

## 조류 인플루엔자 A(H7N9) 바이러스 생물안전정보

### 1. 국내외 병원체 관리 범주

#### 1.1. 국내

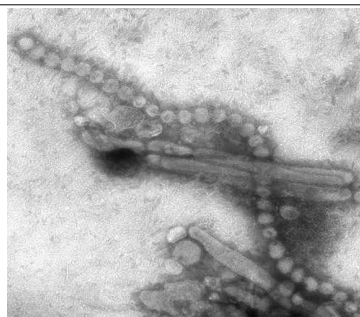
- ▷ 위험군(Risk group) 제2위험군
- ▷ 국내 범주 제3군 법정감염병, 생물작용제(조류인플루엔자 인체감염증 바이러스는 수입허가 대상)

#### 1.2. 국외

- ▷ 미국 Risk Group 3 (BSL3 containment level)
- ▷ 호주 -
- ▷ 일본 제4군 감염병으로 지정 예정
- ▷ 캐나다 Risk Group 3 human and animal pathogen
- ▷ 싱가포르 Influenza A virus 전체 수입허가

### 2. 병원체 정보

#### 2.1. 분류



<사진출처: 미CDC>

- Group : Group V ((-)ssRNA)
- Family : *Orthomyxoviridae*
- Genus : *Influenzavirus A*
- Species : *Influenza A virus*
- serotype : H7N9

#### 2.2. 특성

- novel H7N9 바이러스는 3가지 조류 인플루엔자 바이러스 유전자가 재조합된 reassortment인 것으로 추정됨.
- ① HA(Haemagglutinin) gene: 2011년 저장성에서 발견된 저병원성 H7N3 바이러스
- ② NA(Nuraminidase) gene: 2010년 체코에서 발견된 저병원성 H11N9 바이러스
- ③ Internal gene: H9N2 조류 인플루엔자 바이러스(상하이, 저장, 장수 지역의 가금

류에서 발견)

- H7N9 바이러스는 **포유류 감염에 적응**한 것으로 보임
  - receptors에 부착능을 증가시키는 변이 확인
  - ① **Q226L mutation** : 페렛에서 호흡기 droplets 확산에 관계하는 것으로 알려짐
  - ② polymerase PB2 protein : H5N1, H7N7에서 발견된 효율적 복제에 필수적인 요소
  - ③ **R294K mutation** in NA protein : 상하이 샘플에서 발견, N2 및 N9 인플루엔자 subtype에서 neuraminidase inhibitors에 저항성을 부여하는 것으로 관련
  - ④ NA와 PB1-F2 protein 에서 몇 가지 병원성 마커 발견
    - 아직 N66S mutation은 일어나지 않았음 : 1918 pandemic 바이러스와 H5N1 바이러스에서 병원성을 증가시키는 것으로 알려져 있음
    - H7N9 바이러스는 포유류 인플루엔자 바이러스의 여러 특징을 가지고 있어 이것이 포유류 감염에 영향을 미치고 있는 것으로 보이며 이로 인한 잠재적인 pandemic 가능성에 대한 우려도 큼
    - H5N1 바이러스에서 보다는 많은 돌연변이가 일어났음을 확인
- 분리된 바이러스의 Haemagglutinin 구조 분석 결과 조류에서는 저병원성으로 나타남

### 3. 병원체 및 검체의 취급 및 수송

#### 3.1. 생물안전밀폐등급

- 생물안전 2등급 연구시설 : Non-proliferative 진단 시험
  - 실험실 이동을 위한 검체 포장
  - 배양을 제외한 진단 시험
  - 생물학적 비활성화 후의 분자생물학 시험
- 생물안전 3등급 연구시설 : 바이러스 배양 실험 및 in vivo 실험
  - 바이러스 배양 및 동물감염실험

#### 3.2. 실험실내에서의 H7N9 바이러스 취급 관련 주의사항

- 생물안전 2등급 (BL2) 연구시설 내 실험구역을 구분
  - 전처리 구역, 검체처리 구역, 증폭/진단 구역으로 구분하여 사용할 것
  - 각 실험 구역마다 필요한 실험가운, 피펫, 팁, 일회용 라텍스장갑(파우더-free), 70% ethanol 등 물품을 비치하고 지정된 구역 내에서만 사용할 것
  - 실험실내 감염성물질 이동 시에는 반드시 뚜껑이 있는 누출방지용 밀폐용기(락앤락 등)를 사용할 것
- 검체처리 구역

- rRT-PCR 실험을 위한 검체의 lysis과정은 BL2 연구시설에서 BL3에 준하는 개인 보호장구(N95 마스크, 보호복, 이중 장갑, 덧신)를 갖추고 수행할 것
- 원심분리 등 모든 실험은 반드시 검증된 BSC내에서 수행할 것

