

## Bovine Viral Diarrhea-Mucosal Disease Virus의 태아감염과 점막병

M. Shimizu 著\*

정 운 익 譯\*\*

### 머 리 말

Bovine viral diarrhea-mucosal disease(BV-D-MD) virus의 감염특징은 virus strain과 소의 상태에 따라 다양한 병태를 나타내는 것이다. 일반소가 감염하면 발열과 leucopenia를 수반하는 소화기질병과 호흡기질병이 나타나면서 면역억제현상이 보인다. 또 어미소에서는 일과성인 번식장애와 비유장애를 일으키기도 한다. 그러나 이런 증상은 가볍게 경과하고 또 불현성감염으로 끝나는 경우가 많다.<sup>1)</sup> 한편 임신우가 감염하면 태아감염이 고빈도로 발생하며 태아월령에 따라 여러가지 병변이 나타난다. 또 본 virus 감염의 특이한 병태로서 mucosal disease라고 하는 치사적인 질병이 생긴다. 이 musasal disease의 발병기전은 오랫동안 불명한 상태에 있었던 것인데 최근 태아감염과의 관계가 밝혀 졌으며 점막병의 특이한 병리발생에도 관심이 모아지고 있다. 따라서 본문에서 mucosal disease와 태아 감염 문제를 기술하고자 한다.

### BVD-MD Virus

BVD-MD Virus의 명칭은 본 virus가 소유행성 설사와 점막병에서 분리된데 유래한다. 그러나 본 virus 감염증의 다양성이 밝혀진 오늘날에 와서는 이 virus 명칭이 합당치 못하게 되었다. BVD-MD Virus는 소의 각종 질병에서 분리되고 있으며 소유래 배양세포나 배양용혈청에 미입되

는 경우가 많아 virus 연구나 vaccine 제조에 문제를 야기하고 있는 것이다.

BVD-MD Virus는 envelope를 지닌 직경 40~60nm의 virus로서 약 12.5kb로 된 plus chain RNA를 지니고 있다. Hog cholera virus와 sheep border disease virus 사이에 공동항원을 갖고 있으며 Toga virus과의 pestivirus속에 분류된다. 그러나 genome의 구조와 기능, 구조 및 비구조 단백질의 전구단백질의 amino산 배열에 있어서 소수성, 친수성 pattern에서 볼 때 Flavivirus와 유사하므로 Pestivirus를 Flavivirus과에 분류하여야 된다는 의견이 나오고 있다.<sup>7,9)</sup> 본 virus의 항원성은 다양함에도 혈청성은 아직 확립되지 않고 있다.

Mucosal disease의 pathogenesis를 논함에 있어 중요한 것은 이 virus에 세포병원성(CP)인 것과 비세포병원성(NCP) virus가 존재한다는 점이다. mucosal disease 발생에는 이들 생물학적 성상이 서로 다른 virus 그리고 antigenicity 등이 밀접하게 관련되어 있다.

### Mucosal disease

Mucosal disease는 blood와 mucus가 혼합된 diarrhea, febrile reaction, emaciation 등을 주증으로 하는 질병인데 6개월령에서 2년령우 까지의 소에서 다발하고 있다. MD에는 급성형과 만성형이 있는데 어느 것이나 치사적이고 특히 급성형은 발병 후 수일에서 1주일만에 폐사하기도 한다. 병리학적으로는 소화기계 전역에 걸친 점막괴양 및 미란형성, 임파계 조직의 괴사 등을

\* 일본 가축위생시험장. \*\* 미원 축산과학연구소

특징으로 하고 있다.

발병우에서는 항상 CP의 BVD-MD Virus가 분리되고 있으므로 이 virus가 본 병의 원인으로 추정하고 많은 감염 실험을 실시하여 왔다. Hashiguchi 등이 일본에서 분리한 virus로 감염실험을 실시한 바 있는데 1두의 실험우에서만 점막병이 발생하였음을 보고한 바 있다.<sup>12)</sup> 그러나 본 병의 실험적 재현이 극히 어려우므로 Hashiguchi보고 이래 감염실험을 성공한 사례가 없다. 이와같은 상황이므로 mucosal disease의 원인과 발병기전이 오랫동안 불명한 상태였다. 그런데 문체해결은 생각하지도 못했던 의외의 결과에서 단서를 얻게 되었다. 그것은 NCP virus의 태아 감염에서 얻게 된다.

