

Diagnostic Experience in the 3 Human Brucellosis Cases by the Microbiologic, Serologic and Gene Tests

Gyoung Yim Ha¹, Young Sil Choi², Moon Yeon Kim¹, Young Hyun Lee³, Kyoung Seop Lee⁴,
Kyu Jam Hwang², Mi Yeon Pak²

Departments of ¹Laboratory Medicine, ³Internal Medicine, and ⁴Urology, College of Medicine, Dongguk University, Gyeongju; ²Division of Zoonoses, Center for Immunology and Pathology, National Institute of Health, Seoul, Korea

Brucellosis is a zoonosis caused by *Brucella* species. *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus* and *B. canis* can infect humans. Recently, as the cases of bovine brucellosis have increased every year in Korea, the cases of human brucellosis have also increased among livestock workers and veterinarians in rural areas, since the first human case was reported in 2003. Because clinical manifestations of the disease are nonspecific and may be very atypical, clinicians and laboratory persons need to be active in using diag-

nostic tools including polymerase chain reaction in addition to the ordinary culture and serologic tests, and taking an appropriate measure to prevent intralaboratory infection. We report herein our experience in three human brucellosis cases diagnosed by cultures, serologic tests and gene detection. (**Korean J Clin Microbiol 2007;10:154-159**)

Key Words: Human brucellosis, *B. abortus*, Diagnostic tools

서 론

브루셀라증은 브루셀라속 균에 의해 감염되는 인수공통 전염병으로 인체 감염 시 임상 양상은 비특이적이고 매우 다양하여 임상 소견만으로는 진단이 어려우므로, 브루셀라증 유행지역의 고위험군에서 이 질환을 의심하여 적극적인 검사를 하는 것이 진단에 중요하다[1,2]. 인체 브루셀라증의 진단은 혈액, 골수, 조직검체에서 균을 배양하거나 혈청 내 브루셀라 항체의 측정 또는 중합효소연쇄반응법을 이용한 유전자 검출로 가능하지만, 브루셀라속 균은 실험실 감염의 위험성이 높은 병원체이므로 각별한 주의를 요한다[3-6]. 브루셀라 감염은 개발도상국, 특히 지중해 연안, 사우디아라비아, 요르단, 인도, 멕시코 등의 중남미 지역이 유행지역으로 알려져 있다[2].

우리나라에서는 가축 브루셀라증이 간헐적으로 보고되었으나 1984년 이후 소에서 브루셀라 감염이 제주도를 중심으로 매년 증가하였고, 전국적으로 확산되어 2000년 8월부터 전염병 예방법의 3군 전염병으로 지정되어 국가적인 관리를 하고 있다 [7]. 국내에서 인체 브루셀라증은 2003년 첫 보고된[8] 이래 보건의료계의 적극적이고 능동적인 감시체계에도 불구하고 축산업 종사자와 수의사 등의 특정 집단에서 계속 증가하고 있는 추세

이다[7,9]. 이에 저자들은 오한, 발열 및 감기 증상을 주소로 내원한 2명의 축산업 종사자들의 혈액과 골수 배양에서 *B. abortus*를 분리, 동정하였고 혈액배양 음성인 브루셀라 고환부고환염 환자의 혈청에서 중합효소연쇄반응법으로 브루셀라 유전자를 검출하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

1. 환자 1

축산업에 종사하는 평소 건강하던 42세 남자 환자가 3주 전부터 밤마다 미열과 발한이 있어 개인의원에서 치료를 받았으나 미열이 지속되었고 5일 전부터 관절통이 생겨서 본원을 내원하였다. 내원 시 환자는 만성 질환의 소견을 보였고 최근 기르던 소가 브루셀라증을 진단 받았다. 내원 시 생체 징후는 정상이었 고 일반혈액검사에서 혈색소 80 g/L, 백혈구수 $8.0 \times 10^9/L$, 혈소판수 $288 \times 10^9/L$, ESR 30 mm/hr, CRP 21.9 g/L였다. 혈청 전해질 및 생화학검사, 소변검사는 정상 범위 내였으며 VDRL, ASO, RA 및 B형 간염 항원 검사는 음성이었고 B형 간염 항체는 양성이었다.

