

## 牛流行熱에 對한 最近의 知見(上)

韓 台 愚\*

### 緒 論

牛流行熱은 Ibaraki病과 共히 牛流行熱 感氣로 불리어지는 法定傳染病이다. 그러나 이 兩 질병은 virus學의으로는 전혀 다른 virus感染에 依해서 일어나는 傳染病이다. 即 virus分類學의으로는 牛流行熱 virus는 *Rhabdo viridae*의 genus *vesculo virus*屬에 속한다. Ibaraki virus는 *Reo viridae*의 *orbi virus* 속에 속한다.

한편 牛 유행열의 名稱에 對해서는 최근까지 主로 그 症狀과 傳播形式 등에 따라 three day sickness, three day's sickness, stiffnessickness, dengus fever of cattle, bovine epizootic fever, ephemeral fever, bovine ephemeral fever, so called cattle Infulenza, Lazy man's disease 등으로 불리운 적이 있다. 그러나 現在는 bovine ephemeral fever라고 統一된 名稱을 使用하고 있다.

本病의 發生은 1867年 東 Africa에서 發生된 報告가 最初라 하겠다. 그후 Africa諸國, 中近東諸國, 亞細亞諸國 및 濟州에서 發生이 繼續되고 있다. 特히 우리나라에서도 散發의으로 發生을 하고 있으나 確實한 記錄이 없어 記述하기는 困難하나 1966-1969年에 걸쳐서 牛의 流行熱樣疾病의豫防藥에 關한 試驗을 하여 本 virus에

對한 基礎試驗을 實施하였다. 따라서 試驗豫防藥 接種牛는 中和抗体價 形成이 15日째이며 28倍의 抗体價가 出現하였으며 27~40日에는 32~64倍로 上昇하였고 90日째에는 8~16倍로 下降하였다. 그러나 接種牛에는 臨床的으로 아무런 异常이 없었다고 한다. 日本에 있어서 記錄이 確實한 것은 1889~1893年에 걸쳐서 九州, 中國, 近畿地方에 發生된 것이 제일 오래된 記錄이다. 그러나 1967年에 病原virus가 哺乳마우스의 胎內接種으로 처음 성공적으로 分리되었다.

본래 本病原體는 牛에서 牛로 容易하게 傳達되나 實驗小動物 發育鷄卵 또는 培養細胞에서의 病原virus 分離는一般的으로 不可能하다고 되어 있다. 그리하여 本病에 對한 研究는 전히 發展할 수가 없었다. 그러나前述한 바와 같이 virus가 分離되고 부터는 本病의 研究는 急速한 進展을 보게 되었다. 따라서 여기에서는 本病 및 그 病原virus에 對한 最近의 知見를 紹介하여 本病豫防에 參考 자료로 제공하고자 한다.

### 本病分布

本病은 歐洲大陸 및 南美, 北美大陸을 除外한 他大陸 및 各地域에 널리 分布되어 있다. (그림1) 即 Africa, 亞細亞 및 濟州大陸, 熱帶, 亞熱帶 및 溫帶地方의 一部에서 發生하고 있다. 또한 FAO/WHO/OIE Animal Health Yearbook(1970)에 依하면 本病 發生國은 다음과 같다.

\*建國大學校 大學院

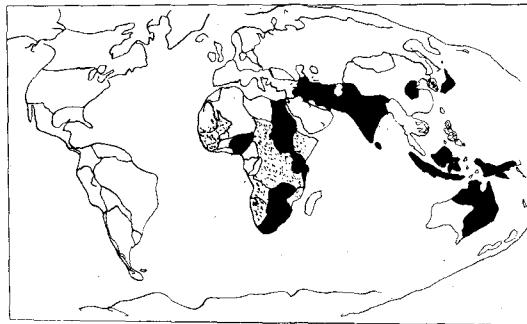


그림 1. 牛流行熱의 世界的 分布 (1983)

■ : 發生國 □ : 1979年 또는 1980年の 抗体 檢出된 나라

**Africa** : Chad, Mauritanie, Guinie, Nigeria, Central Africa, Ethiopia, Kenya, Egypt, Eaire Angola, Zambia, Uganda, Zimbabwe, Lesotho, Mali, Tanjania.