• **생물안전교육:** 실험수행자는 실험 전 반드시 생물안전교육을 이수하여야 함

• **생물학적 비활성화 및 폐기물 처리**

- 실험 전 후 70% ethanol 등의 소독제로 작업대 소독
- 실험 후 모든 실험 폐기물은 생물학적 비활성 처리 후 폐기 처리

• **유의사항**

- spill 사고 시 즉시 오염구역 처리
- 감염성물질을 밀폐구역 외 보관하는 경우 누출방지 용기에 잠금장치를 한 후 보관할 것
- 실험실 생물안전지침(BL2), 생물안전 3등급 운영지침(BL3)을 반드시 숙지하고 준수할 것

### 3.3. 병원체 수송

- 바이러스 및 배양체 항공수송 시 Category A, UN 2814에 준한 수송방법 준수
- 환자 검체 및 진단 샘플 항공수송 시 Category B UN 3373에 준한 수송방법 준수
- 국내 수송 시 3중 포장 및 P620 UN 포장을 준수하여 수행한다. 우편으로 수송할 수 없으며 전문수송업체에 위탁하거나 연구기관 내 지정된 안전 관리자가 동승하여 자가 수송할 수 있다.

※ WHO 카테고리 A

- 정 의: 수송 중 환경에 방출될 경우 건강한 사람이나 동물에게 치명적이거나 영구적인 질병을 발생시킬 수 있는 병원체 및 병원체를 포함하는 감염성물질

## 4. 역학 및 감염

### 4.1. 임상증상

- 열, 기침, 재채기, 콧물, 동통(body aches), 짧은 호흡(숨가쁨) 증상을 보이고 심한 폐렴으로 발전
- 사람의 코와 목, 하기도 등의 세포에서 증식하기 쉬운 것으로 보임(일본 연구진)-바이러스가 포유류 적응성 획득했을 가능성 있음
- 고열, 오한, 폐기능 손상, 호흡곤란, septic shock 등 상황이 악화되는데 걸리는 시간이 일주일 정도로 급속히 진행되었고 다발성 장기부전으로 사망
- 환자의 약 50%는 ARDS(Acute Respiratory Distress Syndrome, 급성호흡곤란증후군) 증상을 보이는데 발병 후 평균 7일 후에 나타남

※ ARDS(Acute Respiratory Distress Syndrome, 급성호흡곤란증후군): 초기 발병 때부터 극심한 고통을 동반하는 호흡곤란으로 인공호흡기없이 호흡이 불가능하며

- 간, 신장, 뇌손상 등을 유발함
- 발병에서 사망에 이르는 시간 평균 11일

## 4.2. 감염경로

- 북미, 유라시아 지역에서 바이러스가 발견된 적은 있으나 여러 지역에 동시 감염발생은 처음임
- 사람이 감염되는 주요 노출원 및 감염경로에 대해 알려진 바 없음
- 최근 연구 결과 **사람으로의 감염에 최소한 2가지 도입 경로가 있는 것으로 추정**
- H5N1 조류 인플루엔자 바이러스를 포함한 다른 바이러스에서 보이는 패턴처럼 **제한된 사람간 전파 및 확산 형태를 보이는 것으로 추정**
- 사람 간 감염에 대해 확인된 사실 없음
- 가금류 배설물에 의한 공기감염설도 제기되고 있음

## 4.3. 감염량

- 알려진 바 없음
- 동물모델(페렛, 마우스) 실험에서 고농도( $10^6$ – $10^4$  pfu) 접종시 BALB/c 마우스에서 치사를 보임 - 미국 CDC

## 4.4. 잠복기

- 7~10일 정도로 추정
- 접촉자에 대해 7일 동안 모니터링하고 있었으나 대만환자의 경우 12일이 지난 후 증상이 나타났음
- 미국 CDC는 환자 접촉시 10일간 증상에 대한 모니터링할 것을 권고
- 사람마다 다른 잠복기를 가질 가능성도 있음

## 4.5. 숙주 및 병원소

- 닭 : 저장성 가금류시장의 닭으로 중국 보건당국 확인
- H7N9 바이러스가 중국내 생가금류 시장의 가금류(닭, 오리, 메추리), 비둘기에서 분리되었으나 바이러스가 존재할 가능성이 있는 다른 잠재적 병원소(다른 가금류 및 야생 조류, 돼지를 포함한 포유류)가 있는지에 대해 알 수 없음

## 4.6. 감염자 발생 현황

- 중국내 감염자 126명, 사망 24명(4.30. 현재)  
중국내 10개 성에서 감염자 발생 대륙절반의 면적으로 확산 속도 빠르게 증가
- 중국내 68,060개의 가금류 및 환경샘플 시험결과 46(0.07%)개 양성 판정(4.26. 현재)
- 가족 간 감염 3그룹 발생

- 대만에서 첫 외국 감염사례 발생(중국 여행자)
- WHO는 H7N9 바이러스에 대해 **최근 발견된 바이러스 중 가장 치명적인 것에 속하며** 특이하게 사람에게만 위험한 바이러스로 가금류에서 사람으로의 전이가 H5N1보다 쉬운 것으로 판단한다고 언급
- 사람 간 감염에 대한 증거는 없으나 아주 미미하게 이루어지고 있는 것으로 추정하고 있으며 몇 단계의 돌연변이를 거친다면 사람 간 감염이 쉽게 이루어질 수도 있다는 우려 제기
- 감염자의 성별, 연령별 분석 결과 감염자의 2/3이상은 50대 이상 고령자(평균연령 61세), 2/3이상은 남성, **치사율 19%** - H5N1 감염과는 확연히 다른 양상을 보임
- cross-reactive antibodies가 바이러스 감염과정에 작용했을 가능성 제기 - 덩기바이러스와 같이 첫 번째 감염에서와 다른 두 번째 바이러스에 감염될 경우 심각한 병으로 진행되는 경우

