



조류인플루엔자

강 춘 팀장 / 질병관리본부 인플루엔자바이러스팀

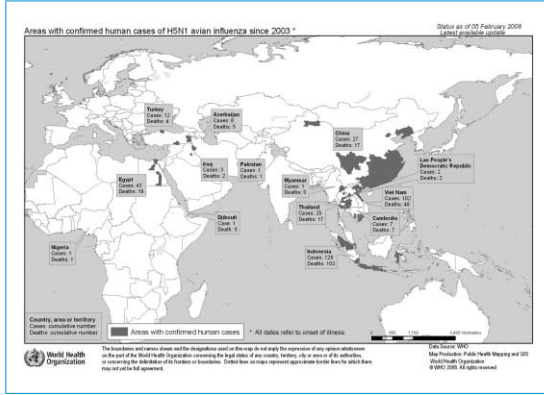


그림 1. 2003년 이후 H5N1 조류인플루엔자 인체감염 발생 지역 (2008. 2. 5)

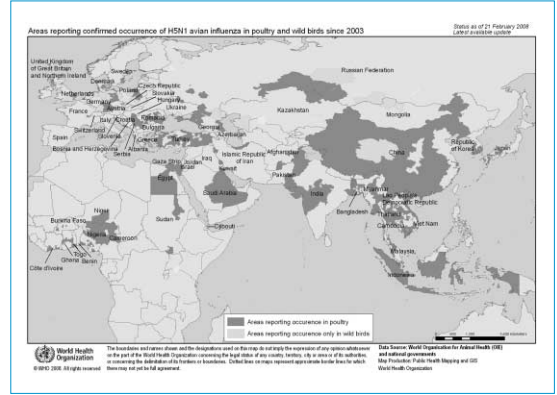


그림 2. 2003년 이후 가금류와 야생조류에서의 H5N1 조류 인플루엔자 발생지역 (2008. 2. 21, WHO)

인플루엔자 (Influenza)는 흔히 ‘독감’이라고 알려져 있는 인플루엔자바이러스 (Influenza virus)에 의해서 발병되는 급성 호흡기 질환으로 전염성이 매우 커서 매년 전 세계적으로 크고 작은 유행을 일으킨다.

인플루엔자의 대표적인 임상증상은 38~40℃의 갑작스런 고열이며, 두통, 근육통 및 피로감 등의 전신 증상과 인후통, 기침, 객담 및 비염 등의 호흡기 증상이다.

건강한 사람은 수 일간 증상을 보인 후 회복되지만 만성폐질환자, 심장질환자 및 면역저하자 등은 폐렴과 같은 합병증이 발생하여 사망할 수도 있다.

인플루엔자 바이러스는 A, B, C의 3가지 형 (type)이 존재하는데 A형은 변이가 크고 사람과 동물에게 감염하여 질병을 일으킬 뿐만 아니라 심각한 증상을 발생시킬 수 있으며 주요 항원인

Hemagglutinin (H)과 Neuraminidase (N)에 따라 다양한 아형이 존재한다.

B형 바이러스는 A형에 비하여 증상이 가볍고 주로 어린이에게 질병을 일으키는 경우가 많으며, C형 바이러스의 사람에 대한 병원성은 매우 낮은 것으로 알려져 있다.

사람뿐만 아니라 돼지, 말 등의 포유류 및 조류와 같은 다양한 숙주에 감염하여 질병을 일으키는 인플루엔자 A형 바이러스에는 16종류의 Hemagglutinin (H)혈청형과, 9종류의 N (Neuraminidase) 혈청형이 존재하여 144종의 조합이 가능하다.

이 중에서 조류는 모든 아형의 인플루엔자 바이러스의 자연계 숙주로 중요한 역할을 담당한다. 1997년 홍콩에서 처음으로 조류 인플루엔자바이러스 인체감염이 보고될 때까지 종간벽 (species barrier)을 넘어 조류 인플루엔자바이러스가 사람

에게 감염되는 것은 불가능한 것으로 생각되었다.

그러나 1997년 18명의 환자와 6명의 사망자가 발생하는 것을 확인한 이후 조류 인플루엔자바이러스의 인체감염에 대한 관심이 증가되었으나 가금류 시장 폐쇄 등의 조치에 의하여 추가적인 환자 발생은 복되지 않고 종식되었다.