### BVD-MD Virus와 태아감염

임신우가 NCP virus에 감염하면 태아감염이 빈번하게 일어난다. 실험적으로 태아감염율이 100%에 이르고 있으며 저자의 한정된 실험에서도 모든 소에 있어서 태아 감염을 성립시킨 바 있다.

태아감염은 감염성립시기 특히 태아의 면역기능의 발달상태와 밀접한 관련이 있다.<sup>2)</sup> 태아가 면역응답능을 획득하고 후기의 조직발생이 진행되는 태령 100~150일 사이에 감염하면 태아는 antibody를 생산하여 감염에 대응한다. 그러나 이 시기에 발생하는 염증반응과 함께 조직손상이 일어나 Hydrocephalus 또는 Cerebellar agenesis 등 선천성기형이 발생한다. 태령 150일 이후에 감염하게 되면 immune response로 virus를 배제하고 antibody를 보유한 건강한 송아지가 분만된다. immune response가 미발달한 100일령 이전의 태아가 감염하면 abortion 또는 미이라태아가 생기는 경우가 있다. 태령초기 감염에서 중요한 것은 감염 virus에 대한 immune tolerance 유도로 말미암아 지속감염우가 생긴다는 점이다. 지속감염우는 NCP virus의 존속(存續)에 있어 큰 역할을 할 뿐만 아니라 mucosal disease 발생의 risk가 된다. 점막병 연구에 있어 최대의 진전은 지속감염우와 점막병의 관계를 명확하게 밝혀낸 데 있다.<sup>4, 6, 18, 22, 24)</sup>

### 지속감염우의 발생빈도와 특성

**발생빈도** : 지속감염우의 발생빈도는 수개국에

서 보고되고 있다. 저자가 Hokkaido에서 생산된 송아지 154두를 조사한 바 12두의 지속감염우를 발견하였다.<sup>21)</sup> Denmark의 도축장 반입우 1,332두의 조사성적에서는 0.9% 그리고 유형농장우래우만 한정하여 조사한 성적에서는 10.5%에서 NCP virus가 분리되었다.<sup>16)</sup> 독일, 스웨덴, 영국 등의 표본조사, 미국의 일부 유형농장의 소를 조사한 성적 등에서는 0.8~0.9%가 지속감염우로 나타나고 있었다.<sup>3, 17)</sup> 이들 성적에서 보는 바와 같이 지속감염우는 예상외로 많은 수가 존재하고 있음이 밝혀 졌으며 특히 최근 유행한 농장이나 지역의 발생빈도는 더 높은 것으로 추정된다.

**발생특성** : 지속감염우는 평생동안 체내에 virus를 보유하는 것으로 생각된다. 혈액속에도 다량의 virus가 순환하고 있다. 일반적으로 지속감염우는 BVD-MD virus antibody가 없는 것이 통상적이며 면역기능도 정상적이어서 lymphocyte 총수, T세포수, B세포수, immunoglobulin량도 정상적인 범위내에 있다. lymphocyte blast transformation의 저하가 있다는 보고가 있기는 하지만 저자의 경험으로는 각종 mitogen에 대해 정상적으로 반응하는 소가 많았다. 또 이종항원에 대한 항체생산, 세포성면역반응도 정상우와 거의 동등하게 나타나고 있다.

지속감염우에 BVD-MD virus를 접종하면 접종된 virus만을 증화하고 지속감염 virus를 증화하지 못하는 항체가 생산된다.<sup>4, 22, 24)</sup> 이 현상은 양자의 비교차항원(非交叉抗原)에 대한 반응으로 생각되어 진다. 이와같은 사실로서 지속감염우는 현저한 면역기능의 저하가 없다는 것을 알 수 있다. 지속감염은 지속감염 virus에 대한 특이적면역불응답, 다시 말해서 immunotolerance에 의해 성립된 것이라 할 수 있다.

