

## 조류독감 방제전략

송창선<sup>1,†</sup> · 권지선<sup>1</sup> · 이현정<sup>1</sup> · 이중복<sup>1</sup> · 박승용<sup>1</sup> · 최인수<sup>1</sup> · 이윤정<sup>2</sup> · 김재홍<sup>2</sup> · 모인필<sup>3</sup>

<sup>1</sup>건국대학교 수의과대학, <sup>2</sup>국립수의과학검역원, <sup>3</sup>충북대학교 수의과대학

### Control and Prevention Strategies of Avian Influenza

C. S. Song<sup>1,†</sup>, J. S. Kwon<sup>1</sup>, H. J. Lee<sup>1</sup>, J. B. Lee<sup>1</sup>, S. Y. Park<sup>1</sup>, I. S. Choi<sup>1</sup>, Y. J. Lee<sup>2</sup>, J. H. Kim<sup>2</sup>, and I. P. Mo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>College of Veterinary Medicine, Konkuk University, 1 Whayang-Dong, Kangjin-Gu, Seoul 143-914, South Korea

<sup>2</sup>National Veterinary Research and Quarantine Service, 480 Anyang-6 dong, Manan-gu, Anyang, Kyonggido 430-016, South Korea

<sup>3</sup>College of Veterinary Medicine and Research Institute of Veterinary Medicine, Chungbuk National University,

San 48 Gaeshin-Dong, Heungduk-Gu, Cheongju, Choongbuk 361-763, South Korea

**ABSTRACT** Avian influenza viruses infect humans, horses, swine, other mammals, and a wide variety of domesticated and wild birds. Modern poultry industries worldwide are at risk of infection with avian influenza. Low pathogenic avian influenza can easily change to highly pathogenic form especially when introduced into areas of high density commercial poultry. Outbreaks of highly pathogenic avian influenza are becoming progressively more expensive to control according to the growth of the poultry industry worldwide. Future strategies for avian influenza control and prevention should involve a combination of early detection and characterization of virus using advanced molecular biologic techniques, quarantine, selective depopulation and vaccination of flocks.

(Key words : avian influenza viruses, poultry, highly pathogenic, vaccination)

## 서 론

인플루엔자 바이러스(Influenza Virus)는 Orthomyxoviridae 그룹에 속하는 RNA 바이러스로서 혈청형은 A, B, C 등 3형으로 구분된다. 그 중 B형과 C형은 사람에서만 감염이 확인되고 있으며, A형은 사람, 말, 돼지, 기타 포유류 그리고 다양한 종류의 가금과 야생조류에서 감염이 확인되고 있다(Slemons et al., 1974; Turek et al., 1983; Webster et al., 1992). 그러나 A형 인플루엔자 바이러스의 정상적인 자연숙주는 오리, 갈매기 등과 같은 야생물새류로 알려져 있다. 1972년 야생오리에서 A형 인플루엔자 바이러스가 분리되면서 야생조류가 인플루엔자 바이러스의 자연숙주라는 사실이 최초로 밝혀졌다(Slemons et al., 1974). 그 후 전 세계적으로 야생조류에 대한 인플루엔자 감염 역학조사를 실시한 결과 현존하는 모든 15종의 H형과 9종의 N형 인플루엔자 바이러스가 야생조류에서 감염되고 있음이 확인되었으며, 그중 야생 오리류에서 가장 다양한 혈청형의 바이러스가 분리 보고되고

있다(Turek et al., 1983; Stallknecht et al., 1990; Suss et al., 1994; Sharp et al., 1997). 반면에 순계류에 속하는 닭과 칠면조는 포유류와 함께 인플루엔자 바이러스의 정상적인 숙주가 아닌 것으로 보고되고 있다. 즉, 야생 칠면조(Wild Turkeys)를 대상으로 수차례 야외 혈청모니터링을 실시하였으나 지금까지 인플루엔자 바이러스의 자연감염이 입증된 바가 없으며, 현재 전 세계적으로 집단 사육되고 있는 개량종 닭의 원조격인 적색야조(Red Jungle Fowl)와 꿩과 같은 꿩목에 속하는 순계류 또한 인플루엔자 바이러스의 자연감염과는 무관한 것으로 보고되고 있다(Davidson et al., 1988; Hopkins et al., 1990). 현재 철 따라 이동하는 야생오리를 포함하는 각종 물새류들은 A형 인플루엔자 바이러스의 야생 reservoir인 동시에 전 세계적으로 대규모 집단 사육되고 있는 닭, 칠면조, 오리 등의 가금류에서 문제시되고 있는 조류 인플루엔자(Avian Influenza: AI)의 1차적인 발생요인으로 지목받고 있다(Suss et al., 1994; Webster et al., 1992).

