

중증열성혈소판감소증후군 진료지침 권고안 - 의료인용 -

2016.7



보건복지부
질병관리본부

관련부서 연락처

부서	업무	연락처
감염병 관리과	· 중증열성혈소판감소증후군(SFTS) 관리 총괄	043-719-7127 043-719-7132
감염병 감시과	· 중증열성혈소판감소증후군(SFTS) 감시 총괄	043-719-7176 043-719-7171
신경계 바이러스과	· 중증열성혈소판감소증후군(SFTS) 실험실 검사 및 병원체 연구	043-719-8494 043-719-8492
질병매개 곤충과	· 중증열성혈소판감소증후군(SFTS)매개체 감시 및 연구	043-719-8564

목 차

I. 개 요 1

- 1. 진료지침 개발 배경 및 방법 1
- 2. 진료지침 권고안 요약 2

II. 중증열성혈소판감소증후군의 진료지침 권고안 4

- 1. 개 요 4
- 2. 발생현황 및 역학적 특성 7
- 3. 임상양상 11
- 4. 검사소견 13
- 5. 진단 14
- 6. 감별이 필요한 질환 18
- 7. 치료 21
- 8. 예방 및 감염관리 25

III. 붙임

- 1. 중증열성혈소판감소증후군(SFTS) 개요 29
- 2. 중증열성혈소판감소증후군(SFTS) 진단 신고 기준 30
- 3. 감염병 발생 신고서식 31
- 4. 중증열성혈소판감소증후군(SFTS) 진료지침 권고안 연구진 32
- 5. 참고문헌 34

I. 개 요

1. 진료지침 개발 배경 및 방법

1.1 개발 배경

- 중증열성혈소판감소증후군(Severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)은 신종 감염병*으로 현재까지 **학문적인 근거자료가 부족하고 임상경험도 많지 않아 임상현장에서 원활한 대처가 어려움**
 - * 2009년 중국에서 원인이 규명되었으며 우리나라를 포함하여 중국, 일본에서만 발생
- 현재 알려진 특이 치료제가 없고, 예방을 위한 백신도 없음
- 국내에서는 2013년에 처음으로 환자가 발생하였으며, 이후 환자 발생이 매년 증가
- **국내의 현황자료를 토대로 하는 근거중심의 한국형 진료지침이 필요**

1.2 개발 과정

- **SFTS 임상네트워크 구성하여 임상자료 분석**
 - SFTS 진료경험이 있거나 SFTS 환자가 방문할 가능성이 높은 지역의 23개 대학병원급 의료기관의 감염내과 전문의를 중심으로 하여 SFTS 관련 연구에 경험이 있는 임상미생물학 전문의 1인이 참여하는 임상네트워크를 구성
 - 2013년 이후 3년 동안에 실험실적으로 확진된 SFTS 환자*의 임상자료를 수집, 분석
 - * 총 172명의 확진환자가 확인되었고, 그중 120명 환자의 임상자료 수집
- **국내외 문헌고찰을 추가**
 - 최근 5년 동안 문헌에 보고된 국내외 연구자료와 2014년 세계보건기구(WHO)에서 출판한 바이러스 출혈열에 대한 임상지침을 부분적으로 인용
- **전문가 의견(expert opinion) 형태로 지침 작성**
 - 임상네트워크에 참여하고 있는 연구자 중 임상미생물학 전문의와 감염내과 전문의가 분야별로 나누어 지침을 집필하고 통합 수정
 - 임상네트워크 참여 연구자들인 감염내과 전문의 30여명의 의견을 다시 수렴하여 최종안 완성

2. 진료지침 권고안 요약

정 의	SFTS 바이러스에 의한 중증열성 바이러스 질환
병원소	<ul style="list-style-type: none"> • 작은소피참진드기(<i>Haemaphysalis longicornis</i>) • 개피참진드기(<i>Haemaphysalis flava</i>) • 뿔참진드기(<i>Amblyomma testudinarium</i>) • 일본참진드기(<i>Ixodes nipponensis</i>) 등
감염원	SFTS(Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome) 바이러스
발생현황 및 역학	<ul style="list-style-type: none"> • 한국, 중국, 일본이 주요 유행지역 <ul style="list-style-type: none"> - 해외유행지역 여행자에게는 감염위험에 대한 적절한 정보를 제공 - 유행지역에서 돌아온 발열환자에서 백혈구감소와 혈소판감소를 동반할 경우 적극적으로 진단적 검사를 시행 • 도시지역을 제외한 우리나라 전국에서 SFTS가 발생 <ul style="list-style-type: none"> - 특히 산간·구릉지역이 감염의 위험지역 • 계절적으로 5-11월이 주요 발생 시기(넓게는 4-11월)
전파경로	감염된 매개체(진드기)가 사람을 물어 감염
사람간 전파	환자의 체액과 혈액에 밀접 노출되는 과정을 통해 2차 감염이 일어날 수 있음
잠복기	1~2주(6~14일)
호발대상	주로 50대 이상
임상 소견	<ul style="list-style-type: none"> • 임상병기는 1주 간격으로 발열기, 다장기부전기, 회복기 순으로 나타남 • 주요 초기증상은 발열과 식욕부진, 설사, 오심 등의 소화기계 증상 • 호흡곤란, 의식저하, 위장관 출혈을 보이는 환자는 중증의 위험이 높음 • 1/3에서 기계호흡이 필요할 수 있으며, 주요 합병증은 뇌수막염, 부정맥, 급성신손상, 심근염, 뇌출혈 등

진 단	<ul style="list-style-type: none"> • 임상적 진단 <ul style="list-style-type: none"> - 원인불명의 발열환자에서 SFTS virus에의 노출 가능성이 있는지와, 부합하는 임상적 특성이 있는지 평가 • 검사실적 진단 <ul style="list-style-type: none"> - 급성기 환자의 확진을 위해서는 검체로 혈청(serum)을 이용하며, 검사방법은 실시간 역전사 중합효소연쇄반응(real-time RT-PCR)이 가장 적절 - 환자의 중증경과와 진료과정에서의 2차 감염발생에 대처하기 위해 신속한 검사결과 확인이 필요
치 료	<ul style="list-style-type: none"> • 효과적인 특이치료제는 없음 • 보존적인 치료(supportive care)가 주된 치료임 • 중증환자에서 혈장교환, 면역글로불린, ribavirin 투여에 대한 임상시험을 고려해 볼 필요가 있음
예방 및 감염관리	<ul style="list-style-type: none"> • 산악·구릉지역에서 활동할 때에 일반적인 진드기매개 질환 예방 수칙을 준수 • SFTS 환자의 혈액과 체액을 통하여 2차 감염이 발생할 수 있으므로 표준주의(standard precaution)를 철저히 준수
치사율	10~30% 정도
법정감염병	제4군

II. 중증열성혈소판감소증후군 진료지침 권고안

1. 개 요

1.1 정 의

- 중증열성혈소판감소증후군(Severe Fever Thrombocytopenia Syndrome, SFTS) 바이러스에 의한 중증열성 바이러스성 질환

1.2 병원체

- Bunyaviridae 과, Phlebovirus 속에 속함
- SFTS 바이러스는 L929, Vero E6, Vero, DH82 등 여러 가지 세포주에서 증식 가능하며 DH82에서 세포 변성 효과(Cytopathic effect, CPE) 효과 보고됨
- 바이러스 유전자는 3개의 절편으로 구성되며 그 크기와 암호화하는 단백질은 다음과 같음
 - L절편(6368bp) : RNA-dependent RNA polymerase, RdRp
 - M절편(3378bp) : 2가지 glycoprotein, Gn/Gc
 - S절편(1744bp) : Nucleocapsid(N) protein, Non-Structural(NSs)
- 산이나 열에 약하며 일반 소독제 (알코올 등)나 주방용 세제, 자외선 등에 의해 불활성화 됨

1.3 매개체

가. 주요 매개종은 작은소피참진드기

- 국내뿐만 아니라 특히 중국, 일본 등 동아시아와 호주, 뉴질랜드 등에 광범위하게 분포
- 유충, 약충, 성충 모두 흡혈이 가능하며, 한 번 흡혈 하면 숙주에서 떨어졌다가 다른 숙주에 붙어 다시 흡혈하는 3숙주 진드기 (three host tick)
- 흡혈 숙주동물로는 소, 말, 개, 고양이, 사람 등 포유류와 닭, 참새 등 조류, 뱀, 도마뱀 등 파충류가 있으며 유충은 주로 새와 소형포유류(쥐, 다람쥐 등) 흡혈
 - * 따라서 이들에 대한 흡혈이 용이한 야생동물 서식 가능 장소나 방목 목장 등 에 분포
- 유충과 약충은 4-6일, 성충은 2주이상(보통 1~4주까지) 대상 동물에 붙어 있으면서 흡혈

- 큐열(호주) 및 진드기매개뇌염(러시아)도 일부 매개하는 것으로 보고
- 국내에서 작은소피참진드기 외에 현재까지 SFTS의 매개체로 확인된 종은 ‘개피참진드기, 뿔뚝참참드기, 일본참진드기’가 있음

※ 참고 : 중국에서의 동물감염 현황

- 주로 방목하는 동물에서 항체 양성률이 높음
- 주로 방목해서 키우는 양이나 소와 같은 경우 항체 양성률이 높고, 가두어 키우는 돼지의 경우 항체 양성률이 낮음.
- ※ 야생동물이 병원소일 수 있다는 가능성이 제기되었으나, 동물은 대부분 무증상이거나 발병 여부가 확인되지 않은 것으로 밝혀져, 동물과 인간 감염의 연관성은 추가 연구 필요

