

## 조류 독감(인플루엔자 A) 바이러스와 대유행 가능성

이 원 길

경북대학교 의과대학 임상병리학교실

### Pandemic Threat Posed by Avian Influenza A Viruses

Won-Kil Lee

*Department of Clinical Pathology, Kyungpook National University School of Medicine, Taegu, Korea*

Phylogenetic studies of influenza A viruses have revealed species-specific lineages of viral genes, and that aquatic birds are the source of all influenza viruses in other animal species including humans, pigs, horses, sea mammals and birds. Influenza pandemics, defined as global outbreaks of the disease due to new antigenic subtypes, have exacted a high death toll from human populations. The most devastating pandemic, the so-called Spanish influenza of 1918 to 1919, resulted from an H1N1 virus and caused the deaths of at least 20 million people worldwide. Other much less catastrophic pandemics occurred in 1957 (Asian influenza [H2N2 virus]), 1968 (Hong Kong influenza [H3N2 virus]), and 1977 (Russian influenza [H1N1 virus]). It is noteworthy that both the Asian and Hong Kong outbreaks were caused by hybrid viruses, or reassortants, that harbored a combination of avian and human viral genes. Avian influenza viruses are therefore key contributors to the emergence of human influenza pandemics.

Fowl plague caused by highly pathogenic avian influenza A viruses is a constant threat to the poultry industry, but until the Hong Kong influenza outbreak, there was no zoonotic evidence that avian viruses could be transmitted directly to humans. In May 1997, an H5N1 influenza virus was isolated from a 3-year-old boy in Hong Kong, who died of extensive influenza pneumonia. By the end of 1997, a total of 18 cases of human influenza as an emerging infection had been identified, all caused by the same H5N1 virus. With this outbreak, it became clear that the virulence potential of these viruses extended to humans. The H5N1 isolates were not reassortants like the 1957 and 1968 pandemic strains; instead, all of the viral genes had originated from an avian virus. It will be critical to identify the molecular determinants that allow efficient transmission and replication of avian influenza viruses in humans, so that probable pandemics can be anticipated well before the death toll begins to mount. And health officials should begin to consider the production of emergency vaccines against all 15 existing HA subtypes of influenza virus. Also, given the existence of a vast number of influenza viruses in the aquatic wild-bird reservoir, we must accept the fact that they always pose pandemic threats. Thus, it is recommended that poultry (chickens, turkeys, etc.), domesticated ducks, and pigs be kept in ecologically controlled, secure houses with limited access to wild birds.

*(Korean J Clin Microbiol 2004;7(2):95-104)*

**Key words :** Influenza A virus

접 수 일: 04/8/12 게재승인일: 04/8/23

교신저자: 이원길

(700-422) 대구시 중구 동인동 2가 101번지

경북대병원 진단검사의학과

TEL: (053)420-5292 FAX: (053)426-3367

E-mail: leewk@knu.ac.kr

## 서 론

모든 인플루엔자(독감) A 바이러스는 야생물새에 있는 조상 격인 전구 바이러스에서 기원하여, 야생물새 내

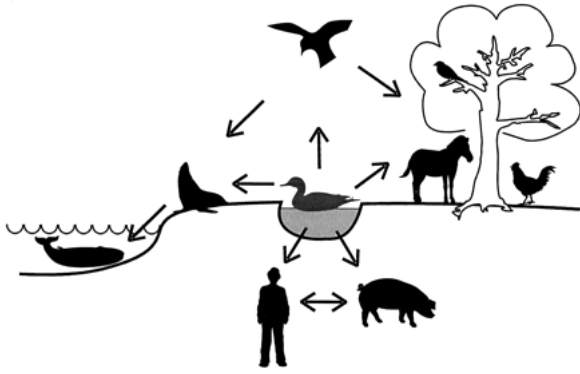


Fig. 1. "Habitat" of influenza A viruses. Ecological and phylogenetic studies suggest that wild waterfowl are the principal reservoirs for influenza A viruses, which occasionally are transmitted to other host animals such as horses, pigs, and chickens, leading to influenza outbreaks among these species. Some of the viruses may become established in these new hosts and cause epidemics and epizootics. Viruses are transmitted among these new host animals (e.g., between humans and pigs or between chickens and humans, as occurred in 1997 in Hong Kong). Reprinted from reference 2

에서 적절하게 적응을 이루고 있어, 야생물새는 치명적인 질병을 일으키지 않는 병원소로서의 역할을 하여 사람뿐만이 아니라 돼지, 말, 바다 포유동물 및 조류에 전파된다. 인플루엔자 A 바이러스 감염 시에는 중등도 내지 중증의 경과를 나타내며, 전염이 매우 잘 되어 유행 및 대유행을 보이기도 한다[1, 2](Fig. 1).

"인플루엔자"는 1700년대 중반에 이태리에서, 나쁜 공기와 점성술의 징후에 의한 "영향(influence)"으로 생긴 다하여 유래되었다[3]. 20세기에 인류에게 독감 대유행이 4회 있었는데, 1918년부터 1919년까지 창궐한 "스페인 독감(H1N1)"이 첫 번째로서 약 2,000 만 명이 사망[4]하여 1. 2차 세계대전과 한국전쟁 및 베트남전쟁에서 전사한 군인 수보다 많았고, 1957년 "아시아 독감(H2N2)"은 100만 명, 1968년 "홍콩 독감(H3N2)"은 70만 명의 희생자를 내었고, 1977년 러시아 독감(H1N1)이 가장 가까운 대유행이다[5, 6]. 아시아 독감과 홍콩 독감은 모두 조형 인플루엔자 바이러스와 인형 인플루엔자 바이러스의 유전자가 재편성(reassortment)된 잡종 바이러스가 원인이었는데, 이렇게 유전자가 교환된 조형 바이러스가 인간에서 대유행을 일으키는데 결정적인 역할을 하였다.

1997년 홍콩의 닭 오리 등에서 발생한 조류 독감(H5N1)은 사람까지 발생한 신종 감염(emerging infection)으로 주민 18명이 발병하여 6명이 죽었으며[7], 또 동남

Table 1. Representative strains of each HA and NA subtype of influenza A virus found in different animal species