조류 인플루엔자는 주로 닭과 칠면조에 감염 시에 심한

<sup>†</sup> To whom correspondence should be addressed : songcs@konkuk.ac.kr

산란 저하, 높은 폐사율과 같은 많은 경제적 피해를 유발시킬 수 있으나, 오리와 야생 물새류는 자연숙주인 관계로 대부분 감염되더라도 가벼운 산란 저하 이외의 임상증상은 잘 나타나지 않는 특징이 있다. 이러한 차이점은 자연숙주인 야생조류 유래 바이러스와 비정상숙주인 닭, 칠면조, 포유동물 유래 바이러스의 유전자 염기서열 비교 시에도 관찰된다. 즉, 닭, 칠면조, 포유동물 유래 바이러스에서 관찰되는 높은 빈도의 유전자 변이는 비정상숙주에서 바이러스가 증식되기 위한 일종의 적응과정에서 비롯된다고 추정된다. 결국 이러한 조류 인플루엔자 바이러스(Avian Influenza Virus: AIV) 유전자의 변이는 자연환경에서 닭이나 칠면조에 감염 시 다양한 병원성 변화로 표출된다(Webster et al., 1992). 따라서 현재 AIV는 병원성에 따라 닭에 감염 시 가벼운 호흡기 증상을 유발하는 비병원성 조류 인플루엔자, 1~30% 내외의 폐사와 산란 저하를 유발하는 저병원성 조류 인플루엔자 그리고 95% 이상의 높은 치사성을 보이는 고병원성 조류 인플루엔자 등 크게 3가지 병형으로 구분하고 있다(Alexander 2000; Capua and Marangon 2003). 이중 고병원성 조류 인플루엔자(Highly Pathogenic Avian Influenza : HPAI)는 국제수역사무국(OIE)에서 A 등급으로, 그리고 국내에서는 제1종 가축전염병으로 분류하고 있다. 고병원성 조류 인플루엔자는 발생시 해당국 방역기관 및 OIE 보고를 의무화 하고 있으며, 발생국은 해외로 닭, 오리 등 양계산물을 수출할 수 없게 된다(Capua et al., 2003; Capua and Marangon, 2003). 또한 조류 인플루엔자 바이러스는 혈청형이 매우 다양한 것이 특징이며, 최대 135종까지 분류가 가능하다. 혈청형은 바이러스 표면의 두 가지 단백질(Hemagglutinin, Neuraminidase)의 종류에 따라 구분되며, H 혈청형 15종과 N 혈청형 9종으로 구분되고 H5N1, H9N2 등의 방식으로 표기된다. 닭과 칠면조에서 치사율이 매우 높은 고병원성 조류 인플루엔자는 현재까지 H5와 H7 혈청형에 의해서만 발생이 확인되고 있다.

국내의 경우 혈청형 H9N2 저병원성 조류 인플루엔자와 혈청형 H5N1 고병원성 조류 인플루엔자가 각각 1996년도와 2003년도에 발생되어 문제시되고 있다. 저병원성 조류 인플루엔자는 1996년도 3월 국내 경기도 화성군 육용 종계 농장에서 최초로 발생하였으며, 그 이후 현재까지 산란계와 종계에서 심한 산란 저하를 동반하는 폐사 유발로 심각한 경제적인 피해를 유발하고 있다(Lee et al., 2000). 중동지역을 비롯한 아시아 여러 지역에서도 저병원성 조류 인플루엔자 감염으로 인한 산란 저하와 폐사의 피해가 날로 커져가고 있어 파키스탄 등 일부 국가에서는 피해 예방을 위하여 저병원성 조류 인플루엔자 바이러스를 이용한 사독 오일 백신을

사용하고 있는 실정이다. 저병원성 조류 인플루엔자 발생은 OIE 보고의무와 국가간 축산물 교역의 장해요인으로 작용하지는 않더라도 양계집단 사육지역에 발생할 경우 심각한 산란 저하 피해와 함께는 30~40%에 육박하는 높은 폐사 피해를 유발하기 때문에 문제의 심각성이 더해가고 있어 현재 우리나라에서도 피해 예방을 위한 백신사용에 대한 요구가 고조되고 있는 실정이다.

고병원성 조류 인플루엔자는 2003년 12월 충북 음성군 육용 종계 농장에서 국내 최초로 발생이 확인되었다. 분리된 바이러스는 감염된 닭을 90% 이상 폐사시키는 고병원성으로 밝혀졌으며, 바이러스의 혈청형을 조사한 결과 H5N1으로 확인되었다. 국내 최초 고병원성 조류 인플루엔자 발생이 1959년도 이후 전 세계적으로 볼 때 23번째 발생이다. 국내에서 확인된 조류 인플루엔자 바이러스의 혈청형이 H5N1으로 확인됨에 따라 국내에서도 이 바이러스가 인체에 전염될 가능성에 대한 논란이 있었다. 1997년도에 홍콩에서 세계 최초로 조류 유래 혈청형 H5N1 고병원성 조류 인플루엔자 바이러스가 사람에게 감염되어 6명이 사망한 사례가 있었고, 2004년 1월 초부터는 베트남과 태국에서 조류 인플루엔자로 지금까지 16명 이상 사망한 것으로 밝혀졌기 때문이다. 포유류에 대한 병원성 시험과 분리 바이러스에 대한 유전자 염기서열 분석을 실시한 결과 국내 분리 H5N1 고병원성 조류 인플루엔자 바이러스는 베트남에서 사람을 사망하게 한 바이러스와는 병리학적으로나 계통발생학적으로나 많은 차이점이 있고, 베트남 유래 바이러스와는 달리 항바이러스 약제에 대한 감수성이 높은 바이러스로 조사되어 인체 감염과는 무관한 것으로 최종 판명되었다. 또한 역학조사 과정에서 국내에서 발생한 고병원성 조류 인플루엔자는 천안 소재 종오리 농장에서 오리를 통하여 충북 음성지역과 전북 나주 그리고 경북 경주 등지로 전파된 것으로 확인되었으나, 다행히도 전국 39개 종오리 농장을 대상으로 실시한 혈청검사와 바이러스 분리검사 결과 충북 진천 소재 종오리 농장 1 개소에서만 감염이 확인됨으로서 고병원성 조류 인플루엔자의 국내 발생은 초기 발병단계에서 방역당국에 확인된 것으로 추정되었다. 2004년 1월에서 3월 사이 충남 천안, 경남 양산 그리고 경기 양주 지역의 양계농장에서 국지적인 추가 발생이 확인되었지만 현재까지 더 이상의 추가 발생이 없을 점을 감안해 보면 현시점에서의 질병 종식 가능성에 무게가 실리고 있다. 경기 양주 지역의 발생을 끝으로 국내 고병원성 조류 인플루엔자가 조기 종식된다면 그것은 2003년 12월 10일 국내 최초로 고병원성 조류 인플루엔자 발생 시점부터 정부가 신속하고도 일관된 강제 살처분과 보상 지급 정책을