그러나 2003년 12월 우리나라에서 처음 고병원성 조류 인플루엔자 (Highly Pathogenic Avian Influenza, HPAI) A/H5N1형 바이러스에 의한 조류 폐사를 보고한 이래 고병원성 조류 인플루엔자 A/H5N1의 발생은 가금류 및 야생조류를 포함하여 동남아시아지역에서 유럽 및 아프리카로 확산을 계속하여 2008년 2월 22일 현재까지 14개

국가에서 인체감염 사례가 확인되었다 (그림 1, 2) 본 글에서는 조류인플루엔자 최근 발생 동향 및 인체감염의 특징, 진단방법, 치료와 예방, 그리고 국내 발생 상황에 관하여 간략히 설명하고자 한다.

1. 최근 발생 동향 및 인체감염의 특징

고병원성 조류인플루엔자바이러스 (A/H5N1)에 의한 인체감염사례는 전 세계적으로 막대한 사회경제적 손실을 초래하고 있다. 세계보건기구 통계에 의하면 2008년 2월 22일 현재, 14개국에서 366명의 환자와 232명의 사망자가 확인되어 63.4%의 높은 치사율을 보이고 있다.

표 1. WHO에 보고된 조류인플루엔자 A/(H5N1) 인체감염 누적확진건수 (2008.2.22)

국 가	2003		2004		2005		2006		2007		2008		총 계	
	발생	사망	발생	사망	발생	사망	발생	사망	발생	사망	발생	사망	발생	사망
아제르바이잔	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	8	5
캄보디아	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	0	0	7	7
중 국	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	2	2	28	18
지부티	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
이집트	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	0	0	43	19
인도네시아	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	12	10	129	105
이라크	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	3	2
라오스	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2
미얀마	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
나이지리아	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
파키스탄	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
태 국	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	25	17
터 키	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	12	4
베트남	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	3	3	104	50
총 계	4	4	46	32	98	43	115	79	86	59	17	145	366	232

1) 인구역학적 특성

인체감염 발생 14개 국가 중 인도네시아와 베트남에서 가장 많은 감염자 및 사망자가 발생하였다. 대부분 (90%)이 어린이와 40세 이하 연령층으로, 이중 10~19세 연령대에서의 치사율이 가장 높은 것으로 나타났다.

반면, 50세 이상에서의 발병률이 낮은 원인에 대하여 발생 전 노출 등에 의한 면역획득 등 여러 요인이 제시되고 있으나 아직까지 정확한 원인은 밝혀진 바 없다.

2) 증상

조류인플루엔자로 인한 인체감염의 경우 무증상, 가벼운 호흡기 증상, 심한 폐렴, 다기관 부전 등의 증상을 보이는데 초기 증상도 발열, 두통, 전신쇠약, 근육통, 인후통, 기침, 콧물 그리고 일부에서는 결막염, 위장관 증상으로 다양하게 나타난다. 조류인플루엔자는 3단계 임상 양상을 보이는데 1단계는 무증상 또는 가벼운 호흡기 증상, 발열 등이고, 2단계에서는 심한 폐렴, 신장·간장 기능 이상 소견을 보이며 3단계에서는 급성 호흡부전 증, 다기관 부전소견을 보이며 사망하는 것으로 알려져 있다.

AI 감염자 대부분은 감염 후기에 심한 호흡기 질환을 보이는데, 간혹 2004년 베트남 남부지역 어린이에서처럼 호흡기 증상 발현 전에 설사 등 위장관 증상이 나타났다는 보고도 있다.

그러나 2005년 이후 폐렴증상 없이 열성상기도 증상이 보고되었으며, 장관계 질환은 빈번하지 않

은 것으로 나타났다.

증상 발현은 노출 후 보통 7일 이내 (2~5일)에 나타나며, 제한된 cluster내에서 사람간 감염이 일어날 경우에는 3~5일 이내에 증상이 나타나는 것으로 추정된다.

바이러스 형 (clade 1, 2 등)에 따른 사망률의 차이는 발병일이나 치료시기 등에 따라 달라질 수 있어 정확하게 파악하기 어려우나, 임상 양상은 신속한 진료와 치료에 따라 달라질 수 있다.

3) 감염경로

A/H5N1 바이러스에 의한 인체감염은 감염된 가축, 또는 감염 동물의 사체 등과의 직접적인 접촉에 의해 주로 발생하며, backyard·가축시장·투계장 등의 환경도 주요 감염원이 될 수 있다.

또한, 2005년 베트남에서와 같이 적절하게 요리되지 않은 오리 혈액 등의 섭취를 통해서도 발생할 수 있다.