| subtype | Strain found in <sup>a</sup> : |                                    |                             |                                       |
|---------|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
|         | Humans                         | Swine                              | Horses                      | Birds                                 |
| HA      |                                |                                    |                             |                                       |
| H1      | A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)      | A/Swine/Iowa/15/30 (H1N1)          |                             | A/Duck/Alberta/35/76                  |
| H2      | A/Singapore/1/57 (H2N2)        |                                    |                             | A/Duck/Germany/1215/73 (H2N3)         |
| H3      | A/Hong Kong/1/68 (H3N2)        | A/Swine/Taiwan/70 (H3N2)           | A/Equine/Miami/1/63 (H3N8)  | A/Duck/Ukraine/1/63 (H3N8)            |
| H4      |                                |                                    |                             | A/Duck/Czechoslovakia/56 (H4N6)       |
| H5      | [A/Hong Kong/156/97 (H5N1)]    |                                    |                             | A/Tern/South Africa/61 (H5N3)         |
| H6      |                                |                                    |                             | A/Turkey/Massachusetts/3740/65 (H6N2) |
| H7      | [A/England/268/96 (H7N7)]      |                                    | A/Equine/Prague/1/56 (H7N7) | A/Fowl plague virus/Dutch/27 (H7N7)   |
| H8      |                                |                                    |                             | A/Turkey/Ontario/6118/68 (H8N4)       |
| H9      |                                |                                    |                             | A/Turkey/Wisconsin/1/66 (H9N2)        |
| H10     |                                |                                    |                             | A/Chicken/Germany/N/49 (H10N7)        |
| H11     |                                |                                    |                             | A/Duck/England/56 (H11N6)             |
| H12     |                                |                                    |                             | A/Duck/Alberta/60/76 (H12N5)          |
| H13     |                                |                                    |                             | A/Gull/Maryland/704/77 (H13N6)        |
| H14     |                                |                                    |                             | A/Duck/Gurjev/263/82 (H14N?)          |
| H15     |                                |                                    |                             | A/Duck/Australia/341/83 (H15N?)       |
| NA      |                                |                                    |                             |                                       |
| N1      | A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)      | A/Swine/Iowa/15/30 (H1N1)          |                             | A/Chicken/Scotland/59 (H5N1)          |
| N2      | A/Singapore/1/57 (H2N2)        | A/Swine/Taiwan/70 (H3N2)           |                             | A/Turkey/Massachusetts/3740/65 (H6N2) |
| N3      |                                |                                    |                             | A/Tern/South Africa/61 (H5N3)         |
| N4      |                                |                                    |                             | A/Turkey/Ontario/6118/68 (H8N4)       |
| N5      |                                |                                    |                             | Shearwater/Australia/1/72 (H6N5)      |
| N6      |                                |                                    |                             | A/Duck/Czechoslovakia/56 (H4N6)       |
| N7      | [A/England/268/96 (H7N7)]      | [A/Swine/England/191973/92 (H1N7)] | A/Equine/Prague/1/56 (H7N7) | A/Fowl plague virus/Dutch/27 (H7N7)   |
| N8      |                                |                                    | A/Equine/Miami/1/63 (H3N8)  | A/Duck/Ukraine/1/63 (H3N8)            |
| N9      |                                |                                    |                             | A/Duck/Memphis/546/74 (H11N9)         |

<sup>a</sup> Viruses in brackets did not establish in the hosts.

아시아로 확산되었다. 국내에서는 인체 감염 예가 없었고, 2003년 12월 음성에서 처음 발생하여 2004년 3월 양주에서의 마지막 발생까지 전국 7개 시 도의 18개 농장에서 지속적으로 발생하여 닭 529만여 마리를 매장 처리하였다. 이에 조류 독감의 성장과 신종감염으로서 인체 감염 및 러시아 독감 이후 그 동안 없었던 대유행 발생가능성에 대해 살펴보고자 한다.

## 분 류

인플루엔자 바이러스는 *Orthomyxoviridae*에 속하며, 80 - 120nm의 외피에 둘러싸인 나선형의 nucleocapsid를 가진 RNA 바이러스이다. 외피에는 두 가지 표면 당단백인 혈구응집소(haemagglutinin: HA)와 neuramidase (NA)의 돌기가 있다. 분류는 핵단백(nucleoprotein, NP)과 기질(matrix, M) 단백질의 항원성에 따라 A형, B형, C형으로 나눈다. 이 중에서 A형이 가장 치명적이고, 심각한 증상을 나타내며 모든 조류 독감 바이러스는 A형에 속한다. B형은 A형에 비해 증상이 경하고, 주로 아이들에서 많이 발생하고 Reye 증후군과 관련이 있으며, C형은 사람에서 감염된 예가 거의 없고, 유행과도 관련이 없다. A형 인플루엔자 바이러스는 HA와 NA의 항원성에 의해 다시 아형으로 분류되는데, HA는 15가지 아형이 있고, NA는 9가지 아형이 있다. 조류에서는 HA와 NA의 모든 아형이 발견되지만, 포유류에는 몇 가지 아형만 있다. 사람에서 발생하는 인형 인플루엔자 바이러스는 H1N1, H2N2와 H3N2가 대부분이다(Table 1).

명명시스템은 항원형/ 분리된 숙주(사람을 제외)/ 분리된 지역/ 주(strain) 번호/ 분리된 연도/(HA와 NA의 항원)으로 표기한다. 예를 들어 1983년 펜실베이니아 닭에서 발

생한 바이러스는 A/Chicken/Pennsylvania/1370/83(H5N2)로 표기한다.

## 역 사

조류 독감에 대한 기록으로는 1878년에 처음으로 이태리에서 닭 페스트 혹은 조류 흑사병(fowl plague)이라 되어있고, A/Chicken/Brescia/1902 (H7N7)가 최초로 분리된 바이러스이다. 발육란에서 바이러스를 증식시켜 바이러스 분리효율이 개선됨으로써 바이러스의 저장이 가능하게 되어 사람에서는 1933년에 최초로 분리되었다. 1941년에 Hirst가 바이러스의 응집효과를 발견하였고, 1955년에는 Schafer가 닭 페스트 바이러스가 A형 인플루엔자의 하나라고 증명을 하였다. 1957년과 1968년에 발생한 대유행의 기원을 찾기 위한 수단으로 동물에서 바이러스 생활 상태를 광범하게 조사하였는데, 이때 많은 비발병성 인플루엔자 A 바이러스가 야생 조류와 새장에 갇힌 새, 닭 오리 칠면조에서 분리되어, 조류 사이에 널리 분포하며, 특히 물새에서 널리 분포되어 있음을 알게 되었다. 그 외에도 발병력이 높은 A/Chicken/Scotland/59 (H5N1)와 A/Tern/South Africa/61 (H5N3)이 발견되어서 조형 인플루엔자 바이러스는 닭 페스트를 일으키는 high virulent (발병력이 높은) 형과 경한 질병이나 무증상을 나타내는 avirulent (발병력이 없는) 형으로 나누게 된다. 과거 30년 동안 발병력이 높은 조형 독감 바이러스에 의한 유행이 세계 여러 나라에서 많았는데, 모두 H5나 H7 형이었다. 특히 가까운 1997년 홍콩에서 발생한 닭 페스트는 결과적으로 이와 동일한 조형 인플루엔자 바이러스(H5N1)에 의해 사람이 감염되었다.

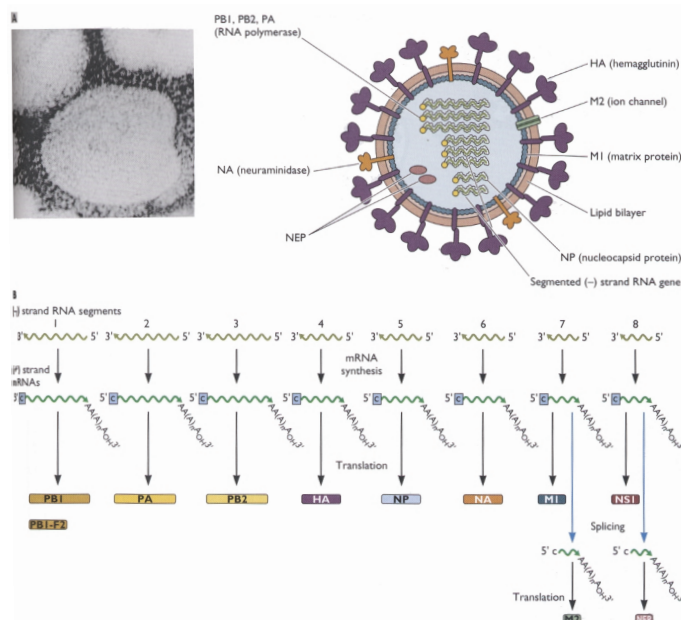


Fig. 2. Structure and genomic organization of the orthomyxovirus influenza A virus. Reprinted for reference 3.

