%) 이었고, 그 중 세균감염 8명 (44.4%), 바이러스감염 2명 (11.1%), 진균감염 2명 (11.1%)이 확인되었다. 리바비린 비투여 군 52명 중에서는 6명 (11.5%)이 이차 감염 소견이 확인되었고, 이 중 세균감염이 3명 (50%), 진균감염 1명 (16.7%) 순이었고 리바비린 투여 군과 비투여 군 간 이차감염 발생률은 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다 (표 10).

##### (2) 면역글로불린 (IVIg)

면역글로불린 투여 군과 비투여 군 간의 이차감염의 발생빈도를 비교한 결과, 면역글로불린 투여를 받지 않은 199명 중 이차 감염을 보인 환자는 16명 (8%) 이었고, 그 중 세균감염 7명 (43.75%), 바이러스감염 1명 (6.25%), 진균감염 2명 (12.5%)이 확인되었다. 면역글로불린 (IVIg)을 투여받은 75명 중에서는 8명 (10.7%)이 이차감염 소견이 확인되었고, 이 중 세균감염이 4명 (50%), 진균감염 1명 (12.5%) 순이었고 면역글로불린 투여 군과 비투여 군 간 이차감염 발생률은 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다 (표 11).

##### (3) 혈장교환술 (plasma exchange)

혈장교환술 적용 군과 비적용 군 간의 이차감염의 발생빈도를 비교한 결과, 비적용군 229명 중 이차 감염을 보인 환자는 20명 (8.6%) 이었고, 그 중 세균감염 9명 (45%), 바이러스감염 2명 (10%), 진균감염 2명 (10%)이 확인되었으며, 혈장교환술 (PE) 치료를 받은 45명 중에서는 4명 (8.9%)이 이차감염 소견이 확인되었고, 이 중 세균감염이 2명 (50%), 진균감염 1명 (25%) 순이었고 두 군 간 이차감염 발생률은 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다 (표 12).

#### (4) 스테로이드 (steroid)

스테로이드 투여 군과 비투여 군 간 이차감염의 발생빈도를 비교하였고, 스테로이드 비투여 군 193명 중 이차 감염을 보인 환자는 12명 (6.2%), 스테로이드 투여 군 81명 중에서 12명 (14.8%)이었으며, 두 군 간의 이차감염 발생률은 통계적으로 의미 있게 스테로이드 투여 군에서 이차감염 발생률이 높다는 것을 확인하였다. 스테로이드 비투여 군 중에서는 세균감염 5명 (41.7%), 바이러스감염 2명 (16.7%), 진균 감염 1명 (8.3%)이 확인되었고, 스테로이드 치료를 받은 환자들 중에서는 세균감염이 6명 (50%), 진균 감염 2명 (16.7%) 순이었다 (표 13).

#### IV. 고찰

본 연구는 국내 20개의 다기관 코호트에서 2013년부터 2020년까지 수집된 274 명의 SFTS 환자를 대상으로 수행하였다. 지금까지 알려진 SFTS에 대한 특이치료제들의 임상적 효과를 평가하기 위한 전향적 무작위 연구는 이루어지지 않았고, 이러한 상황에서 본 연구는 각각의 특이치료제들의 효과를 전향적으로 평가하여 과학적 근거를 제시할 수 있는 의미 있는 연구이다.

SFTS 환자의 중증도 및 사망에 영향을 미치는 요인을 분석한 결과 생존그룹과 사망그룹간의 바이러스 농도는 사망그룹에서 통계적으로 유의하게 높게 나타났고, APACH II score 또한 유의하게 높아, 바이러스 농도가 SFTS의 중증도 및 사망에 의미 있는 영향을 끼친다는 점을 확인하였다. 또한, SFTS 환자에게 각각의 특이 치료법 (리바비린, 혈장교환술, 면역글로불린, 스테로이드) 적용에 따른 바이러스 농도 변화를 확인해 본 결과, 각 치료법을 시행하거나 시행하지 않은 환자군 간의 바이러스 농도의 감소는 관찰되지 않아 리바비린, 혈장교환술, 면역글로불린, 스테로이드 모두 바이러스 농도의 감소는 기대하기 어렵고, 오히려 스테로이드를 투여한 경우에는 바이러스 농도가 오히려 상승함을 확인하였다. Shimojima 등에 보고에 따르면, 리바비린의 경우 in vitro 실험에서 SFTS 바이러스가 감염되기 전 리바비린을 처리한 후 SFTS 바이러스를 감염시켜 보면, 리바비린 약제 농도에 의존적으로 SFTS 바이러스를 감소시키는 결과를 보여주었지만, SFTS 바이러스에 감염된 이후에 리바비린을 처리하면 이러한 바이러스 감소 효과는 보이지 않았다 [44]. 이러한 결과는 리바비린의 경우 SFTS를 예방하는 목적에서 사용 될 수는 있겠으나, 본 연구결과와 마찬가지로 SFTS 감염 후 리바비린의 바이러스 감소 효과를 기대하기는 어렵다고 판단된다. 또한, Li 등은 SFTS로 진단된 2096명의 환자를 대상으로 전향적 관찰 연구를 수행하여,  $10^6$  copies/mL 미만의 낮은 바이러스 농도를 가진 환자에게 리바비린을 투여하였을 때 치명률이 6.25% 에서 1.16% 로 감소하지만,  $10^6$  copies/mL 이상의 높은 바이러스 농도를 가진 환자에게서는 동일한 효과가 관찰되지 않음을 확인하고, 가



능한 한 빨리 리바비린을 투여해야 한다고 제안했다 [34]. 다른 연구에서는 리바비린 투여 군과 비투여 군 사이의 치사율에 차이가 없었고, 리바비린은 질병의 중증도에 관계없이 바이러스 부하 감소 및 혈소판 감소증의 회복 측면에서 유의미한 효과를 나타내지 않았다 [40,44,45]. 이러한 기존 연구 결과들 및 본 연구 결과를 종합해 볼 때 리바비린의 경우 바이러스 농도의 감소 목적의 치료제로 고려하기에는 무리가 있다고 판단한다. 2019년 유 등에 의한 보고에 따르면 혈장교환술을 받은 14명의 환자에게 치료 전후 바이러스 농도를 비교해 본 결과, 혈장교환술 시행 후 바이러스 농도는 감소하였으며, 이 중 13명은 후유증 없이 빠르게 회복되는 결과를 보였다 [46]. 하지만 본 연구에서는 혈장교환술을 시행한 군과, 시행되지 않은 환자들의 바이러스 농도를 확인한 결과 혈장교환술에 따른 의미있는 바이러스 농도의 감소 효과는 확인되지 않았다.

중증 SFTS는 급속한 임상적 악화를 유발하고, 중증 SFTS 환자는 다기관 부전, 심한 출혈 및 패혈성 쇼크로 사망하게 된다. 이러한 병태생리 과정의 핵심은 사이토카인 폭풍 (cytokine storm) 이다. SFTS 환자에서 IL-1 $\beta$ , IL-8, macrophage inflammatory protein 1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ 와 같은 사이토카인들은 질병의 진행과 중증에 관련된 것으로 알려져 있고, 이러한 중증 SFTS의 발병기전을 고려할 때 임상적들은 중증 SFTS 환자의 사이토카인들을 제거하거나, 억제하기 위한 방안들을 고려할 수 있다. 실제로 IL-1, IL-8, macrophage inflammatory protein 1 (MIP-1), 및 IFN- $\gamma$  와 같은 사이토카인들은 SFTS의 중증도에 관여하는 것으로 알려져 있다 [47-49]. 따라서 사이토카인의 제거를 위해 이론적으로 혈장교환술을 시도해 볼 수 있다. 실제로, Yoo 등은 2013년 5월부터 2015년 7월까지 SFTS로 진단된 27명의 환자 중 혈장 교환만 받은 환자는 14명이 혈장 교환을 받지 않은 환자 9명에 비해 임상 증상 및 검사 소견이 호전되었다고 보고하였다 [46]. 이와 유사하게, Oh 등 역시 2013년 5월부터 2015년 8월까지 국내 9개 병원에서 치료를 받은 SFTS 환자 53명 중 증상 발현 후 7일 이내에 혈장 교환을 받은 그룹이 그렇지 않은 그룹보다 생존 기간이 더 길었음을 보고하였다 [50]. 하지만, 본 연구 결과에서는 혈장교환술 적용 후 의미 있는 사이토

카인의 감소를 관찰할 수 없었고, 오히려 혈장 교환술을 시행한 군에서 치료 후 IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ 과 같은 사이토카인들의 농도는 오히려 증가하는 것을 확인하였고, 이렇듯 지금까지 혈장교환술의 효과를 보고한 연구들마다 치료 효과가 일정하지 않기 때문에 혈장교환술을 SFTS의 표준 치료 전략으로 확립하는 것은 무리가 따르고, 혈장교환술을 확립된 치료 전략으로 인정하기 위해서는 향후 무작위 대조 연구가 필요하다.

