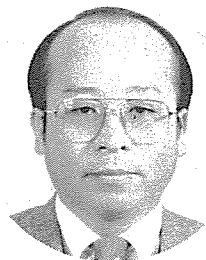


# 『한탄바이러스』 抗原제조 研究 활발



李平佑  
(高麗大 醫科大學교수)

- 한탄바이러스發見 10周에 본 事例

## ◇역사

### 한국형 출혈열(유행성출혈열)의 발생

6·25동란이 한창이던 1950년 우리나라 중동부전선에 주둔하고 있던 유엔군병사들에서 고열과 함께 피부와 결막, 구강등에 심한 출혈을 일으키는 급성질환이 갑자기 발생하여 많은 환자와 더불어 사망자가 속출하게 되었다.

그 당시 서방 의무진들의 의학지식으로는 생소한 처음보는 괴질이였다. 따라서 이 질병을 보다 잘 이해하고 나아가서 원인체를 규명하기 위한 집중적이고 많은 연구가 개시되었으며 그 결과 이 질병에 관한 많은 훌륭한 역학적 업적이 축적되어 온 반면 원인체 규명을 위한 결과는 가설만 무성했을뿐 의학계에 커다란 수수께끼로 남겨진 채 오랫동안 미결로서 남아왔다.

이 질병의 역학적 특징은 군인, 농부등 자연 특히 토양과 밀접하게 접촉하는 직업을 가진 사람들에서 주로 발병되며 환자발생 시기는 우리나라에서 전기에 해당되는 4~5월과 9~10월에 주로 발생하는 양상을 나타냈다. 진드기 같은 체외기생충들에게 물린 흔적이 환자들에서는 없고, 들쥐의 활동시기 및 집쥐나 야생들쥐와의 직·간접적인 접촉이 주요 발병원인으로서 의심되는 특징을 보였다.

### 처음 발생한 새로운 질병인가?

이와같은 몇가지 특징적인 역학적 사실들을

근거로 질병 그 자체와 원인체를 규명하고자 하는 연구들이 수행되어졌던 바 여러가지 가설과 설명들이 그 나름대로의 논리적 타당성을 가지고 나타나게 되었다. 워낙 갑작스레 또 다수의 환자가 집단발생하였고 질병의 양태가 새로운 점으로 해서 그 당시 의료진에서는 지금까지의 학계에 보고되지 않은 새로운 질병이 나타난 것으로 여겼다. 그러나 그 후 과거 문헌들의 조사로서 1930년대에 이미 만주에 주둔했던 일본 및 소련군에서 이와 유사한 질병이 유행했음을 알게 되었고 따라서 병명을 과거 일본인들이 사용한 바 있었던 유행성출혈열이라 부르게 되었으며 그후 우리나라에서 발생했는데, 어쩌면 조금 다를지도 모른다는 점을 유의하여 근래에는 한국형출혈열이라 부르게 되었다. 결국 이는 새로이 발생한 신종의 질병이 아니고 과거부터 존재해왔으나 알려지지 않다가 전쟁이라는 특수 상황에서 군인들에게서 집단발생함으로써 그 존재가 드러나게 된 것이다.

### 신증후출혈열

우리가 살고 있는 지구상에는 오래전부터 한국형출혈열과 유사한 질병들이 세계 도처에서 발생하고 있어서 나라 및 지역마다 다른 명칭으로 일컬어지며 지방 특유의 풍토병처럼 오랜 기간동안 발생되어 오고 있었다. 주요 발생지역은 동쪽으로는 우리나라 및 중공, 만주, 극동 소련지방과 일본이 포함되며 서쪽으로는 스칸

디나비아 제국들과 소련 및 동구 여러나라들이 포함된다. 이들 질병들은 모두 역학적으로 서로 유사점을 보이고 원인체규명이 되지 않았으며 임상상 또한 증상에서 다소 경중의 차이는 있으나 기본적으로는 동일한 소견을 나타내는 점들로 하여 한가지로 통합시킬 수 있음을 알았다. 그리하여 주된 임상소견인 신장의 증상과 출혈성에 근거하여 1960년에 신증후출혈열이라는 병명으로 이 모두를 통합하게 되었다.

### 한탄바이러스의 발견

1930년대 일본 및 소련학자들의 유행성 출혈열 병원체를 발견하기 위한 노력은 2 차대전의 종료와 함께 중단되었으나 다시 1950년 이후 우리나라에서 한국형출혈열이 발생됨으로써 이를 위한 연구가 재개되어 미국등 많은 여러나라의 학자들이 내거 참여하여 집중적인 노력을 기울이게 되었다. 그러나 오랜기간동안 많은 노력에도 불구하고 원인체 발견은 실패로 돌아갔고 대부분의 연구진들은 자국으로 철수하게 됐다.

