

<Review>

최근 국내에서 유행하는 뉴캐슬병 바이러스의 특성 고찰

최 강 석

국립수의과학검역원 조류질병과

Characteristics of Recent Epidemic Strains of Newcastle Disease Virus in Korea

Kang Seuk Choi

Avian Diseases Division, National Veterinary Research and Quarantine Service, Anyang 430-757, Korea

ABSTRACT Newcastle disease (ND), caused by Newcastle disease virus (NDV), has caused periodic epidemics in Korea at an interval of 3 to 5 years until the early 2000s. At least five distinct genotypes of NDV have been responsible for epizootic episodes in Korea; genotype III virus (before the 1970s), genotype V (the mid-1980s), genotype VI (the late 1980s to early 1990s), genotype VIIa (the mid-1990s), and genotype VIId viruses (the late 1990s to present). Recent epidemic strains of NDV (VII d viruses) shared geographical features with neighboring countries such as China and Japan. These VII d viruses as well as genotypes III and V viruses were viscerotropic and highly virulent for chickens. Antigenic variation occurred between VII d field viruses and LaSota vaccine strain, as found in other epidemic strains in past in Korea. Nevertheless the commercial vaccine was considered to effectively protect vaccinated birds from mortality against VII d viruses as well as other viruses belonging to genotypes III and V.

(Key words : Newcastle disease virus, genotype, antigenicity, Korea)

서 론

뉴캐슬병(Newcastle disease; ND)은 조류의 급성 전염병으로 거의 모든 조류에 감염되며, 특히 닭의 경우 심한 호흡기 증상, 소화기 증상 및 신경증상을 보인 후 100%에 가까운 높은 치사율을 나타낼 수 있다(Alexander, 2003).

국내에서는 1926년 10월경 경기도 지역에서 그 전까지 관찰되지 않은 새로운 계역이 발생한 것으로서 ND의 최초 발생이 보고되어 있다(越智 勇一과 橋本 今朝壽, 1929). 당시 폐사된 닭과 실험 닭에서 관찰된 ND의 임상 증상 및 병증은 전파력이 강하고 폐사율이 100%에 달하는 등 1926년 영국 뉴캐슬(Newcastle-upon-Tyne) 지방에서 발생한 ND(Doyle, 1927)과 일치한다고 보고되어 있다(越智 勇一과 橋本 今朝壽, 1929). 이 질병은 1930년대 말에 이르러 전국 지역으로 확산(박근식, 1979)되었으며, 이후 현재까지도 국내 양계 사육에 막대한 경제적 피해를 입히고 있다. 1950년대 이후 70년대 말까지 ND는 3년 내지 5년을 주기로 전국적으로 만연하여 왔다(박근식, 1979; 김재홍과 송창선, 1992). 이러한 ND의 주기적 대유행은 부적절한 백신 접종과 차단 방역 부실 등과 함께

예방 백신의 농가 사용량 감소와도 관련성이 있는 것으로 이미 보고된 바 있다(박근식, 1979; 김재홍과 송창선, 1992).

따라서 2001년 이후 우리 나라는 부화장에서의 생독 백신 분무 접종, 농장에서의 ND 백신 추가 접종 등 ND 백신 접종을 의무적으로 실시하여 국내 양계 산업에서 ND 발생으로 인한 피해를 최소화하고 있다. 그럼에도 불구하고 국내에서 ND는 국내 양계농장에서 근절되지 않고 지속적으로 발생하고 있는 실정이다.

본 고에서는 2001년 백신 의무접종 정책을 실시한 이후 발생한 국내 ND의 특성을 파악하기 위하여 최근에 발표 또는 보고된 국내 ND에 관한 연구 결과들을 바탕으로 국내 ND 발생의 역학적 특징, 유행 바이러스의 특징적 항원 성상과 항원 변이 양상 등을 종합적으로 고찰하였다.

본 론

1. 국내 유행 NDV의 유전자형

ND 바이러스(Newcastle disease virus; NDV)는 Paramyxi-

† To whom correspondence should be addressed : kchoi0608@korea.kr, choiks@nvrqs.go.kr

ridae과, *Avulavirus*속의 avian paramyxovirus type 1에 속한다 (Alexander, 2003). NDV는 단 1개의 serotype만 존재하고 있는 것으로 밝혀져 있지만, 유전학적 계통 분류 측면에서 볼 때 다양한 유전자형(genotype)이 존재하고 있는 것으로 보고 되고 있다(Kim et al., 2007; Liu et al., 2003). NDV 유전자형은 class 1과 class 2로 구분하며, 이들 각각 class들은 최소한 9개 이상의 유전자형을 가지고 있는 것으로 알려져 있다(Liu et al., 2003; Kim et al., 2007). 닭에서 병증을 유발하는 NDV 유전자형은 class 2에 속하며, 특히 III형에서 IX형의 유전자형에 해당된다(Aldous et al., 2003; Liu et al., 2003; Lee et al., 2004).

최근 국내에서 유행하는 NDV의 유전자형에 대한 연구 결과들이 여러 연구자들에 의하여 보고된 바 있다(Kwon et al., 2003; Lee et al., 2004; Cho et al., 2008; Choi et al., 2008). 현재까지 밝혀진 NDV 유전자형은 1949년에 분리된 교정원주(KJW/49주)를 제외하고는 모두 80년대 이후에 국내에서 분리된 바이러스들이다. 이들 연구 결과를 통하여 밝혀진 연도별 국내 ND 발생건수 및 NDV 유전자형을 종합하여 보면 Fig. 1과 같다.

Fig. 1에서 보는 바와 같이 국내에서 ND 대유행은 당시 유행하는 NDV의 유전자형과 관련성이 있는 것으로 나타났다. 1980년대 초반에서 중반에는 유전자형 V형, 1990년 전후에는 유전자형 VI형, 1990년대 중반에는 유전자형 VIIa형, 2000년 전후부터 현재까지는 유전자형 VIId형이 주로 유행하였다. 즉, 국내 사육 닭에서 유행하는 NDV 유전자형의 교체는 ND 대유행 주기와 일치하는 양상을 나타내고 있다.

이러한 결과들은 미루어 볼 때, NDV 유전자형의 주기적 교체가 과거 국내 ND의 대유행기마다 NDV 변이주 출현 여

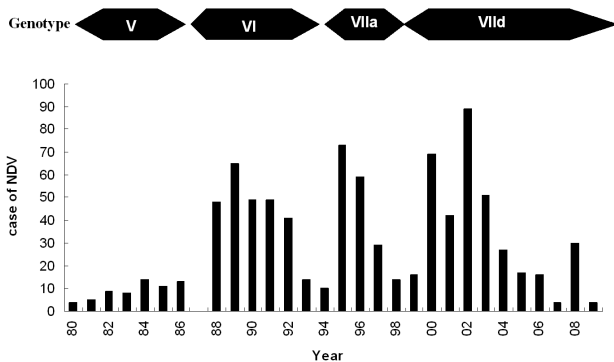


Fig. 1. Periodic Newcastle disease(ND) epidemics and genotype of Newcastle disease virus(NDV) in Korea. New epidemic of ND in Korea occurred following the emergence of new genotype of NDV.