반면, 보체 활성화 (complement activation), 바이러스 중화 (virus neutralization), 항체 의존성 세포 독성 (antibody-dependent cellular cytotoxicity) 및 옵소닌화 (opsonization)를 유발하여 다양한 바이러스 질환 치료에 중요한 역할을 기대하는 약제인 면역글로불린의 경우, SFTS 환자의 사이토카인 폭풍을 효과적으로 억제하는 데 도움이 되는 것으로 기대되는 약제였다. 실제로, 김 등 및 Denic 등은 중증 SFTS 환자에서 면역글로불린과 다른 약물의 병용 치료를 통해 긍정적인 치료 효과를 보인 사례 보고를 하였다 [41,48]. 실제로, 본 연구에서도 면역글로불린을 투여한 군에서 IL-4, PDGF-bb와 같은 사이토카인들을 의미있는 감소를 확인할 수 있었고, 스테로이드나 혈장 교환술을 시행한 군에서와 같이 중증 SFTS로 진행하는 주요 원인 사이토카인인 TNF- $\alpha$ 의 상승은 관찰되지 않았다. 이렇듯 면역글로불린을 SFTS의 효과적인 치료제로 선택할 수 있겠다고 판단되며, 면역글로불린이 항원전달세포 (antigen presenting cell)에 의해 바이러스 섭취를 증가시킴으로서 B cell에 의한 중화항체 형성을 증가시킬 수 있을 것으로 기대하였으나 [51,52], 이번 연구에서는 투여 군에 따른 중화항체 형성에서는 통계적인 차이를 보이지 않았다. 면역 체계를 억제하기 위한 또 다른 치료 옵션으로 스테로이드를 고려할 수도 있다. 김 등은 국내에서 스테로이드와 면역글로불린의 병용요법으로 SFTS 치료에 성공한 사례 보고한 바 있다 [41]. Nakamura 등은 일본에서 뇌병증과 결합된 SFTS 환자 3명을 통해 스테로이드의 효과를 보고하였다 [53]. 하지만, 이들은 모두 사례 보고이다. Hiraki 등은 일본에서 SFTS로 사망하고 스테로이드로 치료받은 2명의 환자를 부검한 결과 두 환자의 폐에서 현저한 진균 감염의 증거를 밝혀냈

고 [54], Kato 등은 SFTS 환자의 약 10% 에서 침습성 아스페르길루스증 (invasive aspergillosis) 및 구강 칸디다증 (oral candidiasis)과 같은 진균 감염을 확인하였고, 이렇게 입증된 진균 감염 사례 중 80% 가 스테로이드를 사용하였던 환자임을 보고하였다 [33]. 본 연구에서도, 스테로이드의 사이토카인 억제를 통해서 치료 효과를 예상해 보았지만, 스테로이드 투여 군에서 cytokine들의 의미 있는 감소를 관찰할 수 없었고, 오히려 치료 후 TNF- $\alpha$  농도가 증가하였으며, 이와 더불어 스테로이드 치료 후 다른 특이치료를 적용한 환자들과 비교하여 스테로이드 투여 군에서 2차 감염발생이 통계적으로 의미 있게 증가함을 확인하여 SFTS의 치료에 있어서 추천하기 어렵다고 판단하였다. 정 등의 보고 역시 SFTS 환자에서 스테로이드 요법의 효과를 성향 점수 매칭 (propensity score matching) 후 APACHE II 점수가 14점 미만인 경증 SFTS 환자들 중에 스테로이드 투여 군과 비투여 군 간의 평균 30일 생존에 유의한 차이가 있었고, 스테로이드 치료를 받은 환자는 스테로이드 치료를 받지 않은 환자에 비해 30일 사망률이 3.45배 높음을 보고하였다 [55]. 이러한 결과들을 고려하여 스테로이드는 APACHE II 점수가 14점 미만인 경증의 SFTS 환자에 적용하면 합병증의 발생을 증가시키므로 주의하여 사용해야 한다.

SFTS 환자의 면역글로불린, 스테로이드 및 면역글로불린 병용투여, 리바비린, 혈장교환술 그리고 특이치료 없는 그룹으로 나누어 증상발생 주수별 중화항체 값의 변화를 확인한 결과, 모든 치료 그룹에서 중화항체는 증상발생 1주째 거의 음성이었고, 2주 이후부터 상승하는 경향을 보였으나, 각 치료 그룹에서 3주째 중화항체의 중간값을 비교할 때 통계적인 차이는 없었다. 증상발생 주수별 중화항체 역가는 면역글로불린, 스테로이드와 면역글로불린의 병용투여, 혈장교환술 시행 군에서 통계적으로 유의미한 것을 확인하였으나, 이 역시도 각 치료 군별 각 주수에 따른 중화항체 역가는 통계적인 차이가 없었다. 현재까지 SFTS 환자를 대상으로 치료법에 따른 중화항체 특성에 관련한 보고는 없으며, 본 연구를 통해 수행한 SFTS 환자의 리바비린, 면역글로불린, 혈장교환술, 스테로이드 그리고 특이치료를 받지 않은 군에서 증상발생 주수별 중화항체 변화 분석은 추후

연구를 위한 중요한 자료가 될 것이고, 통계적으로 유의미한 결과를 얻기 위해 각 치료법에 따른 SFTS 환자에 대한 전향적 무작위 대조 연구가 추가로 필요할 것이라 사료된다.

2020년 Bae 등이 보고한 연구에서 45명의 SFTS환자 중 16명(36%)이 중환자실에 입원하였고, 이 중 9명(56%)의 환자에서 중앙값 8일 이내에 침습성 폐 아스페르길루스증이 확인되었으며, 사망률은 침습성 폐 아스페르길루스증이 확인된 그룹에서 더 높다는 것을 확인하였다 [38]. 현재까지 SFTS 환자들을 대상으로 세균, 진균 등 다른 병원체의 이차감염에 대한 보고는 거의 없고, 이에 본 연구에서 확인한 스테로이드 치료 군에서만 이차감염이 의미있게 높아진다는 결과는 추후 SFTS 환자에게서 발생하는 이차감염에 대한 최적의 치료법 선정, 사망률의 감소에 기여할 수 있을 것으로 기대한다.

## V. 결론

SFTS는 해마다 (특히, 동아시아에서) 사례 보고가 증가하고 있는 SFTS 바이러스에 의한 진드기 매개 감염병이며, 빠르게 진행되어 다발성 장기 부전, 출혈 및 사망으로 이어질 수 있는 심각한 공중 보건 문제이다. 몇 가지 치료 전략이 높은 사망률과 관련된 중증 SFTS 환자에게 적용되었지만 효과적인 치료 전략은 아직 확립되지 않았고, SFTS 환자의 대부분은 보존적 치료만을 받고 있는 현실이다. SFTS 환자의 입원 당시 SFTS를 신속하게 의심하고 진단하여 구체적인 치료 전략을 세우는 것은 환자의 생존을 위해 무엇보다 중요하다. 따라서, SFTS 환자의 사망률을 줄일 수 있는 최적의 치료방법을 찾고, 효과적인 예방 조치를 수립하기 위해 이 연구 결과들을 기반으로 향후 대규모 무작위 대조 연구를 포함한 더 많은 연구들이 필요하다.

표 1. SFTS 환자의 30일 사망과 연관된 위험인자

Variables	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	<i>P</i> value	Adj HR	95% CI	<i>P</i> value
Age	1.07	(1.04– 1.10)	< 0.001	1.08	(1.02– 1.14)	0.008
Presence of Comorbidity	2.42	(1.28– 4.58)	0.007	0.84	(0.26– 2.70)	0.773
Mechanical ventilation	9.14	(5.29– 15.80)	< 0.001	7.17	(2.51– 20.50)	< 0.001
Arrhythmia	4.88	(2.39– 9.98)	< 0.001	0.96	(0.96– 0.22)	0.956
Acute kidney injury	4.86	(2.76– 8.54)	< 0.001	2.58	(0.57– 11.68)	0.218
Septic shock/sepsis	8.29	(4.73– 14.52)	< 0.001	3.59	(0.89– 14.41)	0.072
Total duration of hospitalization	0.91	(0.86– 0.96)	0.001	0.80	(0.71– 0.90)	< 0.001
Initial APACHE II( ≤14)	3.98	(2.23– 7.13)	< 0.001	1.59	(0.50– 5.05)	0.431
ICU admission	15.71	(7.12– 34.70)	< 0.001	3.47	(0.73– 16.54)	0.118
Altered mentation	2.74	(1.53– 4.92)	0.001	2.03	(0.72– 5.71)	0.178
Initial thrombocytopenia	0.65	(0.36– 1.16)	0.141	0.06	(0.01– 0.33)	0.002
Initial elevated ALP	3.75	(1.58– 4.80)	< 0.001	2.28	(0.68– 7.70)	0.185
Early Steroid (≤7days)	3.40	(1.98– 5.83)	< 0.001	6.64	(1.48– 29.79)	0.013
Late Steroid (>7days)	3.84	(1.15– 12.81)	0.028	NA	NA	NA

\* ALP ; alkaline phosphatase, HR ; hazard ratio, NA ; Not available

표 2. SFTS환자의 생존그룹과 사망그룹 사이 Ct 값과 바이러스 농도 비교 분석

Variables	생존군 (n=83)	사망군 (n=23)	<i>t</i>	<i>P</i> value
Ct value	35.93	27.03	7.959	< 0.001
(median, IQR)	(32.29 - 38.33)	(23.63 - 30.65)		
바이러스 농도, log <sub>10</sub>	2.35	4.72	-7.959	< 0.001
(median, IQR)	(1.67 - 3.30)	(3.74 - 5.76)		

표 3. SFTS 환자의 바이러스 농도와 내원 시 APACH II score 비교 분석

증상발생일로부터 7일까지	생존군(n=43)	사망군 (n=14)	<i>P</i> value
initial APACHE II score(median, IQR)	10.0 (8.5-13.0)	13.50 (10.0-16.8)	0.046
SFTS Q-PCR copy log <sub>10</sub> (median, IQR)	3.08 (2.55-3.86)	4.87 (4.26-5.79)	< 0.001



표 4. 면역글로불린 투여 군과 비투여 군 사이 30일 생존일수 비교 분석

		면역글로불린 비투여 군	면역글로불린 투여 군	<i>P</i> value
30-days Survival time (mean, 95% CI)	Unmatched	25.76 (24.39–27.13)	21.98 (19.21–24.75)	<i>0.006</i>
	Matched	23.58 (20.42–26.74)	21.38 (18.16–24.61)	<i>0.348</i>

표 5. 혈장교환술 시행 군과 비시행 군 사이 30일 생존일수 비교 분석

		혈장교환술 비시행 군		혈장교환술 시행 군		<i>P</i> value
30-days	Unmatched	25.91	(24.63–27.20)	19.25	(15.81–22.69)	
Survival time (mean, 95% CI)	Matched	21.17	(16.90–25.44)	21.13	(17.59–24.67)	<i>0.888</i>

표 6. 스테로이드 투여군과 비투여군 사이 30일 생존일수 비교 분석

		스테로이드 비투여 군	스테로이드 투여 군	<i>P</i> value
30-days Survival time (mean, 95% CI)	Unmatched	26.63 (25.34–27.92)	20.73 (18.13–23.33)	< 0.001
	Matched	24.50 (22.02–26.99)	20.85 (18.15–23.55)	0.032

표 7. 중증도에 따른 스테로이드 투여 군과 비투여 군 사이 30일 생존일수 비교 분석

중증도에 따른 스테로이드 투여 군/비투여 군		n	30-days Survival time mean	( 95% CI )	P value
Total		194	24.71	(23.22-26.19)	< 0.001
APACHE II score <14					0.001
Non-Steroid group		84	28.76	(27.43-30.09)	
Steroid group		45	24.07	(20.89-27.25)	
APACHE II score ≥ 14					0.229
Non-Steroid group		36	21.62	(17.49-25.74)	
Steroid group		29	18.15	(13.47-22.82)	