이런 상황에서 오랜 의학계의 난제의 해결을 향한 소수의 우리나라 학자들의 연구는 어려움 속에서도 지속되었던 바 드디어 1976년 우리 연구진에 의해 한국형출혈열의 병원체가 발견되어 학계의 오랜 숙원의 하나가 이루어지게 된 것이다. 이 병원체는 한국형출혈열의 유행지역에서 채집한 등줄쥐의 폐조직에서 최초로 발견되었는데, 그후 이 병원체가 바이러스인 것이 입증되면서 병원체 보유등 들쥐의 채집 지역이 한탄강 유역이었던 점을 상기하여 바이러스 명칭을 한탄바이러스로 명명하게 되었다.

### 감수성 조직 배양세포의 확립

한탄바이러스의 발견과 분리 후 이 바이러스를 이용한 환자의 혈청학적 진단법이 완성되었고 또 바이러스의 병원성검사 및 제반 바이러스학적 연구등에 관한 다대한 연구가 신속히 진행되게 되었다. 그러나 처음 이 바이러스는 동물 즉, 등줄쥐에서만 증식이 가능 했으므로 연구에 많은 어려움이 있었다. 따라서 감수성

배양세포를 확립하는 연구가 급선무였다. 수많은 세포에 대한 많은 시행착오적 탐색의 결과로서 마침내 본 바이러스가 증식되는 배양세포를 찾아내게 되었다. 이 세포는 사람의 폐암세포 유래의 세포계(A-549)였으며 그후 원숭이 신장세포계(Vero)E 6 세포가 발견되었다. 이로써 세포수준에서 새로운 많은 연구들이 가능하게 되어 이 분야에로의 급진전의 계기가 이뤄졌다.

### 유사한 바이러스들의 발견

한탄바이러스의 발견 이후 동일한 방법을 이용하여 세계 각지로부터 한탄바이러스와 항원성이 유사한 새로운 바이러스들이 속속 발견되게 되었는데, 중요한 것으로는 핀란드의 야생들쥐 클레트리오노미스쥐(bank voles)에서 발견된 푸우말라 바이러스와 미국의 야생들쥐 마이 크로투스쥐(meadow voles)로부터의 프로스펙트힐 바이러스, 그리고 서울과 미국등의 집쥐에서 분리한 서울바이러스들이다. 이들은 자연계 숙주지역에서 엄격히 구분될 뿐 아니라 항원성에서 뚜렷한 차이를 나타내는 서로 친척별되는 바이러스들이다. 이로써 세계에는 한탄바이러스와 닮은 여러 종류의 다른 바이러스들이 존재하여서 이들에 의해 한국형 출혈열과 비슷한 질병이 세계 도처에서 발생할 수 있음이 처음으로 밝혀지게 되었고 따라서 이미 언급한 각종의 유사질병의 존재와 원인체에 관한 오랜 의학적인문이 비로소 해결을 보게된 것이다.

## ◇ 바이러스의 성상

### 일반적 성상

한탄바이러스 및 유사바이러스들은 직경이 약 90~100nm의 구형 또는 타원형 입자로서 지방을 포함하는 단백질의 피포물질로 둘러싸여 있으며 5~10nm크기의 수많은 돌기가 표면에 돌출되어 있다.

내부에는 핵산으로 세계의 단일사슬의 RNA 분절들이 있는데 크기가 각각 달라서 대중소의 크기를 하고 있다. 큰 RNA 분절은 RNA 전사

효소를 합성하는 유전자를 가지며 중간 크기의 RNA분절은 포피단백인 G<sub>1</sub>과 G<sub>2</sub> 단백질을 합성하는 유전자를 그리고 가장 작은 RNA 분절은 핵단백질과 비구조단백질 합성을 위한 유전자를 포함하고 있다. 바이러스는 산, 에텔, 클로로포름에 쉽게 불활성화 되며 열에는 비교적 강하다.

#### 동물 및 세포 감수성과 바이러스의 증식

매우 한정된 자연계 숙주영역을 가진다. 즉, 한탄바이러스는 자연계에서 등줄쥐에서만 그리고 서울바이러스는 집쥐 및 실험실흰쥐, 푸우말라바이러스는 클레트리오노미스쥐, 프로스펙트힐 바이러스는 마이크로투스쥐에서만 발견된다.