부 논란에 대한 빌미를 제공한 원인중 하나로 추정해 볼 수 있다. 그러나, NDV 유전자형의 교체에도 불구하고 ND 백신의 닭에서의 방어 효능에는 전혀 문제가 없다는 것이 여러 연구자들에 의하여 이미 보고된 바 있다(김재홍과 송창선, 1992; Jeon et al., 2008). 그러므로 ND가 주기적으로 대유행의 주된 요인으로 새로운 유전자형의 NDV 출현보다는 ND 발생 건수의 격감에 따른 백신 접종률의 소홀이나 부적절 등 다양한 요인에 의한 닭에서의 방어 면역 부재라고 보는 것이 타당해 보인다(김재홍과 송창선, 1992; Jeon et al., 2008).

최근 국내 ND 발생 경향의 특징은 과거와 같은 주기적 대유행 양상을 보이지 않고 2001년 이후부터 현재까지 연간 발생 건수는 지속적으로 줄어드는 경향을 보이고 있다는 점이다. 과거 주기적 대유행이 농가 백신 사용량과 반비례하였다는 사실(김재홍과 송창선, 1992)에 비추어 볼 때, 최근 ND 발생건수의 지속적 감소는 2001년 이후부터 실시한 국내에서 사육하는 모든 닭에 대한 의무적인 ND 백신 접종에 의한 결과로 보인다. 최근 ND 발생 경향이 의무적인 백신 접종에 의한 것이라면, 국내 사육 닭에 대한 의무적인 백신 접종 정책을 실시하는 동안 ND의 국내 발생 건수는 지속적으로 줄어들 것으로 예측할 수 있다. 이와 함께 주기적으로 다른 유전자형의 NDV로 교체가 일어났던 과거 발생 상황과 달리, 2000년대 이후 현재까지 동일한 유전자형의 NDV가 지속적으로 유행하고 있다는 점도 최근 국내에서 발생하고 있는 ND의 특징이다.

2. 국내 유행 NDV의 지역적 유행 특성

최근 바이러스의 유전적 기원을 분석하는 계통 분석 기법이 도입됨에 따라 이를 이용한 NDV의 분자유전학적 연구 결과들이 지속적으로 보고되고 있다. NDV의 경우 fusion 단백질 초가변 부위(hypervariable region)의 유전자 염기서열을 기초로 하여 유전자형 분류 및 바이러스 유전계통 분석을 실시하고 있다(Aldous et al., 2003). Lee et al.(2004)이 보고한 국내 유행 NDV에 대한 최근 연구 결과에 의하면, 국내에서 유행하는 NDV(VIIa 유전자형)는 아시아 지역 특히 중국에서 유행하는 NDV와 유전적으로 가장 가까운 근연 관계를 형성하고 있는 것으로 밝혀졌다. 최근 중국(Liu et al., 2007; Liu et al., 2008; Rui et al., 2009), 일본(Mase et al., 2009), 대만(Lien et al., 2007; Ke et al., 2010) 등 주변국에서 유행하는 NDV에 대한 유전자 염기서열 정보들이 지속적으로 공개되고 있다. 따라서, 현재 국내에서 유행하는 NDV와 주변국에서 유행하고 있는 NDV간 역학적 관련성을 파악하기 위하여 공개된 유전자 염기서열 정보를 종합하여 바이러스 계통 분

석을 실시해 본 결과는 Fig. 2에서 보는 바와 같다.

중국의 경우, 최근 유행하는 NDV (V_{II}d 유전자형)는 지역적으로 두 가지 유전적 cluster를 형성하고 있다. 즉, 만주 지역 등 중국 동북부 지역을 중심으로 유행하는 NDV와 중국 동부 및 중부 지역을 중심으로 유행하는 NDV로 분류할 수 있다. 이 중 중국 동북부 지역에서 유행하고 있는 NDV는 우리나라에서 유행하고 있는 NDV와 가까운 근연 관계를 보이고 있다(Rui et al., 2009). 대만의 경우, 90년대 중반에 출현한 이후 독자적으로 진화하여 독립된 유전적 cluster를 형성하고

있는 것으로 밝혀졌다(Lien et al., 2007; Ke et al., 2010). 최근 일본에서 ND가 발생한 지역인 Fukuoka현과 Okayama현은 우리나라와 지리적으로 인접한 지역으로서, 계통 분석 결과에서도 국내에서 유행하고 있는 NDV와 같은 유전적 cluster를 형성하고 있다(Mase et al., 2009).

바이러스 계통 분석 결과를 종합해 보면 국내에서 유행하고 있는 NDV는 지역적 특징을 보이고 있음을 알 수 있다. 즉, Fig. 2에서 보는 바와 같이 국내에서 유행하고 있는 NDV는 한반도와 인접한 일본 남부 지역과 중국 동북부 지역에서 분리된 NDV는 하나의 유전적 cluster를 형성하고 있다. 이러한 결과는 특정 progenitor NDV에서 유래한 NDV가 이들 동북아시아 지역 내에서 현재 유행하고 있음을 암시해 주고 있다(Mase et al., 2009). 최근 동북아시아 지역에서 ND 발생지역 주변 하천에 서식하는 흰뺨검둥오리(최강석 등, 2008; Liu et al., 2010), 비둘기류(Liu et al., 2006) 및 가금 농장 주변에 서식하는 참새류(Zhu et al., 2010) 등 야생 조류로부터 닭에서 유행하는 NDV가 분리된 사례들이 보고된 바 있다. 이러한 사례들은 야생 조류가 동북아시아 ND 유행의 지역간 전파 요인으로 작용할 수 있음을 시사해준다. 그러므로 우리나라를 포함한 동북아시아 지역에서의 ND 발생 역학 상황을 보다 심층적으로 분석하기 위하여 야생 조류에 대한 감염 실태 조사를 체계적으로 실시해 볼 필요가 있다.

주변 국가에서의 유행바이러스의 유전자형과 국내 유행 바이러스가 시기적으로 일치하고 있다는 점(Kwon et al., 2003; Lee et al., 2004)을 감안하면 상기에서 언급한 바와 같이, 국내 유행 바이러스의 주기적인 유전자형 교체는 국내 유행 NDV 자체의 급격한 유전적 변이에 의한 변이 과정에 의해서라기보다는 새로운 유전자형의 NDV가 유행하고 있는 발생 국가로부터 어떤 야생 조류나 어떤 확인되지 않은 경로를 통한 국내 양계 농장으로의 유입에 의하여 이루어졌을 가능성이 높다고 보는 것이 타당해 보인다.

2000년 이후 새로운 유전자형의 바이러스로 교체가 일어나지 않은 이유는 현재까지 명확하게 밝혀진 바 없으나, 제기할 수 있는 가능한 몇 가지 요인을 들자면, ① 국내 사육 닭에 대한 의무적인 백신 접종, ② 대부분의 ND 발생 국가들에서 새로운 유전자형의 NDV 출현이 없다는 점, ③ 최근 고병원성 조류 인플루엔자 국내 발생 이후 강화된 국경 검역으로 국내 유입 위험 요인이 제한된 점, ④ 철저한 농장 차단 방역으로 인한 자연 숙주로 알려진 야생 조류(Majiyagbe et al., 1981; Pearson et al., 1975; Alexander, 1995; Takakuwa et al., 1998; Zhu et al., 2010)와 농장 가금류간의 접촉 제한 등을 들 수 있다.

