

가금인플루엔자 바이러스의 인체 감염 가능성

모인필^{1,†} · 하봉도¹ · 송창선² · 김재홍³

¹충북대학교 수의과대학 및 동물의학연구소, ²건국대학교 수의과대학, ³국립수의과학검역원

The Possibility of Avian Influenza Virus Infection in Human

I. P. Mo^{1,†}, B. D. Ha¹, C. S. Song², and J. H. Kim³

¹College of Veterinary Medicine and Research Institute of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, San 48 Gaeshin-Dong, Heungduk-Gu, Cheongju, Choongbuk 361-763, South Korea

²College of Veterinary Medicine, Konkuk University, 1 Whayang-Dong, Kangjin-Gu, Seoul 143-914, South Korea

³National Veterinary Research and Quarantine Service, 480 Anyang-6 dong, Manan-gu, Anyang, Kyonggido 430-016, South Korea

ABSTRACT Avian influenza(AI) is an epizootic disease of variable severity caused by type A influenza viruses of the orthomyxovirus group. Chickens were the most frequently affected avian species with AI viruses. There were many outbreaks of fowl plague, now known as highly pathogenic AI(HPAI), throughout the world since Perroncito described the fowl plague in 1978 in Italy. In recent years HPAI viruses of different serotypes such as H5, H7 and H9 has been isolated from humans on several occasions either related with outbreak of HPAI in birds or not. In 1997, one of the most noteworthy events in AI history was the human mortality with H5N1 HPAI virus infection in Hong Kong. Six persons of total 18 persons with clinical signs of influenza were died. Recently the human cases with mortality related with HPAI outbreaks in poultry industry has been increased such as outbreaks of HPAI throughout Asia countries including Korea, Japan, China, Vietnam, Thailand and others in 2003. Although these outbreaks revealed the capable of spreading from birds to human, the capability for transmission between people was not clear. Therefore, this report will review the possibility of HPAI infection in human associated with HPAI outbreak in poultry industry.

(Key words : avian influenza, human infection, history, outbreak)

서론

가금인플루엔자(Avian Influenza ; AI)는 닭, 칠면조 등의 조류에 인플루엔자 바이러스 A형에 속하는 인플루엔자 바이러스에 의하여 발생하는 임상형이 다양한 전염성 질병이다. 임상증상은 매우 다양하여 가벼운 호흡기성 증상에서부터 100 % 폐사까지 범위가 넓으며 주로 감염된 숙주의 종류에 영향을 받으나 숙주의 나이, 동시감염 여부, 외부환경 등에 따라서도 달라질 수 있다(Alexander, 1982).

AI는 매우 오래 전부터 보고가 되었던 사람의 인플루엔자과는 달리 1878년 이탈리아의 Perroncito에 의하여 닭에서 처음으로 임상적으로 묘사되고 보고되었다(Perroncito, 1878). 그 후 고병원성 AI(Highly Pathogenic Avian Influenza ; HPAI)는 전 세계적으로 보고되었으며, 특히 1894년에는 이탈리아

의 북부에서 발생되어 인근의 독일, 벨기에, 프랑스 등으로 전파되었다(Stubb, 1926). HPAI는 지속적으로 발생되어 스코틀랜드(1959), 호주(1976, 1985, 1992), 영국(1963, 1979, 1983, 1991), 캐나다(1966), 미국(1983, 2004), 멕시코(1995), 이탈리아(1997, 1999), 네덜란드(2003), 홍콩(1997) 등에서 보고된 바 있으며 Table 1에 요약하였다.

HPAI 발생은 대부분 양계산업의 문제로서만 처리되어 왔으나 최근 1997년 홍콩에서의 발생 때 HPAI 바이러스의 감염으로 인하여 사람이 사망함으로써 본격적으로 인류의 인플루엔자 대유행의 원인으로 논의되기 시작하였다. 따라서, 본 논문에서는 사람의 인플루엔자 대유행과 AI의 연관성을 과거에 이미 밝혀진 사실과 보고를 통하여 정리함으로써 앞으로의 HPAI에 대한 대책과 더 나아가 인류의 인플루엔자 대재앙에 대한 사전대책을 강구해 보고자 한다.

[†]To whom correspondence should be addressed : moip@cbu.ac.kr

Table 1. HPAI isolates from poultry since 1959

<i>A/chicken/Scotland/59/</i> (H5N1)
<i>A/turkey/England/63/</i> (H7N3)
<i>A/turkey/Ontario/7732/66</i> (H9N9)
<i>A/chicken/Victoria/76</i> (H7N7)
<i>A/chicken/Germany/79</i> (H7N7)
<i>A/turkey/England/199/79</i> (H7N7)
<i>A/chicken/Pennsylvania/1370/83</i> (H5N2)
<i>A/turkey/Ireland/1378/83</i> (H5N8)
<i>A/chicken/Victoria/85</i> (H7N7)
<i>A/turkey/England/50-92/91</i> (H5N1)
<i>A/chicken/Victoria/92</i> (H7N3)
<i>A/chicken/Queensland/667-6/94</i> (H7N3)
<i>A/chicken/Mexico/8623-607/94</i> (H5N2)
<i>A/chicken/Pakistan/447/94</i> (H7N3)
<i>A/chicken/NSW/97/66</i> (H7N4)
<i>A/chicken/Hong Kong/97</i> (H5N1)
<i>A/chicken/Italy/330/97</i> (H5N2)
<i>A/turkey/Italy/99</i> (H7N1)
<i>A/chicken/Chile/2002</i> (H7N3)
<i>A/chicken/Netherlands/2003</i> (H7N7)

사람 인플루엔자 대유행의 역사

사람 인플루엔자 바이러스 감염에 대한 역사는 인류의 기원과 같을 것으로 판단되나 기록과 객관적인 과학적 사실의 부족으로 아직까지는 밝혀지지 않거나 부정확한 것이 많다. 그러나 현재까지 주어진 기록을 종합하여 유추해 보면 최소한의 사실에 근접할 수 있다. 인플루엔자에 대한 최초의 기록은 기원전 412년에 Hippocrates와 Livy(Grmek, 1893)에 의하여 작성된 것으로 판단되며, 인류에 있어서 처음으로 대유행을 기록한 것은 1173~74에 유럽의 전역에서 발생한 인플루엔자에 대한 것으로 추정된다(Hirsch, 1883). 20세기에 접어들면서 인플루엔자에 대한 기록이 보다 정확해지고 시료도 채취되어 지금의 현대적인 과학기술로 분석할 수 있어 과거에 비하여 좀더 유용한 정보를 획득할 수 있다. 그러한 정보를 분석하여 보면 20세기에 있어서 사람에게 주로 감염된 인플루엔자 바이러스 중 대유행을 일으켰던 바이러스의 혈청형은 H1N1, H2N2, H3N2이다.