수행한 결과로 해석할 수 있다. 또한 동남아 국가나 중국과는 달리 국제기구의 인정을 받을 정도로 국내 조류 인플루엔자 진단기술은 이미 국제수준에 도달해 있었고, 방역당국에 대한 중앙정부의 집중적인 재정적 지원이 있었기에 가능한 일이었다고 평가된다. 그러나 급변 고병원성 조류 인플루엔자 발생의 원인 중의 하나로 추정하고 있는 겨울철 대규모 철새의 이동이 계속되고 있고, 우리나라가 고병원성 조류 인플루엔자의 발생이 빈번한 홍콩과 중국의 인접국인 점 그리고 이들 국가와 교류가 빈번한 아시아 국가간 대규모 인적, 물적 교류의 확대 등 고병원성 인플루엔자의 재발뿐만 아니라 인체감염이 가능한 변이 바이러스의 국내 유입도 배제할 수 없는 상황이라 할 수 있다. 또한 저병원성 조류 인플루엔자라 할지라도 혈청형 H9N2 저병원성 조류 인플루엔자는 1996년 이후 지속적으로 국내 양계업계에 큰 경제적 피해를 유발하고 있으며, 또한 고병원성 바이러스로 변이의 가능성이 높아 최근 OIE 보고의 의무화가 제기되고 있는 혈청형 H5 또는 H7에 속하는 저병원성 조류 인플루엔자의 국내 양계산업으로의 유입 가능성도 배제할 수 없기 때문에 고병원성 및 저병원성 조류 인플루엔자에 대한 종합 방제전략 수립이 그 어느 때보다도 절실하다 할 수 있다. 따라서 미래의 조류 인플루엔자 방제전략은 조기진단, 첨단 분자생물학적 기법을 이용한 바이러스 동정, 과학적이고 체계적인 국가 차단방역 시스템 도입, 효율이 높은 선택적 살처분 정책수립, 그리고 감염을 최소화 할 수 있는 백신사용 등을 모두 조화롭게 포함한 내용이어야 할 것이다.

본지에서는 혈청형 H5 및 H7에 속하는 저병원성 조류 인플루엔자뿐만 아니라 인체에 감염 가능한 고병원성 조류 인플루엔자 등 전 세계가 우려하고 있는 조류독감이 국내에 유입될 수도 있다는 전제하에서 현재 실시되고 있는 전 세계 각국의 조류독감에 대한 방역정책과 기존 상용화 백신의 실효성에 대하여 재조명하고자 한다. 또한 미래 선택적 살처분 정책수립에 필요한 신 개념의 백신 개발 전망에 대해서도 아울러 논의하고자 한다.

## 고병원성 조류 인플루엔자 방제전략

### 1. 고병원성 조류 인플루엔자 발생상황 및 방역정책

고병원성 조류 인플루엔자는 1980년도 이후 미국(1983년), 호주(1985, 1992, 1994, 1997년), 멕시코(1994년), 파키스탄(1994, 2004년), 홍콩(1997, 2001년), 이탈리아(1997, 1999년), 네덜란드(2003년), 벨기에(2003년), 독일(2003년), 캐나

다(2004년) 등 전 세계적으로 발생이 확인되고 있다. 특히 2003년 12월 한국을 시작으로 2004년 베트남, 일본, 태국, 캄보디아, 홍콩, 라오스, 인도네시아, 중국 등 동남아시아와 극동아시아 전 지역에서 거의 동시 다발적으로 혈청형 H5N1 고병원성 조류 인플루엔자가 발생되었으며, 베트남에서만 16명 이상의 사람이 감염, 사망하여 전 세계에서 우려의 목소리가 높아지고 있는 실정이다. 고병원성 조류 인플루엔자는 1959년 이후 현재까지 총 34건 발생되었으며, 이중 53%에 해당하는 18건은 1959년부터 1999년까지 약 40년 동안 발생된 반면, 47%에 해당하는 16건은 2001년부터 2004년까지 불과 4년 사이에 발생되었다. 최근 고병원성 조류 인플루엔자의 발생빈도가 과거에 비하여 10배 가량 증가된 셈이며, 특히 2001년도부터는 전 세계적으로 매년 발생하는 양상을 취하고 있어 고병원성 조류 인플루엔자를 효과적으로 방제할 수 있는 보다 새로운 개념의 방제전략이 요구되고 있다.