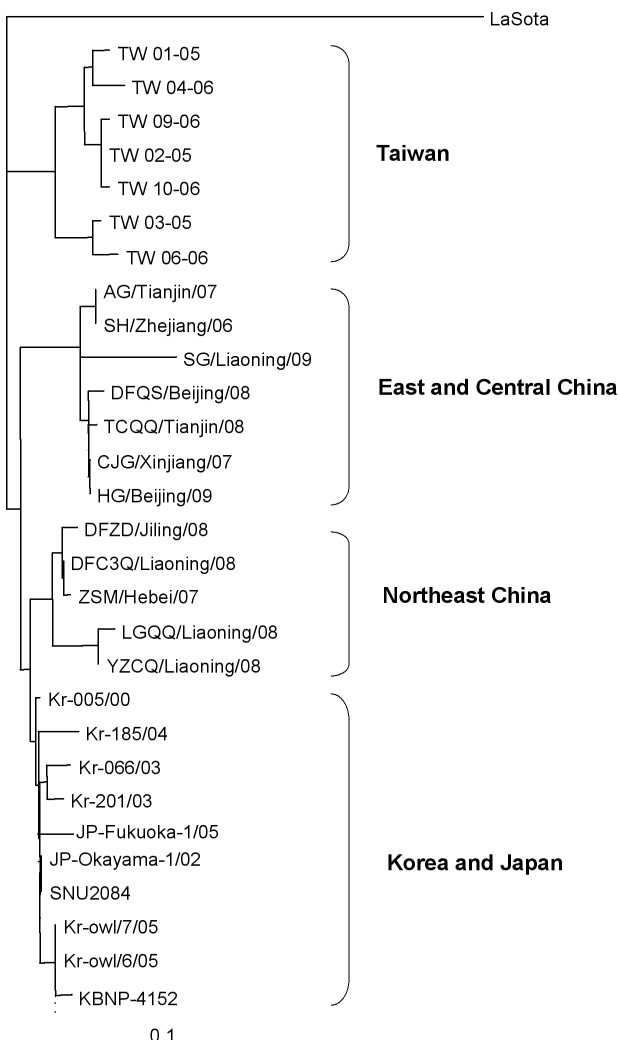


Fig. 2. Phylogenetic analysis of NDV belonging to V_{II}d genotype based on the sequence of hypervariable region (position 47~435) of the fusion protein gene of NDV. Seven NDV strains from Korea were all closely related with NDV strains from Northeast China and Japan. All sequence data of were taken from the GenBank database.

3. 국내 유행 NDV의 독력

ND는 조류 species이나 NDV의 독력(virulence)에 따라 급성에서 무증상 감염까지 다양하게 나타날 수 있다. 기본적으로 NDV의 독력은 감수성이 가장 높은 조류 species인 닭에서의 병원성 정도를 기준으로 판단한다. 닭에서의 독력에 따라 NDV는 강독(velogenic), 중간독(mesogenic), 약독(lentogenic) 등으로 분류하고 있다(Alexander, 2003).

현재 NDV의 독력을 측정하는 방법으로는 계태아 평균 치사 기간(mean death time), 1일령 닭에서의 뇌내 병원성 지수 (intracerebral pathogenicity index) 등과 같은 생물학적 측정법과 ND 바이러스의 fusion 단백질 분절 부위 아미노산 서열 분석을 통한 분자생물학적 평가 기법이 있다(Alexander, 2003).

NDV fusion 단백질의 분절 부위(F단백질의 112번째 아미노산에서 117번째 아미노산)를 구성하는 아미노산 배열 형태는 NDV의 virulence를 결정하는 중요한 marker 중 하나로 알려져 있다(Toyoda et al., 1987; Kawahara et al., 1992; Collins et al., 1993; Peeters et al., 1999). 일부 예외적인 사례(Collins et al., 1994; Li et al., 2002; Tan et al., 2008)도 있지만 일반적으로 약독 NDV의 경우 이 분절 부위를 구성하는 아미노산들은 불연속 염기성 아미노산 배열(monobasic)을 가지고 있으면서 117번째 아미노산이 leucine(L)로 되어 있는 반면, 강독 NDV의 경우 이 분절 부위를 구성하는 아미노산들은 연속적인 염기성 아미노산(multibasic) 배열과 함께 117번째 아미노산이 phenylalanine(F)로 되어 있는 특성을 가지고 있다(Rott & Klenk, 1988; Collins et al., 1993; Li et al., 2002; Alexander, 2003). 그러므로, 바이러스 F 단백질 분절 부위에 존재하는 염기성 아미노산의 연속적 배열 여부와 117번째 아미노산 위치에 phenylalanine(F)을 가지고 있는 지 여부는 NDV의 독력을 평가하는 데 중요한 기준이 된다.

국내의 경우, 80년대 이후 국내에서 분리된 NDV에 대하여 fusion 단백질의 분절 부위에 관한 분석이 집중적으로 이루어져 있다(Cho et al., 2007; Choi et al., 2008; Kwon, 2000; Lee et al., 2004; 최강석 등, 2008). 이들 NDV는 fusion 단백질의 분절 부위를 구성하는 아미노산 배열이 RRQKRF이거나 RRRKRF로 되어 있어 전형적인 강독 NDV의 특성을 가지고 있다(Lee et al., 2004; Choi et al., 2008). 1949년 분리된 교정원주(KJW/49주)가 이 부위에 전형적인 강독 NDV의 아미노산 배열(RRQKRF)을 가지고 있는 점(Lee et al., 2004)으로 보아, 1970년대 이전 국내 유행 NDV도 전형적인 강독 NDV 아미노산 배열을 가지고 있었을 것으로 추정해 볼 수 있다.

강독 NDV는 조직친화성 측면에서 신경친화성(neurotro-

pic)과 내장 친화성(viscerotropic)으로 분류하고 있다(Alexander, 2003). 국내에서의 유행 NDV의 독력은 1960년대 이후 여러 연구자에 의해 보고되어 왔다(오화택 등, 1963; 김재홍과 송창선, 1992; 최강석, 1993; 모인필 등, 2001; Lee, 2005). 또한 이들 보고에 의하면 NDV strain간 독력의 차이는 일부 인정되지만 기본적으로 국내 유행하는 NDV는 모두 전형적인 내장친화성 강독 NDV로 분류된다(김재홍과 송창선, 1992; 모인필 등, 2001; Lee, 2005).

Fig. 3은 Lee(2005)에 의해 발표된 자료를 기초로 하여 최근 국내에서 유행하는 강독 NDV(Kr-005주)를 실험적으로 감염시킨 specific-pathogen-free(SPF) 닭(감염 5일째)에서의 주요 장기별 바이러스 증식량(viral load)을 나타낸 것이다. 감염계는 기관(trachea), 선위(proventriculus), 장(intestine), 맹장편도(cecal tonsil) 등 내부 장기에서 내장친화성 ND의 전형적인 심한 출혈 소견을 나타내었다. 이러한 결과로 볼 때 현재 국내 유행하는 NDV도 과거 국내에서 유행했던 NDV와 마찬가지로 전형적인 내장친화성 강독 NDV이다. 아직까지 국내에서 신경친화성 강독 NDV가 분리되었다는 사례 보고는 없다.

