

간접형광항체법을 이용한 부산지역 비정형 폐렴환자의 레지오넬라균종 분포 연구

박은희[†] · 박성아 · 박연경 · 권영희 · 박혜영 · 이미옥 · 김기곤
미생물과

Seroepidemiological Surveillance of *Legionella* Species in Atypical Pneumonia Patients in Busan by Indirect Fluorescent Antibody Assay

Park Eun-hee[†], Park Sung-ah, Park Yon-koung, Kwon Young-hee, Park Hye-young,
Lee Mi-oak and Kim Gi-gon
Microbiology Division

Abstracts

Seroepidemiological surveillance was carried out to investigate antibody titers to *Legionella* species in serum specimens sampled from 223 patients (147 males and 76 females) who were infected with atypical pneumonia patients in Busan during the period between January 2011 and October 2012. Those of 95 healthy adults were used for the control. We differentiated positive and negative persons based on the antibody titer of over 1:128 (positive reaction) measured by the indirect fluorescent antibody assay (IFA). As the results of the IFA experiment, 29 patients (24 males and 5 females, 13% of 223 patients) were identified as positive on the level of IgG and the patients whose age was over 40 year-old was 13.9%. The distribution ratios of each *L. longbeache* and *L. anisa*, *L. busanensis*, *L. bozemanii*, and *L. micdadei* to *Legionella* spp. were 24.1%, 13.8%, 10.3% and 6.9% in order. Fourteen healthy adults (6 males and 8 females, 14.7% of 95 healthy adults) were identified as positive on the level of IgG antibody titer of 1:128. It corresponded to 15.9% of the healthy adults under the ages of 40 year-old and 11.5% of the adults whose age are more than 40 years old. The highest species detected from those who showed positive among the healthy adults was *L. anisa* which corresponded to 47.1% of total *Legionella* spp. The followings were 11.7% of *L. pneumophila* serogroup 5, *L. busanensis*, *L. bozemanii* and 5.9% of *L. pneumophila* serogroup 1, *L. pneumophila* serogroup 3, *L. longbeache*.

Key words : antibody, IFA, *Legionella* species, atypical pneumonia, healthy group, Busan

서 론

*Legionella*균은 냉각탑수, 온수 탱크 등의 인공 환경 수계에서 증식하면서 바람과 샤워 시 발생하는 aerosol의 호흡기 흡입으로 사람에게 감염을 일으킨다¹⁾. 최근까지

Legionella spp.은 52종 70개 이상의 혈청형이 알려져 있으며, 레지오넬라증의 90% 이상이 *Legionella pneumophila*에 의한 것으로 보고되었다²⁾.

폐렴형의 레지오넬라증은 1976년 미국 필라델피아에서 처음 보고된 이후 미국과 유럽에서 발생하는 지역사회 획득 폐렴의 2~9%, 병원 내 폐렴의 10~50%를 차지할

[†] Corresponding author, E-mail : peh731@korea.kr
Tel : +82-51-309-2823, Fax : +82-51-309-2829

정도로 중요한 원인균이다^{3,4)}. 국내에서 레지오넬라증은 1984년 비폐렴형인 폰티악열의 집단 발생을 첫 보고로⁵⁾, 지역사회 획득 폐렴의 0~2.3%를 차지하며⁶⁾, 2000년 8월에 제3군 법정 감염병으로 지정되었다. 우리나라에서 환자 발생 수는 2001년부터 2005년까지 22명이었으나, 2006년부터 2012년까지는 167명으로 매년 환자 발생 신고가 되고 있다⁷⁾. 부산지역에서는 2006년 객담배양 양성으로 확인된 지역사회 획득 레지오넬라 폐렴 2예의 보고⁸⁾ 이후 2012년까지 19명의 환자 발생이 보고되었다. 국내의 온천과 대중목욕탕 등 환경수계에서 *Legionella*균의 검출율이 2006년 8.1%, 2007년 9.4% 및 2008년 10.3%로 매년 증가하는 추세이다⁹⁾.

레지오넬라증의 진단방법으로는 균의 배양, 직접형광항체법, 소변에서의 항원 검사 등이 있다. 배양검사는 민감도가 20~95%로 다양하고²⁾ 배양에 10일 이상의 시간이 소요되는 단점이 있으며, 뇨 중 항원 검사는 특이도가 99% 이상으로 높고, 쉽고 빠르게 진단할 수 있으나 *L. pneumophila* serogroup 1의 검사에 한정되어 있다¹⁰⁾. 혈청학적 진단에 사용되는 가장 일반적인 방법은 간접형광항체법(indirect fluorescent antibody assay, IFA)으로 급성 환자에 있어서 항체 형성 지연 등의 단점이 있으나¹¹⁾, 민감도와 특이도가 좋아 우리나라에서는 질병관리본부와 일부 보건환경연구원 등 공공기관에서 레지오넬라증의 진단에 사용하고 있다.

본 연구는 부산시내 종합병원에 내원한 비정형 폐렴 환자의 확인진단을 위해 의뢰된 환자 혈청과 대조군으로 부산지역에 거주하는 일반인의 혈청으로부터 간접형광항체법으로 레지오넬라균에 대한 항체를 조사하여 부산지역에 특징적으로 유행하는 레지오넬라균종 분포와 레지오넬라증 의심환자의 확인진단을 위한 혈청학적 기초 자료를 구축하고자 하였다.

재료 및 방법

연구대상

2011년 1월부터 2012년 10월까지 부산시내 종합병원에 내원한 비정형 폐렴 환자의 확인진단을 위해 우리원에 의뢰된 223명의 혈청을 사용하였고, 대조군으로는 호흡기 감염증상이 없는 건강인을 대상으로 지원자를 받아 2012년 4월부터 8월까지 95명에 대한 혈청을 사용하였다. 모든 검체에 대한 정보는 성별 및 나이만을 사용하였다.

