

광우병의 개요 및 세계적 발생상황

I. 프리온병의 발생과 경위

1986년에 영국에서 발병이 공식적으로 확인된 BSE는 랜더링(화제처리)에 의해 육골분을 사료로 급여하여 확산되었던 것으로 믿어지기 시작하였다. 1988년에는 소 등 반추동물에 육골분 사료의 사용금지 조치가 실시되었고 1993년을 고비로 하여 BSE발생이 감소하기 시작하였다. 현재까지 확인된 BSE 발생소는 18만두이었고, 2000년에 발생두수는 1337두이었다.

한편 사람에서 안전대책으로서는 감염성인자(prion)가 확인된 뇌, 척수 및 특정장기 등의 식용금지가 1989년에 공포되었다. 이와 같이 소와 사람들의 감염방지대책이 80년대 중반에 실시되었으며 전면적인 대책 등은 1996년에 v-CJD가 BSE 감염에 의한 가능성을 영국정부가 처음으로 시사했다.

당초 BSE는 스크래피 유래이라는 가설이 널리 믿어지고 있었다. 그러나 2000년 가을 영국정부의 BSE조사 위원회는 이를 부정하고 소에서 발생하는 새로운 병원체라는 가설을 주장한바 있다. 또한 가설이지만 전부터 재활용 일환으로 육골분을 사용해서 BSE가 발생했던 것이라는 학설도 있었다.

v-CJD가 BSE감염에 의한 가능성은 1996년을 기점으로 해서 역학적 소견에서 추측된 것이었다. 그후 근친교배 마우스의 뇌내접종에 의한 prion strain, 염기서열조사, PrP^{Sc}의 당대사 패턴, 사람 PrP 유전자와 소의 PrP 유전자의 형질도입된 transgenic mouse의 병원성의 유사성에서 v-CJD가 BSE 감염에 의한 것이라는 강력한 과학적인 증거가 축적되었다.

BSE, 스크래피, CJD 및 프리온 병의 진단은 PrP^{Sc}의 검출에 의존하고 있다. 그러나 검출감도가 낮고 모두 사후조직에서 만이 실시되고 있는 실정이다. 소의 뇌조직에 의해서 생화학적검사 키트는 바이오라드키트(ELISA), 프리온익키트(western blot) 및 엔알키트(ELISA)등이 시판되고 있으며 유럽연합 및 일본 등에서는 도축장에서 검사에 활용하고 있다. 생전진단은 스크래피의 경우는 림프조직에서 시도된 바 있으나 BSE에서는 림프조직에서 PrP^{Sc}가 검출되지 않기 때문에 검사할 수 없다.

1996년 전면적인 대책이 실시되기 전에는 다수의 BSE에 감염된 소들이 식용에 유통되었으리라 추측되며 잠복기간이 긴 v-CJD 환자가 존재할 것이라고 의심되고 있다. 특히 혈액을 매개로 해서 감염가능성이 시사되었으며, 공중위생상의 문제로 대두되기 시작하였다.

II. 프리온 단백질

PrP^{Sc}는 프리온 간상체를 구성하는 주성분으로 SDS-PAGE에 의해 분자량이 33-35KD의 크기영역을 가진다. 정제 프리온 간상체는 PrP^{Sc}가 소수성이므로 각종 이종 단백질과 혼합되어 있다. 또한 단백질 분해효소에 저항성을 가지고 있어서 작은 단백질 성분들을 검출할 수 있다. 예를 들면 정제된 프리온 간상체는 프로테이나제 K(proteinase K)를 처리하여(표 1) N-말단 1/3정도가 소화되어 25-27KD 이하의 3개의 밴드를 형성한다(사진 1). 3개의 밴드를 형성하는 이유는 프리온 단백질은 두 부위에 당 결합을 하고 있기 때문에 효소를 처리하면 1개인 monomer, 2개가 결합한 dimer, 2개 이상 결합한 polymer 등 분자량이 다른 3개가 존재하는 것을 알 수 있다. 스크래피를 감염시킨 햄스타 뇌에서 정제된 PrP^{Sc}의 아미노산 배열을 기본으로 하는 DNA probe를 제작하여 병원체의 유전자를 각각의 동물에서 검색한 결과 건강한 동물의 뇌에서도 거의 같은 수준의 동일한 PrP gene이 검출되었다. 즉 병원체를 구성하는 단백질은 숙주 유전자가 codon되어 있다는 것을 시사하고 있다. 또한 아미노산 염기수는 표 1에서 보는 것과 같이 253-264개로 분포되어 있으며 아미노산 배열의 homology가 비교적 높다.