지속감염우 중에는 생시부터 왜소한 송아지 또는 발육부전 emaciation한 송아지가 더러 있기는 하지만 일반적으로 외견상 아무런 이상증상이 나타나지 않는다.<sup>2)</sup> 지속감염우의 반수 이상은 순조롭게 발육하고 임신도 가능하다. 그러나 이와같은 소에서 재차 반복하여 지속감염송아지를 출산하고 있다. 나머지 반수는 생후 1~2년 이내 폐사한다. 폐사원인의 대부분이 mucosal d-

isease 또 chronic diarrhea 임으로 mucosal disease와 지속감염우의 관계가 밀접함을 주목하게 되었다.

### 지속감염우와 mucosal disease

Mucosal disease와 지속감염우 사이에는 밀접한 관계가 있음이 밝혀짐에 따라 지속감염우와 CP virus를 이용한 감염실험을 실시하게 되었다. 그 결과 정상우에 있어서는 재현이 어려웠던 mucosal disease가 지속감염우에서는 용이하게 재현시킬 수 있게 되었다.<sup>4, 6, 18, 22, 24</sup> 저자 등이 일본에서 분리한 CP virus인 Nose strain과 T-20 strain을 가지고 지속감염우의 감염실험을 실시해 본 결과 virus 학적으로 흥미있는 성적이 나타났다. 그 개요를 기술한다.

실험에는 야외에서 적발한 지속감염우 4두를 이용하였다. NCP의 지속감염 virus는 상호 유사한 antigenicity가 있었다. 그러나 challenge에 사용한 CP virus와는 달랐다(표 1).

Nose strain을 접종한 소는 격심한 수양성실사를 하면서 접종 후 32일째에는 빈사(頻死)상태가 되었다. 한편 T-22 strain을 접종한 3두중 2두는 mucosal disease의 증상을 나타내고 각각 14일, 28일후에 빈사상태가 되었다. 나머지 1두와 정상 대조우 3두는 일과성발열만 있었다. Chall-

enge 14일 후에 빈사상태가 된 1두를 제외한 3두의 지속감염우는 challenge 2-3주 후에 중화항체가 생성되었다. 이들 antibody는 challenge virus를 중화하였지만 지속감염 virus와 빈사기에 분리한 virus를 중화시키지 못하였다. 이 현상은 challenge virus에만 있고 지속감염 virus에 없는 epitope에 대한 반응이라고 생각되어 진다. CP virus는 감염초기 혈액에서 분리되지만 일단 소실된 다음 빈사기에 재차 분리되었다. 감염초기에 분리된 CP virus의 antigenicity는 challenge virus와 동일하였는데 흥미있는 것은 빈사기에 분리된 virus는 challenge virus와는 다르고 NCP의 지속감염 virus와 동일하였다(표 1). 표에는 표시하지 않았지만 challenge후 14일에 빈사상태가 된 소에서는 antigenicity가 challenge virus와 지속감염 virus와 같이 동일한 2종류의 CP virus가 분리되었다.

한편 Brownlie 등에 의하면 지속감염 virus와 동일한 항원성인 CP virus를 접종하면 서로 다른 virus를 접종한 경우보다도 발생율이 높고 또한 발병하기까지의 기간이 단축되었다고 한다.<sup>5)</sup> 이런 사실로 보아 NCP virus의 지속감염우에 C-P virus가 중복감염(重複)하면 mucosal disease가 고율로 발생하는 사실과 mucosal disease의 발생

표 1. 실험적 점막병에서 분리한 Virus의 항원성상

소 Virus	면역혈청				
	Nose	1/CP/32	1/NCP/0	T-20	2/CP/28
공격 Virus					
Nose 株	4096 <sup>c)</sup>	16	32	.	.
지속감염우 No. 1					
1/CP/7	4096	32	32	.	.
1/CP/32	128	1024	256	.	.
1/NCP/0	256	1024	256	.	.
1/NCP/32	128	2048	512	.	.
공격 virus					
T-20株	.	.	64	8192	128
지속감염우 No. 2					
2/CP/10	.	.	16	4096	256
2/CP/28	.	.	256	256	2048
2/NCP/0	.	.	256	256	1024
2/NCP/28	.	.	128	128	2048

은 지속감염 virus와 CP virus의 antigenicity가 동일하여야 한다는 것을 시사하는 것이다.