표 8. SFTS 치료법에 따른 증상발생 주수별 SFTS 바이러스 중화 항체가

	PRNT <sub>50</sub> (median, Log <sub>10</sub> )						<i>p</i> value
	면역 글로불린	스테로이드 + 면역글로불린	스테로이드	리바비린	혈장 교환술	비치료	
1주	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	<i>0.808</i>
2주	0.00	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00	<i>0.879</i>
3주	2.29	3.14	NA	2.58	1.97	2.78	<i>0.416</i>
4주	3.15	4.04	NA	3.68	3.98	1.87	<i>0.919</i>
<i>p</i> value	<i>&lt; 0.001</i>	<i>0.009</i>	<i>0.121</i>	<i>0.458</i>	<i>0.022</i>	<i>0.011</i>	

\* NA ; Not available

표 9. SFTS 환자의 증상발생 주수별 중화항체가 및 중화항체 양성을 변화

	PRNT <sub>50</sub> positivity (%)				<i>P</i> value
	1주, N(%)	2주, N(%)	3주, N(%)	4주, N(%)	
면역글로불린	1/14 (7.1)	7/16 (43.7)	8/9 (88.9)	5/6 (83.3)	< 0.001
스테로이드 + 면역글로불린	2/17 (11.8)	7/16 (43.7)	4/5 (80)	2/2 (100)	0.005
리바비린	0/1 (0)	1/4 (25)	2/3 (66.7)	3/3 (100)	0.077
혈장교환술	0/4 (0)	2/6 (33.3)	3/3 (100)	2/2 (100)	0.004
보존적 치료	0/9 (0)	3/12 (25)	7/10 (70)	1/2 (50)	0.004
<i>p</i> value	.619	.792	.608	.484	

표 10. 리바비린 투여 군과 비투여 군 간 이차감염 발생빈도

	리바비린		리바비린		<i>P value</i>
	비투여 군 (n=222)		투여 군 (n=52)		
	n	%	n	%	
Secondary infection	18	8.1%	6	11.5%	0.450
Bacterial	8	3.6%	3	5.8%	0.599
Viral	2	0.9%	0	0%	0.792
Fungal	2	0.9%	1	1.9%	0.736
Pathogen unknown	6	2.7%	2	3.8%	0.778

표 11. 면역글로불린 투여 군과 비투여 군 간 이차감염 발생빈도

	면역글로불린		면역글로불린		<i>P value</i>
	비투여 군 (n=199)		투여군 (n=75)		
	n	%	n	%	
Secondary infection	16	8.0%	8	10.7%	<i>0.470</i>
Bacterial	7	3.5%	4	5.3%	<i>0.479</i>
Viral	1	0.5%	1	1.3%	<i>0.464</i>
Fungal	2	1.0%	1	1.3%	<i>0.806</i>
Pathogen unknown	6	3.0%	2	2.7%	<i>0.893</i>



표 12. 혈장교환술 시행 군과 비시행 군 간 이차감염 발생빈도

	혈장교환술		혈장교환술		<i>P value</i>
	비시행 군 (n=229)		시행 군 (n=45)		
	n	%	n	%	
Secondary infection	20	8.6%	4	8.9%	<i>0.953</i>
Bacterial	9	3.9%	2	4.4%	<i>0.859</i>
Viral	2	0.9%	0	0%	<i>0.532</i>
Fungal	2	0.9%	1	2.2%	<i>0.420</i>
Pathogen unknown	7	3.1%	1	2.2%	<i>0.771</i>

표 13. 스테로이드 투여 군과 비투여 군 간 이차감염 발생빈도

	스테로이드		스테로이드		<i>P value</i>
	비투여 군 (n=193)		투여 군 (n=81)		
	n	%	n	%	
Secondary infection	12	6.2%	12	14.8%	<i>0.019</i>
Bacterial	5	2.6%	6	7.4%	<i>0.061</i>
Viral	2	1.0%	0	0%	<i>0.362</i>
Fungal	1	0.5%	2	2.5%	<i>0.152</i>
Pathogen unknown	4	2.1%	4	4.9%	<i>0.19</i>