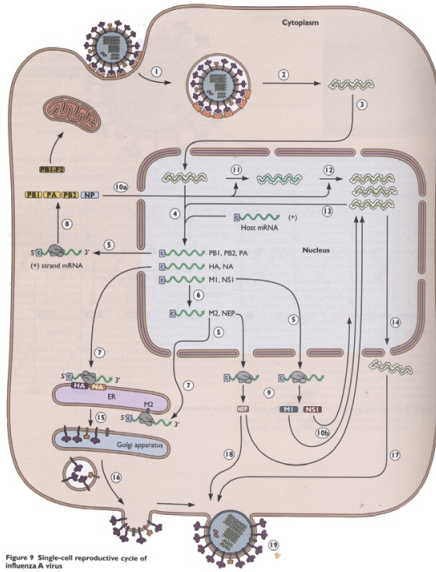


Figure 3. Single-cell reproductive cycle of influenza A virus.

Fig. 3. Single-cell reproductive cycle of influenza A virus. Reprinted for reference 3.

## 특 성

**1. 바이러스 단백질 :** 바이러스는 직경이 120 nm의 거의 원형이거나 선형이며, 계층은 한 가닥의 (-) sense RNA로 유전자별로 8 조각으로 바이러스 내부에 있다(Fig. 2). 바이러스의 표면에 길이가 약 16nm인 2개의 HA와 NA 분자가 돌기로서 부착되어 있다. HA는 복체모양의 trimer로서 표면에 튀어나와 있으며, NA는 버섯 모양의 tetramer이다. 이 2개의 당단백은 짧은 소수성 아미노산 서열로써 숙주세포의 세포막에서 유래한 지질표면에 붙어 있다. HA 단백질은 바이러스가 세포 표면의 sialyloligosaccharides에 부착하는 수용체 역할과 혈구응집능과 관련이 있으며, 감염예방에 중요한 바이러스 중화 항체를 만들게 한다. 점막친화성을 나타내는 NA는 sialidase로서 세포와 바이러스 표면의 시알산을 제거하여 바이러스가 응집되지 않도록 하며, NA에 대한 항체도 숙주 보호에 중요하다. 이외에 바이러스에 부착된 M2 단백질이 tetramer를 형성하여 수소 이온 채널로 작용하는데 endosome내에서 pH가 낮아지면 활성화되어 바이러스 내부를 산화시켜 바이러스 막이 벗겨지게 도와주며, 내부에 있는 M1 단백질은 바이러스의 조합과 발아의 기능을 하도록 한다. NP와 RNA 중합효소가 관련이 있는 PB1, PB2, PA는 RNA의 복제와 전사에 참여하는 RNP 복합체를 함께 구성하고 있다. NS2 단백질은 M1 단백질과 상호작용을 하여 핵 내에서 RNP를 밖으로 보내는 역할을 한다. 유일한 비구조 단백질인 NS1 단백질은 암호해독을 자극하고, 세포성 mRNA를 짜집기(splicing)하여 핵 밖으로 내보내는 기능을 조절하며, 주요 기능은 숙주의 인터페론의 역할에 대

항하는 것이다(Fig. 2B)[8].

**2. 생활환 :** 세포막 표면에 있는 시알산을 포함한 수용체와 결합한 후에 수용체 매개에 의한 세포내 이입에 의하여 세포 내로 들어간다. Endosome내의 pH가 낮아지면 HA의 구조적인 변화가 유도되어 바이러스의 표면과 endosome 막 사이의 막이 서로 부착된다. Endosome 내에서는 M2 수소이온 채널이 바이러스 핵을 pH가 낮은 상태에 노출시켜 RNP와 M1이 서로 떨어져 RNP가 세포질 내로 유리되게 한다. 또 RNP복합체(PB1, PB2, NP)를 구성하는 단백질에 의해서 핵에 위치하라는 신호를 받아 RNP는 핵으로 이동한다(Fig. 3)[3].

바이러스 RNA를 전사하는 기전은 독특한데, 세포의 mRNA에 있는 5' cap이 바이러스 제한효소에 의하여 끊어져서 바이러스 전사효소에 의한 전사의 시발체로 이용된다. 8개의 RNA 중 6개는 mRNA가 전사된 후 HA, NA, NP, PB1, PB2 PA로 만들어진다. 반면에 M과 NS의 두 개의 RNA 조각은 짜집기에 의하여 각각 2개의 mRNA로 전사되어 mRNA는 M1, M2 단백질과 NS1, NS2 단백을 만드는 해독틀(reading frame)을 만들게 된다(Fig. 2B).

감염의 후기에는 주요 암호해독 산물이 M1, HA, NA이다. HA와 NA는 과립세망에서 당이 부착되고 골지체에서 더욱 처리된 후 세포 표면에 가서 세포막과 결합을 한다. M1과 NS2가 핵에 위치함으로써 RNP가 핵 밖으로 이동하여 세포질 내에서 자손 격인 바이러스 입자로 조합된다. RNP-M1 복합체는 세포막과 관련이 있는 M1 단백질과 상호 작용을 하여, HA와 NA 당단백이 박혀 있는 방울 같은 막 내에 둘러 싸여서 세포막을 가로질러 발아되게 한다.

**3. 항원의 변이 :** 항원은 점 변이에 의하여 서서히 바뀌는 항원 소폭변이(drift)와 유전자 재편성에 의하여 급격히 변화하는 항원 변이(shift)가 있다. HA와 NA에 대한 숙주의 면역 압박으로 항원 소폭변이가 일어나기 때문에, 수년 단위로 백신용 바이러스 주를 대체할 필요가 발생된다. H3 바이러스는 HA 항원 위치에서 단지 1점의 변이로도 항원의 변화를 초래할 만큼 당단백 구조를 바꿀 수 있다. 또한 항원 변이는 인형인플루엔자 바이러스가 아닌 것이 직접 인간에게 전파되거나 또는 1가지 세포에 감염된 2종류의 다른 바이러스가 유전자를 섞는 유전자 재편성으로 야기된다. 이론적으로는 바이러스의 8개 다른 유전자 조각들이 섞이면 256개의 다른 RNA 조합을 만들 수 있다. 실제 자연에서는 비교적 자주 혼합감염이 발생하여 유전자 재편성을 유발한다. 1950년 H1N1 러시아 독감 바이러스가 1977년 다시 출현하여, 과거에 감염되지 않은 젊은 인구가 늘어남으로써 유행하는 것도 중요한 항원변이 기전의 하나이다.

