

조류인플루엔자의 효율적인 예방대책

본고는 10월 8일 국립수의과학검역원 대강당에서 개최한 가금질병연구회 2004년 추계 학술세미나에서 건국대학교 수의과대학 송창선 교수가 발표한 내용을 일부 발췌하여 게재한 것이다.

1. 들어가는 말

현재 전 세계 양계산업은 저병원성 조류인플루엔자(Low Pathogenic Avian Influenza : LPAI) 뿐만 아니라 고병원성 조류인플루엔자(Highly Pathogenic Avian Influenza : HPAI) 감염의 위험 속에 노출되어 있다고 보아야 할 것이다. 조류인플루엔자 바이러스의 감염원이 철새, 야생조류, 애완조류 그리고 농장에서 집단 사육되고 있는 닭, 칠면조, 오리 등 매우 다양하기 때문이다(Slemons 등 1974; Suarez와 Schultz-Cherry 2000). 또한 변이가 용이하다는 조류인플루엔자 바이러스는 특성을 감안해 볼 때, 특히 사육밀도가 아주 높은 양계집단 사육지역에서는 저병원성 조류인플루엔자 바이러스가 언제든지 고병원성 조류인플루엔자 바이

러스로 변이될 가능성이 있음을 염두에 두어야 하며 이러한 점들이 조류인플루엔자 방제연구의 중요성을 부각시키고 있다.

특히 홍콩은 1997년 이후 거의 매년 혈청형 H5N1 고병원성 조류인플루엔자가 발생하고 있는 실정이며, 2004년 2월 중국내 H5N1 고병원성 조류인플루엔자의 발생을 OIE에 공식보고 하면서 중국내 H5N1 고병원성 조류인플루엔자의 전국 확산설이 현실임이 확인되었다. 따라서 2003년도 12월 국내 최초 발생된 혈청형 H5N1 고병원성 조류인플루엔자가 2004년 3월 최종 발생 이후 종식되었다 하더라도 중국에서 날아오는 철새, 중국과 인접해 있는 지리적 조건, 현재 중국과의 인적, 물적 교류량 등을 감안해 본다면 향후 고병원성 조류인플루엔자의 재 발생을 언제까지나 배제할 수 없는 상황이며, 또한

만에 하나라도 현재 베트남 등지에서 유행하고 있는 인체에 감염 가능한 조류인플루엔자 바이러스가 국내에 유입될 가능성에 대비하여 보다 과학적이고 체계적인 조류인플루엔자 방제기술 개발과 방역시스템 구축이 요구되고 있다.

따라서 앞으로의 고병원성 및 저병원성 조류인플루엔자의 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 조류인플루엔자 방역정책 수행에 모델이 될 수 있도록 합리적이고도 경제적인 방역기술의 개발이 요구되고 있다.

저병원성 조류인플루엔자의 감염시 병원성 증강요인을 밝히고, 고병원성 조류인플루엔자에 대한 면역력을 극대화 시켜 바이러스의 확산을 최소화 할 수 있는 신 개념의 마커백신 개발은 조류인플루엔자 방역을 위한 경제적 모델로서의 역할과 아울러 유사시 고병원성 인플루엔자의 인체감염에 대비한 사람독감백신 개발에 중요한 자료로서 그 활용 가치가 매우 높다고 할 수 있다. 미래 조류인플루엔자 방제의 성패는 질병의 조기 색출과 닭 사육밀도가 아주 높은 양계 집단 사육지역에서 질병발생시 질병의 확산을 어떻게 효율적으로 막을 것이냐 하는 문제에 달려 있다고 할 수 있다.

따라서 조류인플루엔자 예방백신을 유사시 선택적 살처분 정책을 용이하게 수행할 수 있도록 기존 예방백신들이 안고 있는 문제점들을 짚어 목표를 설정하여 하나하나 보완해 나아가야 한다. 그러기 위해서는 기존의 백신보다 효율적이며 진단에 걸림돌이 되지 않는 신 개념의 백신개발 연구노력이 요구된다.

즉, 조류인플루엔자는 닭, 칠면조, 오리, 야생조류, 애완조류 등 감염될 수 있는 숙주의 종류가 매우 다양하기 때문에 새롭게 개발될 백신은 가급적 다양한 조류에 적용이 가능하여야 한다. 또한 백신접종 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 조류인플루엔자는 혈청형이 다양하기 때문에 단기간 내에 새로운 백신을 개발·생산할 수 있는 체계의 확립이 무엇보다 중요하다 할 수 있다.