## 5. 진단 및 예방·치료 정보

### 5.1. 검사 및 동정(방법)

- gene sequencing
  - Haemagglutination inhibition
  - reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR)
  - real-time RT PCR(rRT-PCR)
  - virus isolation
- ※ 미국 CDC influenza rRT-PCR을 이용한 새로운 H7 진단 시험법 확립하여 제시  
H7 rRT-PCR test protocol ([www.cdc.gov/flu/clsis](http://www.cdc.gov/flu/clsis).)

### 5.2. 치료정보

- 치료제로 neuraminidase inhibitors인 oselamivir(Tamiflu), zanamivir(Relenza) 사용 단, 치료 시 glucocorticoids 사용은 자제할 것을 권고
- 항바이러스제인 adamantanes (amantadine, rimantadine)에는 저항성을 가지는 것으로 유전자 분석 결과 확인됨.

### 5.3. 백신

- 현재 사용가능한 백신 없음
- 미CDC는 초기 new transgenic virus에 대한 routine procedure로써 백신 개발에 착수했으나(당시 최소 4주일 정도 소요 예상) 보유중인 H7계열의 백신 2종류가 면역효율이 매우 떨어지는 것으로 알려지고 있으며 현재 확인되는 연구결과를 바탕으로 백신개발에는 최소 수개월이 걸릴 것으로 추정하고 있음
- 중국 보건당국은 백신개발에 들어갔으며 6개월 내에 개발할 수 있을 것으로 예상한다고 밝힘

## 6. 참고문헌

- CDC. Emergence of avian Influenza A(H7N9) virus Causing Severe Human Illness-China, February-April 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62;1-6
- D M Skowronski, N Z Janjua, T L Kwindt, G De Serres. Virus-host interactions and the unusual age and sex distribution of human cases of influenza A(H7N9) in China, April 2013. *Eurosurveill.* 2013;18(17):pii=20465 at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20465>
- Gao RB, Cao B, Hu Y, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A(H7N9) virus. *N Engl J Med* 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1304459
- [http://www.who.int/influenza/human animal interface](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface)
- <http://www.phac-aspc.gc.ca>. Joint Biosafety Advisory-Influenza A(H7N9) virus
- <http://www.ecdc.europa.eu/en/press/news>
- <http://www.cdc.gov/flu/avianflu>
- <http://www.oie.int/en/>
- Kageyama T, Fusisaki S et al. Genetic analysis of novel avian A(H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013. *Eurosurveill.* 2013;18(15): pii=20453 at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20453>
- Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Preliminary Report: epidemiology of the avian influenza A(H7N9) outbreak in China. *N Engl J Med* 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1304617
- Timothy M. Uyeki, M.D., M.P.H., M.P.P., and Nancy J.Cox, Ph.D. Global Concerns Regarding Novel Influenza A(H7N9) Virus Infections. *N Engl J Med.* 2013 (Perspective)
- WHO. Real-time RT-PCR Protocol for the Detection of A(H7N9) Influenza virus. [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/cnic\\_realtime\\_rt\\_pcr\\_protocol\\_a\\_h7n9.pdf](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/cnic_realtime_rt_pcr_protocol_a_h7n9.pdf) (April 8, 2013)

## 7. 비 고

### Risk Assessment by WHO (4월 13일 발표)

#### 1. 현재 중국내 감염 발생지역과 다른 지역에서 감염이 일어날 위험성은?

지금까지 동물에서의 주된 병원소와 지역 확산의 범위에 대한 역학 정보가 확실하지 않음. 대부분의 N7N9 인체 감염은 미정의(확정할 수 없는) 동물로부터 감염된 것으로 보이며 앞으로도 인체 감염은 더 발생할 것으로 예상함

#### 2. 사람 간 감염의 위험성은?

지속적인 사람간 감염의 증거는 아직 없음. 가족간 감염이 있었던 두 그룹 내에서의 감염발생으로 추정된 결과 긴밀한 접촉이 있는 경우에는 제한적으로 사람간 감염이 일어나는 것으로 보임(감염자 가족 및 의료인). 바이러스의 유전적 변이는 포유류에서의 적응력을 가진 것으로 분석되어 매우 우려되며 적응력을 더 키울 가능성도 있음.

#### 3. 국제적으로 확산될 위험성은?

지금까지 국제적으로 확산된 징후는 포착되지 않음. 그러나 감염자(증상을 보이든 보이지 않든)가 다른 나라를 여행하게 될 가능성은 있음. 그러나 바이러스가 사람 간 감염의 지속성을 보이지 않는다면 부가적인 지역 확산은 없을 것으로 보임.