현재까지 기록된 인플루엔자 대유행중 가장 많은 사람들에 의하여 분석된 것이 1918년부터 1920년 사이에 전 세계적으로 유행을 하여 2천만 명에서 4천만 명이 사망한 일명

스페인독감일 것이다. 이 스페인 독감에 의한 피해를 당시의 사람들은 4년 동안의 1차 세계대전에서 잃은 전사자수보다 더 많은 인명을 단지 수개월 동안 인플루엔자로 인하여 사망하였다고 표현함으로써 이 전염병의 심각성을 말해주고 있다 (Walters, 1978). 당시의 질병이 어디서부터 시작하였는지는 현재 알 수는 없지만, 관련된 많은 학자들은 중국에서 시작하였을 것으로 판단하고 있다. 그 이유는 당시에 중국 사람들이 전 세계적으로 근로자의 신분으로 진출을 하였고, 이 나라들에서 대부분 인플루엔자가 발생하였기 때문이다. 이 전염병이 최초로 목격된 것은 1918년 3월 미국의 Detroit, South Carolina, San Quentin Prison의 3곳에서였다(Crosby, 1989). 이곳에서 감염된 젊은 군인들이 제1차 세계대전에 참전하기 위하여 유럽에 도착을 한 후 바이러스를 퍼뜨림으로써 인플루엔자가 전 유럽으로 전파된 것으로 추정하고 있다. 이 발생은 여러 번의 발생주기를 거치면서 대부분의 유럽국가에서 발생되었지만 가장 피해를 준 것은 스페인과 이탈리아였기 때문에 현재도 이 발생을 스페인독감이라 부르고 있다. 발생 이후 과학이 발달하면서 당시에 살았던 사람들의 혈청내의 항체를 조사한 결과 당시의 바이러스는 돼지 인플루엔자 바이러스와 매우 유사한 것으로 판명이 났으며 (Shope, 1931), 얼마 전에는 당시 1918년 전쟁에서 사망한 군인의 폐로부터 RNA를 추출하여 분석한 결과, 돼지 인플루엔자 바이러스 H1N1형으로 판명되었다. 이 바이러스는 현재에도 전 세계적으로 유행하고 있는 바이러스이다.

1957년도의 인플루엔자 대유행은 중국의 Yunan 성에서 시작하여(Pyle, 1986) 급속하게 인근의 홍콩, 싱가포르, 일본, 대만으로 전파되었다. 당시 WHO는 인플루엔자 방제를 위한 실험실 체제를 갖추고 있는 상태였기 때문에 신속하게 원인을 찾아냈으며, 이 유행은 새로운 인플루엔자 바이러스에 의한 것으로 판명하여(Chu et al., 1957) 대유행을 막기 위하여 즉각적으로 특별위원회가 구성되었다. 당시에 유행한 바이러스는 그 이전에 유행하였던 H1N1 바이러스와는 달리 H2형으로 밝혀졌다. 최근의 분석결과, 이 바이러스의 Hemmagglutinin(HA)과 Neuraminidase(NA)는 조류로부터 전이된 것으로 밝혀졌으며, 그 밖의 유전자는 사람 인플루엔자 바이러스에서 유래된 것이었다(Kawaoka et al., 1989).

다른 연구에서는 바이러스에 대한 항체가 이 유행이 있기 전에 살아 있었던 노년층의 혈액에서 발견됨으로써 이 바이러스에 대한 노출이 이 대유행이 있기 전에 이미 있었던 것으로 밝혀져 유행 당시 노년층에서의 피해가 심하지 않았던 이유를 설명해 주고 있다(Payne, 1958). 현재로서는 이 바이러스가 1889~1892년에 유행하였던 인플루엔자 바이러스와

동일한 것으로 판단하고 있으며, 어떠한 이유에서인지 1889년 당시 유행한 후 어느 순간에 사라졌다가 1957년에 다시 나타난 것으로 판단되고 있다.

1968년 인플루엔자 대유행도 1957년의 대유행과 마찬가지로 중국에서 시작되었으며, 급격히 홍콩으로 전파되었다(Chang 1969). 이 유행의 원인인 인플루엔자 바이러스도 그 이전에 대유행을 하였던 인플루엔자 바이러스와는 다른 H3형 바이러스로 판명되었으며, 신속하게 대만, 필리핀, 싱가포르, 베트남 등으로 급속히 전파되었다. 이 바이러스는 H3N2형 인플루엔자 바이러스로서 이전의 H2N2 바이러스와는 HA가 다른데, 이 HA는 조류로부터 전이된 것으로 분석되고 있다(Kawaoka et al., 1989). 당시 사람들은 H3에 대한 항체는 가지고 있지 않아 감염을 막을 수는 없었지만 이전의 유행하였던 바이러스 N2에 대한 항체를 가지고 있었기 때문에 부분적으로 방어가 가능하여 임상증상은 이전의 대유행 때보다 훨씬 경감되었던 것으로 판단되고 있다(Johansson et al., 1989).

