日本腦炎의 病因과 豫防

國立保健硏究院病毒部長 金 慶 浩

1. 日本腦炎의 病因

美國에서 1932년 센트루이스 腦炎바이러스가 마우스 腦內接種方法으로 分離된 事實에 刺戟된 日本人學者들은 그 당시 極東地域에 많이 發生하였던 夏季腦炎의 病原體를 1933년 엮시마우스 腦內接種方法으로 最初로 分離報告되였고 日本B型腦炎 바이러스라 命名 했다(1962년, 東京에서 열린 WHO, 日本腦炎 세미나 때에 日本腦炎이라 名稱을 決定) 우리나라에서는 1946년 美國人 세이빈博士에 의하여 駐韓美軍人으르부터 最初로 日本腦炎바이러스가 分離報告 되였다. 日本腦炎바이러스는 여러바이러스 中에서도 比較的 적은 型이며 그 直經이 20~30mp정도이다. 이 바이러스는 마우스와 원숭이에 높은 病原性을 갖고 있는 것이 特徵이다. 特히 腦內接種에 대해서 感受性이 강하다. 感染後 4~7일의 潛伏期를 두고 發病하며 경련 마비 허탈증상을 나타낸 후 24시간내에 꼭 死亡한다. 死亡한 마우스에서는 血液 또는 臟器에서 바이러스가 發見되지만 특히 腦에서 大量의 바이러스 集積을 볼 수 있다. 이 바이러스는 또한 豚, 小羊等의 家畜을 위시하여 여러 野生動物 및 鳥類에 이르기까지 廣範圍하게 感染하며 實驗室內에서는 發育鷄卵內에서도 培養이 된다. 患者에서는 主로 腦에서 分離가 잘 됨으로 死亡後라야 分離試圖를 하게 된다. 우리들의 經驗에 의하면 死亡도 發病後 7일 이내에 된 可檢物에서 分離가 잘되고 7일 이후 死亡된 可檢物에선 分離成績이 不良하였다.

日本 腦炎바이러스가 모기에 의하여 媒介된다는 사실은 우리가 다 잘 아는 바이며 여기에 대해선 몇가지 實驗的으로 그것을 立證시키고 있다. 即 바이러스를 吸入시킨 모기는 動物에 感染시키는 힘을 갖고 있으며 流行時에 自然界에서 採集한 모기로부터 日本 腦炎바이러스가 分離되는 사실이다. 바이러스를 가진 모기가 사람을 물었을 때 바이러스는 人體에 들어가 우선 血液을 통해 全身으로 운반된다. 그리고 毛細血管의 內膜이나 기타 實質 臟器의 血管의 末稍에 드러간다. 그러나 이 바이러스가 가진 中樞神經系에 대한 親和性으로 腦實質이나 特異的生化學的性質을 가진 神經細胞에서 急速히 增强하게 된다. 아마 潛伏期에 있어서의 그 役割을 바이러스의 大量蓄積 그리고 腦組織에 侵入하기 위한 必要한 時間일 것이다. 이바이러스는 特히 腦組織에 侵害하는 것인데 모든 바이러스에는 組織親和性이라 불리우는 性質이 있으며 많은 바이러스가 그 種類에 따라 各各 特有의 組織 또는 臟器에 親和性을 갖고 있는 것이다. 例를 狂犬病(人體는 恐水病)에 들면 이 바이러스 엮시 中樞神經系 그리고 天然痘 바이러스는 皮膚에서 잘 增殖을 하여 病變을 이르킨다. 그러나 무엇이 바이러스의 親和性을 決定짓는 것인지는 아직 不明하다. 그건 그렇고 모기에 의하여 媒介되는 腦炎은 日本 腦炎뿐은 아니다. 그리고 모기 以外에 진드기에 의하여 媒介되는 腦炎도 있다. 이러한 病은 모다 그 病原體가 바이러스이며 모다 節足動物傳播群바이러스(Arthropod-borme Virus)라 불리운다. 여기에 속해 있는 바이러스는 現在까지 알려진 것만도 約 200餘種類가 된다. 이 中에에서 代表的인 것만 볼것 같으면 日本 腦炎을 위시하여 美國에서 流行하는 西部馬腦炎 東部馬腦