실험적으로 한탄바이러스는 신생아 생쥐(생후 2~3일 이내)에서 증식되며 뇌에 직접 접종했을 때 증식효과가 좋다. 감염된 동물은 뇌, 폐, 간장, 신장 등 각종 장기내에 바이러스를 보유하며 바이러스혈증을 일으킨다. 바이러스혈증은 항체 상승과 더불어 소실된다. 또한 타액과 노내로 바이러스가 분비되는데, 이 역시 항체상승과 더불어 소실되나 등줄쥐의 경우는 노를 통해 바이러스를 장기간 분비하여 감염원인으로서 중요한 역할을 하고 있다.

바이러스는 초대 분리배양시에는 주로 사람의 폐암유래세포계(A-549) 및 원숭이 신장세포계(Vero)의 Clone세포(E 6)에서 증식되지만 모든 바이러스株들이 다 이 세포들에서 증식되는 것 같지는 않다. 조직배양세포에 일단 적응된 바이러스주들은 세포 및 실험동물에서 보다 넓은 숙주영역을 획득하는 듯하다. 바이러스 증식은 37°C에서 7~10일에 최고에 이르고 그후 감소된다.

#### 항원성

형광항체법, ELISA법, 중화항체법, 보체결합반응, 혈구응집저지반응, 그리고 면역침착적 혈구응집반응에 의해 검출될 수 있는 항원을 생산한다. 현재 4종의 혈청형이 있고 형간의 공통항원이 존재하며 중화시험에 의해 형특이항원

의 구분이 가능하다.

한탄바이러스 및 다른 유사바이러스들이 갖는 공통항원은 이들과 바이러스학적 특성이 유사한 분야바이러스(Bunyaviruses)에 속하는 많은 다른 바이러스들과는 서로 교차반응을 일으키지 않는다.

#### ◇ 분류학적 위치

##### 한탄바이러스屬의 확립

한탄바이러스 및 이와 유사한 바이러스들이 발견되고 이들이 항원적으로 서로 가까운 바이러스들이 밝혀진 후 이들을 현행 동물바이러스 분류의 적합한 위치로 분류해야 했다. 이 바이러스들의 전자현미경적 형태의 특징과 분자생물학적특징들이 기존의 분야비리데과(family Bunyviridae)의 바이러스들과 유사하므로 한탄바이러스와 그 유사 바이러스들을 이 과에 속하는 바이러스로 우선 분류하게 되었다.

분야비리데과내에는 기존의 4 가지屬(Genus)의 바이러스들이 있는데 한탄바이러스 및 유사 바이러스들은 항원성 및 핵산의 염기서열에서 이들과는 서로 연관성이 없으므로 하나의 독립된 屬으로 인정하게 되었고 따라서 한탄바이러스로 명명, 그 속명을 삼게 된 것이다.

##### 혈청형의 확립

이로써 한탄바이러스를 위시한 다른 유사 바이러스들은 한가지 屬으로 묶어서 분류될 수가 있게 되었으며, 이들 유사 바이러스들은 다시 중화시험등에 의한 뚜렷한 항원성의 차이에 의해 4 가지의 혈청형으로 구분될 수 있었다. 즉, 제 1 혈청형은 한탄바이러스, 제 2는 서울바이러스, 제 3은 푸우말라바이러스, 제 4는 프로스펙트힐바이러스로 명명 구분된다. 다시 각 혈청형에는 여러가지의 바이러스株(strains)들이 속해 현재까지 전세계에서 발견, 분리된 모든 바이러스들이 망라되고 있다. 흥미있는 사실은 항원성 차이에 의한 혈청학적 형분류가 자연계 숙주역에 관한 바이러스의 생물학적 성질과 서

로 부합한다는 사실이다. 즉, 제 1 형은 모두 등줄쥐에서 유래한 바이러스들이며, 제 2 형은 모두 집쥐로부터, 제 3 형은 클레트리오노미스 쥐(bank voles)로부터, 제 4 형은 마이크로투스 쥐(meadow voles)로부터 유래한 바이러스들로서 형특이적 숙주역의 현상을 나타내고 있다 이는 숙주 대 바이러스의 매우 흥미있는 사실로서 미래 연구의 흥미있는 대상이 되고 있다.