4. 최근 국내 유행 NDV의 항원적 특성

국내에서 의무적인 백신 접종 정책에도 불구하고, 일부 백신 접종 계군에서 ND에 의한 피해 사례가 여전히 발생하고 있는 실정이다. 최근 국내에서 유행하고 있는 NDV에서 백신 면역을 회피할 수 있는 어떤 항원적 변이가 일어난 것일까?

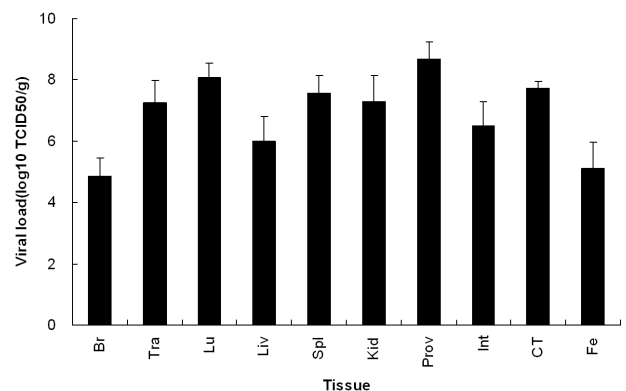


Fig. 3. Viral load in various tissues of specific pathogen free chickens after NDV (Kr-005/00 strain) challenge. Br, brain; Tra, trachea; Lu, lung; Liv, liver; Spl, spleen; Kid, kidney; Prov, proventriculus; Int, intestine; CT, cecal tonsil; Fe, faeces.

이와 관련하여, Cho et al.(2008)은 국내에서 분리된 VIIId형 NDV를 대상으로 Hemagglutinin neurominidase(HN) 단백질 상에 존재하는 방어 면역에 관여하는 선형 항원 부위(linear epitope)를 분자생물학적 수준에서 분석하였다. 그 결과에 의하면, HN 단백질의 선형 에피토프(linear epitope)중 347번째 아미노산이 E에서 K로 돌연변이된 바이러스(E347K 변이주)가 2002년 이후 출현하여, NDV의 항원성 변화를 유발하였다고 보고한 바 있다.

Fig. 4는 Cho et al.(2008)에 의하여 보고된 자료를 요약한 것으로 최근 유행하고 있는 NDV중 E347K 변이주의 분리 비율을 나타낸 것이다. Fig. 4에서 보는 바와 같이 2002년 이후 E347K 변이주의 비율은 매년 지속적으로 증가하여 2004년 이후 분리된 NDV의 대부분을 차지하고 있다. 그러나, E347K 변이주의 분리 비율은 높아졌지만 ND 발생건수는 오히려

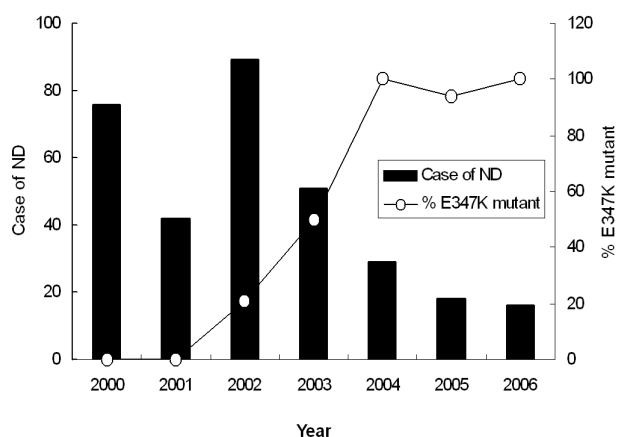


Fig. 4. Frequency of NDV with E347K mutation in HN protein. The NDV mutant was emerged in 2002 and then predominantly isolated in Korea since 2004.

매년 감소하는 추세를 보이고 있다. 흥미롭게도 유사한 상황이 1980년대 후반 국내에 출현한 유전자형 VI형에도 나타났다. 즉, VI 유전자형 E347K 변이주는 VI형 NDV의 유행 후기에 속하는 1993년에 출현하여 이후 90년대 후반까지 지속적으로 분리되었다(Kwon, 2000). 1990년대 중반 이후 그 시기에는 80년대 말에서 90년대 초 대유행기에 비해 VI형 ND 발생 건수는 급격히 낮아지는 시점이었다. 그리고 Fig. 1에서 보는 바와 같이 이 시기는 유전자형 VI형에서 VIIa 유전자형으로 유행 바이러스가 교체되던 시기에 해당된다. 이와 같이 이들 유전자형의 출현 초기가 아닌 유전자형의 유행 후기 시점에 E347K 변이주가 출현하는 원인은 무엇일까? 그러한 가능한 원인중 하나로서 백신 면역에 의한 지속적인 면역학적 압력(immunological pressure)을 회피하는 과정에서 선택적으로 항원성에 변이가 일어난 것으로 추정하고 있다(Cho et al., 2008).

2002년 이후 출현한 VIIId형 NDV E347K 변이주가 유행 초기의 VIIId형 NDV와 어느 정도 항원적 차이가 존재하는 것일까? 이를 분석하기 위하여 VIIId형 NDV E347K 변이주(Kr-Q15/05주) 닭 면역 혈청을 사용하여 바이러스간 항원간 차이를 있는 지 조사해 보았다(최강석, 2007). Table 1의 결과는 4수의 닭에서 각각 제조한 NDV 변이주 면역 혈청에 대하여 서로 다른 NDV 항원을 사용하여 혈구 응집 억제(HI) 역가를 측정할 것이다. 면역 혈청을 제조한 것과 동일한 NDV 항원(Kr-Q15/05주)을 사용하였을 때 평균 HI 역가는 512(9.0log₂)였다. 동일한 NDV 면역 혈청에 대하여 다른 NDV 항원을 사용하여 측정한 HI 항체 역가를 비교해 보았다. 즉, 돌연변이 전 VIId 유전자형 NDV(Kr-005/00주) 항원을 사용하였을 경우 HI 역가가 평균 2.3배(1.2log₂)배, 교정원주(KJW/49주)이나 La-Sota주 항원을 사용하였을 경우 평균 8배(3log₂) 낮은 HI 역

Table 1. Hemagglutination inhibition (HI) antibody titers of sera (S1 to S4) against NDV Kr-Q15/05 strain (VIIId variant) by HI test using different HI antigens

HA antigen ^a (genotype)	HI antibody titer (log ₂)				Mean±SD	Pos. control
	S1 ^b	S2	S3	S4		
Kr-Q15/05 (VIIId variant)	8	9	10	9	9.0±0.8	5
Kr-005/00 (VIIId)	7	7	9	8	7.8±1.0	5
KJW/49 (III)	5	5	7	7	6.0±1.2 ^c	5
La Sota (II)	5	6	7	6	6.0±0.8 ^c	5

^aEach HA antigen of 4 HA unit were used for HI test.

^bEach serum was obtained from specific pathogen free (SPF) chicken immunized with Kr-Q15/5 strain.

^cDifferences between Kr-Q15/05 antigen and other NDV antigen are significant at $p < 0.05$ (Duncan test).