사람 인플루엔자 대유행의 특징

많은 인플루엔자 대유행의 역사가 기록되어 있지만 대부분의 학자들이 학술적으로 인정하는 인플루엔자 대유행은 과거 400년 동안 12번이 있었다. 이 유행을 분석하여 보면, 12번의 발생 중 11번의 발생이 중국, 러시아, 아시아에서 처음으로 발생한 것으로 추정되고 있다(Table 2). 따라서 많은 학자들은 다음 번 인플루엔자 대유행도 이 지역에서 발생할 것으로 추정하고 있지만, 이러한 추측은 다소 문제가 있을 수 있다는 주장이 여러 학자에 의하여 제기되었다. 그 이유로서 첫 번째는 위의 3지역은 전체 지구의 1/3을 차지하고 있어 언제든 발생할 가능성이 1/3이기 때문에 역학적인 의미를 부여하기 어렵고, 두 번째는 대부분의 국가가 자신의 지역이 아닌 곳을 발생 원천으로 규정하는 경향이 있기 때문에 상대적으로 인플루엔자에 대한 과학적 지식과 기술이 발달한 유럽과 북미국가들의 편향된 생각에 의하여 왜곡이 될 수 있으며, 세 번째는 바이러스의 변이가 돼지에 의하여 일

Table 2. History of major influenza outbreaks

Year	Affected countries	First recognized season	Origin	Comments
1580	Europe, Africa, N. America	Summer	Asia	
1729-33	Europe, America, Russia	Spring	Russia	Two distinct waves, or two distinct epidemics ; second more severe
1781-82	Europe, China, India, N. America, Russia	Autumn	Russia/China	Two waves ; second more severe
1799-1802	Europe, China, Brazil, Russia	Autumn	Russia/China	Authorities disagree
1830-33	Europe, N. America, Russia, India, China	Winter	China	Two waves ; second more severe
1847-48	Europe, Russia, N. America	Spring	Asia/Russia	Authorities disagree
1889-91	All countries affected	Spring	Russia	Extensive seeding in spring/summer ; winter pandemic ; later
1900	Europe, America, Australia	Unknown	Unknown	Little clinical illness ; new virus subtype indicated by serology
1918-20	All countries affected	Spring	USA/China	Two distinct phases ; second more severe
1957-58	All countries affected	Winter/Spring	China	Two waves ; second of equal or greater severity
1968-69	All countries affected	Summer	China	In Europe, peak 1 year after USA
1977-78	All countries affected	Summer	China/Russia	—

(Potter W 1998 Chronicle of Influenza Pandemics In Textbook of Influenza Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ(eds) 1998 Blackwell Science Ltd London England)

어날 가능성이 높는데, 아시아 특히 중국이 사람, 돼지, 조류의 밀도가 높기 때문에 항상 가능성이 높을 수밖에 없다는 것이다. 하지만 왜곡이 될 수 있다고 하여도 현재로서는 중국이 앞으로 대유행의 원천이 될 수 있을 가능성이 매우 큰 것이 사실이다.

과거 12번의 대유행을 분석하여 보았을 때 특별히 계절적인 특징은 없는 것으로 판단된다. 하지만 봄과 여름, 가을과 겨울로 분리하여 보았을 경우, 봄과 여름에 대유행이 되는 경우가 다소 높은 것으로 판단된다. 하지만 대유행은 전파의 용이성도 큰 변수로 작용을 하지만 바이러스의 변이가 가장 큰 직접적인 요소가 되기 때문에 계절적인 요인은 영향을 주지 않을 것으로 판단되고 크게 중요하지 않을 것으로 판단된다. 이와 같이 계절은 대유행 발생에 크게 영향이 없는 것으로 판단되었지만, 발생시 기온과 습도(Jordan, 1961)는 전파에 많은 영향을 주는 것으로 판단된다. 기온과 습도 이외의 요소로서는 발생 당시 사람들의 군집경향(Davey et al., 1972), 바이러스의 생존능력 등이 전파에 직접적으로 관여하기 때문에 인플루엔자 대유행의 규모를 결정할 수 있을 것이다.

일반적으로 대유행이 시작되면 사망 등을 포함한 발생곡선은 여러 번 상승과 하강을 하는데, 과거의 대유행을 분석하여 보면 주로 처음보다는 시간이 지날수록 질병 발생이 많아지고 사망률이 높아지는 경향이 있다. 이와 같은 현상에 대한 이유는 확실하지는 않지만 현재까지는 기하급수적으로 질병이 여러 곳으로 전파되면서 사회활동이 적지만 감수성이 높은 어린이와 노년층에 나중에 감염이 됨으로써 사망률과 발생율이 높게 나타나는 것으로 추정되고 있다. 하지만 다른 견해로는 발생이 지속되면서 인플루엔자 바이러스의 수가 증가하고 병원성이 높아져 발생양상이 더욱 확대되는 것으로 해석하는 경우도 있다(Beveridge, 1977).

사람에 있어서 AI 바이러스의 감염 예

AI 바이러스가 사람에게 감염된 것이 확인된 최초의 사건은 1959년 미국에서 발생하였는데, 당시 간염을 앓고 있었던 46살의 남자로부터 HPAI 바이러스(형질형 H7N7)가 분리되었다. 이 환자는 처음에 진단되었던 간염으로부터 회복이 되었으며, 이 환자에 대한 인플루엔자 혈청검사결과 중화항체는 발견되지 않았다. 이 남자가 어떠한 경로로 HPAI 바이러스에 감염되었는지는 알 수 없었으나 유럽, 아시아 및 아프리카를 방문하고 돌아온 후에 간염을 앓았다는 점을 미루어 보아 여행 중에 H7N7 바이러스가 유행하고 있던 지역으로

부터 감염된 것으로 판단하고 있다(Delay et al., 1967). 1978년 미국의 북동부 해변가에서 참깨접박이 바다표범의 대량 폐사가 있었다. 참깨접박이 바다표범은 이 지역과 캐나다 지역에서 흔히 발견되는 것으로서 발생 당시 심한 호흡기 증상과 함께 전체 수의 약 20%가 폐사되는 대량 참사가 있었으며, 이 때 H7N7 종류의 MPAI 바이러스가 분리되었다(Webster et al., 1981). 당시에 이 바다표범의 사체처리 등 직접적으로 참여하였던 사람들 중에서 결막염이 대량 발생하였으며, 바다표범에서 분리된 인플루엔자 바이러스와 같은 종류인 H7N7 바이러스가 분리되었다. 감염되었던 사람들의 결막염은 매우 심하였으나, 바다표범과 접촉이 없었던 다른 사람에게 전파는 되지 않았으며, 감염된 사람도 일정한 시간이 지난 뒤 스스로 치유가 되었다. 또 다른 사람의 감염 예로서 1996년 영국에서는 43세의 여인으로부터 H7N7 AI 바이러스가 분리되었는데, 당시 이 사람은 오리털 가공공장에서 일을 하던 사람이었다. 이 여인으로부터 분리된 인플루엔자 바이러스는 근처에 있던 야생오리와 가공공장에 공급된 일반오리의 접촉에 의하여 전파된 것으로 추정하고 있다. 그 이유로서는 이 바이러스의 8개 유전자 모두가 조류에서 유래된 것으로 밝혀졌으며, 유전자 염기서열을 분석한 결과 1995년 영국에서 분리된 H7N7 칠면조 AI 바이러스와 유전자 상동성이 98% 이상인 것으로 밝혀졌기 때문이다(Banks et al., 1998; Kurtz, 1996). 이 사건으로 말미암아 가금인플루엔자 바이러스의 사람 감염 가능성에 대하여 더욱 많은 관심이 쏠리게 되었다.

