

국내 발생 구제역 바이러스(foot-and-mouth disease virus)의 특성과 전파력에 관한 연구

서정향* · 신진호** · Juan Loubroth* · Max Yeh* · 구복경** · 최강석** · 권병준**
손현주** · 고영준** · 최정업** · 권창희** · 김종염** · 안수환** · 김기석**
문운경** · 김재훈** · 최상호** · 이홍길** · 황의경**
김순복*** · 강신석**** · 김옥경**

*Plum Island Animal Disease Center, ARS, USDA, P.O. Box 848, Greenport, NY 11944, USA
국립수의과학검역원, *경상대학교 수의과대학, ****충북축산위생연구소
(2000년 11월 22일 게재승인)

In vivo characterization and transmission of Korean foot-and-mouth disease virus(FMDV)

Jung-hyang Sur*, Jin-ho Shin**, Juan Loubroth*, Max Yeh*, Bok-kyung Ku**,
Kang-seuk Choi**, Byung-joon Kweon**, Hyun-joo Sohn**, Young-joon Ko**,
Cheong-up Choi**, Chang-hee Kwon**, Jong-yeom Kim**, Soo-hwan An**,
Ki-seuk Kim**, Oun-kyung Moon**, Jae-hoon Kim**, Sang-ho Choi**,
Hong-gil Lee**, Eui-kyung Hwang**, Soon-bok Kim***,
Shin-seuk Kang****, Ok-kyung-Kim**

*Plum Island Animal Disease Center, ARS, United States Department of Agriculture,
P.O. Box 848, Greenport, NY 11944, USA

**National Veterinary Research Quarantine Service, 480, Anyang-city, Gyeonggi-do,
College of Veterinary Medicine

Gyeongsang National University, *Chungbuk Veterinary Service Laboratory
(Accepted by November 22, 2000)

Abstract : A study was conducted to determine the susceptibility of swine to Korean foot-and-mouth disease virus (FMDV; subtype O, isolated from Chungju province) in April, 2000. One holstein cow was inoculated intradermally with suspension of homogenized tissue from a Korean native cow naturally infected with Korean FMDV. Infected cow was housed with one susceptible cow and one susceptible pig (contact sentinels). Four additional susceptible pigs were housed in the same room but caged separately (non-contacted sentinels). The contacted pig and cow as well as non-contact pigs developed typical clinical signs after 2, 3, and 7 days post exposure, respectively. We compared neutralizing antibody from the animals to FMDV O₁ Lombardy, O Taiwan, O₁ Campos, and O₁ Manisa after 0, 4, 7, 10, 14, 21, 28 days post challenge and post-exposure. The highest viral neutralization titer could be interpreted that serotype O Korea (Chungju isolate) is antigenically more related to O₁ Manisa. In addition, immunohistochemistry was used to further characterize Korean FMDV from tissues of infected pigs. Korean FMDV antigen was observed in the tongue, hoof, esophagus, and tonsil tissues of sentinel pigs. These findings suggest that Korean FMD virus isolated from cattle can be rapidly transmitted to pigs both directly and indirectly contrast field observation in which only cattle were clinically ill.

Key words : Korean foot-and-mouth-disease, Chungju isolate transmission, immunohistochemistry, viral neutralization

서 두

구제역(口蹄疫, Foot-and-mouth virus; FMD)은 소, 돼지, 양, 염소, 사슴 등 우제류 동물에서 급성, 수포성 및 열성전염병으로 빠른 전파력을 특징으로 하는 바이러스성 전염병이다^{1,2}. 구제역 바이러스는 미생물 분류학적으로 Picornaviridae Family의 Aphthovirus Genus에 속하며 Type A, O, C, SAT1, SAT2, SAT3 그리고 Asia 1을 포함한 7종의 주요 혈청형(serotype)과 70가지 이상의 아형(subtype)이 알려져 있다^{1,2}.

동물에서의 임상증상은 체온상승, 식욕부진 및 수포성 병변 출현이 특징이며 입, 비강, 비구두, 발굽, 유두 등에 특징적인 수포, 난반, 가피 등이 관찰된다^{1,2}. 그러나 사람에는 감염되지 않으며 오염된 신발, 의복 등은 전파 매개체로 작용한다³. 구제역에 의한 치사율은 어린 동물에서는 50%를 넘지만, 성축에서는 일반적으로 낮은 편이다². 그러나, 바이러스의 전파력이 아주 빠르고 발병 후에 생기는 발육장애 및 산유량 감소 등으로 직접적인 피해는 아주 클 뿐만 아니라, 한번 발생하면, 나라 또는 지역마다 엄격한 생축과 축산물의 이동제한으로 수출이 불가능하게 되므로 이로 인해 생기는 국가의 경제적 피해는 막대하다고 할 수 있다. 이 때문에 국제 수역사무국(Office international des epizooties; OIE)에서는 List A급으로 분류한 15종의 질병 중에서도 가장 중요한 악성가축전염병으로 지정하고 있다.