현재 고병원성 조류 인플루엔자는 전통적으로 강제 살처분과 보상비 지급 정책으로 일관해 오고 있다. 이러한 살처분 시스템은 신속한 진단, 발생지역과 감염의심지역 설정 및 이동제한, 감염되었거나 감염이 의심되는 모든 가금류에 대한 예방적 살처분과 매몰의 수순을 밟게 된다. 이러한 예방적 살처분 시스템은 1983년 미국 펜실베이니아주에서 혈청형 H5N2 고병원성 조류 인플루엔자 발생시 전격적으로 적용되었으며, 이것은 1970년 미국 캘리포니아 주에서 발생한 뉴캐슬병 감염계에 대한 살처분 시 연계된 경험을 토대로 한 것으로 볼 수 있다. 예방적 살처분 시스템은 1985, 1992, 1994, 1997년도에 호주에서 발생한 고병원성 조류 인플루엔자 발생사례에서와 같이 발생지역이 외부지역과 지리적으로 격리되어 있을 경우에는 매우 효과적인 것으로 평가되고 있다. 또한 우리나라의 경우에도 2003년 12월 충북 음성지역에서 혈청형 H5N1 고병원성 조류 인플루엔자가 최초 발생한 이후 총 19번의 고병원성 조류 인플루엔자가 전국적으로 발생되었음에도 불구하고 더 이상 발생이 이어지고 있지 않아 정부에서 지속적으로 실시한 강제 예방적 살처분과 보상비 지급 정책이 국내의 경우에도 매우 효과적이었다고 평가되고 있다.

### 2. 강제 살처분 정책의 문제점

현재 우리나라를 포함하여 전 세계적으로 대부분의 국가들은 고병원성 조류 인플루엔자 발생시 발생국으로부터 양계산물의 수입을 엄격히 제한하고, 감염되었거나 감염이 의심되는 가금류는 질병 전파를 예방할 목적으로 모두 강제 살처분하고 보상비를 지급하는 정책을 펴고 있다. 대부분의

국가들이 수입제한 조치를 채택하는 이유는 고병원성 조류 인플루엔자 발생시 95%에 이르는 높은 폐사율과 심각한 산란 저하를 유발하여 막대한 경제적 피해를 입히게 되며, 국가간 축산물 교역에 장애요인이 되는 등 본 질병이 지닌 위험성 때문이다. 또한 강제적인 예방적 살처분 정책을 선택하는 이유는 조류 인플루엔자 바이러스 특성상 혈청형이 다양하고 변이가 쉬워 효과적인 생바이러스 백신개발이 어려울 뿐만 아니라 사독백신접종 시 야외 감염과 감별이 곤란하고 백신접종계는 감염 시 증상을 보이지 않는 보균계로 남게 되어 질병방멸정책 수행에 많은 어려움을 줄 수 있다는 정책적 판단 때문이다. 그러나 닭 사육밀도가 아주 높은 양계집단 사육지역에서 고병원성 조류 인플루엔자가 발생하였을 경우에는 발생지역에 대한 차단방역과 신속한 살처분 및 매몰 작업이 인력동원과 매몰지 부족 및 환경오염 등의 문제로 인하여 살처분 정책의 이행이 매우 어렵게 될 가능성도 배제할 수 없게 된다. 또한 과거 예방적 살처분 정책에 따른 고병원성 조류 인플루엔자의 발생이 국가 경제에 미치는 피해의 규모는 시사하는 바가 크다. 1983년 미국에서 고병원성 조류 인플루엔자(H5N2) 발생시 예방적 살처분 보상비 등 약 4억 9백만 달러(5,300억원)의 경제적 손실이 발생하였으며, 1999년 이탈리아에서는 고병원성 조류 인플루엔자(H7N1)가 발생하여 1,300만수의 닭이 폐사되어 매몰하였다. 2003년 네덜란드에서는 고병원성 조류 인플루엔자(H7N7) 발생으로 네덜란드 내 5,000만수 중 절반인 2,500만수를 폐사 및 예방적 살처분을 하여 막대한 경제적 손실을 입었다. 국내의 경우에도 2003~2004년에 고병원성 조류 인플루엔자(H5N1) 발생으로 약 5백만 수의 닭과 오리에 대한 예방적 살처분 보상비로 1,500억원 이상의 경제적 손실이 발생되었다. 2001년도부터는 전 세계적으로 고병원성 조류 인플루엔자 매년 발생되고 있으며, 닭 사육밀도가 아주 높은 양계집단 사육지역에서의 발생도 우려되고 있어 국가 경제적 피해를 최소화 할 수 있는 조류독감 방제전략 수립이 시급한 실정이다.

### 3. 조류 인플루엔자 바이러스의 인체감염 사례

조류에서 주로 문제시되고 있는 조류 인플루엔자 바이러스 중 일부 혈청형은 사람에게 감염되어 독감증세를 보이다가 사망을 유발하기도 한다. 1996년 영국에서 1명이 혈청형 H7N7 고병원성 조류 인플루엔자에 감염된 사실이 최초로 확인되었으며, 1997년 홍콩에서는 18명이 혈청형 H5N1 고병원성 조류 인플루엔자에 감염되어 6명이 사망함으로써 조류 유래 조류 인플루엔자 바이러스가 인체에 감염될 뿐만

아니라 사람을 사망케 할 수도 있음이 최초로 확인되었다 (Suarez et al., 1998). 또한 1999년 홍콩에서 어린이 2명이 혈청형 H9N2 저병원성 조류 인플루엔자에 감염된 사실이 확인되면서 고병원성 조류 인플루엔자 바이러스 이외에 저병원성 조류 인플루엔자 바이러스의 인체 감염의 가능성이 확인되었고, 2003년도에는 네덜란드에서 수의사 1명이 혈청형 N7N7 고병원성 조류 인플루엔자 바이러스에 감염되어 사망하였다. 최근 2004년 1월부터는 베트남과 태국에서 H5N1 고병원성 조류 인플루엔자 바이러스에 감염되어 16명 이상의 사람들이 감염되어 사망하여 현재까지 “홍콩조류독감”이라 불리고 있는 혈청형 H5N1을 포함하여 H7N7, 그리고 H9N2 등 총 3종의 조류 유래 조류 인플루엔자 바이러스 중 일부의 변종 바이러스들이 인체에 감염될 가능성이 있는 것으로 추정되고 있다. 따라서 현재 이들 3종의 혈청형에서 유래된 변종 바이러스에 대한 연구가 전 세계적으로 진행되고 있는 실정이다.

