

# 2008년 고병원성 조류인플루엔자(HPAI) H5N1 바이러스 분리주의 특성

박최규, 김혜령, 이경기, 엄재구, 김성희, 권혁만, 주이석  
국립수의과학검역원 질병진단센터  
바이러스진단연구실

## 1. 서론

우리나라에서는 2003/4년, 2006/7년에 이어 2008년 3차례에 걸쳐 고병원성 조류인플루엔자(highly pathogenic avian influenza, HPAI)가 발생하였다. 2008년은 4월 1일 전북 김제 산란계 농장에서 최초 의사환축 발생이 신고되었고, 5월 12일 경북 경산 토종 닭 농장의 마지막 발생까지 11개 시·도 19개 시·군·구에서 총 33건의 HPAI가 발생하였다. 과거 두 차례 발생은 11월과 12월 시에는 발생하였으나 2008년에는 4월에 발생하여 유입원이 다를 것으로 예상되었으며, 따라서 분리 바이러스의 특성도 과거 두차례와 차이가 있을 것으로 예상되었다. 이에 본 논문에서 2008년도 분리 바이러스의 분자생물학적 특성 등에 대하여 기술하여 2008년도 발생상황에 대한 이해를 돕고자 하였다.

## 2. 분리된 병원체의 분자생물학적 특성

고병원성 조류인플루엔자(HPAI) H5N1형 바이러스는 '97년도 홍콩에서 처음 인체감염 및 사망 피해를 일으킨 이후 세계적으로 주목을 받아왔다. '03/'04년도 우리나라에서 발생하였던 H5N1 HPAIV는 분석결과 중국 광둥 지방에서 분리된 Dk/China/E319-2/03 (H5N1) 주와 가장 유사한 genotype V로 밝혀졌으며, 이는 베트남 등 동남아 지역에서 유행하는 genotype Z와는 PA유전자가 다르다. 우리나라의 '03년도 발생 이전에 중국남부



지역에서는 이미 H5N1형 HPAIV가 지속적으로 순환 감염되면서 끊임없이 변화하여 새로운 형태의 변이주가 출현하고 있는 상황이었다. '06/'07년도 국내에 2차 발생한 H5N1 HPAI는 Qinghai-like 유전자 그룹에 속하는 것으로 분석되었으며, 가장 유사한 바이러스로는 몽골지역의 야생조류에서 분리된 바이러스 (A/common golden eye/Mongolia/12/06주)였다. 이 계통의 바이러스는 2005년 5월 중국 서부 칭하이 호수의 야생조류에서 분리된 바이러스를 비롯하여 러시아, 몽골, 카자흐스탄, 아프리카 등지의 야생조류 및 일부 가금류에서 분리된 바이러스 계통으로 이들 간에는 HA 유전자 기준으로 99% 이상의 상동성을 나타내었고 genotype V와 genotype Z 두 유전자형이 섞여 있는 것으로 확인되었다.

2008년 한국의 HPAI 발생기간에 가금류에서 분리된 HPAI(H5N1) 바이러스 16주(발생건수 33건 중 지역 및 축종별 대표주를 선발하여 분석)는 다음과 같은 특성을 지니고 있는 것으로 분석되었다(표 1).

표 1. 2008년 HPAI 발생기간 동안에 분리된 HPAIV 목록

지역	축종	분리주명	비고
김제	산란계	A/CK/KR/Gimje/08	
정읍	육용오리	A/DK/KR/JEQ149/08	
영암	육용종계	A/CK/KR/YAQ173/08	
순창	육용오리	A/DK/KR/SCQ211/08	
평택	산란계	A/CK/KR/PTQ212/08	
익산	토종닭	A/CK/KR/ISQ250/08	
논산	종오리	A/DK/KR/NSQ263/08	
영천	산란계	A/CK/KR/YCQ283/08	
울산	토종닭	A/CK/KR/USQ284/08	
대구	토종닭	A/CK/KR/DGQ294/08	
경산	토종닭	A/CK/KR/GSQ308/08	
서울	토종닭	A/CK/KR/SeoulG326/08	
안성	토종닭	A/CK/KR/ASQ335/08	
춘천	토종닭	A/CK/KR/CCQ337/08	
양산	산란계	A/CK/KR/YSQ503/08	
부산	육용오리	A/DK/KR/BS318-3/08	