이 병은 2000년 3월 25일 경기도 파주시 파평면 금파리에서 최초로 신고되었으며 국립수의과학검역원과 퍼버라이트(Pirbright) 연구소에서 구제역으로 진단함으로써 1934년 북한지역에서 발생한 이후 66년만에 국내에 다시 발생하였다. 이후 충남 홍성 및 보령, 경기 화성 및 용인, 충북 충주 등 총 6개 지역 15개 사육농가에서만이 구제역 양성으로 판정되었고 돼지 사육 농가에서의 발생은 한 건도 확인되지 않았다.

이와 같이 소에서만 감염되고 돼지에는 감염되지 않은 발생초기의 상황으로 인하여 1997년 대만에서 발생한 구제역의 경우 돼지에서만 감수성이 있는 숙주 특이성을 가지고 있는 대만주 와는 달리 국내 분리주의 경우 소에서만 감수성이 있다는 주장이 일부에서 제기되었고 이러한 숙주 특이성에 대한 과학적 검토 및 분리 바이러스의 병원성 연구의 필요성이 제기되었다.

Brooksby⁴에 의하면 돼지 친화성 바이러스가 소에서 감염이 되지 않는 것은 바이러스와 숙주간의 내재하는 어느 특정인자에 기인하는 것으로 추정하고 있으며, Beard와 Mason⁵에 의하면 1997년 돼지 친화성 (porcinophilic phenotype)인 대만주(OTaiwan : OTai/97)는 바이러스 증식에 관여하는 비구조단백질(nonstructural

protein) 중의 하나인 3A 부분의 변이로 인해 소에서는 증식이 잘 되지 않아 결론적으로 병원성을 나타내지 않는 것으로 보고를 하였으며, 또한 이러한 유전자 변이현상은 특정한 환경에서 숙주동물에 선택적으로 병원성을 발휘할 수 있다고 하였다⁵. 사실 돼지에서 친화성이 높다고 알려져 있는 1997년 OTai는 실험상태의 감염경로로서는 소에서는 발병하지 않지만 구제역이 발생하고 있는 중에는 반추수에 전파될 가능성이 있어 이러한 이유로 대만 정부가 구제역 발생당시 음급조치로서 반추수도 포함하여 백신을 접종하였다⁶. 그리고 홍콩과 필리핀에서 발생한 구제역과 유전자 서열이 아주 가까운 것으로 판명된 1997 구제역 OTai는 돼지에서만 발생을 보인 것과는 달리 필리핀에서는 돼지이외에 몰소나 소에게도 감염된 사례가 있다⁷. 물론 구제역은 일반적으로 소에서 가장 감수성이 높지만 소보다는 돼지가 100배 이상 전염성이 높으며 특히, 감염동물은 임상증상을 나타내기 전부터 바이러스를 배출하기 때문에 큰 문제가 된다. 주요동물의 잠복기간은 소 6일, 돼지 10일 그리고 면양 9일 등으로써 돼지의 잠복기간이 가장 길며 바이러스 배출량은 바이러스의 병원력에 따라 차이가 있지만 일반적으로 반추수에 비교하여 100배에서 2,000배로 많으며^{8,9}, 감염된 돼지는 하루에 $10^{8.6}$ TCID₅₀ 수준의 고 농도의 바이러스를 에어로졸 상태로 기도에서 배출한다^{10,11}.

이러한 연구결과 및 역학적 사실로 미루어 볼 때 이처럼 돼지는 본 병의 만연에 극히 중요한 의미를 가진다. 그러므로 돼지의 사육 밀도가 높은 지역에서 구제역이 발병하면 그 지역의 바이러스 오염도가 높아지고 이 바이러스에 전파에 대한 자연환경 조건을 갖추었을 때 공기에 의한 전파가 용의하게 되어 방역에 어려움을 가져오게 된다. 97년 대만에서 구제역 발생 시에 초도방역에 실패한 이유 중의 하나도 대만 전체 돼지 사육규모의 85%를 차지할 만큼 고밀도 사육지역인 남서 지역에서 폭발적으로 발생하였기 때문이다¹². 우리 나라 돼지 밀집사육형태가 대만과 유사한 점을 감안할 때 일부 학계와 양돈업계에서 논란이 되어온 소에서 발생한 구제역이 돼지로 감염될 수 있는지 여부를 확인하는 것과 국내 구제역 바이러스의 생체내 병원성 및 중화항체에 관한 실험의 병행은 역학 및 병원성 연구 측면에서 아주 중요한 일이다.