전술한 Hashiguchi 등의 mucosal disease의 실험적 재현에 관한 보고<sup>12)</sup>를 상세히 검토하여 보면 임상경과, 항체응답 등이 지속감염우의 감염 실험결과와 유사한 점이 많다. 따라서 Hashiguchi 등이 사용한 실험우가 우연히 지속감염우였을 가능성이 높다고 생각된다.

#### 야외의 mucosal disease에서 분리된 virus의 성상

이상의 추정이 정확하다면 야외에서 발생된 mucosal disease에서 CP와 NCP virus가 분리되고 또한 antigenicity도 일치할 것으로 예상된다. 그래서 저자는 Hokkaido에서 발생한 mucosal disease에 관한 virus 학적으로 검사하였다.<sup>20)</sup> 그 결과 10예중 9예에서 CP와 NCP virus가 다같이 분리되었다. 전자만 분리된 것이 1예 였지만 이것도 NCP virus 분리에 적합한 재료가 없어 검사못하였을 뿐이지 분리재료가 적합하였으면 이 1예에서도 양자의 virus가 분리될 가능성이 있었다고 본다. 분리 virus의 antigenicity를 비교해 본 결과 발병우 사이에는 차이가 있는 예도 있었으나 동일개체에서 분리한 CP와 NCP virus에는 서로 유사한 antigenicity를 지니고 있었다. 이런 성적은 외국의 보고와 일치하였으며<sup>14,15)</sup>, 실험결과를 지지하는 것이다. 동일발병우에서 분리된 양 virus의 동일성은 monoclonal antibody로 확인한 것이다.<sup>10)</sup>

#### CP virus의 기원

이상과 같이 mucosal disease는 지속 감염우에서 발생하는 것이고 지속감염 virus와 동일한 antigenicity를 지닌 CP virus의 중복감염으로 기인된 것이다. 그러나 mucosal disease에서 분리되는 CP virus의 기원에 관해서 아직 불명한 점이 많다. Brownlie 등은 항원적으로 동일한 CP virus의 중복감염시에는 급성점막병이 근연(近緣) virus는 만성점막병을 야기하고 서로 다른 virus의 감염으로는 발병하지 않는다는 가설을 제창하고 있다.<sup>5)</sup> 한편 CP virus는 NCP virus와 다르며 점막병 이외의 질병에서 발견되지 않고 야외에서의 족속과 생태도 밝혀지지 않고 있다. 또한 CP virus가 소들 사이에서 존속하고 있다

고 해도 antigenicity가 다양하다는 점에서 지속 감염 virus와 항원성이 일치하는 CP virus가 중복감염할 확률은 매우 적을 것으로 예상된다. 이런 사실로 mucosal disease는 CP virus의 중복 감염이 아니라 NCP의 지속감염 virus에서 변이된 CP virus가 출현함으로써 발생한다는 연구자도 있다.<sup>14)</sup> 그러나 저자의 실험에서도 표시한바와 같이 antigenicity가 다른 CP virus 중복감염 되었을 때에도 mucosal disease가 발생하는 수가 있었고, 이런 소에서도 지속감염 virus와 항원적으로 동일한 CP virus가 분리되고 있었다.<sup>22)</sup> 이 성적은 야외의 어느 곳인가 존속하고 있던 CP virus가 지속감염우에 중복감염하였는데 어떤 기전으로 antigenicity가 일치하는 변이된 virus로 체내에 출현한 결과로 생각된다. 또 지속감염 virus와 항원성이 일치되는 CP virus가 어떤기전으로 mucosal disease를 만드는가 하는 문제는 아직도 모른다. 이 문제를 해결하려면 CP와 NCP virus의 차이점을 규명하여야 한다.