첫째, 분리 바이러스 16주에서 각각 8개 유전자를 모두 분석한 결과 조류의 세포표면수용체와의 결합과 관련된 HA 유전자 분절222번 아미노산으로 글루타민(Q)을, 224번은 글라이신(G)을 갖고 있어 모두 조류 유래의 특징을 보유한 유전자로 나타났다.

둘째, HA 분절부위의 염기서열은 RERRRKR / GLF로 전형적인 HPAI의 특성을 가지고 있으며, 유전자 분절 부위의 아미노산이 1개 결손 되어 있으나 아미노산 배열이 달라 '03년 분리주 및 '06년 분리주와는 차이를 나타내었다.

셋째, 과거 분리주와 마찬가지로 '08년 분리주 역시 M2 유전자의 26번 아미노산과 31번 아미노산이 각각 루신과 세린을 가지고 있어 인플루엔자 치료제인 amantadine에 대한 감수성이 유지되는 것으로 태국 등에서 분리된 amantadine에 저항성을 갖는 바이러스와 다른 특징으로 보였다.

넷째, NA 유전자와 NS 유전자 역시 과거 분리주와 마찬가지로 각각 아미노산 결손부위가 나타났으며 이는 2001년 이후 유행하는 고병원성 H5N1바이러스의 특징으로 1997년 홍콩에서 분리된 바이러스와 다름을 보여준다(표 2).

표 2. H5N1 국내 분리주간 유전자 특성 비교

Strain	HA			NA		M2		NS		PB2
	222	224	분절부위	54-7	9-68	26	31	80-84	92	627
CK/Kr/ES/03	Q	G	RE-KRKKR	No	Yes	L	S	Yes	D	E
CK/Kr/S/06	Q	G	GERPRKR	No	Yes	L	S	Yes	D	K
CK/Kr/Gimje/08	Q	G	RERRR-KR	No	Yes	L	S	Yes	D	E

다섯째, 마우스등 포유류에서의 병원성 증가와 관련이 있는 것으로 알려져 있는 PB2 유전자 627번 라이신(K)은 Qinghai 호수유래의 바이러스들의 공통적인 특징으로 '06년 분리주에서 확인되었으나, '03년 분리주인 A/Ck/Korea/ES/03주 및 2008년 분리주인 A/CK/KR/Gimje/08 주에서는 글루탐산(E)로 확인되었다.

여섯째, H5N1 HPAIV는 지역적, 시기적, 숙주감수성 특성에 따라 HA 유전자 기준으로 0~9 계통(clade)으로 그룹화 할 수 있는데 '03년 국내분리주는 2.5 clade에 '06년 분리주는 2.2 clade로 분류되었다. 2008년 분리주는 베트남 및 중국 남부지방에서 2005~2006년 발생했던 바이러스들과 함께 2.3.2 clade로 분류되며 A/muscovy



Duck/Vietnam/1455/06주와 97%의 상동성을 나타내어 가장 높은 유사성을 나타내었다. 국내분리주간 비교해보면 '03년 분리주와는 96%, '06년 분리주와는 95%의 상동성을 보였다(그림 1).

2008년도 국내 분리주 간의 상동성은 HA 유전자 기준으로 2008년 4월 1일 첫 발생부터 마지막 발생인 5월 12일까지 분리된 16주 모두 99.1%~100% 사이였으며 다른 7개의 유전자 분절에서도 유사한 결과를 얻었다(표 3, 4).