**4. 병원소와 진화 경로 :** A형 인플루엔자 바이러스

Table 2. Properties of virulent and avirulent avian influenza A viruses

| Property                                                    | Avirulent strains                                                                                                | Virulent strains                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HA subtype                                                  | H1-H15 H5, H7                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Replication                                                 | Respiratory and/or intestinal tracts                                                                             | Most organs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Disease                                                     | Inapparent or mild: respiratory signs, depression, diarrhea, decreased egg production                            | systemic or “fowl plague” symptoms; depression; listlessness; ruffled feathers, swelling around the eyes; cessation of egg laying; respiratory signs; excessive lacrimation; sinusitis; edema of the head, face, neck and legs; cyanosis of unfeathered skin, particularly the combs and wattles; diarrhea; nervous system disorders |
| Mortality                                                   | Low                                                                                                              | High (up to 100%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Plaque formation in cell culture without exogenous protease | No                                                                                                               | Yes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| HA cleavage by intracellular proteases                      | No                                                                                                               | Yes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| HA cleavage site sequence                                   | Single arginine                                                                                                  | Multiple basic amino acids                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Endoproteases responsible for HA cleavage*                  | Factor Xa-like protease (in ovo); plasmin (?), protease Clara (?), trypsin (?), bacterial protease (?) (in vivo) | Intracellular proteases expressed in most tissues (subtilisin-like proteases such as furin and PC6)                                                                                                                                                                                                                                  |

\* Proteases that can proteolytically activates the avirulent virus HAs can do so also for the virulent virus HAs.

의 15 HA 아형과 9 NA 아형은 모두 오리나 갈매기 등 물새들에 있다. 인플루엔자 바이러스는 물새의 장관 내에서 증식하여 대변으로 배설됨으로 다른 새에 전파되는 주요 기전은 대변에 오염된 물을 먹는 경로이다.

각기 다른 지역에 거주하는 바이러스 숙주들의 NP 유전자를 계통발생 분석한 결과 말 2(옛날 [마형 1], 최근[마형 2]), 갈매기 1, 북미새 1, 유럽새 1, 돼지 1, 사람 1의 7가지 숙주의 특이 계열로 진화했음을 알게 되었다. 특히, 사람과 돼지는 조류에서 직접 유래한 공통의 조상을 가짐으로 유전적으로 자매관계 있다.

철새가 남반부와 북반부를 이동을 하면서 조류독감 바이러스를 전파하는데 결정적 역할을 하고 있음도 밝혀졌다. 물새 내에서 바이러스는 최적의 적응을 이룬 상태로 진화적으로 보면, 조류 내에서 평형을 이루어서 마침내 자연 병원소로서 역할을 하게 되었다.

## 병리기전

**1. 감염과 자연 숙주 내에서 전파** : 많은 야생 조류와 사육 조류에서 감염되지만 증상이 없거나 경한 상기도 감염에서부터 산란 않거나 전신감염으로 급하게 치사하기까지 한다(Table 2). 사육 조류 중에는 칠면조에서 가장 빈번하게 유행하고, 닭은 빈도가 이보다 적다. 질병의 중증도는 바이러스의 발병력, 숙주의 면역상태와 먹이, 세균 감염의 동반 유무와 숙주에게 가해진 스트레스 등에 달려 있다. 대부분의 바이러스는 발병력이 없으며, 건강해 보이는 물새에서 발병력이 높은 바이러스가 분리되지 않는다. A/Turkey/Ireland/1378/85 (H5N8)는 닭과 칠면조에는 치명적이나 오리는 증상을 나타내지 않는 것처럼 종에 따라 다르다. 바이러스가 대변으로 배설되기에 직

접 혹은 간접 전파되는데, 에어로졸이나 먹이, 물, 기구나 새장 등 오염된 물질과 접촉하여 전파된다. 철새들의 산란 장소인 알래스카 호수에서 바이러스가 분리되는 것이 이런 이유이다.

**2. 병원성의 결정인자로서 HA** : 발병성은 여러 가지 원인이 있지만, HA 당단백이 핵심역할을 한다[9]. 바이러스가 세포 수용체에 부착하여 세포막과의 융합으로 인하여 RNP의 배출을 증가시키는 것으로 감염이 시작된다. 숙주의 단백분해효소에 의하여, 암호해독으로 만들어진 전구 HA 분자(HA0)가 HA1과 HA2로 나누어지는 반응이 활성화됨으로써 HA2내에서 아미노기가 있는 끝 부분에 융합 도메인을 만들어 바이러스의 표면과 endosomal 막의 융합을 매개한다. HA 분자의 단백분해 활성화는 감염뿐 아니라 숙주 체내에서 바이러스가 전파되기 위해서 필수적이다.

발병력이 낮은 바이러스의 HA는 호흡기와 소화기에 국소적으로 제한된 일부 세포에서만 분할되기 때문에 경하거나 증상이 없다. 반면에 발병력이 높은 바이러스의 HA는 많은 다른 숙주세포에서 분할되기 때문에 조류에서 치명적인 전신감염을 야기한다.

**3. HA의 아미노산 서열에 따른 분할 성상과 발병력** : 가지 구조적 특징이 HA가 분할되는 성상을 결정한다. 즉 분할되는 부위에서의 아미노산의 서열과 근처 부위에 단백분해효소 접근을 방해하는 탄수화물 결사슬의 유무이다. 분할이 억제되는 발병력이 낮은 주는 보통 arginine(R)이 하나가 있으나, 많이 분할되는 발병력이 높은 주는 분할 부위의 바로 상류에 많은 염기성 아미노산을 가지고 있다[10]. 발병력이 낮은 H5 주는 연결되는 4