혈청 브루셀라 항체가 검사방법은 *B. abortus* 표준항원(Difco laboratories, Detroit, USA)을 대조구로 사용한 표준시험관응집법과 효소면역검사법(PanBio, Brisbane, Australia)을 시행하였다. 표준시험관응집법에서 내원 당시와 1개월 후 검체의 항체가는 1 : 320으로 양성이었 고 2개월 후에는 1 : 160이었다. 효

Received 3 January, 2007, Accepted 6 April, 2007
Correspondence: Gyoung Yim Ha, Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, Dongguk University, 1090-1, Seokjang-dong, Gyeongju 780-350, Korea. (Tel) 82-54-770-8280, (Fax) 82-54-770-8504, (E-mail) doctor61gyha@hanmail.net

소면역검사법(PanBio)에서 항체가 IgM은 검출한계인 11 unit 이상의 역가, IgG 34.9 unit였으며, 2개월 후 IgM 80.5 unit, IgG 53.9 unit로 양성이었다. 무증상인 부인은 혈청학적 검사에서 역가가 1 : 20 이하였다.

브루셀라균 검출을 위해 시행한 골수천자액과 3회의 혈액배양은 Bact/ALERT[®]3D (bioMérieux, Hazelwood, Mo, USA) 자동혈액배양기에서 통상적인 방법으로 시행하였다. 골수배양 2일째, 혈액배양에서 3일째, 5일째 그리고 6일째 3개의 호기성 배지 모두에서 균의 증식이 있었으나 혐기성 배지에서는 혈액배양 14일째 1개의 배지에서만 균이 증식되었고, 이 세균은 *B. abortus*로 동정되었다.

환자는 매일 doxycycline 200 mg과 rifampicin 600 mg을 투여하여 6주간 치료 후 회복되었다.

2. 환자 2

축산업에 종사하는 51세의 남자 환자가 개인의원에서 감기 치료를 받았음에도 불구하고 한 달간 지속되는 발열, 감기증상, 기침 등을 주소로 내원하였다. 내원 시 환자는 급성 병색을 보였고, 혈압 110/70 mmHg, 체온 37.8°C, 맥박 80회/분, 호흡 20회/분이었으며, 흉부 방사선 검사에서 우측 폐에 침윤이 있어 입원 치료 중 기르던 소가 브루셀라증으로 진단되었다. 검사소견은 혈색소 128 g/L, 백혈구수 $2.2 \times 10^9/L$, 혈소판 $120 \times 10^9/L$, ESR, 73 mm/hr, CRP 19.7 g/L이었으며 VDRL, ASO, RA, 한냉항체, 항-마이코플라즈마 항체 및 B형 간염 항원 검사에서 음성이었다고 B형 간염 항체는 양성이었다. 혈청 전해질 및 생화학 검사, 소변검사는 정상 범위 내였고 객담 배양 및 항산균 염색에서 음성이었다.

브루셀라항체 검출을 위한 표준시험관응집법에서 내원 시 1 : 1,280 항체가에서 양성이었다고 2개월 후 1 : 640, 3개월 후 1 : 320로 역가가 떨어졌다. 효소면역검사법에서도 브루셀라 항체가는 내원 시 IgM 107.2 unit, IgG 65.5 unit였고 2개월 후에는 IgM 63.1 unit, IgG 66.8 unit로 양성이었다. 무증상인 부인과 딸은 브루셀라 혈청학적 검사에서 모두 1 : 20 이하 역가였다.

자동혈액배양기에서 통상적인 방법으로 시행한 3회의 혈액배양에서 2개의 호기성 배지에서 5일과 6일째에 균이 증식되었고 *B. abortus*로 동정되었으나, 1개의 호기성 배지와 3개의 혐기성 배지에서는 모두 균이 증식되지 않았고 맹계대배양에서도 음성이었다. 환자는 6주간의 doxycycline 200 mg과 rifampicin 600 mg 병합요법 후 회복되었다.

3. 환자 3

평소 건강하게 지내던 48세 남자 환자가 1주일 전부터 발열, 오한, 두통 및 피로감이 생겼고 3일 전부터 우측 고환의 팽대를 주소로 내원하였다. 환자는 낙농업에 종사하고 있으며 본원 방

문 약 4주 전 키우던 암소가 브루셀라증으로 진단을 받았다. 신체검사서 생체징후는 정상이었으나 우측 고환이 달걀 크기로 커져 있으면서 경미한 압통이 있었다. 음낭 초음파 검사서 우측 고환과 부고환이 커져 있었고 도플러에서 혈류가 증가되었으나, 음낭 투조 검사에서는 투조되지 않았고 서혜부 림프절 비대는 없었다.

일반혈액검사서 혈색소 147 g/L, 백혈구수 $22.3 \times 10^9/L$, 혈소판수 $217 \times 10^9/L$, CRP <5 g/L이었고, 혈청 생화학검사서 AST 76 U/L, ALT 76 U/L였으나 요소질소, 크레아티닌, 전해질은 정상 범위였으며 일반 소변검사서 특이사항은 없었다.