표 3. H5N1 국내 분리주간의 HA 유전자의 상동성 비교(%Homology)

바이러스명	CK/ Gim- je	DK/ JE Q149	CK/ YA Q173	DK/ SC Q211	CK/ PT Q212	CK/ ISQ 250	DK/ NS Q263	CK/ YC Q283	CK/ US Q284	CK/ DG Q294	CK/ GS Q308	CK/ Seoul Q326	CK/ AS Q335	CK/ CC Q337	CK/ YS Q503	DK/ BS 318-3
김제 CK/KR/Gimje		99.7	99.7	99.4	99.8	99.8	99.8	99.6	99.7	99.3	99.4	99.7	99.9	99.7	99.6	99.7
정읍 DK/KR/JEQ149	99.7		99.8	99.5	99.9	99.9	99.6	99.7	99.8	99.4	99.5	99.8	99.7	99.8	99.7	99.7
영암 CK/KR/YAQ173	99.7	99.8		99.7	99.9	99.9	99.6	99.8	100	99.6	99.7	99.8	99.7	99.8	99.8	99.9
순창 DK/KR/SCQ211	99.4	99.5	99.7		99.6	99.6	99.2	99.5	99.7	99.2	99.3	99.5	99.3	99.5	99.5	99.6
평택 CK/KR/PTQ212	99.8	99.9	99.9	99.6		100	99.7	99.7	99.9	99.5	99.6	99.9	99.7	99.9	99.7	99.8
익산 CK/KR/ISQ250	99.8	99.9	99.9	99.6	100		99.7	99.7	99.9	99.5	99.6	99.9	99.7	99.9	99.7	99.8
논산 DK/KR/NSQ263	99.8	99.6	99.6	99.2	99.7	99.7		99.4	99.6	99.1	99.2	99.6	99.7	99.6	99.4	99.5
영천 CK/KR/YCQ283	99.6	99.7	99.8	99.5	99.7	99.7	99.4		99.8	99.7	99.8	99.7	99.7	99.7	99.7	99.7
울산 CK/KR/USQ284	99.7	99.8	100	99.7	99.9	99.9	99.6	99.8		99.6	99.7	99.8	99.7	99.8	99.8	99.9
대구 CK/KR/DGQ294	99.3	99.4	99.6	99.2	99.5	99.5	99.1	99.7	99.6		99.9	99.4	99.4	99.4	99.4	99.5
경산 CK/KR/GSQ308	99.4	99.5	99.7	99.3	99.6	99.6	99.2	99.8	99.7	99.9		99.5	99.5	99.5	99.5	99.6
서울 CK/KR/SeoulQ326	99.7	99.8	99.8	99.5	99.9	99.9	99.6	99.7	99.8	99.4	99.5		99.7	99.8	99.7	99.7
안성 CK/KR/ASQ335	99.9	99.7	99.7	99.3	99.7	99.7	99.7	99.7	99.7	99.4	99.5	99.7		99.7	99.5	99.6
춘천 CK/KR/CCQ337	99.7	99.8	99.8	99.5	99.9	99.9	99.6	99.7	99.8	99.4	99.5	99.8	99.7		99.7	99.7
양산 CK/KR/YSQ503	99.6	99.7	99.8	99.5	99.7	99.7	99.4	99.7	99.8	99.4	99.5	99.7	99.5	99.7		99.7
부산 DK/KR/BS318-3	99.7	99.7	99.9	99.6	99.8	99.8	99.5	99.7	99.9	99.5	99.6	99.7	99.6	99.7	99.7	

표 4. H5N1 국내 분리주의 각 유전자별 최초 분리주(A/CK/KR/Gimje/08)와의 상동성 비교 (%Homology)