1997년에는 가금인플루엔자 발생 역사상 가장 획기적인 사건이 홍콩에서 발생하였는데, 사람에게 HPAI 바이러스가 감염되어 처음으로 사람이 사망한 것이었다. 총 18명이 감염된 것으로 파악되고 있으며, 이 중에서 6명이 심한 호흡기 증상과 함께 발열, 구토, 설사, 오한 등을 일으켰으며, 궁극적으로는 폐렴으로 사망하였다. 이와 관련되어 나타난 다른 병변은 간염, 신장염 및 패혈증이 있었으며, 혈액학적으로는 범백혈구 감소증이 발견되었다. 감염된 환자들은 모두 홍콩지역의 조류 판매업소 및 양계장에서 직접적으로 조류와 접촉이 있었던 것으로 밝혀져 AI 바이러스의 직접적인 사람감염 가능성을 더욱 높게 해주었다(Perdue et al., 1999; Shortridge, 1999). 그러나 이후 사람과 사람간의 전파가 이루어진 사례가 발견되지 않아 사람간의 전파 효용성이 매우 낮은 것으로 판단되고 있지만 사람간 전파와 관련된 역학조사가 그 이후 현재까지도 광범위하게 이루어지고 있다. 당시 홍콩의 생조류시장과 양계장에 대량의 폐사를 일으켰던 H5N1 HPAI 바이러스와 사람에게서 분리된 인플루엔자 바이러스는 동일

한 것으로 밝혀졌으며, 두 바이러스 모두 HA의 cleavage site에 basic amino acid가 많이 있는 것으로 분석되었다.

1997년 홍콩에서의 H5N1 AI 바이러스 분리 이후 광범위한 역학조사로 H9N2 바이러스도 다양한 종류의 조류나 돼지로부터 분리되었다. H5N1 HPAI 바이러스로 말미암아 인플루엔자 바이러스의 사람 감염 가능성이 높아진 상황에서 1998년부터 1999년 2년 동안 홍콩에서는 1살과 4살의 어린 아이로부터 중국에서는 70살의 노인을 포함한 5명으로부터 7종류의 H9N2 인플루엔자 바이러스가 분리되었다. 바이러스가 분리된 7명중 5명에서는 특별한 임상증상이 관찰되지 않았고, 2명으로부터는 고열과 호흡기 증상이 발현되었으나 곧 회복이 되었다(Peiris et al., 1999, Swayne, 2000). 비록 이 바이러스가 사람에게 치명적인 피해를 주지는 않았지만 여러 사람에게 감염됨으로써 H9형에 대한 사람 감염 가능성에 대하여 많은 관심을 가지게 된 계기가 되었다.

2003년 2월 28일 네덜란드에서는 6개 양계장으로부터 HPAI 감염 가능성이 제기된 후 동년 3월 3일 H7N7의 발생이 확인된 바 있었다. 이 발생에서 알 수 있었던 새로운 사실은 H7N7 AI 바이러스가 사람들 사이에 전파되어 사람간에 감염시킬 수 있다는 사실이었다. 2003년 4월 19일 현재 82명의 양계업자들과 그의 가족들, 방역팀 요원들이 동일한 가금인플루엔자 바이러스에 감염되어 결막염 증상까지 보였으며, 그 중 6명이 인플루엔자 양성 반응을 보였고 그 중 57살의 의사 1명이 폐렴으로 사망하였다(Byrne, 2003). 이 발생에서 처음으로 발견된 새로운 사실은, 이 바이러스에 감염된 사람이 접촉을 통해 다른 사람까지 감염시킬 수 있을 가능성이 있다는 것이었다. 비록 결막염같이 약한 증세가 나타나 쉽게 치유가 가능하였지만, 사람간의 전파 가능성이 있어 네덜란드 방역당국은 감염된 조류와 접촉이 있었던 사람들에게 대해 인플루엔자 예방백신을 접종하였다.

이러한 백신접종은 단지 관련 당사자들로 하여금 일반적인 사람 인플루엔자 바이러스에 감염되지 않게 하는 것뿐만 아니라, 당시에 발생한 H7N7 AI 바이러스가 감수성이 있는 숙주에서 더 이상 변이를 하지 못하게끔 하려는 의도도 있었다. 또한, 네덜란드 방역당국의 인플루엔자 전문가들은 이미 사람 인플루엔자 바이러스에 감염된 사람들이 당시에 유행하고 있는 가금인플루엔자 바이러스에 감염되는 것을 예방해야 한다고 경고하는데, 그 이유는 조류와 사람 인플루엔자 바이러스가 서로 감수성이 있는 숙주에 동시에 감염되어 증식을 한다면 통제 불가능한 바이러스로 변이할 수 있기 때문이다. 이와 같은 일이 일어난다면 이는 인간에게 매우 심각한 위협이 될 수 있기 때문이다(Byrne, 2003).