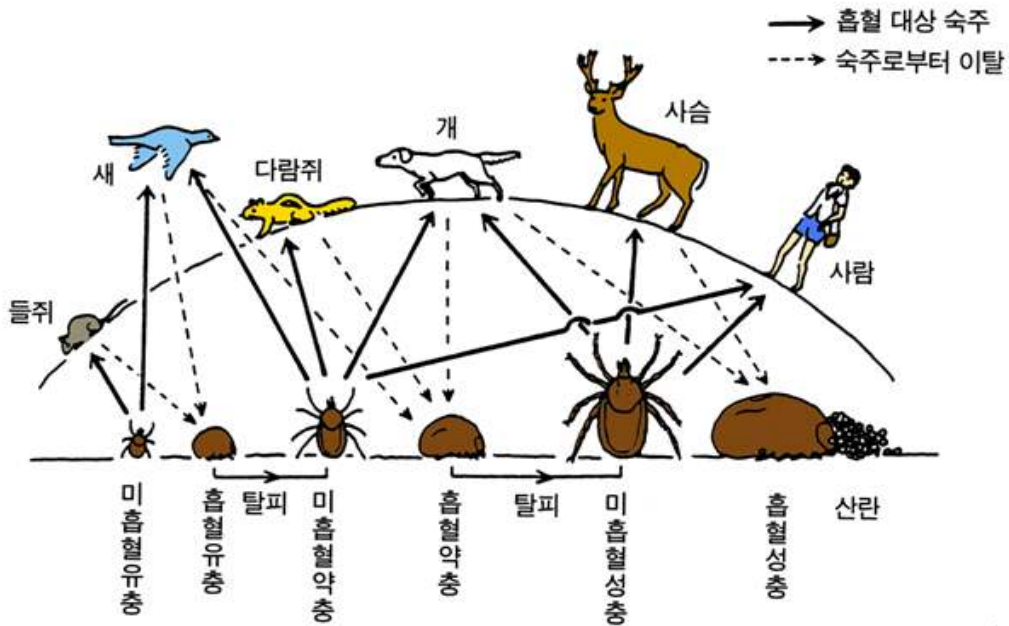


그림 1. 작은소피참진드기의 숙주동물과 생활사

나. 국내 매개체 분포

- 작은소피참진드기는 뚜렷한 지역적 차이 없이, 산간 및 일부지역을 제외한 전국에 걸쳐 비교적 고르게 분포

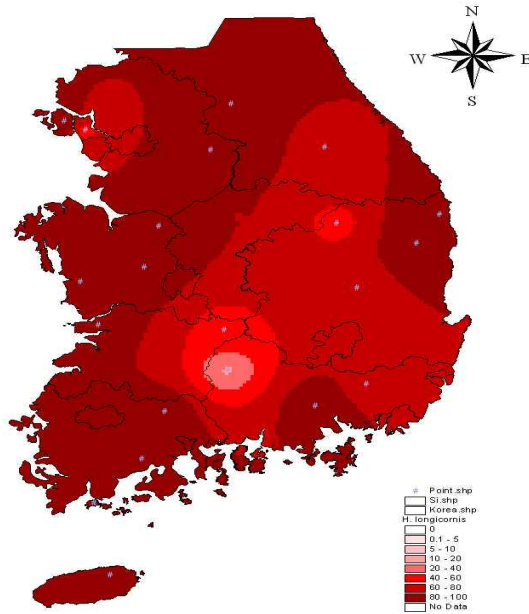


그림 2. 작은소피참진드기의 전국 분포지역('11)



작은소피참진드기

-(순서)암컷, 수컷, 약충, 유충

* 눈금한칸: 1mm



작은소피참진드기

-비흡혈(좌), 흡혈(우) 상태

2. 발생현황 및 역학적 특성

- 현재 중증열성혈소판감소증후군(SFTS)의 주요 유행지역은 한국, 중국, 일본이다.
- 해외유행지역 여행자에게는 감염위험에 대한 적절한 정보를 제공한다.
- 유행지역에서 돌아온 발열환자에서 백혈구감소와 혈소판감소를 동반할 경우 적극적으로 진단적 검사를 시행한다.

2.1 국외 현황 및 역학적 특성

가. 중국

- '09년 3월-7월 중순, 중국 중부 및 동북부지역 (Jiangsu, Anhui, Hubei, Henan, Shandong, Liaoning) 에서 고열, 소화기증상, 혈소판 감소, 백혈구 감소, 다발성 장기부전을 특징으로 하는 원인 불명 질환 집단 발생이후 2년간의 역학조사를 거쳐 2011년 이에 대한 원인바이러스 (SFTS virus, Bunyaviridae family)를 규명^{1,11}
- 계절적으로 3-11월에 걸쳐 주로 발생, 이 중 2/3 정도의 환자가 5-7월 발생
- 환자의 연령은 중간 값 61세(범위 1-93세)였으며, 84.5%의 환자가 50세 이상
- 환자의 대부분(94.4%)은 농업 또는 임업 종사자, 남성과 여성 환자의 비율은 유사
- 2013년까지 확인된 사망자 1,768명의 환자 중 145명 사망(치사율 8.2%) 대부분 50대 이상

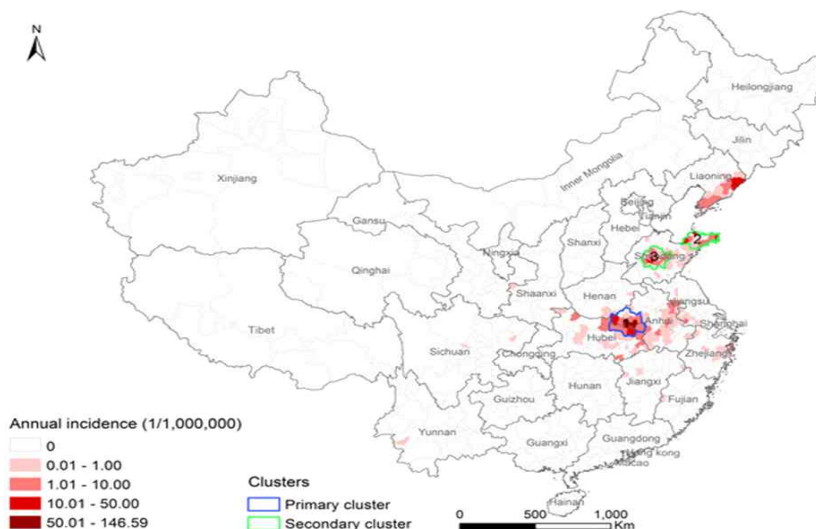


그림 3. SFTS 확진 환자의 지역적 분포, 중국¹¹

나. 일본

- 2012년 말에는 일본에서도 첫 SFTS 환자가 확인
- 2013년 한 해 동안 일본에서는 40명의 환자가 보고되었고, 후향적으로 조사한 결과 추가로 8명의 환자가 확인되어 2013년까지 총 48명의 환자가 확인되었으며 이 중 17명이 사망
- 주로 일본 남부 지역에 환자 집중, 계절적으로 5월 발생¹²이 가장 많음



그림 4. SFTS 확진환자의 지역적 분포, 일본¹³

다. 그 외 국가

- 네팔 카두만두 지역에서 SFTS가 의심되는 환자가 있었으나 실험실 확진은 되지 않음

2.1 국내 현황 및 역학적 특징

- 도시지역을 제외한 우리나라 전국에서 SFTS가 발생하고 있고, 산간·구릉지역이 특히 감염의 위험지역이다.
- 계절적으로 5-11월이 주요 발생 시기이다.
- 환자의 체액과 혈액에 밀접 노출되는 과정을 통해 2차 감염이 일어날 수 있다.
- 치사율은 30% 정도이다.

가. 환자 발생 추이

- ‘12년 8월 사망 환자 혈액에서 SFTS virus 분리, ‘13년 5월 첫 환자 보고
- ‘15년까지 172명의 확진 환자 확인, ‘13년 36명(17명 사망), ‘14년 55명(16명 사망), ‘15년 79명(21명 사망)으로 매년 증가 추세
 - * 연도별 치사율 : ‘13년 47%, ‘14년 29%, ‘15년 26.5%로 감소 추세
- 농촌지역 거주하는 고연령층에 주로 발생
 - 대부분의 환자가 50대 이상(약85.5%)이며 연령대가 증가하면서 환자수 증가로 70대가 가장 많음
 - 농업 및 임업 종사자의 비율이 높음(약46%)



그림 5. 국내에서 발생한 SFTS 환자 수 (2012-2015년; N=172).

원 안의 숫자는 발생 환자 수. 원의 위치는 추정감염지역을 시·군·구 행정구역 수준에서 표시한 것임.

나. 연도별 및 월별

- 4~12월에 걸쳐 환자 발생, 7~9월까지 환자가 가장 많이 발생

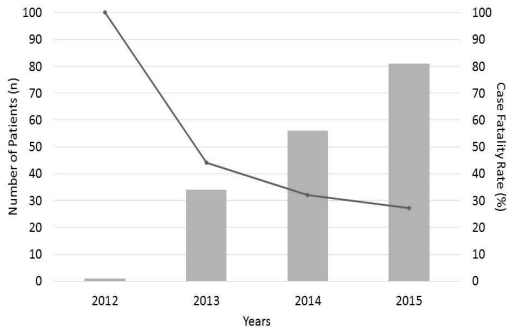


그림 6. 연도별 발생현황 및 치사율

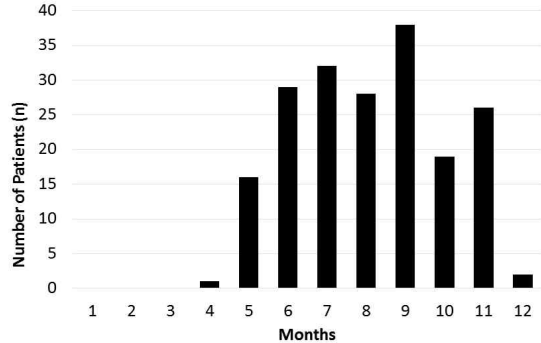


그림 7. 국내 SFTS 환자 발생의 월별 추이 (2012~2015년; N=172)

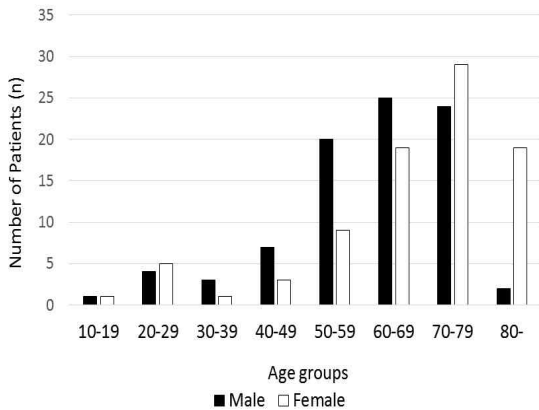


그림 8. 국내 SFTS 환자의 성별, 연령별 분포 (2012~2015년; N=172)