**Asia** : Syria, Jordan, Israel, South Yemen, Kuwait, Iran, Iraq, Pakistan, India, Srilanka, Nepal, Laos, Malaysia, Singapore, Indonesia, Philippines, 香港, 中國, 台灣, 日本, 韓國.

**Australia** : Australia, Papua New Guinea  
이와같이 本病原 分布가 廣範圍 하다는 것은 病原virus의 傳播가 vector에 依한 것이 아닌가 推測을 하고 있다.

**Vector** : 지금까지 닭겨모기에서 1株, 모기에서 2株 計 3株의 牛流行熱virus 標準株와 同一 血清型의 virus가 分離되었다. 即 닭겨모기에서의 分離는 Kenya에서 *Culicoides Kingi*, *C. nivosis*, *C. bedfordi*, *C. Pallidipennis*, *S. Cornutus*의 4種의 닭겨모기의 혼합재료에서 分離되고 있다. 또한 이들 닭겨모기중 *C. Cornutus*以外는 전부가 牛를 吸血하고 있는 것이 알려져 있는것으로 보아 나머지 3種의 닭겨모기중 전부가 vector인가 또는 1種뿐인가는 不明하다. 한편 모기에서 分離된 2株는 Australia에서 報告된 것이다. 그중 1株는 *Culex spp. uranotaenia, nivipes*, *U. albicens*, *Aedes Carmenti*의 혼합재료에서 다른 1株는 *Anopheles bancroftii*에서 分

離하였다. 그러나 이들 모기는 牛 및 水牛를 吸血하는 것으로서 그 分布는 牛流行熱 發生地의一部 地域에서만이 棲息하고 있는 것으로서 이들 吸血昆虫이 vector라고는 斷定하기는 困難하다.

한편 日本에서는 牛流行熱virus群의 새로운 血清型 即 5型이 *Culicoides Pnetatus* 및 *Culex Trixaeniorhynchus*에서 分離되는 것으로 보아 牛流行熱virus의 vector는 닭겨모기 및 모기의 兩者가 濟心되는 바가 크다. 그러나 最終的으로는 이들 吸血昆虫에 對한 實驗結果에 期待하는 道理밖에 없는 것이다.

### 疫 學

前述한 本病 發生國中 热帶地方의 나라들에서는 거의 每年 發生을 하고 있다. 그러나 그 發生狀況은 地域의in 發生이지 결코 大流行이 되지 않는다고 한다. 또한 濟州와 같이 热帶, 亞熱帶, 温帶地方을 가지고 있는 나라에서는 每年 本病이 發生을 하고 있다.(표1). 即 發生을 地域의으로 보면 Northern territory州와 Queensland 등 热帶地方에 屬해 있는 地域에서는 每年 發生을 하고 있다. 그러나 Victoria州와 같이 温帶地方에서는 日本과 같이 數年에 가끔 流行이 반복되며 그 被害도 큰것으로 나타나 있다.

한편 本病 發生에는 雨季節風 및 氣溫이 대단히 重要한 原因이라는 것도 밝혀져 있다. 例를 들면 雨季와 乾季가 있는 地域에서는 雨季에서만이 發生을 볼 수가 있으며 또한 風向에 따라서 發生地가 移動한다는 것도 알려져 있다. 더욱이 日本과 같이 四季가 存在하는 나라에서는 여름에서 가을에 걸쳐 많이 發生한다는 것도 잘 알려져 있다(표2).

