

## 에볼라 등 고위험 바이러스성 출혈열 최신 연구 동향

질병관리본부 면역병리센터 신경계바이러스과 최우영, 이원자\*

\*교신저자: wonja@korea.kr / 043-719-8490

### Abstract

### Research Status of Viral Hemorrhagic Fevers

Division of Arboviruses, Center for Immunology and Pathology, CDC  
Choi Wooyoung, Lee Won-Ja

WHO has announced the list of top emerging diseases likely to cause major epidemics in 2015. The list included viral hemorrhagic fevers like the Crimean Congo hemorrhagic fever, Ebola virus disease, Marburg virus disease, Lassa fever, and Rift Valley fever. WHO has advocated for the initiation or enhancement of the R&D process to develop diagnostics, vaccines, and therapeutics for viral hemorrhagic fevers. Particularly, the 2014 outbreak of Ebola virus disease (EVD) in Western Africa highlighted the need for diagnostics, vaccines, and therapeutics for EVD. Presently, available therapeutics to treat Ebola-infected patients or vaccines to prevent people from acquiring Ebola infection have not yet been approved, while seven diagnostics have been approved for Emergency Use Assessment and Listing procedure by WHO. Some potential therapeutic materials including ZMapp and several candidates of vaccines including VSV-ZEBOV and ChAd3-ZEBIOV are now undergoing clinical trials.

WHO는 2015년 12월에 전 세계가 최우선적으로 대응연구를 수행해야 할 감염병으로 에볼라바이러스병, 마버그바이러스병, 라싸열, 크리미언 콩고 출혈열, 리프트밸리열 등을 선정하여 각 국가에서 연구를 수행하고 그 결과를 공유하도록 권고하였다. 이들 감염병은 고위험 바이러스성 출혈열에 속하며, 국내 제4군 법정감염병으로 지정하여 2010년부터 관리해 오고 있다. 본 원고에서는 고위험바이러스 출혈열에 대한 최근 발생 및 연구 동향을 소개하고자 한다.

에볼라바이러스는 에볼라바이러스병을 일으키는 병원체로 현재 가장 치명적인 바이러스로 알려져 있고, 에볼라바이러스병은 1976년에 수단과 자이르(현재의 콩고민주공화국)에서 거의 동시에 발병되면서 처음으로 알려졌으며, 사람과 유인원에 감염시 출혈을 동반한 심한 임상증상을 유발하며 치사율(25-90%)이 매우 높은 급성의 열성 전염병이다. 현재 상용화된 백신이나

치료제는 없는 실정이다.

마버그바이러스는 마버그바이러스병을 일으키는 병원체이며, 마버그바이러스병은 치사율(약 25-80%)이 매우 높은 감염병으로 현재까지 백신 및 치료법은 알려져 있지 않다. 이 질환은 1967년 독일 마버그 대학의 연구원이 아프리카 녹색원숭이의 신장세포를 사용하여 백신용 약독 폴리오바이러스를 배양하던 중 감염되어 사망함으로써 처음 발견되었으며, 도시이름인 '마르부르크'에서 유래된 것으로 알려 졌다.

라싸열은 아레나바이러스과(Arenaviridae)과에 속하는 라싸바이러스에 의해 일어나는 급성질환으로, 1969년에 나이지리아 동북부 라싸 마을의 한 병원에서 출혈열 환자가 발생하였을 때 검체에서 원인 바이러스가 분리됨으로서 라싸바이러스로 명명되었다. 아프리카지역의 풍토병이며, 현재에도 나이지리아, 라이베리아, 시에라리온, 세네갈, 케냐

등의 사하라 사막 및 남서 아프리카에서 유행을 보이고 있다.