혈청학적 검사에서 브루셀라 항체역가는 표준시험관응집법에서 1 : 160, 효소면역검사법에서 IgM 35 unit, IgG 63 unit로 양성이었다. 2회 실시한 혈액배양과 소변배양에서 균이 증식되지 않았으나 환자 혈청으로 시행한 중합효소연쇄반응법에서 브루셀라 유전자가 검출되어 *B. abortus*에 의한 감염을 확인할 수 있었다. 3개월 후 추적검사서 브루셀라 항체역가는 표준시험관응집법에서는 1 : 80으로 역가가 떨어졌으나 효소면역검사법에서는 IgM 33 unit, IgG 63 unit로 양성이었다고 혈청에서 브루셀라 유전자도 여전히 검출되었다.

환자는 doxycycline 200 mg과 rifampicin 600 mg을 6주간 투여 받은 후 회복되었다.

4. 미생물검사 결과

자동혈액배양기에서 균이 증식된 두 환자의 혈액 및 골수배양액을 sheep BAP와 chocolate 평판배지에서 37°C, 5%-CO₂ 하에 계대배양 시 1일 후 pinpoint한 균집락이 자랐으며 3일째 용혈이 없는 1 mm 크기의 회백색 균집락에서 그람음성 구균이 관찰되었다. MacConkey 평판배지에서는 균이 증식되지 않았다. 균주동정을 위한 검사서 당발효 음성(K/A on TSI), H₂S 음성, 운동성 음성이었고 catalase, oxidase, urease 시험 양성이었다. 그러나 Vitek II system (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France)과 API 20E 동정 kit (bioMérieux, Durham, NC, USA)로 세균 동정 시 균주가 동정되지 않았다. 중합효소연쇄반응법으로 브루셀라 공통 유전자 및 biovar typing 유전자 검사를 시행하였다. 혈액배양에서 균이 증식되지 않은 세 번째 환자는 혈청에서 직접 추출한 DNA로 중합효소연쇄반응법을 시행하여 브루셀라 공통 유전자를 검출했다.

두 명의 환자에서 분리된 균주와 균주가 분리되지 않은 세 번째 환자의 혈청에서 DNA 추출은 상품화된 kit (Gentra, Minneapolis, Minnesota, USA)를 사용하였다. *Brucella* 유전자 검출을 위해 사용한 primer와 표적 유전자는 브루셀라균의 형질막 단백질(BCSP)을 코딩하는 유전자 BCSP-31 (224 bp), 36 kDa의 외막단백질(Omp2)를 코딩하는 *Omp2* (195 bp) 및 16S rRNA를 코딩하는 16S-rRNA (905 bp)를 사용하였다(Table 1). 중합효소연쇄반응은 i-starmaster PCR preMix kit (Intron, Korea)

Table 1. DNA sequences of primers for *Brucella* used in these patients

Primer set	Oligoneucleotide sequence	Amplified product (bp)	Target gene	Target species
BCSP 31	F: 5'-TGGCTCGGTTGCCAATATCAA-3'	223	31 kDa BCSP	<i>Brucella</i> spp.
	R: 5'-CGCGCTTGCCTTTCAGGTCTG-3'			
Omp2	F: 5'GCGCTAAGGCTGCCGACGCAA-3'	195	36 kDa Omp-2	<i>Brucella</i> spp.
	R: 5'ACCAGCCATTGCGGTCGGTA-3'			
16S rRNA	F: 5'-TCGAGCGCCC GCAAGGGG-3'	905	16S rRNA	<i>Brucella</i> spp.
	R: 5'-AACCATAGTGTCTCCACTAA-3'			
2ab5'	F: 5'-ACTGACGGATCCGCGCTCAGGCGGCCGACGCAA-3'			
2ab200	R: 5'-ACTGACTTCGAATTGCCTTTTCGGGGGCAATGA-3'	200	Omp2a	<i>Brucella</i> spp.
2b600	R: 5'-ACTGAAGCTTAGCCGTCGATGTGGTAGT-3'	600	Omp2b	
2a900	R: 5'-ACTGACTTCGAAACCAGCCATTGCGGTCGGTAC-3'	900		