본 virus에는 genome의 거의 전 길이에 걸쳐 단일 open reading fram이 존재하여 전구 단백질을 번역한다. 전구 단백질이 여러가지 수식을 받아 구조단백질과 비구조단백질로 된다. 이들 중 하나에 P125라고 하는 단백질이 있다. CP virus의 P125는 더욱 수식되어 P54와 P80으로 해열(解裂)된다. 그러나 NCP virus에서는 P125의 해열이 일어나지 않는다. 사실로서 세포 병원성과 이 단백질사이에 밀접한 관계가 있음을 알 수 있다.<sup>8,11)</sup>

#### Pathogenicity와 Antigenicity

BVD-MD virus의 antigenicity가 다양함은 이 전부터 알려진 사실이며 최근에는 monoclonal antibody를 이용한 해석이 진행되고 있다.<sup>13)</sup> 저자는 Hokkaido에서 발생한 지속감염우 17두와 점막병우 12두에서 분리한 virus의 antigenicity를 비교검토하여 흥미있는 지견을 얻었다.<sup>23)</sup> 지속 감염우유래 virus 중 12두는 1986년에 지속감염우에서 분리한 KS-86-1 strain(K군)과 유사하고 2주는 1974년에 분리한 No 12와 Nose strain(N군)가 유사하였다(표 2). 나머지 3주는 어느 군에도 속하지 않았다. K군 virus가 분리된 소들은 전부 brain malformation이 발생한 지역이었고,

표 2. 지속감염우 및 점막병우에서 분리한 BVD-MD Virus의 항원성상

Virus 분리우	Brain malformation	분리 Virus의 항원성상		
		N군	K군	기타
지속감염우	있음	0	12	0
〃	없음	2	0	3
점막병우	있음	0	0	0
〃	없음	10	0	2

그렇지않은 다른 소들은 비발생지역이었다. 한편 점막병우는 brain malformation 발생이 없는 지역에서 발생하고 있으며 분리된 virus 중 10주는 N군에 속한 것이고 2주는 어느군에도 속하지 않았으며 K군에 속하는 virus는 존재하지 않았다. 이런 결과로 볼 때 pathogenicity와 antigenicity 사이에는 밀접한 관계가 있는 것 같다. 임신초기에 감염하면 양군 virus 다 같이 지속감염우가 되는 것 같다. 그러나 태령 100이후의 감염에서 K군 virus가 brain malformation을 야기할 가능성이 높다. 또 mucosal disease는 K군보다 N군 virus의 지속감염우에서 발생하기 쉽다. 보존혈청 조사에서 1981년 이전에 K군 virus 감염이 증명된 소는 하나도 없었다. 이와같은 소는 1982년에 처음 발견하였고, 최근에는 K군 virus 감염이 증가하는 경향이 있다.

이 사실은 Hokkaido에 brain malformation 발생우가 증가추세에 있음과 부합되는 것이어서 상기 추정을 지지할 수 있는 것이라 생각된다. 19)

### 맺 음 말

BVD-MD virus의 태아감염과 mucosal disease의 관계를 기술하였다. 현상론적으로 어느정도 규명되었지만 발병기전에 있어서 아직도 미해결된 문제가 남아 있다. 특히 mucosal disease에서 분리되는 CP virus의 기원, CP와 NCP virus의 차이점, CP virus와 병변형성과의 관계, antigenicity와 pathogenicity사이의 관계 등을 앞으로 해결하여야 할 연구과제이다.

BVD-MD virus 감염증은 산발적으로 발생하는 경우가 많다. 이런 사실 때문에 종래는 본병을 그다지 중요시 하지 않았다. 그러나 본병

의 다양성 특히 태아감염에 관한 문제가 밝혀져 감에 따라 많은 나라에서 본 병에 대한 인식이 변해져 가고 있으며 앞으로 본병 연구의 진전이 기대된다.