그러므로 국내에서 소에서만 발병한 구제역 바이러스가 돼지에도 전파되어 감염될 수 있는지 여부를 검증하고자 충북 충주의 한우(Korean native cow)에서 분리한 구제역 바이러스를 미국의 플럼아일랜드 동물질병연구소(Plum island animal disease center; PIADC)에 의뢰하여 이종동물(異種動物)간의 바이러스 특성 및 병원성을

파악하고자 본 실험을 수행하였다.

재료 및 방법

바이러스

국내 구제역 바이러스 분리주중 충청북도 충주 (serotype O, Chungju isolate)의 한우에서 채취한 수포 및 조직표본을 공시재료로서 실험에 사용하였다. 먼저 구제역에 감염된 조직을 5 ml의 MEM(minimal essential media) 조직 배양액에 부유시켜 호모게나이저를 이용하여 조직을 마쇄한 후 3000 rpm에서 5분간 원심한 그 상층액을 0.2 µm filter를 이용하여 여과시킨 후 그 여과액 0.5 ml (1X10^{7.5}TCID₅₀/ml)을 접종 실험 재료로써 사용하였다.

접종실험

접종군

구제역 항체를 가지고 있지 않은 12개월령의 소 (Holstein) 1두에다 감염조직에서 분리한 바이러스액을 intradermolingual에 접종하여 질병전파 유무를 관찰하였다.

비접종군

구제역 항체를 가지고 있지 않은 다른 12개월령의 소 1두와 4주령의 자돈 5두를 비접종군으로 사용하여 접종된 소로부터 접촉 감염 및 비접촉 감염에 의한 구제역 전파 그리고 그 질병의 임상증상 여부를 관찰하였다.

접촉군 및 비접촉군의 관찰실험

칸막이로 나누어져 있는 동일 사육실(A: 왼쪽칸, B: 오른쪽칸) 내에 A 칸에는 국내 구제역 바이러스를 접종한 소 1두와 미접종 소 1두 및 돼지 1두를 접촉감염군으로 동거 사육시켰다. B 칸에는 미접종 돼지 4두만 비접촉군으로 사육시켰다(Table 1)

Hematoxylin-Eosin(H-E) 염색 및 면역조직화학실험

국내발생 구제역의 in vivo 내 병원성 연구를 위하여 소로부터 전파된 비접촉군 B 칸의 돼지 4두 중 가장 임상증상이 심한 1두를 선택하여 H-E 및 Alkaline phosphatase 면역염색¹³을 실시하였다. 1차 항체로서 구제역 혈청형 중 O serotype에 specific하게 반응하는 Polyvalent GP serum(PIADC; APHIS)을 1:200으로 희석하여 16시간 감각시킨 후 biotinylated goat anti-rabbit linking serum을 30분간 반응시킨 다음 alkaline phosphatase conjugated를 20분간 처리 후 발색하여 Mayer's hematoxylin으로 대조 염색하여 광학 현미경 상에서 관찰하였다.

혈청중화항체실험

구제역 바이러스(FMDV)의 혈청형(serotype O)에 따른 항체를 검사하기 위하여 4종류의 서로 다른 유럽, 아시아 및 남미 FMDV 혈청형인 O₁ Lombardy(isolated from France), O Taiwan/97, O₁ Campos(isolated from Brazil) 및 O₁ Manisa(isolated from Turkey) strains을 각각 공시 바이러스로 사용하였다. 항체가 측정을 위하여 접촉 및 비접촉 감염군으로부터 0, 4, 7, 10, 14, 21 및 28째 각각 소와 돼지로부터 채혈한 혈청을 Eagle's minimum essential medium(EMEM)에 1:20 부터 1:640 까지 희석하여 96 well에 50 µl 분주한 후 각각의 다른 4종류의 O type 바이러스를 100 TCID₅₀(10²TCID₅₀/50 µl)로 희석하여 50 µl 씩 균일하게 분주한 다음 plate를 360 rpm에서 30초간 원심한 후 37°C에서 1시간 배양하였다. 그리고 각 well 당 100 µl의 IBRS-2(Instituto Biologico Rim Suino pig kidney-2) cells(4X10⁵ cells/ml)를 다시 분주하였다. 분주한 plate를 습도와 5% CO₂ 분압이 유지되는 인큐베이터에서 3일간 배양 후 crystal violet로 염색한 다음 현미경상에서 CPE를 관찰하였다. 혈청중화항체¹⁴ titer는 Karber¹⁵의 방법에 따라 50% endpoint에서 결정하였다.