### ◇ 지리적 분포

한탄바이러스의 세계적 분포는 원칙적으로 감수성 있는 자연계 숙주동물의 분포와 일치한다. 즉, 제 1 형인 한탄바이러스의 분포는 등줄쥐가 분포되는 세계의 지역인 한국, 중국, 만주, 극동소련지방과 중부유럽지방이 된다. 물론 비감염 감수성 자연계 숙주가 존재하는 지역은 사실상 바이러스의 분포지역은 아니나 가능 지역으로 남아 있게 된다. 제 2 형의 경우는 집쥐 및 실험실 흰쥐의 존재지역이 되므로 사실상 전세계적인 분포를 하고 있는 것으로 생각된다. 실제로 세계 각국에서 수집된 집쥐의 검사물로부터 제 2 형 바이러스인 서울바이러스가 발견됨이 이를 뒷받침한다. 그러나 다행히도 이 바이러스는 사람에게 대한 병원성이 약하여 현성 감염을 일으키는 예는 많지 않으며 대부분 감기처럼 가볍게 지나가나 때론 매우 심한 경우도 있다. 제 3 형인 푸우말라 바이러스는 클레트리오노미스 쥐의 분포지역인 스칸디나비아 및 유럽지방인데 이 지역의 사람들에게 감염, 임상증상이 보다 가벼운 신증후출혈열을 일으킨다. 제 4 형인 프로스펙트힐 바이러스는 마이크로투스 쥐의 분포지역인 미국에 분포되나 사람에는 병원성을 나타내지 않는 듯하다. 이처럼 다른형의 바이러스들에 의해 발생하는 조금씩 다른 신증후출혈열들이 전세계의 감염 숙주동물의 분포에 의존하여 지역 특유의 풍토병적 양상이며 지속적으로 발생되고 있는 것이다. 이런 관점에서 볼때 흥미있는 지역은 아포페무스 속(등줄쥐가 속하는 들쥐의 한속)의 들쥐와 클레트

리오노미스 쥐가 공존하는 지역인 유고슬라비아 일대의 동부 유럽인데, 이 지역에서는 실제 환자발생에 있어서 보다 경증의 신증후 출혈열과 동시에 매우 심한 신증후출혈열이 함께 발생하는 흥미있는 역학적 양상을 나타낸다. 이 지역이 푸우말라 바이러스와 한탄바이러스가 전환되는 동서예의 분기점으로서 두 바이러스가 공존하는 지역인지 아니면 새로운 혈청형의 바이러스가 이 지역에서 보다 심한 질병을 야기시키는지는 현재로는 확실하지 않다. 그러나 최근에 한탄바이러스에 가까운 혈청형의 존재가 이 지역에서 확인됨에 따라 한탄바이러스도 푸우말라 바이러스도 아닌 새로운 바이러스가 동서의 지리적 중간지점에 분포하는 것으로 추측되고 있다. 이처럼 자연계 숙주에 의존하는 바이러스의 분포현상은 어떤 일정지역내에 서식하는 숙주동물의 서식처내에서 숙주동물들간의 감염이 순환을 이루며 지속되므로 풍토병적 양상을 띄게되며 숙주동물의 이동 및 서식처의 변화에 따라 바이러스분포의 지역적 변화가 생기고 이에 따르는 환자의 발생 소장 등의 표면적 영향을 미치게 된다. 결국 자연계에서는 감수성 야생들쥐에 자연감염되어 전파되는 바이러스가 숙주동물의 서식처에 침입, 이에 접촉한 사람들에게 이차적 감염을 일으키게 되는 것이다. 감수성 숙주동물이 존재하는 지역일지라도 바이러스에 감염되지 않은 숙주가 서식하는 지역이 있을 수 있는데, 이런 경우는 그 지역에서 바이러스 및 환자의 발생은 없으나 감염확대가능지역으로 남아있게 된다. 즉각 혈청형의 한탄바이러스들의 자연계 숙주들이 존재하는데도 불구하고 이들 바이러스에 의한 환자의 발생이 보고되어 있지 않은 세계의 어떤 지역들이 그런 곳들이다.

### ◇ 연구전망

#### 바이러스학적 연구

현재 한탄바이러스는 분야비리데과에 속하는 바이러스屬으로서 현대 바이러스학에서의 분류

학적 위치가 확립되어 있다. 이와같은 분류의 논리적 바탕이 되는 것은 앞서 언급했던 것처럼 기존의 분야바이러스(Bunyavirus)들과 유사한 점들이 많음에 기인한다. 그러나 알려진 몇가지 점에서는 그러하지만 많은 점에서 아직 밝혀져야 할 점들이 남아있다.

