

恐水病 豫防注射後 合併症의 臨床的觀察

Clinical Investigation of Complications after Rabies Vaccination

延世大學校 醫科大學 內科學教室

車 慶 培 · 金 基 煥

가톨릭大學 醫學部 內科學教室

徐 錫 助

緒 論

恐水病은 모든 溫血哺乳動物에서 罹患될 수 있으며 사람이 이들에 물려 일단 恐水病을 일으키면 死亡의 結果를 招來하는 무서운 病이란것은 모든 사람이 認定하는 바이다.

1804年 Zinke¹⁾가 狂犬의 唾液에서 그 傳染性을 처음으로 證明하였다.

1881年 Pasteur²⁾는 그 豫防法을 創案하여 이 病이 豫防할 수 있음을 證明한 後로는 모든 一般人과 醫家들 사이에는 恐水病 豫防目的으로 疑心이 없더라도 甚至於는 개에게 물리기만 하여도 종종 豫防注射을 맞아야 하는 것으로 알려져 왔으며 現在도 많은 사람들은 豫防接種을 하고 있는 것으로 본다.

恐水病豫防接種으로 過去 많은 사람의 生命이 救出하여 온것은 事實이나 最近에 와서는 그 豫防接種으로 神經合併症을 일으켰다는 報告도 적지 않다고 본다. 더욱이 死亡하는 例도 報告된 바 있다. Fermi³⁾는 恐水病 豫防接種後에 神經合併症으로 死亡하는 例가 개에 물려 恐水病으로 死亡하는 例의 50分之一이라 하였다.

1935년부터 1951년까지 17年間에 New York市 保健所⁴⁾에서는 恐水病豫防接種後 神經合併症의 發生率을 2,025對 1의 比率, Greenwood는 9,073名中 1名, Seller는 7,200名中 1名の 比率이라고 報告하였고, 이와 反對로 Pait 및 Pe-aron은 600對 1의 比率로 發病하였다 하며 이는 개에 물린 사람中 恐水病罹患率 1,400~2,100對 1보다 높은 比率이라 하였으며 Manhattan市에서도 비슷한 比率로 發病하였다고 報告하였다.

우리 나라에는 1957年 本敎室⁵⁾에서 4例를 報告하였으며 그後 1956年 本學校 小兒科 趙氏⁶⁾ 또 慶北醫大의 車氏¹¹⁾ 등이 數例의 報告가 있었을 뿐이다. 最近의 衆論에 依하면 Pasteur 治療를 받으면 반듯이 恐水病을 豫防할 수 있다고는 볼 수 없는 듯 하다.

Otten⁹⁾에 依하면 狂犬에 물린 甚한 患者에서는 潛伏

期가 30日以內이며 이때는 Pasteur 治療의 別効없음을 發表하였고 Ghooosi 및 Baltzard¹⁰⁾도 이를 確認하였으며 狂狼에 물린 사람에서 強한 Vaccination을 하여도 5名中 3名(60%)의 死亡率을 報告하였다. 또 1950年 Koprowski⁸⁾가 發表한 動物實驗에 依하면 恐水病豫防接種을 한 例와 接種하지 않은 例와의 死亡率은 거의 같다고 하였다.

上述한 바와 같이 恐水病豫防接種을 한다고 반듯이 豫防이 되는 것이 많으므로 豫防接種後에 危險한 神經合併症이 온다는 것을 念頭에 두고 그 適應을 決定하여야 할 것이다.

"뉴욕"市 衛生局에서는 現在 狂犬病에 걸린 動物이나 狂犬病에 걸린 疑心이 있는 動物로서 그 狀態가 確認된 動物 또는 알 수 없는 野犬에 물렸을 境遇에 限해서 狂犬病豫防注射을 맞도록 하고 있다. 사람을 문 개나 고양이 를 알고 있을 때는 1, 2週日間 觀察해서 그 動物에 狂犬病이 發生하지 않으면 治療를 할 必要가 없다. 다람쥐나 쥐 또는 다른 動物에 물렸을 때는 治療가 必要없다. 그 理由로는 都市에 있어서는 그들에게서 狂犬病을 볼 수 없었기 때문이다. 1949年 以來 都市에 있어서는 사람이나 動物이 狂犬病에 걸린것을 보지 못하였다. 萬一 이런 記錄이 繼續된다면 野犬이나 고양이에 물린 後에 治療를 받도록 하는 일은 再檢討되어야 할 것이다.