간접형광항체법(Indirect fluorescent antibody assay)

IFA에 사용한 항원은 *L. pneumophila* serogroup 1 (ATCC 33152), serogroup 2 (ATCC 33154), serogroup 3 (ATCC 33155), serogroup 4 (ATCC 33156), serogroup 5 (ATCC 33216), serogroup 6 (ATCC 33215), *L. bozemanii* (ATCC 33217), *L. dumoffii* (ATCC 33279), *L. feeleii* (ATCC 33849), *L. gormanii* (ATCC 33297), *L. micdadei* (ATCC 33218), *L. longbeachae* (ATCC 33462), *L. busanensis* (BAA-518), *L. anisa* (Korean isolates)를 사용하였다. 14개의 *Legionella* spp. 항원이 고정된 슬라이드는 질병관리본부 국립보건연구원 결핵·호흡기세균과로부터 제공받아 사용하였다.

간접형광항체검사를 위한 혈청은 멸균인산염완충액(PBS, pH 7.6)을 사용하여 1:32로 희석하여 2배 단계로 1:256까지 희석하였다. 희석된 혈청을 각각의 항원이 coating well에 2 uL씩 떨어뜨린 후 습도를 유지한 37°C에서 30분간 반응시킨 후, PBS (pH 7.6)로 3회 세척한 후 건조하였다. FITC conjugate IgG 및 FITC conjugate IgM을 각 well 당 2 uL씩 떨어뜨린 후 습도를 유지한 37°C에서 30분간 반응시킨 후, PBS로 2회 세척과 증류수로 1회 헹구어 건조하여, mounting solution (pH 9.0)을 떨어뜨려 형광현미경(Carl Zeiss DE/Axioskop 40)으로 400배에서 검경하였다. 양성대조로 토끼 혈청을 사용하였다. 본 연구에서는 14개의 *Legionella* 항원에 대한 항체가 1:128 이상을 양성으로 판정하였다.

결 과

환자의 레지오넬라균에 대한 항체가

환자 223명의 나이는 3세에서 90세로 평균 57세였으며, 남자 147명, 여자 76명이었다. 레지오넬라증의 혈청학적 진단 결과 14개의 레지오넬라균 항원에 대한 IgG 항체가 1:32 미만은 41.7%였으며, 1:32 이상은 58.3%였다. 희석 단계별로 1:32, 1:64, 1:128과 1:256의 IgG 항체가는 각각 27.8%, 17.9%, 10.7% 및 1.8%였다. IgG 항체가 양성인 환자 223명 중 29명(13.0%)으로 남자 24명(16.3%), 여자 5명(6.6%)으로 남자와 여자의 비율은 1:0.4였으며, 나이 40세 미만은 10.2%, 40 이상은 13.9%이었다(Table 1). 나이에 따른 IgG 항체가 양성인 70-79세가 18%로 가장 높았으며, 10-19세, 50-59세 및 60-69세가 17%, 16% 및 14%로 10-19세를 제외하고는 50세 이상에서 항체가 양성인 비율이 높았다(Fig. 1). 양성

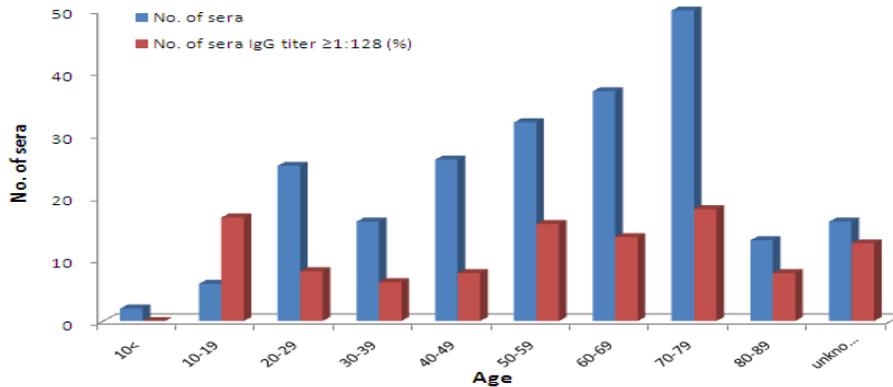


Fig. 1. Prevalence of IFA IgG antibody titers $\geq 1:128$ according to age in response to *Legionella* species in patients.

Table 1. Frequencies of IFA IgG antibody titers $\geq 1:128$ according to age and sex in patients

Age	No. sera of $\geq 1:128$ in IgG antibody titers of/Total (%)		
	Male	Female	Total
<40	4/28 (14.3)	1/21 (4.8)	5/49 (10.2)
≥ 40	18/110 (16.4)	4/48 (8.3)	22/158 (13.9)
unknown	2/9 (22.2)	0/7 (0.0)	2/16 (12.5)
Total	24/147 (16.3)	5/76 (6.6)	29/223 (13.0)

Table 2. Prevalence of IFA IgG antibody titers $\geq 1:128$ in response to *Legionella* species in patients

	Lp1	Lp3	Lp4	Lp6	Lb	Lg	Lm	Ll	Ld	Lbu	La	Total
Male	1	1	0	1	2	1	2	6	0	4	6	24
Female	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	5
Total	1	1	1	1	3	1	2	7	1	4	7	29
%	3.4	3.4	3.4	3.4	10.3	3.4	6.9	24.1	3.4	13.8	24.1	100

Lp1, *L. pneumophila* serogroup 1; Lp3, *L. pneumophila* serogroup; Lp4, *L. pneumophila* serogroup 4; Lp6, *L. pneumophila* serogroup 6; Lb, *L. bozemanii*; Lg, *L. gormanii*; Lm, *L. micdadei*; Ll, *L. longbeachae*; Ld, *L. dumoffii*; Lbu, *L. busanensis*; La, *L. anisa*

Table 3. Frequencies of IFA IgM antibody titers $\geq 1:32$ in response to *Legionella* species