### 臨床症狀

實驗感染例에서의 潜伏期는 3~8日이다. 그러나 自然感染例에서는 더욱 길다고 생각된다. 더욱 興味있는 것은 濟州에 있어서 濟州 牛의 觀察結果이다. 即 12頭의 牛에 對해서 每日 体温測定과 臨床觀察를 함과 同時に 採血하여 牛流行

Table 1. Australia 및 Papua Newguinea에 있어서 牛流行熱 發生

(st George et al 1979)

Year	State or Territory	Year	State or Territory
1924	Wave Hill N. T.	1954~55	Nth Qld W. A.
1930	N. S. W. North Coast	1955~56	Qld N. T. W. A. N. S. W., S. A.
1935~36	Qld N. T., W. A.	1956~57	Qld N. T.
1936~37	Qld N. S. W., Vic	1957~58	Qld N. T.
1937~38	Qld	1958~59	Qld N. T., P-NG
1938~39	Qld	1959~60	Nth Qld
1939~40	Qld	1960~61	Sth Qld
1940~41	*	1961~62	Nth Qld
1941~42	Nth. Qld	1962~63	Nth Qld N. T.
1942~43	*	1963~64	Sth Qld N. T.
1943~44	*	1964~65	Nth Qld W. A.
1944~45	*	1965~66	N. T.
1945~46	*	1966~67	*
1946~47	Sth. Qld., N. S. W.	1967~68	Qld., N. T. W. A., N. S. W., Vic, S. A
1947~48	*	1968~69	Qld N. T., W. A.,
1948~49	Nth. Qld	1969~70	Qld N. T., WA., N. S. W.,
1949~50	*	1970~71	Qld N. T., W. A., N. S. W., Vic.
1950~51	Nth. Qld	1971~72	Qld NT, WA., NSW.,
1951~52	*	1972~73	Qld N. T., WA., N. S. W., S. A.
1952~53	Nth. Qld	1973~74	Qld N. T. W. A., N. S. W., S. A.
1953~54	W. A.	1974~75	Qld N. T., W. A. NSW.

*	未發生	W. A.	西Australia	Qld	Queensland州
N. T.	Northern territory	P-NG	Papua Newguinea		
N. S. W.	New South Wales州	Vic	Victoria州		

Table 2. 日本에 있어서 牛流行熱 發生

年月日	都道府縣數	發病頭數	死亡頭數	病原體
1949. ~12	25	161,967	835	牛流行熱 virus一部 Chlamydia
1950. 8~12	39	464,631	6,247	牛流行熱 virus一部 Ibaraki virus 및 Chlamydia
1951. 8~12	38	46,917	2,288	牛流行熱 virus一部 Ibaraki virus
1952. 8~11	9	160	15	牛流行熱一部 Ibaraki virus
1953. 8~10	2	41	0	牛流行熱 virus
1955. 8~11	10	4,140	65	牛流行熱 virus
1956. 8~11	10	21,796	123	牛流行熱 virus
1958. 8~11	3	54,459	206	牛流行熱 virus
1966. 10~12	6	7,053	54	牛流行熱 virus
1971. 9~10	5	3,846	14	牛流行熱 virus
1976. 9~10	1	576	0	牛流行熱 virus

熱virus(標準株)에 對한 抗體價를 測定한 結果  
最初의 抗體陽轉이 보이면서 부터 2~10週後에 臨床症狀이 出現하는 것이다. 또한 그 抗體價는 2~4倍 程度로서 極히 낮은 力價를 나타

내고 있는것이 큰 特徵이다. (그림2) 그러나 實驗感染例에 있어서는 이와같이 發症前에 抗體陽轉은 보이지 않았다. 이러한 成績은 自然界에 있어서는 牛流行熱virus(標準株)와 血清學的으로近

Table 3. Australia 牛의 流行熱 罹病日과 中和抗体 中和抗体陽轉日과의 關係 (St. George 1981)