홍콩은 1997년 이후 거의 매년 혈청형 H5N1 고병원성 조류 인플루엔자가 발생하고 있는 실정이며, 이는 홍콩과 마주하고 있는 중국 남부 광둥성에서의 지속적인 고병원성 조류 인플루엔자의 발생설과 깊은 관련성이 있다고 추정할 수 있다. 중국정부는 1997년 이후 2004년 초까지 혈청형 H5N1 등 고병원성 조류 인플루엔자 발생 사실을 부인해 왔지만, 2004년 2월 중국 내 H5N1 고병원성 조류 인플루엔자의 발생을 OIE에 공식보고하면서 중국 내 H5N1 고병원성 조류 인플루엔자의 전국 확산설이 현실임이 확인되었다. 따라서 2003년도 12월 국내에서 최초로 발생된 혈청형 H5N1 고병원성 조류 인플루엔자가 현시점에서 종식된다 하더라도 중국에서 날아오는 철새, 중국과 인접해 있는 지리적 조건, 현재 중국과의 인적, 물적 교류량 등을 감안해 본다면, 향후 고병원성 조류 인플루엔자의 재 발생을 언제까지나 배제할 수 없는 상황이며, 또한 만에 하나라도 인체에 감염 가능한 조류독감 바이러스가 국내에 유입될 가능성에 대비하여 과학적이고 체계적인 조류독감 방제기술 개발과 방역시스템 구축이 요구되고 있다.

## 저병원성 조류 인플루엔자 방제전략

혈청형 H5 및 H7에 속하는 저병원성 조류 인플루엔자는 과거 1983년 미국(H5N2), 1993년 멕시코(H5N2), 1999년 이탈리아(H7N1), 그리고 2004년 캐나다(H7N2)에서 처음에는 저병원성으로 발생되어 확산되다가 대부분 6개월 이내에 고

병원성으로 병원성이 증강되는 사례가 전 세계적으로 이어지고 있다. 저병원성 조류 인플루엔자는 닭에 감염시에도 특이한 임상증상을 보이지 않아 쉽게 눈에 띄지 않기 때문에 일반적으로 감염범위가 쉽게 넓어지게 된다. 또한 저병원성 조류 인플루엔자는 집단 사육되는 가금류에 감염되더라도 대부분의 국가에서 강제 살처분과 보상비 지급 등의 강력한 방역정책을 사용하지 않기 때문에 질병의 확산이 더욱 용이해지게 된다. 이와 같이 질병이 지역적으로 넓게 확산된 상태에서 저병원성 조류 인플루엔자 바이러스가 고병원성으로 변할 경우에는 조기 차단방역이 매우 곤란해지게 되며, 이러한 경우에는 대부분 강제 살처분 정책을 포기하게 되고, 그 대안으로서 질병의 확산 방지를 위하여 백신을 사용하게 된다(Halvorson, 2002). 1995년 멕시코(H5N2)와 1999년 이탈리아(H7N1)가 저병원성 조류 인플루엔자 바이러스의 변이로 고병원성 조류 인플루엔자가 전국으로 확산되어 백신을 사용한 대표적인 사례라고 할 수 있다(Capua et al., 2003; Capua and Marangon, 2003).

혈청형 H5 및 H7 저병원성 조류 인플루엔자 이외에 혈청형 H6 저병원성 조류 인플루엔자는 현재 미국과 독일 등지에서 발생이 이어지고 있으며, 혈청형 H9N2 저병원성 조류 인플루엔자는 현재 우리나라와 중국을 포함한 동남아시아 지역과, 파키스탄과 이란 등지의 중동지역에서 닭, 칠면조 등 가금류에 감염이 되어 산란 저하, 폐사 유발 등의 심각한 경제적 피해를 유발하고 있다(Halvorson, 2002; Lee et al., 2000). 특히 우리나라에서도 문제시되고 있는 혈청형 H9N2 저병원성 조류 인플루엔자 바이러스는 SPF 닭에 접종시 임상증상이나 폐사를 거의 유발하지 않지만, 겨울철 야외농장에서 사육하는 산란계와 종계에 감염시에는 심하면 산란정지와 함께 30~40% 정도의 폐사유발 등의 경제적 피해를 야기하고 있어 피해 최소화를 위한 백신의 사용이 논의되고 있으며, 야외농장에서 저병원성 조류 인플루엔자 바이러스가 병원성이 증강되는 요인을 확인하여 저병원성 조류 인플루엔자 감염피해를 최소화 할 수 있는 방역기술 개발연구가 현재 진행 중이다.

## 기존의 상용화 백신, 치료제 그리고 그 적용사례

조류 인플루엔자 예방백신 중 생바이러스 백신은 변이가 쉽게 되는 바이러스의 특성상 개발이 거의 불가능한 실정이며, 현재까지 개발된 백신은 크게 사독백신과 유전자재조합