다. 지역별

- 경상북도와 강원도, 제주도에서 환자가 가장 많았고, 다음으로 경상남도, 경기도 순
- 제주도를 포함하여 국내에서 전국적으로 분포하지만 평야지대는 드물며, 남한의 동부, 남동부지역의 산악/구릉지역, 제주 등이 주요 위험지역

표 1. 중증열성혈소판감소증후군 지역별 발생 현황, 확진환자(사망자수)

연도	전국	서울	부산	대구	인천	대전	울산	세종	경기	강원	충북	충남	전북	전남	경북	경남	제주
'15	79 (21)	0 (0)	0 (0)	5 (1)	4 (1)	2 (0)	2 (0)	0 (0)	7 (2)	15 (2)	0 (0)	5 (0)	2 (2)	9 (4)	9 (3)	10 (5)	9 (1)
'14	55 (16)	5 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	8 (2)	4 (2)	2 (2)	2 (1)	0 (0)	1 (0)	19 (6)	5 (1)	7 (0)
'13	36 (17)	0 (0)	1 (0)	5 (3)	1 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	0 (0)	2 (0)	0 (0)	5 (1)	6 (2)	5 (3)	6 (4)

3. 임상 양상

- 발병의 잠복기는 0-16일(중앙값 2일)이다.
- 1주 간격으로 발열기, 다장기부전기, 회복기의 임상병기를 나타낸다¹⁵
- 주요 초기증상은 발열과 식욕부진, 설사, 오심 등의 소화기계 증상이다.
- 호흡곤란, 의식저하, 위장관 출혈을 보이는 환자는 중증의 위험이 높다.
- 1/3에서 기계호흡이 필요할 수 있으며, 뇌수막염, 부정맥 급성신손상, 심근염, 뇌출혈 등이 주요 합병증이다.

3.1 증상 및 징후

가. 잠복기는 0-16일(중앙값2일)

나. 증상

- 발열이 국내 환자의 93.3%에서 나타나고(39℃ 이상의 고열은 27.2%), 근육통(62.5%), 설사(55.6%), 식욕부진(52.8%), 오심(33.7%), 두통(32.6%), 호흡곤란, 의식저하 그리고 위장관 출혈은 20% 미만에서 발생
- 전신적 증상 : 발열, 근육통, 관절통, 인후통, 요통
- 소화기계 증상 : 식욕부진, 오심, 구토, 설사, 복통
- 호흡기 및 심혈관 증상 : 기침, 가래, 호흡곤란, 흉통
- 출혈성 증상 : 비출혈, 잇몸출혈, 객혈, 위장관 출혈, 자반, 점상출혈
 - 백혈구감소증(<4,000/mm³)과 혈소판 감소증은 특징적인 초기 임상조건
 - * 혈소판감소증 50,000mm³ 미만인 중증 감소는 53.8%로 사망환자에서 유의하게 나타남
 - 심한 혈소판 저하 및 동반된 응고장애 등으로 출혈성 경향이 1/5의 환자에서 확인되어 치료시 주의를 요함
 - 특히 위장관 출혈이 될 경우 사망과도 유의한 연관성이 있으므로 해당 증상이 동반된 환자에서는 보다 더 집중적인 치료가 필요
- 중추신경 증상 : 두통, 어지러움, 혼동, 간질 발작
- 림프절 종대는 10.6%에서 관찰, 서혜부 림프절 종대가 가장 흔함¹⁶
 - * 발열은 평균 8일 지속, 호흡기계증상(기침, 가래 등)은 평균 10일, 소화기계증상(오심, 구토, 설사 등)은 평균 9일, 출혈 증상은 평균 10일, 신경계증상(두통, 경련, 의식저하 등)은 8일간 지속 대부분의 증상이 8~10일째부터는 호전되는 양상

3.2 임상경과

가. 이환기간별 주요 검사소견 양상

최종 상태	지표	STAGE I 고열기 (1-7일)	STAGE II 다발성장기부전기 (7-13일)	STAGE III 회복기 (14일)
사망	바이러스 검출량	높음	높음	사망
	혈소판수치	감소	감소된 상태 유지	사망
	AST/LDH/CK/CK-MB	증가	계속 증가	사망
생존	바이러스 검출량	높음	감소	미검출
	혈소판수치	감소	회복	정상
	AST/LDH/CK/CK-MB	증가	회복	정상

※ 다발성장기부전기의 혈액 검사를 통해 간접적인 예후 판단에 도움

나. 주요 사망 예후 인자

- 심한 혈소판 감소, 위장관 출혈 소견
- 중추신경계 이상 소견 (CNS manifestation)
- 출혈성 소견 (Hemorrhagic manifestation)
- 파종성 혈관성 응고증 (Disseminated Intravascular Coagulation (DIC))
- 다발성 장기부전 (Multi-organ failure (MOF))
- 증상발현부터 사망까지 9일 (중앙값), 대부분 2주 이내

다. 주요 합병증

- 뇌수막염(13.8%), 부정맥(11.8%), 급성신손상(7.6%), 심근염(4.2%), 뇌출혈(3%) 등

3.3 감별진단

- Scrub typhus (쯔쯔가무시증)
- Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS, 신증후군출혈열)
- Leptospirosis (렙토스피라증)
- Human anaplasmosis (아나플라스마 인체감염증)
- Lyme disease (라임병)
- 기타 진료의사가 감별해야 된다고 생각하는 질환

4. 검사소견

- 백혈구감소(<4,000/mm³)와 혈소판감소(<100,000/mm³)가 주요 소견이다.
- 동반된 주요 이상 검사소견으로는 저알부민혈증, 간효소(alkaline phosphatase, alanine/aspartate aminotransferase) 상승, lactate dehydrogenase 상승, creatinine kinase 상승, 저나트륨혈증 등이 있다.
- 검사결과는 증상발생 2주째에 최고로 악화된 후 생존자에서는 호전된다.

가. 범혈구 감소

- 백혈구감소(<4,000/mm³)
- 혈소판감소(<100,000/mm³)
- 림프구와 호중구 모두 감소하는 것으로 확인되나, 림프구가 감소하는 비율이 95.6%로 더 높음

나. 일반화학검사

- 저알부민혈증,
- ALP(alkaline phosphatase) 상승
- AST(aspartate aminotransferase), ALT(alanine aminotransferase) 상승
- LDH(lactate dehydrogenase), CK(creatinine kinase) 상승
- 전해질 이상 소견은 69.3%에서 관찰 가장 흔한 전해질 이상은 저나트륨혈증으로 47.8%에서 확인

다. 혈액응고검사

- PT(prothrombin time)가 지연되는 경우는 흔하지 않으나 사망군에서 유의하게 높음
- aPTT(activated partial thromboplastin time) 지연은 PT지연보다 흔하게 확인

라. 기타

- 급성 염증 지표인 C-반응단백(C-reactive protein, CRP) 상승은 25%에서 관찰 사망군에서 유의하게 높음
- 증상 발생 2주째에 가장 악화되었던 검사소견들이 생존군에서는 3주째에 정상 가까이 호전되나 사망군에서는 회복이 더디거나 지속적으로 악화

5. 진단

5.1 임상적 진단

- 원인불명의 발열환자에서 SFTS virus에의 노출 가능성이 있는지와, 부합하는 임상적 특성이 있는지 평가한다.
- 급성기 환자의 확진을 위해서는 검체로 혈청(serum)을 이용하며, 검사방법은 실시간 역전사 중합효소연쇄반응(real-time RT-PCR)이 가장 적절하다.
- 환자의 중증경과와 진료과정에서의 2차 감염발생에 대처하기 위해 신속한 검사결과 확인이 필요하다.

○ SFTS의 진단은 다음의 세 가지 요소에 기반하므로, 일반적인 발열환자의 감별진단에 있어 원인이 불확실한 경우 아래의 사항을 평가하여 SFTS 가능성 여부를 확인해야 한다.

- ① 노출력: 위험지역에서 매개진드기에 노출 가능성 또는 바이러스혈증 상태에 있는 급성기 환자의 혈액 또는 체액에 노출되었을 가능성 여부
- ② 임상적 특성: SFTS에서 흔히 나타나는 임상증상과 징후, 일반검사상 검사소견이 부합하는 지 여부
- ③ 실험실적 확진검사: SFTS virus 증명을 위한 직간접적 검사

5.1 노출력

: 위험지역에서 매개진드기에 노출 가능성 또는 바이러스혈증 상태에 있는 급성기 환자의 혈액 또는 체액에 노출되었을 가능성 여부

○ 최초증상 발생 3주 이전에 위험지역에서 매개진드기에 노출 가능성 파악

- 국내에서는 주로 산악·구릉지역에서 야외활동을 하거나 농업, 삼림 관련 활동을 한 여부
- 해외여행자에서는 SFTS 유행지역(2015년 말 현재 중국, 일본의 일부지역)에서 야외활동력 여부
- 바이러스혈증 상태에 있는 급성기 환자의 혈액 또는 체액에 노출 가능성 여부

: 증상 발생 3주 이전에 SFTS 환자의 가족으로 환자와 접촉하였거나 환자진료에 참여하였던 의료기관 직원인지를 확인

5.2 임상적 특성

: SFTS에서 흔히 나타나는 임상증상과 징후, 일반검사실 검사소견이 부합하는 지 여부

- 대략 1주 간격의 순서로 발열기, 다장기 부전기, 회복기의 3가지 임상병기를 보임
 - 초기증상은 발열과 식욕부진, 설사, 오심 등의 소화기계 증상
 - 호흡곤란, 의식저하, 위장관 출혈을 보이는 환자는 사망 위험이 높음
 - 뇌수막염, 부정맥, 급성신손상, 심근염, 뇌출혈이 동반 될 수 있음
 - 검사 이상소견은 증상 발생 2주째에 최고로 악화된 후 생존자에서 호전