크리미언 콩고 출혈열은 번야바이러스과(Family *Bunyaviridae*)에 속하는 크리미언 콩고 출혈열 바이러스(Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus)에 의해 일어나는 급성 열성질환이며, 치사율은 약 40% 정도로 높고 현재 상용화된 백신은 없으며, 치료제는 초기에 ribavirin 사용 시 효과적이라고 보고되고 있다. 1944년 크리미아에서 첫 발생 보고된 이후, 1969년에 콩고에서 발생이 보고되었으며, 주로 아프리카, 발칸 지역, 중동, 아시아 지역 등에서 발생하고 있다.

리프트밸리열은 번야바이러스과(Family *Bunyaviridae*)에 속하는 리프트밸리열바이러스(Rift Valley Fever virus)에 의해 일어나는 급성 열성 질환이며, 전체적인 치사율은 약 1% 정도이나, 출혈열 증상인 경우 치사율은 약 50%로 보고되고 있다. 현재 상용화된 백신이나 치료제는 없는 실정이며, 1931년에 케냐의 리프트 벨리 지역에서 첫 바이러스 분리 보고된 후, 주로 사하라 사막 이남 지역 및 북아프리카 지역 등에서 발생하고 있다. 1977년과 1978년에 이집트에서 약 200,000명의 발생보고가 있었으며, 이 중에서 약 594명의 사망이 보고되었다. 또한 1997년과 1998년에 케냐에서 400명

이상의 사망 보고가 있었으며, 2000년에는 소말리아 및 탄자니아에서 대유행하였고, 아프리카 대륙 이외의 지역인 사우디아라비아 및 예멘에서도 발생이 보고되었다.

이 들 고위험 바이러스성 출혈열에 대한 정리는 Table 1과 같다.

고위험 바이러스성 출혈열 중에서 2014년 서아프리카지역에서 발생한 에볼라바이러스병의 실험실 진단, 백신 및 치료제 개발 현황에 대하여 살펴보겠다. 에볼라바이러스병은 이전에는 에볼라출혈열(Ebola Hemorrhagic Fever)로 불리워졌으나 최근에 에볼라바이러스병(Ebola Virus Disease)으로 명명되었다. 에볼라바이러스병은 2014년 이전까지는 주로 아프리카 중부 지역의 가봉, 콩고민주공화국, 콩고, 우간다, 수단 등에서 유행을 보였으나, 2014년에 서아프리카 지역의 기니, 라이베리아, 시에라리온을 중심으로 대유행하여 서아프리카 지역 첫 발생사례로 사상 최대 규모, 최장 기간, 최다 관련국가 발생이며, 아프리카 대륙 이외 국가(미국, 스페인, 영국, 이탈리아)로도 전파가 되었다. 현재까지 총 28,637명 발생하였고, 이중 11,315명이 사망으로 보고되었다(WHO 2016.6.9. 기준).

Table 1. Summary of viral hemorrhagic fevers

구분	병원체	치사율	백신 /치료제	실험실 등급	국외발생현황
에볼라 바이러스병	에볼라바이러스 필로바이러스과 (Family <i>Filoviridae</i> )	25-90%	상용화된 백신 치료제 없음	생물안전등급4 (BL4) 실험실 내 취급	1976년 첫발생 28,652명 발생 11,325명 사망보고 (WHO, '14.3~'16.'4.) 주로 아프리카지역에서 발생
마버그 바이러스병	마버그바이러스 필로바이러스과 (Family <i>Filoviridae</i> )	25-80%	상용화된 백신 치료제 없음	생물안전등급4 (BL4) 실험실 내 취급	1967년 첫발생 2012년 우간다 유행 (23명환자 15 명사망) 주로 아프리카지역에서 발생
라싸열	라싸바이러스 아레나바이러스과 (Family <i>Arenaviridae</i> )	15-20% (입원환자 경우)	상용화된 백신 없음 발병초기 ribavirin 사용	생물안전등급4 (BL4) 실험실 내 취급	1969년 첫발생 주로 서아프리카 지역에서 발생 매년 300,000-500,000 환자 발생, 5,000명 사망
리프트밸리열	리프트밸리열바이러스 번야바이러스과 (Family <i>Bunyaviridae</i> )	50% (출혈열 경우)	상용화된 백신 치료제 없음	생물안전등급4 (BL4) 실험실 내 취급	1931년 첫보고 사하라사막 이남지역 북아프리카 지역에서 발생
크리미언 콩고출혈열	크리미언콩고열바이러스 번야바이러스과 (Family <i>Bunyaviridae</i> )	40%	상용화된 백신 없음 발병초기 ribavirin 사용	생물안전등급4 (BL4) 실험실 내 취급	1944년 첫발생 주로 아프리카, 발칸지역, 중동, 아시아 지역에서 발생