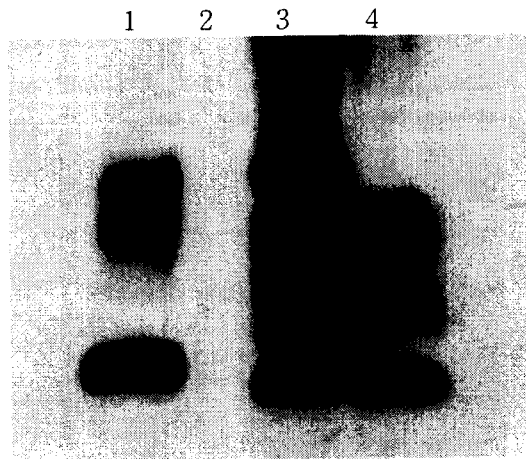


사진 1. 면양에서 Western Blotting법에 의한 PrP^{SC}와 PrP^C의 진단
 1. PrP^C 2. PrP^C, PK처리 3. PrP^{SC} 4. PrP^{SC}, PK처리

표 1. 각종 동물의 PrP 아미노산 배열상태의 homology

	아미노산 수	사람	마우스	햄스타	양	소	밍크
사람	253	-	89	87	90	88	88
마우스	254		-	93	87	84	84
햄스타	254			-	88	86	85
양	256				-	94	94
소	256, 264					-	93
밍크	257						-

표 2. 소의 부위에 따른 BSE의 감염 위험도

고 감염도	뇌, 척수, 눈
중 감염도	비장, 편도, 림프절, 회장, 근위결장, 뇌척수액, 하수체, 부신, 경막 뇌하수체, 태반, 원위결장
저 감염도	말초신경, 비점막, 흉선, 골수, 비장, 폐, 췌장
감염성이 극히 낮은 부위	골격근, 심장, 유선, 우유, 혈괴, 혈청, 신장, 갑상선, 타액선, 난소, 자궁, 정소, 태아조직, 담즙, 꿀, 연골조직, 결합조직, 털, 피부

세계보건기구(WHO)

Ⅲ. 진단

BSE 병원체(프리온)는 숙주의 프리온 단백질이 구조적으로 다른 이상체로 변하여 PrP^{SC}라는 비정상형 프리온이 형성된 것이라고 한다. 이 때문에 병원체에 대하여 면역반응이 없는 것이 프리온 병의 대표적인 특징이다. 그러나 바이러스나 세균감염증의 진단에 이용되고 있는 혈청진단은 BSE

진단에 응용될 수 없다. 또한 병원체에 특이적인 핵산이 없으므로 PCR에 의한 병원체 유전자를 증폭하는 방법으로 진단에 응용 할 수 없다. 그러므로 바이러스나 세균과 다른 것으로 분류한다. 따라서 프리온병의 진단은 다른 질병과는 달리 잠복기가 길어서 임상증상으로 BSE를 진단하는 것은 더욱 어려움으로 아래와 같이 환축으로부터 직접 병원체를 확인하거나 병리학적 소견을 관찰하는 방법이 요구된다(표 3).

1. 병리조직학적 검사

신경세포의 공포변성(사진 2), 신경조직의 공포화, 아스트로싸이드의 증생을 가검체에서 확인하는 것이다. 부위는 동물에 따라서 다소 다르지만 일반적으로 연수부위가 권장된다.

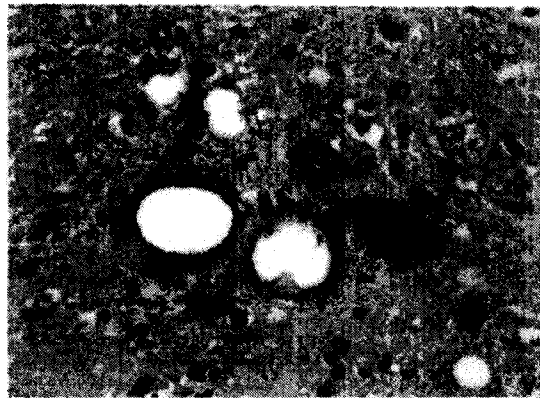


사진 2. 스크래피 면양의 뇌조직(H&E 염색)
(공포변성이 관찰되고 있음)

2. PrP^{Sc}의 검출

의심환축의 중추신경조직에서 immunoblotting이나 ELISA법으로 단백질분해효소를 처리하여 부분적인 저항성이 있는 PrP^{Sc}를 검출한다. 정상적인 프리온(PrP^C)는 단백질분해효소에 감수성이 있으므로 PrP^{Sc}와 구별된다(사진 1). 또한 병리조직절편을 제작한 후 증류수에서 고압멸균으로 처리하여 PrP^C를 제거하고 PrP^{Sc}를 검출한다.