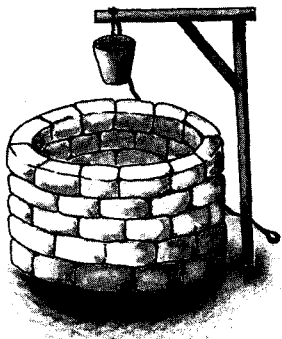
### 참 고 문 헌

1. Baker, J.C. : J. Am. Vet. Med. Assoc. (1987) ; 190 : 1449~1458.
2. Baker, J.C. : Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., (1990) ; 9 : 25~41.
3. Bolin, S.R., McClurkin, A.W. and Coria, F.N. : Am. J. Vet. Res., (1985) ; 46 : 2385~2387.
4. Bolin, S.R., McClurkin, A.W. and Cutlip, R.C. : Am. J. Vet. Res., (1985) ; 46 : 573~576.
5. Brownlie, J. : Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., (1990) ; 9 : 43~59.
6. Brownlie, J., Clarke. M.C. and Howard, J.C. : Vet. Rec., (1984) ; 114 : 535~536.
7. Collett, M.S., Anderson. D.K. and Petzel, E.J. : Gen. Virology, (1988) ; 69 : 2637~2643.
8. Collett, M.S., Moening. V. and Horzinek, M.C. : Gen. Virology, (1988) ; 165 : 200~208.
9. Collet, M. S., etl al : General Virology, (1989) 70 : 253~266.
10. Corapi, W. V., Donis, R.O. and Dubovi, E.J. : J. Virol., (1988) ; 62 : 2823~2827.
11. Donis, R.O., Dubovi. E.J. : Virology, J. (1987) ; 158 : 168~173.
12. Hashignchi, M.C., Inui, S., Namba, K. and Kumagai. T. : Nat. Inst. Anim. Q(Jap)
13. Horzineck, M.C. : Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., (1990) ; 9 : 12~23.
14. Howard, C.J., Brownlie. J. and Clarke. M.C. : Vet. Microbiol. (1987) ; 13 : 361~369.
15. Meclarkin, A.W., Bolin, S.R. and Corie, M.F. : J.A.V.M.A., (1985) ; 186 : 568~569.
16. Myeling, A. : Recent Advances in Virus Diagnosis, Martinus Nighoff publishers, Boston. (1984).
17. Myeling, A., House, H. and Jensen, A.M. : Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., (1990) ; 9 : 75~93.
18. Roeder, P.S. and Drew. T.R. : Vet. Rec. (1984) ; 114 : 309~313.
19. Shimizu, M. : Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz. (1990) ; 9 : 181~194.
20. Shimizu, M., Murakami, S. and Satou, K. : Jpn. J. Vet. Sci., (1989) ; 51 : 157~162.

21. Shimizu, M. and Satou, K. : Jpn. J. Vet. Sci. (1987) ; 49 : 1045~1051.
22. Shimizu, M., Satou, K., Nishioka, N. and Yoshino, T. : Vet. Microbiolo., (1989) ; 19 : 13~21.

23. Shimizu, M., Watanabe, H., Satou, K. and Murakami, S. : Jpn. J. Vet. Sci., (1989) ; 51 : 1115~1122.
24. Steck, F., Lazary, S., Wanderler, H. and Huggler, C. : Zbl. Vet. Med., (B) (1980) ; 27 : 429~445.

*"Veterinarian Oath"*



"철학이 있는 수의사"

어딘가에 우물이 있기에  
 사막이 아름답다고,  
 가슴 밑바닥으로 흐르는  
 물소리를 듣습니다

목마른 자에게 물을 건네듯 쓰러진 소에게  
 서갈채를 주사하고 나는 생명의 고귀함과 함께  
 내가 수의사임을 자랑스럽게 느낍니다.



수의사의 권위와 품위를 존중하는  
**주식 과학축산**  
 수신사무당 080-023-2361  
 전화서비스