2003년 12월 한국에서 처음으로 보고한 H5N1 HPAI 발생은 그 후 아시아 여러 나라에서 보고된 바 있다. 처음으로 발생 보고한 한국과는 달리 태국, 베트남 등의 아시아 국가에서는 전국적인 발생으로 확대되어 사람에게까지 감염이 확인된 바 있다. 2004년 2월 12일까지 공식적으로 WHO에서 발표한 아시아 지역 사람에서의 발생은 베트남과 태국에서 모두 25건이 있었으며, 그 중 19명이 사망하여 아시아 전체적으로 총 34명 발생에 23명이 사망한 것으로 집계되었다. 현재까지 분리한 바이러스에 대하여 많은 연구가 진행되고 있으나 공식적인 발표가 아직은 되어 있지 않은 상태라 정확한 내용은 현재로서는 알 수가 없다. 그러나, 이번 사건을 계기로 H5N1에 대한 인체용 백신이 현재 개발 중인 것으로 알려져 있어 이번의 HPAI 발생은 사람의 백신개발에 있어서 획기적인 계기가 된 것으로 판단된다. 한국에서는 사람에서의 감염이 발생하지 않았으나 이에 대한 가능성을 파악하기 위한 역학조사를 실시하였다. 2004년 1월 29일 현재 HPAI에 노출된 것으로 판단된 고위험군 대상자 1,646명에 대하여 임상검사와 혈청검사를 실시한 결과 인체감염이 없는 것으로 판정된 바 있다.

2004년에 발생한 캐나다에서의 H7형 HPAI 바이러스도 인체에 감염된 것으로 보고가 된 바 있다. 임상증상이 나타난 두 명 모두 농장에서 HPAI 바이러스에 노출된 농장의 종사자이거나 살처분에 동원된 사람으로서 HPAI 바이러스의 직접적인 감염 가능성을 높여 준다. 이와 같이 아시아 및 캐나다에서의 인체감염 확산으로 2004년 4월 현재 WHO에서는 인플루엔자 감염위험도 수준을 0.1에서 0.2로 올린 바 있다.

사람의 AI 바이러스 감염에 대한 역학조사

AI 바이러스에 의한 사람에서의 감염이 과거에는 주로 H1, H2, H3 혈청형에 의하여 이루어짐으로써 이에 대한 연구가 시작되었으나, 1959년 H7형 HPAI 바이러스에 의한 감염이 확인됨에 따라 H7형에 대한 역학조사가 실시되었고, 1997년 이후부터는 새로운 혈청형인 H5와 H9에 대한 본격적인 역학조사 등의 연구활동이 전개되었다. 가장 대표적으로 조사된 것은 1970년대에 실시한 것으로 사람에서의 인플루엔자 발생이 광범위하게 이루어지고 있는 홍콩을 포함한 중국남부 일대에서 실시되었다(Shortridge, 1992). 조사결과 홍콩과 같은 도시지역에서는 H4에서 H13에 이르는 10종류의 혈청형이 0~2%로 매우 낮은 반면에, 농촌지역은 0~38%로 상대적으로 매우 높은 것으로 나타났다. 특히, H4, H6,

H7, H10, H11 혈청형이 높은 비율로 검출되었으며, 이들 중에서 H4, H6, H10은 이 지역의 오리에서 흔히 발견되는 혈청형으로서 조류의 AI 바이러스가 사람에게 전파된 것으로 추정할 수 있는 좋은 자료가 되었다. 오리와 접촉 가능성이 높은 지역인 농촌의 경우 사람에게서 H5형이 2~7%, H9형이 3~6% 비율로 검출되었다. 이와 같은 사람 감염 가능성에 대한 연구결과가 발표됨으로써 조류의 다양한 혈청형에 대한 연구가 시작되었다.

1. H1, H2, H3형에 대한 역학조사

사람에게서 주로 유행하였던 H1, H2, H3 아형 인플루엔자 바이러스와 AI 바이러스와의 직접적인 관계는 과거의 재료를 현대의 기술로 다시 분석하는 방법을 취해왔다(Kawaoka et al., 1989; Reid et al., 1999, 2003; Scholtissek, 1989). 1917년에 포획되어 알코올에 저장된 새에서 인플루엔자 바이러스의 유전자를 추출하여 HA의 염기서열을 분석한 후 지금의 AI 바이러스의 HA 염기서열과 비교하여 본 결과 상동성이 높은 것으로 나타났다. 이와 같은 사실은 가금인플루엔자 바이러스는 80년간의 세월이 지났어도 별로 변하지 않았다는 것을 증명하는 것이었다. 따라서 1918년에 대유행을 한 사람에서의 인플루엔자 바이러스는 조류로부터 유래된 유전자에 의하여 변이됨으로써 발생하였다는 가설이 성립되지 않는 것으로 밝혀졌다. 또한, 이 바이러스의 NP 염기서열이 1918년 당시 사람으로부터 분리된 인플루엔자 바이러스의 NP 염기서열과도 매우 다르다는 것이 밝혀져 이러한 사실을 더욱 뒷받침하고 있다(Reid et al., 2003).

1957년에 발생한 사람에서의 인플루엔자 대유행은 과거와는 달리 새로운 바이러스인 H2N2에 의하여 발생되었다. 이 새로운 바이러스는 과거의 H1N1 바이러스로부터 변이되면서 새로운 HA, NA, PB1 유전자를 AI 바이러스로부터 받은 것으로 밝혀졌다. 또한 1968년의 대유행에서도 새로운 H3N2 인플루엔자 바이러스가 등장하였는데, 이 바이러스 또한 기존의 H2N2 바이러스가 새로운 HA, PB1 유전자를 AI 바이러스로부터 받음으로써 변이된 것으로 확인되었다(Kawaoka et al., 1989; Reid et al., 1999; Scholtissek, C, 1989). 이러한 사실은 새로운 인플루엔자 바이러스가 생성되면서 과거의 인플루엔자 바이러스에 대한 항체 등 면역능력이 방어에 무용지물이 됨으로써 새로운 대유행이 된다는 가설이 성립하게 되는 계기가 되었다.