결 과

감염군 및 접촉군 소에서 국내 분리 구제역 바이러스의 병원성

Table 1은 실험동물들에 대한 감염 상태 및 사육 조건들을 요약한 것이다. 감염 24시간째 침울, 식욕부진 및 미약한 유연이 관찰되었으며 48시간째는 심한 유연과 수포형성을 혀에서 관찰할 수 있었다. 그러나 비강 및 발굽에서의 수포형성은 관찰할 수 없었다. 접촉군 소에서 감염 4일째부터 전형적인 임상증상이 구강에서 관찰되었고(Fig 1a), 발굽에서는 돼지의 병변에 비해서 미약한 육안적 소견만 나타내었다.

Table 1. Inoculation and exposure of animals to Korean FMDV

Compartment	Animal No.	Inoculation	Contact	Non-contact
A	Bov#1	yes	-	-
A	Bov#2	no	yes	no
B	SW#3	no	no	yes
B	SW#4	no	no	yes
B	SW#5*	no	no	yes
B	SW#6	no	no	yes
A	SW#7	no	yes	no

*terminated at 3 days post exposure for histopathology and immunohistochemistry

접촉군 돼지에서의 임상증상

동거사육 2일째부터 예상과는 달리 소 보다도 돼지에서 전형적인 수포형성이 사지 및 구강 내 혀에서 관찰되었고, 4일째는 거의 보행이 불가능할 정도로 심한 수포형성을 발굽에서 관찰되었다.

비접촉군 돼지의 국내 구제역 임상증상, 부검조건 및 병리학적 관찰

비접촉군 돼지에서의 임상증상은 접촉군 돼지에서와 동일하였다. 비접촉군에서 3일째 3두, 7일째 나머지 1두가 각각 감염됨으로써 이종동물(異種動物)간의 바이러

Fig 1. Gross lesions included by Korean FMDV (type O, Chungju isolate) in contacted sentinel cow and barrier sentinel pig after 3 and 4 days post exposure. (1a) Lesions on a cow's tongue, the 4th day of clinical signs of FMD. Arrow indicates ruptured vesicle on the tongue. Note the severe salivation. (1b) Lesions on a pig's foot, the 3rd day of clinical signs of FMD. Arrows indicates blanched coronary band on the foot.

Fig 2. Hematoxylin-eosin-stained tissue sections of foot, tongue and esophagus from Korean FMDV-infected pig at 3 days post exposure. (2a) In the foot, there is severe intercellular edema and the epithelial cells are round and detached from one another X 120. (2b) In the tongue, there is vesicle formation and necrosis of the stratum spinosum and the cytoplasm of stratum spinosum cells are eosinophilic and keratinocytes are floating in the vesicular fluid X 250. (2c) Area visualized in 2b in the asterisk area at a higher magnification. Note the neutrophil and floating keratinocytes in the stratum spinosum X 500. (2d) In the esophagus, there are infiltrating neutrophil and several degenerating cells in mucus membrane X 500.

스 전파를 모두 확인하였다(Fig 1b). 감염 3일째 3두 중 가장 심한 증상을 보인 돼지 중 1두를 부검하였다. 부검 소견은 발굽, 구강의 혀, 그리고 후지의 피부에 수포형성의 하악 입파절의 종대가 관찰되었을 뿐 특이한 소견은 관찰할 수 없었다. 현미경적 소견은 지금까지 많은 참고논문을 통하여 잘 알려져 있다¹⁶⁻¹⁸. 본 실험에서도 마찬가지로 소에서 돼지로 전파된 돼지의 발굽 조직에서 일반적인 현미경적 소견은 진피의 유극층(stratum spinosum) 내 각질세포(keratinocyte)의 감염으로부터 시

작된다. 하나의 각질세포에서 감염이 시작되면 대체로 길고 다면체 형태의 각질세포가 주위의 동일 세포로부터 박리되면서 둥근 형태의 단일세포로 떨어져 나오게 된다. 동시에 그 주위는 백혈구가 침윤되면서 세포괴사 또는 세포소멸(細胞消滅; apoptosis)과 같은 핵농축, 핵파편 및 핵소실 형태의 세포를 쉽게 관찰할 수 있었다. 또한 그 주위는 많은 수포액으로 가득 차 있었다(Fig 2a). 구강의 혀에서도 발굽의 진피와 마찬가지로 기저막(basal membrane) 유래 구강 각질세포(oral keratinocytes)

Fig 3. Immunohistochemistry of paraffin-embedded tissue sections from pig after 3 days post exposure with alkaline phosphatase method and hematoxylin counterstain. In the foot, there is an advanced stage of the lesion with extensive intercellular edema formation. FMDV-positive cells are located both in the stratum spinosum (3a) X 250 and hair follicle (3b) X 500. In the tongue, at this early stage of the lesion, a few keratinocytes are become spherical and shows immunoreaction in basal membrane of stratum spinosum (3c) X 400. A moderate advanced lesion from a different area of stratum spinosum has a greater number of keratinocytes which are rounded and are strong positive for FMD (3d) X 120. In more advanced lesion, all of the keratinocytes are involved and they are dissociated from one another and the immunostaining is much weaker (3e) X 120. In the tonsil, FMDV-positive cells are located in the tonsil crypt (3f) X 120.