Table 3. HA cleavage site sequence of avian influenza virus isolares

| Subtype | Isolate                                | Amino acid sequence* |   |   |   |     |   |       |   |   |   |   |   |   |
|---------|----------------------------------------|----------------------|---|---|---|-----|---|-------|---|---|---|---|---|---|
|         |                                        | ←HA1↓                |   |   |   |     |   | ↓HA2→ |   |   |   |   |   |   |
| H5      | Avirulent                              |                      |   |   |   |     |   |       |   |   |   |   |   |   |
|         | Most avirulent                         | P                    | Q | - | - | -   | - | R     | E | T | R | G | L |   |
|         | Recent avirulent in United States      | P                    | Q | - | - | -   | - | R     | K | T | R | G | L |   |
|         | A/Chicken/Pennsylvania/1/83 (H5N2)     | P                    | Q | - | - | -   | - | K     | K | K | R | G | L |   |
|         | Virulent                               |                      |   |   |   |     |   |       |   |   |   |   |   |   |
|         | A/Chicken/Scotland/59 (H5N1)           | P                    | Q | - | - | -   | - | R     | K | K | R | G | L |   |
|         | A/Tern/South Africa/61 (H5N3)          | P                    | Q | R | E | T   | R | R     | Q | K | R | G | L |   |
|         | A/Turkey/Ontario/7732/66 (H5N9)        | P                    | Q | - | - | (R) | R | R     | K | K | R | G | L |   |
|         | A/Chicken/Pennsylvania/1370/83 (H5N2)  | P                    | Q | - | - | -   | - | K     | K | K | R | G | L |   |
|         | A/Turkey/Ireland/1378/85 (H5N8)        | P                    | Q | - | - | R   | K | R     | K | K | R | G | L |   |
|         | A/Turkey/England/50-92/91 (H5N1)       | P                    | Q | - | - | R   | K | R     | K | T | R | G | L |   |
|         | A/Chicken/Queretaro-19/95 (H5N2)       | P                    | Q | - | - | R   | K | R     | K | T | R | G | L |   |
|         | A/Chicken/Queretaro-20/95 (H5N2)       | P                    | Q | R | K | R   | K | R     | K | T | R | G | L |   |
|         | A/Chicken/Hong Kong/258/97 (H5N1)      | P                    | Q | R | E | R   | R | R     | K | K | R | G | L |   |
|         | A/Hong Kong/156/97 (H5N1)              | P                    | Q | R | E | R   | R | R     | K | K | R | G | L |   |
|         | A/Chicken/Italy/1487/97 (H5N2)         | P                    | Q | - | - | R   | R | R     | K | K | R | G | L |   |
| H7      | Avirulent                              | P                    | E | P | S | -   | - | -     | - | K | X | R | G | L |
|         | Virulent                               |                      |   |   |   |     |   |       |   |   |   |   |   |   |
|         | A/Chicken/Brescia/02 (H7N7)            | P                    | E | P | S | -   | K | K     | R | K | K | R | G | L |
|         | A/Fowl plague virus/Dutch/27 (H7N7)    | P                    | E | P | P | -   | K | K     | R | R | K | R | G | L |
|         | A/Fowl plague virus/Dobson/27 (H7N7)   | P                    | E | L | P | -   | K | K     | R | R | K | R | G | L |
|         | A/Fowl plague virus/Rostock/34 (H7N1)  | P                    | E | P | S | -   | K | K     | R | R | K | R | G | L |
|         | A/Fowl plague virus/Egypt/45 (H7N1)    |                      |   | F | S | -   | K | K     | R | R | K | R | G | L |
|         | A/Turkey/England/63 (H7N3)             | P                    | E | T | P | -   | - | K     | R | R | R | R | G | L |
|         | A/Chicken/Victoria/76 (H7N7)           | P                    | E | I | P | -   | - | K     | R | R | R | R | G | L |
|         | A/Turkey/England/199/79 (H7N7) clone 1 | P                    | E | I | P | -   | K | K     | R | E | K | R | G | L |
|         | A/Turkey/England/199/79 (H7N7) clone 2 | P                    | E | I | P | -   | - | K     | K | R | K | R | G | L |
|         | A/Chicken/Leipzig/79 (H7N7)            | P                    | E | I | P | -   | - | K     | K | K | K | R | G | L |
|         | A/Goose/Leipzig/137-8/79 (H7N7)        | P                    | E | I | P | -   | - | K     | R | K | K | R | G | L |
|         | A/Goose/Leipzig/187-7/79 (H7N7)        | P                    | E | I | P | K   | K | K     | K | K | K | R | G | L |
|         | A/Goose/Leipzig/192-7/79 (H7N7)        | P                    | E | I | P | -   | K | K     | R | K | K | R | G | L |
|         | A/Chicken/Victoria/85 (H7N7)           | P                    | E | I | P | -   | K | K     | R | E | K | R | G | L |
|         | A/Chicken/Victoria/92 (H7N3)           | P                    | E | I | P | -   | - | K     | K | K | K | R | G | L |
|         | A/Chicken/Queensland/95 (H7N3)         | P                    | E | I | P | -   | - | R     | K | R | K | R | G | L |
|         | A/Chicken/Pakistan/1369/95 (H7N2)      | P                    | E | I | P | -   | - | K     | R | R | K | R | G | L |
|         | A/Chicken/Pakistan/1369/95 (H7N2)      | P                    | E | I | P | -   | - | K     | R | R | K | R | G | L |
|         | A/Chicken/Pakistan/447-4/95 (H7N3)     | P                    | E | I | P | -   | K | R     | K | R | K | R | G | L |

\* Some clone have additional R (shown in parentheses).

개의 아미노산이 대부분 R-E-T-R이나, 발병력이 높은 주는 B-X-B-R(B는 염기성 아미노산)이며 근처에 탄수화물 결사슬이 없다(Table 3).

**4. HA의 분할 성상에 관여하는 숙주세포의 단백질 분해효소** : 2가지 군이 있는데, 첫째 군은 다수의 염기성 아미노기가 있는 HA뿐 만이 아니라, 발병력이 낮은 R을 하나 가진 HA도 분할할 수 있는 효소로서 트립신-양 효소와 혈액응고 인자 Xa 닮은 단백질 분해효소가 있다. 또

세균성 단백질 분해효소가 직 간접으로 HA를 활성화시키기도 한다. 둘째 군은 발병력이 높은 주만 분할하는 것으로서, 이 주는 대부분의 조직이나 여러 세포에서 증식할 수 있기 때문에 도처에 있는데, 즉 골지체에 위치한다.

**5. 조류독감의 유행** : 최근 20년 동안 조류독감이 여러 번 있었는데, A/Chicken/Pennsylvania/1/83 (H5N2)와 A/Chicken/Mexico/26654-1374/94 (H5N2)이 대표적이다.

## 동물의 중간 전파 및 숙주 범위 제한 :

숙주 범위 제한이란 보통은 동물의 중간 장벽을 넘어서 바이러스가 전파되는 것을 방지하는 것이나, 조류에서 포유류로의 전파 예가 많이 보고되어 있다.

**1. 포유동물에 전파 :** 1979년 유럽에서 H1N1 조형 바이러스가 돼지에 전파되었으며 아직도 돼지에서 전염되고 있다. H1N1 바이러스가 1996년 중국 남부지방에서 돼지에 전파되었지만 지금은 전염이 되고 있지 않다. 사람에서 돼지로 전파된 보고도 수 회 있는데, 1979년부터 유럽에서는 조형 H1N1과 인형 H3N2 바이러스가 동시에 돼지에 전염되어서, 결국 유전자 재편성이 일어났는데, 즉 인형 H3N2 바이러스로부터는 HA, NA 유전자를 나머지는 조형 유전자를 가지는 바이러스가 생겨났다. 이 바이러스가 네델란드에서 어린이에게 전파되어서 사람의 감염이 가능한 잡종 바이러스 주가 되었으며, 현재 유럽에서 감염되고 있는 돼지의 H3N2 바이러스는 이 주의 후손 격이다. 돼지 H1N1 바이러스는 접촉한 20세 이하의 젊은 사람들의 76%에 전파됨으로, 돼지는 사람에게 대유행을 유발시킬 수 있는 조형-인형 유전자 재편성을 제작하는 혼합 용기라고 할 수 있다. 또 1992년 영국 돼지에서 비정상인 H1N7 바이러스가 분리되었는데, NA와 M의 2가지 유전자는 말에서 기원한 것이며 나머지는 인형이었다. 이렇게 돼지가 여러 인플루엔자 바이러스에 감수성이 있으므로 대유행 조기경보시스템의 하나로 대유행을 일으킬 경향이 있는 바이러스를 검출할 수 있도록 돼지를 감시해야 한다.

수용체의 특이성과 관련이 있는데, 조형은 NeuAc 2,3Gal 결합이나, 인형은 NeuAc 2,6Gal이며, 1979년에서 1984년까지 돼지에서 분리된 바이러스는 이 둘 다 있었으나, 1985년 이후에 분리된 주에는 NeuAc 2,6Gal만 분리되었다[11]. 이런 소견이 조형 바이러스가 사람에게 전파되는데 필요한 HA 성상을 획득하게되는 기전이다.