4) Cluster내 발생을 통한 사람간 감염 가능성

역학적으로 연관성이 있는 2명~3명 이상에서의 감염 사례가 태국을 비롯한 10개국에서 보고된 바 있다.

2004년 태국의 모자간 감염 및 2006년 인도네시아에서의 하나의 cluster내에 총 8명이 감염된 예를 통해 볼 수 있듯이, 제한적이긴 하나 사람 간 감염을 배제할 수 없는 것으로 추정된다.

동일 cluster 내 감염자는 대부분이 가족 및 친척들로 확인됨에 따라 이의 원인으로 유전적인 감

수성 가능성이 제시되고 있으나 현재까지 정확한 원인은 파악되지 않고 있다.

5) 바이러스 특성

인플루엔자바이러스는 숙주 특이성을 갖기 때문에 A/H5N1형을 포함한 조류인플루엔자바이러스는 조류에 대한 특이적인 수용체 (α 2,3-linked sialic acid)에, 사람 인플루엔자바이러스는 사람에게 대한 특이 수용체 (α 2,6-linked sialic acid)에 만 결합한다.

그러나 수용체 (receptor) 관련 유전자 (hemagglutinin, HA)와 유전자 중합효소 관련 유전자 (polymerase binding protein, PB2) 의 변이 등으로 인하여 조류 인플루엔자바이러스가 사람의 상기도 내에도 감염될 수 있음이 보고된 바 있다.

그러나 조류 인플루엔자바이러스에 의한 인체 감염은 바이러스 유전자 변이뿐만 아니라 숙주 면역 체계 등을 포함한 다양한 요소에 따라 달라질 수 있음을 고려해야 한다.

A/H5N1형 바이러스의 전파는 주로 가축 및 가금 생산물의 이동경로와 관련되어 있으나 일부 바이러스 (예, clade 2. 2)는 철새와 같은 야생 조류에 의해 아프리카, 유럽으로 전파되는 것으로 추정되고 있다.

2. 조류인플루엔자의 국내발생

국내에서는 2003~2004년 및 2006~2007년에 고병원성 A/H5N1 조류인플루엔자바이러스가 발생하였으며, 이와 관련하여 유행 당시 발생농장

종사자, 가금류 살처분 작업 참가자 등의 고위험군을 대상으로 인체감염여부를 조사한 결과, 국내에서는 총 12명 ('03~'04년 9명, '06~'07년 3명)의 무증상 항체양성자가 발생하였음을 확인하였다.

무증상감염이란 바이러스에 노출된 이후 증상은 없었으나 항체가 생성된 경우로서, 환자나 보균자가 아니므로 전파의 위험도 없고 단순히 AI 바이러스에 노출되었음을 의미하며, 동일한 바이러스 (H5N1)에 대하여 면역을 갖게 되는 상태를 말한다. 이와 유사한 사례는 일본 ('04년 2월 A/H5N1 유행 및 '05년 6월 H5N2 유행을 통해 총 82명의 무증상감염자 확인) 등 다른 나라에서도 보고된 바 있다.

3. 조류인플루엔자의 진단

1) 인플루엔자의 진단

1930년대 초 처음으로 인플루엔자바이러스의 변이가 예측할 수 없는 방향으로 다양하게 발생하며 한 지역이나 국가에 한정되는 것이 아니라 전 세계적으로 유행한다는 사실로부터 전 세계적인 인플루엔자 감시의 필요성이 제기되었다.

그 결과 1952년 WHO Global Influenza Surveillance Network (GISN)이 구성되어 현재 4개의 WHO 협력센터 (WHO Collaboration Centers)와 94개 국가의 국립인플루엔자센터 (National Influenza Center, NIC) 122기관이 참여하고 있다.

각 NIC는 인플루엔자 유사환자의 검체를 유행관이나 MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) 세포

주에 집중하여 바이러스를 분리한 후 아형을 분석하고, 분석된 자료 및 검체를 협력센터로 송부한다.

WHO 협력센터에서는 NIC에 대한 교육과 기술 및 바이러스 표준주, 세포, 표준 항원 및 항혈청 등의 표준품 지원, 그리고 다양한 표준혈청을 이용한 심층적인 아형 분석 및 유전 분석을 통하여 NIC에서 분리된 분리주의 특성을 규명하고 전 세계 자료를 취합하여 백신주 선정의 근거자료로 활용하고 있다.

또한 이 전 세계 감시체계는 대유행 가능성이 있는 신종 인플루엔자 바이러스의 출현을 조기에 탐지하는 수단으로서도 그 의미를 가진다고 하겠다.