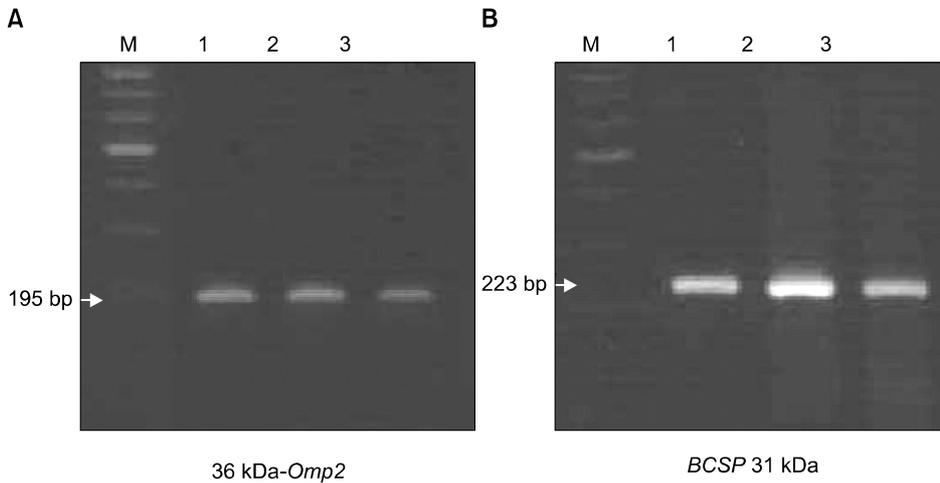


Fig. 1. (A) 36kDa-Omp2. (B) BCSP 31 kDa genes PCR products. Lane M, 100 bp marker; lane 1, *B. abortus* ATCC 7705; lane 2, the isolate from patient 1; lane 3, the isolate from patient 2.

에 추출한 DNA 1 μL (10 ng/μL)와 각 primer 1 μL (10 pmol)을 첨가하여 93°C에서 5분간 initial denaturation하여 90°C 1분, 60°C 30초, 72°C 1분간 35회 반복으로 반응시킨 후 72°C에서 7분간 extension 시켰다. 분리된 균주의 Omp2 유전자(Omp2a, Omp2b)의 multiplex PCR을 위해서는 66°C에서 60초간 annealing, 72°C에서 90초간 extension의 조건으로 35회 반복 반응시켰다. 양성대조로 *B. abortus* ATCC 7705 DNA (biotype 1)를, 음성대조로 멸균증류수를 사용하였다. 증폭된 PCR 산물은 2%-agarose gel에서 전기영동 후 ethidium bromide (0.5 mg/dL)로 염색하였다.

두 명의 환자에서 분리된 균주에서 브루셀라의 형질막 단백질 유전자(BCSP 31, 224 bp), 외막 단백질 유전자(Omp2, 195 bp)가 검출되었고(Fig. 1), multiplex - AMOS PCR에서도 200, 600, 700 bp의 단백질이 검출되어 *B. abortus* ATCC 2308 (biotype 1)와 동일한 유형을 보이는 *B. abortus*임을 확인하였다(Fig. 2). 균주가 분리되지 않는 세 번째 환자의 혈청에서 DNA를 추출하여 시행한 중합효소연쇄반응법에서도 브루셀라의 형질막 단

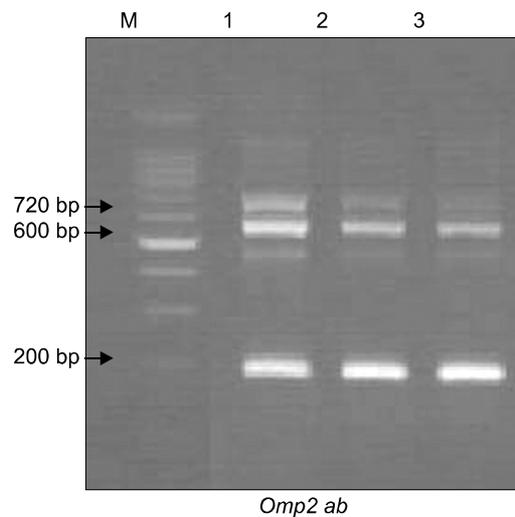


Fig. 2. Omp2 ab locus multiplex-AMOS PCR results of *B. abortus* ATCC 2308 and isolates. Lane M, 100 bp marker; lane 1, *B. abortus* ATCC 2308; lane 2, the isolate from patient 1; lane 3, the isolate from patient 2.