백신으로 구분할 수 있다. 지금까지 개발된 상용화 백신은 고병원성 조류 인플루엔자 감염시 바이러스의 분변 내 배출을 억제시켜 줄 수 있기 때문에 이의 사용을 과학적이고 체계적인 선택적 살처분 정책과 병행할 경우 살처분 정책 수행 시 수반되는 강제살처분 보상비를 비롯하여 양계산물 유통시장 붕괴로 이어지는 물가상승으로 인한 소비자들의 경제적 손실 등 제반 경비를 획기적으로 절감할 수 있을 것으로 추정하고 있다. 1999년도 이탈리아 그리고 2003년 홍콩에서는 고병원성 조류 인플루엔자 발생이 장기화되고 전국으로 확산되면서 조류 인플루엔자 예방백신을 선택적 살처분 정책과 병행하여 고병원성 조류 인플루엔자 퇴치의 수단으로 이용하였으며, 현재 이탈리아와 홍콩에서는 조류 인플루엔자 예방백신의 사용이 고병원성 조류 인플루엔자를 방제하는데 효과적이었다는 긍정적인 평가를 받고 있다(Capua et al., 2003; Capua and Marangon, 2003; Swayne et al., 1999). 이탈리아(H7N1)와 홍콩(H5N1)에서 긍정적인 평가를 받은 백신은 모두 사독백신으로 H 혈청형은 동일하나 N 혈청형이 다른 이중 혈청형의 바이러스(H7N3, H5N2)로 사독백신을 제조하여 항체검사 시 야외 감염과의 구별을 시도한 경우이다. 그러나 이 사독백신은 기존 A형 조류 인플루엔자 표준 진단법인 AGP(Agar Gel Precipitation: 한천겔침강법) 검사법으로는 백신항체와 야외감염항체의 구분이 불가능하고 N 혈청형을 감별하는 형광항체법은 대규모의 항체 모니터링 검사에 적합하지 않다는 점이 가장 큰 단점으로 지적되고 있다. 또한 사독백신은 고병원성 조류 인플루엔자 감염 시 분변으로 배출되는 바이러스의 양을 줄여줄 수는 있지만 완벽하게 질병의 확산을 막지는 못하는 것으로 평가되고 있다(Capua et al., 2003; Capua and Marangon, 2003; Swayne et al., 1999).

멕시코의 경우, 1993년도 후반 혈청형 H5N2 저병원성 조류 인플루엔자 발생시 전국으로 확산된 바이러스가 고병원성으로 병원성이 증강되어 결국 살처분 정책을 포기하고, 처음에는 자국 내에서 분리된 바이러스를 이용하여 자가 사독 오일백신을 생산하여 사용하다가, 백신접종계와 야외감염계의 구분을 위하여 침단 유전자 재조합 백신접종으로 전환하여 현재까지 사용하고 있다. 멕시코에서의 현재 고병원성 조류 인플루엔자의 추가발생 보고는 없으나 공식적인 질병종식선언을 못하고 있는 실정이다. 멕시코의 경우 6억 수(birds) 분 이상의 대규모의 백신투여에도 불구하고 질병의 종식이 어려운 이유는 초기 저병원성 조류 인플루엔자 유입으로 인한 전국적 질병 확산도 1차적인 요인이 되겠지만, 그보다는 체계적인 국가 차단방역 시스템의 부재와 기존 상용화 백신

이 산란 저하나 폐사는 막아 주지만 감염 자체는 막을 수 없다는 두 가지 커다란 기본적인 요소가 더 중요하게 작용했다고 할 수 있다. 방역체계가 정립되어 있지 못할 경우 백신 접종이 능사가 아니라는 큰 교훈을 남긴 사례라 할 수 있다.

멕시코에서 지금까지 사용되고 있는 백신은 계두 바이러스(fowl pox virus)에 고병원성 조류 인플루엔자 바이러스의 Hemagglutinin 유전자를 삽입하여 백신접종 시 계두와 고병원성 조류 인플루엔자를 동시에 효과적으로 예방할 수 있는 첨단 유전자 재조합 바이러스 백신이나, 또 한편으로는 우리나라를 포함하여 계두 백신을 사용하는 국가에서는 기존의 계두백신 접종으로 유도된 항체의 간섭현상으로 인하여 바이러스 백신의 효과가 반감되는 단점도 있는 것으로 평가되고 있다(Beard et al., 1991; Webster et al., 1996; Swayne et al., 1997; Swayne et al., 2000). 그 외 전염성 후두 기관염(Infectious Laryngotracheitis Virus: ILT)에 고병원성 조류 인플루엔자 바이러스의 Hemagglutinin 유전자를 삽입하여 유전자 재조합 바이러스 백신이 개발되어 있으나 이것 역시 우리나라를 포함하여 ILT 백신을 사용하는 국가에서는 효과가 반감되며, 사용가능 대상이 닭에만 국한된다는 단점이 있는 것으로 평가되고 있다(Luschow et al., 2001). 또한 최근 사람 독감 치료제로 개발된 아만타딘과 타미플루 같은 항바이러스제제의 사용도 고병원성 조류 인플루엔자 확산 방지를 목적으로 시험 중이나 감염시 분변으로 바이러스의 배출을 막지 못하며, 이 약제에 내성을 보이는 변이 바이러스의 출현도 인플루엔자 바이러스의 특성상 문제점으로 지적되고 있는 실정이다 (Nicholson et al., 2003).

