

Viral Infections in Workers in Hospital and Research Laboratory Settings

Ki Ho Hong

Department of Laboratory Medicine, Seoul Medical Center, Seoul, Korea

As many emerging human infections are caused by viruses, laboratory-acquired viral infection will become more common. However, additional knowledge is needed, including actual incidence, disinfectant, and prevention. Although the general biosafety principles of viruses do not differ from those of other microorganisms, biosafety guidelines and programs are not immutable and could vary accord-

ing to virus and laboratory environment. Most laboratory-acquired viral infections reported in the literature were caused by violation of biosafety principles. (*Ann Clin Microbiol* 2017;20:27-34)

Key Words: Laboratory infection, Occupational diseases, Virus diseases

INTRODUCTION

바이러스의 실험실 감염은 세균의 실험실 감염보다 빈도가 드물고, 증상도 경미한 경우가 많다[1-7]. 그러나 항바이러스제의 종류는 항생제처럼 다양하지 않으며, 백신으로 효과적으로 예방할 수 있는 바이러스도 일부에 불과하다. 또한 신종 및 재출현 감염병의 다수는 바이러스 감염이며, 제4위험군(risk group)에 속하는 미생물은 모두 바이러스이다[8]. 따라서 바이러스의 실험실 감염의 중요성은 세균이나 진균보다 낮지 않다. 본 중설에서는 생물안전정보와 기존 보고 사례를 중심으로 바이러스의 실험실 감염에 관한 현재의 지식을 정리하고자 한다.

MAIN BODY

1. 바이러스의 생물학적 안전등급 정보와 생물안전 지침

바이러스의 실험실 감염 예방을 위해 제일 먼저 확인할 것은 취급하는 바이러스의 위험군이다. 위험군에 대한 정보는 질병관리본부의 “병원체생물안전정보집” [8], 미국 생물안전협회(American Biological Safety Association, ABSA)의 “Risk group database” [9], 캐나다 공중보건국(Public Health Agency of Canada)의 “Pathogen safety data sheets” [10] 등에서 확인할 수 있다. 그러나 일부 신종 바이러스에 대한 정보는 이러한 데이

터베이스에서 얻기 어렵기 때문에, 문헌 조사를 통해서 직접 정보를 수집해야 한다.

바이러스의 위험군을 확인했으면, 위험군에 맞는 안전 지침을 확인하여 시행해야 한다. 실험실의 안전 지침은 수행할 실험의 내용과, 국가 및 소속 기관의 생물안전 지침을 모두 반영해야 한다. 국가 단위의 생물안전 지침으로는 질병관리본부의 “생물안전정보지침” [11], 미국 CDC의 “Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories” [12], WHO의 “Laboratory biosafety manual” [13] 등이 대표적이다. 이러한 지침은 생물안전 등급에 따라 적용해야 할 행동 수칙, 보호장구, 시설을 제시하는데, 동일한 위험군에 속하는 미생물일 경우 동일한 생물안전 등급을 적용하며, 개별 미생물의 특성을 고려하지는 않는다. 따라서 실험실의 안전 지침은 이러한 포괄적인 내용에만 의존하지 않고 취급하는 개별 미생물의 특성을 고려해야 한다. 요약하면 실제로 실험실에서 사용하기 위한 생물안전 지침은 유연하고 역동적이어야 한다[14].

앞에서 인용한 생물안전 지침은 감염을 예방하기 위해 평시에 유지하기 위한 원칙을 주로 다루고 있기 때문에, 실험실 감염이 실제로 발생되었을 때 대응을 위한 별도의 지침이 필요할 수 있다. 미국 육군 감염병 의학 연구소(U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, USAMRIID)의 감염 발생 시 대응 지침에 따르면, 1) 격리시설이나 실험실에서 감염

Received 27 February, 2017, Revised 4 June, 2017, Accepted 7 June, 2017

Correspondence: Ki Ho Hong, Department of Laboratory Medicine, Seoul Medical Center, 156 Shinnac-ro, Jungnang-gu, Seoul 02053, Korea. (Tel) 82-2-2276-7301, (Fax) 82-2-2276-7302, (E-mail) kihohongmd@gmail.com

© The Korean Society of Clinical Microbiology.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

원에 노출된 것으로 판단되는 경우, 2) 지난 1-3주 이내에 격리 시설에서 근무를 하였으며, 체온이 38°C 이상인 경우, 3) 항체 역가가 8배 이상 증가한 경우에 즉시, 진료와 평가를 받도록 되어 있다[15]. 1차적으로 시행할 것은 즉각적인 격리가 필요한지 여부의 평가, 자세한 노출력 확인, 기본 병력 청취와 진찰, 기본 검사이다. 노출자가 무증상일 경우는 발생한 노출의 위험도, 감염의 위험도, 노출 후 예방조치의 필요 여부를 평가하고, 병원체를 동정하기 위한 검사를 실시한다. 실험실 감염이 실제로 발생했거나, 현재 증상은 없지만 노출의 위험도가 높을 것으로 판단되면, 노출 후 예방조치, 치료제 투여, 격리 등의 필요한 조치를 실시하고, 회복기 혈청 검사 등의 추적 검사로 확인한다. 이상의 모든 단계가 종료되면 사례 보고서를 작성하고 재발 방지를 위한 예방 조치를 실시한다.

2. 바이러스 실험실 감염의 감염 경로와 예방

바이러스 실험실 감염의 감염 경로는 비말을 통한 호흡기 감염이 가장 흔하고, 그 다음으로는 주사침 등 날카로운 기구를 통한 감염이 흔한 것으로 알려져 있다[4]. 반면, 의료 관련 바이러스 감염 경로는 주사침 등 날카로운 기구에 의한 손상(sharp injury)에 의한 감염이 더 흔한 것으로 알려져 있다.