그림 1. SFTS 환자수와 사망자 수, 2013년-2020년

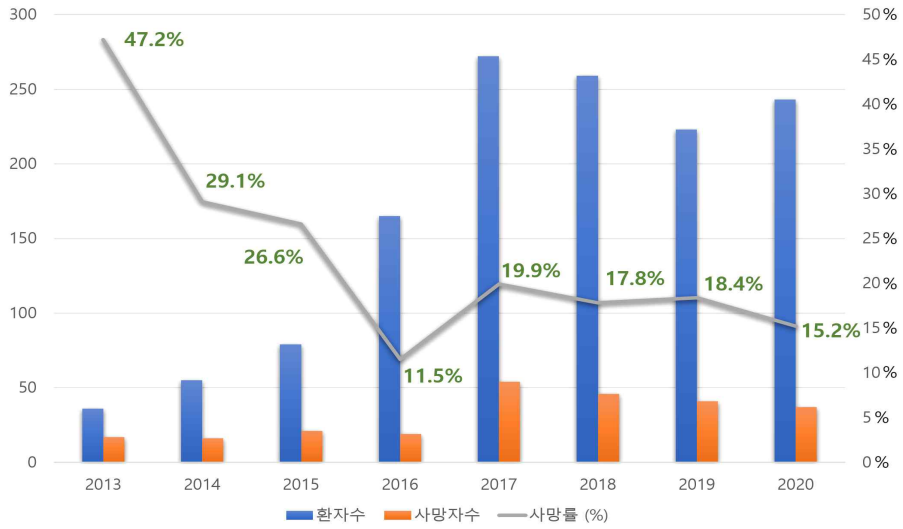


그림 2. SFTS 환자의 월별 발생률

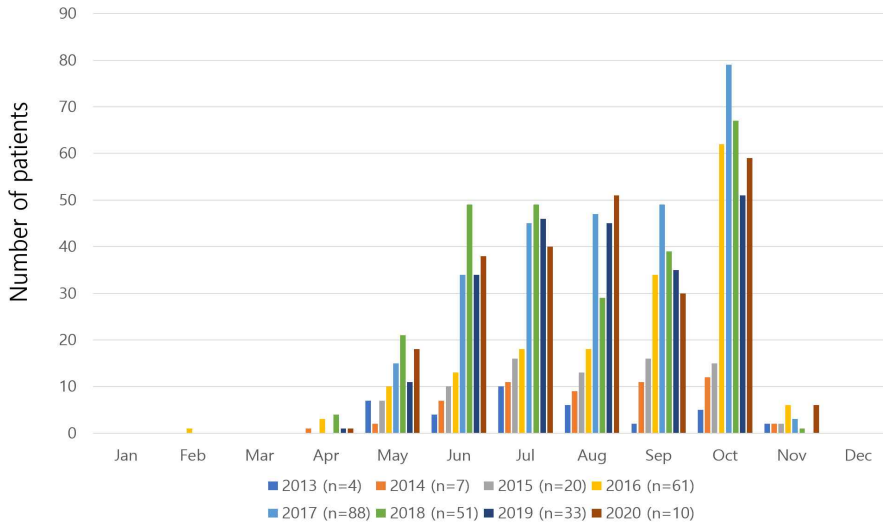


그림 3. SFTS 환자의 연령 및 성별 사망률

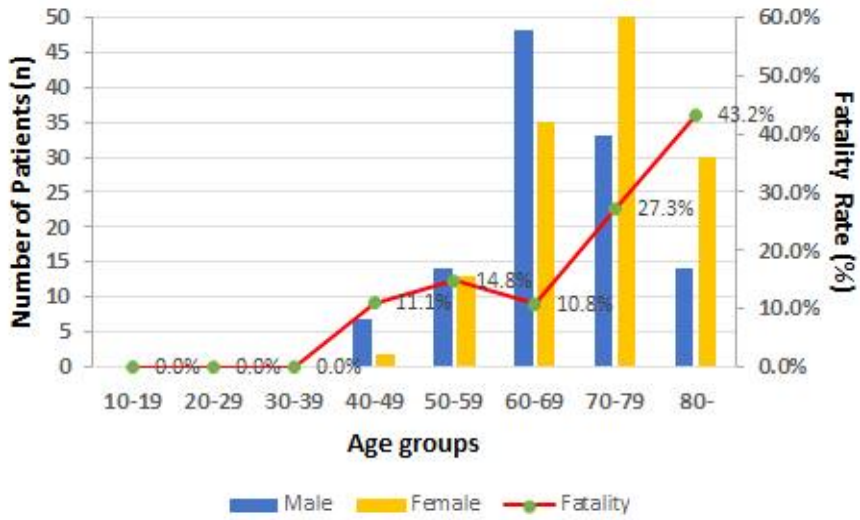


그림 4. SFTS환자의 생존그룹과 사망그룹 사이 Ct 값과 바이러스 농도 비교 분석

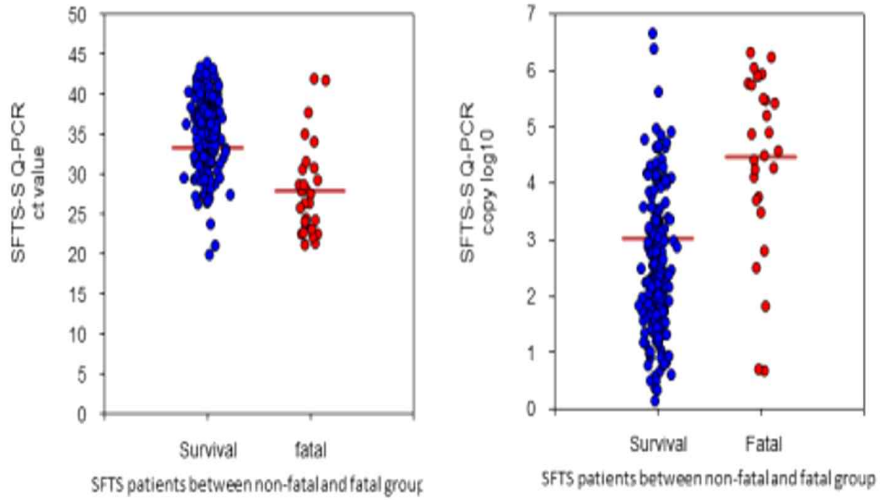


그림 5. SFTS 환자의 바이러스 농도와 내원 시 APACH II score 비교 분석

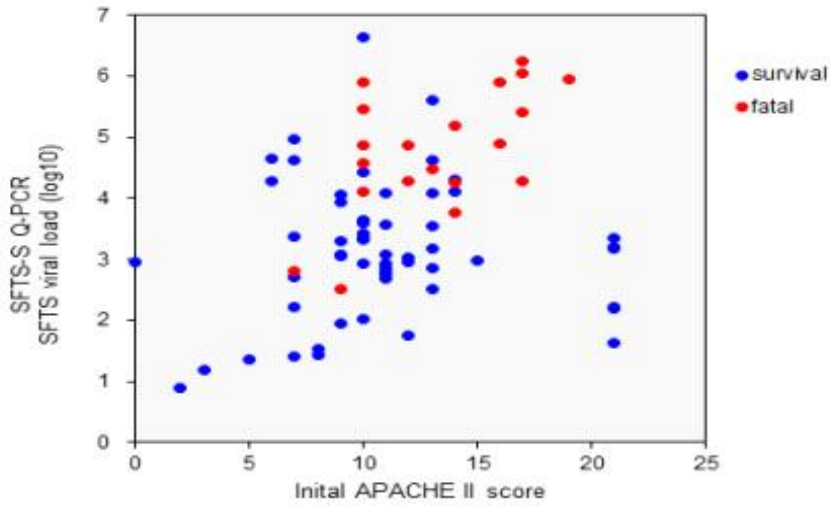


그림 6. 리바비린 투여에 따른 SFTS 바이러스 농도 변화

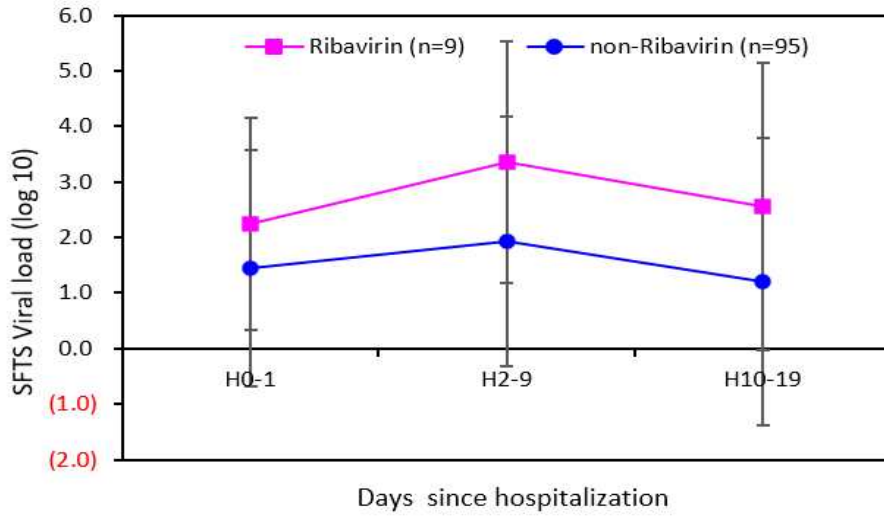
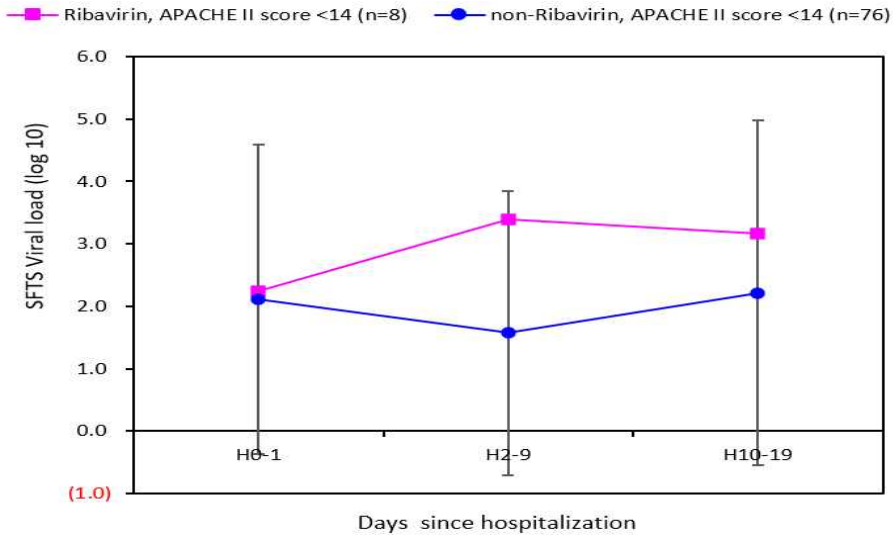




그림 7. 리바비린 투여 및 APACHE II score에 따른 SFTS 바이러스 농도 변화

(a) APACHE II score ( $\leq 14$ )



(b) APACHE II score ( $> 14$ )

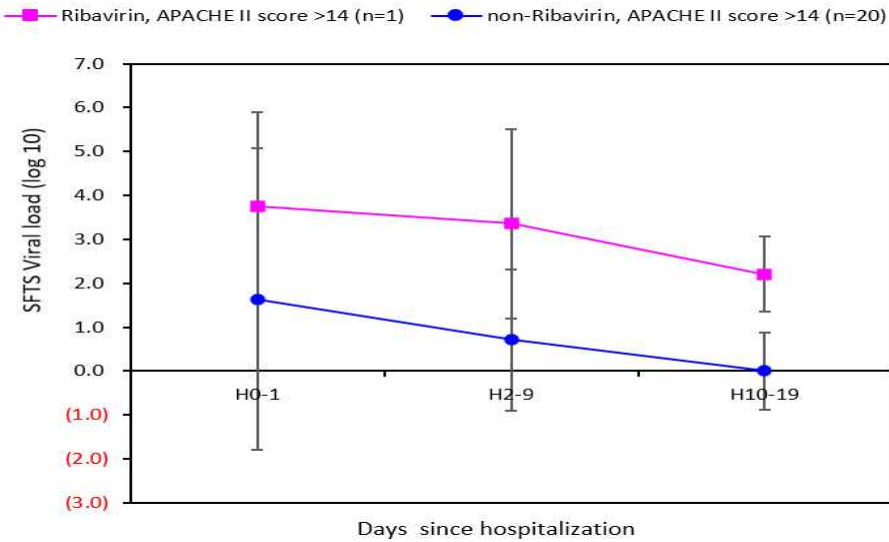


그림 8. 면역글로불린 투여에 따른 SFTS 바이러스 농도 변화

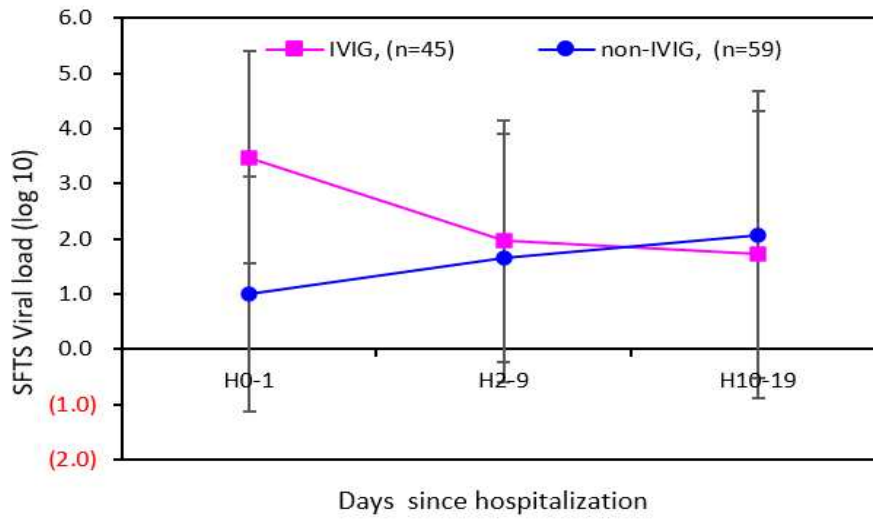
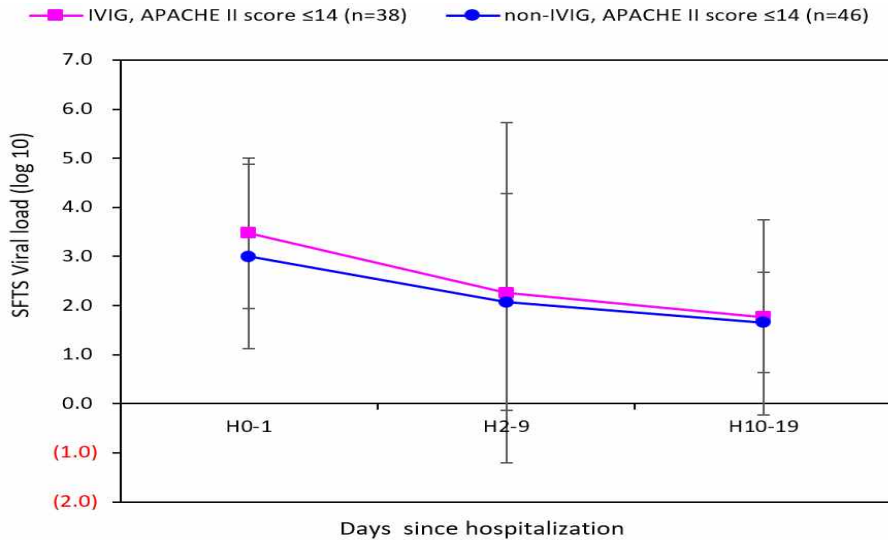


그림 9. 면역글로블린 투여 및 APACHE II score에 따른 SFTS 바이러스 농도 변화

(a) APACHE II score ( $\leq 14$ )



(b) APACHE II score ( $> 14$ )