炎 센트루이스腦炎·蘇聯의 로서아 春夏腦炎 熱帶地帶에서 많이 流行하는 지쿵궁야, 黃熱 및 댕구 熱等이다. 이 계통의 바이러스는 그 症狀이 出血熱 혹은 腦炎 혹은 黃熱等 多彩롭다. 그리고 各各 媒介役割를 하는 節足動物로 그 種類가 다르다. 日本 腦炎媒介 모기는 빨간집 모기(Culex tritanicrhynchus)이며 이 種類는 主로 日本國과 우리나라에 많고 따라서 이 두 나라에서 이 病이 많이 發生하는 것이다. 다시 日本腦炎의 경우를 생각해 보자 體內에 侵入한 바이러스는 血液으로 들어가 全身으로 퍼진다고 볼 수 있다. 그리하여 體內에 어느 곳에 定着하느냐에 따라 樣相이 달라지는 것이다.

바이러스가 血管內膜에 강하게 被害를 당했을 때 出血熱이 생기며 더욱이 肝腎等에 侵害당했을 때 黃熱 그리고 그 病變이 主로 腦에 있을 경우 腦炎이 된다고 생각하면 이 多彩로운 病狀도 理解가 간다. 日本腦炎에 있어서 그 症狀은 반드시 定型的인 것만은 아니다. 輕症으로서 감기 모양으로 스쳐가는 것도 많다. 이런 경우 바이러스는 腦病變까지 이르키지 못하고마는 것이 많다고 생각해도 무방할 것이다.

그런데 한편 바이러스의 侵入과 더불어 이러한 病理學的인 變化以外에 血淸學的인 變化가 생기는 것이다. 病理學的인 變化는 그것이 여러가지 臨床症狀으로 나타내는 說明이 되지만 이 血淸學的變化는 좀더 積極的으로 이 病이 과연 日本腦炎이였던가 아닌가의 證明도 할 수 있고 또한 여러 種類의 바이러스에 의하여 일어나는 腦炎中에서 日本腦炎을 끄집어 내는 重要한 手段이 되며 이러한 特異性을 利用하여 血淸學的 診斷을 할 수 있는 것이다. 옛부터 우리는 한번 傳染病에 걸리면 그 病엔 두 번 다시 걸리지 않는다고 흔이 말이 전해왔다. 지난날 감기에 걸렸었는데 이달에 또 걸렸다는 말은 흔이 해도 한번 홍역을 치루웠는데 또 걸렸다는 말은 거의 없다. 傳染病 中에는 確實히 한번 걸린 것은 두번 안걸리는 것이 많다. 그러나 한번 홍역이란 傳染病에 걸렸었다 하면 다른 모든 傳染病에도 안걸린다는 것이 아니고 홍역에 局限하여 두 번 안걸린다는 말이다. 이러한 現象을 即 免疫이라 한다 좀더 具體的으로 이 免疫現象을 말하면 폴리오 I型에 걸렸던 사람은 폴리오 III型에 걸릴 可能性이 있다. 이것은 I型에 대한 免疫만 있는 까닭이다. 이렇게 極히 좁고 選擇的인 關係를 우리는 免疫의 特異性이라 한다. 한번 傳染病에 걸려 出疫된 사람이나 動物의 血淸中에는 그 病原體와 試驗管內에서 特異的인 反應을 이르키는 物質이 出現한다. 이러한 物質을 檢索하는 方法으로 中和試驗, 血球凝集抑制 反應 및 기타 方法이 있다. 中和試驗은 日本 腦炎을 例로 들면 이 病에 感染된 사람의 血淸中에는 그 病原體 바이러스를 特異的으로 中和 시키는 免疫體가 出現하는데 이것을 檢索하고 또한 定量하는데 그 方法을 要約하면 다음과 같다 即 日本 腦炎바이러스 單獨으로 動物(主로 마우스 使用)에 接觸시키면 必히 發病致死시킬 수 있는 量의 바이러스에 다 日本 腦炎免疫血淸을 加하여 一定時間 후 그 混合液을 같은 條件의 動物에 注射해도 그 動物은 發病하지 않는다. 全然 無害로 經過한다. 即 그 免疫血淸中에는 病原體인 바이러스를 中和시켜 發病을 못하도록 하는 免疫體가 있는까닭이다. 이 中和試驗은 血淸反應中에서도 아주 銳敏하여 두 가지의 바이러스의 異同의 區別을 正確히 가려준다.