비말 감염을 예방하기 위해 가장 효과적인 것은 마스크를 비롯한 호흡기 보호 장구의 착용이다. 미국 CDC와 WHO의 실험실 지침에 따르면 생물안전등급 2등급, 3등급의 바이러스를 취급할 때 호흡기 보호 장구의 착용은 필수 사항이 아니며, 비말 발생의 우려가 있을 경우 필요에 따라 착용하게 되어 있다 [12,13]. 반면에 실험실 지침보다 최근에 나온 WHO의 의료기관 지침에 따르면 급성 호흡기 감염증이나 결핵 환자를 진료하는 의료기관의 경우, 모든 근무자는 위험 요소가 없고, 병원체가 확인되지 않아도 반드시 의료용 마스크를 착용해야 한다 [16]. 노출자가 비말의 존재를 인지하지 못하는 상태에서 비말의 발생과 흡입이 일어날 수 있기 때문이다.

그러나 실험실에서도 의료기관과 마찬가지로 반드시 호흡기 보호 장구의 착용을 해야 할 것인지, 착용한다면 어떠한 등급의 마스크를 착용해야 하는지에 대한 확실한 과학적 근거는 아직까지 없는 실정이다. 비말에 대한 노출은 인식하지 못하는 경우가 많으며, 호흡기 보호 장구의 착용은 다른 개인 보호 장구보다 순응도가 낮기 때문에 비교 연구가 어렵기 때문이다. SARS coronavirus가 유행하였을 당시, 의료기관 종사자의 호흡기 보호에 대해 비교적 많은 수의 연구 결과가 나왔으나 모두 낮거나 중간 수준의 증거력을 갖는 연구였으며, 그 중에서도 의료기관에서 수술용 마스크와 N95 마스크의 감염 예방 효과를 직접 비교한 연구들은 결과가 서로 상충하였기 때문에, 추가적인 연구가 필요하다[17].

반면 주사침 등 날카로운 기구에 의한 손상을 예방하기 위한 지침은 큰 이견 없이 받아들여지고 있다. De Carli 등[18]은 날

카로운 기구에 의한 손상을 예방하기 위한 요소로서, 주의의 환기, 안전한 사용과 폐기, 불필요한 사용 금지, 안전 기구(safety-engineered device)의 공급, 교육 및 훈련, HBV 백신 투여, 사고의 빠짐없는 보고와 철저한 기록을 제시했다. 특히 사고를 빠짐없이 보고하기 위해서는, 보고자를 비난하지 않는 문화가 중요하다.

실험실에서 취급하는 많은 바이러스에서 치료법이 확립되거나 백신이 개발되지 않았기 때문에, 치료와 예방을 위해서는, 실험적인 치료법, 실험 단계의 백신, 문헌 보고 사례 등에 의존하게 된다. USAMRIID에서는 실험실 고위험 병원체 취급자에게 미국 식품의약품국(FDA)에서 승인하지 않은 백신을 공급하는데, 여기에는 Venezuelan equine encephalitis virus, Eastern equine encephalitis virus, Rift Valley fever virus, Tick borne encephalitis virus, Chikungunya virus, Junin virus에 대한 백신이 포함된다[15]. 국내에서는 노출 후 사후 접종에 대한 지침은 있으나 생물테러병원체(천연두, 에볼라, 라싸, 마버그)만을 다루고 있으며, 실제로 사후 접종이 실행되었는지는 알려진 바 없다.

3. 바이러스 실험실 감염 발생의 신고

실험실 감염 가운데, 심각한 사고는 신고의 대상이 된다. 국내의 경우 고위험 병원체를 취급 과정에서 사고가 발생하였을 경우, “고위험 병원체 안전관리지침”에 의거하여, 기관 자체의 대응 매뉴얼에 따라 처치를 시행하고, 질병관리본부에 신고해야 한다[19]. 고위험 병원체 여부와 별도로, 연구실안전법 시행규칙 8조 2항에 따라 1) 사망 또는 후유 장애 부상자가 1명 이상 발생한 사고, 2) 3개월 이상의 요양을 요하는 부상자가 동시에 2명 이상 발생한 사고, 3) 부상자 또는 질병에 걸린 사람이 동시에 5명 이상 발생한 사고, 4) 연구실안전법 시행령 제13조에 따른 연구실의 중대한 결함으로 인한 사고의 경우 미래창조과학부 장관에게 보고해야 한다(연구실 안전환경 조성에 관한 법률 시행규칙 8조2항. 미래창조과학부령 제88호. 2017).

4. 바이러스의 소독과 멸균

실험실 감염 예방을 위해서는 적절한 소독제를 이용하여 소독, 멸균을 하는 것 또한 중요하다. 그러나 바이러스는 배양이 어렵기 때문에, 바이러스 소독, 멸균에 관한 지침은 세균이나 진균에 비해 과학적 근거가 많이 부족하다. 일반적으로 외피가 있는 바이러스가 소독제에 대한 감수성이 가장 높으며, 외피가 없고 크기가 큰 바이러스는 중간 정도 감수성이며, 외피가 없고 크기가 작은 바이러스는 소독제에 대한 감수성이 가장 낮다. 그러나 유사한 구조의 바이러스에서도 소독제에 대한 저항성은 차이가 날 수 있다[20]. 흔히 사용되는 소독제의 바이러스에 대한 효과를 살펴보면 다음과 같다.

1) 알데히드

Glutaraldehyde는 외피가 있는 바이러스부터 외피가 없고 크기가 작은 바이러스까지 모두 효과적이고, formaldehyde보다 효과가 빠르다[21-23]. 일반적으로 2% 용액으로 사용되며, 외피, 구조단백질, HBsAg과 같은 표지자나 핵산에 작용하는 방식으로 살균효과를 보이거나 독성에 대한 우려가 있다[20,24,25].