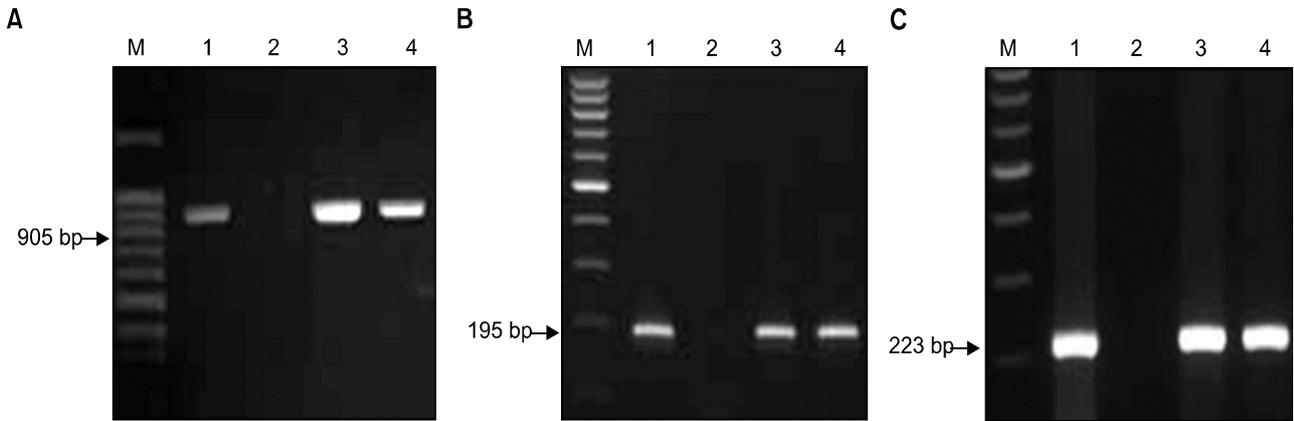


Fig. 3. Detection of the PCR products of *Brucella* genes from the serum of patient 3. (A) 16S rRNA, (B) 36 kDa-*Omp2*, (C) *BCSP* 31 kDa genes PCR products. Lane M, 100 bp marker; lane 1, *B. abortus* 7705; lane 2, normal control; lanes 3 and 4, serum of patient 3.

백유전자, 외막 단백질유전자와 16S rRNA가 검출되어(Fig. 3) 브루셀라증을 확진할 수 있었다.

고 찰

브루셀라속은 항원 변이와 숙주 특이성에 따라 8개의 종으로 분류되며 이들 중에서 *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus*와 *B. canis* 등이 주로 인체에 감염을 일으킨다. 사람으로의 전파경로는 경구감염이 가장 흔하지만 동물과의 직접 접촉 또는 실험실에서 흡입이나 점막을 통해서 감염된다[1,2,7]. 최근에는 감염된 가축과 직접적인 접촉 없이 발생한 브루셀라증 환자가 보고되었고[10], 이는 축산 부산물을 다루는 특정 직업군에서는 감염된 가축과의 직접 접촉 없이도 인체 브루셀라증이 발생할 수 있음을 시사한다. 본 증례에서 3명의 환자들은 모두 축산업에 종사하고 있으며 최근에 기르던 소가 브루셀라증으로 진단을 받았는데, 이들은 1~2개월 전에 감염된 소의 출산을 돕거나 유산조작을 직접 다루었던 과거력이 있었다. 혈액과 골수에서 균이 배양된 2명의 급성 브루셀라증 환자들과 함께 거주하고 있지만 가축과 직접 접촉이 없었던 부인들과 딸은 감염되지 않았다. 이로써 환자들의 감염경로는 직접전파에 의한 것으로 추정할 수 있으며 사람 간 전파의 가능성은 크지 않음을 알 수 있다.

인체 감염 시 잠복기는 대개 1~3주이지만 수개월인 경우도 있으며, 증상은 불규칙한 발열이 다양한 기간 지속되고 두통, 쇠약감, 발한, 오한, 관절통, 권태, 체중감소와 전신통 등이 동반되며 드물게 간이나 췌장 등에 만성적인 국소 감염증을 일으킬 수도 있다[2]. 적절한 치료를 하지 않을 경우 재발하는 발열, 관절통, 피로감이 장기간 지속되는 만성질환을 일으키거나[7], 고환부고환염, 수막염, 척수염, 심내막염, 우울증 등이 합병증으로 발병할 수 있으며 사망률은 약 2%로 심내막염이 주요 사

인이다[1,5]. 브루셀라 고환부고환염은 가장 흔하게 발병하는 비노생식기계 합병증으로 브루셀라증 환자의 약 2~20%에서 발생한다고 알려져 있으나[11] 아직까지 국내에서 보고된 예는 없었다. 본 증례의 환자들은 감염된 소와 직접 접촉한 약 한달 후부터 발병한 발열, 발한, 감기증상, 피로감, 발한 등의 비특이적 임상증상으로 개인의원이나 한의원 등에서 치료를 받았으나 1~4주 이상 증상이 지속되었다. 특히 세 번째 환자는 합병증으로 고환부고환염이 동반되었는데, 이것은 국내 첫 보고이다.