NO.	年齢(週)	抗体陰性의 採血回數	最初의 抗体陽轉年月日	發症年月日	陽轉에서 發症까지週
1	15	21	1975年 12月 30日	1976年 2月 2日	5
2	15	21	1976年 1月 3日	1976年 2月 12日	5
3	24	25	1976年 1月 13日	1976年 2月 3日	3
4	13	35	1976年 1月 23日	1976年 2月 14日	3
5	22	17	1976年 1月 5日	不顯性 感染	
6	24	17	1976年 1月 5日	1976年 1月 31日	4
7	24	9	1975年 1月 19日	1976. 1月 29日	10
8	29	25	1976年 1月 19日	不顯性 感染	
9	32	29	1976年 1月 23日	1976年 2月 6日	2
10	25	28	1976年 1月 23日	不顯性 感染	
11	27	28	1976年 1月 22日	不顯性 感染	
12	31	11	1976年 1月 5日	不顯性 感染	

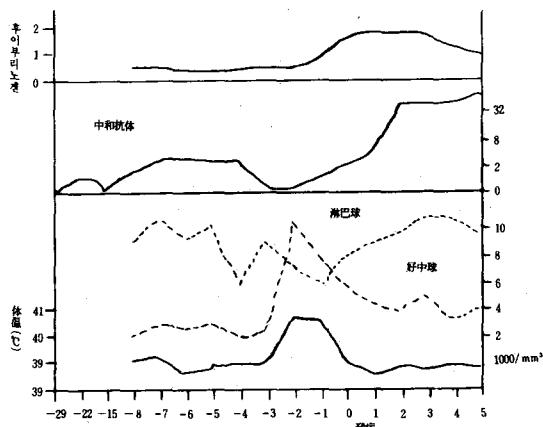


그림 2. 호주 牛의 血液所見과 血清抗体 (st. George 1981)

綠한 virus의 存在가 있지않나 하는 의심도 간다. 더욱이 이 牛의 成績에서 本病에 不顯性 感染이 있다는 것이 確實하여졌다. 即 12頭의 牛에 있어서 5頭는 不顯性感染으로서 이들은 2年後에 流行한 本病에 對한 免疫을 獲得하고 있다는 點으로 보아서도 그것을 뒷받침 할수있다. 本病의 特徵은 前驅症狀 없이 突然 (12~24時間以内) 41~42°C의 發熱이 보이며 1~3日로서 急激히 平熱이 된다는 것이다. 이러한 發熱後 白血球 減少症이 일어난다. 또한 白血球 增多症 또는 貪血도 때로는 일어날때도 있다. 心搏數 및 呼吸數는 異常의으로 增加하고 平常值의 約2倍가 된다. 더욱이 病牛는 肺氣腫을 일으키며 때로는 질식사 하는때도 있다. 이以外 流淚, 泡沫性流涎, 鼻鏡乾燥, 皮筋과 驅幹筋의

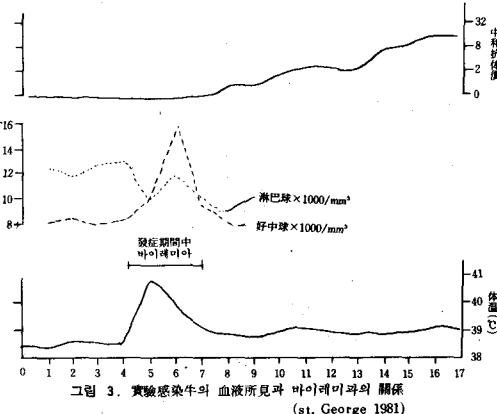


그림 3. 實驗感染 牛의 血液所見과 바이러미과의 關係 (st. George 1981)

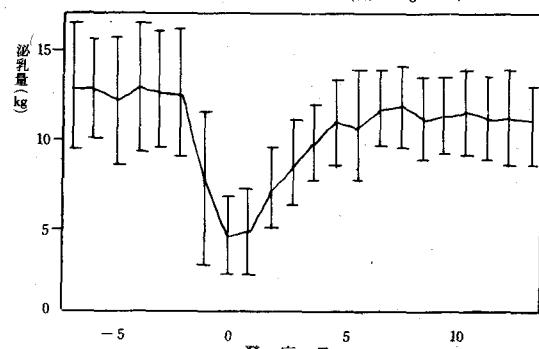


그림 4. 發症과 泌乳量의 關係 (15隻) (Davis et. al. 1984)