2) 할로겐 족(염소, 요오드)

염소 계열 소독제는 HBV, HIV, Poliovirus, Rotavirus 등에 효과적으로 알려져 있으나 Hepatitis A virus에는 효과가 없다[22,26-28]. Ebolavirus, Lassa virus 등은 5,000 ppm의 sodium hypochlorite로 소독하는 것이 권장된다. 염소 계열 소독제는 주로 바이러스 유전체에 작용하거나 구조를 파괴하는 것으로 여겨지고 있으나, 아직 기전이 완전히 규명되지는 않았다. 반면 요오드 계열 소독제는 Poliovirus 등에서 외피 단백질을 파괴하는 방식으로 작용하는 것으로 알려져 있다[29,30].

3) 알코올

가장 흔히 사용되는 소독제임에도 불구하고 알코올의 바이러스 사멸 기전은 명확하지 않다[20]. 외피가 있는 바이러스에서 효과를 보이며, 외피가 없는 바이러스에서는 부분적인 효과만을 보이기 때문에, 외피가 주된 표적일 것이라고 추정된다. 에탄올은 Rotavirus에는 효과가 있으나 HBV에는 부분적인 효과만을 보인다[31,32].

4) Chlorhexidine, 4가 암모늄 화합물(Quaternary ammonium compounds)

Biguanide의 일종인 chlorhexidine과 4가 암모늄 화합물은 외피가 있는 바이러스에만 효과를 보이며, 외피가 없는 바이러스에 대해서는 거의 효과가 없다[20,22].

한편 일부 바이러스들은 소독제에 내성을 보이기도 하는데, 그 기전은 바이러스의 응집, 외피 표적 부위의 변화, 핵산과 외피 단백질의 재조합으로 인한 재활성화(multiplicity reactivation) 등으로 추정된다[20].

5. 발생 사례

1951년 Sulkin과 Pike [1]가 실험실 감염에 대한 사례 조사를 최초로 시행한지 60년 이상 경과했지만, 국내외를 막론하고 실험실 감염에 대한 통계는 여전히 문헌 조사 또는 자발적인 설문조사에 의존하고 있다[2-4,7]. 문헌 조사 기반의 통계는, 실제 발생 건수에 비해 보고의 가치가 있는 드문 사례들만 과도하게 부각되는 문제점이 있다. 실험실 감염의 실제 현황을 알기 위해서는 의료관련 감염 감시와 마찬가지로 국가적 차원에서 능동적으로 조사한 자료가 필요하나, 대부분의 국가에서 이러한

Table 1. Summary of Major laboratory infection cases caused by viruses [7,33,34,40,43-49,54,55,58,60,63,66,69]

ICTV name	ABSA risk group	Case	Death
<i>Orthohantavirus</i> *	3	147	0
<i>Vaccinia virus</i>	2	29	0
<i>Marburg virus</i>	4	28	8
<i>VEEV</i>	3	25	0
<i>Ebolavirus</i>	4	9	2
<i>SARS-related coronavirus</i>	3	5	1
<i>West Nile virus</i>	3	4	0
<i>Sabiá virus</i>	4	2	0
<i>Dengue virus</i>	2	2	0
<i>Macacine alphaherpesvirus 1</i> [†]	4	1	0
<i>Poliovirus</i>	2	1	0
<i>Zika virus</i>	2	1	0

*Formerly *Hantavirus*. [†]Formerly *Herpes B virus*.

Abbreviations: ICTV, International Committee on Taxonomy of Viruses; ABSA, American Biological Safety Association; VEEV, Venezuelan equine encephalitis virus; SARS, severe acute respiratory syndrome.

조사는 아직 이루어지지 않고 있다. 현재까지 문헌 보고된 바이러스의 실험실 감염 사례 가운데 근래 중요한 감염 사례를 Table 1에 정리하였으나, 실제 발생 사례의 종류와 빈도 모두 충분히 반영되지 않았을 것이다. 이하에서 개별 바이러스의 실험실 감염 사례 가운데 의미 있는 사례를 살펴보도록 한다.

1) *Vaccinia virus* (제2위험군, 위험군 분류는 질병관리본부 또는 ABSA 분류에 따름[8,9])

Vaccinia virus (VACV)는 천연두 바이러스와 마찬가지로 *Orthopoxvirus*에 속하나, 정확한 기원은 불명확하다[35]. VACV는 외래 단백질 발현(foreign protein expression)이 용이한 특성 때문에 생물학 분야 연구에 널리 사용되고 있어서, VACV에 의한 실험실 감염은 비교적 자주 발생한다.

실험에 사용되는 VACV는 고도약독화를 거치지 않은 VACV (non-highly attenuated VACV strain)와 고도약독화를 거친 VACV (highly attenuated VACV strain)로 분류된다. 고도약독화를 거치지 않은 VACV는 포유동물 세포 내에서 증식하며 제2위험군으로 분류되고, 현재 사용되는 대부분의 천연두 백신의 원재료가 되기 때문에, 미국 CDC의 예방접종 자문위원회(Advisory Committee on Immunization Practice, ACIP)는 고도약독화를 거치지 않은 VACV를 취급하는 사람은 취급 전에 반드시 천연두 백신을 접종 받고, 항체 역가 유지를 위해서 10년마다 재접종을 받도록 권장하고 있다[36]. 반면, 영국과 캐나다에서는 생 백신의 접종에서 발생할 수 있는 부작용이 이득을 상회한다고 보고, 접종을 권장하지 않고 있다[37,38].

미국에서 2005-2008년간 신고된 VACV 노출 사례 16예를

분석해본 결과, 대부분 눈에 튀거나 주사침 사고로 발생했으며, 실제 감염이 발병한 사례는 6예이고 이 6예는 모두 ACIP의 접종 권고안을 준수하지 않은 사례였다 [35]. 중국에서 VACV 실험실 감염 사례 17예를 분석한 결과에서도 감염자의 82.4%가 ACIP 접종 권고안을 준수하지 않았다[39].