인체 브루셀라증은 임상 양상이 매우 다양하고 비특이적이어서 진단이 지연되거나 놓칠 수 있다. 따라서 브루셀라증의 진단을 위해서는 직업력을 포함한 병력청취와 역학적 자료에 근거하여 이 질환을 의심하는 것이 필요하며, 확진을 위한 검사실 진단이 매우 중요하다[2,3]. 브루셀라증의 진단법에는 감염된 사람이나 동물의 검체에서 균을 배양하는 세균학적 방법[3,4], 혈청 내 브루셀라 항체를 측정하는 혈청학적 검사[6,12,13] 및 특이 유전자 검출을 위한 중합효소연쇄반응법[13,14] 등이 있다.

브루셀라균은 주로 혈액과 골수에서 배양되는데 골수에서 배양 양성률이 높지만[3] 그 외 감염된 관절액, 림프절, 조직, 뇌척수액 및 소변에서도 분리될 수 있다[2,5]. 혈액배양의 양성률은 감염기간, 감염부위, 브루셀라속 균의 종류에 따라서 10~70%로 다양하게 보고되고 있다[5,6,15]. 특히 *B. melitensis*는 급성으로 발현하고 혈액배양에서 양성이 흔한 반면, *B. abortus*는 경증 감염이고 급성발병과 만성발병인 경우가 반반이며 혈액배양에서 양성률이 적다[16]. 이는 대부분 *B. abortus*로 진단된 국내 브루셀라증 환자에서 20% 미만의 낮은 혈액배양 양성률을 추정할 수 있으며 추후 각 증례의 감염기간, 감염부위 등에 대한 고찰이 필요하다. 또한 혈액배양에서는 균 증식이 느릴 수 있으므로 4주간 배양을 하여야 하며 자동혈액배양기에서는

대개 1주일 이내에 증식된다고 하지만[4] 필요 시 맹계대배양을 하는 것도 도움이 된다. 골수배양은 배양 양성까지의 기간이 짧고 항균제를 사용한 경우에도 양성률이 떨어지지 않는다. Gotuzzo 등[17]은 혈액배양 음성인 환자의 약 20%가 골수배양에서 양성임을 보고하였다. 본 증례에서 균이 배양된 2명의 환자는 자동혈액배양기에서 골수배양 2일째와 혈액배양 3~6일 사이에 호기성 배지에서 균이 증식되었으나 혐기성 배지에서는 14일째 1개의 배양용기에서만 균이 증식되었다. 혈액배양에서 음성이었던 세 번째 환자를 포함하여 균이 증식되지 않은 모든 혈액배양용기는 4주간 배양 후 맹계대배양 하였으나 균은 증식되지 않았다.

브루셀라균 배양액은 5% 면양 혈액이 첨가된 TSA, Brucella 한천, 혈액한천 및 chocolate 한천 배지에서 증식되지만 MacConkey 한천에서는 일부 균종을 제외하고는 증식되지 않는다. 습한 5~10% CO₂ 배양기에서 배양시 48~72시간 후에 용혈성이 없는 작고 볼록한 반투명 회백색 집락이 관찰되며, catalase와 oxidase 양성이고 당발효를 하지 않는다. 균종 감별을 위해서 urea 가수분해 속도, H₂S 생성, CO₂ 요구성, aniline 염료인 thionine과 basic fuchsin에 대한 감수성이 이용되지만 일반 검사실에서 통상적인 생화학 검사나 균주 동정용 kit로 동정이 쉽지 않다[18]. 브루셀라증이 의심되는 2명의 환자에서 분리된 그림음성 단균은 혈액한천에서 균집락 양성, 당발효 음성(K/A on TSI), H₂S 음성, catalase와 oxidase 양성, urea를 가수분해하여 'Brucella species'로 잠정 동정하였으나 Vitek II system과 API 20E 동정 kit에서 균주 동정이 되지 않았다.

브루셀라속 균은 검사실 감염이 높은 병원체이므로 균 분리 등 세균학적 검사시 적합한 생물학적 안전기준 시설에서 취급하여야 한다[19]. 특히 접촉 및 비말에 의한 감염이 모두 가능하므로 모든 작업 시 반드시 장갑을 착용하여야 하며, 비말 감염을 예방하기 위해 결핵균을 다룰 수 있는 검사실 수준에서 oxidase, catalase, 그림염색 등의 모든 검사를 생물학적 안전상자 내에서 시행하여야 한다.