觀 察 方 法

1955年~1959年까지 5年間 本病院에 入院 또는 外來에 찾아온 患者中 神經系疾患을 呼訴하며 前에 개에 물려 恐水病豫防接種한 일이 있는 患者 16例를 그 呼訴하는 症狀과 理學的의 所見, 細密한 神經學的의 檢査 및 腦脊髓液檢査를 하고 이 患者들의 病經過를 觀察하는 同時에 退院後도 그 後遺症發生如否를 包含한 繼續的인 follow up을 하였다.

結 果

a) 年齡 및 性別發生頻度

年齡은 最低 5歲로부터 最高 56歲 平均年齡은 25.3歲

本論文의 要旨은 第11回 大韓醫學會學術大會 內科學會席上에서 發表되었음.

어머 그 年齡別發生比率은 Table 1에서 보는 바와 같이 10歲 以下가 31.25%로서 發生率이 가장 높다.

性別分布로는 男子가 13名(81.25%)이고 女子가 3名(18.75%)으로 그 比率은 約 4.3對 1로서 男子가 斷然 많다.

Table 1. Age distribution

Age yrs.	No. of Pts.	Percentage %
5~10	5	31.25
11~20	3	18.75
21~30	2	12.50
31~40	1	6.25
41~50	3	18.75
51	2	12.50
Total	16	100.0

Sex distribution

Sex	No. of Pts.	Percentage %
Male	13	81.25
Female	3	18.75
Total	16	100.0

min. 5yrs. ~ max. 56yrs.
Average age: 25.3yrs.

b) 病期間症

發病은 Table I에서 보는바와 같이 처음 豫防注射을

한後 大概 9~10日에 發生되었으며 가장 빠른 例는 4日 後 가장 늦게 發足한 例는 31日째이었다.

c) 臨床症狀 및 神經系所見

一般의 症狀으로서는 初發症狀으로 發熱과 惡寒으로 始作하는 것이 大多數이고 그 外에 頻繁한 痙攣後 發病된 것이 1例 第6回째 注射直後에 Shock 狀態로 되면서 發病한 것이 1例있었다.

大概 精神變化, 頭痛, 運動障礙, 知覺異常, 筋無力感 膀胱機能障礙 등이 있었으며 數例에 있어서는 筋肉痛, 痙攣, 複視, 失語症, 嚥下困難, 嘔吐 및 惡心이 있었다.

이를 다시 그 神經侵襲型에 따라 三分型하여 考察하였다.

1) Meningoence-phalitic type: Table II에서 보는 바와 같이 發病, 頭痛, 精神變化와 項部強直을 主症으로 하는 患者들로서, 8例(50%)이며 2例를 除外하고는 모두 小兒이다.

發熱은 大多數 患者에서 中等度 以上の 發熱을 나타내고 半數患者에서 甚한 頭痛, 2名에서 意識이 明瞭하였을뿐 그外는 모두 昏睡 또는 意識不明하였다. 膀胱機能障礙가 5例, 知覺異常이 2例이고 嚥下困難이 2例, 項部強直이 3例, 痙攣 1例, 複視 1例이고 深部腹反射亢進이 3例이고 5例는 消失 또는 減退되었다. 下肢麻痺가 3例에서 있었다.