2. H5형에 대한 역학조사

H5 혈청형에 대해 사람과 관련된 역학조사는 1997년 홍

콩에서 H5N1 HPAI가 발생됨으로써 본격적으로 실시되었다. 가장 대표적인 역학조사가 1997년 12월부터 홍콩 지역의 양계종사자와 방역활동에 동원되었던 정부관료들을 대상으로 한 것이었다(Bridges et al., 2002). 이 역학조사의 목적은 직업과 인플루엔자 감염과의 관련성을 조사하기 위한 것으로 1,525명의 양계산업관련 종사자와 293명의 정부관료들을 조사하였다(Table 3). 양계산업관련 종사자들 중 약 10%가 H5에 대한 항체가 확인되었으며, 확인된 종사자들은 감염된 닭에 노출된 경험이 있음으로써 감염 닭과 항체형성과는 매우 밀접한 관계가 있는 것으로 판명되었다. 대부분의 정부관계자들 중에서 감염을 확실히 알 수 있는 방법인 paired serum이 채취된 경우가 별로 없어 전반적인 감염 여부를 알 수는 없었지만, 일부 공무원에서 paired serum이 혈청학적으로 반전된 경우가 있어 최소한 감염 여부를 알 수가 있었다.

양계업종사자가 살처분 등에 동원된 공무원보다 높은 항체양성 비율을 보인 것은 일시적으로 공무원들은 AI 바이러스에 강하게 노출되었지만, 나름대로 방역복 등 방역조치를 하였기 때문에 노출된 시간이 짧았고, 양계장 종사자들은 방역조치 없이 오랜 시간 노출되었기 때문으로 분석된다. 따라서 현장에서의 방역조치와 평소의 양계장에서의 방역조치

Table 3. Seroprevalence of H5 antibody in Hong Kong populations in 1997-98

Group	n	% with anti H5 antibody	Reference
Case-patient exposed household contacts	51	12	16
Case-patient exposed office coworkers	23	0	16
Nonexposed office coworkers	24	0	16
Case-patient exposed tour group members	26	3.8	16
Case-patient exposed health-care workers	217	3.7	1
Nonexposed health-care workers	309	0.7	1
Poultry workers	1,525	10	2
Government workers	293	2.7	2
Blood donors	201	0	5

(Katz, JM 2003 Avian diseases 47:914-920)

가 얼마나 중요한 것인가를 여실히 보여주는 역학조사 결과로 판단된다.

3. H7형에 대한 역학조사

H7 HPAI 바이러스의 사람에 대한 감염은 다른 바이러스 혈청형과는 다르게 가장 먼저 여러 번 보고된 바 있다(Delay et al., 1967; Webster et al., 1981). 앞에서 언급하였듯이 유럽과 아시아, 아프리카를 여행하고 돌아온 미국인 남자에서 처음으로 분리되었으며, 그 후 실험실에서도 H7N7 바이러스를 접종한 계란으로부터 allantoic fluid를 채집하는 과정에서 노출되어 감염된 경우도 보고된 바 있다. 그밖에 오리털 가공, 감염된 harbor seal과의 접촉 등 다양한 경우에서 보고된 바 있으나, 혈청학적으로는 16배 이상의 HI 역가 변화가 없었다. 최근에는 네덜란드의 수의사가 H7N7에 감염되어 사망하였으며, 캐나다에서도 2명의 환자 발생보고가 있는 것으로 보아 이에 대한 대대적인 역학조사 등의 조치가 향후 필요할 것으로 판단된다.

4. H9형에 대한 역학조사

1997년 홍콩에서 H5N1 발생시 인플루엔자 바이러스를 분리하는 과정 중에 H9 바이러스도 닭, 메추리, 오리, 거위, 비둘기 등 다양한 조류에서 분리되었다. 또한, 돼지에서도 분리됨으로써 이 바이러스의 중요성이 부각되었고, 1999년에는 어린이에게서도 분리되어 사람으로의 전파 가능성이 제기되었다(Lin et al., 2000; Peiris et al., 1999). 홍콩에서 뿐만 아니라 중국 남부지방에서도 H9N2 바이러스가 분리되었으며, 현재는 중국 전역에서 발견되는 것으로 판단된다(Guo et al., 1999). 중국에서 분리된 H9N2 바이러스와 홍콩에서 분리된 H9N2 바이러스는 유전자 염기서열에 있어서 매우 비슷하며(Guo et al., 2000), 그 중 6개의 내부 유전자는 1997년 홍콩의 사람에게서 분리된 바이러스와 매우 높은 상관성을 가지고 있는 것으로 확인되어 H9N2 바이러스의 사람으로의 전파가 매우 중요한 것으로 대두되었다. 이러한 상황으로 인하여 홍콩에서는 H9N2에 대한 대대적인 혈청학적 조사가 이루어졌다. 홍콩과 영국 두 나라에서 같은 시기에 혈액을 기증한 사람에 대한 혈청검사 결과 홍콩에서 조사한 150명 중 2%가 양성이었으나, 100명이 조사된 영국에서는 0%였다. 그러나 같은 H9이지만 유전자형이 다른 즉, G9 group에 대한 항체검사 결과 홍콩은 2%, 영국은 3%로 나타났다. 그러나 이러한 검사가 홍콩의 양계종사자들을 대상으로 하였을 때 G1 group은 1~2%로 혈액기증자와 비슷하였으나, G9 group에 대한 항체는 36%로 월등한 차이가 있음이 밝혀져,

같은 H9N2 바이러스지만 유전자형에 따라 사람에 감염된 형태가 다를 수 있었다. 이와 같은 사실은 1990년 이후 H9형의 인플루엔자 바이러스가 양계업에 종사하는 사람들에게 지속적으로 감염되고 있음을 시사하는 것이다(Peirís et al., 1999).

사람과 동물간의 종속간 감염

인플루엔자 바이러스는 RNA 바이러스이며 독립된 8개의 유전자 분절로 구성되어 있다. 따라서 세포에 동시 감염되면 증식된 후 세포 밖으로 배출되면서 유전자 분절을 교환함으로써 다양한 종류의 새로운 바이러스가 출현할 가능성이 매우 높아진다. 실제로 사람의 인플루엔자 대유행에서 1918년에는 H1형, 1957년 발생에서는 H2형, 1968년에는 새로운 H3형에 의하여 발생되었는데, 이들 바이러스가 새로운 HA 혹은 NA를 조류의 유전자 pool로부터 제공받았기 때문이다. 현재까지 밝혀진 인플루엔자 바이러스의 혈청형은 대부분 조류에서 발견되었기 때문에 조류를 자연 숙주 혹은 주 전파원으로 판단하고 있다.