표 2. 중증열성혈소판감소증후군의 임상병기

임상병기(stage)	시 기	주요 임상소견
Stage 1: 발열기	증상 발생 후 1-7일	<ul style="list-style-type: none"> · 발열, 근육통 · 식욕부진, 설사, 오심, 구토, 복통 · 두통, 어지러움, 의식저하 · 호흡곤란, 가래 · 백혈구감소($<4,000/\text{mm}^3$) · 혈소판감소($<100,000/\text{mm}^3$) · ↑ alkaline phosphatase · ↑ alanine/aspartate aminotransferase · ↑ lactate dehydrogenase · ↑ creatinine kinase · aPTT prolongation · hyponatremia
Stage 2: 다장기 부전기	증상 발생 후 8-14일	<ul style="list-style-type: none"> · 기계호흡의 필요성 · 뇌수막염 · 부정맥, 심근염 · 급성신손상 · 출혈증상: 위장관출혈, 뇌출혈
Stage 3: 회복기	증상 발생 후 8-14일	<ul style="list-style-type: none"> · 해열 · 검사소견의 정상화

*aPTT=activated partial thromboplastin time

5.3 실험실적 확진검사:

: SFTS virus 증명을 위한 직간접적 검사

- 원인 병원체인 SFTS virus를 배양하거나 바이러스 핵산(RNA)을 중합효소연쇄반응(PCR) 등으로 증폭 검출함으로써 확진
- 실제 임상에서 환자 진료 시에 이용할 수 있는 가장 적절한 방법은 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응(real-time RT-PCR)
 - 국내 환자자료에서도 확진된 172명 중 2명은 conventional RT-PCR에서 음성으로 나왔으나 추가로 시행한 real-time RT-PCR에서 확진이 된 바 있어 검사의 민감도가 문제가 될 수 있음을 확인
- 바이러스가 다양한 체액에서 검출되기는 하지만, 확진을 위해 가장 적절하며 주로 사용되는 검체는 혈청

가. Real-time RT-PCR 및 conventional RT-PCR

- Real-time RT-PCR은 conventional RT-PCR에 비해 오염률이 더 낮고, 민감도 및 특이도가 더 높으며, 소요 시간이 더 짧음
- 바이러스 RNA는 급성기 혈청에서 검출할 수 있다. 발병하고 20일 이후의 혈청에서 바이러스 RNA가 검출되기도 하지만, 발병 2주 이내의 혈청으로 검사하는 것이 좋다¹⁹.
- Real-time이든 conventional이든 RT-PCR 방법으로 검사할 때는 RNA 추출, 역전사, PCR 증폭 과정이 모두 잘 이루어지는지를 점검하기 위해 바이러스 염기서열과는 무관한 internal control (IC)을 사용하는 것이 좋음
 - IC가 증폭되지 않으면서 바이러스 타겟도 증폭되지 않으면, 해당 검체의 검사 결과는 음성이 아니라 무효(invalid)
- Conventional RT-PCR 방법으로 검사할 수도 있는데, 다만 conventional RT-PCR은 증폭 과정 후 튜브를 열고 내용물을 전기영동해야 하기 때문에 real-time RT-PCR보다 시간도 오래 걸리고 핵산 증폭물에 의한 오염의 위험이 더 높음
 - 또한 일반적으로 real-time RT-PCR보다 민감도 및 특이도가 떨어짐

나. 바이러스 배양

- 배양검사는 생물안전 3등급 시설에서만 실시
- 검체는 혈청 또는 헤파린으로 항응고시킨 전혈 등을 사용
- 혈청 또는 헤파린으로 항응고시킨 전혈 사용하여 DH82 cell line에서 2~5일 바이러스 배양, CPE 관찰 후 전자 현미경이나 분자적 혈청학적 방법으로 바이러스가 배양 된 것을 확인

- DH82에서만 세포병변효과(cytopathic effect, CPE)가 나타난다고 알려져 있으나 일부 strain에서는 Vero에서도 CPE가 나타날 수 있음
- 발병 후 시간이 지나면 PCR 양성이라도 배양은 음성이 경우가 많으므로 배양을 위한 혈액 검체는 최대한 빨리 채취하는 것이 좋음

다. 혈청학적 방법

- 급성기 감염은 혈청에서 SFTSV에 특이적인 IgM 항체를 ELISA나 indirect immunofluorescence assay (IFA)로 검출하여 확진할 수 있다. 혈청내 항체는 대개 바이러스혈증보다 늦게 나타남
- IgM 항체는 발병 4일 후부터 나타나기 시작하여 6개월까지 검출되며, 1-4주에는 양성률이 가장 높아져 60-80%인 것으로 알려져 있음
- 단점은 IFA는 바이러스를 배양한 세포가 있어야 하는 것

<SFTS 의심시 검사의뢰 방법>

1) 환자 검체

의료기관	- 환자 혈액 채취 후 혈청 분리하여 냉장 상태로 검사기관에 '검체시험의뢰서'와 함께 배송 ¹⁾ ※ 서식 : 질병관리본부홈페이지-[자료실]-[법령지침서식]-[서식]
보건소	- 검체를 접수받은 보건소는 의뢰서와 함께 검체를 신속히 검사 기관으로 운송
시·도 보건환경연구원	- 검사 결과 양성 : 매주 월요일에 질병관리본부 (국립보건연구원 신경계바이러스과 ☎043-719 -8494)로 검체 이송 - 검사 결과 음성 : 매일 첫째주 질병관리본부 (국립보건연구원 신경계바이러스과)로 냉동보관된 전월 음성 검체 이송 - 전월 진단내용(검사종류, 환자명, 의뢰기관, 검사결과 등)을 매일 첫째주 월요일까지 질병관리본부 (국립보건연구원 신경계바이러스과)로 송부
질병관리본부	시·도 보건환경연구원에서 의뢰한 확인진단을 수행하여 검사 결과를 의뢰기관에 환류

2) 진드기 검체

- 진드기 동정 및 병원체 확인을 원할 경우, 관할 보건소는 확보된 진드기를 유리병에 젖은 솜을 깔고 그 위에 놓은 뒤 밀봉하여 접수하고, 진드기는 질병관리본부 (국립보건연구원 질병매개곤충과 ☎043-719-8562)로 발송하고, 공문으로 진드기 분류검사 (질병매개곤충과) 및 병원체 확인 (신경계바이러스과 ☎043-719-8494) 요청함

1) 2013년 최초 발생 후 긴급배송실시에 따라 시도보건환경연구원이나 질병관리본부로 바로 이송하던 검체를, 평상시 다른 일반 검체 의뢰와 동일하게, 보건소에 감염병 발생 신고 후 검체를 이송하여 이를 통해 보건환경연구원으로 이송되도록 변경

6. 감별이 필요한 질환

- 감별이 필요한 질환들의 특징을 알고 있어야 한다.
- 임상양상이 유사한 아나플라즈마증과 에르리키아증이 주요 감별질환이다.
- 신속한 확진검사가 어렵다면 doxycycline과 같은 약제를 우선 경험적으로 투여한다.

- SFTS의 감별진단에는 human granulocytic anaplasmosis, ehrlichiosis, Rocky Mountain spotted fever, human immunodeficiency virus, cytomegalovirus, Heartland virus와 hemorrhagic fever
- 이 중 국내에서 특히 감별에 주의해야 하는 질환은 아나플라즈마증(anaplasmosis)과 에르리키아증(ehrlichiosis)

6.1 아나플라즈마증(Human granulocytic anaplasmosis, HGA)

가. 개요

- 아나플라즈마증은 사람을 포함한 개, 소, 양, 염소, 말 그리고 야생동물에 감염을 일으키는 인수 공통감염병이며, 사람에서 이 병을 야기하는 병원체는 *Anaplasma phagocytophilum*
- 동물에서의 reservoir는 사슴과 흰발생쥐(white-footed mouse)
- 아나플라즈마증의 발생지역은 진드기매개질환인 *Borrelia burgdorferi*가 유발하는 라임병의 발생지역과 매우 유사한 것으로 보고
- 약충과 성충 시기의 진드기가 왕성히 활동하는 늦봄부터 가을까지 호발

나. 발생 현황 및 역학적 특성

- 아나플라즈마증의 인체감염은 1994년 미국에서 처음 보고
- 이 질환의 매개체는 참진드기로 *Ixodes scapularis*, *I. pacificus*, *I. ricinus* 등
- 각각 미국 중북부와 동북부지역, 미국 태평양 연안지역, 유럽 서부지역의 주 매개체
- 국내 아나플라즈마증 환자 발생은 2014년에 최초로 보고
- 2002년 전국 각 지역의 가을철 원인불명열 환자에서 아나플라즈마증에 대한 항체보유율이 1.8%로 보고
- 2003년 *I. persulatus*와 *Haemophysalis longicornis* 진드기의 9.9%에서 *A. phagocytophilum*의 유전자가 검출

다. 임상적 특성

- 아나플라즈마증은 감염된 진드기에 흡혈된 후 7-10일의 잠복기
- 39도 이상의 고열이 나타나는 급성열성질환
- 주요 임상증상은 오한, 근육통, 심한두통, 식욕결핍, 관절통, 오심, 건성기침 등
- 혈액 검사에서 림프구감소증이나 호중구감소를 동반한 백혈구감소증이 관찰
 - 하지만, 백혈구감소증보다 더 흔하게 혈소판감소증이 나타나기 때문에 SFTS와의 감별이 매우 중요²⁸
- 적절한 항생제 치료를 받지 않은 환자의 치사율은 1% 이하로 낮지만, 패혈증 등의 심각한 합병증을 초래²⁹

라. 진단

- 실험실 진단방법으로 세포배양 시스템을 이용한 배양법 이외에 혈청학적 방법인 간접면역형광 항체법과 ELISA, 중합효소연쇄반응을 이용한 유전자 검출법을 이용
- 말초혈액에서 특징적인 intraleukocytic morulae를 관찰하는 것이 진단에 도움

마. 치료

- 치료는 doxycycline (100mg 하루 두 번)을 7-10일 사용하는 것이 권장
- 임신부나 소아의 경우 실험실적으로 효과가 있는 rifampin을 사용하여 치료한 사례들이 보고

6.2 에르리키아증(Human monocytotropic ehrlichiosis)