전 세계적인 감시체계 운영의 기반으로 인플루엔자 바이러스 진단은 WHO가 제시하고 있는 표준 실험법에 근거하여 수행되고 있으며 Gold standard로 사용되는 방법은 유정란이나 세포배양 결과 바이러스 배양액으로부터 바이러스를 검출하는 방법이다.

바이러스 배양액으로부터 혈구응집시험(hemagglutination test)이나 HA 항원 부위를 reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)에 의하여 증폭함으로써 바이러스의 존재를 확인한다.

또한 인플루엔자바이러스 아형별 특이 HA 유전자 부위를 대상으로 한 real-time RT-PCR이 개발되어 정량적 분석도 가능하게 되었으며, 일부 인플루엔자 바이러스의 모든 아형에 특이한 probe를 이용한 microarray법도 개발되고 있으나 보편적인 적용은 되고 있지 않다.

인플루엔자 감염이 의심되는 환자의 혈청을 이용한 진단의 경우는 항체에 의해 바이러스와 혈구의 응집이 억제되는 것을 확인하는 혈구응집억제시험(hemagglutination inhibition test)이 표준화된 방법이지만 실험용 표준항원을 확보하는 것이 어려워 민간 실험실이나 학교, 연구소 등에서 보편적으로 사용되고 있지는 않다.

특히 항체 검출에 의한 진단은 반드시 급성기와 회복기 혈청간의 항체가 4배 이상 상승이 요구되므로 실제 환자의 진단에 있어서의 효용성은 매우 낮아 백신후 면역도 상승을 확인하는 등 후향적 연구에 적용되고 있다.

이 외에 혈구응집억제시험이 불가능한 경우 인플루엔자에 대한 단클론항체를 이용한 면역형광 분석법에 의한 진단법도 일부 사용되고 있다.

그리고 세포배양에 의한 인플루엔자 바이러스 분리는 적어도 2주일 정도가 소요되는 것을 고려하여 검체 채취 즉시 진단이 가능한 신속항원 진단시약도 다양하게 개발되어 사용되고 있다.

2) 조류 인플루엔자 진단

가. 바이러스 분리 및 유전자 검출

조류 인플루엔자의 진단은 바이러스 분리 결과의 확인 및 유전자 검출 등에 의하여 먼저 사람 인플루엔자 감염을 진단하고 더불어 A/H5 감염을 추가적으로 확인하는 방법으로 수행된다.

즉 바이러스 배양 상층액에서 혈구 응집이 확인될 경우 인플루엔자 A/H5 특이 혈청에 의한 혈구 응집억제가 이루어지는 지 확인하거나, 인플루엔

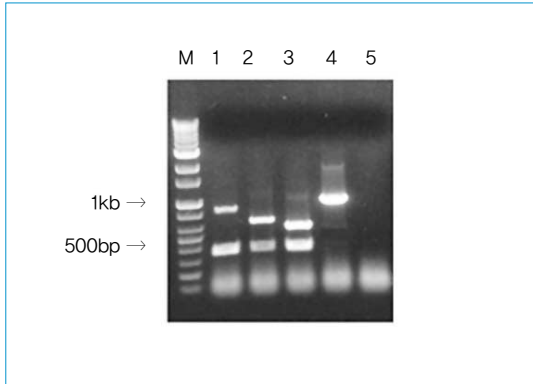


그림 3. 사람의 계절인플루엔자와 A/H5 조류인플루엔자의 진단을 위한 multiplex RT-PCR에 의한 전기영동 사진. lane 1: A/H1, HA (837 bp), M (358 bp), lane 2: A/H3, HA (658 bp), M (358 bp), lane 3: A/H5, HA (568 bp), M (358 bp), lane 4: B, NP (1,017 bp), lane 5: Negative control (Korea NIH, 2006)

자 A형 바이러스에 공통적인 M (matrix) 유전자를 검출한 후 A/H5형 특이 HA 유전자를 검출하여 진단한다.

그림 3의 경우는 인플루엔자 A/H1, H3, H5 및 B형을 진단할 수 있는 multiplex RT-PCR system으로 인플루엔자바이러스에 공통인 matrix gene의 존재를 358 base pair의 PCR product로 확인하고 함께 H5 특이 PCR product (568 bp)의 존재를 확인함으로써 조류 인플루엔자 A/H5 감염을 진단할 수 있다.