1. HPAI에 대한 지금까지의 방역정책

현재 고병원성 조류인플루엔자는 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 조류인플루엔자 발생시 전격적으로 적용되었으며, 이것은 1970년 미국 캘리포니아 주에서 발생한 뉴캐슬병 감염계에 대한 살처분시 얻게 된 경험을 토대로 한 것으로 볼 수 있다.

예방적 살처분 시스템은 1985, 1992, 1994, 1997년도에 호주에서 발생된 고병원성 조류인플루엔자 발생사례에서와 같이 발생지역이 외부지역과 지리적으로 격리되어 있을 경우에는 매우 효과적인 것으로 평가되고 있다.

또한 우리나라의 경우에도 2003년 12월 충북 음성지역에서 혈청형 H5N1 고병원성 조류인플루엔자가 최초 발생된 이후 총 19번의 고병원성 조류인플루엔자의 산발적 발생이 전국적으로 이어졌음에도 불구하고 3~4개월내에 조기 종식된 이유는 정부에서 질병발생 초기부터 지속적으로 실시한 강제 예방적 살처분과 보상비 지급정책이 국내의 경우에도 매우 유효하게 작용되었다고 평가되고 있다.

2. 강제 살처분 정책의 문제점

현재 우리나라를 포함하여 전 세계적으로 대

부분의 국가들은 고병원성 조류인플루엔자 발생시 발생국으로부터 양계산물 수입을 엄격히 제한하고, 감염되었거나 감염이 의심되는 가금류는 질병전파를 예방할 목적으로 모두 강제 살처분하고 보상비를 지급하는 정책을 펴고 있다. 대부분의 국가들이 수입제한조치를 채택하는 이유는 고병원성 조류인플루엔자 발생시 95%에 이르는 높은 폐사율과 심각한 산란저하를 유발하여 막대한 경제적 피해를 입히게 되며, 국가간 축산물 교역에 장애요인이 되는 등 본 질병이 지닌 위험성 때문이다.

또한 강제적인 예방적 살처분 정책을 선택하는 이유는 조류인플루엔자 바이러스 특성상 혈청형이 다양하고 변이가 쉬워 효과적인 생바이러스 백신개발이 어려울 뿐만 아니라 사독백신 접종 시 야외 감염과 감별이 곤란하고 백신접종에는 감염 시 증상을 보이지 않는 보균계로 남게 되어 질병박멸정책 수행에 많은 어려움을 줄 수 있다는 정책적 판단 때문이다.

그러나 닭 사육밀도가 아주 높은 양계집단 사육지역에서 고병원성 조류인플루엔자가 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 정책 수행에 따른 고병원성 조류인플루엔자의 발생이 국가 경제에 미치는 피해의 규모는 시사하는 바가 크다.

1983년 미국에서 고병원성 조류인플루엔자(H5N2) 발생시 예방적 살처분 보상비 등 약 4억 9백만 달러(5,300억원)의 경제적 손실이 발생하였으며, 1999년 이탈리아에서는 고병원성 조류인플루엔자(H7N1)가 발생하여 1,300만수의 닭이 폐사, 매몰하였다. 2003년 네덜란드에서는 고병원성 조류인플루엔자(H7N7) 발생으로 네덜란드내 5,000만수 중 절반인 2,500만수를 폐사 및 예방적 살처분을 하여 막대한 경제적 손실 입었다. 국내의 경우에도 2003~2004년 고병원성 조류인플루엔자(H5N1) 발생으로 약 5백만수의 닭과 오리에 대한 예방적 살처분 보상비로 1,500억원 이상의 경제적 손실이 발생되었다. 2001년도부터는 전 세계적으로 고병원성 조류인플루엔자가 매년 발생되고 있으며, 닭 사육밀도가 아주 높은 양계집단 사육지역에서의 발생도 우려되고 있어 국가 경제적 피해를 최소화 할 수 있는 조류인플루엔자 방제전략 수립이 시급한 실정이다.

3. LPAI 바이러스의 변이

혈청형 H5 및 H7에 속하는 저병원성 조류인플루엔자는 과거 1983년 미국(H5N2), 1993년 멕시코(H5N2), 1999년 이탈리아(H7N1) 그리고 2004년 캐나다(H7N2)에서 처음에는 저병원성으로 발생되어 확산되다가 대부분 6개월 이내에 고병원성으로 병원성이 변이되는 사례가 전

세계적으로 이어지고 있다. 저병원성 조류인플루엔자는 닭에 감염 시에도 특이한 임상증상을 보이지 않아 쉽게 눈에 띄지 않기 때문에 일반적으로 감염범위가 쉽게 넓어지게 된다.