가. 개요

- 에르리키아증은 *Ambliomma americanum*이라는 진드기에 의해 사람, 가축, 야생동물에 전파되는 인수공통감염병
- 원인병원체는 *Ehrlichia chaffeensis*, *E. phagocytophila*, *E. equi*, *E. ewingii*

나. 발생 현황 및 역학적 특성

- 1986년 진드기에 수차례 노출된 적이 있는 열성환자의 혈액도말표본에서 *E. chaffeensis*가 최초로 보고
- 미국 뿐 아니라 유럽, 아프리카, 멕시코 등에서 지속적으로 발생
- 국내에서는 2000년도에 불명열을 보인 미군병사에서 최초로 에르리키아증에 대한 혈청학적 양성 판정이 보고
- 2003년 전국에서 채집된 진드기 중에서 *I. persulcatus* 진드기로부터 *E. chaffeensis* 유전자가 검출

다. 임상적 특성

- 주된 임상증상은 발열, 두통, 근육통, 오심, 관절통 등이고, 이외에도 결막염, 꺾림, 국소적인 부종이 유발
- 혈소판 감소로 인한 점상출혈 또는 반상출혈, 산재성의 홍반 형태의 발진이 발생
- 중증의 경우 급성신부전, 대사성산증, 호흡곤란이나 폐수종, 심근기능부전으로 인한 현저한 저혈압, 파종성혈관내응고가 발생
- 또한 약 20%의 환자에서 뇌막염 등이 유발
- 치사율은 약 3% 이내

라. 진단

- 에르리키아증의 진단을 위한 검사방법으로 배양은 매우 어렵기 때문에 혈청학적 검사방법(간접면역형광법, ELISA)이나 PCR 등 유전자 검출법이 사용
- 연막(buffy coat)에서 에르리키아증에 특징적인 intracytoplasmic inclusion (morulae)를 관찰할 수 있으나
 - 아나플라즈마증에서는 20-80% 환자에서 관찰이 되는 반면 에르리키아증 환자에서는 소수(1-20%)에서만 관찰 가능

마. 치료

- doxycycline이 추천되며 doxycycline을 사용할 수 없는 경우 rifampin을 시도할 수 있으나 에르리키아증에서는 rifampin의 효과가 별로 알려진 바 없음

표 3. 아나플라즈마증과 에르리키아증의 임상소견

질환	잠복기	주요 증상	검사 소견	발진	치명률
아나플라즈마증	5-21일	발열, 두통, 권태, 근육통, 구토	백혈구저하증, 혈소판 감소증, AST/ALT 상승	드물	< 1%
에르리키아증	5-14일	발열, 두통, 권태, 근육통	백혈구저하증, 혈소판 감소증, AST/ALT 상승	<30%(성인) 60% (소아)	2-3%

*AST=aspartate aminotransferase, ALT=alanine aminotransferase

7. 치료

- 특이 치료제는 없고 증상에 따른 내과적 치료 시행
- 중증 상태를 조기에 판단하여 수반되는 합병증에 적절히 대처
- 의료진은 환자진료과정에서 표준주의(standard precaution)을 준수하고 개인보호구를 적절히 착용

7.1 일반적인 보존적 치료

표 4 : 일반적인 보존적 치료 요약

증상/징후	치료
발열(>38℃)	-해열제로 acetaminophen을 사용. -아스피린이나 NSAIDs는 출혈 위험을 높이므로 피한다.
급성의 대량 출혈	-전혈(whole blood)을 수혈한다
통증	-경증의 경우 acetaminophen으로, 조절되지 않으면 morphine을 사용. -아스피린이나 NSAIDs는 출혈 위험을 높이므로 피한다.
호흡곤란	-산소 공급: 산소포화도(SpO2) 90% 이상 목표로 조절. -SpO2<90%이면 nasal prongs 5 L/min으로 시작(성인의 경우). -폐렴의 유무, 천명음, 수액과다, 울혈성심부전 여부를 평가하고, 이상이 있으면 그에 따라 대처.
설사, 구토, 탈수의 징후	-정맥으로 수액을 공급한다. -구역/구토에는 항구토제가 도움이 된다.
소화불량/heartburn	-Omeprazole 투여.
저혈당 징후	-혈당을 주기적으로 측정한다. -저혈당이 있으면 50% dextrose 25-50mL 투여. -경구 또는 정맥 영양소 투여.
불안증	-심리적 지지 제공. -항불안약제 투여.
협조가능한 환자에서 혼동 증상	-심리적 지지 제공. -밤에 불을 켜 놓는다. -밤에는 diazepam과 같은 약제를 투여한다.
협조가 되지 않는 의식혼탁, 공격적 환자	-haloperidol 투여.
쇼크(shock)	-아래 세부사항 참조.

*source of data: WHO guideline available at
<http://www.who.int/csr/resources/publications/clinical-management-patients/en/>

7.2. 쇼크(shock)의 치료

가. 바이러스성 출혈열 환자에서의 쇼크

- 혈압저하(수축기혈압 90mmHg이하), 약한 맥박, 말초혈액순환 장애로 인한 창백, 모세혈관 재관류 감소, 기립성 어지러움증, 소변량 감소, 의식저하 및 혼수 상태 등
- 바이러스성 출혈열 환자는 출혈에 의한 저혈량성 쇼크와 감염에 의한 패혈성 쇼크 모두 발생 가능
- 패혈성 쇼크는 일반적인 세균에 의한 패혈성 쇼크와 동일하게 적극적인 치료가 필요, 또한 바이러스성 출혈열 환자에서도 세균의 동반감염이 있을 수 있으므로 항상 염두

나. 패혈성 쇼크의 치료(성인)

■ 패혈성 쇼크의 진단

- 감염에 의해 발생
- 수축기혈압 90mmHg 이하 + 다음 중 한 가지 이상의 징후가 동반:
 - ① 맥박 분당 100회 이상(>100회/분)
 - ② 호흡수 분당 24회 이상 (>24회/분)
 - ③ 발열(>38℃) 혹은 저체온(<36℃)

- 패혈증이 의심되는 환자는 신속한 조치가 필요
- 조직으로의 산소와 기질 공급을 회복시켜 조직의 산소 이용 및 세포대사를 개선하는 것이 치료의 목적
- 산소포화도 90%이상 유지, 혈압저하 동반시 정맥 내로 1,000ml의 수액(Normal saline 또는 Ringer's lactate)를 주입 후 20ml/kg/hour로 유지
 - ※ 단, 혈량 과부하에 주의 초기 2시간 동안 주입되는 수액이 60ml/kg을 넘지 않도록 함
- 2시간 이후 수축기 혈압 90mmHg 이상 회복되지 않을 경우 혈압상승제(vasopressor)투약 고려 이후 과도한 수액주입을 막기 위해 5-10ml/kg/hour로 변경
 - ※ 체액용적이 과부하 되지 않는지 주의 관찰, 경정맥압 상승 혹은 흉부청진시 염발음이 확인되면 체액용적의 과부하 및 폐부종 가능성 의심
- 초기 2시간 동안 30분 간격으로 혈압, 맥박, 호흡수, 산소포화도 확인 의식상태와 소변량 평가
- 혈액검사에서 혈색소 7.0g/dl 미만 혹은 헤마토크릿 20 미만으로 확인되면 적혈구 수혈 고려, 혈당을 측정하여 저혈당 진행되지 않도록 보충
- 배양을 위한 혈액 및 적정 검체를 채취한 즉시 항균제 투약

표 5: 항균제는 국속징후 및 질병의 양상을 고려하여 선택

	초기 2시간	2-6시간
패혈증 인지와 평가	<u>패혈증 및 패혈쇼크에 대한 진단</u> 1) 감염에 의해 발생 2) 수축기혈압 90mmHg 이하 3) 다음 중 한 가지 이상의 징후가 동반 - 맥박 분당 100회 이상(>100회/분) - 호흡수 분당 24회 이상 (>24회/분) - 발열(>38℃) 혹은 저체온(<36℃)	적절한 수액치료에도 혈압이 회복되지 않는다면 쇼크의 다른 원인이 있는지 재평가 진행 내부장기의 출혈에 대한 평가 진행 감염의 원인병소에 대한 평가 진행
활력징후 안정화	1) 산소공급: 산소포화도 90% 이상 유지 2) 수액치료 - Normal saline 혹은 Ringer's lactate 1000ml 주입 - 이후 20ml/kg/hour로 속도 변경(초기 2시간 이내에 60ml/kg 이상 주입되지 않도록 주의)	1) 산소공급: 산소포화도 90% 이상 유지 2) 수액치료 - 수축기혈압 90mmHg 이상 유지되면 수액속도 2ml/kg/hour로 변경 - 수축기혈압 90mmHg 이하로 지속되면 혈압 상승제(Vasopressor) 투약 시작, 수액속도 5-10ml/kg/hour 유지
감염치료	<u>조기에 경험적 항생제 투약</u> <u>감염의 원인병소 확인</u> - 증상 및 징후 재확인 - 흉부 방사선촬영 - 객담 그람 염색 - 객담 AFB 염색 (기침이 있을 경우)	감염의 원인병소가 확인되면 이에 맞게 치료 진행
활력징후 추적관찰	<u>30분 간격으로 확인;</u> <u>안정화되면 1시간 간격으로 변경</u> - 혈압, 맥박, 호흡수, 산소포화도 - 의식상태 - 경정맥압, 흉부청진으로 염발음 확인 - 내원 당시 시행한 응급 검사결과 확인 - Hb <7 g/dL (Hct <20) 에서 적혈구 수혈 및 Glucose <54 mg/dL에서 50% dextrose 주입	<u>30분 간격으로 확인;</u> <u>안정화되면 1시간 간격으로 변경</u> - 혈압, 맥박, 호흡수, 산소포화도 - 의식상태 - 경정맥압, 흉부청진으로 염발음 확인 - 소변량
치료반응 평가	<u>호흡곤란이 진행되는 경우</u> <u>(산소포화도 저하 혹은 호흡수 증가)</u> - 산소공급 증가 - 천명이 확인되면 흡입성 베타2 항진제 투약 (ex. Salbutamol) - 경정맥압 상승 혹은 염발음 청진시 혈량 과부하를 고려하고 수액속도 감량 및 저혈압 지속되면 혈압상승제(vasopressor) 투약 - 기도를 통한 분비물 확인 및 흡인을 통한 분비물 제거 (흡인시 에어로졸이 발생하므로 호흡기 보호장구 착용 필요)	<u>호흡곤란이 진행되는 경우</u> <u>(산소포화도 저하 혹은 호흡수 증가)</u> - 산소공급 증가 - 천명이 확인되면 흡입성 베타2 항진제 투약 (ex. Salbutamol) - 경정맥압 상승 혹은 염발음 청진과 같은 혈량 과부하 소견 지속되고, 수축기혈압 100 mmHg 이상으로 쇼크가 안정화되면 furosemide 투약 및 상체거상을 시행

*source of data: WHO guideline available at

<http://www.who.int/csr/resources/publications/clinical-management-patients/en/>

7.3 SFTS의 특이적 치료

- 효과적인 특이치료제가 없다.
- 보존적인 치료(supportive care)가 주된 치료이다.
- 중증환자에서 혈장교환, 면역글로불린, ribavirin 투여에 대한 임상시험을 고려해 볼 필요가 있다.