**Table 2.** Diagnostics approved by WHO for Ebola

Diagnostics	Company	Approved date	Method	Target virus
OraQuick® Ebola Rapid Antigen Test Kit	OraSure Technologies, Inc., US	2016. 3	Immuno chromatographic dipstick immunoassay	Detection of ZEBOV, SUDV, BDBV
FilmArray™ Biothreat-E	BioFire Defence LLC., US	2015. 8	Nested PCR	Detection of Ebola Zaire virus
SD Q Line Ebola Zaire Ag	SD Biosensor Inc., Korea	2015. 8	Immuno chromatographic dipstick immunoassay	Detection of Ebola Zaire virus
Xpert® Ebola Test	Cepheid AB-Solna, Sweden	2015. 5	Real-Time RT-PCR	Detection of Ebola Zaire virus
Liferiver™ EBOV Real Time RT-PCR Kit	Shanghai ZJ Bio Tech Co., China	2015. 4	Real-Time RT-PCR	Detection of ZEBOV, SUDV, TAFV, BDBV
Antigen Rapid Test Kit, ReEBOV™	Corgenix, US	2015. 2	Immuno chromatographic dipstick immunoassay	Detection of Ebola Zaire virus
RealSta® Filovirus Screen RT-PCR Kit	Altona diagnostics GmbH, Germany	2014. 11	Real-Time RT-PCR	Detection of all filoviruses

Source: WHO

2014년 3월에 서아프리카 기니에서 에볼라바이러스병이 첫 보고된 이후 서아프리카지역을 강타한 에볼라바이러스병을 계기로 WHO는 비상 상황에 신속하게 에볼라 진단 키트를 평가하는 프로그램을 도입하여 2014년 11월에 첫 진단키트를 승인하였다. WHO 승인 첫 진단키트는 Real-Time RT-PCR 키트로서 현장에서 사용하기 어려우므로, WHO는 진단키트 개발업체에 현장에서 손쉽게 진단할 수 있는 POC(point-of-care) 진단키트 개발을 요청하였다. 이에 현재까지 WHO에서 총 7개 진단 키트가 승인되었으며, 이 중에서 4개 키트는 PCR 키트이며, 3개 키트는 빠르고 쉽게 사용이 가능한 신속진단키트로 개발되었다(Table 2).

에볼라 백신에 대한 연구는 오래 전부터 진행되었으나, 사람에게 승인된 백신은 없으며, 2014년에 서아프리카에서 에볼라 대유행으로 인하여, 그 동안 에볼라 백신 개발 연구에서 동물 실험에 효과를 보인 몇 가지 에볼라 백신 후보물질들이 WHO 허가 하에 임상 시험 진행 중이다(Table 3).

첫 번째로 제1상 임상 시험을 시작한 미국 NIH와 GSK 회사가 개발한 에볼라 백신(ChAd3-ZEBOV)은 침팬지 아테노바이러스 벡터에 에볼라바이러스 GP 단백을 생성하는

DNA 백신으로서, 2014년 9월에 영국에서 60명의 지원자를 대상으로 실험한 결과 백신의 안전성을 확인하였고, 현재 임상 2상 및 3상 시험 중이다. 두 번째로 제1상 임상 시험을 시작한 캐나다 국립보건원과 Merck 회사가 개발한 에볼라 백신(VSV-ZEBOV)은 vesicular stomatitis virus 벡터에 에볼라바이러스 GP 단백을 생성하는 DNA 백신으로서, 2014년 10월에 유럽, 가봉, 케냐, 미국에서 지원자를 대상으로 백신 실험한 결과 백신의 안전성을 확인하였고, 현재 임상 2상 및 3상 시험 중이다.