元來 바이러스는 그 形態도 普通顯微鏡으론 볼 수 없고 病原性以外에는 손쉽게 實驗을 할 수 없는 關係로 이 試驗은 바이러스의 硏究에 길잡이 役割을 하다시피 많이 사용 하고 있다. 이 試驗方法을 利用 日本腦炎의 血淸學的 診斷은 옛부터 많이 試圖해 왔다. 그러나 日本 腦炎回復期 患者의 對照로서 健康人血淸을 試驗할 때 患者血淸과 같이 中和作用을 하여 試驗의 結果 制定을 困難하게 빠뜨려 一般 診斷試驗에는 흔이 사용을 안하게 되였다. 그러나 이러한 結果로서 日本腦炎은 廣範圍하게 不顯性感染이 있다는 것을 알게된 것이다. 即 不顯性感染이란 흔이 바이러스病에 많은 것이 特徵인데 特히 日本 腦炎에는 많다. 이것은 日本 腦炎이 많이 發生하는 地域에서는 많은 사람이 感染은 하나 發病하지 않고 그러나 特異的 免疫體가 産生되는 것이다. 따라서 이렇게 생긴 免疫體도 長的日 갖고 있으면 患

者의 血淸診斷에 있어서 往往 困難을 招來하게 된다. 더욱이 中和試驗은 1件의 試驗에 있어서도 많은 數의 動物과 그 試驗期間이 오래 걸리므로 主로 새로이 分離된 바이러스의 固定 또는 백신의 試驗에 많이 利用되고 있는 것이다.

다음 血球凝集抑制反應(H-I tent)은 일찍이 (1941) 美國에서 허스트 博士에 의하여 偶然히 인푸르엔자바이러스가 鷄血球와 凝集이 되며 그리고 同免疫血淸을 混合하였을 때 凝集이 抑制된다는 事實을 發見 그 후 여러 바이러스들이 各己 特定血球와 特定條件下에 凝集이 되는 사실 報告되여 지금은 이 現象 또한 바이러스의 特徵의 하나로 보게 되였다.

日本 腦炎바이러스도 1950년 역시 美國의 세이빈博士에 의하여 병아리血球(부화후 24시간내의 血球)와 凝集과 凝集抑制가 된다는 報告가 있은 以來 日本 腦炎의 血淸學的 診斷에 많이 利用하게 되였다. 이 反應은 補體結合 反應보다 銳敏하고 經濟的이고 時間的으로 빠르므로 診斷에 많이 使用된다. 그러나 血淸學的 診斷이란 元來 어떠한 方法으로 試驗을 하든간에 血淸內에 免疫體를 檢索하고 測量하는 것이 原理인 까닭에 日本腦炎은 勿論이고 다른 바이러스 疾患에 있어서도 可檢血液은 原則的으로 發病直後急性期의 1次血液 그리고 約 7日후의 2次可檢血液의 두 件을 試驗하여야 血淸診斷의 結果가 알 수 있다는 것이 鐵則으로 되여있다. 즉더 具體的으로 說明하면 發病直後의 血淸內에는 免疫體가 없는 것이며 發病은 免疫體가 없는 까닭에 되는 것이다. 그러나 約 1週日 후에는 免疫體가 產生된다. 따라서 血淸學的 診斷이라는 것은 要約해 말하면 急性期에 免疫體가 없던 것이 約 1週日 후 免疫體가 出現할 경우 陽性判定이 되며 그 病이나, 아니냐가 알 수 있게되는 것이다. 이러한 原理는 傳染病의 血淸主射 試驗에 있어서 가장 基礎的이고 基本的인 槪念이라 하겠다.