일반적으로 조류 바이러스를 사람에 감염시키면 일순간 결막염 등의 증상은 있으나 대부분 회복되기 때문에 AI 바이러스가 사람에게 자연적으로 감염되어 대량의 바이러스를 배출하는 경우는 힘들다. 마찬가지로 사람, 돼지, 조류 등 각 동물의 종간에는 방어벽이 있기 때문에 다른 종의 바이러스가 다른 종에 감염되어 사망 등 심각한 임상증상을 보이면서 유행하는 경우는 일반적으로 적을 것으로 생각된다. 그러나 이러한 동물 중에서도 돼지는 조류의 인플루엔자 바이러스와 사람의 인플루엔자 바이러스가 모두 감염될 수 있기 때문에, 돼지를 종간의 감염 가능성을 높여주는 Mixing vessel로 추정하고 있다. 실제로 중국 남부와 홍콩에서 인플루엔자 발생이 많은 것은 이 지역에 돼지, 사람 및 각종 야생 조류가 많이 분포하기 때문으로 돼지의 Mixing vessel로서의 역할에 많은 비중을 두고 있다.

인플루엔자 바이러스가 주로 침투되는 호흡기 상피세포의 표면에는 종간에 서로 다른 인플루엔자 바이러스 수용체가 있다. 즉 조류의 상피세포에는 Sialic acid α 2,3 Galactose가 있으며 사람에는 Sialic acid α 2,6 Galactose(Ito et al., 1998; Rogers et al., 1983; Scholtissek et al., 1985)가 존재하여 인플루엔자 바이러스가 조류의 상피세포에는 쉽게 부착되어 감염될 수 있으나, 이 바이러스가 사람 등 다른 종에 감염되기 힘들다. 그러나 돼지는 사람과 조류의 상피세포가 가지고 있

는 수용체의 구조를 모두 포함하고 있기 때문에 가금인플루엔자 바이러스와 사람 인플루엔자 바이러스가 모두 감염될 수 있어 돼지가 이 두 종류의 바이러스를 변이시킬 수 있는 mixing vessel 역할을 하고 있다.

사람과 사람 사이의 전파

사람의 인플루엔자 대유행에 있어서 전제조건은 사람과 사람간의 전파가 공기 등 효율적인 방법을 통하여 가능해야 한다는 것이다. 이러한 관점에서 가금인플루엔자 바이러스가 사람으로부터 분리되었을 때 혹은 사람의 감염이 확인되었을 때 가장 먼저 사람 간 전파를 중점적으로 역학조사를 하고 있다. 현재까지 사람에게 감염되어 사람의 대유행을 일으킬 가능성이 있는 인플루엔자 바이러스로는 H5, H7, H9형을 손꼽을 수 있을 것이다.

1997년 홍콩에서 HPAI가 발생, 처음으로 H5N1 바이러스가 사람에게서 분리되어 사람 간 전파에 대한 역학조사를 실시하였지만 뚜렷한 증거는 아직 밝혀진 바 없다. 그 이후에도 홍콩에서 여러 번 재 발생되었지만 아직 사람간 전파뿐만 아니라 1997년 이후부터는 사람에서의 감염도 나타나지 않았다. 그 이유로서 1997년 이후에는 이 바이러스에 대한 역학조사 및 예찰이 철저하게 이루어지고 있으며, 발생시 즉시 살처분 등의 조치를 취하기 때문에 실제로 사람에게 접촉될 가능성이 없었을 것으로 판단하고 있다. 그러나 H5N1형 HPAI가 2003년 12월 한국에서 처음 발생된 후 일본, 중국, 태국, 베트남 등 아시아 전역에서 대대적으로 발생된 바 있다. 이 발생에서 조기검색과 살처분을 즉시 시행한 한국, 일본에서는 사람의 감염보고가 없었으나 베트남과 태국 등에서는 사람 감염과 함께 사망에 이르러 국제적인 관심을 불러 일으켰다. 특히, 베트남에서는 자매가 사망하여 최초의 사람간 전파 가능성을 보여주어 한동안 매우 긴장하였으나 역학조사결과, 서로 다른 경로로 감염 닭과 접촉한 사실이 드러나 사람간 전파는 아닌 것으로 판명되었다. 이 과정에서 사람의 감염 가능성을 최소화하기 위해서는 감염된 조류의 즉각적인 살처분이 가장 효율적인 방법이라는 것이 확인되었다.

H5N1 AI 바이러스 다음으로 가장 사람간 전파가 가능한 것으로 추정되는 것이 H9N2형 AI 바이러스이다. 1997년 홍콩에서 역학조사과정 중에 2명의 어린 아이로부터 H9N2 바이러스가 분리된 바 있다. 이 또한 사람간 전파 가능성을 조사하기 위하여 두 명의 어린이에게 노출된 54명과 노출되지

않은 110명에 대하여 혈청학적, 임상학적 검사를 실시한 결과 두 집단간에 유의한 차이가 없어 사람간 접촉에 의한 전파 가능성이 배제된 바 있다. 하지만 H5N1 HPAI 바이러스와는 달리 H9N2 바이러스는 아시아 지역에 매우 광범위하게 분포되어 있으며, 임상증상이 없이 지속적으로 아시아 전역으로 전파되고 있는 형편이다. 특히, H9N2 바이러스에 직업적으로 노출된 사람들은 혈청학적 검사에서 감염된 흔적이 있음이 밝혀진 바 있다. 또한 최근에는 사람의 인플루엔자 바이러스인 H3N2 바이러스와 AI 바이러스인 H9N2 바이러스가 중국 남부지역의 건강한 돼지에서 동시에 분리된 바 있어 동시 감염에 의한 유전자 변이가 가능하기 때문에 사람에서 대유행을 일으킬 가능성이 언제든지 있는 것이다.