진전, 皮溫의 不整 特히 角根, 耳翼, 肱端의 結冷, 元氣, 食欲의 減少 또는 廢絕, 反芻停止, 四肢 關節의 浮腫 및 疼痛에 依한 跛行 또는 起立不 能, 後驅麻痺 등이 보인다. 더욱이 泌乳牛에서는 乳量減少 때로는 泌乳停止등도 보인다. 이와 같은 症狀도 下熱과 더불어 消失되는 것이 本病의 特徵이다. 또 娃娠牛가 罹病하면 流產하는

때도 있다. 또한一般的으로 이러한症狀은種雄牛와營養이 좋은牛일수록重症이 된다. 또成牛와仔牛를比較해 보면成牛가 더重症이 된다. 其他所見으로서好中球數의增加(最高值 $9.6 \sim 125 \times 10^9/l$ )와lymph球數의減少( $5 \sim 7 \times 10^9/l$ )가發熱과一致하였다.(그림3) 또血漿中칼슘濃度의低下(正常值 $2.55 \text{ mmol/l}$ 에서 $2.0 \text{ mmol/l}$ 로低下)로되지만마그네슘濃度는 거의變動이 없다는것이明確하여졌다. 더욱이發症直後의血漿피부리노겐量은急激히上昇(正常值 $5.0 \text{ g/l}$ 에서 $18 \text{ g/l}$ 로上昇)하고症狀回復後1週間으로正常值로된다는것도알려졌다.本病合併症으로서는4個型이알려졌다.即. 1)肺炎(細菌의2次感染) 2)乳房炎 3)不妊症 4)運動障害등이다. 특히不妊症은雄牛에限定되어있다. 이들은高熱또는스트레스등에依한間接的인영향이라생각된다. 이不妊症은一時的인것이나3~6個月間接續하는수도있다.

### Virus性狀

理化學的性狀:virus粒子의形態는길이 $90\sim180 \text{ nm}$ 直徑 $60\sim80 \text{ nm}$ 의彈丸形인것또는 $185\times75 \text{ nm}$ 의円錐型인것더욱이는粒子의一端이잘라진形의T型粒子(truncated particle)등도觀察된다. 또봉투型도있으며그表面은길이約 $8 \text{ nm}$ 의突起도보여진다. 浮上密度는1.96(塩化세시움平衡密度分配遠心沈殿에의한成績)核酸은沈降定數425의1個鎖RNA이다. 그以外에텔,크로로포름,레옥시콜산,코-루酸,나트리움및트립신에의해서容易하게不活化된다. 더욱重要한것은pH2.5또는pH12로서處理된때10分間또는pH5.1로서處理된때60分間으로서完全하게不活化되는것이다. 그러므로切迫屠殺牛에서는virus污染은일어나기 어렵다. 即屠殺後에일어나는死後強直에의해서1時間以内에筋肉의pH는乳酸產生으로急激히低下되기때문이다.

生物學的性狀:이virus는BHK21 Hm Lu-1

Vero 및 BEK-1 등의哺乳動物由來繼代,細胞培養및Singh's aedes albopictus의모기由來繼代細胞培養으로CPE를수반하며잘增殖하고플라크를形成한다. chromomycin-A<sub>3</sub>또는actinomycin-D는이virus의增殖을完全히抑制하지못한다.

感受性:實驗小動物로서는哺乳마우스,哺乳함스타및哺乳땃데가알려져있다. 접종루트로서는腦內接種이적합하다. 또한成熟마우스의腦內繼代에의해서成熟마우스는勿論成熟땃데,成熟모르웃드및仔羊(2週齡)에對해서致死作用을가지고있는腦親和性virus株가作出되고있다. 한편細胞培養과實驗小動物로서繼代를反復한virus는牛에對한病原性은勿論免疫原性도消失된다는것이明確하여졌다.