Specimen	Sex (age)	<i>Legionella</i> species	Symptoms	Onset date	Drawing blood date	IFA antibody titers	
						IgG	IgM
A	M (42)	<i>L. pneumophila</i> sg 3	pneumonia	unknown	'11. 05. 25 ¹	128	32
B	M (38)	<i>L. anisa</i>	fever	'11. 05. 27	'11. 06. 01	128	32
C	F (25)	<i>L. busanensis</i>	atypical pneumonia	unknown	'11. 07. 13	64	64
D	M (?)	<i>L. micdadei</i>	pneumonia	'11. 07. 05	'11. 07. 05	128	64
E	M (70)	<i>L. longbeachae</i>	atypical pneumonia	unknown	'11. 07. 18	128	32
F	F (56)	<i>L. bozemanii</i>	atypical pneumonia	unknown	'11. 08. 08	256	32
G	F (49)	<i>L. gormanii</i>	pneumonia	'11. 08. 18	'11. 08. 20	32	32
H	F (53)	<i>L. longbeachae</i>	fever	unknown	'11. 09. 19	128	32
I	M(29)	<i>L. micdadei</i>	fever	unknown	'12. 08. 29	128	64
J	M(73)	<i>L. gormanii</i>	atypical pneumonia	'12. 10. 18	'12. 10. 23	128	64

¹, convalescent-phase sera

혈청의 레지오넬라균 종별 분포는 *L. longbeachae*와 *L. anisa*가 각각 24.1%, *L. busanensis* 13.8%, *L. bozemanii* 10.3%, *L. micdadei* 6.9% 순이었으며, *L. pneumophila* serogroup 1, 3, 4, 6 및 *L. gormanii*와 *L. dumoffii*가 각각 3.4%였다(Table 2). IgM 항체가는 환자 223명 중 10명(4.5%)에서만 1:32 이상으로 확인되었다(Table 3).

회복기 혈청이 확보된 11명에 대한 레지오넬라균 항체가 결과는 표 4와 같다. 첫 번째 채혈에서 IgG 항체가 양성인 10명이었고, 1명은 급성기 및 회복기 모두 1:32로 음성이었다. 6명의 회복기 혈청은 첫 채혈 후 2~3주 후에 채취된 것으로 IgG 항체가가 2~4배 상승한 256~

1024로 항체가 변동을 보였으나, 4명은 2주~3주 동안 IgG 항체가의 변화를 보이지 않았고, IgM 항체가는 11명 중 3명에서만 1:32 이상으로 확인되었다. 회복기 혈청에서 IgG 항체가의 변동을 보인 6명의 환자는 모두 50세 이상으로 남자 5명, 여자 1명이었으며, 1명은 결핵, 당뇨 및 고혈압의 기저질환을, 1명은 항암치료 중에 발생하였으며, 그 외 4명은 비정형폐렴 등의 임상 증상을 보였다.

건강인의 레지오넬라균에 대한 항체가

건강인 95명의 나이는 22세에서 56세로 평균 34세였으며, 성별은 남자 50명, 여자 45명이었다. 건강인 그룹의 레지오넬라균 항원에 대한 IgG 항체가 1:32 미만은

Table 4. Prevalence of IFA antibody titers according to acute and convalescent phase sera in response to *Legionella* species in patients

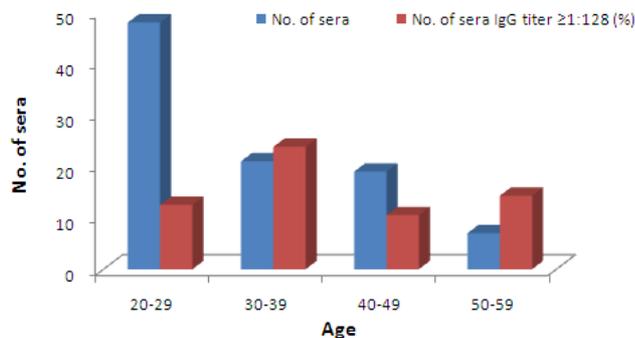
Specimen	Sex (age)	<i>Legionella</i> species	Symptoms	Onset date	Drawing blood date	IFA antibody titers	
						IgG	IgM
A	M (42)	<i>L. pneumophila</i> sg 3	pneumonia	unknown	'11. 05. 02 '11. 05. 25	128	<32 32
B	M (82)	<i>L. anisa</i>	Tb ¹ , COPD ² , DM ³ , HTN ⁴	'11. 05. 02	'11. 05. 19 '11. 06. 08	256	<32 <32
C	F (27)	<i>L. anisa</i>	atypical pneumonia	'11. 05. 22	'11. 05. 25 '11. 06. 04	128	<32 <32
D	F (56)	<i>L. bozemanii</i>	esophageal cancer, pneumonia	unknown	'11. 08. 08 '11. 08. 22	256	32 64
E	M (63)	<i>L. longbeachae</i>	atypical pneumonia	'11. 07. 24	'12. 07. 28 '12. 08. 08	128	<32 <32
F	M (70)	<i>L. bozemanii</i>	atypical pneumonia	unknown	'12. 08. 01 '12. 08. 27 '12. 09. 13	128	<32 <32 <32
G	M (62)	<i>L. busanensis</i>	atypical pneumonia	'12. 07. 30	'12. 08. 02 '12. 08. 13 '12. 09. 11 '12. 10. 26	128	<32 <32 <32 <32
H	M (53)	<i>L. anisa</i>	atypical pneumonia	unknown	'12. 08. 14 '12. 09. 04 '12. 08. 20	128	<32 <32 <32
I	M (66)	<i>L. pneumophila</i> sg 6	fever, cough, sputum	'12. 08. 06	'12. 09. 06 '12. 10. 11	256	<32 <32
J	M (45)	<i>L. dumoffii</i>	fever	'12. 08. 22	'12. 08. 23 '12. 09. 06	32	<32 <32
K	M (73)	<i>L. gormanii</i>	atypical pneumonia	'12. 10. 18	'12. 10. 23 '12. 11. 02	128	64 64

¹, Tuberculosis; ², Chronic obstructive pulmonary disease; ³, Diabetes; ⁴, Hypertension

Table 5. Frequencies of IFA IgG antibody titers $\geq 1:128$ according to age and sex in healthy group