Table 2. Symptoms of neurological complication following antirabies vaccination

No.	Name	Sex	Age, yrs.	Incub. Period, days.	Fever	Head-ache	Mental state	Pares-thesia	urinary incontinence	Tremor	Muscle weakness	Muscle painness	Diplopia	Dysphagia	Dysarthria	Aphasia	Remarks
1	김×수	♂	5	9	High	-	Coma	-	+	-	-	-	-	-	-	-	Convulsion
2	김×화	♂	6	10	Mild	+	Coma	+	+	-	-	+	+	-	-	+	Numbness on lower extremities. Ptosis of upperlid
3	양×수	♀	27	6	Mod	-	Unconscious	+	+	-	+	+	-	-	+	-	
4	이×용	♂	12	31	High	+	Delirium Irritable	-	-	+	-	+	-	-	-	-	
5	윤×자	♀	16	10	Afebrile	+	Clear	+	+	-	-	+	-	-	-	-	Ptosis of upperlid
6	채×철	♂	35	16	Afebrile	-	Clear	+	+	-	-	-	-	-	+	+	
7	홍×분	♀	45	10	High	-	Clear	+	+	-	-	+	-	-	-	-	Numbness. Nausea. Vomiting.
8	김×수	♂	17	15	Mod.	-	Clear	+	+	-	+	+	-	-	-	-	
9	황×울	♂	51	13	Mod.	+	Clear	+	-	-	-	+	+	+	-	-	
10	이×상	♂	25	-15	Mod.	+	Clear	-	-	-	-	+	+	-	+	-	
11	김×환	♂	56	12	Mod.	-	Clear	+	-	-	-	+	-	-	-	-	
12	이×운	♂	42	12	Mild	+	Clear	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
13	안×훈	♂	10	4	High	+	Confuse	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
14	이×남	♂	8	14	Mod.	+	Confuse	-	+	-	-	+	-	+	-	-	
15	최×석	♂	9	7	High	+	Clear	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
16	김×	♂	41	10	Mod.	+	Clear	-	+	-	-	-	-	-	-	-	

Table 3. Clinical symptoms of meningoencephalitic type (8 case)

Case No.	Name	Sex	Age	Spinal Important Symptom			Neurological sign					Sequela
				Headache	Mental state	Urinary Incontinen	Nuchal Rigidity	Paralysis	D.T.R.	Dysphagia	Focal Cerebral Signs	
1	김×수	♂	5	-	Coma	+	+	-	+	-	-	Complete Complete
2	김×화	♂	6	+	Coma	+	-	Flacid Rt. arm + low	↓	+	+	
3	양×수	♀	27	-	Unconsc Delirium Irritable	+	-	-	-	-	-	Complete Hemicure
4	이×용	♂	12	+	Unconsc	-	+	-	+	-	-	
13	안×훈	♂	10	+	Unconsc	-	+	-	↓	-	-	Complete
14	이×남	♂	8	+	Unconsc	+	-	+	-	+	-	Hemicure
15	최×석	♂	9	+	Clear	-	+	-	-	-	-	Complete
16	김×	♂	41	+	Clear	+	+	-	+	-	-	Hemicure

Unconsc.=Unconsciousness
Rt. arm=Right arm
low =Lower extremities
↓ =decreased

2) Spinal type: 우리 經驗例中 여기에 屬하는 純 Spinal의 患者는 없었다.

3) Mye loradiculoneuropathy type: Table IV와 같이 末梢神經을 侵襲하며 四肢의 知覺異常 深部腱反射의 消失 不全麻痺 運動障礙와 腦脊髓液所見의 變化가 있는 患者로서 8例이며 16歲以上の 成人이었다.

以上 16例에 있어서 理學的 所見으로 心臟, 肺, 腹部에는 何等異常所見을 볼 수 없었으며 X-ray로도 特記할 異常所見이 없었다. 腦脊髓液檢査는 9例에서만 施行하였던바 Table V에서 보는 바와 같이 液壓는 輕度の 上昇이 있었고 總蛋白量은 45mg% 以下가 1例 40mg% ~100mg%가 7例 110mg%가 1例이었다

Table 4. Neurological signs of myeloradiculoneuropathy type (8 Case)

No.	Name	Sex	Age	D.T.R.	Pares-hesia	Para-plegia	Muscle Weakness	Sensory Level	Indefinite Sensory Change	Muscle atrophy	Quadri-plegia	Sequela
5	윤×자	♀	16	-	+	+	+	-	-	-	-	almost complete Poor recovered
6	채×철	♂	35	↓	+	-	-	(Low.)	+	-	+	
7	홍×분	♀	45	↓ Upp. Low.	+	+	+	-	(Low)	-	-	almost complete
8	김×수	♂	17	-	+	+	+	-	-	-	-	muscle weakness
9	황×울	♂	51	-	+	+	+	(Rt.) (Low.)	+	-	-	almost complete
10	이×상	♂	25	↓	-	+	+	-	-	-	-	Unknown
11	김×환	♂	56	-	+	(Rt.)	-	-	-	-	+	muscle weakness atrophy
12	이×훈	♂	45	+	+	-	-	(Rt.) (Low.)	+	-	-	Daily life