층에서 감염되어 길고 다면체의 치밀한 각질세포가 파괴되면서 등근 형태의 단일세포로 분리된다. 감염된 각질세포는 발굽의 각질세포와 유사하게 괴사 및 세포소멸 형태의 핵들을 관찰할 수 있었다(Fig 2b, 2c). 감염진행시간에 따라서 수포형성 정도는 다양하다. 대체로 감염초기 2-3일 이내 가장 전형적인 수포형성을 볼 수 있으며, 그 수포액은 바이러스 분리 및 진단에 아주 중요한 진단 재료로 많이 사용되어지고 있다. 4일째 이후는 파열된 수포 및 치유과정에 있는 수포 병변만 주로 관찰된다. 식도에서도 마찬가지로 식도점막 상피세포에서 주로 병변을 쉽게 찾을 수 있다. 감염된 세포의 형태는 혀의 각질세포와 유사하게 백혈구 침윤과 함께 등근 형태의 괴사세포를 쉽게 볼 수 있었다(Fig 2d).

면역조직화학적 관찰

일반적으로 병변 부위의 정도에 따라 다양한 세기(intensity)의 양성반응을 관찰할 수 있었다. 발굽에서 전형적인 양성반응의 세포는 주로 감염 초기 그리고 병변이 시작되는 부위의 각질세포에서 강한 양성반응을 관찰할 수 있었으며, 또한 모구의 외근초세포(external root sheath of hair follicle)에서 구제역 바이러스에 대한 강한 양성반응을 관찰할 수 있었다(Fig 3a, 3b). 혀에서도 마찬가지로 감염초기 유극층의 기저막 주위에서 감염이 시작되어(Fig 3c) 점차 병변이 확대되어 주위의 각질세포에서 강한 양성반응을(Fig 3d) 보인 반면 수포를 형성한 병변일수록 면역염색성은 점차 약하게 관찰되었다

(Fig 3e). 이러한 현상은 국내 구제역 주에서만 나타나는 현상이 아니라 대만주(OTai/97) 등에서도 흔히 볼 수 있는 염색양상이다. 또한 편도내에서도 구제역에 감염된 세포를 쉽게 관찰할 수 있다. 감염된 세포는 주로 편도음와(tonsillar cryptae) 상피세포에서 강하게 면역염색상을 흔히 관찰할 수 있었다(Fig 3f). 대부분 감염된 세포의 핵들은 세포소멸 형태로서 응축(condensed)되어 있거나 주위에 핵파편들을 관찰할 수 있었다.

바이러스 중화항체

국내 구제역 바이러스에 감염된 혈청에 대한 바이러스 항원성 관계 실험은 아주 중요한 의미를 가진다고 할 수 있겠다. 우선 인공감염 시킨 소(Bov#1)에서 감염 4일째부터 바이러스 항체가를 검출할 수 있었다. 접촉 및 비접촉 감염군의 소와 돼지에서 중화항체가는 7일째부터 상승하기 시작하였으며, 특히 접촉 감염군의 소(Bov#2)와 돼지(SW#7)에서 각각 채혈 7일째 감염 및 비접촉 감염군에 비하여 높은 항체가를 나타내었다. 그러나 일반적으로 모든 군에서 7일째부터 항체가가 상승하기 시작하여 14일째 모든 O type 바이러스에 대한 중화항체 최고치를 유지하였다(Fig 4a, 4b). 그러나 14일째 이후 하강하기 시작하였으며 소에서는 28일째까지 비교적 높은 항체가를 계속 유지하였다. 국내 분리 구제역 바이러스는 4종류의 FMDV O subtype 중 14일째 다른 유럽 및 남미 등의 subtype O 형에 비하여 아시아 subtype O 중의 하나인 O₁ Manisa 주에서 가장 높은 바이러스

Fig 4. Viral neutralization titers against different FMDV subtypes in Korean FMDV. (a) : Virus neutralization titers in bovine (n=2) experimentally infected and transmitted with a Korean isolate of FMDV. (b) : Virus neutralization titers in swine (n=4) experimentally transmitted with a Korean isolate of FMDV.

항체가를 나타내었다.