特히 이 方面의 保健事業에 從事하는 사람들은 이러한 點을 잘 理解 하여 每年 되풀이되는 日本 腦炎의 流行時期에 있어서 적극 協力해야만 신속하고 正確한 診斷이 이루워진다고 보겠다. 우리는 흔히 疑似 日本腦炎患者가 發生할 때 기계적으로 1次 採血을 해 보낸 후 그후 깜깜 소식이다. 사실은 眞性 日本 腦炎일수록 1次 血淸試驗 結果는 陰性이 많다. 即 免疫體가 없는 까닭에 發病하지 않았던가 그럼으로 決定的인 2次可檢血液이 꼭 必要하며 그렇치 않고 1次 血液試驗만으로는 大多數 그 判定은 保留로서 끄치고 아무 決定을 질수가 없는 것이다. 어느 地域에 있어서의 傳染病 發生은 어느 個人에 局限된 問題가 아니라 그 地域社會 全般에 關係된다는 것을 알아야 하며 모든 協助에 있어서 서로 인색해서는 안될줄 안다.

2. 日本腦炎의 豫防

모기에 의하여 日本 腦炎바이러스가 媒介된다는 事實로서 모기에 물리지만 않으면 日本 腦炎에 絕對로 걸리지 않을 것이라는 것은 容易하게 理解가 갈 것이다. 確實히 이것은 重要한 豫防策이다. 그러나 과연 모기에 물리지 않고 生活을 할 수가 있을까 그것도 1년이나 2년이 아니고 一生동안 말이다. 그러면 지금까지 日本腦炎의 豫防은 어떤 식으로 해왔었는가 患者가 나타나면 隔離를 하였고 10餘年前에만 해도 새끼줄을 치고 交通遮斷까지 하였다. 그러나 이 病은 사람으로부터 사람에게 傳染하는 病이 아니므로 豫防에는 아무 도움이 못된다. 腸티푸스나 赤痢같이 患者附近의 消毒은 안했다 하드라도 모기의 驅除는 열심히 하였고 確實히 이것은 効果的이라 할 수 있다. 하여간에 바이러스를 가진 모기가 있음으로 患者가 發生했을 것이 아닌가 우리들이 1967년 全地의 日本 腦炎流行地에서 流行期間中 採集한 빨간집 모기(Culex tritaniorhynchus) 中에는 約 100마리中 1마리가 有毒한 것이 混入된 것을 알았으며 모기의 驅除의 重要性을 다시 한번 느꼈고 또 꾸준히 驅除에 게을리 해서는 안될 것이다.

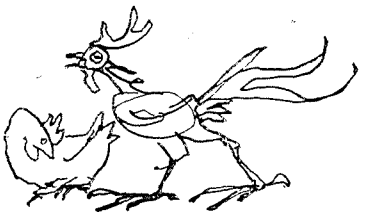
그러나 모기는 날개를 가진 날라다니는 昆虫이니 "이"나 "빈대"같이 그 驅除 또한 간단한 것이 아니므로 全滅을 期待할 수는 없다. 事實上 美國과 같은 物質이 豊富한 곳에서도 모기의 媒介하는 腦炎을 減少시키지는 못하였다 한다. 即 모기의 驅除로서 日本 腦炎을 豫防하려고 하는

것은 現在로선 事實上 不可能한 것으로 생각된다. 첫째 驅除를 했던들 約 1週日 후면 또 마찬가지 狀態가 되는 것이 보통이다. 그렇다고 斷念하고 가만이 座視도 할 수 없는 것이 現實이고 보면 우리는 무엇인가 좀더 效果的이고 現實的인 것을 생각 안할 수가 없다.