發病은 中等度以下 또는 正常體溫이고 모두 意識은 明瞭하였고 頭痛 4例 自覺의 知覺異常 8例 四肢麻痺 2例, 下半身不隨 5例 그중 1例은 兩側足關節以下部만 運動障礙가 있었다. 膀胱機能障礙가 4例, 筋無力 4例, 下肢 知覺麻痺 3例, 深部腱反射는 正常이 1例, 그 外는 消失 또는 減退하였다. 이밖에 項部強直이 있는 患者가 2例 있었으며 이는 上述한 混合型에 屬하는 것으로 生覺된다.

糖含量은 40mg% 以下는 없고 40mg%~80mg% 即 正常이 8例이며 87mg%가 1例이었다.

白血球는 中等度の 增加가 大部分이다. 即 10以下는 없고 10~15/mm³이 4例, 51~100/mm³이 3例 123以上 289/mm³이며 百分率에 있어서는 大部分이 淋巴球이었다.

d) 治療 및 病經過

上記한 16例를 對症療法로 治療하였으며 數例에서

Table 4. Results of spinal fluid studies

Case No.	Name	Sex	Age	mg/100 cc. Total protein	mg/100 cc. Sugar	Total count	Wgite blood cells		
							Differential count		Eosino.
						percubic mm	Lympho. %	Neutro. %	
1	김 × 수	♂	5	53	75	10			
2	김 × 화	♂	6	40	65	24	100	0	0
3	양 × 수	♀	27	110	71	289	97	0	3
5	윤 × 자	♀	16	80	50	14			
6	채 × 철	♂	35	60	65.7	123	97	3	0
9	황 × 울	♂	51	80	87	58	100	0	0
13	안 × 훈	♂	10	50	72	34			
15	최 × 석	♂	9	70	65	52			
16	김 ×	♂	41	78	80	90	95	0	5

는 Cortison 을 사용해 보았으나 輕度の 臨床의 改善은 있었을 망정 顯著한 快差는 없었다. 그러나 Mennigo-encephalatic 型에서는 Cortison 을 사용한 2~3日後에는 發熱, 頭痛, 項部強直等이 急速히 好轉되는 傾向이 있음으로 이 Form 에 屬하는 患者에게는 Cortison 을 사용하는 것이 좋을 것으로 生覺된다. 大概 入院後 約 1個月 지나면 痲痺症狀는 漸次治癒되었으며 全身狀態도 좋아졌다. 退院後에도 繼續 外來診療所로 오게하여 그 經過를 보았다. 16例에서 退院後 Follow up 할 수 없는 患者가 있어서 全例에 對해서 評價할 수 없으나 12例에서 完全恢復이 4例, 거의 完治가 3例, 現在 治癒途上에 있는 者가 2例, 四肢筋衰弱이 1例, 筋萎縮으로 그날 그날 生命維持를 하고 있는 者가 1例, 治癒하였으나 恢復안된 者가 1例이었다.

考 察

熱水病豫防接種後에 오는 Encephalomyelitis 의 原因에 對해서는 아직 不明하다. 많은 學者들은 感作現象으로 일어나는 것으로 믿고 있다.

1933年 River, Sprunt, Berry 7)는 腦組織을 實驗動物에게 注射하여 이 Encephalomyelitis 를 일으켰으며 다른 사람들도 이를 確認하였다.

Lewis 는 腦組織을 注射한 實驗動物에서 抗腦抗體의 存在를 보았고 Kirk 와 Ecker 13)는 抗腦抗體가 사람에게도 存在함을 보았다고 한다.

Koprowski 와 Bell 는 Sample vaccine 을 注射한 50名에게서 血液을 檢査하였던바 14日間을 맞은 34名中 50%에서 抗體를 證明하였고 7日間을 맞은 16名에서는 하나도 證明 못하였다.

그리고 Kirk 와 Ecker 는 Encephalomyelitis 를 일으킨 어린이에게서 高力價의 抗腦抗體를 보았다고 한다.