나. 항체 검사

일반적인 계절 인플루엔자바이러스 감염을 진단하기 위한 혈구응집억제시험은 조류 인플루엔자 인체감염의 경우 위음성으로 시험될 가능성이

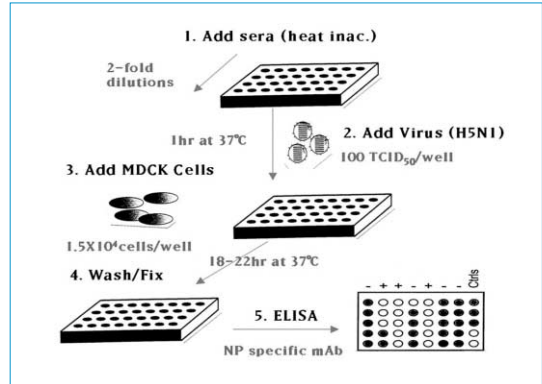


그림 4. 조류 인플루엔자 항체 검출을 위한 중화시험 모식도 (CDC, USA)

높아서 권장되지 않고 대신 중화시험에 의한 항체 검출방법을 이용하고 있다 (그림 4).

기존의 여러 중화시험이 바이러스의 증식여부를 세포병변효과에 의하여 확인하여야 하는 반면, 다량의 검체 처리를 위하여 인플루엔자바이러스 특이 NP (nucleoprotein) 단백질에 대한 단클론 항체를 이용한 효소면역분석법에 의해 결과를 분석할 경우 결과 판독에 소요되는 시간 및 수고를 줄일 수 있으며 흡광도로 결과를 수치화하여 분석이 용이한 장점이 있다.

의심 환자의 혈청 내에 조류 인플루엔자에 대한 항체의 존재를 확인하기 위해서는 감염성 있는 바이러스를 이용하여야 한다.

즉, 중화시험을 위한 바이러스의 증식 및 역가 측정, 혈청 중화 등 감염성 있는 고농도의 바이러스를 취급하여야 하므로 BSL3 실험실에서 모든 과정이 이루어져야 한다.

따라서 이 중화시험은 일반적인 모든 실험실에

서 쉽게 적용가능한 방법이 아니며, 다량의 검체를 처리하는데 상당한 시간이 소요되는 단점이 있다.

기존의 계절 인플루엔자바이러스의 분리를 위한 검체 취급, 바이러스 배양 및 혈청 시험이 BSL-2 실험실에서 수행된 반면, 조류 인플루엔자 분리 및 배양에 있어 무엇보다도 중요한 것은 실험자의 안전을 보장하고 실험실로부터 외부로의 전파를 예방하기 위하여 실험실 생물안전 수칙을 준수하며, 진단을 위한 검체 취급, 바이러스 접종 및 회수 등의 실험을 반드시 BSL-3 수준의 실험실에서 수행하여야 한다.

특히 재조합 바이러스 출현을 예방하기 위하여 사람과 돼지 혹은 조류의 임상 검체를 동일한 실험실에서 절대 취급하지 말도록 WHO는 권고하고 있다.

4. 치료 및 예방

현재까지 알려진 인플루엔자 치료제인 아만타딘, 리만타딘과 같은 M2 단백질억제제와 neuraminidase 억제제인 oseltamivir와 zanamivir가 조류인플루엔자바이러스에도 효과가 있음이 입증되었다.

그러나 베트남, 태국 및 인도네시아에서 유행한 A/H5N1형 바이러스는 유전자 분석에 의해 아만타딘 및 리만타딘에 대해 내성을 가지는 것이 확인된 바 있다.

Oseltamivir에 대해 내성을 갖는 A/H5N1형 분리주가 2명의 이집트 사망자에서 보고된 바 있으나, oseltamivir와 zanamivir는 A/H5N1에 대해 효능이 있는 것으로 알려지고 있다.

그러나 현재 많은 국가들이 다량의 oseltamivir

와 zanamivir 비축계획을 수립하여 추진 중임을 고려할 때 치료제에 대한 지속적인 내성 모니터링이 필요하다고 하겠다.

조류인플루엔자 A형 바이러스는 병들거나 폐사한 가금류와의 접촉을 피하고, 노출 시 마스크, 장갑, 보호복 등 개인보호장구를 철저히 착용하며 항바이러스제의 예방적 투여에 의하여 감염을 예방할 수 있다. 만약 국내에서 조류인플루엔자가 발생한 경우 발생 농장 및 주변 위험지역 (3 km 이내)의 닭, 오리농장 종사자, 살처분자는 작업 시에 개인보호장구를 착용하여야 하며, 작업 후 샤워, 손씻기를 철저히 해야 한다.