앞서도 言及한 바와 같이 一定 流行時期 많은 모기가 有毒化될 때 廣範圍하고도 反覆하여 모기의 驅除作業을 하는 것은 腦炎의 發生을 減少시키는데 比較的 效果的인 理論이 된다. 한편 모기의 完全退治가 期待할 수 없으면 모기에 물리지 않토록 하는 것인데 이것 또한 모기 장속에서 一生을 지낼수도 없고 보면 모기를 적으로만 생각하는 豫防法은 좀더 再檢討할 일이 아닌가 생각된다. 첫째 모기에 日本 腦炎바이러스를 補給하는 役割을 하는 宿主中 가장 現實的인 돼지에 대하여 무슨 方法이 없을까 하는 것이다. 勿論 모기에 바이러스를 絕對로 드러보내지 못하도록 막는다는 것은 期待할 수 없으나 最少限度 바이러스를 가진 모기의 數를 減少는 시킬수 있을것이다. 即 돼지는 우리가 알고 있는 日本 腦炎바이러스 感受性宿主中 가장 血症(바이러스가 血液中에 流通)이 높은 것임으로 日本腦炎바이러스 感染 돼지 한마리는 理論上 數千마리의 모기에다 吸血的 바이러스를 補給하는 役割을 함으로 우리는 이러한 돼지를 日本腦炎 바이러스의 增幅宿主라 하며 돼지에다 豫防接種을 좀더 적극적으로 하여 바이러스血症을 이르키지 않도록 하는 동시에 바이러스를 모기에 補給도 하지 못하도록 하는 것은 좀더 效果的이 아닌가 생각된다. 더구나 돼지는 바이러스血症 뿐만 아니라 姙娠豚은 日本腦炎에 感染하면 流産 함으로 産業面으로도 損失이 매우 크다. 1962년 東京에서 開催되었던 WHO 日本 腦炎세미나에서도 日本 腦炎豫防對策討議에서 結論的으로 돼지에다 적극 豫防接種을 하자는 것이 웃을수도 없는 現實이였다. 그러나 이것 또한 現實的으로 볼 때 돼지는 1年도 못되여 팔고 죽이고 돈을 들여 注射를 놓으려고 하지도 않고 또 注射를 놓으면 食欲이 없어져 살이 안찐다고 생각하는 사람이 많고 더구나 全部의 注射對象數를 把握한다는 것은 簡單한 일이 아니다. 따라서 이 方法 또한 難關에 부딪치고 있다. 그러면 日本 腦炎豫防對策의 現在에 있어서 가장 效果的인 指針은 무엇인가 유감스럽게도 뚜렷한 대답은 아주 할 수 없다. 그러나 앞으로 展望은 매우 希望的이다. 그것은 人體豫防接種藥의 急速한 發展이다. 元來 이 豫防藥은 日本國에서 1933년 最初로 日本 腦炎바이러스가 마우스腦內接種 方法으로 分離된 以來 바이러스의 增殖이 마우스 腦組織에서 잘 된다는 것을 알고 이 方法으로 豫防藥製造研究가 進行되여 왔다. 이미 1940년 日本의 地岡博士는 日本 腦炎바이러스의 호루마린 不活化豫防藥이 사람에 接種後 中和抗體가 産出된다는 報告를 처음한바 있고 그 후 家畜에 大大的으로 豫防接種을 實施하여 특히 馬匹에 대한 豫防效果가 認定되여 사람에 대한 豫防藥의 開發에 더욱 注力하게 되였다. 한편 美國陸軍當局에서는 1942년부터 戰後 日本 腦炎流行地域인 日本 韓國 및 沖繩(Okinawa)에 駐屯할 軍人들에 대하여 日本 腦炎豫防目的으로 豫防藥開發에 研究를 활발히 進行하였고 1943년 세이빈博士(폴리오 세이빈백신 研究者)에 의하여 역시 마우스 腦組織호루마린 不活化方法으로 製造 더우기 檢定方法의 기틀을 마련하였다. 그리하여 戰後 1947년~1949년 間에 數十萬의 美國軍人과 또한 美·日 共同으로 日本의 岡山地方에 數萬의 兒童을 대상으로 大規模로 豫防接種을 實施하였다. 그 후 豫防藥의 製造方法도 차차 改良되였고 그 效果도 차츰 認定이 되여 日本政府에서는 1954년부터 全國的으로 豫防接種을 公認하게 되였다. 그 후 豫防接種이 積極 普及되여 豫防接種者數가 每年增加하여 1960년에는 그 延人員數가 적어도 355萬名 1961년에는 334萬名 1962년에는 349萬名씩 實施되였다. 豫防業製造改良面에 있어서도 1961년에는 豫防藥 1ml 當總窒素含量이 0.4mg 以內로 制限되게끔 되였다. 이 豫防藥은 日本 腦炎바이러스를 마우스의 腦內에 接種시켜 增殖된 腦組織을 乳劑하여 그 中에 含有된 바이러스를 호루마린으로 不活化하고 精製하여 防腐劑를 加하여 만든다. 따라서 豫防藥의 力價가 높고 副作用을 적게 하려면 不必要한 腦組織을 많이 除去시켜야 한다. 이와같은 原