표 3. TSE 각종진단법의 비교

진 단 방 법	대 상	비 고
임상진단	생체	초기에는 불확실
병리조직학적진단	사후 : 중추신경계조직	초기에는 불확실, 신선조직
면역조직화학적 진단	사후, 생검 : 중추신경조직, 세망립프조직	확실 : 신선재료
면역화학적진단	사후 : 중추신경조직	확실 : 동결조직 및 자기용해조직도 가능
SAF검출	사후 : 중추신경조직	확실 : 민감도가 낮다.
동물접종	사후, 생검 : 중추신경조직	확실 : 고감도, 장기간

이와 같이 환축의 뇌 등을 이용하여 PrP^{SC}를 검출하여 확진하므로, 생전 진단은 적용하기가 어렵다. 현재 BSE의 문제점은 잠복기가 2~10년 이상 길기 때문에 프리온병이 진행되는 잠복기 환축이 오염원이 되어 전염이 되거나 이와 같은 환축에서 생산된 식품이나 의약품재료를 매개하여 다른 동물로 프리온병이 확산되는 것을 막아야 한다. 즉 잠복기에 있는 환축을 생전 진단하는 방법의 개발이 절실히 요구되고 있는 실정이다.

양에서는 스크래피가 발증(임상증상 발현)하기 이전에 림프조직에 PrP^{SC}가 축적되기 때문에 편도나 피하림프조직을 생검하여 PrP^{SC}를 검출하는 방법에 의해 생전진단이 가능하다. 실제로 실험 감염 및 자연감염 예에서 그 가능성이 확인되고 있다. 그러나 BSE에서는 림프조직에 프리온 단백질의 축적이 확인되지 않으므로 이 방법을 응용하는 것은 현재까지는 불가능하다. 이 외에 PrP^{SC}의 검출 방법으로는 프리온병에 감염된 환축의 뇨, 혈액, 척수 등에서 특이적인 단백질이 나타나 이것을 지표로 진단에 응용되기도 한다. 예를 들면, CJD환자에서는 척수액중에 14-3-3단백질을 검출하여 진단하기도 한다. 이것은 변성된 신경세포에서 나오는 단백질이지만 척수액의 채취에 의해 검출이 가능하므로 CJD의 보조적 진단법으로 기대되고 있다. 또한 BSE에 감염된 소의 척수액에서는 마포리프로테인 E의 양이 증가한 다는 보고가 있다. 이와 같은 분자들의 검출을 이용하여 실용적인 생체진단에 개발도 가능할 것으로 기대된다.

3. 프리온의 취급방법

프리온 진단을 위해서는 가검물로부터 PrP^{SC}를 검출하는 것이 가장 확실한 방법이다. 이를 위해 프리온에 오염된 조직을 취급할 때 유의사항을 논하고자 한다. 프리온은 물리화학적으로 불활화에 높은 저항성을 가지고 있으며 pH 2.1~10.5, 80℃ 10분, 중성포르말린(10~12%), β-프로피온락톤(0.2%), 자외선(254nm, Do 값: 2.4 × 10⁵ ergs/cm²) 등에서 불활화되지 않는다. 불활화에는 아래의 표-4와 같은 조건이 요구되고 있다.