가($6.0 \log_2$)를 보였다. 각 NDV 항원들간 HI 역가 차이의 유의성을 분석하였을 때, Kr-Q15/05주 항원은 Kr-005/00주 항원과는 유의성 있는 차이를 보이지 않았으나(Duncan test, $p=0.086$) 교정원주(KJW/49) 항원이나 LaSota주 항원과는 유의성 있는 차이를 보였다(Duncan test, $p=0.001$). 이러한 결과는 NDV E347K 변이주(Kr-Q15/05주)는 선형 항원 부위 일부에서 돌연변이에 의해 항원성의 일부 변화가 있으나(Cho et al., 2008), 그러한 항원성의 변화가 돌연변이가 출현하기 전 VIIId형 NDV(Kr-005/00주)에 대해 유의성이 없는 수준의 항원적 변화가 일어났음을 시사해준다. 그러므로 VI형 및 VIIId형 ND 유행 양상에서 보듯이, 유행 후기에 변이주가 출현한 이후 크게 유행하지 못한 것은 항원적 변이가 크지 않아 현재 사용 중인 백신에 의한 면역 반응을 완전히 회피하지 못하는 것과 관련이 있을 것으로 추측된다.

Lee(2005) 및 최강석(1993)은 각각 국내에서 유행한 유전자형별 NDV 분리주와 LaSota주와의 항원적 관련성을 바이러스 교차중화시험(cross virus-neutralization test)을 통하여 분석하여 보고하였다.

Fig. 5는 Lee(2005)에 의해서 보고한 결과 중 일부로서, 백신주로 사용되는 LaSota주와 NDV 국내 분리주간 항원적 관련성을 유전자형별로 비교 분석한 결과이다. 바이러스간 항

원적 관련성(r value)은 Archetti and Horsfall 술식(1950)에 따라 분석한 것이다. 두 바이러스간 항원적 차이의 정도는 Brooksby(1967)가 제시된 기준에 따라 분석하였다. 이 기준에 의하면 r value가 0.7 이상일 경우 유의성 있는 항원적 차이가 없으며, 0.33에서 0.7인 경우 경미한 수준의 항원적 차이를, 0.11에서 0.33인 경우 심한 항원적 차이를, 0.1 이하인 경우 혈청형(serotype)이 다를 정도의 차이를 가진 것으로 간주된다.

Fig. 5에서 보는 바와 같이, 국내 유행 NDV는 1980년대에 분리한 VI 유전자형과 VIIId 유전자형을 제외하고는 유의성이 있는 수준의 항원적 차이를 보이는 것으로 나타났다. 이러한 항원적 차이는 백신주와 혈청형이 다를 정도의 큰 항원적 차이는 보이지 않는 것으로 나타나고 있다. 또한 LaSota주와의 항원적 차이의 정도는 바이러스 유전자형이나 국내 유행 시기보다는 NDV 분리주에 의해 좌우되고 있다. 즉, NDV 백신주와의 항원적 차이는 최근에 유행한 NDV에서만 나타난 것이 아니라 과거 유행 NDV에서도 지속적으로 보여왔음을 의미한다.

5. 국내 유행 NDV에 대한 시판 백신의 방어 효능

ND는 닭에서 전염성이 강하고 높은 폐사율을 초래하는 악성 전염병이지만 백신 접종에 의한 예방 효과가 우수한 것으로 알려져 있다. 따라서 대부분의 국가에서는 양계 산업

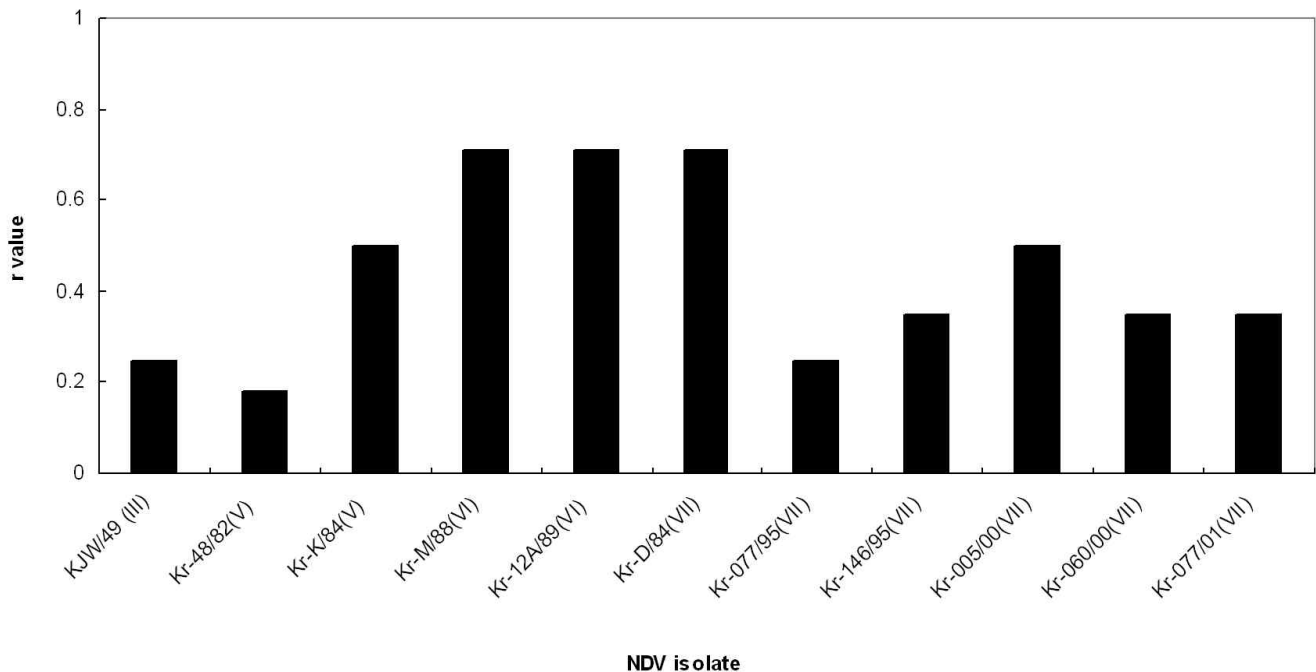


Fig. 5. Antigenic relationships between NDV LaSota strain and NDV field isolates. Antigenic relatedness (r value) was measured by virus neutralization test using polyclonal anti-NDV chicken serum panel and calculated using formula created by Archetti and Horsfall (1950).

에서의 ND 발생에 의한 피해 예방을 위하여 생독 및 사독 백신 형태로 백신 접종을 실시하고 있으며, 백신 프로그램은 국가마다 다양하다. 현재 우리나라에서 적용되고 있는 ND 백신 기본 프로그램은 1일령 부화장에서 분무백신 접종 및 농장에서의 1회 이상 생독 백신 접종(주로 음수접종)을 실시하며, 산란하는 닭의 경우 시산 수 주전 사독 오일 백신을 접종하고 있다.

ND 예방용 백신은 전 세계적으로 NDV 약독주만 사용하여 제조하고 있으며, 백신생산용 NDV 백신주로서 LaSota주, B1주, VG/GA주, V4주 등이 전 세계적으로 널리 사용되고 있다. 최근 중국에서 유행하고 있는 NDV중 일부 유전자형의 경우 LaSota 백신으로는 완전하게 방어되지 않는다는 보고가 있었다(Yu et al., 2001; Qin et al., 2008). 또한 국내의 경우 반복적인 백신 접종에도 불구하고 ND 발생 사례가 나타남에 따라 기존 백신에 의한 면역을 회피할 수 있는 새로운 NDV 변이주 출현 가능성이 일부에서 제기되기도 하였다(Kwon, 2000; Cho, 2007; Cho et al., 2008).