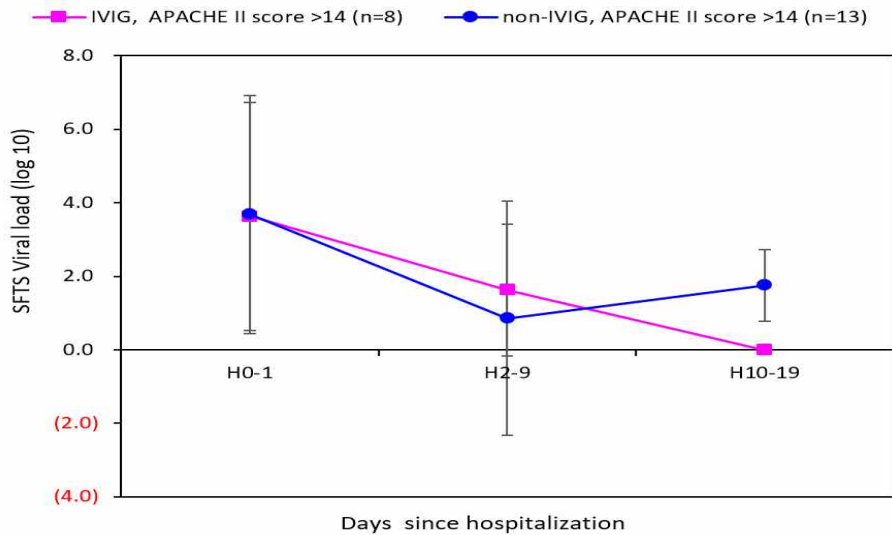


그림 10. 면역글로불린 투여 군과 비투여 군 사이의 30일 생존일수 비교 분석

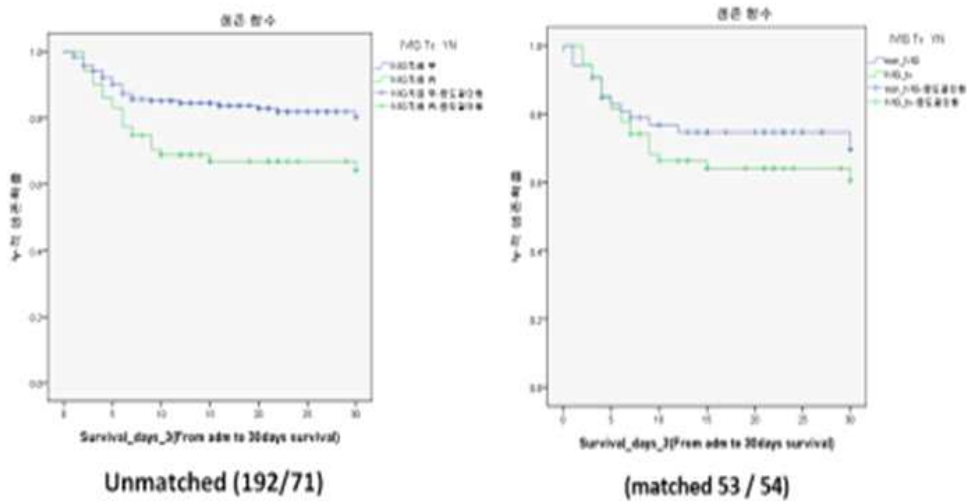


그림 11. 면역글로불린 투여 여부 및 입원일에 따른 사이토카인 분석

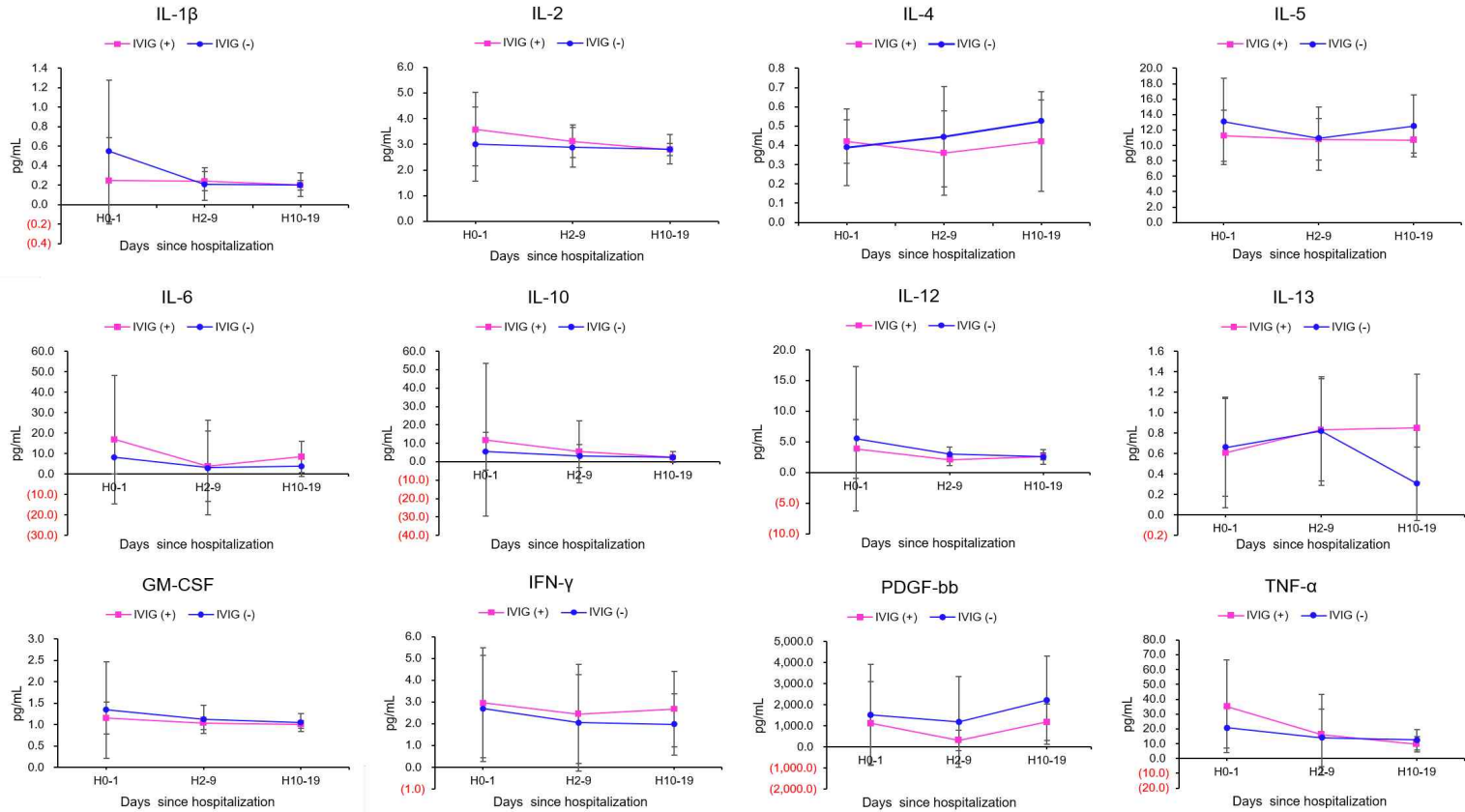


그림 12. 혈장교환술 시행에 따른 SFTS 바이러스 농도 변화

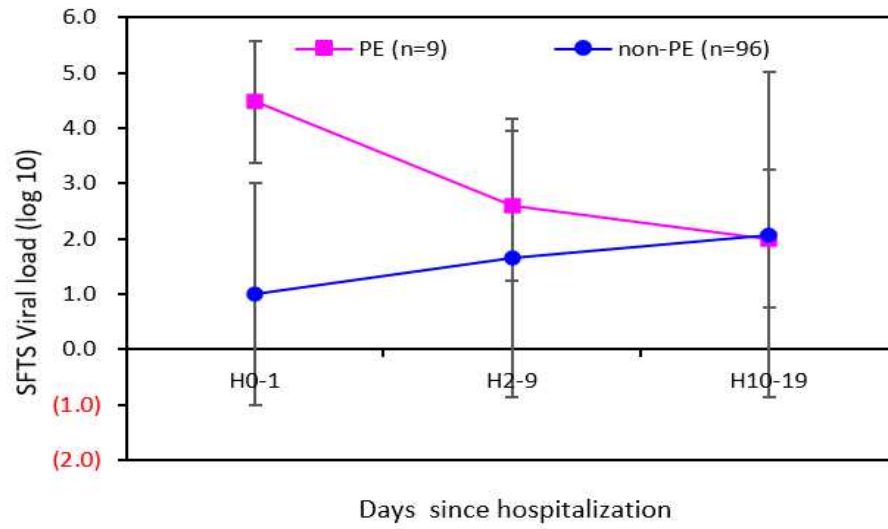
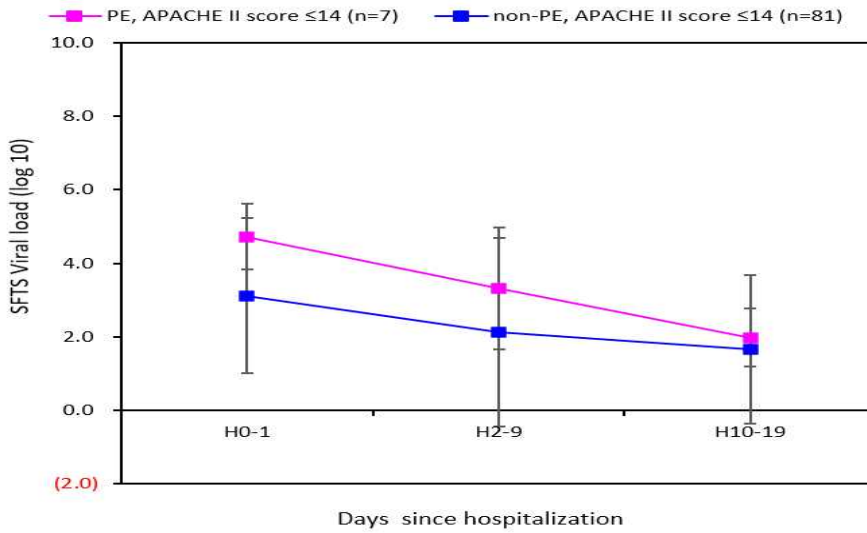


그림 13. 혈장교환술 시행 및 APACHE II score에 따른 SFTS 바이러스 농도 변화

(a) APACHE II score ( $\leq 14$ )



(b) APACHE II score ( $> 14$ )