브루셀라균은 분리 동정하기가 어렵기 때문에 혈청학적 검사가 진단에 흔히 이용된다. 항체가 측정은 표준시험관응집법으로 브루셀라항체 역가를 측정하여 단일혈청으로 1:160 이상의 역가를 보이거나 2~4주 간격을 두고 시행한 반복 검체에서 역가가 4배 이상 증가하면 브루셀라증을 확진할 수 있으나 질병의 초기 단계에는 항체가의 양전에 제한점이 있으므로 반복적인 검사를 하는 것이 중요하다[12]. 최근에는 효소면역법으로 IgM과 IgG 항체를 검출하여 혈청학적 진단을 하기도 한다[20]. 본 증례의 환자들에서 2개월 후 시행한 추적검사에서는 표준시험관응집법에서는 항체가 한 단계 떨어졌고, IgM 항체가 가는 감소하였지만 IgG 항체가는 변화가 없거나 오히려 증가하였다. 이는 IgG 항체가의 변화추이가 브루셀라 감염환자에 대한 경과관찰의 주된 척도임을 미루어 볼 때[20], 본 증례의

환자들은 임상증상의 재발, 항체가의 변화 및 합병증 발생에 대한 지속적인 관찰이 필요할 것이다.

브루셀라속 균의 동정을 위해서는 중합효소연쇄반응법이 보조적으로 이용되며 31 kDa의 형질막 단백질 유전자(223 bp), 36 kDa의 외막 단백질 유전자(193 bp) 그리고 16S rRNA를 검출한다[6,13,14]. 특히 균배양이 되지 않거나 혈청학적 검사에서 진단이 어려운 초기나 만성 환자에서 중합효소연쇄반응법은 혈액이나 혈청에서 직접 유전자를 검출할 수 있는 빠르고 유용한 진단법이다. 본 증례에서 2명의 환자에서 분리된 그림음성 단균은 일반적인 미생물학 검사에서 브루셀라속 균종의 정확한 동정이 어려웠으나 분리된 균주로부터 추출한 DNA에서 중합효소연쇄반응법으로 유전자를 검출하여 *B. abortus*로 정확히 동정할 수 있었다. 특히, 혈액배양에서 음성이었고 혈청학적 검사에서 항체역가도 1:160으로 낮았던 세 번째 환자는 혈청에서 브루셀라 유전자를 검출함으로써 브루셀라 고환부고환염의 합병증을 진단할 수 있었다. 또한, 골수배양을 하지 못했던 2명의 환자들은 이미 소 브루셀라증을 알고 있는 상황에서 브루셀라증 진단을 위해 침습적인 골수배양을 하기를 거부하였는데 이럴 경우 혈액이나 혈청에서 직접 브루셀라 유전자를 검출할 수 있는 중합효소연쇄반응법은 진단에 아주 유용할 것이다.

브루셀라증 치료에는 tetracycline계 항생제가 유효하며, 브루셀라균은 숙주의 세망내피세포에서 기생하는 세균이므로 rifampicin과 quinolone계 항생제를 6~8주간 병합요법으로 사용하는 것이 치료 및 재발 방지에 중요하다[2,5,16]. 본 증례에서 3명의 환자들은 doxycycline 200 mg과 rifampicin 600 mg을 6주간 매일 투여한 후 모두 임상적 증상은 회복되었으며, 혈청학적 검사는 지속적으로 추적검사 중이다.

최근까지 국내에서는 소 브루셀라증이 매년 발생하고 있고 인체감염도 계속 증가하고 있으므로 축산업 종사자나 직업적 접촉 가능성이 높은 고위험군에서 인체 브루셀라증에 대한 주의의 기울여야 할 것이다. 특히, 임상 의사와 검사실에서는 가축 브루셀라증이 발생한 축산업 종사자들에서 만성피로, 발열, 감기증세 등의 비특이적 임상증상을 보이는 환자라 할지라도 인체 브루셀라증 진단을 위해서 균배양이나 혈청학적 진단 등의 고식적인 방법뿐만 아니라 혈액 내 브루셀라 유전자를 직접 검출할 수 있는 중합효소연쇄반응법 등의 적극적인 진단검사 및 검사실 감염을 예방하기 위한 검토가 있어야 할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Young EJ. An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis 1995;21:283-9.
2. Sauret JM and Vilisova N. Human brucellosis. J Am Bord Fam Pract 2002;15:401-6.
3. Yagupsky P. Detection of brucellae in blood cultures. J Clin