## 앞으로의 전망

미래 조류독감 방제의 성패는 질병의 조기 색출과 닭 사육밀도가 아주 높은 양계집단 사육지역에서 질병발생 시 질병의 확산을 어떻게 효율적으로 막을 것이냐 하는 문제에 달려 있다고 할 수 있다. 따라서 조류 인플루엔자 예방백신을 유사시 선택적 살처분 정책을 용이하게 수행할 수 있도록 기존 예방백신들이 안고 있는 문제점들을 짚어 목표를 설정하여 하나하나 보완해 나아 가야 한다. 그러기 위해서는 기존의 백신보다 효율적이며 진단에 걸림돌이 되지 않는 신개념의 백신개발 연구노력이 요구된다. 즉, 조류 인플루엔자는 닭, 칠면조, 오리, 야생조류, 애완조류 등 감염될 수 있는 숙주의 종류가 매우 다양하기 때문에 새롭게 개발될 백신은 가급적 다양한 조류에 적용이 가능하여야 한다. 또한 백신접

종 후 감염시 산란저하와 폐사 예방은 물론 바이러스의 체외 배출을 기존 백신보다 획기적으로 줄일 수 있어야 한다. 그리고 백신항체와 야외감염항체의 감별이 용이하여야 하며, 대규모 항체 모니터링이 가능하도록 가급적 기존의 AGP 검사법을 이용할 수 있거나 AGP 검사법 같이 모든 조류에 적용 가능한 간편한 진단법이 병행 개발되어야 한다. 또한 조류 인플루엔자는 혈청형이 다양하기 때문에 단기간 내에 새로운 백신을 개발·생산할 수 있는 체계의 확립이 무엇보다 중요하다 할 수 있다.

약독주나 Reverse Genetics 기술을 이용한 생바이러스 백신은 접종이 용이하고 효능이 우수할 것으로 예상되나 인플루엔자 바이러스의 특성상 강독으로 back mutation의 변화 가능성이 높아 시도하기에는 너무 위험성이 높다 할 수 있다. 그러나 이탈리아, 홍콩 등 일부 고병원성 조류 인플루엔자 발생국에서 사용하여 예방효과를 보고 있는 것으로 알려져 있는 사독백신이나 안전성을 고려한 subunit 백신의 경우에는 개발, 보완의 가능성이 매우 크다 할 수 있다. 조류 인플루엔자 바이러스에 대한 중화능이 있는 H(Hemagglutinin) 항원 유전자를 클로닝하고, 이를 발현하여 subunit 백신으로 사용한다면 기존의 조류 인플루엔자 표준 진단법인 AGP 검사법을 사용하여도 백신유도 항체와 야외감염에 의한 항체를 쉽게 감별할 수 있기 때문에 효율적인 선택적 살처분 정책의 수행이 가능하게 된다.

그러나 subunit 백신은 항체 및 세포면역능 유발이 약한 단점이 있다. 이러한 점을 보완하기 위하여 전 세계적으로 수많은 연구가 진행되고 있는데 그 중에서도 괄목할만한 연구는 DNA 자체를 백신으로 사용하는 방법의 고안과 항체생성능을 높이기 위하여 백신에 세균의 반복된 CpG motif나 사이토카인을 추가함으로써 백신의 효능을 배가시키는 연구도 진행되고 있다 (Suarez and Schultz-Cherry, 2000). 그리고 최근 helper T cell epitope(Th)를 백신에 추가하여 2~3배 이상 항체를 증가시키는 연구도 진행 중이다. 이에 대한 이론적 배경은 어느 바이러스에나 존재하는 Th epitope를 함유하고 있는 바이러스를 1차적으로 감염시키고 Th epitope가 포함된 어떤 단백질이 fusion 형태로 동일 동물에 추가 접종되면 이미 생성된 helper T cell이 급격히 증가하여 항체 생성을 증대시킨다는 것이다. 조류에서의 응용은 아직 보고된 바가 없지만 이전의 성공적인 실험결과를 보아 닭에서도 효과적일 것으로 판단된다. 즉, 국내에서 사육되고 있는 닭들은 모두 부화장에서 1일령 때 뉴캐슬병 생바이러스 백신접종이 의무화되어 있으며 농장에서의 추가백신도 프로그램화되어 있어 뉴캐슬병 바이러스에 존재하는 helper T cell epitope를

클로닝하여 조류 인플루엔자의 H 단백질과 fusion하여 백신으로 사용한다면 기존에 보고된 바와 같이 항체 생성율을 2~3배 이상 증가시킬 수 있을 것으로 판단된다.

세포면역능 증가를 위하여 사이토카인을 백신에 함유시키는 기술, 항체 생성능 증대를 위하여 반복된 CpG motif 및 뉴클레오타이드 바이러스 helper T cell epitope를 추가한 백신은 기존의 상용화 백신이 안고 있는 문제점들을 상당부분 해소할 수 있을 것이다. 궁극적으로는 고병원성 조류 인플루엔자 확산과 재발에 대비하여 감염을 최소화 할 수 있는 면역기능 강화기술을 완성하고 이를 고병원성 조류 인플루엔자 마커백신에 도입하여 최종적으로 미래의 조류 인플루엔자 국가 방역정책 수행에 모델이 될 수 있는 합리적이고도 경제적인 조류독감 방제기술을 개발을 위하여 모두 힘을 모아야 한다고 본다.

## 고 찰

전 세계 양계산업이 고병원성 및 저병원성 조류 인플루엔자 감염의 위협 속에 노출되어 있음은 명백한 사실이다. 조류 인플루엔자 바이러스의 감염원이 야생조류, 철새, 애완조류, 전문 양계 및 오리농장 이외 지역에서 사용되고 있는 각종 가금류 등 매우 다양하기 때문이다(Slemons et al., 1974; Suarez and Schultz-Cherry, 2000). 또한 변이가 용이하다는 조류 인플루엔자 바이러스는 그 특성을 감안해 볼 때, 특히 사육밀도가 아주 높은 양계집단 사육지역에서는 저병원성 조류 인플루엔자 바이러스가 언제든지 고병원성 조류 인플루엔자 바이러스로 변이될 가능성이 있음을 염두에 두어야 하는 점들이 조류독감 방제연구의 중요성을 부각시키고 있다. 앞으로의 고병원성 및 저병원성 조류 인플루엔자의 방제노력은 최신 분자생물학적 기법을 이용한 바이러스의 신속한 진단법 개발, 과학적이고 체계적인 국가 차단방역 시스템 구축, 효율적인 선택적 살처분 정책수립, 그리고 감염을 최소화 할 수 있는 신 개념의 마커백신 개발 등 다각도로 추진되어야 할 것이다. 소비자와 생산자의 경제적 피해를 최소화하고, 미래 조류 인플루엔자 방역정책 수행에 모델이 될 수 있도록 합리적이고도 경제적인 방역기술의 개발이 요구되고 있다. 저병원성 조류 인플루엔자의 감염 시 병원성 증강요인을 밝히고, 고병원성 조류 인플루엔자에 대한 면역력을 극대화 시켜 바이러스의 확산을 최소화 할 수 있는 신 개념의 마커백신 개발은 조류 인플루엔자 방역을 위한 경제적 모델로서의 역할과 아울러 유사시 고병원성 인플루엔자의 인체 감