則下에 日本에서는 1961년 生物學的 製劑基準에 法으로서 最初로 最終完成 豫防藥內에 組織由來 物質의 含有量을 制限한 것이다.

1962년에는 다시 0.2mg/ml 以下로 半減하였고 다시 1965년에는 蛋白窒素含有量을 0.02mg/ml 以下로 制限하게끔 되였다. 우리나라에서도 1968년 5월부터 基準이 改正되여 日本과 같은 最終豫防藥에 있어서 0.02mg/ml 以下로 制限되였다.

이와 같이 日本이나 우리 나라에서 이 豫防藥의 精製過程에 있어서 成功的으로 이루워진 裏面에는 美國의 여러 學者들의 研究業蹟이 큰 役割을 한 것이다. 即 美國 陸軍에서 워렌博士에 의하여 마우스腦組織內바이러스의 큰 損失없이 황산푸르타민(Protamin Sulfate)을 利用 不要蛋白의 除去方法이라든가 쏘크博士(폴리오쏘—크백신 研究者)에 의하여 바이러스의 알콜沈降方法等이다. 이 두 가지 方法을 利用하고 거기다 高速遠心沈澱 方法으로 日本 腦炎豫防藥을 精製하여 製造하게끔 되였다. 그러나 우리는 여기서 滿足할 수는 없다. 더욱 精製豫防藥을 기대하기 위하여 바이러스의 增殖을 細胞培養法으로하여 製造되기를 希望하고 있다. 이 問題는 다음으로 밀고 効果面을 검토해 보면 1957년 自由中國 日本國 및 WHO 共同으로 臺滿에서 數十萬의 兒童에게 大大的인 野外實驗結果 有効率 81%(1954년 美國에서 폴리오쏘크백신 野外實驗 結果와 同一)로 되였고 1968년 우리나라와 日本國 및 WHO 共同으로 全羅北道內 兒童에게 野外實驗에 있어서 血淸學的實驗 結果 中和抗體陽轉率이 90% 以上으로 매우 効果的인 것을 알고 있었다. 副作用問題에 있어서 검토 해보면 日本 腦炎豫防藥은 다른 豫防藥에 比하여 副作用이 적은 것으로 볼 수 있다. 다만 이 豫防藥은 호루마린 不活化임으로 注射時에 순간적으로 따끔한 것이 缺點이나 이런 문제는 차츰 精製方法이 向上됨으로서 해소될 것으로 믿는다. 그러나 注射部位의 痛症이라든가 局所의 發赤發熱等보다 아무리 精製된 豫防藥이라하지만 역시 過敏症같은 症狀에 대하여 注意를 할 必要가있다.

우리 나라에서는 流行의 大小를 莫論하고 總發生의 90% 以上이 14歲年齡層以下이며 그中에서도 5~9年齡層은 發生率이 높으므로 豫防藥의 接種對象은 이러한 年齡層에는 必要하다고 본다 接種量과 接種方法은 1ml씩 皮下에 2週間隔으로 2回 接種하고 每年 流行前 1ml 1回만 追加接種 하는 方法이 特히 血淸學的調査結果로보아 推薦 하고싶다.