가. 항바이러스제

- Ribavirin이 Crimean-Congo hemorrhagic fever, hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome, Rift Valley fever와 같은 Bunyavirus 감염증에 대해 효과가 있는 것으로 알려져 있어 이를 근거로 투여해 볼 수 있지만, 연구에서 투여된 군이나 투여되지 않은 군사이의 치사율이 차이는 관찰 되지 않았고, 질병의 중증도와 관계없이 바이러스양의 감소와 혈소판 회복에 의미 있는 효과를 보이지 않았음

※ ribavirin 투여는 빈혈과 혈중 아밀라아제 상승과 같은 부작용을 증가시킴

나. 혈장교환

- 중증열성혈소판감소증에서 IL-1 β , IL-8, macrophage inflammatory protein 1 β , IFN- γ 과 같은 사이토카인 (cytokine)들은 질병의 진행과 중증에 관련된 것으로 알려져 있음
 - 따라서 이러한 사이토카인의 제거를 위해서 혈장교환술(plasma exchange)을 시도해볼 수 있음
- ※ 혈장교환과 ribavirin 경구투여를 통해서 치료가 된 증례가 보고되어 구제치료(rescue therapy)로 시도해 볼 수 있을 것으로 보임

다. 면역글로불린

- 면역글로불린(immunoglobulin)은 보체(complement) 활성화, 바이러스 중화(neutralization), 항체의존성 세포매개 세포독작용 (antibody dependent cellular cytotoxicity), 그리고 옵소닌 작용 (opsonization)을 통해서 다양한 바이러스 질환의 치료에 중요한 역할
- 면역글로불린의 투여를 통해 바이러스 양을 감소시키고, 바이러스의 확산을 억제하는데 도움이 될 것으로 보이나, 반면에 일반인에서는 SFTS에 대한 항체가 없을 것이므로 이러한 기전에 의한 바이러스 중화는 홍역, 수두에서 사용하는 것과는 다를 것으로 생각
- 면역글로불린을 쓰면서 neonatal Fc receptor에 binding 하면서 환자에서 생성되고 있는 SFTS 특이적인 항체의 반감기가 감소할 가능성도 있으므로 더 연구가 필요하다. 국내에서 면역글로불린과 스테로이드를 병합하여 치료한 증례가 보고된 바 있음

라. 스테로이드

- 이론적 근거를 배경으로 사이토카인 (cytokine)의 억제를 통해서 치료 효과를 예상해 볼 수 있지만 실제 효과는 논란의 여지가 있어서 추천하지 않음

8. 예방 및 감염관리

- 산악·구릉지역에서 활동할 때에 일반적인 진드기매개 질환 예방 수칙을 준수한다.
- SFTS 환자의 혈액과 체액을 통하여 2차 감염이 발생할 수 있으므로 표준주의 (standard precaution)를 철저히 준수한다.

8.1 예방

가. 야외활동에서의 SFTS 예방

- 진드기매개 질환의 통상적 예방법을 준수

- ① 진드기가 서식하는 풀밭이 있는 숲이나 잡목 지역을 가급적 피하여 진드기에 물리는 것을 막음
- ② 야외활동 후 몸에 진드기가 있는 지 자세히 관찰함,
- ③ N-diethyl-m-toluamide (DEET)나 permethrin과 같은 진드기 기피제 사용

■ 야외(진드기가 많이 서식하는 풀밭 등) 활동 시

- 풀밭 위에 옷을 벗어 두지 않기, 눕지 않기
- 돛자리를 펴서 앉고, 사용한 돛자리는 세척하여 햇볕에 말리기
- 풀밭에서 용변 보지 않기
- 작업 시에는 일상복이 아닌 작업복을 구분하여 입고, 소매와 바지 끝을 단단히 여미고 장화 신기
- 등산로를 벗어난 산길 다니지 않기
- 진드기가 묻어 있을 수 있는 야생동물과 접촉하지 않기
- 작업 및 야외활동 시 기피제 사용이 일부 도움이 될 수 있음

■ 야외 활동 후

- 옷을 털고, 반드시 세탁하기
- 샤워나 목욕하기
- 머리카락, 귀 주변, 팔 아래, 허리, 무릎 뒤, 다리 사이 등에 진드기가 붙어 있지 않은지 꼼꼼히 확인하기

나. 의료관련 2차 감염 예방

- 바이러스성출혈열이 의심되는 환자의 혈액, 체액, 분비물, 배설물 등에 손상된 피부나 피부점막이 노출 된 사람(의료종사자 포함)은 즉시 비누와 물로 오염된 피부를 씻고 결말에 노출된 경우 충분한 물이나 눈 세정액으로 세척
- 노출된 사람은 노출 후 21일 동안 하루 2회씩 발열 감시를 포함한 추적관찰 시행
 - 만일 체온이 38.3℃ 이상으로 상승할 경우 즉시 격리입원
- 감염이 의심되는 의료종사자의 경우 감염 되지 않았다는 것을 확인할 때까지 격리입원 할 것을 권고
 - ※ 감염된 의료종사자와 밀접접촉을 통해 바이러스에 노출되었을 가능성이 있는 가족, 친구, 직장동료, 환자들에 대한 접촉자조사와 추적감시가 필요
- 환자와 가족들에 대한 심리적 지지가 매우 중요
 - 높은 사망률로 인한 걱정과 두려움은 정상적인 반응이다. 환자나 가족들과 의사소통을 잘 하는 것이 중요한데 격리와 개인보호장구의 필요성을 설명하고 치료 초기부터 심리적인 지지를 해주어야 함
- SFTS 환자의 혈액에 직접 노출이 된 의료진의 경우와 같이 고위험 노출자에게 예방적으로 경구 ribavirin을 투여하거나 인간단일클론항체를 투여하여 볼 수 있으나 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요

8.2 감염관리

- 주된 전파경로는 혈액이나 체액 직접 접촉(손상된 피부 혹은 점막)과 혈액이나 체액에 오염된 환경과 간접 접촉
 - 전파를 막기 위해서는 의료종사자, 환경관리자, 검사실 직원 모두 표준주의지침과 비말 및 접촉주의지침을 철저히 준수
 - 공기매개전파의 증거는 없지만 에어로졸을 만들 수 있는 시술을 가능한 피하고 시술이 꼭 필요하다면 적절한 보호조치를 실시

가. 표준주의지침의 준수(Standard precaution)

- 모든 의료종사자(임상가, 비임상가 모두 포함)는 모든 환자를 진료할 때에 항상 아래 표준주의지침을 준수하여야 한다.
 - ① 손위생
 - ② 위험정도에 따른 적절한 개인보호장구 착용
 - ③ 호흡기계 위생

- ④ 바늘 혹은 날카로운 도구에 의한 손상 방지
- ⑤ 안전한 폐기물 처리
- ⑥ 환경청소와 멸균
- ⑦ 오염된 린넨의 안전한 조작
- ⑧ 환자진료도구의 세척과 멸균

나. 바이러스성 출혈열 확진자나 의심환자에 대한 권고

- 세계보건기구(WHO)에서는 표준주의지침이외에 아래 주의지침을 권고
- ① 환자 진료소에 필수적이지 않은 인력 제한
- ② 환자 진료소에 출입하는 모든 사람을 등록, 관리
- ③ 환자 배우자나 부모 등 환자 진료에 꼭 필요한 사람 이외에는 환자면회 제한
- ④ 모든 방문객은 적절한 개인보호장구를 착용해야 하고 격리병실 입실 전에 손위생과 보호장구 착탈을 위한 적절한 교육을 받아야 함
- ⑤ 다른 방문객은 진료소에 들어오지 못하도록 하고 환자를 보고자 하는 경우에는 진료소에서 적절한 거리(약 15 m)를 두고 보도록 해야 함
- ⑥ 보호장구 없이 환자의 혈액이나 체액에 노출될 가능성을 피하기 위하여 다음 감염관리 주의지침을 준수

- 환자 진료 전후, 오염 가능성이 있는 환경 접촉 후, 개인보호장구를 벗은 후 손위생
- 적절한 크기의 장갑 착용
- 의복과 노출된 피부를 가릴 수 있도록 방수가 되는 1회용 가운 착용, 방수가 되지 않는 가운을 입었거나 환자 운반 등 힘이 많이 드는 일을 할 경우 방수가 되는 앞치마 착용
- 눈, 코, 입으로 체액이 튀는 것을 막을 수 있는 안면보호기 착용
- 격리병실을 나올 때 보호장구를 조심히 벗고 폐기
- 보호장구를 벗을 때 장갑, 가운 등 오염된 곳이 얼굴(눈, 코, 입)의 어느 부위도 접촉하지 않도록 주의
- 유행시기에는 의료종사자들이 바이러스성출혈열 환자만 전담하고 다른 부서로 이동하지 않도록 함
- 바늘과 날카로운 도구의 사용을 가능한 제한
- 환자 진료를 위해 꼭 필요한 경우가 아니라면 채혈과 검사를 제한