염에 대비한 사람독감백신 개발에 중요한 자료로서 그 활용 가치가 매우 높다고 할 수 있다.

## 인용문헌

- Alexander DJ 2000 A review of avian influenza in different bird species. *Vet Microbiol* 74:3-13.
- Beard CW, Schnitzlein WM, Tripathy DN 1991 Protection of chickens against highly pathogenic avian influenza virus (H5N2) by recombinant fowlpox viruses. *Avian Dis* 35: 356-359.
- Capua I, Marangon S 2003 The use of vaccination as an option for the control of avian influenza. *Avian Pathol* 32:335-343.
- Capua I, Terregino C, Cattoli G, Mutinelli F, Rodriguez JF 2003 Development of a DIVA-differentiating infected from vaccinated animals-strategy using a vaccine containing a heterologous neuraminidase for the control of avian influenza. *Avian Pathol* 32:47-55.
- Davidson WR, Yoder HW, Brugh M, Nettles VF 1988 Serological monitoring of eastern wild turkeys for antibodies to *Mycoplasma* spp. and avian influenza viruses. *J Wildl Dis* 24:348-351.
- Halvorson DA 2002 The control of mildly pathogenic avian influenza: a role for inactivated vaccine. *Avian Pathol* 31: 5-12.
- Hopkins BA, Skeeles JK, Houghten GE, Slagle D, Gardner K 1990 A survey of infectious diseases in wild turkeys (*Meleagris gallopavo silvestris*) from Arkansas. *J Wildl Dis* 26:468-471.
- Lee CW, Song CS, Lee YJ, Mo IP, Garcia M, Suarez DL, Kim SJ 2000 Sequence analysis of the hemagglutinin gene of H9N2 Korean avian influenza viruses and assessment of the pathogenic potential of one isolate MS96. *Avian Dis* 44: 527-535.
- Luschow D, Werner O, Mettenleiter TC, Fuchs W 2001 Protection of chickens from lethal avian influenza A virus infection by live-virus vaccination with infectious laryngotracheitis virus recombinants expressing the hemagglutinin (H5) gene. *Vaccine* 19:4249-4259.
- Nicholson KG, Wood JM, Zambon M 2003 Influenza. *Lancet* 362:1733-1745.

- Sharp GB, Kawaoka Y, Jones DA, Bean WJ, Pryor SP, Hinshaw V, Webster RG 1997 Coinfection of wild ducks by influenza A viruses: distribution patterns and biological significance. *J Virology* 71:6128-6135.
- Slemons RD, Johnson DC, Osborn JS, Hayes F 1974 Type-A influenza viruses isoalted from free-flying ducks in California. *Avian Dis* 18:119-124.
- Stallknecht DE, Shane SM, Zwank PJ, Senne DA, Kearney MT 1990 Avian influenza viruses from migratory and resident ducks of coastal Louisiana. *Avian Dis* 34:398-405.
- Suarez DL, Perdue ML, Cox N, Rowe T, Bender C, Huang J, Swane DE 1998 Comparison of highly virulent H5N1 influenza A viruses isolated from humans and chickens from Hong Kong. *J Virology* 72:6678-6688.
- Suarez DL, Schultz-Cherry S 2000 Immunology of avian influenza virus: a review. *Developmental & Comparative Immunology* 24:296-283.
- Suss J, Schafer J, Sinnecker H, Webster RG 1994 Influenza viruse subtypes in aquatic birds of eastern Germany. *Arch Virol* 135:101-114.
- Swayne DE, Beck JR, Mickle TR 1997 Efficacy of recombinant fowl poxvirus vaccine in protecting chickens against a highly pathogenic Mexican-origin H5N2 avian influenza virus. *Avian Dis* 41:910-922.
- Swayne DE, Beck JR, Garcia M, Stone HD 1999 Influence of vius strain and antigen mass on the efficacy of H5 avian influenza inactivated vaccines. *Avian Pathol* 28:245-255.
- Swayne DE, Beck JR, Kinney N 2000 Failure of a recombinant fowl poxvirus vaccine containing an avian influenza hemagglutinin gene to provide consistent protection against influenza in chickens preimmunized with a fowl pox vaccine. *Avian Dis* 44:132-137.
- Turek R, Tumova B, Mucha V, Stumpa A 1983 Type A influeza virus strains isolated from free living ducks in Czechoslovakia during 1978-1981. *Acta Virol Praha* 27: 523-527.
- Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y 1992 Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 56:152-179.
- Webster RG, Taylor J, Pearson J, Rivera E, Paoletti E 1996 Immunity to Mexican H5N2 avian influenza viruses induced by a fowl pox-H5 recombinant. *Avian Dis* 40:461-465.