Age	No. sera of $\geq 1:128$ in IgG antibody titers of/Total (%)		
	Male	Female	Total
<40	4/37 (10.8)	7/32 (21.9)	11/69 (15.9)
≥ 40	2/13 (15.4)	1/13 (7.7)	3/26 (11.5)
Total	6/50 (12.0)	8/45 (17.8)	14/95 (14.7)

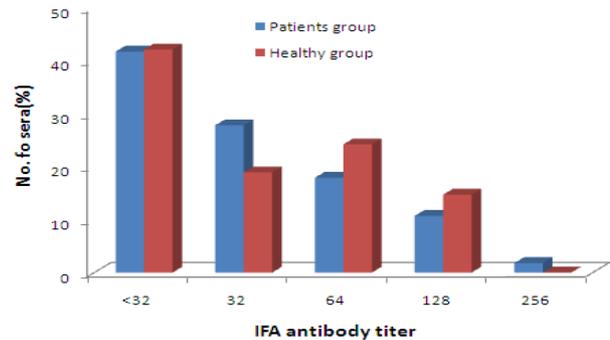
42.1%였으며, 1:32 이상은 57.9%였다. 희석 단계별로 1:32, 1:64와 1:128에서의 IgG 항체가 각각 18.9%, 24.2% 및 14.7%였으며, 1:256은 확인되지 않았다. 건강한 그룹의 IgG 항체가 양성은 95명 중 14명(14.7%)이었으며, 남자 6명(12.0%)과 여자 8명(17.8%)으로 남자와 여자의 비율은 1:1.5이었고, 나이 40세 미만은 15.9%, 40세 이상은 11.5%를 보였다(Table 5). 나이에 따른 IgG 항체가 양성은 30-39세가 24%로 가장 높았으며, 50-59세, 20-29세 및 40-49 순으로 14%, 13% 및 11%를 나타내었다(Fig. 2). 양성 혈청의 레지오넬라균 종별 분포는 *L. anisa*가 47.1%, *L. pneumophila* sg 5, *L. bozemanii* 및 *L. busanensis*가 각각 11.7%였으며,

Fig. 2. Prevalence of IFA IgG antibody titers $\geq 1:128$ according to age in response to *Legionella* species in healthy group.

L. pneumophila serogroup 1, 3 및 *L. longbeachae*가 5.9%였다(Table 6). 건강한 95명의 IgM 항체가 모두 1:32 미만이었다.

환자와 건강한 사람의 레지오넬라균에 대한 항체가 비교

사용한 14개의 레지오넬라균 항원에 대한 IgG 항체가 환자 그룹은 1:32미만이 41.7%, 1:32이상은 58.3%였으며, 건강한 그룹은 1:32미만이 42.1%, 1:32이상은 57.9%이었다. 1:32, 1:64, 1:128과 1:256의 IgG 항체는 환자 그룹은 각각 27.8%, 17.9%, 10.7% 및 1.8%였으며, 건강한 그룹은 18.9%, 24.2% 및 14.7%였으며,

Fig. 3. Frequencies of IFA IgG antibody titers in response to *Legionella* species in patient and healthy group.Table 6. Prevalence of IFA IgG antibody titers $\geq 1:128$ in response to *Legionella* species in healthy group (n=17)*

	Lp1	Lp3	Lp5	Lb	Ll	Lbu	La	Total
Male	1	0	1	1	0	1	3	7
Female	0	1	1	1	1	1	5	10
Total	1	1	2	2	1	2	8	17
%	5.9	5.9	11.7	11.7	5.9	11.7	47.1	100

Lp1, *L. pneumophila* serogroup 1; Lp3, *L. pneumophila* serogroup 3; Lp5, *L. pneumophila* serogroup 5; Lb, *L. bozemanii*; Ll, *L. longbeachae*; Lbu, *L. busanensis*; La, *L. anisa*

* 3 sera of 17 reacted to more than one *Legionella* species.

건강인 그룹에서는 1:256은 확인되지 않았다(Fig. 3). 성별에 따른 IgG 항체가 양성인 환자 그룹에서 나이 40세 미만과 40세 이상에서 남자는 14.3%와 16.4%, 여자는 4.8%와 8.3%, 건강인 그룹에서는 40세 미만과 40세 이상에서 남자는 10.8%와 15.4%, 여자는 21.9%와 7.7%였으며(Fig. 4), 남자와 여자의 성별 비율은 환자 그룹은 1:0.4, 건강인 그룹은 1:1.5이었다. IgG 항체가 양성 혈청의 레지오넬라균 종별 분포에서 건강인 그룹에서는 *L. pneumophila* serogroup 4, *L. pneumophila* serogroup 6, *L. gormanii*, *L. micdadei*, 및 *L. dumoffii*는 검출되지 않았으며, 환자에서는 *L. pneumophila* serogroup 5는 검출되지 않았다. *L. pneumophila* serogroup 1과 *L. pneumophila* serogroup 3, *L. bozemanii*, 및 *L. busanensis*는 두 그룹에서 비슷하게 검출되었으며, *L. anisa*와 *L. longbeachae*는 환자 그룹에서는 각각 24.1%를, 건강인 그룹에서는 47.1%와 5.9%가 검출되었다(Fig. 5). IgM 항체는 환자 그룹에서는 1:32 이상이 10명(4.5%)이었고, 건강인 그룹에서는 95명 모두 1:32 미만이었다.