표 4. PrP^{SC} 불활화 조건

약 품	농 도	처리시간	온 도
염산	≥60%	2시간	실온
구아니딘치오시안네이트	≥4M	2시간	실온
염산구아니딘	≥7M	2시간	실온
삼염화초산	≥3M	2시간	실온
SDS	≥3%	5분	100℃
페놀	≥50%	2시간	실온

표 5. PrP^{SC} 오염재료 소독법

약제 및 소독법	온도(℃)	시간(분)	대 상
소각	-	-	장기 가연성물질
오토크랩	134	60	각종 기자재, 장기 및 기타
3% SDS에 침적	100	5	각종기자재 및 기타
2N NaOH 침적	실온	1시간	각종기자재 및 기타
1N NaOH 침적	실온	2시간	각종기자재 및 기타
1~5% 차아염소산 나트륨 침적	실온	2시간	각종기자재 및 기타

프리온을 취급하는 실험자 및 종사자는 감염방지를 위하여 창상감염, 비말감염에 의한 눈을 주의해야 함과 동시에 작업복에 오염되는 것도 주의해야 한다. 또한 프리온 병에 의심되는 가검물을 취급할 때에는 일정한 실험실조건이 갖추어진 곳에서 바닥에 비닐시트를 깔고 작업을 해야한다.

IV. 예방 및 방역대책

BSE의 치료 방법은 없다. 또한 BSE는 바이러스나 세균과는 달리 백신에 의해 예방할 수 있는 감염증이 아니다. 현재 방역대책으로는 조기 검색하여 도태하는 방법밖에는 없다. 감염환축을 생전에 진단하는 방법은 아직까지 개발되지 않았다. 따라서 이를 박멸하기 위해서는 생전진단법의 개발이 절실히 요구되고 있어, 관련분야의 과학자들은 이를 위해 연구에 정진하고 있으며 곧 놀라운 결과가 기대되고 있다.

BSE가 발생하지 않는 우리나라와 같은 청정국에서는 방역대책으로는 BSE의 발생국으로부터 축산물 및 축산부산물 등을 일체 수입제한을 해야하며 아울러 다른 경로로 유입되는 축산 부산물 등을 엄격하게 제한해야 한다.

지금까지 기술수준에서 가능한 예방대책으로는 양에서 스크래피에 저항성이 있는 유전자형을 보유한 양을 육종 번식하는 방법이 영국을 비롯한 유럽에서 권장되고 있다. 그러나 우리나라에는 양보다 염소가 많이 사육되고 있으며 전통식품으로 중요한 위치를 차지하고 있다. 그런데, 양과 염소의 PrP 유전자의 염기서열을 확인한 바 서로 일치하고, 시험적으로 스크래피의 감염실험에서 양보다는 낮지만 다른 동물에 비하며 감수성이 높다고 한다. 향후 방역 대책으로 우리나라 재래 염소들의 염기서열을 분석하여 스크래피에 저항성이 강한 유전자형을 가지고 있는 염소들을 선발하여 번식하는 방법이 권장되고 있다.

PrP^{Sc}에 오염되면 원칙적으로 소각하는 것이 권장되며, 오염된 기구 및 용기는 3% SDS에서 5분 동안 끓이거나, 132°C에서 60분 동안 고압증기압에서 멸균, 1N 수산나트륨에서 1시간 이상 침적, 5% 차아염소산나트륨에 2시간 동안 침적하는 방법 등이 요구되고 있다.

참고문헌

1. Ammendrup S. 1999. Summary review of the chronology of the major measures in relation to bovine spongiform encephalopathy (BSE) in the United Kingdom and the European Union. *Acta Vet Scand Suppl* 91 : 19~20.
2. Anderson WA. 2000. The future relationship between the media, the food industry and the consumer. *Review. Br Med Bull* 56(1) : 254~268.
3. Andrews NJ, Farrington CP, Cousens SN, et al. 2000. Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 356(9228) : 481~482.
4. Asher DM. 1999. The transmissible spongiform encephalopathy agents: concerns and responses of United States regulatory agencies in maintaining the safety of biologics. *Dev Biol Stand* 100 : 103~118.
5. Belay ED. 1999. Transmissible spongiform encephalopathies in humans. *Annu Rev Microbiol* 53 : 283~314.
6. Cohen CH. 2000. Does improvement in case ascertainment explain the increase in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease since 1970 in the United Kingdom? *Am J Epidemiol* 152(5) : 474~479.