또한 발생농장 종사자와 살처분자 등 노출자는 보건당국의 지시에 따라 감염 예방을 위해 항바이러스제를 복용하며, 발열, 호흡기 증상 등 조류인플루엔자 증상이 발생하는 지 모니터해야 한다.

노출되지 않은 일반 국민의 경우 일반적인 호흡기질환 감염 예방수칙을 준수하는 것이 필요하다.

그러나 무엇보다도 인플루엔자에 대한 가장 효과적인 대응 수단이 백신임을 고려하여, 전 세계적으로 선진국들을 중심으로 H5N1 백신 개발이 적극적으로 추진 중에 있다(그림 5).

H5N1이 사람에게서 새로운 질병이므로 대유행 발생 시 전 세계 전체 인구가 백신접종 대상이 된다는 가정으로부터 백신주 확보 방안, 생산에 소요되는 시간, 면역원성 증강을 위한 면역보조제 등 단기간에 필요한 백신 수요를 창출하기 위한 전략들이 논의되어 일부 선진국에서는 국가가 주도적으로 H5N1 백신 개발을 추진하여 인허가를 취득한

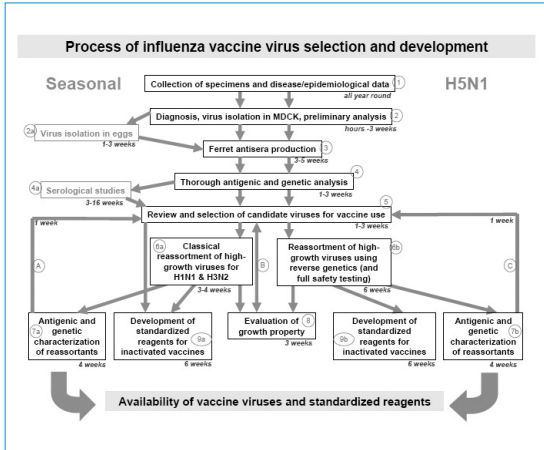


그림 5. 계절 및 H5N1 인플루엔자백신 선정 및 개발과정 개요 (2007. 11. 19, WHO)

곳도 있으며, 많은 경우 임상 시험이 진행 중이다.

특히 백신의 면역원성을 높여 필요한 항원량을 최소화함으로써 생산 dose를 증가시키기 위한 방법, 그리고 역유전학 (reverse genetics)에 의한 백신주 selection에 소요되는 시간을 줄이는 방안 외에 세포주 백신, 약독화 생백신 및 유전자재조합 단백질을 이용한 백신 등 다양한 연구개발이 진행 중이다.

5. 맺음말

현재까지 보고된 A/H5, A/H7, A/H9형 바이러스 이외에도 인플루엔자바이러스의 유전자 변이로 인해 새로운 항원형을 갖는 신종바이러스가 출현할 가능성을 배제할 수 없다.

특히, 2003년 이후 동남아시아에서 발생한 H5N1형 바이러스는 다른 숙주 동물에까지 감염

될 수 있도록 지속적으로 진화하고 있다.

또한, H5N1형을 포함한 조류인플루엔자바이러스에 대한 자연 면역력이 없는 집단 내에서는 사람 간에 쉽게 전파될 수 있는 가능성이 크기 때문에 WHO를 포함한 각국에서는 AI로 인한 인체감염 발생 상황을 예의 주시하고 있다.

국내에서도 국내·외 관련 기관과의 정보 교류 및 협력체계를 구축하여 조류인플루엔자 인체감염 예방을 위한 방역 대책 사업을 수행하고 있다.



참고문헌

- 1 Pawitan JA. Human H5N1 influenza. N Engl J Med. 2007;29:1375.
- 2 The Writing Committee of the 2nd WHO Consultation on clinical aspects of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. N Engl J Med. 2008. 17:261-273.
- 3 World Health Organization. Avian Influenza. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/index.html
- 4 Maria Zambon. Laboratory Diagnostic Techniques in Textbook of Influenza. 1998.
- 5 보건복지부 질병관리본부. 2004 조류인플루엔자백서. 2004. 3-21.
- 6 보건복지부 질병관리본부. 2007 AI 인체감염 예방관리백서. 2007. 7-22.
- 7 보건복지부 질병관리본부. 2007 조류인플루엔자 인체감염예방지침