

# 신종 인플루엔자 A (H1N1)

(주)바이오노트 수의학박사  
오진식

## 인플루엔자 바이러스란

인플루엔자 바이러스는 사람이나 동물에서 급성으로 호흡기 질환을 주 증상으로 나타내게 하는 병원체이다. 이 바이러스가 사람에게 감염되면 사람 인플루엔자(HI), 돼지에 감염되면 돼지 인플루엔자(SI), 조류에 감염되면 조류 인플루엔자(AI), 개에 감염되면 개 인플루엔자(CI)라고 한다.

## 인플루엔자 바이러스의 분류

인플루엔자 바이러스는 바이러스의 내부에 있는 Nucleoprotein과 Matrix protein의 종류에 따라, Type A, Type B, Type C로 나누어진다. 그리고 Type A 바이러스는 다시 바이러스 외막에 있는 HA protein(16종)과 NA protein(9종)의 종류에 따라 144종(16x9)의 subtype으로 나누어진다. 그 명명은 HxNy로 명명하며, 이때 x는 HA의 종류(1번부터 16번까지), y는 NA의 종류(1번부터 9번까지)를 나타낸다. Type A 바이러스는 사람, 돼지, 말, 조류, 개 등에서 병을 일으키며, Type B와 Type C는 사람에게서 주로 병을 일으킨다.

## 인플루엔자 바이러스의 유전자 및 항바이러스제

인플루엔자 바이러스는 내부에 8개의 분절된 RNA 유전자에서 10종의 단백질을 만든다. 각각의 단백질 기능들을 간단히 살펴보면 다음과 같다.

- HA : 외피에 존재하며, 바이러스 표면에 노출되어 있고, 하나의 바이러스당 500개 정도가 존재한다. 또한 백신의 주된 항원으로 이용되어진다. 바이러스가 숙주세포에 감염 시 숙주세포표면의 sialic acid receptor에 결합하게 된다. 숙주 세포 표면의 수용체는 당사슬과 sialic acid로 되어있으며, 당사슬과 sialic acid의 결합형태가  $\alpha$ -2,3-sialic acid인 경우는 주로 조류에 분포되어 있으며,  $\alpha$ -2,6-sialic acid인 경우에는 사람 및 포유류에 분포되어 있다. 이들 수용체에 대한 특이성에 따라 숙주가 결정되어진다. 이러한 HA가 특이적인 수용체에 결합하지 못하도록 저해하는 약물(polyvalent sialoside)이 개발되긴 하였지만, 그 효과는 아직 검증 중에 있다.
- NA : 외피에 존재하며, 바이러스 표면에 노출되어 있고, 하나의 바이러스당 100개 정도가 있다. 바이러스 복제 후에 세포표면 탄수화물의 sialic acid 잔기를 분해함으로써 sialic acid에 부착된 바이러스 입자가 숙주세포로 방출(release)되도록 한다. 현재 이 NA 단백질의 기능을 저해하는 억제제로서는 Oseltamivir(Tamiflu, 경구용), Zanamivir (Relenza, 흡입용, 사람에는 효과 없음), 및 Peramivir(주사용)가 있다. 따라서 Tamiflu의 경우 바이러스가 인체 감염되기 전이나 혹은 감염초기에 투여를 해야 하며, 감



염후기에 투여시 이미 바이러스가 체내에서 증식 및 전파가 모두 이루어진 후이기 때문에 효과가 없을 수 있다. Tamiflu에 대한 내성을 가진 바이러스도 등장하였다. Tamiflu에 대한 내성 바이러스들은 NA 아미노산이 돌연변이가 있을 때(E119V, R292K, H274Y, R152K) 나타나며, 미국에서는 이미, 이러한 타미플루 내성 신종 인플루엔자 A가 보고되었다.

- PA, PB1, PB2 : 각각 한 분자씩 서로 결합하여 RNA polymerase를 형성한다. RNA polymerase는 RNA genome으로부터 mRNA의 전사(transcription)를 통해 유전자의 발현에 관여하고, 또한 복제를 수행한다. RNA polymerase는 각각의 RNA genome에 한 분자씩 결합하여 바이러스 입자에 들어가게 된다. 인플루엔자 바이러스 polymerase의 저해제로서 nucleotide 유사물질들이 개발되었다. Ribavirin과 viramidine이 사용되고 있으나, 그 효과는 Tamiflu에 비해 덜하다. 다만, 새로운 저해제로서 T-705라고 하는 저해제가 임상시험중에 있다.
- NP : RNA polymerase와 함께 RNA genome과 결합하여 리보핵산 단백질(Viral Ribonucleoprotein)을 형성한다.
- M1 : 외피의 내측에 결합하고 동시에 RNA genome과 결합된 NP와도 결합한다. 바이러스 입자를 안정화시키며 바이러스당 3,000개 정도가 있다.
- M2 : Proton channel로서 외피에 존재하며 바이러스 감염과정에서 바이러스 입자 내부의 pH를 떨어뜨려, M1과 NP의 결합을 해리시켜 바이러스 RNA를 세포질로 방출시킨다. 이러한 M2 단백질의 특성인 proton 이동 통로를 억제시킬 수 있는 항바이러스제로서는 amantadine과 rimantadin이 있으나, 쉽게 저항성이 발생하여 그 효과가 매우 제한적이며, 뇌신경에 심각한 부작용을 발생하기도 한다.
- NS1 : Interferon의 합성을 억제하여 숙주의 방어시스템을 무력화시킨다.
- NS2 : M1과 결합하고 핵속에서 조립된 바이러스 RNA가 세포질로 나올 수 있도록 하는 기능을 가지고 있다.