고 찰

구제역(foot-and-mouth disease)은 국제무역 장벽에 따른 국제수역사무국(OIE)에서 지정한 15종의 A 질병 중에서도 가장 전염성이 강하고 발병 후에 국가 경제 전반에 끼치는 영향 때문에 과거나 현재까지 매우 중요하게 다루어지고 있는 질병이다.¹⁹

최근 우리나라 주변국가들의 구제역 발생동향을 살펴보면 일본의 경우 지난 3월 미야자키(Miyazaki) 지역에서 1908년 이후 92년만에 발생함으로써 구제역의 청정 지역의 종지부를 찍게 되었으며, 우리나라에서도 지난 4월 경기도 파주 지역에서 66년만에 재발생이 되었다. 이로써 아시아는 한국과 일본이 동시에 OIE 지정 구제역 발병국가 list에 등재됨으로써 싱가포르를 제외한 아시아의 모든 국가는 현재 구제역 발병 국가인 셈이다. 그의 몽골리아 그리고 북한과 인접해 있는 러시아의 우수리스크(Ussuriysk)지방의 프리몰스키(Primorskiy)영역에서 잇따른 구제역이 발생한 것으로 보아 우리나라에도 앞으로 구제역 발생 빈도는 앞으로 한층 높아질 가능성을 배제하지 않을 수 없다. 그러므로 이 질병에 대한 연구는 지속적으로 진행되어야 할 것이다.

더구나 1997년 3월 대만에서 발병한 구제역(OTai)은 구제역 바이러스중 부정형한 “돼지친화성”(porcinophilic phenotype)으로서 급속도로 돼지에게서만 병원성이 높은 형태의 바이러스로 밝혀진 만큼 특정한 자연환경에서 숙주동물에 순화할 수 있기 때문에 이 질병에 대한 감시는 항상 지속되어야 한다.

구제역 바이러스는 다른 RNA 바이러스와 마찬가지로 빈번한 변이와 바이러스의 다양한 항원성 때문에 혈청형에 따른 유전자 조합 백신 개발이 까다롭다.^{20,21} 현재까지 사독 백신에만 의존해 오고 있는 것도 이 때문이라 할 수 있다.¹⁹⁻²¹ 또한 구제역 바이러스는 자연감염 상태에서 바이러스 캡시드의 면역항원 결정기에 따른 특이항체를 생산해냄으로써 같은 혈청형이라도 부분적으로만 방어가 이루어진다. 그렇기 때문에 구제역 발생 시 백신 효력을 증가시키기 위해서는 바이러스의 종류에 따른 가장 적합한 백신 항원주를 선택해야 하는 어려움이 있다.^{21,22} 예를 들면 백신생산 및 백신주 선정에 있어서 무엇보다도 중요한 것은 야외주와 백신주 간의 밀접한 항원성 관계가 있어야 하며, 백신주의 안정성 또한 신중히 고려해야만 한다. 그리고, 대량 생산을 위한 세포배양시 바이러스의 성장특성을 고루 갖추었을 때 최대한의 백신 효력을 얻을 수가 있을 것이다.^{21,23} 그렇지만 여전히 동물에 따라서는 백신 접종 후 일정한 혈

중 항체가를 유지시키기 위해서는 2회에서 3회까지 추가 접종이 요구되기 때문에, 이 질병을 근절하기 위해서는 많은 시간과 노력이 소요됨을 알 수 있다.

지난 4월과 5월, 경기도 파주 및 충남 홍성 등지에서 발생된 구제역은 돼지 친화성을 나타낸 97년 대만주와는 달리 유우 및 한우에서만 구제역 임상증상을 나타냄으로써 국가방역에 많은 혼선을 가져왔었다. 그래서 돼지 감염 가능성에 대한 과학적인 근거를 제시함으로써 이러한 혼선방지와 질병 이해에 도움을 주고자 국내 발생 구제역 분리주중 충북 충주의 한우에서 분리한 바이러스로 인공 감염시킨 소와 접촉 및 비접촉군 돼지에서 국내 구제역 바이러스 전파(傳播) 유무를 확인하였다. 감염이후 국내 구제역 바이러스가 다른 병원성이 높은 다른 주와 마찬가지로 인공 접촉한 소와 직접 접촉한 돼지에서 감염 2일째 전형적인 구제역 임상증상을 보였다. 같은 돈방에 있는 인공 접촉한 소와 직접 접촉한 미접종 돼지에서의 임상증상을 비교해 볼 때 미접종 돼지에서 더욱 뚜렷한 증상을 관찰할 수 있었다. 이것은 국내 구제역 바이러스는 오히려 소보다는 돼지에서 더욱 심한 병원성을 나타낼 수 있다는 것을 시사하는 것이다. 그리고 비접촉군에서 3일째 돼지 4두중 3두에서 뚜렷한 구제역 임상증상을 확인함으로써 국내에서 발생한 구제역이 소에서 돼지에게로 전파될 수 있음이 명백히 확인된 것이다. 특히, 더욱 중요한 사실은 본 실험을 통하여 소보다는 돼지에서 임상증상이 더 뚜렷하고 빠르게 전파된 사실은 앞으로 국내 돼지에서 구제역이 발병된다면 돼지 사육환경 및 밀집지역을 고려해 볼 때 대만과 같은 경제적 손실을 예측하지 않을 수 없다.