우리가 經驗한 患者中에서는 이 抗腦抗體의 檢査를 못하였으며 死亡患者가 없어서 病理學的 檢査를 못하였으

나 다른사람들 7)의 報告에 依하면 그病變는 比較的 神經細胞가 드문드문 나타남과 同時 血管周圍에 淋巴球가 浸潤하고 Microglia 增殖과 部分的인 髓鞘脫落이라 하였다.

神經合併症의 發病時期는 Appelbaum 7)과 그 共同報告者들에 依하면 첫 豫防接種날로부터 大概 8~21日이고 빠른 例는 6日 가장 늦은 例는 45日이었다고 한다. 우리의 例에서는 大概 9~16日이었고 빠른 例는 4日 늦은 例는 30日이었다.

本症의 臨床像은 Appelbaum 과 그의 共同研究者의 報告에 依하면 發病은 急作히 惡寒, 頭痛, 發熱, 嘔吐 및 精神變化로서 일어나고 數例에서는 徐徐히 發病하고 若干의 體溫上昇, 嚙下困難, 運動障礙, 筋無力症, 複視, 失語症, 知覺異常, 四肢脆弱, 排尿障礙等이 있었고 痲痺이 있는 患者가 47例中 1例이었다고 하였다. 그러나 昏睡狀態까지는 이루지 않았다고 한다. 우리의 經驗한 例에서도 이와같은 症狀症候가 나타났다.

Appelbaum 의 報告에 依하면 Encephalotic type 이 가장 많아 46例中 36例, Spinal type 는 5例, Neuritic type 이 4例 있었다고 하였다. 우리의 例에서는 Meningoencephalitic type 이 16例中 8例, Spuial type 은 없고 Myelorodulocoremopathy type 이 8例이었다.

이 前에는 死亡率이 50%이라 하였으나 Cortison 이나 A.C.T.H. 의 使用을 하게된 近來에 와서는 漸次 減少되어가고 있다고 한다. Greenwood 는 77例中 25% Seller 는 7名中 4名 即 57%, Pait 및 Peason 은 9名中 1名, 即 11%의 死亡率을 報告하였으며, Appelbaum 은 46例中 1例도 없었다고 하였으며 臨床經過도 大概 1~2週에 恢復되었다고 하였다. 그後 1~10年間까지 觀察한바 64%가 完治되었고 36%가 四肢에 輕한 無力症, 顔面神經痲痺, 眼球震盪症, 排尿障礙 輕한 步行失調, 知覺異常等의 後遺症을 남겼다고 한다.

우리가 經驗한 16例에서 12例中 4例가 完治, 5例가 恢復中이며 3例가 後遺症을 남겼을 뿐이다.

Meningoencephalitic type 는 恢復이 빠르며 後遺症이 적고 Myeloro-diculoneuropathy type 는 初發症狀에 다르나 恢復이 더디고 後遺症을 많이 남겼다.

特殊療法는 없고 다만 對症의인 治療뿐이다. Kabot 나 Moyer 는 Cortison 이나 A.C.T.H.가 實驗動物에서 Demyelinating encephalomyelitis 를 抑制하였다고 하며 Garris.n¹²⁾은 1652年 그의 患者 1例에게 Cortison 을 使用하여 劇으로 完快시켰다고 報告하였으나 Appelbaum 은 그 效果를 疑問視한다고 하였으며 우리의 例에서도 Encephalomyelitic form 以外에는 그리 좋은 效果를 얻지 못하였다.

恐水病豫防目的으로 Vaccine 을 接種한 後에 오는 神經合併症을 豫防하려면 우선 그 接種의 適應을 잘 決定하여야 하며 또 接種을 하여도 免疫體生産에 時日이 要하므로 1889年 Babes 및 Lepp 가 恐水病의 血清學的豫防에 對한 研究가 처음 發表된 以來 여러가지 實驗으로 많은 發展을 보았다.