고찰

1984년 서울의 종합병원에서 비폐렴형인 폰티악 열의 집단 발생이후⁵⁾, 국내에서 레지오넬라균에 의한 폐렴이 지역사회 획득 폐렴의 0~2.3%를 차지하며⁶⁾, 부산지역에서도 2006년 레지오넬라균 배양에 의한 지역사회 획득 폐렴환자 첫 보고된⁸⁾ 이래로 2012년까지 19명의 환자를 보

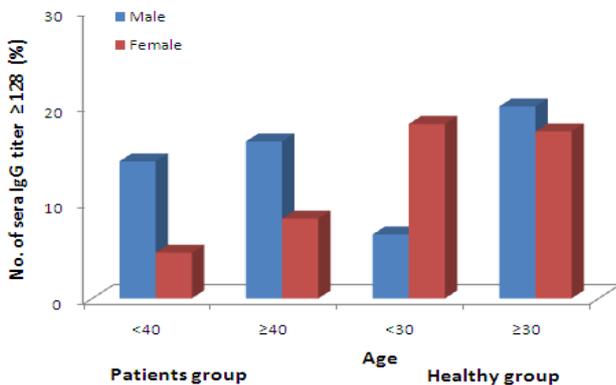
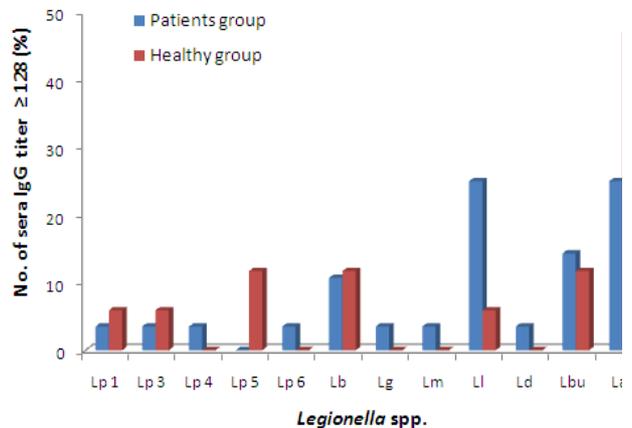


Fig. 4. Prevalence of IFA IgG antibody titers \geq 1:128 according to age and sex in response to *Legionella* species in patient and healthy group.

고하여 레지오넬라균에 의한 폐렴에 대한 관심이 요구된다. 본 연구는 부산지역에서 비정형 폐렴 환자와 대조군으로 일반인을 대상으로 IFA를 사용한 레지오넬라균 항체가 조사로는 최초의 연구로 이전의 국내 연구보고와는 차이를 보였다.

이 등¹²⁾은 1999년부터 2002년까지 혈청학적으로 진단된 레지오넬라증 환자 108명에 대한 원인병원체로 *L. gormanii*가 25.9%로 가장 많았고, *L. longbeachae* 16.7%, *L. bozemanii* 15.7%, *L. micdadei* 13.9%, *L. pneumophila* serogroup 1이 13%, *L. feeleii* 10.2% 및 *L. dumoffii* 5.6% 순이었으며, *L. pneumophila*의 혈청형별으로는 serogroup 5와 serogroup 6이 각각 6.5% 그리고 serogroup 2가 5.6%로 보고하였다. 또한 레지오넬라증 환자 58명에 대한 급성기 및 회복기의 복수 혈청을 이용한 혈청학적 진단에서는 *L. pneumophila* serogroup 1, *L. gormanii* 및 *L. bozemanii*의 항체 양성율이 각각 22%, 17% 및 7%였으며¹³⁾, 혈청학적으로 진단된 1984년 국내의 첫 집단 발생의 원인균도 *L. gormanii*에 의한 것으로 보고하여 우리나라에서는 *L. gormanii*가 레지오넬라증의 주요 원인균으로 알려져 있으나⁵⁾, 부산지역의 환자그룹에서 *L. gormanii*에 대한 항체가 양성은 3.4%(Table 2)로 국내에서 레지오넬라증 원인균종의 지역적 분포에 차이가 있음을 알 수 있었다. 건강인 그룹에서는 *L. gormanii*에 대한 항체가 양성인 한



Lp1, *L. pneumophila* serogroup 1; Lp3, *L. pneumophila* serogroup 3; Lp4, *L. pneumophila* serogroup 4; Lp5, *L. pneumophila* serogroup 5; Lp6, *L. pneumophila* serogroup 6; Lb, *L. bozemanii*; Lg, *L. gormanii*; Lm, *L. micdadei*; Ll, *L. longbeachae*; Ld, *L. dumoffii*; Lbu, *L. busanensis*; La, *L. anisa*

Fig. 5. Prevalence of IFA IgG antibody titers \geq 1:128 in response to *Legionella* species in patients and healthy group.

명도 없었다(Table 6). Yu 등¹⁴⁾은 미국, 이탈리아, 스위스, 호주 및 뉴질랜드의 지역사회 획득 폐렴환자 508명의 레지오넬라균 배양으로 확인한 결과 *L. pneumophila*는 91.5% (*L. pneumophila* serogroup 1, 84.2%; serogroup 6, 1.7%)로 미국과 유럽에선 분리된 균의 88.2%가 *L. pneumophila* serogroup 1 반면, 호주와 뉴질랜드에서는 *L. pneumophila* serogroup 1이 45.7%, *L. longbeachae* 30.4%가 분리되어 지역별로 지역사회 획득폐렴의 원인균종이 다름을 보고하였다. 또한 non-*L. pneumophila*의 분리율은 8.5%이며 균종별로는 *L. longbeachae* (3.9%), *L. bozemanii* (2.4%), *L. micdadei*, *L. dumoffii*, *L. feeleeii*, *L. wadsworthii* 및 *L. anisa*로 다양하여 non-*L. pneumophila*에 의한 병원감염 및 지역사회 획득폐렴이 증가하고 있음을 보고하였다¹⁴⁾.

혈청학적으로 진단된 우리나라 레지오넬라증 환자의 나이는 50세~80세이고, 61.1%가 남자로 보고한¹²⁾ 이전의 연구와 비교해 볼 때, 부산지역에서도 항체가 양성인 환자의 68.9%가 50세 이상이었으며 82.8%가 남자였다. 환자의 나이별 및 성별 항체가 양성은 40세 미만 남자는 14.3%, 여자 4.8%였으며, 40세 이상에서는 남자 16.4%, 여자가 8.3%로 남자와 여자의 비율이 1:0.4 (Table 1)로 50세 이상 남자가 레지오넬라증에 대한 감염 고위험군임을 알 수 있었다. 한편 건강인에 대한 항체가 양성은 40세 미만에서 남자 10.8%, 여자 21.9%였으며, 40세 이상에서 남자 15.4%, 여자가 7.7% (Table 5)로 남자와 여자의 비율이 1:1.5로 환자 그룹과는 상반되는 결과를 보였다. Bettelheim 등¹⁵⁾은 뉴질랜드의 건강인 600명을 대상으로 혈구응집법(hemagglutination, HA)으로 조사한 결과에 따르면 *L. pneumophila*에 대한 HA 항체 1:16 이상이 40세 미만은 57.6%, 40세 이상은 42.6%, 여자는 40세 미만이 59.2%, 40세 이상은 40.8%로 젊은 여성층의 *L. pneumophila*에 대한 HA 항체가 보유율이 높아 본 연구 결과의 젊은 여성층이 같은 연령층의 남자보다 항체가 보유율이 높은 결과와 유사하였다.