구제역에 감염된 소와 돼지의 부검조건 및 현미경적 소견 등은 지금까지 많은 참고문헌을 통하여 잘 알려져 있다.^{2,17,18,24,25} 본 실험에서도 마찬가지로 소에서 돼지로 전파된 돼지의 혀와 발굽 조직에서 일반적인 현미경적 소견은 진피의 유극층을 구성하고 있는 각질세포의 감염으로부터 시작된다. 사실 이러한 현미경적 소견은 단지 구제역에만 국한되어 볼 수 있는 소견뿐만이 아니라 여러 가지 수포성 질병인 수포성 구내염(vesicular stomatitis virus; VSV), 돼지수포병(swine vesicular disease; SVD) 그리고 돼지수포성농창(vesicular exanthema of swine; VSE) 등에서도 흔히 볼 수 있는 현미경적소견으로서 구제역과 감별 진단에 어려움이 있다.² 그래서 본 실험에서 구제역 혈청형중 O형에 특이하게 반응하는 기니피 항혈청을 이용하여 면역조직실험을 병행하였다. 일반적으로 감염초기(병변초기)의 혀와 발굽에서 아주 강하게 양성반응을 보인 반면 병변이 보다 더 진행된 곳에서는 양성반응이 점점 약한 반응을 보였다. 이와 같이 구제역의 병변은 주로 감염초기(감염 1-2일째) 또는 감

염 3-4일째라도 병변이 곧 시작된 부위에서 대체로 면역염색상 강한 양성반응을 보인다¹⁷. 실험실내 구제역 바이러스 증식 또한 strain에 따라 증식의 정도는 차이가 있지만 대체로 baby hamster kidney(BHK) cell에서 6시간부터 12시간 사이에서 가장 바이러스 증식이 활발하다. 이러한 현상은 생체 내에서도 마찬가지로 감염초기 세포 내에서 무수한 바이러스 증식 및 항원생산에 기인하여 면역염색상 강하게 나타난다고 할 수 있겠다. 그러나 시간이 지남에 따라 크게 수포를 형성하였거나 병변이 심하여 이미 치유과정에 있는 부위의 세포에서는 바이러스 증식을 볼 수 없다. 그러므로 수포가 파열된 부위는 대체로 약한 면역염색반응을 보이거나 비특이 반응이 심해 감별 진단이 어렵다. 그렇지만 수포액 내에는 무수한 바이러스를 함유하므로 바이러스 분리 및 진단 재료로서는 아주 유용하다.

국내 분리 구제역 바이러스의 혈청학적 분석에서 돼지보다도 소에서 대체로 높은 항체를 유지하였다. 4 종류의 서로 다른 subtype O FMDV 중 소와 돼지의 혈청반응 모두 O₁ Manisa 주에서 비교적 높은 항체를 나타냄으로써 국내 FMDV가 다른 유럽 및 남미의 구제역 subtype 보다도 아시아형 중에서도 O₁ Manisa 주에서 유사한 항원성(antigenicity)을 나타내었다. 이러한 결과에서 국내 백신주 선정에 있어서도 O₁ Manisa 주를 백신 antigen으로 선정할 구제역 백신은 본 실험의 결과로 미루어 볼 때 O₁ Campos 나 OTai/97 등을 antigen으로 사용한 백신보다도 효력 측면에서 볼 때 더욱 효과적일 것이다. 한편, 국내 구제역 바이러스들은 서로 유사한 구조는 동일하거나 유사하다고 생각되나 야외에서 일어날 수 있는 백신효력 등과 관련된 국내 구제역 바이러스에 대한 세부적인 특성은 앞으로도 지속적인 연구를 통하여 규명되어야 할 것이다.

결 론

국내분리주(Chungju isolate)의 병원성 및 혈청학적 연구는 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 국내 구제역 바이러스 접촉군에서 소보다도 오히려 돼지에서 보다 빠르고 전형적인 임상증상을 나타내었다.
2. 비접촉 감염군인 돼지에서도 마찬가지로 3일째 4두중 3두에서 전형적인 구제역 임상증상을 확인하였으며 7일째 나머지 1마리에서도 구제역 증상이 확인됨으로써 국내 바이러스가 다른 virulence가 높은 구제역과 같이 야외 돼지밀집사육지역에 노출되었을 때 경제적인 손실을 예상할 수 있었다.
3. In vivo 내 면역조직화학 실험을 통해서 발굽, 혀 그리고 편도 등에서 조직변화 및 전형적인 구제역 양성반

응 세포를 관찰할 수 있었다.