바이러스명 유전자	DK/ JE Q149	CK/ YA Q173	DK/ SC Q211	CK/ PT Q212	CK/ ISQ 250	DK/ NS Q263	CK/ YC Q283	CK/ US Q294	CK/ DG Q308	CK/ GS Q326	CK/ Seoul Q335	CK/ AS Q337	CK/ CC Q503	CK/ YS 318-3	DK/ BS
PB2	99.9	100	99.7	99.9	99.9	100	99.9	100	100	99.7	99.9	100	99.9	99.8	99.8
HA	99.7	99.7	99.9	99.7	100	99.9	99.9	99.8	99.9	99.8	99.8	99.9	99.9	99.8	99.9
PA	99.7	99.8	99.8	100	100	100	99.7	99.6	99.8	99.7	99.9	100	99.9	99.7	99.8
NP	99.7	99.7	99.4	99.8	99.8	99.8	99.6	99.7	99.5	99.4	99.7	99.9	99.7	99.6	99.7
NP	99.7	99.8	99.8	99.7	99.9	99.9	99.8	99.6	99.8	99.7	99.8	99.9	99.9	99.8	99.7
NA	99.6	99.6	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.7	99.8	99.8	99.8	99.7	99.8
M	99.8	99.5	99.6	99.8	99.8	100	99.6	99.6	99.6	99.6	99.8	100	99.8	99.6	99.6
NS	100	100	99.9	99.9	100	100	99.9	100	100	100	100	100	100	99.9	100

### 3. 국내 분리 바이러스의 인체 감염 가능성

2008년 HPAI 발생의 index case인 김제 발생농장에서 분리된 HPAI(H5N1) 바이러스(A/Chicken/Korea/Gimje/08)의 포유동물에서의 병원성 조사를 위해 4월 14일 우리나라 질병관리본부를 통해 미국 질병 관리청(CDC)에 송부하였다.

2008년 7월 9일 미국 CDC에서 통보 받은 동물실험 요약서에 따르면 2008년 분리주를 페렛(족제비과)에 접종한 결과, 페렛의 호흡기에서 바이러스가 높은 역가로 증식(3두 중 1두 폐사)하고 호흡기 이외 다른 장기에서도 증식하여 고병원성의 특징을 나타내었으며, 마우스의 경우 역시 폐에서 높은 역가로 증식하고 전신장기에서도 증식하여 고병원성의 특징을 나타내었으며, 마우스에서 50% 치사량이 103.2EID50로 고병원성으로 판정되었다.(기준 : <103.8EID50이하) 2006년 분리주와 비교해 보면 두 분리주 모두 포유동물에서 일반적인 고병원성 바이러스의 특징을 나타냈으나 페렛의 실험결과, 2006년 분리주는 폐사가 없었고 체중감소가 9.4%였던 것에 비해 2008년 분리주는 3두 중 1두 폐사가 있었고 체중감소율은 17.2%로 2008년 분리주가 2006년 분리주에 비해 높은 이병율과 치사율을 보였고 마우스의 실험결과, 마우스치사량(LD50)이 2006년 분리주(100.5EID5)에 비



해 103.2EID50으로 마우스를 죽이기 위해 더 많은 양의 바이러스가 필요한 것으로 나타나 결론적으로 2006년 분리주에 비해 2008년 분리주의 병원성은 페렛에서는 다소 강하고, 마우스에서는 다소 약한 것으로 나타내는 것으로 확인되었다. 이는 PB2 유전자의 627번째 아미노산이 K(lysine)일 경우 포유류에서 높은 병원성을 보인다는 기존의 연구 결과와 달리 E(Glutamic acid) 아미노산을 갖고 있으나 포유류에서 병원성이 높은 것으로 나타나 바이러스의 특징과 숙주의 다양성 및 병원성과의 연관성에 대해서는 아직 많은 연구가 필요한 상황이다. 그러나 이러한 동물실험 결과와 유전자 분석결과는 실제 인체감염 시 숙주 특이적인 요소들에 의해 그 양상이 달라질 수 있다.

2008년 김제 분리주는 포유동물에서 고병원성의 특성을 보이며, 인체 감염 사례가 있는 H5N1 바이러스와 유사한 특성을 나타내지만, 이러한 포유동물 모델 실험결과가 인체에 대한 감수성을 대변한다고 할 수는 없다. 금번 HPAI 바이러스와 같은 계통(2.3.2 clade)에 속하는 바이러스에 의한 인체 감염 사례는 전세계적으로 아직까지 보고된 바가 없다.