IgM 항체는 발병 초기에 생성되므로 레지오넬라증의 초기 진단에 이용하지만, 경우에 따라 IgM은 발병 후기에 생성되기도 한다고 알려져 있다^{16,17)}. 본 연구에서 IgM 항체는 환자 223명 중 10명(4.5%)에서만 1:32 이상으로 확인되었고, 건강인 그룹에서는 95명 모두 항체가 1:32 미만이었다. 이는 전남지역 건강인 그룹의 IgM 항체가 1:32 이상 보유율이 8.8%로 보고한 결과와 상이하였다¹⁹⁾. 균이 배양되어 레지오넬라증으로 확인된 경우에

도 항체가 4배 상승은 환자의 70~80% 정도에서만 일어나고^{2,11)}, 발병 후 2개월 이상 항체가 상승이 없는 경우도 있다. 대부분의 환자에서 3주 안에 항체가 변동이 있으나, 최소 6주간은 추적하여야 하며, 환자의 15% 가량이 6주 후 항체가 변동이 일어나기도 한다¹⁸⁾. IgM 항체의 상승 시 급성 감염을 추정할 수 있으나, 일부 환자에서는 IgM 항체의 상승이 수개월간 지속될 수 있어, IFA를 이용한 레지오넬라증의 혈청학적 진단에는 반드시 임상증상과 함께 급성기 및 회복기 혈청에 대한 진단이 요구된다.

우리나라에서 건강인을 대상으로 IFA를 이용한 레지오넬라균에 대한 항체가 보유율 조사에 따르면¹⁹⁾, 2004년 전라남도 지역의 건강인 500명을 대상으로 12종의 레지오넬라균에 대한 1:32 이상 항체가 보유율은 32.8%, 1:128 이상 항체가 보유율은 15.2%였으며, 레지오넬라균 종별 분포는 *L. bozemanii* 32.9%, *L. micdadei* 20%, *L. longbeachae* 15.3%, *L. pneumophila* sg 6이 10.6%, *L. gormanii* 8.2%, *L. pneumophila* serogroup 4와 serogroup 5가 각각 3.5%로, 우리나라의 건강인에서는 *L. bozemanii*에 대한 항체 보유율이 높다고 보고하였다¹⁹⁾. 그러나 부산지역의 건강인에 대한 1:32 이상 항체가 보유율은 57.9%, 1:128 이상 항체가 보유율은 14.7%였으며, 레지오넬라균 종별 분포에서 *L. anisa*가 47.1%, *L. pneumophila* serogroup 5, *L. bozemanii* 및 *L. busanensis*가 각각 11.7%였으며, *L. pneumophila* serogroup 1과 3 및 *L. longbeachae*가 5.9%로 확인되었다(Table 6). 두 지역 건강인의 레지오넬라균에 대한 IgG 항체가 1:32 이상과 1:128 이상의 보유율은 비슷하였지만, 균종 분포는 전남 지역의 경우 *L. bozemanii* 32.9%로 가장 많은 반면, 부산지역에서는 *L. anisa*가 47.1%로 가장 높아 지역별로 큰 차이를 보였다. 또한 전남지역은 *L. micdadei* 20%, *L. pneumophila* 17.6% 및 *L. longbeachae* 15.3% 순이었으며, *L. gormanii*, *L. dumoffii* 및 *L. feeleeii*가 각각 8.2%, 3.5% 및 2.4%였다. 부산지역에서는 *L. pneumophila* 23.5%, *L. bozemanii* 및 *L. busanensis*가 각각 11.7%, *L. longbeachae* 5.9%로 두 지역에서 non-*L. pneumophila* 분포는 다양하여 유사하였으나, 유행하는 *Legionella* 종은 뚜렷한 차이를 보였다.

우리나라에서 *L. anisa*와 *L. busanensis*에 대한 혈청학적 진단은 2010년부터 공공기관인 질병관리본부와 일부 보건환경연구원에서만 실시되었기 때문에 *L. anisa*와 *L. busanensis*에 대한 혈청학적 진단 자료가 거의 없고,

2003년 부산지역의 대형건물 냉각탑수에서 처음 분리 보고된²⁰⁾ *L. busanensis*의 인체 병원성이 아직까지 보고된 바 없다. 그러나 본 연구의 *L. busanensis*에 대한 혈청학적 진단에서 IgG 항체가 1:128 이상이 환자 그룹에서는 13.8%, 건강인 그룹에서는 11.7%로 *L. busanensis*가 지역획득 폐렴의 잠재적 원인 병원체로 작용할 수 있어, 이 균에 대한 관심이 요구된다. 다른 나라의 일반인에 대한 레지오넬라균 항체가 연구보고에 따르면 레지오넬라균 항체가 1:128 이상 보유율이 블루밍턴 지역의 호텔 종사자는 15%, 사무실 종사자 4%로 보고하였다²¹⁾. 미국 아이오와 농촌지역의 주민 517명 중 *L. pneumophila* serogroup 1에 대한 항체가 1:128 이상이 13.2% (68명)이며, 이 중 남자 14.9%, 여자 11.6%로 남자가 여자보다 항체 보유율이 높다고 보고하였다²²⁾.