또한 저병원성 조류인플루엔자는 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 조류인플루엔자 바이러스가 고병원성으로 변할 경우에는 조기 차단방역이 매우 곤란해지게 되며, 이러한 경우에는 대부분 강제 살처분 정책을 포기, 그 대안으로서 질병의 확산 방지를 위하여 백신을 사용하게 된다(Halvorson 2002). 1995년 멕시코(H5N2)와 1999년 이탈리아(H7N1)가 저병원성 조류인플루엔자 바이러스의 변이로 고병원성 조류인플루엔자가 전국으로 확산되어 백신을 사용한 대표적인 사례라고 할 수 있다(Capua 등 2003; Capua와 Marangon 2003).

혈청형 H5 및 H7 저병원성 조류인플루엔자 이외에 혈청형 H6 저병원성 조류인플루엔자는 현재 미국과 독일 등지에서 발생이 이어지고 있으며, 혈청형 H9N2 저병원성 조류인플루엔자는 현재 우리나라, 중국을 포함한 동남아시아 지역과 파키스탄, 이란 등지의 중동지역에서 닭, 칠면조 등 가금류에 감염이 되어 산란저하, 폐사 유발 등의 심각한 경제적 피해를 유발하고 있다

(Halvorson 2002; Lee 등 2000).

특히 우리나라에서도 문제시되고 있는 혈청형 H9N2 저병원성 조류인플루엔자 바이러스는 SPF 닭에 접종시 임상증상이나 폐사를 거의 유발하지 않지만, 겨울철 야외농장에서 사육하는 산란계와 종계에 감염시에는 심하면 산란정지와 함께 30~40% 정도의 폐사유발 등 경제적 피해를 야기하고 있어 피해 최소화를 위한 백신의 사용이 논의되고 있다.

4. 기존의 상용화 백신, 치료제 그리고 그 적용사례

조류인플루엔자 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 조류인플루엔자 감염시 바이러스의 분변내 배출을 억제시켜 줄 수 있기 때문에 이의 사용을 과학적이고 체계적인 선택적 살처분 정책과 병행할 경우 살처분 정책 수행시 수반되는 강제살처분 보상비를 비롯하여 양계산물 유통시장 붕괴로 이어지는 물가상승으로 인한 소비자들의 경제적 손실 등 제반경비를 획기적으로 절감할 수 있을 것으로 추정하고 있다.

1999년도 이탈리아 그리고 2003년 홍콩에서

는 고병원성 조류인플루엔자 발생이 장기화되고 전국으로 확산되면서 조류인플루엔자 예방백신을 선택적 살처분 정책과 병행하여 고병원성 조류인플루엔자 퇴치의 수단으로 이용하였으며, 현재 이탈리아와 홍콩에서는 조류인플루엔자 예방백신의 사용이 고병원성 조류인플루엔자를 방제하는데 효과적이었다는 긍정적인 평가를 받고 있다(Capua 등 2003; Capua와 Marangon 2003; Swayne 등 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 항체검사시 야외 감염과의 구별을 시도한 경우이다.

그러나 이 사독백신은 기존 A형 조류인플루엔자 표준진단법인 AGP(Agar Gel Precipitation : 한천겔침강법) 검사법으로는 백신항체와 야외 감염항체의 구분이 불가능하고 N 혈청형을 감별하는 형광항체법은 대규모의 항체 모니터링 검사에 적합하지 않다는 점이 가장 큰 단점으로 지적되고 있다.

또한 사독백신은 고병원성 조류인플루엔자 감염시 분변으로 배출되는 바이러스의 양을 줄여 줄 수는 있지만 완벽하게 질병의 확산을 막지는 못하는 것으로 평가되고 있다(Capua 등 2003; Capua와 Marangon 2003; Swayne 등 1999).

멕시코의 경우 1993년도 후반 혈청형 H5N2 저병원성 조류인플루엔자 발생시 전국으로 확산된 바이러스가 고병원성으로 병원성이 증강되어

결국 살처분 정책을 포기하고, 처음에는 자국내에서 분리된 바이러스를 이용하여 자가 사독오일백신을 생산하여 사용하다가, 백신접종계와 야외감염계의 구분을 위하여 첨단 유전자 재조합 백신접종으로 전환하여 현재까지 사용하고 있다. 멕시코에서의 현재 고병원성 조류인플루엔자 추가발생보고는 없으나 공식적인 질병종식 선언을 못하고 있는 실정이다.