- Microbiol 1999;37:3437-42.
4. Ozturk R, Mert A, Kocak F, Ozaras R, Koksak F, Tabak F, et al. The diagnosis of brucellosis by use of BACTEC 9240 blood culture system. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:133-5.
 5. Shehabi A, Shakir K, el-Khateeb M, Qubain H, Fararjeh N, Shamat AR. Diagnosis and treatment of 106 cases of human brucellosis. *J Infect* 1990;20:5-10.
 6. Al-Attas RA, Al-Khalifa M, Al-Qurashi AR, Badawy M, Al-Gualy N. Evaluation of RCR, culture and serology for the diagnosis of acute human brucellosis. *Ann Saudi Med* 2000;20:224-8.
 7. Lim HS. Brucellosis. *J Korean Med Assoc* 2004;47:1048-55.
 8. Park MS, Woo YS, Lee MJ, Shim SK, Lee HK, Choi YS, et al. The first case of human Brucellosis in Korea. *Infect Chemother* 2003;35:461-6.
 9. Park MY, Lee CS, Choi YS, Park SJ, Lee JS, Lee HB. A sporadic outbreak of human brucellosis in Korea. *J Korean Med Sci* 2005;20:941-6.
 10. Jung SJ, Kim SB, Park BW, Jeong HW, Kee SY, Kwon JA, et al. A case of human Brucellosis who had no contact with infected animal: sero-epidemiology study on market, by product, stock-raising. *Infect Chemother* 2004;36:170-4.
 11. Memish ZA and Venkatesh S. *Brucella* epididymo-orchitis in Saudi Arabia: a retrospective study of 26 cases and review of the literature. *BJU Int* 2001;88:72-6.
 12. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1991;13:359-72.
 13. Morata P, Queipo-Ortuño MI, Reguera JM, García-Ordoñez MA, Cárdenas A, Colmenero JD. Development and evaluation of a PCR-enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:144-8.
 14. Zerva L, Bourantas K, Mitka S, Kansouzidou A, Legakis NJ. Serum is the preferred clinical specimen for diagnosis of human brucellosis by PCR. *J Clin Microbiol* 2001;39:1661-4.
 15. Memish Z, Mah MW, Al Mahmoud S, Al Shaalan M, Khan MY. *Brucella* bacteremia: clinical and laboratory observations in 160 patients. *Infection* 2000;40:59-63.
 16. Jung MH. Brucellosis. *Infect Chemother* 1994;26(S):409-14.
 17. Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, Llosa L. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis--the value of bone marrow culture. *J Infect Dis* 1986;153:122-5.
 18. Barham WB, Church P, Brown JE, Paparello S. Misidentification of *Brucella* species with use of rapid bacterial identification systems. *Clin Infect Dis* 1993;17:1068-9.
 19. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, McClain DJ, Hoover DL, Bryne WR, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997;278:399-411.
 20. Gazapo E, Gonzalez Lahoz J, Subiza JL, Baquero M, Gil J, de la Changes in IgM and IgG antibody concentrations in brucellosis over time: Importance for diagnosis and follow-up. *J Infect Dis* 1989;159:219-25.

=국문초록=

브루셀라증 환자 3명에서 미생물학적, 혈청학적 및 유전자 검사에 의한 진단적 경험

동국대학교 의과대학 ¹진단검사의학교실, ³내과학교실, ⁴비뇨기과학교실,
²질병관리본부 국립보건연구원 면역병리센터 인수공통감염팀
하경임¹, 최영실², 김문연¹, 이영현³, 이경섭⁴, 황규잡², 박미연²

브루셀라증은 브루셀라속 균에 의해 감염되는 인수공통 전염병으로 *B. melitensis*, *B. susis*, *B. abortus*, *B. canis* 등이 주로 인체감염을 일으킨다. 우리나라에서는 최근 소 브루셀라증이 매년 발생하고 있으며 2003년 인체 브루셀라증이 첫 보고된 이래 축산업 종사자, 수의사 등의 특정 직업군에서 인체감염이 계속 증가하고 있다. 인체 브루셀라증은 임상양상이 매우 다양하고 비특이적이어서 진단이 지연되거나 놓칠 수 있다. 따라서 임상 의사와 검사실에서는 고위험군 환자를 진단, 치료할 때 균배양이나 혈청학적 검사 등의 고식적인 진단 방법 외에 혈액내 브루셀라 유전자를 직접 검출할 수 있는 중합효소연쇄반응법 등의 적극적인 진단검사 및 검사실 감염을 예방하기 위한 조치가 필요하다. 저자들은 축산업에 종사하는 3명의 브루셀라증 환자의 혈액, 골수 및 혈청에서 균배양과 중합효소연쇄반응법을 시행하여 *B. abortus* 균을 검출하였기에 보고하는 바이다. [대한임상미생물학회지 2007;10:154-159]

교신저자 : 하경임, 780-350, 경북 경주시 석장동 1090-1
동국대학교 경주병원 진단검사의학과
Tel: 054-770-8280, Fax: 054-770-8504
E-mail: doctor61gyha@hanmail.net