1989년과 1990년에 중국의 말에서 H3N8아형에 의한 호흡기 질환의 유행이 있었는데, 8개의 유전자를 계통 발생 조사를 해 보니 다른 지역에서 유행되는 마형 H3N8 (A/Equine/Miami/63)과는 항원성이 다른 것으로서 최근에 조형에서 유래된 것으로 밝혀졌다. 바다표범에서 분리된 H7N7 (A/Seal/Massachusetts/1/80)의 항원성과 유전자가 조형이었으며, 고래는 H1N3 바이러스가 분리되었고, 집에서 기르는 멍크에서 H10N4의 조형이 분리되었다. 이상 살펴본 바로는 조형 바이러스는 유전자에 확실한 변형이 없어도 자연계에서 포유류 동물에 심한 질환을 일으킬 수 있다.

**2. 숙주범위 제한의 분자 결정인자 :** 앞에서 본대로 종간의 감염이 되풀이되고 있지만, 어느 정도의 숙주 범위제한은 잘 지켜지고 있다. 즉 조형은 사람이나 영장

류 내에서 충분히 증식되지 않으며, 또한 인형은 오리에서 자라지 않는다. 현재 숙주 범위제한을 결정하는 바이러스와 숙주의 인자나 숙주의 장벽을 넘는 기전에 대해 아는 것이 별로 없지만, 여기서는 바이러스 유전자에 대한 것을 살펴본다. HA 당단백이 일차적으로 숙주세포를 인지하는 기능이 있으므로 분명히 숙주 범위제한을 결정하는 주 결정인자이다. 바이러스의 수용체 특이도가 숙주 동물에 따라 다른데, 사람에서는 바이러스가 우선적으로  $\alpha 2,6$  결합(NeuAc 2,6Gal)의 갈락토스에 연결된 N-acetylsialic acid와 결합된 sialyloligosaccharide를 인지한다. 그러나 조형과 마형에서는  $\alpha 2,3$ 결합에 의하여 갈락토스와 연결된 N-acetylsialic acid를 인지한다. 즉 바이러스가 증식하는 상피세포 내에서 sialyloligosaccharide의 시알릴 산과 갈락토스의 우세한 결합이 숙주동물의 종에 따라 다르다는 것이다[12].

HA처럼 NA 기질의 특이도가 바이러스의 증식에 공헌하므로 NA도 역시 역할을 하고 있고, 그 외에 NP와 다른 내부 단백질도 관여한다.

## 20세기에 출현한 대유행 바이러스의 기원 :

20세기에 인간에서 4회에 걸친 독감의 대유행이 있었다. 1918년부터 1919년까지의 “스페인 독감(H1N1)”는 분리되지 않았기에 생물학적 특성이 잘 연구되지 않았다. 그러나 역전사 중합효소연쇄반응을 이용하여 보관하고 있던 당시 희생자의 폐 조직 파라핀 블록에서 바이러스의 염기서열을 얻음으로써 이 바이러스가 조류에서 유래되었고 HA 유전자는 발병력이 높은 바이러스와는 달리 분할부위에 염기성 아미노산이 없었으며, 또 이상하게 발병력이 굉장히 높은 바이러스 주는 아니었고, 돼지가 중간 숙주로서 작용했는지는 확실하지 않다. 1957년 “아시아 독감(H2N2)”과 1968년 “홍콩 독감(H3N2)”은 2가지 공통점이 있는데, 첫째는 동남아시아에서 처음 발생하였고, 둘째는 그 당시 사람에서 전염되는 것과는 항원이 전혀 다른 종류이었다. 원인 바이러스는 모두 조형 인플루엔자 바이러스와 인형 인플루엔자 바이러스가 유전자 재편성된 잡종 바이러스이었는데, 1957년 바이러스는 조형에서 PB1, HA[H2], NA[N2] 3 유전자를 나머지는 인형의 H1N1에서 유래한 것이었으며, 1968년 바이러스는 조형의 PB1과 HA(H3)에다 나머지 6가지 유전자는 인형 H2N2에서 유래하였다. 새로운 바이러스가 출현하면 왜 기존 감염 바이러스가 사라지는지는 더 조사해야 한다. 1918년 주와는 달리 발병력이 매우 높은 것은 아니었지만 대유행동안 많은 사람이 사망한 이유는 인구 중에 대유행 주에 대하여 항체를 가진 사람이 적었기 때문이다. 1977년 러시아 독감(H1N1) 바이러스는 이미 1950년대에 사람에게 감염된 바이러스인데, 20년 동안 아무런 변화가 없었던 것은 바이러스가 냉동고에 보관되었다고 생각하는 것이 합리적이며, 다른 대유행보다 사망률이 낮았

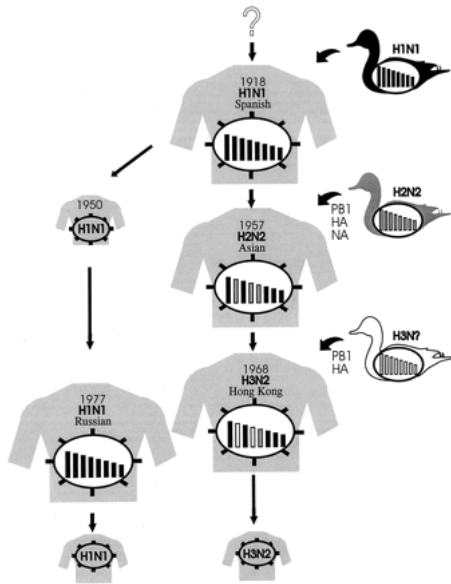


Fig. 4. Possible origins of pandemic influenza viruses. Phylogenetic studies suggest that an avian influenza virus was transmitted to humans, leading to the 1918 pandemic. A reassortant virus possessing its PB1, HA, and NA genes from a Eurasian avian virus, with the remainder coming from an H1N1 human virus, caused the Asian pandemic of 1957. The H1N1 virus subsequently disappeared from humans. In 1968, a reassortant possessing its PB1 and HA genes from a Eurasian avian virus and the remainder from an H2N2 human virus emerged, followed by the disappearance of the H2N2 virus. In 1977, a virus genetically almost identical to those circulating in humans in 1950 appeared and spread among children and young adults. The H1N1 and H3N2 viruses are now cocirculating in humans. Reprinted from reference 2

던 이유는 20세가 넘는 사람들은 전에 감염되어 이미 항체가 있기 때문이다(Fig. 4).

### 1997년 홍콩의 H5N1 바이러스의 발생

1997년 5월 H5N1독감 바이러스(A/Hong Kong/156/97)가 3살난 사내아이에서 분리되었는데, 라이 증후군이 합병되어서 심한 인플루엔자 폐렴에 의하여 사망하였다. 1997년 말까지 총 18명이 발병하여 6명이 사망하였다. 이 바이러스는 유전자 재편성 바이러스 주가 아니라 모든 유전자가 조형에서 유래한 것이다. 세계적으로 H5 아형에 대하여 면역이 만들어진 인구가 없기에, H5에 의한 대유행 발생 가능성에 대해 관심이 집중되고 있다.