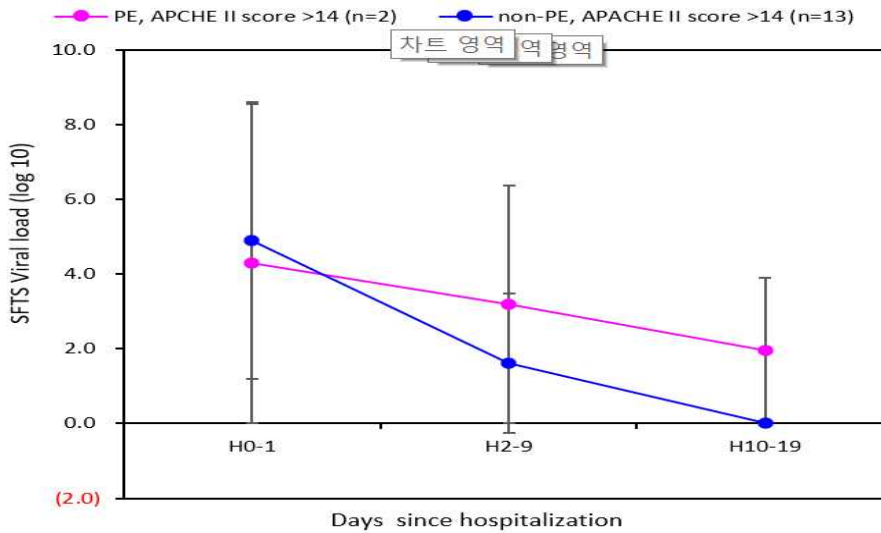


그림 14. 혈장교환술 시행 군과 비시행 군 사이 30일 생존일수 비교 분석

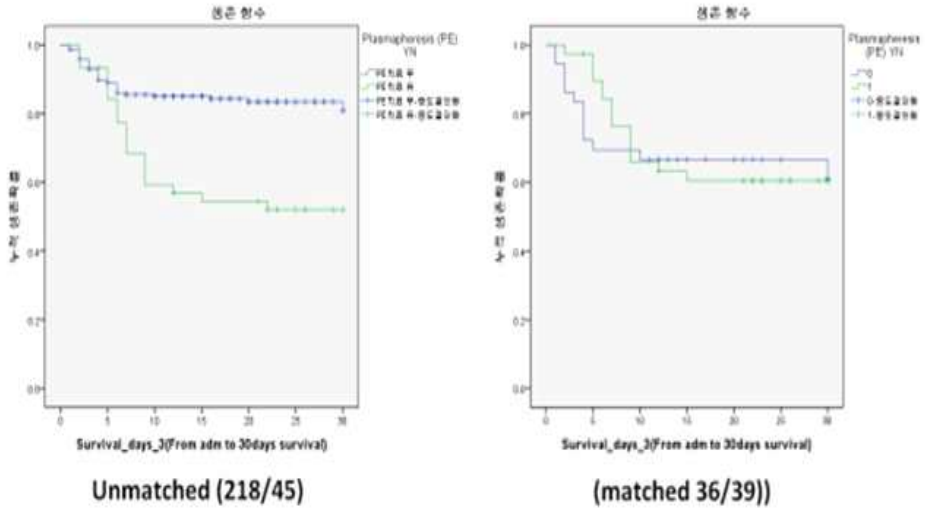




그림 15. 혈장교환술 시행 군과 비시행 군 사이 입원일에 따른 사이토카인 분석

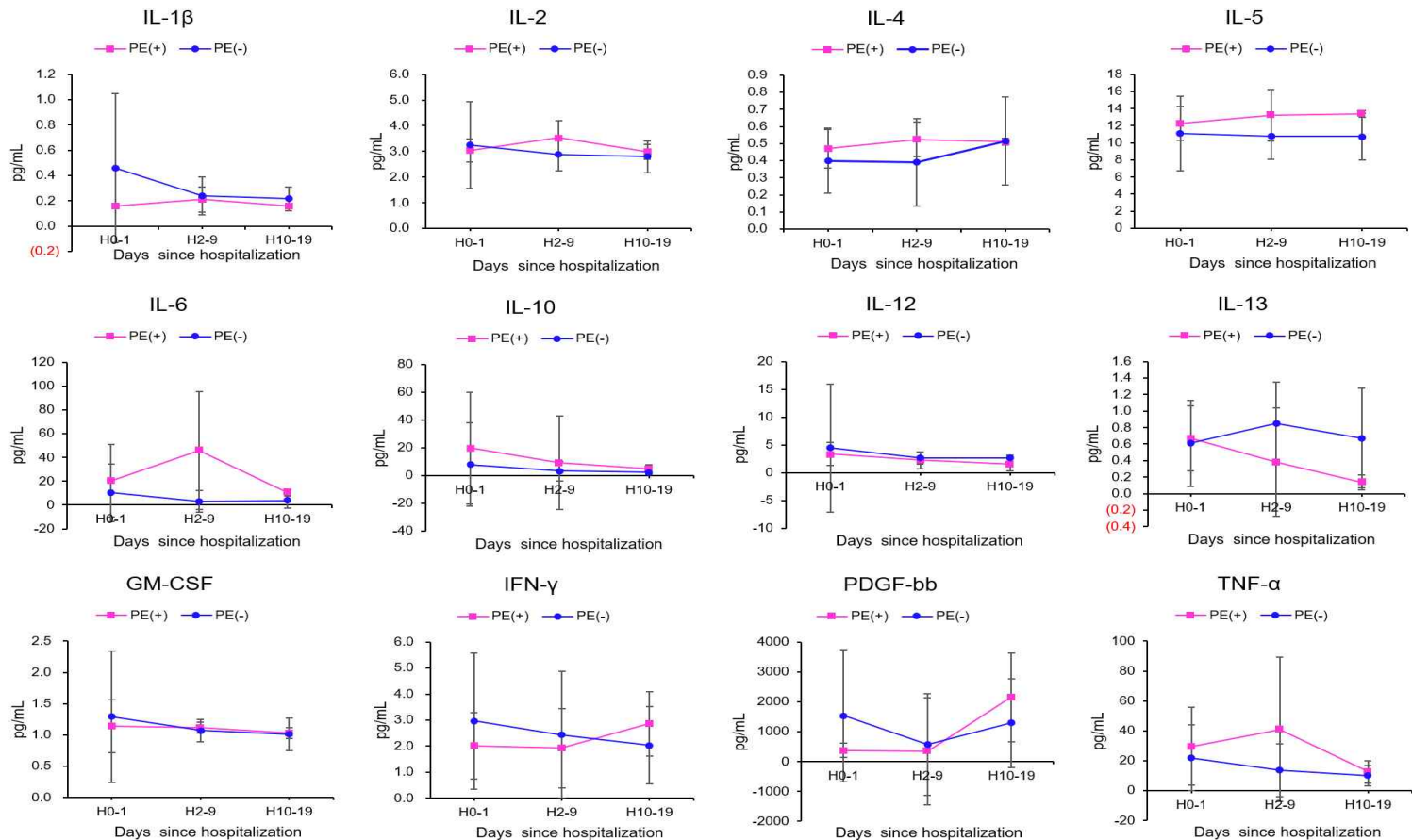


그림 16. 스테로이드 투여에 따른 SFTS 바이러스 농도 변화

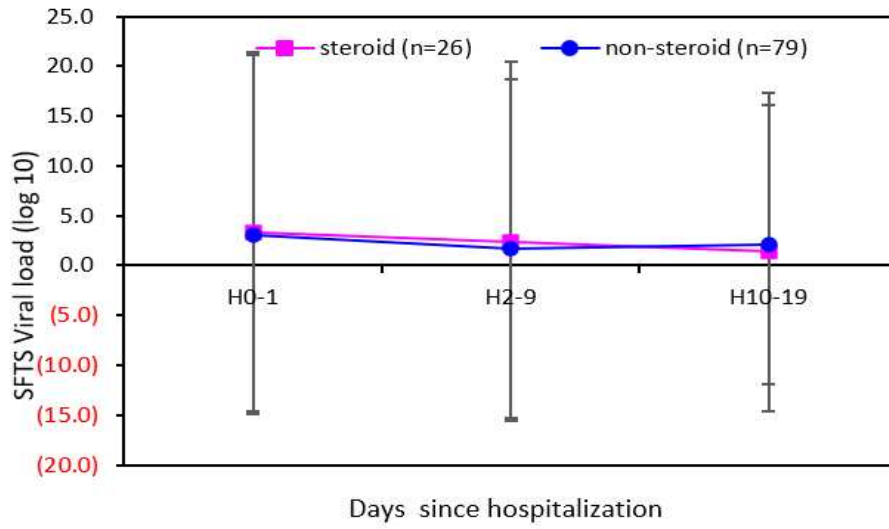
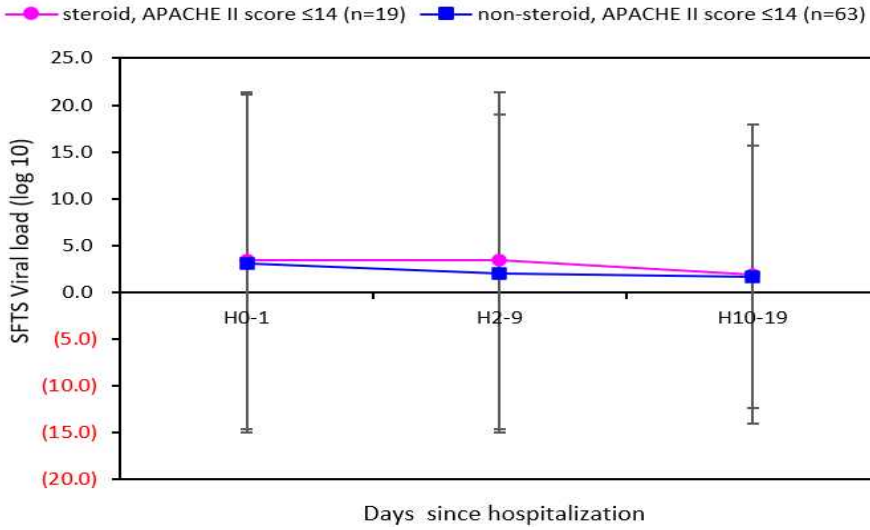


그림 17. 스테로이드 투여 및 APACHE II score에 따른 SFTS 바이러스 농도 변화

(a) APACHE II score ( $\leq 14$ )



(b) APACHE II score ( $> 14$ )