## 바이러스의 변이

다른 바이러스와 달리, 인플루엔자 바이러스는 핵산이 RNA바이러스이고 8개로 나누어져 있기 때문에 바이러스가 복제할 때 돌연변이가 생길 가능성이 매우 많다. 이러한 돌연변이는 사람 인플루엔자 바이러스에서 거의 매년 발생하며, 매년 인플루엔자 유행이 발생되고 있다. 바이러스 변이는 항원성 대변이(antigenic shift), 항원성 소변이(antigenic drift), 항원성 점변이(point mutation)로 나타난다.

- 항원성 대변이(Antigenic Shift) : Type A 바이러스에서만 나타나는 항원성 대변이는 바이러스의 표현형, 즉 HA protein과 NA protein이 두 종류의 바이러스 간에 서로 바뀌는 경우이다. 한 숙주 동물에 2종류의 바이러스가 동시에 같은 세포에 감염되어(예:H1N1아형과 H3N2아형) 서로 유전자끼리 reassortment됨으로서 전혀 새로운 표현형을 가진 바이러스가 나타나는 것(예:H1N2아형)으로서, 사람에서 대유행(pandemic)을 가져오며 1957년 Asian flu, 1968년 HongKong flu, 1976년에 Swine flu가 있었다. 또한 숙주 특이성이 변하여 다른 생물체간 전파가 일어날 수 있다 -지금의 신종플루처럼-
- 항원성 소변이(Antigenic Drift) : 한 종류의 인플루엔자 바이러스 내에서 약간의 항원 변화가 있는 돌연변이

이다. 이러한 소변이의 결과는 면역원성을 감소시키거나 백신의 불일치(mismatch)를 가져오는 것으로서, 사람에서는 거의 매년 발생하는 계절성 인플루엔자 유행(epidemic)의 원인이 된다. 일반적으로 노약자나 어린이에게 독감 예방주사를 하는 것은 Type A의 H1N1아형, H3N2아형, 및 Type B 바이러스를 혼합한 백신으로서, 이러한 epidemic상황을 예방하기 위하여 그 전년도에 유행했던 대표적인 바이러스 주를 WHO의 추천을 받아 백신으로 제조하게 되는 것이다.

## 신종 인플루엔자 A (H1N1) 백신

국내에서는 (주)녹십자의 화순공장에서 백신을 생산하고 있다. 백신제조에 사용되는 바이러스는 성장이 빠르고 고역가를 나타내며 저병원성이어야 위험도나 효율성 면에서 유리하다. 그러나 최근처럼 급속하게 대처해야 하는 시점에서는 분리된 바이러스들 중에서 이러한 특성을 가진 바이러스를 검색해서 백신의 종독(master seed virus)으로 사용하기가 쉽지 않다. 따라서 이러한 어려운 점들을 극복하기 위하여 역상 유전학(reverse genetics) 방법을 이용한 종독을 개발하여 현재의 신종 인플루엔자 A (H1N1) 백신의 종독으로 이용하고 있다. 즉, 인플루엔자 바이러스의 8개 유전자 중에서 HA와 NA는 현재 유행하고 있는 신종 인플루엔자 바이러스의 유전자로부터 추출하고, 나머지 6개의 유전자는 증식성이 좋은 기존 인플루엔자 바이러스로부터 추출하여 이들 유전자들을 하나의 인플루엔자 바이러스 안에 reassortment(잡종화) 시킴으로서 고역가의 항원성과 병원성이 없는 백신을 제조할 수 있게 된다. 다만, 백신 생산 원가가 배양되는 바이러스의 역가에 따라 매우 차이가 크게 됨으로서, 가격적인 면에서 논란이 있을 수 있다.

현재 신종 인플루엔자 A백신을 제조하는 회사로서 국내에서는 (주)녹십자에서 이미 양산되고 있으며, (주)일양약품에서 공장 설계단계에 있다. 해외에서는 GSK, Sanofi, Novatis, Baxter등이 있다.