상기에서 보는 바와 같이, 현재 국내에서 광범위하게 사용하고 있는 백신주가 최근 국내에서 유행하고 있는 NDV와 항원적 차이가 존재하고 있는 것으로 파악되고 있기 때문에, 시판 중인 백신이 항원적 차이를 가진 NDV에 대하여 효과적으로 예방할 수 있는 지 여부는 현재 의무적인 ND 백신 접종 정책을 실시하는 데 있어서 매우 중요한 사항이 될 수 있다.

이를 평가하기 위하여 NDV 국내 분리주를 대상으로 한 백신주의 방어 효능을 평가한 결과(최강석 등, 2007)를 요약하면 Table 2와 같다. 방어 효능 평가에 사용된 NDV 국내 분리주는 유전자형 III에 속하는 교정원주(KJW/49주), 유전자형 VIIId형에 속하는 Kr-005/00주, 그리고 유전자형 VIIId 변이

주인 Kr-Q15/05주이다. 3주령의 SPF 닭에 LaSota 오일 백신 1수분을 접종한 다음 3주 후 NDV 국내 분리주로 공격 접종하였을 때, LaSota 백신을 접종한 경우 공격 접종한 NDV 국내 분리주에 대하여 모두 100% 방어율을 나타내었다. 이러한 결과는 비록 백신주가 NDV 국내 분리주와 항원적 차이가 있음에도 불구하고 현재 유행하는 NDV에 대하여 기존 백신주가 충분한 방어 효능을 나타낸다는 것을 말해준다.

Table 2에서 흥미로운 점은 비록 백신 접종한 닭에서 공격 NDV와 관계없이 폐사율은 완전하게 방어하고 있지만 대부분의 백신 접종 닭에서 바이러스 배출이 일어나고 있다. 최강석 등(2007)도 백신 접종한 닭이 $8\log_2$ 이하의 HI 항체가를 가지고 있을 경우 공격 접종시 임상 증상을 나타내지 않지만, NDV 국내 분리주와 관계없이 공격 접종 후 수 일 동안 비록 낮은 수준이지만 호흡기나 분변을 통하여 바이러스를 배출한다고 보고한 바 있다. 그러므로, 충분한 수준의 백신 면역이 형성되지 않은 상태에서 강독 NDV에 노출될 경우 임상 증상이나 폐사는 방어할 수 있지만 바이러스 감염 자체를 완벽하게 방어하지 못한다는 것을 말해준다(Jeon et al., 2008; Kapczynski & King, 2005). 국내 육계 농장의 경우, $8\log_2$ 이상의 높은 HI 항체가를 가지기가 현실적으로 힘들고(이정원 등, 2001; 허정호 등, 2006), 기초 백신 면역을 충실히 한 산란하는 닭의 경우에도 계군내 낮은 면역 수준을 가진 일부 개체들이 있고(김재홍과 송창선, 1992), 또한 $8\log_2$ 이상의 높은 HI 항체가를 장기간 지속적으로 유지하기 힘들다(최강석 등, 2007). 이러한 여건하에서 강독 NDV에 노출될 경우 비록 임상 증상은 나타나지 않지만 바이러스를 배출하는 전염원으로 작용할 수 있으며, 특히 불충분한 면역 수준의 개체들이 계군내 존재할 경우 농장내 NDV 순환 감염이나 농

Table 2. Protective effect in LaSota-vaccinated specific-pathogen-free chickens (3 weeks old) against NDV challenge

Challenge virus (genotype)	Vaccination ^a	Antibody titer ^b	Virus shedding ^c	Protection
KJW/49 (III)	Yes (n=11)	4.3±1.9	64% (7/11)	100% (12/12)
	No (n=5)	-	100% (5/5)	0% (0/5)
Kr-005/00 (VIIId)	Yes (n=12)	5.2±1.4	83% (10/12)	100% (11/11)
	No (n=5)	-	100% (5/5)	0% (0/5)
Kr-Q15/05 (VIIId mutant)	Yes (n=10)	8.8±1.0	0% (0/10)	100% (10/10)
	No (n=5)	-	100% (5/5)	0% (0/5)

^aVaccination (LaSota oil vaccine) was done 3 weeks before NDV challenge. Number in parenthesis represents the number of chickens used.

^bAntibody titer represents average HI titer±SD (log₂) immediately before challenge. LaSota strain of NDV was used as HA antigen.

^cTracheal and cloacal swab samples were tested by virus isolation using chicken embryo inoculation method. These samples were collected between 0 and 14 days post challenge.

장간 전파를 유발하는 위험 요인으로 작용할 수 있다(김재홍과 송창선, 1992; Jeon et al., 2008).

결 론

과거 국내 ND 발생은 3년 내지 5년을 주기로 전국적인 ND 유행 양상을 보여왔으며, 새로운 NDV 유전자형이 출현한 이후 크게 전국적으로 유행하다가 격감한 다음 또 다른 NDV 유전자형으로 교체되면서 대유행을 반복하는 특징을 가지고 있었다. 그러나 2000년대 이후의 국내 ND 발생 상황은 2000년대 초에 대유행하였으며, 2001년 모든 닭에 대한 부화장에서의 ND 백신 접종 의무화 제도 시행 이후 ND 발생건수는 지속적으로 발생 건수가 줄어들어 과거와 같은 주기적인 대유행 양상을 보이지 않고 있다. 유전학적으로 볼 때, 2000년대 초 대유행을 일으킨 VIIId 유전자형 NDV가 10년이 지난 현재까지도 다른 유전자형의 NDV로 교체되지 않고 있다. 최근 국내에서 분리되는 NDV는 과거에 유행했던 강독바이러스와 마찬가지로 닭에서 매우 독력이 강한 내장 친화성 강독 바이러스로서, 일본 남부 지역과 중국 동북부 지역과 같은 주변국 인접 지역에서 유행하는 바이러스와 같은 유전적 cluster를 형성하는 지역적 특징을 보이고 있다. 항원적 측면에서 볼 때, 최근 국내에서 분리되는 NDV는 VIIId형 NDV의 유행 후기(2000년대 중반 이후) 출현한 바이러스로 HN 단백질의 선형 epitope에서 돌연변이에 의한 항원 변이주의 특징을 보이고 있다. 그러나 현재 사용 중인 백신에 의한 면역반응을 완전히 회피할 만큼 항원적 차이를 나타내지 않기 때문에 이러한 변이주는 출현 이후 대유행으로까지 진행되지 못하고 있는 것으로 추정된다. 국내 유행 NDV는 유행시기와 관계없이 백신주와의 항원적 차이는 일부 존재하지만 현재 사용하고 있는 백신에 의해서도 충분히 방어될 수 있는 것으로 보인다. 다만 백신 접종에 의한 면역 수준이 감염 자체를 방어할 수 있는 수준보다 낮을 경우 강독형 NDV에 노출된 닭은 비록 임상 증상은 나타나지 않지만 바이러스를 배출하기 때문에 농장내 순환 감염이나 농장간 질병 전파를 유발하는 전염원으로 작용할 수 있다. 그러므로 ND 발병으로 인한 피해를 예방하기 위하여 농장에서의 철저한 차단 방역과 더불어 올바른 예방 프로그램을 통하여 충분한 방어 면역 수준이 유지되고 장기간 지속되도록 하는 노력이 요구된다.