#### 4. 결론

2008년 4, 5월 우리나라에서 분리된 16곳의 HPAI 바이러스(H5N1) 17주에 대한 유전자 분석결과 모두 동일한 바이러스이며, 베트남 등 동남아시아에서 발생하는 clade 2.3.2 계통으로 확인되었다. 우리나라 발생이후 일본의 야생조류에서 분리된 바이러스도 우리나라의 바이러스와 유전자분석결과 동일한 것으로 밝혀져 양국에 공통적인 유입원으로 철새가 유력한 것으로 인정되었다. 아직까지 이 계통의 바이러스는 인체감염사례가 없는 것으로 보고되고 있으나 동물접종시험결과 포유류에도 감염될 수 있음을 보여주고 있어 향후 철저한 방역조치가 요구된다.

2003/4년도(발생건수 19건, 발생기간 102일) 및 2006/7년도(발생건수 7건, 발생기간 104일)에 비하여 2008년도(발생건수 33건, 발생기간 42일)는 발생건수가 많았음에도 불구하고 발생기간은 가장 짧았다. 이는 대외적으로는 우리나라의 방역수준이 세계 정상수준임을 국제사회에 인증시켜준 계기가 되기도 하였으나 내부적으로는 특별방역기간이 끝난 4월의 발생으로 인하여 동절기 특별방역체계가 아닌 연중 상시방역체제로 HPAI 방역체계를 강화하는 부담을 안게 되었다. 강화된 연중 상시방역체계에 따라 위험요소에 대한 예찰 및 진단물량이 또한 많이 늘어나 국립수의과학검역원 및 시·도 방역기관의 업무부

담 역시 그만큼 늘어나게 되었으므로 업무량에 따른 관련 조직(인력)의 강화가 필요한 시점이다. **대수**

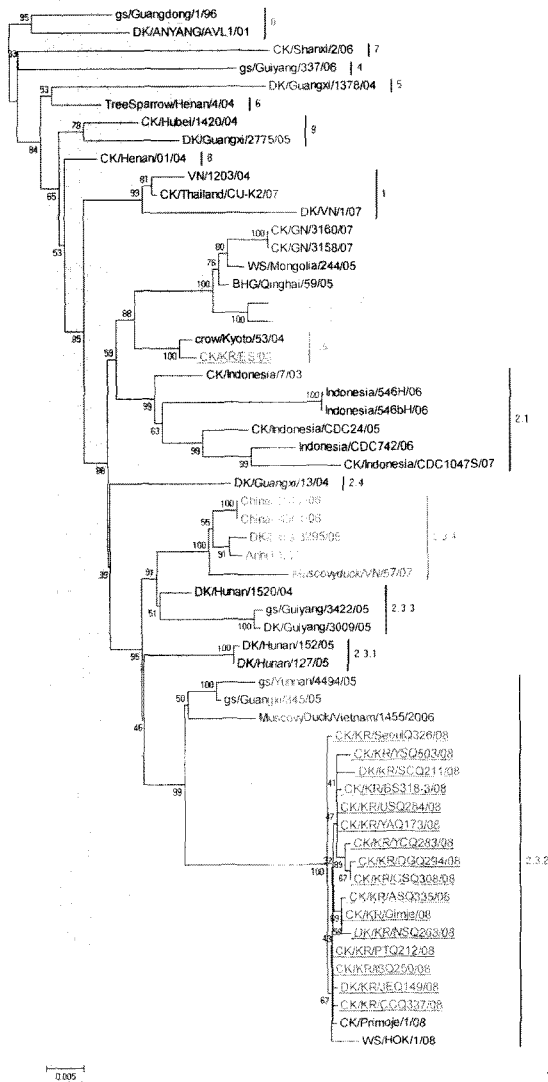


그림 1. H5N1 국내 분리주 HA 유전자에의 계통발생학적 분석 결과