*source of data: WHO guideline available at

<http://www.who.int/csr/resources/publications/clinical-management-patients/en/>

다. 보호장구를 착용하여야 하는 사람

- 바이러스성출혈열 환자나 의심환자를 직접 진료하는 모든 의료종사자
- 격리병실을 청소하는 사람들, 오염된 장비나 세탁물, 바이러스성출혈열 환자로부터 나온 폐기물을 다루는 사람들
- 바이러스성출혈열 환자의 검체나 체액을 다루는 검사실 직원들
- 바이러스성출혈열 환자의 검체를 취급한 검사실 장비를 세척, 소독하는 사람들
- 바이러스성출혈열로 사망한 사람의 사체를 다루는 사람들
- 바이러스성출혈열 환자를 돌보는 가족들

구 분	내 용
방역이력 및 발생현황	<ul style="list-style-type: none"> ▫ 법정감염병(제4군)-2013년 지정 ICD-10 A98.8 ▫ 참진드기 활동이 활발한 4-11월 사이에 환자 발생 ▫ 세계적으로 중국, 일본 및 한국에서 환자 발생이 보고 ▫ 국내에서는 2013년 5월 최초 사례가 확인되었으며 2015까지 총 170명*의 환자 발생 * '13년 36건(17명 사망), '14년 55건(16명 사망), '15년 79건(21명 사망)
병원체	<ul style="list-style-type: none"> ▫ SFTS virus (SFTS bunyavirus)
감염경로	<ul style="list-style-type: none"> ▫ 주로 SFTS virus에 감염된 진드기에 물려서 감염, 환자 혈액 및 체액에 대한 직접적 노출에 따른 전파 가능성 존재 ▫ 주요 매개체 : 작은소피참진드기(<i>Haemaphysalis longicornis</i>)
잠 복 기	<ul style="list-style-type: none"> ▫ 6-14일
주요증상 및 임상경과	<ul style="list-style-type: none"> ▫ 38℃이상의 고열과 위장관계 증상(오심·구토, 설사, 식욕부진 등)이 주증상임 ▫ 출혈성 소인, 다발성장기부전 및 사망에 이르기도 함 <ul style="list-style-type: none"> - 혈소판·백혈구 감소에 따른 출혈성 소인(혈뇨, 혈변 등) 발생 - 피로감, 근육통, 말어눌·경련·의식저하와 같은 신경학적 증상 동반 - 다발성장기부전 동반 가능 ▫ 주요 검사소견 <ul style="list-style-type: none"> - 백혈구 및 혈소판 감소 - 혈청효소 이상 : AST, ALT, LDH, CK 상승
진 단	<ul style="list-style-type: none"> ▫ 환자 검체(혈액 등)에서 바이러스 분리 또는 유전자 검출 ▫ 혈청학적 진단 : 회복기/급성기 IgG 항체가 4배 이상 증가 * 시·도 보건환경연구원, 국립보건연구원에서 검사시행
치 료	<ul style="list-style-type: none"> ▫ 증상에 따른 대증요법
환자 관리	<ul style="list-style-type: none"> ▫ 환자격리 : 필요없음, 혈액 및 체액 노출 주의 * 중국에서 직접적 감염환자 혈액 노출에 따른 전파 의심 사례 보고, 의료진은 표준적인 혈액 접촉 감염 예방 원칙(Standard Precaution) 준수 ▫ 접촉자격리 : 필요없음
예 방	<ul style="list-style-type: none"> ▫ 진드기에 물리지 않도록 주의 ▫ 야외활동 시 <ul style="list-style-type: none"> - 풀밭 위에 옷을 벗어두지 않기, 눕지 않기 - 돛자리 사용, 사용 후 세척하고 햇볕에 말리기 - 풀밭에서 웅변 보지 않기 - 일상복과 작업복을 구분하여 입기 ▫ 야외활동 후 <ul style="list-style-type: none"> - 옷을 털고 세탁하기, 샤워·목욕하기 - 몸에 진드기가 붙어 있는지 꼼꼼히 확인하기 ▫ 환자 혈액 및 체액에 대한 직접적 노출 주의

* 지침개발시 확진환자가 172명에서 역학조사상 2명이 의심환자로 분류되어 170명으로 확정

☐ 신고범위 : 환자, 의사환자(probable case)

☐ 신고시기 : 지체없이

☐ 신고를 위한 진단기준

. **환자(Confirmed Case)** : 중증열성혈소판감소증후군에 합당한 임상적 특징을 나타내면서, 다음 검사방법 등에 의해 해당 병원체 감염이 확인된 자

- SFTS 바이러스 분리

- SFTS 바이러스 유전자 검출

- 회복기혈청의 특이 항체가(IgG)가 급성기에 비하여 4배이상 증가

. **의사환자 (Probable Case)** : 임상적 특징 및 역학적 연관성*을 감안하여 중증열성혈소판감소증후군이 의심되나 검사방법에 의해 해당 병원체 감염이 확인되지 아니한 자

* 특히, 발열, 혈소판감소 등의 증상이 있으며, 최근 야외활동 또는 직업 등의 진드기 노출력이 의심되는 경우

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

붙임3

감염병 발생 신고서

■ 감염병의 예방 및 관리에 관한 법률 시행규칙 [별지 제1호서식] <개정 2016.1.7.>

감염병 발생 신고서

※ 뒤쪽의 작성방법 및 신고방법 안내를 읽고 작성하여 주시기 바라며, []에는 해당되는 곳에 √표시를 합니다.

(앞쪽)

수신자: _____ 보건소장 팩스번호: _____

[환자의 인적사항]

성명	주민등록번호
(만 19세 이하인 경우 보호자성명)	성별: []남 []여
전화번호	이동전화번호
거주지 주소 및 우편번호: □□□□□	
[]거주지 불명 [] 신원 미상	직업 []

[감염병명]

제1군	[]콜레라 []장티푸스 []파라티푸스 []세균성이질 []장출혈성대장균감염증 []A형간염
제2군	[]디프테리아 []백일해 []파상풍 []홍역 []유행성이하선염 []풍진 []폴리오 []일본뇌염 []수두 []B형간염(□ 급성) []일본뇌염 []b형헤모필루스인플루엔자 []폐렴구균
제3군	[]말라리아 []한센병 []성홍열 []수막구균성수막염 []레지오넬라증 []비브리오패혈증 []발진티푸스 []발진열 []쯔쯔가무시증 []렙토스피라증 []브루셀라증 []탄저 []공수병 []신증후군출혈열 []매독([]1기 []2기 []선천성) []크로이츠펔트-야콥병(CJD) 및 변종 크로이츠펔트-야콥병(vCJD)
제4군	[]페스트 []황열 []뎅기열 []두창 []보툴리눔독소증 []중증급성호흡기증후군(SARS) []동물인플루엔자 인체감염증 []신종인플루엔자 []야토병 []큐열 []웨스트나일열 []라이프 []진드기매개뇌염 []바이러스성출혈열 []유비저 []치쿤구니야열 []중증열성혈소판감소증후군(SFTS) []중동호흡기증후군(MERS) []지카바이러스감염증 []신종감염병증후군(증상 및 징후)

[감염병 발생정보]

발병일	년 월 일	진단일	년 월 일	신고일	년 월 일
확진검사결과	[]양성 []음성 []검사 진행중 []검사 미실시	입원여부	[]외래 []입원 []기타		
환자 등 분류	[]환자 []의사환자 []병원체보유자	검사결과 구분	[]기타(환자아님)		

비고(특이사항)

사망여부 []생존 []사망

[신고의료기관]

요양기관번호	요양기관명	전화번호
의료기관 주소: □□□□□		
진단 의사 성명	(서명 또는 날인)	신고기관장

[보건소 보고정보]

소속 주소 및 우편번호: □□□□□	소속명:
국적(외국인만 해당합니다)	
추정 감염지역: []국내 []국외(국가명: _____) (체류기간: _____ ~ _____)	
입국일(추정감염지역이 국외인 경우만 해당): _____년 _____월 _____일	

210mm×297mm[일반용지 60g/㎡(재활용품)]

작성방법

서명 난은 컴퓨터통신 이용 시에는 생략합니다.

신고방법에 관한 안내

1. 제1군감염병부터 제4군감염병까지는 지체 없이 의료기관 관할 보건소로 신고하여 주십시오. 다만, 이미 신고한 제1군~제4군감염병환자 중 검사결과에 따라 환자분류기준이 변경되거나 환자가 아님으로 확인된 경우, 반드시 그 결과를 변경하여 신고하거나 관할보건소로 통보하여야 합니다.
2. 제2군감염병 중 B형간염은 급성 B형간염 환자만 신고합니다.
3. 감염병에 따라 환자상태 및 감염병 원인 파악을 위한 추가정보를 요청할 수 있습니다.
4. 감염병 환자가 사망한 경우에는 감염병 환자 발생 신고와 사망신고를 모두 하여야 하며, 이미 신고한 제1군~제4군감염병 환자가 사망한 경우에는 감염병환자등 사망(검안)신고서를 작성하여 신고하여야 합니다.
5. 제3군감염병 중 결핵은 「결핵예방법」에서 정하는 방법에 따라, 후천성면역결핍증은 「후천성면역결핍증 예방법」에서 정하는 방법에 따라 별도로 발생 및 사망을 신고합니다.
6. 표본감시대상감염병(제3군감염병 중 인플루엔자, 제5군감염병, 지정감염병) 발생시에는 표본감시의료기관으로 지정된 보건 의료기관 시설 및 단체의 장이 질병관리본부장이 정하는 별도의 서식으로 7일 이내 신고하여야 합니다.
7. 팩스 또는 웹[질병보건통합관리시스템(<http://is.cdc.go.kr>) 내 감염병웹신고]의 방법으로 신고합니다.
8. 관할 의료기관으로부터 신고 받은 보건소에서는 환자의 주민등록주소지 관할보건소로 이전 보고합니다.