Babes, et al., Habel, Proca., et al., Shortt, et al., Hoyt, et al. 그리고 Koprowski 들은 Antserum 이 恐水病豫防에 좋은 結果를 가져왔다고 하였으며 Koprowski 와 Habel⁶⁾ 또 Baltzard 와 Bahmanyar¹⁰⁾은 狂狼에게 甚한 咬傷을 입은 患者를 Antserum 과 Vaccine 으로 比較觀察한바 甚한 頭部에 損傷을 입은 18例中 A 群 5例는 抗體含量이 많은 Serum 을 第1과 第5일에 2회에 亶한 注射과 Phenolized vaccine 을 21日間 注射하여 死亡者가 없었고 B 群 7例에서는 1日의 血清注射과 21日間の Vaccine 注射을 하여 1例 死亡하였으며 C 群 5例에는 Vaccine 만 注射하였던바 3例(60%)의 死亡者를 내었으며 1例(6歲의 小兒)는 頭頂骨의 粉碎과 腦硬膜이 破裂된 患者를 6日 血清注射과 21日間の Vaccine 注射로 살아났으며 四肢나 軀幹에 물린 사람을 二分하여 血清과 Vaccine 을 준 Group 과 Vaccine만 준 Group 에서는 모두 救命되었다. 그러나 Antiserum 은 可及의 빨리 24時間 以內에 施行하여야 하며 72時間이 經過하지 않도록 注射하여야 한다고 하며 96時間이 지나면 無効하다고 하였다. 그러나 Antiserum 도 副作用으로서 血清病이 約 20%에서 生긴다 하며 羊血清에 있어서 가장 副作用이 높으므로 馬나 家兔의 血清을 使用하는 것이 좋다고 한다. 따라서 Antiserum 은 咬傷을 입은 後에 Vaccination 의 如否를 決定하는 期間에 한번 注射하여야 될 것이다. 用量은 體重每kg 에 0.5ml 注射하는 것이 普通이다. 24時間 以上 經過時에는 2~3倍로 增量하여 주어야 한다.

우리 나라에서도 앞으로는 Antiserum 을 使用하는 것을 推한할만 한 것이다.

結 論

恐水病豫防接種後에 온 神經合併症患者 16例에 對하

여 觀察하였다.

그中 男子 13名 女子 3名으로 그 比率는 4.3:1로 男子가 많다. 年齡은 平均 25.3歲이며 小兒에서 많았다.

그 合併症의 重要症狀은 三大型으로 區分하여 Encephalomyelitic type 이 8例, Spinal type 는 없었고 Myeloro-diculoneuropathy type 이 8例이며 그中 Mixed type 이 2例 있었다.

우리 觀察例에서 死亡者는 없었다.

REFERENCES

- 1) Cecil & Loeb.: *Textbook of Medicine 5th Ed.* P.55
- 2) Pasteur.: *Wechsler's Textbook of Clinical Neurology 5th Ed.* P. 666.
- 3) Holt.: *Holt's Disease of Infancy Childhood 11th Ed.* P. 1183.
- 4) Byung Kook Cho.: *A case of Post-rabies vaccination encephalitis Pediatrics Vol. No. 2 P. 141~59.*
- 5) 徐錫助: 恐水病豫防注射後에 온 神經合併症에 對하여 綜合醫學 Vol. 3, No.4. P. 69. 1955.
- 6) K. Habel. H. Koprowski.: *Persons bitten by a rabid wolf Bull. Wld. Hlth. Org. 1955: 13, P. 773~778.*
- 7) Appelbaum., et al.: *Antirabies Vaccination J.A. M.A. Vol. 151 No. 3 P. 188.*
- 8) ; *Antiserum Treatment of Rabies Ledler Bull. Summer 54.*
- 9) H. Koprowski et al.: *Use of Hyperimmune Antirabies serum concentrates in Experimental rabies J.A.M. A. 50 Apr. P. 41.*
- 10) M. Baltazard & M. Bahamanyar.: *Essai pritique Du serum antirabique Bull. Wld. Hlth. Org. 65, 13 P. 747~772.*
- 11) 車承萬: 恐水病豫防注射後에 發生한 神經合併症의 3例 最新醫學 Vol. Ⅲ, No. 1, 1960. P 103.
- 12) Garrison, S.C.: *Encephalomyelitis complicating Antirabies vaccination treated with Cortisone. Am. J. Med. 19, 18, 1952.*
- 13) Kirk, R.C. Ecker EE.: *Thme appearace of Amtibodiatic brain in the human Receiving anti'r abies vaccine Proc. of Soc. Exp. Biol Med. Vol 70. No. 4, P. 734. 1949.*