마버그 백신 개발은 에볼라와 더불어 개발 중이며, 현재 Johnson & Johnson 및 Bavarian Nordic 회사가 하나의 백신이나 바이러스 벡터에 마버그 바이러스 GP 단백 및 3가지 에볼라 바이러스 단백(Ebola GP, Sudan GP, Tai Forest NP)을 생성하는 MVA-BN이 임상 2상 시험 중이다.

에볼라바이러스병이 아닌 다른 질환 치료로 승인된 다수의 기존 치료제가 이미 in vitro 상에서 항바이러스 효과가 증명되었고 신속하게 사용이 가능하고 안전성이 보고되었기에 2014년에 서아프리카 에볼라 대유행 시 에볼라 치료제로서 고려되었다. 이 들 기존 치료제 중에서 인플루엔자

Table 3. Vaccine clinical trials for Ebola

Product	Company	Phase	Dates
ChAd3-ZEBOV	- GlaxoSmithKline - NIH, USA	Phase I	September 2014
		Phase II/III	March 2015
rVSV-ZEBOV	- NewLink Genetics - Merck Vaccines USA - PHAC, Canada	Phase I	October 2014
		Phase II/III	April 2015
Ad26-EBOV & MVA-EBOV	- Johnson and Johnson - Bavarian Nordic	Phase I	January 2015
Recombinant protein Ebola	- Novavax	Phase I	February 2015

Source: WHO

Table 4. Drug clinical trials for Ebola

Product	Company	Type	Phase
Favipiravir	Fujifilm/Toyama, Japan	inhibitor of viral RNA-dependent RNA polymerase	Phase II (December 2014)
ZMapp	MappBio, USA	cocktail of 3 monoclonal antibodies	Phase II (February 2015)
MIL-77	MabWorks, China	cocktail of 3 monoclonal antibodies	Phase I
BCX-4430	Biocryst, USA	nucleoside analogue	Phase I

Source: WHO

치료제로 사용되고 있는 일본에서 개발한 Favipiravir는 기니에서 2014년 11월에 임상시험을 한 결과 에볼라 감염 초기에 사용 시 바이러스 억제 효과를 보여 현재 임상 2상 시험 중이다(Table 4).

에볼라에 특이적인 치료제로 개발한 ZMapp 및 MIL 77은 에볼라바이러스에 대한 특이 단클론항체 카테일로서 각각 미국 및 중국에서 개발하여 현재 임상 시험 중이다(Table 4).

또한 영장류에서 효과를 보이는 다양한 종류의 치료제(BCX-4430 등)들이 연구되고 있다(Table 4).

에볼라 치료를 위한 또 다른 방법으로서 2014년 말에 시에라리온에서는 에볼라 회복기 환자의 혈액으로, 라이베리아에서는 회복기 환자 혈장으로 임상 시험을 수행하였으며, 기니에서는 회복기 환자 혈장으로 현재까지 진행 중이다. 현재까지 약 150명의 에볼라 환자가 시에라리온 및 기니에서 수혈을 받았으며, 임상 시험 효능 평가는 분석 중이다.

최근 국제적으로 치명적인 감염병 발생 사례가 증가하고 있어

해외여행객, 물자이동 등을 통하여 국내 유입 가능성이 높아 유입에 대비한 선제적 대응이 필요하며, 고위험군 바이러스성 출혈열 중 국가위기초래 가능성이 높은 에볼라, 마버그, 라싸열, 리프트밸리열, 크리미언 콩고 출혈열 등에 대한 진단 및 관련 연구가 시급한 실정이다.

## 참고문헌

1. CDC, Viral Hemorrhagic Fevers
2. WHO, Ebola virus disease outbreak