한편, 부산지역의 인공 환경 수계에서 분리되는 레지오넬라균종의 결과에 의하면, 1998년 냉각탑수에서 분리된 151주의 레지오넬라균 종별 분리율은 *L. pneumophila* 76.8% [serogroup 1 (42.4%), serogroup 2 (33.6%), serogroup 5 (5.2%) 및 serogroup 6 (3.4%)]였으며, 기타 레지오넬라균 종으로는 *L. feeleii* (3.3%), *L. bozemanii* (1.3%), *L. gormanii* (0.7%)로, 부산지역의 인공 환경 수계에서도 다양한 non-*L. pneumophila*가 분포하였다²³⁾. 이 등⁹⁾의 우리나라 전국을 대상으로 인공 환경수계에서 분리한 레지오넬라균의 지역별 분포 특성은 *L. pneumophila*는 서울과 경기도 지역 93%이상, 충청도와 경상도 지역 85%, 전라도 지역 78%, 강원도 63% 및 제주도 50% 분리되었고, *L. anisa*와 *L. bozemanii*는 충청도, 강원도, 전라도 및 경상도 지역에서는 분리되었으나, 서울과 경기도 지역에서는 분리되지 않아 지역별로 분리되는 레지오넬라균의 종별 분포가 뚜렷하였다. 또한 시설별로 *L. pneumophila* serogroup 5는 공중목욕탕에서 21.6%, *L. pneumophila* serogroup 6은 온천에서 21.4%, 공장에서 12%였으며, *L. pneumophila* serogroup 7은 병원에서 13.1%, *L. anisa*는 대형건물에서 10.8%가 분리되었다. 인공 수원의 종류에 따른 *Legionella* 균의 분포 특성에서 276주의 냉각탑수 분리주와 252주의 온수 분리주를 비교한 결과 병원의 냉각탑수에서는 *L. pneumophila* serogroup 1 (54.3%), *L. pneumophila* serogroup 7 (20.8%), *L. anisa* (5.2%)이며, 온수에서는 *L. pneumophila* serogroup 1 (37.3%), *L. pneumophila* serogroup 3 (13.2%), *L. anisa* (11.8%)로 분포한다고 보고하였다⁹⁾. Lin 등²⁴⁾에 의하면 중국 상해지역의 냉각탑수에서 *L. pneumophila* serogroup 1은 82%, *L.*

*micdadei*는 23.3%의 분리율을 보고하여 우리나라와 다른 나라에서 분리되는 *Legionella*의 종 분포가 지역별, 인공 환경 수계별 및 시설별로 차이가 있었다.

본 연구의 비정형 폐렴 환자 223명의 혈청에서 1:128 이상 항체가 양성을 보인 29명에 대한 역학조사 등의 미비로 감염원인이 원내 폐렴(hospital-acquired pneumonia) 또는 지역사회 획득폐렴(community acquired pneumonia) 인지는 확인할 수 없었으며, 조사 대상이 부산지역인 것과 진단에 사용된 항원이 14개의 *Legionella* 균으로 한정되어 우리나라 전체 비정형 폐렴환자의 원인으로 생각하기에는 제한점이 있어, 국내 전향적 다기관 연구가 요구된다.

아직까지 우리나라는 레지오넬라증의 집단발생 보고가 거의 없으나 매년 꾸준히 환자발생 보고가 있고, 또한 인공 환경 수계에서 non-*L. pneumophila* 분리율이 증가하고 있어 환자뿐만 아니라 인공 환경 수계에 대한 광범위하고도 지속적인 균 배양검사와 다양한 *Legionella* 균종에 대한 혈청학적 진단이 수행되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

2011년 1월부터 2012년 10월까지 부산시내 종합병원에 내원한 비정형 폐렴 환자의 확인진단을 위해 우리원에 의뢰된 223명의 혈청과 대조군으로 건강한 성인 95명의 혈청을 대상으로 14개의 *Legionella* 균에 대한 IFA 항체가를 조사하였으며, 항체가 1:128 이상을 양성으로 판정하여 다음의 결과를 얻었다.

비정형 폐렴 환자의 *Legionella* spp.에 대한 IgG 항체가 양성은 223명(남자 147명, 여자 76명) 중 29명(13%)이었으며 남자 24명(16.3%), 여자 5명(6.6%)으로 남자와 여자의 비율은 1:0.4였고, 나이는 40세 미만은 10.2%, 40세 이상은 13.9%였다. 양성 혈청의 *Legionella* 종별 분포는 *L. longbeachae*와 *L. anisa*는 각각 24.1%, *L. busanensis* 13.8%, *L. bozemanii* 10.3%, *L. micdadei* 6.9%순이었으며, *L. pneumophila* serogroup 1, 3, 4, 6 및 *L. gormanii*와 *L. dumoffi*가 각각 3.4%였다.

건강인의 IgG 항체가 양성은 95명(남자 50명, 여자 45명) 중 14명(14.7%)이었으며 남자 6명(12%), 여자 8명(17.8%)으로 남자와 여자의 비율이 1:1.5이었고, 나이는 40세 미만은 15.9%, 40세 이상은 11.5%였다. 항체가 양성인 *Legionella* 종별 분포는 *L. anisa*가 47.1%로 가장 높았으며, *L. pneumophila* serogroup 5, *L. busanensis*

및 *L. bozemanii*가 각각 11.7%, *L. pneumophila* serogroup 1, 3 및 *L. longbeachae*가 각각 5.9%였다.