반면, 2013년 미국에서 발생한 1예에서는 최근에 천연두 백신을 접종 받고 항체가 형성된 것으로 판정 받은 연구자가 VACV를 mouse에 접종하는 실험 도중, 주사침이 장갑을 뚫고 피부를 찔러서 감염이 발생하였다[40]. 이 사례에서는 10^6 plaque forming unit의 비교적 많은 양의 바이러스가 실험에 사용되었으며, 실제로 체내에 주입된 바이러스 양이 어느 정도인지 확인이 되지 않아 정확한 해석은 어렵지만, 백신 접종을 통해 생성된 항체가 증상을 어느 정도 경감시켰을 것으로 추정된다. 이 사례는 모든 안전 지침을 준수하고 백신을 접종 받은 경우에도 다량의 바이러스에 노출된 경우 감염을 완전히 막기에는 충분하지 않을 수 있음을 시사한다.

VACV 외에도 같은 Orthopoxvirus에 속하는 Buffalopox virus, Cowpox virus의 실험실 감염 사례도 알려져 있다[41,42].

2) West Nile virus (제3위험군)

미국에서 발생한 West Nile virus의 실험실 감염 1예는 동물 감염 실험을 하던 경우 주사침 사고로 접종된 경우이다[43]. 환자는 발열과 상기도 감염 증세가 있었으나, 해열제만으로 증상이 소실되었다. 이 환자의 경우 과거 Dengue virus에 감염된 적이 있었고, 황열 백신과 일본 뇌염 백신을 접종 받았다. 이 사례의 경우 다른 Flavivirus 항원에 여러 번 노출된 것이 West Nile virus에도 어느 정도 교차 면역을 보였을 것으로 추정된다.

남아프리카 공화국에서는 West Nile virus에 감염된 말의 부검에 참가하고, 부검 후에 병리 검사를 위해 말의 뇌를 운송한 학생에게서 발병한 사례가 있다[44]. 환자는 운송 당시 라텍스 장갑 외에 일체의 개인 보호 장구를 갖추지 않았다. West Nile virus는 항신경성(neurotropism)을 보여 뇌조직에 바이러스가 높은 역가로 존재하기 때문에, 운송 과정에서 비말 흡입 등을 통해 감염이 발생했을 것으로 추정된다. 이는 최근 조류 인플루엔자 및 구제역 방역을 위해 감염 동물의 살처분을 자주 시행하는 우리나라에도 시사할 점이 있는 사례이다.

West Nile virus는 현재 백신이 개발되어 있지 않아, 고위험군에 대한 예방 접종을 시행할 수 없다.

3) Hantavirus (제3위험군)

Hantavirus의 실험실 감염 사례는 국내외에 여러 건이 알려져 있다[45-48]. 특히 일본에서는 1979-1985년에 걸쳐 126건의 실험실 감염 사례가 보고되었다[49]. 주된 감염 경로는 실험에 사용된 설치류와 그 분비물로부터 비말이나 직접 접촉을 통해 발생한 경우가 대부분이고 인체 간 감염은 극히 드물지만, 아

르헨티나에서 *Andes orthohantavirus*의 인체 간 감염 사례를 보고한 적이 있다[50].

1999년 국내 의과대학 실험실에서 두 명의 Hantavirus 감염 사례가 확인되었으며, 218명에 대해 혈청유병률을 확인한 결과 7명(3.2%)에서 항체가 양성되었고, 특정한 시기에 실험동물을 취급한 과거력이 있는 경우에 대응비가 19.7로 높았다. 그러나 감염된 종(species)과 감염경로에 대해서는 상세한 내용이 밝혀져 있지 않다[47].

Hantavirus는 국내에서 사용 가능한 백신(한타박스, 녹십자)이 있으며 고위험군에 대해 백신 접종이 권장되고 있다[51]. 그러나 아직 3상 시험 결과가 없고 장기적인 효과에 대해 입증되지 않았으며, *Hantaan orthohantavirus*, *Seoul orthohantavirus* 외에 *Puumala orthohantavirus* 등에 대한 보호 효과는 없는 것으로 알려져 있다[52,53].

4) Dengue virus (제2위험군)

최근 국내의 한 실험실에서 국내 첫 Dengue virus 실험실 감염 사례가 보고되었다[54]. 이 사례는 실험을 위해 바이러스 액을 취급하는 과정에서 실험에 사용한 주사바늘에 뚜껑을 씌우다가 찔려서 발생하였다. 저자들은 이 사례에서 첫째, 사용한 바늘에 뚜껑을 다시 씌우는 일은 없어야 하는데, 바늘을 폐기하기 위한 안전폐기통이 없었다는 점과, 둘째, 응급 처치를 위한 키트가 없었다는 점, 셋째, 실험실에서 Dengue virus의 네 가지 혈청형을 모두 취급하였기 때문에 환자가 다른 혈청형의 중복 감염에 의한 심각한 합병증을 겪을 수도 있었다는 점을 지적하였다.

호주에서 발생한 한 사례에서는 연구자가 모기에 Dengue virus를 감염시키는 실험을 하던 중에, 실험에 사용된 모기에게 물려 감염이 발생했다[55]. 이 사례는 모기에 물려 발생한 최초의 Dengue virus 실험실 감염이다. 이 사례는 발병 후에도 과연 이 사례가 실험실 감염인지 의문이 있었다. 우선, 모기의 감염과 연구자가 물리는 일이 거의 동시에 일어났기 때문에, 과연 짧은 시간에 모기 체내에서 충분한 바이러스의 증식이 일어났는지 의문이었다. 또한, 연구자는 노출 4주 전에 Dengue virus 유행 지역인 아르헨티나를 방문했고, 연구자의 거주지역인 Queensland 주에 Dengue virus가 존재하기 때문에, 지역사회에서 획득한 감염일 가능성도 제기되었다. 그러나 아르헨티나 방문 기간은 통상적인 탕기열 잠복기인 2주보다 이전이었고, 연구자의 거주 지역은 Dengue virus 유행 지역인 Queensland 북부에서 상당히 떨어진 남동부였다. 최종적으로 염기서열 분석에서 실험에 사용된 바이러스와 감염자의 혈액에서 분리된 바이러스의 염기서열이 99.8% 동일하여, 실험실 감염으로 확인되었다. 이 사례는 경우에 따라 지역사회 감염과 실험실 감염의 감별이 어려울 수 있다는 점을 시사한다.