모든 닭에 대하여 ND 백신을 접종하고 있는 현 방역 정책을 유지한다면 향후 국내 ND 발생 건수는 지속적으로 줄어

들 것으로 예상된다. 그러나 국외 환경의 측면에서 볼 때 주변 국가에서 여전히 ND가 만연해 있는 상황이고, 국내 환경의 측면에서 볼 때 백신 접종으로 인해 생기는 준임상형 감염에 색출이 어려워 양계 농장에서의 감염 실태를 정확히 파악하는 데 어려움이 있다. 따라서 철저한 국경 검역과 백신 접종만으로 외국 특히 주변국으로부터 ND 유입 요인을 완전히 차단하거나 국내 어딘가에 존재하고 있을지 모르는 NDV에 대한 노출될 수 있는 위험 요인들을 완전히 제거하는 것은 쉽지 않을 것이다. 그래서 수 년 이내에 국내 ND 발생건수가 현저히 줄어든다고 하더라도 국내 ND 청정화로 진행하기 위한 단계로서 백신 접종 정책에서 백신 접종 금지 정책으로의 급격한 전환하기 전에 야외감염과 백신 접종 개체간 감별이 용이하고 예방 효과가 우수한 마커(marker) 백신 접종을 실시하는 중간 단계의 방역 정책 추진을 검토해 볼 필요가 있다. 이와 더불어 국내 ND 역학 상황을 정확히 이해하기 위한 노력의 일환으로 국내 ND 감염원이 될 수 있는 다른 가금류와 야생 조류에서의 ND 감염 실태 조사 등이 이루어져야 한다.

적 요

국내에서는 2000년대 초까지 3년 내지 5년 간격으로 주기적인 뉴캐슬병 대유행을 겪어왔다. 이 시기에 최소한 5개의 다른 유전자형의 뉴캐슬병 바이러스가 국내 뉴캐슬병 대유행과 관련이 있었다. 1970년대 이전엔 유전자형 III형, 1980년대 중반에 유전자형 V형, 1980년대 말에서 1990년대 초에는 유전자형 VI형, 1990년대 중반에 유전자형 VIIa형, 그리고 1990년대 말부터 2000년대 초에는 유전자형 VIId형이 관련되어 있었다. 최근 국내에서 유행한 뉴캐슬병 바이러스는 중국과 일본과 같은 인근국가와 지리적인 공통점을 보였다. 과거 유행했던 다른 유전자형과 마찬가지로, 유전자형 VIId형 또한 내장친화성 강독 뉴캐슬병 바이러스였다. 현재 사용 중인 백신주와 최근 유행하는 VIId형 바이러스간에 항원적 차이는 존재하지만, 시판 백신에 의한 방어 효능에는 문제가 없는 것으로 확인되었다.

(색인어 : 뉴캐슬병 바이러스, 유전자형, 항원성, 한국)

사 사

이 논문은 국립수의과학검역원 수의과학기술개발연구사

업의 연구비 지원에 의하여 연구되었습니다.

인용문헌

- Aldous EW, Mynn JK, Banks J, Alexander DJ 2003 A molecular epidemiological study of avian paramyxovirus type 1 (Newcastle disease virus) isolates by phylogenetic analysis of a partial nucleotide sequence of the fusion protein gene. *Avian Pathol* 32:239-357.
- Alexander DJ 1995 The epidemiology and control of avian influenza and Newcastle disease. *J Comp Path* 112:105-126.
- Alexander DJ 2003 Newcastle disease. Pages 64-87 In: *Diseases of Poultry*, 11th edition. Iowa State University Press, Ames, IA.
- Archetti I, Horssfall FL 1950 Persistent antigenic variation of influenza A viruses after incomplete neutralization *in ovo* with heterologous immune serum. *J Exp Med* 92:441-462.
- Brooksby JB 1967 Variants and immunity: Definitions for serological investigation. *Int. Symp. On foot and mouth disease, variants and immunity*, Lyon, France. Symposium series. *Immunobiol Standard* 8:1-10.
- Cho SH, Kim SJ, Kwon HJ 2007 Genomic sequence of an antigenic variant Newcastle disease virus isolated in Korea. *Virus Genes* 35:293-302.
- Cho SH, Kwon HJ, Kim TE, Kim JH, Yoo HS, Kim SJ 2008 Variation of a Newcastle disease virus hemagglutinin-neuraminidase linear epitope. *J Clin Microbiol* 46:1541-1544.
- Choi KS, Lee EK, Jeon WJ, Nah JJ, Kim YJ, Lee MY, Lee H, Kwon JH 2008 Isolation of a recent Korean epizootic strain of Newcastle disease virus from Eurasian Scops Owls affected with severe diarrhea. *J Wildl Dis* 44:193-198.
- Collins MS, Bashiruddin JB, Alexander DJ 1993 Deduced amino acid sequences at the fusion protein cleavage site of Newcastle disease viruses showing variation in antigenicity and pathogenicity. *Arch Virol* 128:363-370.
- Collins MS, Strong I, Alexander DJ 1994 Evaluation of the molecular basis of pathogenicity of the variant Newcastle disease viruses termed "pigeon PMV-1 viruses". *Arch Virol* 134:403-411.
- Jeon WJ, Lee EK, Lee YJ, Jeong OM, Kim YJ, Kwon JH, Choi KS 2008 Protective efficacy of commercial inactivated Newcastle disease virus vaccines in chickens against a recent Korean epizootic strain. *J Vet Sci* 9:295-300.
- Kapczynski DR, King DJ 2005 Protection of chickens against overt clinical disease and determination of viral shedding following vaccination with commercially available Newcastle disease virus vaccines upon challenge with highly virulent virus from the California 2002 exotic Newcastle disease outbreak. *Vaccine* 23:3424-3433.
- Kawahara N, Yang XZ, Sakaguchi T, Kiyotani K, Nagai Y, Yoshida T 1992 Distribution and substrate specificity of intracellular proteolytic processing enzyme(s) for paramyxovirus fusion glycoproteins. *J Gen Virol* 73:583-590.
- Ke GM, Yu SW, Ho CH, Chu PY, Ke LY, Lin KH, Tsai YC, Liu HJ, Lin MY 2010 Characterization of newly emerging Newcastle disease viruses isolated during 2002-2008 in Taiwan. *Virus Res* 147:247-257.
- Kim LM, King DJ, Curry PE, Suarez DL, Swayne DE, Stallnecht DE, Slemmons RD, Pedersen JC, Senne DA, Winker K, Afonso CL 2007 Phylogenetic diversity among low-virulence Newcastle disease viruses from waterfowl and shorebirds and comparison of genotype distributions to those of poultry-origin isolates. *J Virol* 81:12641-12653.
- Kwon HJ 2000 Molecular characterization of fusion and hemagglutinin-neuraminidase genes of Newcastle disease virus. Ph. D. Dissertation. Seoul National University, Seoul, South Korea.
- Kwon HJ, Cho SH, Ahn YJ, Seo SH, Choi KS, Kim SJ 2003 Molecular epidemiology of Newcastle disease in Republic of Korea. *Vet Microbiol.* 95:39-48.
- Lee YJ 2005 Molecular epidemiological and immunological analysis of viscerotropic velogenic Newcastle disease viruses isolated during epizootics from 1949 to 2002. Ph. D. Dissertation, Konkuk University, Seoul, South Korea. pp 22-50.
- Lee YJ, Sung HW, Choi JG, Kim JH, Song CS 2004 Molecular epidemiology of Newcastle disease viruses isolated in South Korea using sequencing of the fusion protein cleavage site region and phylogenetic relationships. *Avian Pathol* 33:482-491.
- Li Y, Collins MS, Whitelam GC, Alexander DJ 2002 Rapid pathotyping of Newcastle disease virus using a single-chain Fv displayed on phage against the C-terminal end of the F2 polypeptide. *Arch Virol* 147:2025-2037.