앞으로 AI에 대한 관심은 양계산업 등 조류와 관련된 산업에서의 경제적 피해에 대한 것뿐만 아니라 사람의 감염 가능성에 대하여 집중되어질 것이다. 사람과 사람 사이의 전파는 효율적인 전파가 가장 중요한 대유행의 전제조건이지만 아직은 AI 바이러스 H5, H9형에는 사람간 전파가 가능할 수 있는 조건을 갖추고 있지 않다. 하지만 가장 평범한 AI 바이러스에 사람간 전파에 관여하는 내부유전자를 가지게 되면 언제든지 사람에게 대유행을 일으킬 수 있기 때문에 AI 바이러스에 대한 예찰은 앞으로도 구조적으로 광범위하게 이루어져야 할 것이다.

인용문헌

- Alexander DJ 1982 Avian influenza-recent developments. *Vet Bull* 52:341-359.
- Banks J, Speidel J, Alexander DJ 1998 Characterisation of an avian influenza A virus isolated from a human - is an intermediate host necessary for the emergence of pandemic influenza viruses? *Arch Virol* 143:781-787.
- Beveridge WIB 1977 *Influenza: The last Great Plague*. Heinemann London.
- Bridges CB, Im LW, Hu-Primmer J, Sims L, Fukuda K, Mak KH, Rowe T, Thompson WW, Conn L, Lu S, Cox NJ, Katz JM 2002 Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis* 185: 1005-1010.
- Byrne D 2003 Avian influenza in the Netherlands and Belgium. Information Note of Commissioner David Byrne to the Commission. Situation as of 22 April 2003.

- Chu CM, Shao C, Hou CC 1957 Studies of strains of influenza virus isolated during the epidemic in 1957 in Changchun. *Vaprosy Virusologii* 2:278-281.
- Crosby AW 1989 *America's Forgotten Pandemic : The influenza of 1918*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Davey ML, Reid D 1972 Relationship of air temperature to outbreaks of influenza. *Br J Prevent Soc Med* 26:28-32.
- Grmek MD 1893 *Les Maladies a l'aube de la Civilization Accidentale*. Payot Paris.
- Guo YJ, Li JW, Cheng I, Wang M, Zhou Y, Li XH, Cai F, Miao HL, Zhang H, Guo F 1999 discovery of humans infected by avian influenza A(H9N2) virus. *Chinese J Exp Clin Virol* 15:105-108.
- Guo YJ, Xie JP, Wang M, Dong J, Guo JF, Zhang H, Wu KI 2000 A strain of influenza A H9N2 virus repeatedly isolated from human population in China. *Chinese J Exp Clin Virol* 14:209-212.
- Hirsch A 1883 *handbook of Geographical and Historical Pathology*. New Sydenham Society, London.
- Johansson BE, Bucher DJ, Kilbourne ED 1989 Purified influenza virus haemagglutinin and neuraminidase are equivalent in stimulating antibody response, but induce contrasting types of immunity to infection. *J Virol* 63:1239-1246.
- Jordan WS 1961 Mechanism of spread of Asian influenza. *Am Rev Resp Dis* 83:29-35.
- Ito T, Couceiro JN, Kelm S, Baum LG, Krauss S, Castrucci MR, Donatelli I, Kida H, Paulson JC, Webster RG, Kawaoka Y 1998 Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 72:7367-7373.
- Kawaoka Y, Krauss S, Webster RG 1989 Avian to human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1958 pandemics. *J Virol* 63:4603-4608.
- Kurtz J, Manvell RJ, Banks J 1996 Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis [letter]. *Lancet* 348:901-902.
- Lin YP, Shaw M, Gregory V, Cameron K, Lim W, Klimov A, Subbarao K, Guan Y, Krauss S, Shortridge K, Webster R, Cox N, Hay A 2000 Avian to human transmission of H9N2 subtype influenza A viruses: relationship between H9N2 and H5N1 human isolates. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 97:9654-9658.
- Payne AM 1958 Symposium on the Asian influenza epidemic. 1957. *Proc Roy Soc Med* 51:1009-1015.
- Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, IP PL, Lai RW, Orr WK, Shortridge KF 1999 Human infection with influenza H9N2 [letter]. *Lancet* 354:916-917.
- Perdue ML, Suarez DL, Swayne DE 1999 Avian influenza in the 1990s. *Poultry and Avian Biology Reviews* 11:1-20.
- Perroncito E 1878 Epizoozia tifoide nei gallinacei. *Ann Accad Agric Torino* 21:87.
- Pyle GF 1986 *The diffusion of influenza: Patterns & Paradigms*. Rowan & Littlefield, New Jersey.
- Reid AH, Taubenberger JK 1999 The 1918 flu and other influenza pandemics "over there" and back again *Lab Invest* 79:95-101.
- Reid AH, Fanning TG, Slemons RD, Janczewski TA, Dean J, Taubenberger JK 2003 Relationship of pre-1918 avian influenza HA and NP sequences to subsequent avian influenza strains. *Avian Dis* 47:921-925.
- Rogers FN, Paulson JC 1983 Receptor determinants of human and anaml influenza virus isolates: differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. *Virolog* 127:361-373.
- Scholtissek C, Koennecke I, Rott R 1978 Host range recombinants of fowl plague (influenza A) virus. *Virology* 91:79-85.
- Scholtissek C, Burger H, Kistner O, Shortridge KF 1985 The nucleoprotein as possible major factor in determining host specificity of influenza H3N2 viruses. *Virology* 147:287-294.
- Shope RE 1931 Swine influenza. III. filtration experiments & aetiology. *J Exp Med* 54:373-380.
- Shortridge KF 1999 Poultry and the influenza H5N1 outbreak in Hong Kong, 1997: Abridged chronology and virus isolation. *Vaccine* 17:S26-S29.
- Shortridge KF 1992 Pandemic influenza: a zoonosis? *Sem Resp Infect* 7:11-25.
- Stubb EL 1926 Fowl pest. *J Am Vet Med Assoc* 21:561-569.
- Swayne DE 2000 Understanding the ecology and epidemiology of avian influenza viruses : implications for zoonotic potential. In CC Brown and CA Bolin (eds). *Emerging diseases of animals*. ASM Press: Washington, DC 101-130.
- Walters JH 1978 Influenza 1918: the contemporary perspective. *Bull NY Acad Med* 54:855-864.

Webster RG, Petrusson Geraci J, Skimission G 1981. Con-
junctivitis in human beings caused by influenza A virus of
seals(letter). N Engl J Med 304:911.