Dengue virus의 백신은 4가 백신이 개발되어 아시아와 남미

에서 3상 시험을 마쳤다[56,57]. 그러나 전체적 효능이 56.5, 60.8%로 불충분하며, 4종류의 혈청형에 대한 보호 효과가 차이가 있어서, 실험실 감염 예방 목적으로 사용할 수 있을지 여부는 명확하지 않다.

5) SARS coronavirus (제3위험군)

싱가포르에서 보고한 한 사례에서 West Nile virus로 실험을 하던 학생이, SARS coronavirus에 감염되었다[58]. 이 사례에서 환자는 실험 중에 West Nile virus만을 취급하였다고 보고하였으나, SARS 감염으로 판명되었으며, 환자가 취급하던 West Nile virus 바이알의 표면에서 4.6×10^6 copies/mL의 고농도로 SARS coronavirus가 검출되었다. 이 연구기관은 West Nile virus 외에도 SARS coronavirus와 Dengue virus를 보관하고 있었으며, 오염 경로는 불명확하나 SARS coronavirus가 누출되었고, West Nile virus와 마찬가지로 Vero 6 세포주에서 증식하기 때문에 바이알에서 함께 자란 것으로 추정된다. 이 사례는 여러 미생물을 취급하는 실험실에서는 병력에서 의심되는 미생물 외에 다른 미생물에 의한 실험실 감염도 발생할 수 있다는 교훈을 준다.

SARS coronavirus 백신은 아직 사용 가능한 것이 없으며 연구 단계이다[59].

6) Ebolavirus (제4위험군)

Ebolavirus의 실험실 감염 또는 노출 사례는 영국, 코트디부아르, 미국 등에서 수 건이 보고되었으며, 대부분 비말을 통한 노출로 추정되고, 큰 합병증 없이 회복되었다[60-62]. 그 외에도 러시아에서 백신 개발을 위한 동물 실험을 하던 과학자가 주사침 사고로 사망한 사고가 있다[63]. 자연 상태의 Zaire ebolavirus의 치명률은 90%에 이른다[64], 최근 3상 실험이 종료된 Ebolavirus 백신의 효능이 대단히 우수한 것으로 보고되어, 향후 Ebolavirus감염의 예방 및 실험실 안전에 큰 기여를 할 것으로 기대된다[65].

7) Sabiá virus (제4위험군)

Sabiá virus는 Lassa virus, Machupo virus, Junin virus와 함께 *Arenaviridae*에 속하며, 브라질 출혈열(Brazilian hemorrhagic fever)의 원인 바이러스이다. 미국에서 보고된 한 실험실 감염 사례에서는 연구자가 Sabiá virus를 세포 배양한 후 원심분리한 후 뚜껑을 열었을 때, 원심분리기 바닥에 액체가 누출된 것을 발견하였다[66]. 실험자는 장갑, 가운, 수술용마스크를 착용한 상태였으며, 누출을 발견한 후 2중 장갑을 착용하였으나 양압 공기정화 호흡보호구(positive air-purifying respirator)는 착용하지 않은 상태로 액체 누출 부위를 sodium hypochlorite로 소독하였다. 소독 후 바이러스 노출이 없었을 것으로 생각하고, 소속 기관에 보고를 하지 않았으나, 사고 8일 후 증상이 나타났

다. 이 사례는 실험자가 사고의 위험도를 자의적으로 판단해서는 안 되며, 반드시 기관의 생물안전책임자가 사고를 보고 받고 위험도를 평가해야 한다는 교훈을 준다.

Sabiá virus를 포함한 대부분의 *Arenavirus*에 대한 백신은 존재하지 않으나, 아르헨티나에서는 Junin virus에 대한 인체 백신이 승인되어 사용되고 있으며 USAMRIID에서도 고위험자에게 미승인 백신을 공급한다[15,67,68].

8) Zika virus (제2위험군)

2016년 전세계에 유행한 Zika virus의 경우 비교적 이른 시기에 실험실 감염 사례가 있었다[69]. 모잠비크에서 발생한 이 사례에서 환자는 초기에는 황열에 대한 항체 검사에서만 양성이나왔고 Zika virus항체 검사는 음성이었으나, 이후 Zika virus항체 검사가 양성으로 전환되고, 혈액에서 바이러스가 분리되어 Zika virus 실험실 감염으로 확인되었다. 황열 항체 양성 결과는 감염 2개월 전에 접종된 황열 백신의 면역기억반응(anamnestic reaction)으로 인한 것으로 추정되었다. 이 환자는 완전히 회복하였으며, 수행하던 작업의 내용이나 노출 경로 등의 상세 정보는 보고되지 않았다.

Zika virus 백신은 아직 동물실험 단계이다[70].

9) Avian influenza virus (바이러스주에 따라 제 2, 3 위험군)

현재 avian influenza virus 가운데 14종의 아형의 인체 감염이 알려져 있다[71]. 2017년 2월 현재 국내에서는 가금류에 H5N6형이 유행중이며, 중국에서는 H7N9 형 인체 감염이 집단 발생 중이다. 중국의 H7N9 집단 발생은 2017년 2월 20일 기준으로 304명이 실험실 진단으로 감염이 확인되었고, 36명이 사망하였다[72]. 그러나 avian influenza의 실험실 감염에 대해서는 보고가 드물고, 보고된 경우에도 아형, 노출력, 예후 등의 상세한 기술이 없다[73,74]. 벨기에에서 실시한 한 설문 보고서에 따르면 실험실 근무자에서 실험시간 1,000시간당 0.196건의 비율로 avian influenza virus에 의한 실험실 감염이 발생하였다고 하나, 상세한 기술이 없었다[74].