牛以外에感受性動物로서는水牛가感受性이제일높고그感度는牛와같은程度이다. 實驗적으로는羊에서바이레미아가證明되었으나症狀은陰性이었다. 또流行地에서羊의血清學的調查에서는抗体證明이되지않았다고한다. 그以外動物에서는들소및사슴에서抗体가檢出되었다. 더욱興味있는것은牛ardeolaibis에서檢出되었다는것이다. 그러나馬,鹿,창가루,犬,닭,鼠, 사람에서는抗体檢出이되지않았다. 또한이virus는10~13日齡의계태아의靜脈내에接種하면virus는增殖하고계태아는死亡하고또는奇形이되어서孵化하는것이確認되었다. 한편妊娠牛에對하여는實驗感染試驗結果胎兒感染은일어나지않는다는것이證明되었다. 그러나수소의精液中에는virus의排泄이確認되었다. 또實驗적으로雄牛의發精期에virus를精液과混合하여子宮내에注入하였을때發症은勿論胎兒感染도일어나지않았다는報告도있다. 그러므로現在큰問題로되어있는受精卵移植技術中에서受精卵에微生物污染은이virus에關한限安心해도좋다고生覺된다. 이virus의感染細胞培養液으로精製한材料中에는彈丸型精子의約 $1/3$ 크기의円錐型을

한 소위 DI粒子(defecting interfering particle)의 存在가 確認되었다. 이 精子는 牛流行熱 virus의 增殖은 抑制하지만 水胞性 口內炎virus의 增殖은 抑制하지 않는것이 證明되었다. 또한 이 DI粒子는 水胞性 口內炎virus 및 狂犬病virus에서도 確認되었으며 Rhabdo virus科에 特有의 것이다.

血清學的性狀：最近까지만 해도 牛流行熱virus는 單一 血清型 virus라고 生覺되었다. 그러나 濟州에서는 모기 또는 牛血液에서 Albo virus分離를 試圖한 結果 牛流行熱 virus와 血清學的으로 近緣한 virus 數株를 分離하였다. 即 모기에서 Kinberley virus 牛에서 Tortilla Flat virus CSIRO368 virus, Berrimah(DPP66) Virus, Adelaide River(DPP61) Virus 등이 分離되었다. 이것은 어느것이나 融光抗体法에 依해서 牛流行熱virus와의 交差가 認定되었다. 그러나 中和試驗에서는 berrimah virus를 除外한 것에서는 전혀 交差가 없는것이 確認되었다. (표 4, 5) 그러므로 濟州에서는 現在 牛流行熱 virus群으로서 4個 血清型의 存在를 明確히 하였다. 한편 日本에서는前述한 바와 같이 牛流行熱virus와 補體結合反應 및 融光抗体法에 依해서 交差反應을 標示하나 中和試驗에서는 전혀 交差하지 않는 rhabdo virus 8株를 分離하였다. 即 culicoides punctatus에서 2株 culex tritaeniorhynchus에서 6株가 分離 되었다. 그러므로 現在 牛流行熱virus群으로서는 世界的으로 5個의 血清型의 存在가 確認되었다.

赤血球凝集性：(HA) 上記 5個 血清型 virus中 Kinberley Virus (Fostilla Flat Virus, CSIRO 368 Virus), Adelaide River Virus (DPP 61 Virus), 鶯鳥, 鳩, 마우스, 모르롯드 및 馬의 赤血球에 對하여 HA能이 있다는 것이 確認되었다. 特히 이 HA能은 赤血球 및 抗原의 稀釋液의 pH와 밀접한 관계가 있어서 그림 5에서 나타낸 바와 같이 pH4.8~6.0의 極히 낮은 pH에서 HA陽性이 되는것은 興味 있는 成績이다. 또한 이 pH는 免疫血清에 依해서 特異的

으로 抑制되는 것이 確實해졌다.