**1. 환자 :** 18명은 특정 지역에 국한되지 아니하였으며 나이는 한 살에서 60세로 소아에서 어른까지 모두 발생하였다. 18명 중 7명은 발병 전에 닭을 구입하였다거나

혹은 집 근처 양계장에서 일을 하여 조류에 노출된 병력이 있었다. 임상적 특징은 열로 시작하여 상기도 감염과 전형적인 독감 증세가 있었다. 환자 중 7명은 심한 합병증이 있었는데, 폐렴이 가장 뚜렷하고, 위장관 소견, 간효소 증가, 신부전이었다. 13세 이하의 아이들은 다 회복하였으나 나이가 많은 사람들은 5명이나 사망하였다. 사람 사이의 전파에 대한 혈청학적 증거는 적었고, 역학조사로는 주로 바이러스가 직접 조류에서 사람으로 전파되었다고 한다. 홍콩 주민들에서 H5N1 바이러스의 혈청학적 감시에서도 전파는 적었다. 대부분의 예에서 사람간에 전파의 증거가 없음은 이 바이러스가 아직 인간 숙주 내에서 충분히 적응되지 못했다는 것이며, 이 바이러스가 더욱 발병력과 전염력이 높은 바이러스가 되기 위해서는 인간 체내에서 계속된 증식을 통하여 변이가 더 추가되든지 혹은 현재 인간에게 감염되고 있는 바이러스와 유전자 재편성이 필요하다.

그러면 이 바이러스는 어디에서 유래되었는가? 1997년 3월말부터 5월초까지 홍콩의 농장 3곳에서 H5N1 인플루엔자 바이러스가 75%란 치사율로 닭 6,500마리 이상을 죽였다. 인간에서 분리된 H5N1 주는 조류에서 유행이 있기 전에 분리된 한 조형 바이러스에서 유래되었다. 1997년 12월 조류시장에서 H5N1을 조사한 바로는 닭똥에서 약 20%, 거위와 오리 똥의 2%에서 각각 검출되었다. 홍콩 전체와 거래하는 도매시장에서의 바이러스 양성이 다른 시장을 오염시켰으며, 또한 H5N1 분리 바이러스 주가 닭에 치명적이라는 실험으로 볼 때, 이 시장 내에서 바이러스에 오염된 닭이 홍콩에서 H5N1 인플루엔자 유행의 원천이다. 1999년 초에 홍콩 시장의 물새에서 분리된 다른 H5N1의 HA는 유전적으로는 1997년에 홍콩의 환자에서 분리된 것과 아주 긴밀하다. 이런 소견은 이 바이러스가 적어도 HA에 대한 전구바이러스의 역할을 암시하는 것이다.

**2. 원인 바이러스의 특성 :** 아미노산 서열 분석을 한 결과 유전자 모두 조형 유래이며 유전자 재편성은 없었다. HA의 분할 부위에 다염기 아미노산(R-E-R-R-R-K-K-R)을 가지고 있어서, 닭에서 발병력이 높은 필요한 조건을 충족하였다. 이들의 MDCK 세포에서 플라크 크기로 보아서 생물학적으로 순수하다기보다는 섞여 있다

**3. 항바이러스 약과 백신 :** amantadine과 rimantadine의 이 두 약제는 모든 인플루엔자 A 바이러스에 효과가 있어 예방적 화학요법제로 쓰인다. 1997년 홍콩에서 H5N1에 의한 사람의 감염수가 증가하자 amantadine을 신속하게 수입하였다. 바이러스의 RNA 복제시 M2 이온 채널의 활동을 방해하고 바이러스의 껍질 벗김을 차단시키며, 하나의 변이라도 약제에 대해 내성을 나타낸다. 실험적으로 닭에 투여하였을 때, 바이러스 감염에 대해 완전히 보호되었으나 약제를 끊고 바이러스를 다시 주면 또

든 닭은 죽게 된다. 그러므로 이 약제는 활동성의 질병을 치료하는 것이 아니라, 예방 목적으로 사용된다. NA 억제제로는 *zanamivir*와 *oseltamivir*가 있다. 바이러스가 이 약제에 대해 생체 및 시험관에서 내성을 나타내지만 *amantadine* 내성 변이가 발생하는 것보다는 빈도가 적다. H5N1에 감염된 쥐에서 바이러스의 부하량이나 치사율을 줄여주는데 효과가 있고, 인플루엔자 A, B 형 감염 모두에서 효과가 있다. 천식과 호흡기 질환 환자들은 사실상 흡입기 사용이 힘들기 때문에 캡슐로 경구 투여한다는 것이 장점이다. 우리나라에서는 18세 이상의 성인에서 인플루엔자 A 또는 B 감염의 치료와 13세 이상의 인플루엔자 A 또는 B의 예방에 적응을 받았다. 한국 로슈가 “타미플루”를 수입판대 중이며, 예방 목적으로 투여할 경우 1일 1회 75mg을 인플루엔자에 노출된 후 48시간 이내에 복용하기 시작하여 6주 동안 계속 투여하며, 7일 이상 복용이 추천된다. 홍콩에서 분리된 H5N1 바이러스의 백신을 만들기 어려운 이유는, 높은 발병력이 백신 생산에 관여하는 사람에 위해가 될 뿐만 아니라, 현재 백신 생산에 표준인 발육란 내에서 바이러스 역가가 인정될 만큼 좋은 품질의 요막액을 얻을 수 없기 때문이다. 그러므로 연구자들은 항원성은 비슷하게 유지되면서 발병력이 없는 H5N1주를 얻는 노력을 기울이고 있으며, 이외에도 cDNA를 만들어서 분할 부위에 염기성 아미노산이 많지 않아 전형적으로 발병력이 낮은 바이러스 HA를 가지는 변이를 생산하는 노력을 하지만 시간이 많이 소요된다. 앞으로 다가올지도 모를 대유행을 대비하여 신속하게 백신을 생산하는 제일 좋은 방법은 자연에서 분리된 발병력이 낮은 바이러스를 분리하는 것이다.

**4. 배운 교훈 :** 유전자 재편성이 없어도 또한 돼지처럼 중간 포유동물의 숙주가 없이도 사람에게 심한 질환을 일으키는 유행을 보인 것은 어떤 아형이라도 잠재적인 대유행주가 될 수 있다는 경고이다. 닭과 오리나 거위 같은 물새처럼 중간에 전파시킬 수 있는 매개체로 작용하는 동물을 격리하는 것이 중요하다. 요사이 홍콩에서는 닭과 물새는 다른 시장에서 팔게 하고 있으며, 또한 거위와 오리는 시장에서 잡고 있다. 이런 대책과 다른 예방 대책으로 홍콩과 그 주위의 지역의 사람에서 추가 환자가 발생하지 않았다. 일반적으로는 조형 바이러스가 사람에게 직접 감염되지 않지만, 홍콩의 감염은 이 관념을 깨뜨려버렸다. 그러므로 발병력이 높거나 혹은 낮거나 간에 모든 바이러스는, 모두 동물로부터 사람에게 전염될 수 있는 병과 직업성 위험인자로 생각하고, 도시나 농촌 양 지역 모두에서 바이러스를 억제할 수 있는 비상시 계획을 고안해 두는 것이 현명한 일이다.