감염병 발생 신고서 작성 및 시스템 입력방법 안내

[수신자] 신고의료기관의 관할 보건소장

[환자의 인적사항]

- (1) 성명: 특수기호나 공백 없이 한글로 기입[외국인의 경우도 한글로 기입하며 영문명은 비고(특이사항)란에 별도 기재함]
- (2) 주민등록번호: 주민등록번호 13자리를 기입하며, 외국인의 경우 외국인등록번호를 기재함
- (3) 성별, 연령: 주민등록번호 입력시 자동생성되며, 연령은 진단일 기준으로 자동 생성됨

[감염병명] 해당 감염병명에 체크하며, 제4군의 신종감염병증후군의 경우 그 증상 및 징후를 별도 기입함

[감염병 발생정보]

- (1) 발병일: 환자의 증상이 시작된 날짜를 기입함[단, 병원체보유자의 경우 0000-00-00으로 기재]
- (2) 진단일: 신고의료기관에서 해당 감염병으로 처음 진단한 날짜를 기입함
- (3) 신고일: 신고의료기관에서 관할 보건소로 처음 신고한 날짜를 기입함 (팩스신고는 팩스 송신일, 시스템신고는 시스템 입력 일자임)
- (4) 확진검사결과, 환자 등 분류: 각 감염병별 진단·신고기준을 참고하여 해당되는 항목에 체크함
- (5) 검사결과구분: 해당 감염병환자등(환자, 의사환자, 병원체보유자)이 아닌 것으로 확인된 경우 '기타(환자아님)'에 체크함
- (7) 사망여부: 감염병환자등이 사망한 경우 '사망'에 체크하며, '감염병환자등 사망(검안) 신고서'를 함께 작성하여 신고함

[신고의료기관]

- 신고의료기관의 정보와 진단의사성명, 신고기관장 기입함
- '요양기관검색' 버튼을 이용하여 해당 기관을 선택하며, 요양기관기호, 전화번호, 주소, 기관장 정보가 자동 입력됨

[보건소 보고정보]

- 소속: 직장(사업장), 학교(어린이집 및 유치원 포함) 및 군부대 등의 주소와 소속명을 작성합니다.
- 국적: 외국인인 경우 외국인란에 체크하고, 국적은 '국가검색' 버튼을 이용하여 입력함
- 추정감염지역, 국가명, 체류기간, 입국일
 - 국외 체류 중 감염된 것으로 추정되는 경우 '국외'에 체크하고, 국가명(검색 버튼 이용)과 체류기간, 입국일자를 기재함
 - 체류국가가 여러개인 경우 감염되었을 것으로 추정되는 국가를 선택하고, 나머지 국가는 비고(특이사항)란에 별도 기재함

주관연구책임자: 오명돈(서울대학교 의과대학 내과학교실)

공동연구자(참여기관 가나다 순/ 공동연구자):

강북삼성병원(염준섭)
 건양대학교병원(정영희)
 경북대학교병원(장현하)
 경상대학교병원(배인규)
 계명대학교병원(류성열, 김현아)
 보라매병원(박상원, 방지환)
 부산대학교병원(김계형, 이종윤)
 부산백병원(문치숙)
 부천순천향대학교병원(김탁)
 분당서울대학교병원(김홍빈, 김의석, 송경호)
 상계백병원(김백남)
 서울대학교병원(오명돈, 김남중, 박완범, 최평균)
 서울아산병원(김성한)
 영남대학교병원(허지안)
 울산대학교병원(전재범)
 원광대학교병원(이재훈)
 원주세브란스기독병원(김영근)
 일산백병원(곽이경)
 전남대학교병원(장희창)
 전남대학교화순병원(장희창)
 전북대학교병원(이창섭, 황정환)
 충남대학교병원(김연숙)
 충북대학교병원(정혜원)

- 1) Yu X-J, Liang M-F, Zhang S-Y, et al. Fever with Thrombocytopenia Associated with a Novel Bunyavirus in China. N Engl J Med 2011;364:1523-32.
- 2) Liu Q, He B, Huang SY, Wei F, Zhu XQ. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. Lancet Infect Dis 2014;14:763-72.
- 3) Kim KH, Yi J, Kim G, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. Emerg infect Dis 2013;19:1892-4.
- 4) 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;209:816-27.
- 5) Jiang XL, Wang XJ, Li JD, et al. Isolation, identification and characterization of SFTS bunyavirus from ticks collected on the surface of domestic animals. Bing du xue bao = Chinese Journal of Virology 2012;28:252-7.
- 6) Yun SM, Lee WG, Ryou J, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in ticks collected from humans, South Korea, 2013. Emerg infect Dis 2014;20:1358-61.
- 7) Zhang YZ, Zhou DJ, Qin XC, et al. The ecology, genetic diversity, and phylogeny of Huaiyangshan virus in China. J Virol 2012;86:2864-8.
- 8) Yun SM, Song BG, Choi W, et al. First isolation of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus from *Haemaphysalis longicornis* Ticks Collected in severe fever with thrombocytopenia syndrome outbreak Areas in the Republic of Korea. Vector Borne Zoonotic Dis 2016;16:66-70.
- 9) Shin J, Kwon D, Youn SK, Park JH. Characteristics and factors associated with death among patients hospitalized for severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2013. Emerg infect Dis 2015;21:1704-10.
- 10) WHO. Clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: A pocket guide for the front-line health worker. 2014. available at <http://www.who.int/csr/resources/publications/clinical-management-patients/en/>.
- 11) DX L. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi 2011;25:81-4.

- 12) Liu K, Zhou H, Sun R-X, et al. A National assessment of the epidemiology of severe fever with thrombocytopenia syndrome, China. *Sci Rep* 2015;5.
- 13) Saito T, Fukushima K, Umeki K, Nakajima K. Severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan and public health communication. *Emerg infect Dis* 2015;21:487-9.
- 14) Kim WY, Choi W, Park SW, et al. Nosocomial transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Korea. *Clin Infect Dis* 2015.
- 15) Gai ZT, Zhang Y, Liang MF, et al. Clinical progress and risk factors for death in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients. *J Infect Dis* 2012;206:1095-102.
- 16) Xie YT, Lai DH, Liu GY, Zhou JL, Lun ZR. Severe fever with thrombocytopenia syndrome in China. *Lancet Infect Dis* 2015;15:145.
- 17) Guo CT, Lu QB, Ding SJ, et al. Epidemiological and clinical characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in China: an integrated data analysis. *Epidemiol Infect* 2015:1-10.
- 18) 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;59:12-7.
- 19) 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.
- 20) Liu Y, Li Q, Hu W, et al. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012;12:156-60.
- 21) Lu QB, Cui N, Hu JG, et al. Characterization of immunological responses in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: A cohort study in China. *Vaccine* 2015;33:1250-5.
- 22) Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, Walker DH. Identification of a granulocytotropic *Ehrlichia* species as the etiologic agent of human disease. *J Clinl Microbiol* 1994;32:589-95.
- 23) Lockhart JM, Davidson WR, Stallknecht DE, Dawson JE, Howerth EW. Isolation of *Ehrlichia chaffeensis* from wild white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) confirms their role as natural reservoir hosts. *J Clin Microbiol* 1997;35:1681-6.
- 24) Kim KH, Yi J, Oh WS, et al. Human granulocytic anaplasmosis, South Korea, 2013. *Emerg infect Dis* 2014;20:1708-11.

- 25) Heo EJ, Park JH, Koo JR, et al. Serologic and molecular detection of *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophila* (human granulocytic ehrlichiosis agent) in Korean patients. J Clin Microbiol 2002;40:3082-5.
- 26) Kim CM, Kim MS, Park MS, Park JH, Chae JS. Identification of *Ehrlichia chaffeensis*, *Anaplasma phagocytophilum*, and *A. bovis* in *Haemaphysalis longicornis* and *Ixodes persulcatus* ticks from Korea. Vector Borne Zoonotic Dis 2003;3:17-26.
- 27) KCDC. Survey on Anaplasmosis and Ehrlichiosis from SFTS Suspicious Patients in South Korea. Public Health Weekly Report 2014;7:979-82.
- 28) Bakken JS, Aguero-Rosenfeld ME, Tilden RL, et al. Serial measurements of hematologic counts during the active phase of human granulocytic ehrlichiosis. Clin Infect Dis 2001;32:862-70.
- 29) Bakken JS, Dumler JS. Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis. Ann N Y Acad Sci 2006;1078:236-47.
- 30) Bakken JS, Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis. Infect Dis Clin North Am 2008;22:433-48, viii.
- 31) DS S. *Ehrlichia chaffeensis* infection in an active duty soldier stationed in Korea. Medical Surveillance Monthly Report 2000;6:9-11.
- 32) Ismail N, Bloch KC, McBride JW. Human ehrlichiosis and anaplasmosis. Clin Lab Med 2010;30:261-92.
- 33) Huggins JW. Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin, a broad-spectrum antiviral drug. Rev Infect Dis 1989;11 Suppl 4:S750-61.
- 34) 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;57:1292-9.
- 35) Lu QB, Zhang SY, Cui N, et al. Common adverse events associated with ribavirin therapy for severe fever with thrombocytopenia syndrome. Antiviral Res 2015;119:19-22.
- 36) Oh WS, Heo ST, Kim SH, Choi WJ, Han MG, Kim JY. Plasma exchange and ribavirin for rapidly progressive severe fever with thrombocytopenia syndrome. Int J Infect Dis 2014;18:84-6.

- 37) Park SY CW, Chong YP, Park SW, Wang EB, Lee WJ, Jee YM, Kwon SW, Kim SH. Severe fever with thrombocytopenia syndrome-associated encephalopathy treated with plasma exchange followed by convalescent plasma therapy. *Emerg Infect Dis* 2016 (in press).
- 38) Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:695-703.
- 39) Deng B, Zhou B, Zhang S, et al. Clinical features and factors associated with severity and fatality among patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome Bunyavirus infection in Northeast China. *PLoS One* 2013;8:e80802.
- 40) 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. *Antiviral therapy* 2016;doi: 10.3851/IMP3036
- 41) Vaughn MF, Meshnick SR. Pilot study assessing the effectiveness of long-lasting permethrin-impregnated clothing for the prevention of tick bites. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011;11:869-75.
- 42) Guo X, Zhang L, Zhang W, et al. Human antibody neutralizes severe Fever with thrombocytopenia syndrome virus, an emerging hemorrhagic Fever virus. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20:1426-32.