### 診 斷

日本의 境遇 本病診斷은 疫學과 臨床症狀에 依해서 可能하다. 即 여름에서 겨울에 걸쳐 發生하고 發生地는 東北 및 北海道를 除外한 關東以南의 地域에서 發生한다는 疫學的인 情報가 있다. 또한 一過性의 高熱, 呼吸 速迫 및 關節痛에 依해서 步行 등의 症狀이 보일때는 우선 本病이라고 診斷해야 한다. 그러나 本病과 흡사한 疾病도 많기 때문에 最終的으로는 實驗室 診斷의 結果를 期待하여야 한다. 유사疾病으로서는 Ibaraki病, bluetongue, 牛傳染性 鼻氣管炎, 牛 RS virus病, 牛 adeno virus病, 牛 parainfluenza, 牛virus性 설사, 粘膜病, 牛疫, 惡性카탈熱, 口蹄疫, Anaplasma病, 炭疽, 乳熱, 急性蹄葉炎, 骨折 등이 있다. 또 나이제리아에서는 Rhabdo Virus科의 Koton Kan virus病도 重要한 類似疾病으로 간주하고 있다. 實驗室 診斷으로서는 virus分離가 確實한 方法이다. 材料로서는 發熱初期에 病牛에서 얻은 脱纖維素血液, 싸이트레이트加 血液 또는 헤파핀血液 어느것이나 좋다. 또 血漿中에는 virus增殖을 阻害하는 物質도 同時に 產生되고 있기 때문에 더욱더 이들 血液의 buffy coat에서 얻어진 白血球의 浮遊液을 調製하면 材料로서는 제일 優秀한 것이 된다. 이것을 哺乳마우스, 哺乳함스타 또는 哺乳腔胎의 腦內에 接種한다. 또한 이들 動物中에는 함스타가 제일 感受性이 높다. 그리고 이들 動物은 生後 24時間 以内 것을 使用하는 것이 제일 좋고 2日齡, 3日齡인 것은 分離率은 低下된다. 또한 濟州에서는 마우스로서 本virus分離率은 329例의 血液에서 82株를 分離하였다. 이 分離virus中 21株는 初代에서 麻痺症狀을 일으키며 나머지 61株는 2代에서 症狀을 나타내었다. 그러므로 virus分離에는 有斷代가 必要하다. 한편 野外 材料에서 virus分離를 必要로 하지 않을때는 急性期와 回復期의 血清에 對해서 抗体價의 上昇이 있는가 없는가를 調査한다. 또

Table 4. 牛流行熱 Virus群의 交差中和試驗

(Gard et al. 1983)

Virus	Berrimah	抗血清 Tartilla Flat	牛流行熱
Berrimah (DPP 63)	128	< 1	20
Tortilla Flat (CSIRO 368)	< 1	616	< 1
牛流行熱(標準株) (BB 7721)	< 1	< 1	812

Table 5. 牛流行熱 血清群 Virus의 交差中和試驗

(Gard et al. 1984)

Virus	抗 血 清				
	牛流行熱	CSIRO 368	Kimberley	Berrimah	DPP 61
牛流行熱(1969) *	812	< 2	< 2	< 2	< 2
CSIRO 368(1983)	< 2	612	1413	< 2	< 2
Kimberly(1981)	< 2	702	1622	< 2	< 2
Berrimah(1983)	< 2	< 2	2	1622	< 2
DPP 61(1981)	< 2	< 2	< 2	< 2	4096

\*virus 分離年

한野外材料를 接種한 上記 實驗小動物를 接種後 3~4週에 採血하고 그 血清에 對한 抗体의 有無를 確認하면 된다. 그러나 上記方法은 어느것이나 結果가 얻어지기까지에는 긴 日數가 必要하다. 그러므로 南아프리카에서는 螢光色素로서 標識한 抗血清을 使用하고 發熱 初期의 血液 塗抹標本에서 特異螢光抗原을 證明하는 方

法이 報告되고 있다. 이 方法은 本病 迅速診斷의 目的에는 가장 적합한 方法이나 特異螢光의 識別이 어렵기 때문에 誤診의 危險이 있다. 그러므로 제일 速한 診斷方法은 上記 buffy coat 또는 HmLu-1細胞에 對해서 特異 螢光細胞를 檢出하는 方法이다.