H5N1 아형에 대해서는 FDA에서 승인한 백신이 있으나, 임상 시험에서 투여자의 58%에서만 보호 항체가 생성되었다[75]. 노출 후 예방으로는 oseltamivir, zanamivir를 사용할 수 있다[76].

10) Foot-and-mouth disease virus

2017년 2월 현재 국내에서 유행하는 또 하나의 가축 감염병은 구제역(foot-and-mouth disease)이다. 그러나 구제역의 인체 감염은 대단히 드물며, 증상 또한 경미한 것으로 알려져 있다[77-80]. 독일을 비롯한 일부 국가의 기준에서는 3 또는 4위험군에 해당하나 이는 가축에 대한 병원성 때문이며 인체 감염의 위험성 때문이 아니다.

CONCLUSION

국내에서는 앞에서 언급한 Dengue virus와 Hantavirus 외에 실험실 바이러스 감염 보고를 찾을 수 없었으나, 보고되지 않은 사례의 가능성을 배제할 수 없다. 앞으로도 기존에 알려진 바이러스 외에도, 다양한 신종, 재출현 바이러스의 실험실 감염이 계속 출현할 것이다. 본 종설에서 검토한 많은 사례에서 생물 안전 수칙을 준수하지 않아 실험실 감염이 발생하였음을 확인할 수 있기 때문에, 기본적인 생물 안전 수칙을 철저히 준수하는 것이 가장 중요하다. 또한 안전 수칙과 생물안전 프로그램은 취급하는 바이러스와 수행하는 실험의 내용, 실험실의 설비 등 제반 사항을 고려하여 항상 유연하게 바뀔 수 있어야 한다.

ACKNOWLEDGMENTS

실험실 생물안전정보에 관해 함께 토의하여 주신 중앙대학교 이미경 교수님, 한림대학교 김재석 교수님, 김현수 교수님, 서울대학교 김택수 교수님, 박정수 교수님께 감사드립니다.

REFERENCES

- Sulkin SE and Pike RM. Survey of laboratory-acquired infections. *Am J Public Health Nations Health* 1951;41:769-81.
- Sulkin SE. Laboratory-acquired infections. *Bacteriol Rev* 1961;25:203-9.
- Singh K. Laboratory-acquired infections. *Clin Infect Dis* 2009;49:142-7.
- Pedrosa PB and Cardoso TA. Viral infections in workers in hospital and research laboratory settings: a comparative review of infection modes and respective biosafety aspects. *Int J Infect Dis* 2011;15:e366-76.
- Coelho AC and Garcia Díez J. Biological risks and laboratory-acquired infections: a reality that cannot be ignored in health biotechnology. *Front Bioeng Biotechnol* 2015;3:56.
- Khabbazz R, Bell BP, Schuchat A, Ostroff SM, Moseley R, Levitt A, et al. Emerging and Reemerging Infectious Disease Threats. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed, Philadelphia; Elsevier, 2015:158-77.
- Wurtz N, Papa A, Hukic M, Di Caro A, Leparac-Goffart I, Leroy E, et al. Survey of laboratory-acquired infections around the world in biosafety level 3 and 4 laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:1247-58.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Pathogen Safety Data Sheets [Risk group 2, 3, 4]. <http://cdc.go.kr/CDC/notice/CdcKrTogether0302.jsp?menuIds=HOME001-MNU1154-MNU0005-MNU0088&cid=73019/> [Online] (last visited on 27 February 2017).
- American Biological Safety Association. Risk group database. <https://my.absa.org/tiki-index.php?page=Riskgroups/> [Online] (last visited on 29 January 2017).
- Public Health Agency of Canada. Pathogen Safety Data Sheets and Risk Assessment. <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/> [Online] (last visited on 29 January 2017).
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for Laboratory Biosafety. Cheongju; Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2016.
- Chosewood LC and Wilson DE, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), National Institutes of Health (U.S.). *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, D.C.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health; 2009.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
- Lloyd G and Kiley MP. Safety in the Virology Laboratory. In: Mahy BWJ and Meulen VT, eds. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 10th ed, Hoboken, NJ; John Wiley and Sons, 2010.
- Rusnak J. *Occupational Health Manual for Laboratory Exposures to Select (BSL-3 & BSL-4) and Other Biological Agents*. USAMRIID (U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases). Maryland; Fort Detrick, 2011.
- World Health Organization. *Infection Prevention and Control of epidemic- and Pandemic-prone Acute Respiratory Infections in Health Care*, WHO Guidelines. Geneva, Switzerland; World Health Organization, 2014;14.
- Gratton J and McLaws ML. Protecting healthcare workers from pandemic influenza: N95 or surgical masks? *Crit Care Med* 2010;38:657-67.
- De Carli G, Abiteboul D, Puro V. The importance of implementing safe sharps practices in the laboratory setting in Europe. *Biochem Med (Zagreb)* 2014;24:45-56.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Safety guidance to highly dangerous pathogens. Cheongju; Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2016.
- Maillard JY, Sattar SA, Pinto F. Virucidal Activity of Microbicides. In: Fraiese AP, Maillard JY, Sattar SA, eds. *Principles and Practice of Disinfection, Preservation, and Sterilization*. 5th ed, Chichester, West Sussex; John Wiley & Sons, 2012:178-207.
- Maillard JY. Virus susceptibility to biocides: an understanding. *Rev Med Microbiol* 2001;12:63-74.
- Springthorpe VS, Grenier JL, Lloyd-Evans N, Sattar SA. Chemical disinfection of human rotaviruses: efficacy of commercially-available products in suspension tests. *J Hyg (Lond)* 1986;97:139-61.
- Brown TT Jr. Laboratory evaluation of selected disinfectants as virucidal agents against porcine parvovirus, pseudorabies virus, and transmissible gastroenteritis virus. *Am J Vet Res* 1981;42:1033-6.
- McDonnell G and Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:147-79.
- Zeiger E, Gollapudi B, Spencer P. Genetic toxicity and carcinogenicity studies of glutaraldehyde—a review. *Mutat Res* 2005;589:136-51.
- Nuanualsuwan S and Cliver DO. Pretreatment to avoid positive RT-PCR results with inactivated viruses. *J Virol Methods* 2002;104:217-25.
- Shin GA and Sobsey MD. Reduction of Norwalk virus, poliovirus 1, and bacteriophage MS2 by ozone disinfection of water. *Appl Environ Microbiol* 2003;69:3975-8.
- Resnick L, Veren K, Salahuddin SZ, Tondreau S, Markham PD. Stability and inactivation of HTLV-III/LAV under clinical and