참고문헌

- Negron-Alvira, A.I. Perez-Suarez, and T.C. Hazen. *Legionella* spp. in Puerto Pico cooling towers. *Appl. Environ. Microbiol.* 54, pp.2331~2334(1988).
- Fields, B.S., R.F. Benson, and R.E. Besser. *Legionella* and Legionnaires' Disease: 25 Years of Investigation. *Clin. Microbiol. Reviews.* 15, pp.506~526(2002).
- Chang, F.Y., V.L. Yu. Legionella infection, pp. 929~933. In Fauci, A.S., E. Braunwald, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson (ed.), *Hamison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York, MacGraw Hill Co. Inc(2008).
- Stout, J.E., and V.L. Yu. Legionellosis. *N. Eng. J. Med.* 337, pp.682~687(1997).
- Kim, J.S., S.W. Lee, H.S. Shim, D.K. Oh, M.K. Cho, H.B. Oh, J.H. Woo, and Y.S. Chong. Outbreak of legionellosis in ICU of K Hospital Korea. *Korean, J. Epidemiol.* 7, pp.44~58(1985).
- Kim, M.J., H.J. Cheong, J.W. Sohn, H.S. Shim, D.W. Park, S.C. Park, J.H. Woo, J.Y. Kang, Y.G. Kim, W.S. Shin, Y.L. Kim, W.J. Lee, J.H. Kim. A prospective multicenter study of the etiological analysis in adults with community-acquired pneumonia: *Legionella*, *Leptospira*, Hantaan virus and *Orientea tsutsugamushi*. *Korean, J. Infect. Dis.* 33, pp.24~31(2001).
- Disease Web statics System [Internet]. Korean Centers for Disease Control and Prevention; Available from, <http://stat.cdc.go.kr>(2012).
- 김애란, 허진원, 이현경, 이성순, 김양욱, 김주인, 염호기, 최수전, 신정환, 장철훈, 박은희. 객담배양 양성으로 확인된 지역 사회 획득 레지오넬라 폐렴 2예. *대한내과학회*. 71(1), p.519(2006).
- Lee, H.K., J.I. Shim, H.E. Kim, J.Y. Yu, and Y.H. Kang. Distribution of *Legionella* Species from Environmental Water Sources of Public Facilities and Genetic Diversity of *L. pneumophila* serogroup 1 in South Korea. *Appl. Environ. Microbiol.* 76, pp.6547~6554(2010).
- Harrison, T.G., and N. Doshi. Evaluation of the Bartels *Legionella* urinary antigen enzyme immunoassay. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 20, pp.738~740(2001).
- Edelstein, P.H. Detection of antibodies to *Legionella* spp., pp. 502~509. In N.R. Rose, R.G. Hamilton, and B. Detrick (ed.), *Manual of clinical laboratory immunology*, vol. 6th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C(2002).
- Lee, H.K., S.J. Baek, Y.I. Ju, J.J. Bae, M.S. Park, and M.Y. Park. Epidemiological surveillance of seropositive legionellosis cases in Korea during 1999-2002, pp. 108~109. In N.P. Cianciotto, Y.A. Kwai, P.H. Edelstein, B.S. Fields, D.F. Geary, T.G. Harrison, C. Joseph, R.M. Ratcliff, J.E. Stout, and M.S. Swanson (eds), *Legionella: State of the art 30 years after its recognition*. American Society for Microbiology, Washington, D.C., USA(2006).
- Lee, H.K., E.H. Park, J.J. Yoo, J.Y. Yoo, H.B. Oh, and Y.H. Kang. 2007a. IgM and IgG antibody response in paired sera of 58 patients confirmed as Legionnaires' disease in 1992-2006, Korea. Abstr. 39, p. S318. 2007 Annu. Meet. Kor. Soc. Infect. Dis. Kor. Soc. Chemother.
- Yu, V.F. Plouffe, M.C. Pastoris, J.E. Stout, M. Schousboe, A. Widmer, J. Summersgill, T. File, C.M. Health, D.L. Paterson, and A. Cheresky. Distribution of *Legionella* species and serogroups isolated by culture in patients with sporadic community-acquired legionellosis: an international collaborative survey. *J. Infect. Dis.* 186, pp.127~128(2002).
- Bettelheim, K.A., R.V. Metcalfe, and H. Sillars. Levels of antibody against *Legionella pneumophila* serotype 1 in healthy population in five areas in New Zealand. *J. Clin. Microbiol.* 16, pp.555~557 (1992).

16. De Ory, F., J.M. Echevarria, C. Pelaz, A. Téllez, M.A. Mateo, and J. López. Detection of specific IgM antibody in the investigation of an outbreak of pneumonia due to *Legionella pneumophila* serogroup 1. *Clin. Microbiol. Infect.* 6, pp.64~69 (2000).
17. Zimmerman, S.E., M.L. French, S.D. Allen, E. Wilson, and R.B. Kohler. Immunoglobulin M antibody titers in diagnosis of Legionnaires Disease. *J. Clin. Microbiol.* 16, pp.1007~1011 (1982).
18. Choi, T.Y. *Legionella* Infection. *Korean, J. Clin. Microbiol.* 1, pp.24~32(1998)
19. Lee H.K., M.K. Woo, Y.I. Ju, S.J. Baek, H.J. Song, J.S. Choi, S.S. Kweon, D.Y. Jeon, and Y.H. Kang. Prevalence of Antibodies in Response to *Legionella* Species, Analysis of Healthy Population from Jeollanam-do Province, Korea. *J. Microbiol.* 46, pp.160~164 (2008).
20. Park, M.Y., K.S. Koo, H.K. Lee, M.S. Park, and Y.H. Kook. *Legionella busanensis* sp. nov., isolated from cooling tower water in Korea. *Int. J. Sys. Evol. Microbiol.* 53, pp.77~80(2003).
21. Macdade, J.E., C.C. Shepard, D.W. Fraser, T.R. Tsai, M.A. Redus, W.R. Dowdle, and the Laboratory Investigation Team. Legionnaires' disease. Isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory diseases. *N. Engl. J. Med.* 297, pp.1197~1203(1977).
22. Helms, C.M., E.D. Renner, J.P. Viner, W.J. Hierholzar, Jr., L.A. Wintermeyer, and W. Johnson. Indirect immunofluorescence antibodies to *Legionella pneumophila*: frequency in rural community. *J. Clin. Microbiol.* 12, pp.326~328(1980).
23. Park, E.H., and I.H. Cha. Isolation and distribution of *Legionella pneumophila* from cooling tower-waters in Busan in 1998. *J. Life. Sci.* 8, pp.79~82(1998).
24. Lin, H., B. Xu, Y. Chen, and W. Wang. *Legionella* pollution in cooling tower water of air-conditioning systems in Shanghai, China. *J. Appl. Microbiol.* 106, pp.606~612(2009).