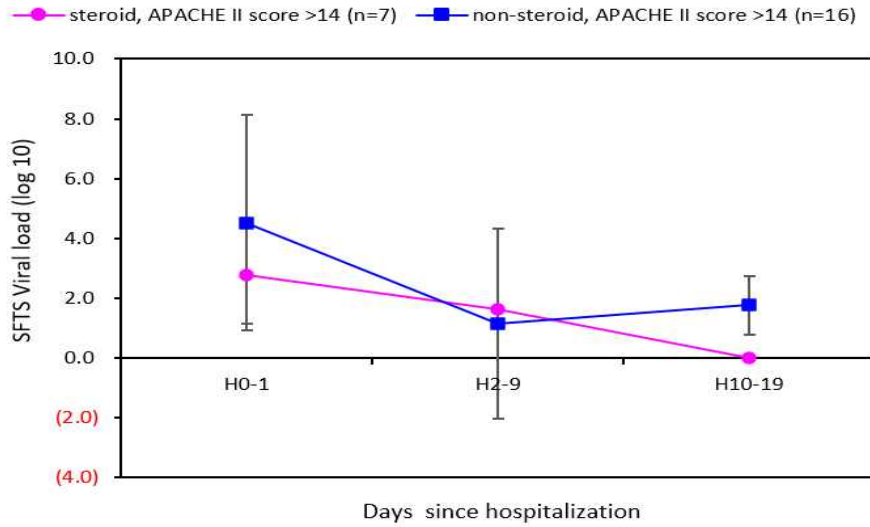


그림 18. 스테로이드 투여 군과 비투여 군 사이의 30일 생존일수 비교 분석

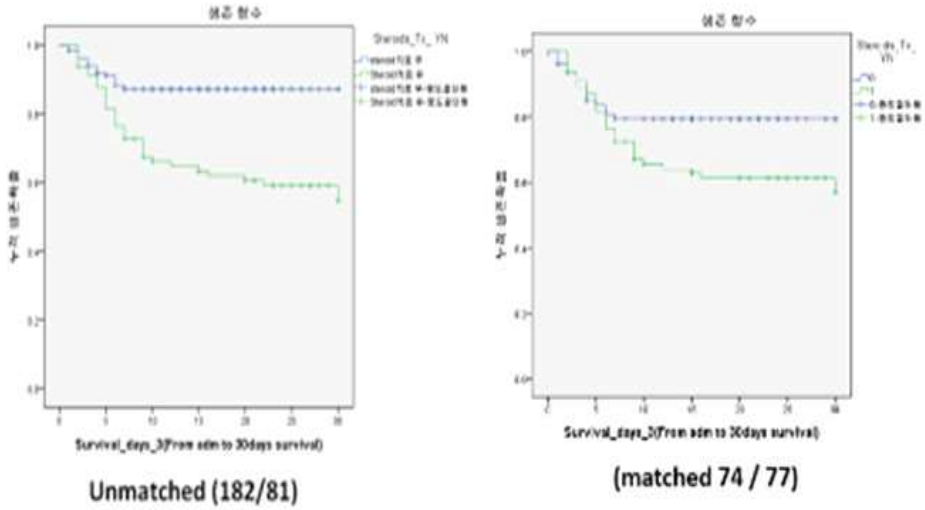


그림 19. 스테로이드 투여 군과 비투여 군 사이 입원 일에 따른 사이토카인 분석

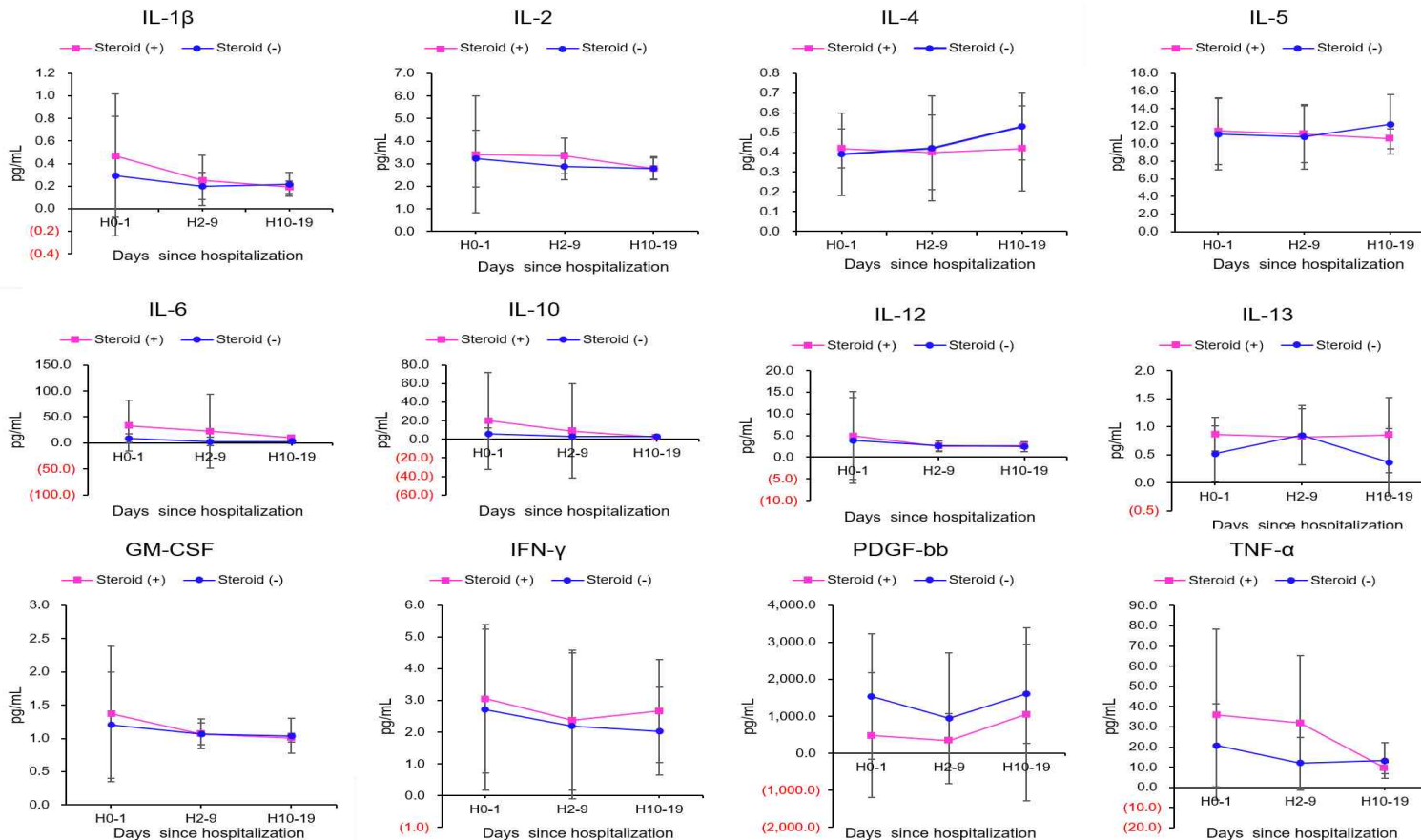


그림 20. SFTS 치료법에 따른 증상발생 주수별 SFTS 바이러스 중화 항체가

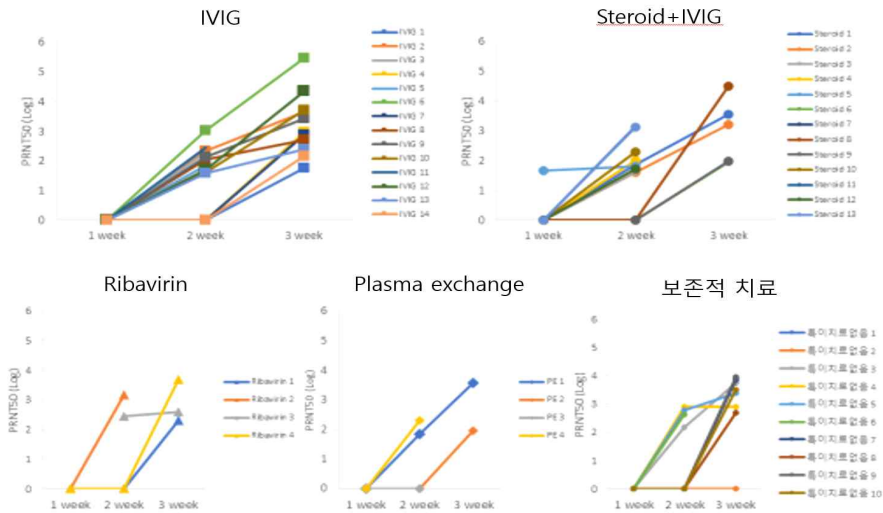
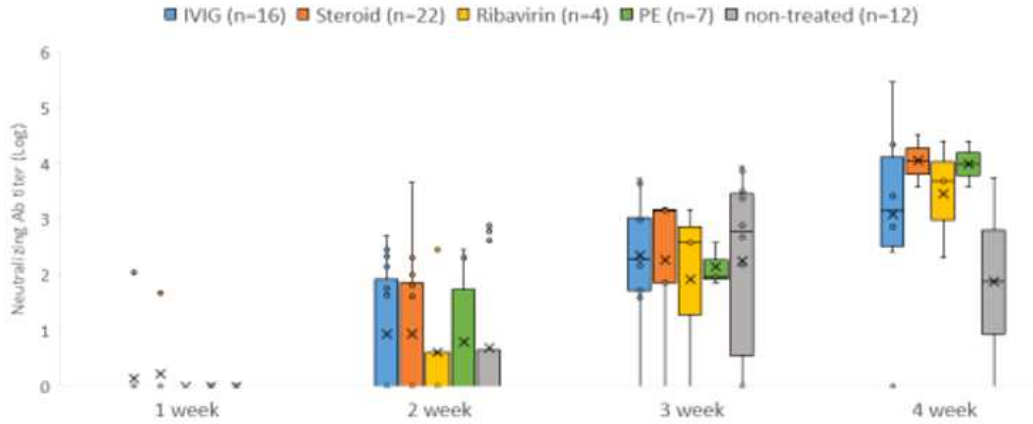


그림 21. SFTS 환자의 증상발생 주수별 중화항체가 및 중화항체 양성을 변화



## 참고 문헌

1. Zhang YZ, Zhou DJ, Qin XC, et al. The ecology, genetic diversity, and phylogeny of Huaiyangshan virus in China. *J Virol* 2012;86:2864–2868.
2. Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 2011;364:1523–1532.
3. Xu B, Liu L, Huang X, 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.
4. Hoogstraal H, Roberts FH, Kohls GM, Tipton VJ. Review of *Haemaphysalis (kaiseriana) Longicornis* Neumann (resurrected) of Australia, New Zealand, New Caledonia, Fiji, Japan, Korea, and Northeastern China and USSR, and its parthenogenetic and bisexual populations (Ixodoidea, Ixodidae). *J Parasitol* 1968;54:1197–1213.
5. Niu G, Li J, Liang M, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus among domesticated animals, China. *Emerg Infect Dis* 2013;19:756–763.
6. Yoo JR, Lee KH, Heo ST. Surveillance results for family members of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Zoonoses Public Health* 2018;65:903–907.
7. Yoo JR, Heo ST, Park D, et al. Family Cluster Analysis of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection in Korea. *Am J Trop Med Hyg* 2016;95:1351–1357.