## H9N2 바이러스의 조류에서 사람으로 전파

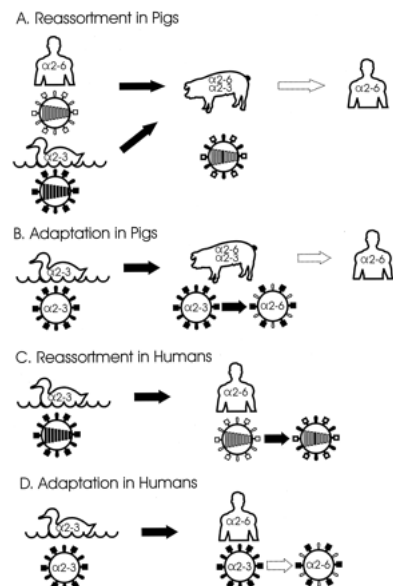
1999년 3월 홍콩에서 경한 독감 증세를 나타내는 소아

2명으로부터 H9N2 조형 바이러스가 분리되었다. 유전자 연구를 하니 HA와 NA를 제외하고는 모든 유전자가 H5N1 바이러스와 밀접한 관련이 있었다. 이들 유전자가 조류에서 사람으로 효과적으로 전파하는데 중요한 역할을 하는 것으로 보였다. 1997년 12월에 홍콩에서 조류시장을 감시했을 때 조류에서 H5N1외에 H9N2가 존재하였다.

## 대유행 바이러스가 생성되는 기전 :

장래에 대유행은 인간에서 면역이 없는 HA 표면 단백을 가진 조형 바이러스에 의하여 야기될 가능성이 있다. 이것이 직접 혹은 간접적으로 들어올지는 확실치 않지만, 적어도 2가지 기전이 있다.

**1. 돼지의 역할 :** 다음에 올 대유행주는 1957년과 1969년의 대유행을 일으켰던 것처럼 유전자 재편성된 바이러스에 의해 감염될 것이다. 사람 내에서는 조형 인플



**Fig. 5. Models for the generation of pandemic influenza virus strains in pigs.** In the classical genetic reassortment model (A), avian and human viruses bind respectively to NeuAc2,3Gal and NeuAc2,6Gal (2,3 and 2,6) linkages in the pig trachea, setting the stage for the emergence of a reassortant that infects a large fraction of the human population. The segments in the center of each particle represent the viral genome. The reassortant HA gene (black) is derived from an avian virus. In the adaptation model (B), avian viruses acquire the ability to replicate efficiently in humans during adaptation to the NeuAc2,6Gal linkage in pigs. This change is mediated by a mutation in the HA gene. Alternatively, an avian influenza virus is transmitted directly to humans, where it reassorts with a human virus (C) or acquires the ability to recognize the NeuAc2,6Gal linkage after direct introduction from birds (D), leading to efficient replication in humans. Reprinted from reference 2.

루엔자 바이러스가 숙주제한 범위가 있지만, 돼지는 숙주범위제한에 영향을 받지 않으므로 돼지가 조형의 인플루엔자 바이러스를 사람 내에서 충분히 증식할 수 있게 하는 유전자의 재편성 단계에서의 중간 숙주 혹은 혼합 용기로 역할하는 주 대상이 된다. 유럽 돼지에서 H1N1 조형과 H3N2 조형 바이러스 사이의 유전자 재편성 주가 네델란드에서 어린이에게 전파된 것이 이 이론에 대한 뒷받침이다(Fig. 5, A). H1N1 조형 바이러스가 돼지 내에서 증식하면서 조형 바이러스의 수용체의 특이도가 변화한 것은, 인간 내에서 조형바이러스가 적응하기 위하여 돼지가 중간 숙주로서 작용한다(Fig. 5, B) 이 둘이 서로 배타적인 것이 아니라, 조형 바이러스가 인형의 바이러스와 유전자 재편성이 생기기 전이나 후에 조형 바이러스가 돼지에서 증식되는 동안 수용체 특이도에 변화가 생기거나. 또는 인체 내에서 인형 바이러스 유전자의 재편성이 필요 없을 정도로 조형 바이러스가 돼지에서 충분히 적응된다.

**2. 직접 전파 :** 1997년 홍콩 유행은 조형 바이러스의 대유행을 만들어 낸 또 하나의 모델로서 유일하다. 즉 직접전파와 유전자 재편성(Fig. 5, C)과 인체 내에서 적응(Fig. 5, D)이다. 그러나 이런 기전이 조형 바이러스의 극히 일부에서만 되는지 또는 우리가 여태껏 알고 있는 것보다 얼마나 많이 되는지는 아직 밝혀지지 않고 있다.

## 결 론

조류 페스트를 일으키는 발병력이 높은 조형 인플루엔자 A 바이러스는 끊임없이 양계 산업을 위협하고 있다. 1997년 홍콩에서 발생하기 전에는 조형 인플루엔자 바이러스가 직접 사람에게 침범한 증거는 없었다. 중국의 남부 지역은 홍콩과 아시아 독감으로 2번의 대유행의 발생 중심지역으로 인플루엔자의 중심지로 생각되고 있다. 이 지역은 특성상 많은 사람과 돼지 오리가 서로 섞여 있어서 유전자 재편성 독감 바이러스가 생성되기에 이상적인 환경이다. 전구 바이러스에서의 분자 구조의 특징에 기초하여 사람의 독감유행을 예측하는 방법은 초보적인 방법이므로, 보건 당국은 HA의 15가지 아형 모두에 대한 백신을 응급으로 생산하기를 고려해야만 한다. 또한 야생 물새들이 병원소로서 무수히 많은 바이러스를 가지고 있으므로, 이것이 항상 대유행을 일으키는 위협 요소이다. 그래서 집에서 기르는 닭, 칠면조 오리 및 돼지는 야생 조류가 접근하지 않도록 생태적으로 잘 통제되고 안전하게 사육되어야 한다.

## 참 고 문 헌

1. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;56:152-79.
2. Horimoto T and Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev* 2001;14: 129-49.
3. Flint SJ, Enquist LW, Racaniello, Skalka AM. Principles of virology: Molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses 2nd ed. Washington DC: ASM Press 2004:11 and 184-6.
4. Crosby AW. America's forgotten pandemic: the influenza of 1918. Cambridge: Cambridge University Press, 1989.
5. Murphy BR, and Webster RG. Orthomyxoviruses. In : Fields BN, Knipe DM, Howley PM, ed. Fields virology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996. 1397-445.
6. Potter CW. Chronicle of influenza pandemics. In : Nicholson KG, Webster RG, Hay TJ. ed. Textbook of influenza. Oxford : Blackwell Scientific Publications, Ltd. 1998;3-18.
7. Yuen KY, Chan PS, Peiris M, Tsang DC, Que TL, Shortridge KF, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351:467-71.
8. Lamb, RA and Krug RM. . Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. In : Fields BN, Knipe DM, Howley PM. ed. Fields virology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996;1353-95.
9. Steinhauer DA. Role of hemagglutinin cleavage for the pathogenicity of influenza virus. *Virology* 1999;258:1-20.
10. Bosch FX, Garten W, Klenk H-D, Rott R. Proteolytic cleavage of influenza virus hemagglutinins: primary structure of the connecting peptide between HA1 and HA2 determines proteolytic cleavability and pathogenicity of avian influenza viruses. *Virology* 1981;113:725-35.
11. Rogers, GN and Paulson JC. Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates: differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. *Virology* 1983;127:361-73.
12. Connor RJ, Kawaoka Y, Webster RG, Paulson JC. Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates. *Virology* 1994;205:17-23.