4. 혈청중화항체 실험을 통하여 국내 분리주가 다른 구제역 바이러스 subtype 들에 비해서 특히 O₁ Manisa 주와 유사한 항원성을 가지고 있다는 것이 증명되었다.

참 고 문 헌

1. Pereira HG. Foot-and-mouth disease. In Gibbs EPJ, ed *Virus disease of food animals*. Academic Press, Inc, New York. 333-369, 1981.
2. Jones TC, Hunt RD, King NW. Disease caused by virus. In Ringler DJ, ed *Veterinary pathology*, 6th ed, Williams & Wilkins Co, Maryland. 271-273, 1996.
3. Foot-and-mouth disease: Source of outbreaks and hazard categorization of modes of virus transmission. USDA : APHIS:VS, 1-13, 1994.
4. Brooksby JB. Strains of the virus of foot-and-mouth disease showing natural adaptation to swine. *J Hygiene*, 47:184-195, 1950.
5. Beard CW, Mason PW. Genetic determinations of altered virulence of Taiwanese foot-and-mouth disease virus. *J Virol*, 74:987-991, 2000.
6. Dunn CS, Donaldson AI. Natural adaption to pigs of a Taiwanese isolate of foot-and-mouth disease virus. *Vet Rec*, 141:174-175, 1997.
7. Kitching RP. A recent history of foot-and-mouth disease. *J Com Path*, 118:89-108, 1998.
8. Burrows R. Excretion of foot-and-mouth disease virus prior to the development of lesions. *Vet Rec*, 82:387-388, 1968.
9. Donaldson AI, Ferris NP. Sites of release of airborne foot-and-mouth disease virus from infected pigs. *Res Vet Sci*, 29:315-319, 1980.
10. Gloster J, Blackall RM, Sellers RF, *et al.* Forecasting the airborne spread of foot-and-mouth disease. *Vet Rec*. 118:370-374, 1981.
11. Donaldson AI, Ferris NP, Gloster J. Air sampling of pigs infected with foot-and-mouth disease virus: comparison of Litton and cyclone samplers. *Res Vet Sci*, 33:384-385, 1982.
12. Yang PC, Chu RM, Chung WB, *et al.* Epidemiological characteristics and financial costs of the 1997 foot-and-mouth disease epidemic in Taiwan. *Vet Rec*, 145:731-734, 1999.
13. Sur J-H, Doster AR, Christian JS, *et al.* Porcine reproductive and respiratory syndrome virus in testicular germ cells, alters spermatogenesis, and induces germ cell death by apoptosis. *J Virol*, 71:9170-9179, 1997.
14. Crowther JR, Farias S, Carpenter WC, *et al.* Identification of a fifth neutralizable site on type O foot-and-mouth disease virus following characterization of single and quintuple monoclonal antibody escape mutants. *J Gen Virol*, 74:1547-1553, 1993.
15. Karber G. Beitrag zur kollektiven behandlung phar-

- makologischer reihenversuche. *Archiv fur Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 162:480-483, 1931.
16. Suttmoller P, Mcvicar JW. Pathogenesis of foot-and-mouth disease : the lung as an additional portal of entry of the virus. *J Hyg Camb*, 77:235-243, 1976.
 17. Yilma T. Morphogenesis of vesiculation on foot-and-mouth disease. *Am J Vet Res*, 41:1537-1542, 1980.
 18. Frenkel HS. Histological changes in explanted bovine epithelial tongue tissue infected with the virus of foot-and-mouth disease. *Am J Vet Res*, 142-145, 1949.
 19. Leforban Y. Prevention measures against foot-and-mouth disease in Europe in recent years. *Vaccine*, 17:1755-1759, 1999.
 20. Garland AJM. Vital elements for the successful control of foot-and-mouth disease by vaccination. *Vaccine*, 17:1760-1766, 1999.
 21. Doel TR. Optimisation of the immune response to foot-and-mouth disease vaccines. *Vaccine*, 17:1767-1771, 1999.
 22. Rieder E, Baxt B, Lubroth J, *et al.* Vaccines prepared from chimeras of foot-and-mouth disease virus (FMDV) induce neutralizing antibodies and protective immunity to multiple serotypes of FMDV. *J Virol*, 68:7092-7098, 1994.
 23. Kitching RP. Foot-and-mouth disease: current world situation. *Vaccine*, 17:1772-1774, 1999.
 24. Burrows R, Mann JA, Garland AJM, *et al.* The pathogenesis of natural and simulated natural foot-and-mouth disease infection in cattle. *J Com Path*, 91:599-609, 1981.
 25. Terpstra C. Pathogenesis of foot-and-mouth disease in experimentally infected pigs. *Bull Off Int Epiz*, 77:859-874, 1972.