8. Kim WY, Choi W, Park SW, et al. Nosocomial transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Korea. *Clin Infect Dis* 2015;60:1681–1683.
9. Yu KM, Jeong HW, Park SJ, et al. Shedding and Transmission Modes of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome Phlebovirus in a Ferret Model. *Open Forum Infect Dis* 2019;6.
10. Chen Y, Jia B, Huang R, et al. Occupational Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome Following Needle–Stick Injury. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38:760–762.
11. Zhu Y, Wu H, Gao J, et al. Two confirmed cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome with pneumonia: implication for a family cluster in East China. *BMC Infect Dis* 2017;17:537.
12. Kida K, Matsuoka Y, Shimoda T, et al. A Case of Cat-to-Human Transmission of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. *Jpn J Infect Dis* 2019;72:356–358.
13. Chung JK, Kim CM, Kim DM, et al. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Associated with Manual De-Ticking of Domestic Dogs. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2020;20:285–294.
14. Kim KH, Yi J, Kim G, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg Infect Dis* 2013;19:1892–1894.
15. Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, et al. The first identification and retrospective study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *J Infect Dis* 2014;209:816–827.
16. Walter CT, Barr JN. Recent advances in the molecular and cellular biology of bunyaviruses. *J Gen Virol* 2011;92:2467–2484.

17. Fu Y, Li S, Zhang Z, et al. Phylogeographic analysis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus from Zhoushan Islands, China: implication for transmission across the ocean. *Sci Rep* 2016;6:19563.
18. Yun SM, Park SJ, Park SW, et al. Molecular genomic characterization of tick- and human-derived severe fever with thrombocytopenia syndrome virus isolates from South Korea. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005893.
19. Yun SM, Park SJ, Kim YI, et al. Genetic and pathogenic diversity of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) in South Korea. *JCI Insight* 2020;5.
20. Liu Q, He B, Huang SY, Wei F, Zhu XQ. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. *Lancet Infect Dis* 2014;14:763-772.
21. Kim MC, Chong YP, Lee SO, et al. Differentiation of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome From Scrub Typhus. *Clin Infect Dis* 2018;66:1621-1624.
22. Kim UJ, Oh TH, Kim B, et al. Hyperferritinemia as a Diagnostic Marker for Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. *Dis Markers* 2017;2017:6727184.
23. Sun Y, Liang M, Qu J, et al. Early diagnosis of novel SFTS bunyavirus infection by quantitative real-time RT-PCR assay. *J Clin Virol* 2012;53:48-53.
24. Ra SH, Kim MJ, Kim MC, et al. Kinetics of Serological Response in Patients with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. *Viruses* 2020;13.
25. 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.

26. Kimura T, Fukuma A, Shimojima M, et al. Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) virus antibodies in humans and animals in Ehime prefecture, Japan, an endemic region of SFTS. *J Infect Chemother* 2018;24:802–806.
27. Gokuden M, Fukushi S, Saijo 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;71:225–228.
28. Han MA, Kim CM, Kim DM, et al. Seroprevalence of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Antibodies in Rural Areas, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2018;24:872–874.
29. Miyamoto S, Ito T, Terada S, et al. Fulminant myocarditis associated with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a case report. *BMC Infect Dis* 2019;19:266.
30. Park SY, Kwon JS, Kim JY, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome-associated encephalopathy/encephalitis. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:432.e431–432.e434.
31. Ding F, Zhang W, Wang L, et al. Epidemiologic features of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011–2012. *Clin Infect Dis* 2013;56:1682–1683.
32. Choi SJ, Park SW, Bae IG, et al. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in South Korea, 2013–2015. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10:e0005264.
33. Kato H, Yamagishi T, Shimada T, et al. Epidemiological and Clinical Features of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan, 2013–2014. *PLoS One* 2016;11:e0165207.
34. Li H, Lu QB, Xing B, et al. Epidemiological and clinical features of laboratory-diagnosed severe fever with thrombocytopenia syndrome in

China, 2011–17: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1127–1137.

35. Wang L, Wan G, Shen Y, et al. A nomogram to predict mortality in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome at the early stage–A multicenter study in China. *PLoS Negl Trop Dis* 2019;13:e0007829.

36. Zhang YZ, He YW, Dai YA, et al. Hemorrhagic fever caused by a novel Bunyavirus in China: pathogenesis and correlates of fatal outcome. *Clin Infect Dis* 2012;54:527–533.

37. Lee H, Choi WY, Kim CM, et al. A case of SFTS coinfecting with *E. coli* bacteremia. *BMC Infect Dis* 2021;21:25.

38. Bae S, Hwang HJ, Kim MY, et al. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients With Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome. *Clin Infect Dis* 2020;70:1491–1494.

39. Sun J, Lu L, Wu H, Yang J, Ren J, Liu Q. The changing epidemiological characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011–2016. *Sci Rep* 2017;7:9236.

40. Liu W, Lu QB, Cui N, 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;57:1292–1299.

41. Kim UJ, Kim DM, Ahn JH, et al. Successful treatment of rapidly progressing severe fever with thrombocytopenia syndrome with neurological complications using intravenous immunoglobulin and corticosteroid. *Antivir Ther* 2016;21:637–640.

42. 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;18:84–86.

43. 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;21:1704–1710.
44. Shimojima M, Fukushi S, Tani H, et al. Effects of ribavirin on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro. *Jpn J Infect Dis* 2014;67:423–427.
45. Cui N, Bao XL, Yang ZD, et al. Clinical progression and predictors of death in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome in China. *J Clin Virol* 2014;59:12–17.
46. 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* 2019;34:902–909.
47. Sun Y, Jin C, Zhan F, et al. Host cytokine storm is associated with disease severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome. *J Infect Dis* 2012;206:1085–1094.
48. 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.
49. Ding YP, Liang MF, Ye JB, et al. Prognostic value of clinical and immunological markers in acute phase of SFTS virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O870–878.
50. Oh WS, Yoo JR, Kwon KT, et al. Effect of Early Plasma Exchange on Survival in Patients with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome: A Multicenter Study. *Yonsei Med J* 2017;58:867–871.

51. Rayamajhi A, Nightingale S, Bhatta NK, et al. A preliminary randomized double blind placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin for Japanese encephalitis in Nepal. *PLoS One* 2015;10:e0122608.
52. Ng CT, Jaworski JP, Jayaraman P, et al. Passive neutralizing antibody controls SHIV viremia and enhances B cell responses in infant macaques. *Nat Med* 2010;16:1117-1119.
53. Nakamura S, Azuma M, Maruhashi T, et al. Steroid pulse therapy in patients with encephalopathy associated with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *J Infect Chemother* 2018;24:389-392.
54. Hiraki T, Yoshimitsu M, Suzuki T, et al. Two autopsy cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in Japan: a pathognomonic histological feature and unique complication of SFTS. *Pathol Int* 2014;64:569-575.
55. Jung SI, Kim YE, Yun NR, et al. Effects of steroid therapy in patients with severe fever with Thrombocytopenia syndrome: A multicenter clinical cohort study. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15:e0009128.

## 초 록

### 중증열성혈소판감소증후군 환자에 대한 특이 치료법의 비교 평가

서준원

지도교수 : 김동민 교수, M.D, Ph.D.

의학과, 조선대학교 대학원

배경: 중증열성혈소판감소증후군(SFTS)은 SFTS 바이러스(SFTSV) 감염으로 인한 급성 열성 질환이다. SFTS의 평균 치사율은 약 20% 이상으로 보고되고 있지만, 아직까지 정립된 치료 전략은 없고, 환자는 대부분 지지적 치료만 받고 있다. 이 연구의 목적은 SFTS 환자의 사망률을 개선시킬 수 있는 효과적인 치료법을 평가하는 것이다.

방법: SFTS 확진자 274명을 대상으로 자료를 수집하여, 현재까지 SFTS의 특이 치료제로 알려진 항바이러스제인 리바비린 (ribavirin), 면역글로불린 (intravenous immunoglobulin, IVIG), 혈장교환술 (plasmapheresis, PE), 스테로이드의 치료 효과를 분석하고, 치료 후 동반될 수 있는 2차 감염을 분석하였다.

결과: 리바비린, 면역글로불린, 혈장교환술 및 스테로이드를 포함한 4가지 치료를 적용한 후 스테로이드 치료 후에 바이러스 부하의 유의한 증가가 관찰되었다. 30일 생존 결과를 분석한 결과, 스테로이드 투여 군만이 스테로이드를 투여받지 않은 군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 사망률을 보였다. 또한 2차 감염의 발생 역시 혈장교환술 또는 면역글로불린 투여군에

비해 스테로이드 투여 군에서만 통계적으로 유의하게 증가하였다. 각 치료 전략에 따른 사이토카인 분석 결과, 면역글로불린을 투여한 경우 여러 염증성 사이토카인들의 감소가 확인되었고, 혈장교환술 및 스테로이드 투여 후에는 사이토카인의 의미있는 감소가 관찰되지 않고 오히려 TNF- $\alpha$ 와 같은 염증성 사이토카인의 증가가 확인되었다.

결론: SFTS 효과적인 치료법의 존재는 SFTS 환자의 생존율을 향상시키는 강력한 무기이다. 지금까지 제공된 몇 가지 특정 치료법들 중에서 면역글로불린은 SFTS에 대한 효과적인 치료법으로 제안될 수 있다. 그러나 스테로이드는 치료 후 SFTS의 사망률과 2차 감염을 증가시킬 수 있으므로 주의해야 한다. 이 연구는 SFTS에 대한 과학적 증거 기반 치료법을 제안하고 효과적인 후보 치료법을 찾는 데 기여한다.

키워드: 중증열성혈소판감소증후군; 중증열성혈소판감소증후군 바이러스; 리바비린; 면역글로불린; 혈장교환술; 스테로이드; 사이토카인