- laboratory environments. *JAMA* 1986;255:1887-91.
29. Taylor GR and Butler M. A comparison of the virucidal properties of chlorine, chlorine dioxide, bromine chloride and iodine. *J Hyg (Lond)* 1982;89:321-8.
 30. Shirai J, Kanno T, Tsuchiya Y, Mitsubayashi S, Seki R. Effects of chlorine, iodine, and quaternary ammonium compound disinfectants on several exotic disease viruses. *J Vet Med Sci* 2000; 62:85-92.
 31. Ito K, Kajiura T, Abe K. Effect of ethanol on antigenicity of hepatitis B virus envelope proteins. *Jpn J Infect Dis* 2002;55: 117-21.
 32. Steinmann J, Becker B, Bischoff B, Paulmann D, Friesland M, Pietschmann T, et al. Virucidal activity of 2 alcohol-based formulations proposed as hand rubs by the World Health Organization. *Am J Infect Control* 2010;38:66-8.
 33. Kimman TG, Smit E, Klein MR. Evidence-based biosafety: a review of the principles and effectiveness of microbiological containment measures. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:403-25.
 34. Rusnak JM, Kortepeter MG, Hawley RJ, Anderson AO, Boudreau E, Eitzen E. Risk of occupationally acquired illnesses from biological threat agents in unvaccinated laboratory workers. *Biosecure Bioterror* 2004;2:281-93.
 35. MacNeil A, Reynolds MG, Damon IK. Risks associated with vaccinia virus in the laboratory. *Virology* 2009;385:1-4.
 36. Petersen BW, Harms TJ, Reynolds MG, Harrison LH. Use of vaccinia virus smallpox vaccine in laboratory and health care personnel at risk for occupational exposure to orthopoxviruses - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65: 257-62.
 37. Wei Q, Jiang MN, Han J, Wang ZJ. Immune control strategies for vaccinia virus-related laboratory-acquired infections. *Biomed Environ Sci* 2014;27:142-6.
 38. Fulginiti VA, Papier A, Lane JM, Neff JM, Henderson DA. Smallpox vaccination: a review, part II. Adverse events. *Clin Infect Dis* 2003;37:251-71.
 39. Wei Q, Lu XC, Wu GZ. Analysis on status and characteristics of laboratory-acquired vaccinia virus infections cases. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 2013;27:73-5.
 40. Hsu CH, Farland J, Winters T, Gunn J, Caron D, Evans J, et al. Laboratory-acquired vaccinia virus infection in a recently immunized person--Massachusetts, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:435-8.
 41. McCollum AM, Austin C, Nawrocki J, Howland J, Pryde J, Vaid A, et al. Investigation of the first laboratory-acquired human cowpox virus infection in the United States. *J Infect Dis* 2012; 206:63-8.
 42. Riyesh T, Karuppusamy S, Bera BC, Barua S, Virmani N, Yadav S, et al. Laboratory-acquired buffalopox virus infection, India. *Emerg Infect Dis* 2014;20:324-6.
 43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory-acquired West Nile virus infections--United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:1133-5.
 44. Venter M, Steyl J, Human S, Weyer J, Zaayman D, Blumberg L, et al. Transmission of West Nile virus during horse autopsy. *Emerg Infect Dis* 2010;16:573-5.
 45. Desmyter J, LeDuc JW, Johnson KM, Brasseur F, Deckers C, van Ypersele de Strihou C. Laboratory rat associated outbreak of haemorrhagic fever with renal syndrome due to Hantaan-like virus in Belgium. *Lancet* 1983;2:1445-8.
 46. Lloyd G, Bowen ET, Jones N, Pendry A. HFRS outbreak associated with laboratory rats in UK. *Lancet* 1984;1:1175-6.
 47. Cho SH, Ju YS, Kang DH, Kim SG, Kim IS, Hong ST. Laboratory-acquired infections with hantavirus at a research unit of medical school in Seoul, 1996. *Korean J Prev Med* 1999;32: 269-75.
 48. Umenai T, Lee HW, Lee PW, Saito T, Toyoda T, Hongo M, et al. Korean haemorrhagic fever in staff in an animal laboratory. *Lancet* 1979;1:1314-6.
 49. Kawamata J, Yamanouchi T, Dohmae K, Miyamoto H, Takahashi M, Yamanishi K, et al. Control of laboratory acquired hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Japan. *Lab Anim Sci* 1987;37:431-6.
 50. Martinez VP, Bellomo C, San Juan J, Pinna D, Forlenza R, Elder M, et al. Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1848-53.
 51. Korea Centers for Disease Control & Prevention. Guideline for vector-borne disease control (Rodent) 2016. http://cdc.go.kr/CDC/cms/content/mobile/90/69290_view.html/ [Online] (last visited on 27 February 2017).
 52. Schmaljohn CS. Vaccines for hantaviruses: progress and issues. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:511-3.
 53. 이순호, 녹십자 '한타박스' 약효 논란 종결짓나, 헬스코리아. 2015 May 13. <http://health.chosun.com/healthcarenews/nh984/2015/05/13/nh98420150513111123164.html/> [Online] (last visited on 19 June 2017).
 54. Lee C, Jang EJ, Kwon D, Choi H, Park JW, Bae GR. Laboratory-acquired dengue virus infection by needlestick injury: a case report, South Korea, 2014. *Ann Occup Environ Med* 2016;28:16.
 55. Britton S, van den Hurk AF, Simmons RJ, Pyke AT, Northill JA, McCarthy J, et al. Laboratory-acquired dengue virus infection--a case report. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5:e1324.
 56. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:1358-65.
 57. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med* 2015;372:113-23.
 58. Lim PL, Kurup A, Gopalakrishna G, Chan KP, Wong CW, Ng LC, et al. Laboratory-acquired severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:1740-5.
 59. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:523-34.
 60. Emond RT, Evans B, Bowen ET, Lloyd G. A case of Ebola virus infection. *Br Med J* 1977;2:541-4.
 61. Formenty P, Hatz C, Le Guenno B, Stoll A, Rogenmoser P, Widmer A. Human infection due to Ebola virus, subtype Côte d'Ivoire: clinical and biologic presentation. *J Infect Dis* 1999;179 Suppl 1:S48-53.
 62. Kortepeter MG, Martin JW, Rusnak JM, Cieslak TJ, Warfield KL, Anderson EL, et al. Managing potential laboratory exposure to ebola virus by using a patient biocontainment care unit. *Emerg Infect Dis* 2008;14:881-7.
 63. Russian Scientist Dies After Ebola Lab Accident. *Science* 2004; 304:1225.
 64. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, Schmaljohn AL, Hughes JM, Jahrling PB, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA* 2002; 287:2391-405.

65. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet* 2017;389:505-18.
66. Barry M, Russi M, Armstrong L, Geller D, Tesh R, Dembry L, et al. Brief report: treatment of a laboratory-acquired Sabia virus infection. *N Engl J Med* 1995;333:294-6.
67. Ambrosio A, Saavedra M, Mariani M, Gamboa G, Maiza A. Argentine hemorrhagic fever vaccines. *Hum Vaccin* 2011;7:694-700.
68. Kerber R, Reindl S, Romanowski V, Gómez RM, Ogbaini-Emovon E, Günther S, et al. Research efforts to control highly pathogenic arenaviruses: a summary of the progress and gaps. *J Clin Virol* 2015;64:120-7.
69. Filipe AR, Martins CM, Rocha H. Laboratory infection with Zika virus after vaccination against yellow fever. *Arch Gesamte Virusforsch* 1973;43:315-9.
70. Pardi N, Hogan MJ, Pelc RS, Muramatsu H, Andersen H, DeMaso CR, et al. Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. *Nature* 2017;543:248-51.
71. Li H and Cao B. Pandemic and avian influenza A viruses in humans: epidemiology, virology, clinical characteristics, and treatment strategy. *Clin Chest Med* 2017;38:59-70.
72. World Health Organization. Diseases Outbreak News (DONs) Human infection with avian influenza A(H7N9) virus - China. <http://www.who.int/csr/don/20-february-2017-ah7n9-china/en/> [Online] (last visited on 24 February 2017).
73. Wong SS and Yuen KY. Avian influenza virus infections in humans. *Chest* 2006;129:156-68.
74. Willemarck N, Van Vaerenbergh B, Descamps E, Brosius B, Thi CDD, Leunda A, et al. Laboratory-Acquired Infections in Belgium (2007-2012) An online survey. In, 2015.
75. Baz M, Luke CJ, Cheng X, Jin H, Subbarao K. H5N1 vaccines in humans. *Virus Res* 2013;178:78-98.
76. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance on Influenza Antiviral Chemoprophylaxis of Persons Exposed to Birds with Avian Influenza A Viruses Associated with Severe Human Disease or with the Potential to Cause Severe Human Disease. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/guidance-exposed-persons.htm/> [Online] (last visited on 24 February 2017).
77. Berríos EP. Foot and mouth disease in human beings. A human case in Chile. *Rev Chilena Infectol* 2007;24:160-3.
78. David W and Brown G. Foot and mouth disease in human beings. *Lancet* 2001;357:1463.
79. Simmons N and Feldman R. If foot and mouth disease were a disease of human beings. *Lancet Infect Dis* 2001;1:75-6.
80. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Transmission of Foot and Mouth disease to humans visiting affected areas. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER-RRA-Transmission-of-foot-and-mouth-to-humans-visiting-affected-areas.pdf/> [Online] (last visited on 26 February 2017).

=국문초록=

실험실 종사자에서 실험실 내 바이러스 감염

서울의료원 진단검사의학과

홍기호

바이러스는 많은 신종 감염병의 원인이 되므로, 바이러스의 실험실 감염은 앞으로 계속 발생할 것이다. 그러나 실제 발생 현황, 소독제나 예방법에 대한 지식 등 많은 부분이 아직 규명되어야 한다. 생물 안전의 기본 원칙은 다른 미생물과 다르지 않으나, 안전 수칙과 생물안전 프로그램은 불변의 것이 아니며, 바이러스와 제반 사항을 고려하여 유연하게 바뀔 수 있어야 한다. 지금까지 문헌 보고된 다양한 사례를 검토하여 대부분 기본적인 생물 안전을 준수하지 않아 발생한 것을 확인할 수 있었다. [Ann Clin Microbiol 2017;20:27-34]

교신저자 : 홍기호, 02053, 서울시 중랑구 신내로 156
서울의료원 진단검사의학과
Tel: 02-2276-7301, Fax: 02-2276-7302
E-mail: kihohongmd@gmail.com