한탄바이러스의 증식환에 대한 연구가 진행되고 있다. 우선 조직배양 세포에서 바이러스의 흡착과정에서부터 새로운 자손 바이러스 입자들의 방출까지의 보다 확실한 바이러스의 세포내 증식에 관한 이해가 요구되며 핵산의 복제장소 및 완전한 바이러스입자가 조립되는 세포내 부위와 방출방법 등 즉, 형태 발생에 관한 연구가 이루어지고 있다. 바이러스의 형태연구 또한 진일보하여 초미세구조의 연구가 되어짐으로써 바이러스의 생물학적, 면역학적 기능을 보다 잘 이해하는데 도움이 될 것이다.

현재 한탄바이러스에는 4가지의 혈청형이 있는 것으로 알려지고 있다. 더 많은 새로운 혈청형이 존재하는지에 대해서 계속적인 탐색이 필요하며 각 혈청형에 속하는 바이러스株(strains)들이 다시 항원적, 생물학적 및 병원성의 차이로 더 구분되어질 가능성에 관한 소위 亞型(subtypes)들의 연구가 수행되어질 것이다. 또한 세포수준에서의 바이러스의 병인론에서 출발하여 실험동물과 나아가서 중국적으로 사람에서의 병인론을 연구함으로써 발병의 기전을 밝히고, 나아가서 질병치료에 도움이 되도록 해야 할 것이다. 각 혈청형들간의 사람에 대한 병원성은 일별하여서 한탄, 푸우말라, 서울바이러스의 순이며, 프로스펙트힐 바이러스는 사람에게 병을 일으키지 않는다. 이와같은 병원성의 차이에 관한 바이러스학적·면역학적 수준에서의 연구가 되어져야 할 것이며 한정된 숙주에만 감염되는 각각의 바이러스들의 생물학적 성질과 숙주측의 성질 또한 규명되기 위한 중요한 과제들이다. 감염된 동물과 사람에서 왜 감염동물은 발병되지 않고, 바이러스를 전파함으로써 자연계 숙주로서 적합한 역할을 하며 왜 사람은 바이러스에 감염된 후 발병하며, 바이러

스는 전파하지 않는지에 관한 선택적 병원성에 대한 연구들이 수행되어져야 할 것이다. 나아가 감염동물 및 환자의 한탄바이러스에 대응하는 면역학적 국면에서의 연구가 수행될 것이다.

### ◎ 예방 및 퇴치

이상과 같은 바이러스학적·혈청학적 및 면역학적 제반 연구들의 궁극적인 목표는 이들 바이러스들의 성질을 보다 잘 이해하고 또한 바이러스와 숙주의 관계 및 숙주의 역할을 보다 잘 이해함으로써 이 바이러스의 감염에 기인하는 질환을 예방함과 아울러 나아가 질병의 퇴치에 있다 하겠다.

한탄바이러스의 분포와 자연계 생활환은 숙주동물의 분포와 생태에 관한 지식을 바탕으로 숙주동물들의 제거 및 바이러스 오염가능 지역에서의 접촉을 방지함으로써 소극적인 예방조치가 가능할 것이며 적극적인 예방대책으로는 백신의 개발과 예방접종의 실시가 있다. 즉, 많은 한탄바이러스株들 중에서 한탄바이러스의 주요 항원을 두루 포함하는 바이러스를 선별하여 이로써 재래적 방법으로 死백신이나 약독화 生백신을 제조하여 모든 혈청형을 두루 방어할 수 있는 백신의 개발을 들 수 있다. 또한 유전공학의 기술을 이용하여 한탄바이러스의 다가항원을 제조하여 이를 백신으로 이용하려는 연구가 이루어지고 있다.

지금으로부터 10여년전까지만 해도 원인불명의 난해한 질병으로 여겨졌던 한국형출혈열 및 유사질환(신증후출혈열)들에 관한 이해가 한탄바이러스의 발견 및 분리를 계기로 연구의 획기적 전환점을 이룩하게 되었고 한탄바이러스학의 확립과 더불어 그간 여러 원인 바이러스들의 많은 제반 성상들에 관한 업적들이 축적되어져 왔다. 그러나 아직도 이해하지 못하는 술한 과제들이 학자들의 연구대상으로 남아있다. 한탄바이러스 발견 10주년이 되는 현시점에서 내다볼 때 비로소 한탄바이러스학과 신증후출혈열 연구의 핵심에 접근하기 위한 본격적인 탐구의 장이 열리고 있음을 느낀다.