멕시코의 경우 6억수분 이상의 대규모의 백신 투여에도 불구하고 질병의 종식이 어려운 이유는 초기 저병원성 조류인플루엔자 유입으로 인한 전국적 질병 확산도 1차적인 요인이 되겠지만 그 보다는 체계적인 국가 차단방역 시스템의 부재와 기존 상용화 백신이 산란저하나 폐사는 막아주나 감염 자체는 막을 수 없다는 두 가지 커다란 기본적인 요소가 더 중요하게 작용했다 할 수 있다.

방역체계가 정립되어 있지 못할 경우 백신접종이 능사가 아니라 큰 교훈을 남긴 사례라 할 수 있다.

멕시코에서 지금까지 사용되고 있는 백신은 계두 바이러스(Fowl Pox Virus)에 고병원성 조류인플루엔자 바이러스의 Hemagglutin 유전자를 삽입하여 백신접종시 계두와 고병원성 조류인플루엔자를 동시에 효과적으로 예방할 수 있는 첨단 유전자재조합 바이러스 벡터백신이나, 또 한편으로는 우리나라를 포함하여 계두 백신을 사용하는 국가에서는 기존의 계두백신 접종으로 유도된 항체의 간섭현상으로 인하여 바이

러스 벡터백신의 효과가 반감되는 단점도 있는 것으로 평가되고 있다(Beard 등 1991; Webster 등 1996; Swayne 등 1997; Swayne 등 2000).

그 외 전염성 후두기관염 (Infectious Laryngotracheitis Virus : ILT)에 고병원성 조류인플루엔자 바이러스의 Hemagglutin 유전자를 삽입하여 유전자재조합 바이러스 벡터백신이 개발되어 있으나, 이것 역시 우리나라를 포함하여 ILT 백신을 사용하는 국가에서는 효과가 반감되며, 사용가능 대상이 닭에만 국한된다는 단점이 있는 것으로 평가되고 있다(Luschow 등 2001).

또한 최근 사람 독감 치료제로 개발된 아만타딘과 타미플루 같은 항바이러스제제의 사용도 고병원성 조류인플루엔자 확산방지를 목적으로 시험 중이나 감염시 분변으로 바이러스의 배출을 막지 못하며, 이 약제에 내성을 보이는 변이 바이러스의 출현도 인플루엔자 바이러스의 특성상 문제점으로 지목되고 있는 실정이다 (Nicholson 등 2003).

5. 선택적 살처분 정책 수행을 위한 차세대 백신개발

약독주나 Reverse Genetics 기술을 이용한 생바이러스 백신은 접종이 용이하고 효능이 우수할 것으로 예상되나 인플루엔자 바이러스의 특성상 강독으로 back mutation의 변화 가능성

이 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.

조류인플루엔자 바이러스에 대한 중화능이 있는 H(Hemagglutinin) 항원 유전자를 클로닝하고 이를 발현하여 subunit 백신으로 사용한다면 기존의 조류인플루엔자 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 괄목할 만한 연구는 DNA 자체를 백신으로 사용하는 방법의 고안과 항체 생성능을 높이기 위하여 백신에 세균의 반복된 CpG motif나 사이토카인을 추가함으로써 백신의 효능을 배가시키는 연구도 진행되고 있다 (Suarez와 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 포함

된 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 조류인플루엔자의 H 단백질과 fusion하여 백신으로 사용한다면 기존에 보고된 바와 같이 항체 생성률을 2~3배 이상 증가시킬 수 있을 것으로 판단된다.

세포면역능 증가를 위하여 사이토카인을 백신에 함유시키는 기술, 항체 생성능 증대를 위하여 반복된 CpG motif 및 뉴캐슬병 바이러스 helper T cell epitope를 추가한 백신은 기존의 상용화 백신이 안고 있는 문제점들을 상당부분 해소할 수 있을 것이다.

궁극적으로는 고병원성 조류인플루엔자 확산과 재발에 대비하여 감염을 최소화 할 수 있는 면역기능 강화기술을 완성하고 이를 고병원성 조류인플루엔자 마커백신에 도입하여 최종적으로 미래의 조류인플루엔자 국가방역정책 수행에 모델이 될 수 있는 보다 효율적인 조류인플루엔자 예방기술을 개발을 위하여 모두 힘을 모아야 할 것이다. C