## 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스의 유전자 기원

현재 유행되고 있는 신종 인플루엔자 A 바이러스는 그 기원에 대한 의견이 분분하지만, 현재까지의 분석결과는 SIV에서 유래된 것으로 확인되고 있다. 그 자세한 내역은 다음과 같다. 다만, 각 이해단체들의 의견 때문에 돼지인플루엔자, 멕시코 플루, 등등으로 불리고 있지만, 8개의 유전자 서열 분석결과는 SIV에서 유래된 것을 보여준다(Chen J, Sun Y, et al. Panorama phylogenetic diversity and distribution of type A influenza viruses based on their six internal gene sequences. Virology Journal 6:137, 2009)

- PB1 : 1968년부터 유행하던 AIV의 PB1 유전자가 HIV H3N2의 PB1 유전자가 되었고, 이후 1998년부터 유행하던 SIV의 PB1 유전자가 되었음(Genotype III), 이 SIV의 PB1 유전자가 다시 신종 인플루엔자 바이러스의 PB1 유전자가 됨.
- PB2, PA : AIV의 PB2, PA 유전자가 1998년부터 유행하던 SIV의 PB2, PA 유전자가 되었고(Genotype III), 이 SIV의 PB2, PA 유전자가 다시 신종 인플루엔자 바이러스의 PB2, PA 유전자가 됨.
- HA, NP, NS : SIV (Genotype I)중의 HA, NP, NS 유전자들이 1998년부터 유행하던 SIV의 HA, NP, NS



유전자가 되었고(Genotype III), 이 SIV의 HA, NP, NS 유전자가 다시 신종 인플루엔자 바이러스의 HA, NP, NS 유전자가 됨.

- NA, M : 1979년부터 유행하던 AIV 전체 유전자가 SIV가 된 후 (Genotype II), 그 중, NA 및 MP 유전자가 신종 인플루엔자의 NA, MP 유전자가 됨

## 전파

신종인플루엔자 A(H1N1)의 전파에 대해서는 아직 조사 중이지만, 현재까지는 기존의 계절 인플루엔자 바이러스의 전파방법과 유사한 것으로 알려져 있다. 주로 비말감염(기침이나 재채기)을 통해 주로 사람 대 사람으로 전파된다. 특히, 가까운 거리에 전파되는 비말감염의 경우, 비말은 공기 중에 퍼지지 않고 가까운 거리(2m 이내)로만 이동됨으로서, 감염자와 가까운 접촉자 사이의 전파가 가장 일반적이다.

## 잠복기

잠복기는 확인되지 않았으나 1~7일 사이로 추정되고 있다.

## 임상증상

신종인플루엔자 A(H1N1) 확진환자는 발열, 오한, 두통, 상기도증상(기침, 인후통, 콧물, 호흡곤란), 근육통, 관절통, 피로감, 구토 혹은 설사를 보인 경우가 있으며, 특히 미국에서 발생한 642명을 대상으로 조사한 결과 발열(94%), 기침(92%), 그리고 인후통(66%)을 보였다.

신종인플루엔자 A(H1N1)의 합병증에 대해서는 아직 자료가 불충분하지만, 가벼운 호흡기질환에서 하기도 증상, 탈수 혹은 폐렴, 급성호흡부전 등 합병증 증상을 보일 수 있으며 사망까지도 일으킬 수 있다.

## 전염기

신종인플루엔자 A(H1N1)의 전염기는 알려져 있지 않으나, 추정된 전염기는 계절 인플루엔자 감염에 근거할 수밖에 없다. 감염된 사람은 증상발생 하루 전부터 증상이 소멸될 때까지 전염력이 있을 것으로 보며(보통 증상발생 하루 전부터 증상발생 후 7일까지), 어린이의 경우 특히 7일 이상 전염기를 가질 수도 있다.

## 진단

신종인플루엔자A(H1N1) 인체감염증 진단 기준은 확진환자와 추정환자로 구별된다. 확진환자의 경우 Real-time RT-PCR, Conventional RT-PCR, 바이러스 배양법에 의해 신종인플루엔자 A(H1N1)바이러스 병원체 감염을 확인한 급성열성호흡기질환자이며 추정환자는 급성열성호흡기질환이 있으면서 인플루엔자 A는 확인이 되었으나, 기존 사람인플루엔자 H1과 H3 음성인 환자로 구별한다. 이때 급성열성호흡기질환(Acute febrile respiratory illness)이란 7일 이내 37.8℃ 이상의 발열과 더불어 콧물 혹은 코막힘, 인후통, 기침 중 1개 이상의 증상이 있는 경우를 말한다.