- Lien YY, Lee JW, Su HY, Tsai HJ, Tsai MC, Hsieh CY, Tsai SS 2007 Phylogenetic characterization of Newcastle disease viruses isolated in Taiwan during 2003-2006. *Vet Microbiol* 123:194-202.
- Liu H, Wang Z, Son C, Wang Y, Yu B, Zheng D, Sun C, Wu Y 2006 Characterization of pigeon-origin Newcastle disease virus isolated in China. *Avian Dis* 50:636-640.
- Liu H, Wang Z, Wu Y, Wu Y, Sun C, Zheng D, Xu T, Li J 2008 Molecular characterization and phylogenetic analysis of new Newcastle disease virus isolates from the mainland of China. *Res Vet Sci* 85:612-616.
- Liu H, Wang Z, Wu Y, Zheng D, Sun C, Bi D, Zuo Y, Xu T 2007 Molecular epidemiological analysis of Newcastle disease virus isolated in China in 2005. *J Virol Methods* 140:206-211.
- Majiyagbe KA, Nawathe DR 1981 Isolation of virulent Newcastle disease virus from apparently normal ducks in Nigeria. *Vet Rec* 108:190.
- Mase M, Inoue T, Imada T 2009 Genotyping of Newcastle disease viruses isolated from 2001 to 2007 in Japan. *J Vet Med Sci* 71:1101-1104.
- Pearson GL, McCann MK 1975 The role of indigenous wild, semidomestic, and exotic birds in the epizootiology of velogenic viscerotropic Newcastle disease in southern California, 1972-1973. *J Am Vet Med Assoc* 167:610-614.
- Peeters BP, de Leeuw OS, Koch G, Gielkens AL 1999 Rescue of Newcastle disease virus from cloned cDNA: evidence that cleavability of the fusion protein is a major determinant for virulence. *J Virol* 73:5001-5009.
- Qin ZM, Tan LT, Xu HY, Ma BC, Wang YL, Yuan XY, Liu WJ 2008 Pathotypical characterization and molecular epidemiology of Newcastle disease virus isolates from different hosts in China from 1996 to 2005. *J Clin Microbiol* 46:601-611.
- Rott R, Klenk HD 1988 Molecular basis of infectivity and pathogenicity of Newcastle disease virus. pp 98-112 In: *Newcastle Disease*. Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA.
- Rui Z, Juan P, Jingliang S, Jixun Z, Xiaoting W, Shouping Z, Xiaojiao L, Guozhong Z 2009 Phylogenetic characterization of Newcastle disease virus isolated in the mainland of China during 2001-2009. *Vet Microbiol* doi:10.1016/j.vetmic.2009.09.020.
- Takuwa H, Ito T, Takada A, Okazaki K, Kisa H 1998 Potentially virulent Newcastle disease viruses are maintained in migratory waterfowl populations. *Jpn J Vet Res* 45:207-215.
- Tan LT, Xu HY, Wang YL, Qin ZM, Sun L, Liu WJ, Cui ZZ 2008 Molecular characterization of three new virulent Newcastle disease virus variants isolated in China. *J Clin Microbiol* 46:750-753.
- Toyoda T, Sakaguchi T, Imai K, Inocencio NM, Gotoh B, Hamaguchi M, Nagai Y 1987 Structural comparison of the cleavage-activation site of the fusion glycoprotein between virulent and avirulent strains of Newcastle disease virus. *Virology* 158:242-247.
- Yu L, Wang Z, Jiang Y, Chang L, Kwang J 2001 Characterization of newly emerging Newcastle disease virus isolates from the people's republic of China and Taiwan. *J Clin Microbiol* 39:3512-3519.
- Zhu W, Dong J, Xie Z, Liu Q, Khan MI 2010 Phylogenetic and pathogenic analysis of Newcastle disease virus isolated from house sparrow (*Passer domesticus*) living around poultry farm in southern China. *Virus Genes* 40:231-235.
- 김순재 박근식 유일선 1975 공작에서의 뉴캐슬병 바이러스 분리. *농사시험연구소보* 17:23-27.
- 김재홍 송창선 1992 최근의 닭 뉴캐슬병 만연에 따른 원인과 바이러스의 성상, 진단 및 백신 운용에 관한 고찰. *한국가금학회지* 19:65-76.
- 김종녀 허원 모인필 2006 육계의 뉴캐슬병 방어역가 측정에 있어서 ELISA 검사법의 효용성. *대한수의학회지* 43:185-196.
- 모인필, 권용국, 한명국, 성환우 2001 강병원성 뉴캐슬병 바이러스 한국분리주의 SPF 닭 접종에 따른 병리학적 변화 비교. *한국가금학회지* 28:99-105.
- 박근식 1979 한국에 있어서 뉴캐슬병 발생의 역학적 조사. *한국가금학회지* 6:38-46.
- 오화택 김순재 정영석 장세창 1963 우리나라 여러 지방에서 분리된 뉴캐슬병독의 생물학적 성상에 대한 조사. *가축 위생연구소보* 9:9-12.
- 越智勇一 橋本今朝壽 1929 조선에서 유행하는 한 계역에 대하여. *조선총독부 수역혈청제조소연구보고* 6:93-107.
- 이정원 허철호 이종환 권정택 송희중 2001 도축 육계에서 뉴캐슬병 바이러스에 대한 혈중항체가 조사. *한국가축위생학회지* 24:217-222.
- 최강석 1993 국내분리 뉴캐슬병바이러스의 성상. *서울대학*

교 석사학위논문.

최강석 이은경 전우진 권준헌 양창범 2008 흰뺨검둥오리(*Anas poecilorhyncha*)에서 분리된 뉴캐슬병 바이러스의 특성. 대한수의학회지 48:153-159.

최강석, 전우진, 이은경, 이윤정, 정옥미, 김용주, 최준구, 권준헌 2007 최근 유행 뉴캐슬병 바이러스의 특성 및 백신

효능 비교평가. 수의과학기술개발연구사업 연구보고서 pp 312-333.

허정호 이국천 조명희 김국현 하대식 김종수 2006 도계장 출하 닭에 대한 뉴캐슬병 항체가 조사. 한국가금학회지 29:267-276.

(접수: 2010. 3. 11, 수정: 2010. 3. 17, 채택: 2010. 3. 17)