7. Collinge J. 1999. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. Review. *Lancet* 354(9175) : 317~23.
8. Evans BR. 1999. The prospect for international regulatory interventions in embryo transfer and reproductive technologies in the next century. Review. *Theriogenology* 51(1) : 71~80.
9. Gamage R. 2000. Prion diseases. *Ceylon Med J* 45(1) : 3~5.
10. Glatzel M, Aguzzi A. 2000. Peripheral pathogenesis of prion diseases. Review. *Microbes Infect* 2(6) : 613~619.
11. Gordon N. 1999. New variant Creutzfeldt-Jakob disease. Review. *Int J Clin Pract* 53(6) : 456~459.
12. Haltia M. 2000. Human prion diseases. *Ann Med* 32(7) : 493~500.
13. Harris DA. 2000. Prion diseases. *Nutrition* 16(7-8) : 554~556.
14. Herve P. 2000. Transfusion safety: emergent or hypothetical risks. *Transfus Clin Biol* 7(1) : 30~38.
15. Hill AF, Joiner S, Linehan J, et al. 2000. Species-barrier-independent prion replication in apparently resistant species. *Proc Natl Acad Sci USA* 97(18) : 10248~10253.
16. Hope J. 2000. Prions and neurodegenerative diseases. Review. *Curr Opin Genet Dev* 10(5) : 568~574.
17. Jacob M, Hellstrom T. 2000. Policy understanding of science, public trust and the BSE-CJD crisis. *J Hazard Mater* 78(1-3) : 303~317.
18. Kaaden OR, Truyen U. 1999. Recent developments in the epidemiology of virus diseases and BSE. Review. *Infection* 27 Suppl 2 : S39-41.
19. Knox B. 2000. Consumer perception and understanding of risk from food. Review. *Br Med Bull* 56(1) : 97~109.
20. Meiner Z, Gabizon R. 1998. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease and its relation to bovine spongiform encephalopathy (BSE) in Great Britain. Review. *Harefuah* 134(6) : 465~468.
21. Momcilovic D, Rasooly A. 2000. Detection and analysis of animal materials in food and feed. *J Food Prot* 63(11) : 1602~1609.
22. Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, et al. 1999. *Veterinary virology*. Academic Press, London : 571~579.
23. Nailon WH, Ironside JW. 2000. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: immunocytochemical studies and image analysis. *Microsc Res Tech* 50(1) : 2~9.
24. Onodera T, Saeki K. 2000. Japanese scrapie cases. *Jpn J Infect Dis* 53(2) : 56~61.
25. O'Rourke KI, Baszler TV, Besser TE, et al. 2000. Preclinical diagnosis of scrapie by immunohistochemistry of third eyelid lymphoid tissue. *J Clin Microbiol* 38(9) : 3254~3259.
26. Piedrahita JA. 2000. Targeted modification of the domestic animal genome. Review. *Theriogenology* 53(1) : 105~116.
27. Prusiner SB. 1996. *Prions*. In: Fields virology. Ed by Field BN, Knipe DM, Howley PM, et al. 3rd ed., Lippincott-Raven, Philadelphia, PA : 2901~2040.
28. Prusiner SB. 1997. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 278 : 245~251.
29. Purdey M. 2000. Ecosystems supporting clusters of sporadic TSEs demonstrate excesses of the radical-generating divalent cation manganese and deficiencies of antioxidant co factors

- Cu, Se, Fe, Zn. Does a foreign cation substitution at prion protein's Cu domain initiate TSE? Review. *Med Hypotheses* 54(2) : 278~306.
30. Ru G. 1999. Strategies of epidemiologic research applied to BSE. *Epidemiol Prev* 23(4) : 378~382.
 31. Salzberger B, Franzen C, Fatkenheuer G. 2000. Update in infectious diseases. Part I: epidemiology. *Med Klin* 95(6) : 314~320.
 32. Whitley RJ, MacDonald N, Asher DM. 2000. Technical report: transmissible spongiform encephalopathies: A review for pediatricians. *Pediatrics* 106(5) : 1160~1165.
 33. Wong BS, Pan T, Liu T, et al. 2000. Prion disease: A loss of antioxidant function? Review. *Biochem Biophys Res Commun* 275(2) : 249~252.
 34. Wylie I. 1997. Mad cows and Englishmen. *J Health Commun* 2(1) : 69~73.
 35. van Keulen LJ, Langeveld JP, Garssen GJ, et al. 2000. Diagnosis of bovine spongiform encephalopathy: a review. *Vet Q* 22(4) : 197~200.
 36. Zaaijer HL. 2000. Bovine spongiform encephalopathy and food safety. *Ned Tijdschr Geneeskde* 144(22) : 1052~1057.

※ Prion 관련 internet 검색 자료

1. <http://www.nvrqs.go.kr/index.htm> 질병정보
2. <http://www.isid.org/isid/index.html>
3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=&DB=PubMed>