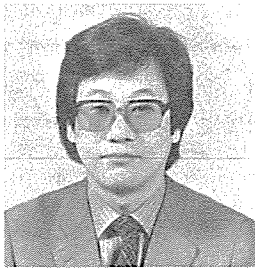


生体細胞 파괴하는 無法者

바이러스의 病因論



李元榮
(延世大 醫科大學 교수)

바이러스는 지구상의 모든 생명체에 침입해 갖가지 질병을 유발시킨다. 19세기 말부터 미생물학과 병리학은 병원바이러스 분리에 초점을

바이러스는 지구상에 존재하는 모든 생명체에 침범하여 그 생명체를 죽이거나 혹은 세포변형을 일으켜 암세포로 전환시킨다.

세균에 침입하여 세균을 죽이는 바이러스를 발견한 사람들은 바이러스가 가장 이상적인 항균제가 될 것으로 기대했었고, 처음으로 정제된 바이러스는 담배잎에서 추출된 바이러스였다.

네덜란드에서는 흰줄무늬 튜립은 이 튜립을 소유한 성주가 머느리를 마음대로 골라서 그 댓가로 흰줄무늬 튜립 한 송이만 지불하면 될 만큼 진귀한 것이었다. 그러나 그 진귀한 흰줄무늬는 바이러스가 꽃잎 세포에 기생해서 색소를 없앤 단순한 바이러스병이었다.

헤르페스바이러스감염에 의해 입 주위에 발생하는 단순 수포성 포진에 대한 재미있는 기록이 있다. 셰익스피어의 희곡 로미오와 줄리엣에는 이 단순 수포성 포진이 두 사람의 사랑의 열기에 의한 열매로 시적으로 표현되었다.

이와 같이 바이러스는 사람뿐만 아니라 모든 생명체에 끼어들어 문제를 일으킨다.

바이러스가 사람의 질병을 일으키고, 이를 잘만 다룬다면 예방방법이 모색될 수 있음이 Louis Pasteur에 의해 증명되었다. 이때부터(19세기말) 미생물학과 병리학은 병원바이러스의 분리와 병변현상에 초점을 맞추게 되었다. 이후 수많은 전염병 즉, 감기에서부터 소아마비, 뇌염, 무서운 암 및 후천성 면역결핍증(AIDS)에 이르기까지 수를 헤아릴 수 없을 만큼 많은 질병들이 바이러스에 의한 것이라고 규명되었다.

바이러스가 질병을 유발하는 과정은 모두 단일세포의 감염에 의해 시작된다. 즉, 바이러스는 아무리 많은 세포가 모여 구성된 생명체라 할지라도 그중 특정한 세포에만 기생하여 세포병변을 일으키고 이 단일세포의 병변이 그 장기에 이상을 초래하여 생명체에 질병을 유발시킨다.

바이러스에 의해 질병이 발생하려면 우선 바이러스가 생명체에 침입해 들어와야 하며 이 바이러스가 감수성이 있는 세포와 접촉하여야 한다. 즉, 세포친화성이 있어야 하는데, 친화성이 있는 세포내에서 증식하여 감염을 유발시킨다.

바이러스에 의한 질병발생기전을 설명하는데 있어서 바이러스 자체에 의한 것 및 바이러스-숙주세포 복합체에 대한 숙주의 반응 2가지를 모두 고려하여야 한다.

먼저 바이러스 자체에 의한 질병발생기전에서 세포단위에서의 바이러스에 의한 세포변성(cytopathic effect)은 크게 다음과 같이 3가지로 나눌 수 있겠다.

- ① 세포를 죽이는 바이러스에 의한 세포 파괴.
- ② 세포를 죽이지 않는 비독성 바이러스에 의한 steady-state infection.
- ③ 종양바이러스에 의한 세포변형(transformation).

세포를 죽이는 바이러스는 감염된 세포의 단백질을 파괴시키고 RNA합성을 억제하는 등의 생화학적 변화를 유발하며, 더우기 바이러스의 캡시드와 같은 고분자물이 감염 말기에 축적됨으로써 직접 독작용을 나타내기도 한다. 따라서 바이러스에 감염된 세포는 살아남지 못하고 파괴가 되며 급기야는 용해가 되고 만다.

steady-state infection은 다음과 같은 3가지의 공통적인 양상을 띠고 있다.

- ① 배양하고 있는 세포 대부분 또는 전부가 감염된다.
- ② 느린 속도이지만 지속적으로 바이러스를 방출한다.
- ③ 항체를 처치해도 cure 되지 않는다.

세포막에서 출아하면서 성숙되는 RNA 바이러스들에 감염된 세포에서 드물지 않게 steady-state infection이 유발된다. 바이러스에 의해 세포의 대사나 증식에는 거의 영향을 받지 않으면서 계속해서 지속적으로 바이러스를 방출한다.

이의 대표적인 예가 레수스원숭이 신장세포 배양시 오염되어 있는 것을 빈번하게 관찰할 수 있는 파라믹소바이러스 SV5인데, 이 바이러스는 세포변성을 거의 유발시키지 않으면서 증식한다. 감염된 세포는 생존이 가능하며 증식

하여 대량의 바이러스를 생산하게 되는데, 이때 바이러스에 의한 세포의 DNA, RNA 및 단백질 합성의 장애는 거의 관찰할 수 없다. 세포막에서 대량의 바이러스가 성숙하고 있음에도 불구하고 세포 손상은 거의 없는 것을 전자현미경으로 관찰할 수 있다.

이와 유사한 바이러스로 대부분의 파라믹소 바이러스, 몇몇 토가바이러스, 라브도바이러스 및 leukovirus를 들 수 있는데, 이 바이러스들도 세포막에서부터 방출되며 세포대사에 장애를 초래하지 않는 비파괴성 바이러스이다.

비파괴성 steady-state infection에서 특기할 만한 것으로서 생쥐의 임파구성 맥락수막염(lymphocytic choriomeningitis, LCM)이 있는데, 이는 일종의 면역반응에 의한 질환으로서 면역학적으로 손상이 있거나 미성숙한 생쥐에서는 치명율이 비교적 낮을 뿐만 아니라(약 10%) LCM바이러스는 계속해서 증식된다. 그러나 면역학적으로 성숙된 생쥐에서는 전형적인 면역병리학적 병변이 발생하여 치명율이 현저하게 증가하게 되는데, 이는 항체생산과 더불어 강력한 세포면역반응이 발동하여 세포독성 T임파구가 LCM바이러스가 증식하고 있는 맥락수막세포를 공격하기 때문인 것으로 추정되고 있다.

종양바이러스를 적절한 실험동물에 접종하면 종양을 유발시킬 수 있으며, 시험관내에서는 세포를 악성 상태(malignant state)로 변형(transformation)시킬 수 있다. 변형된 세포는 형태가 변하게 되며, 단층배양(monolayer culture)시의 접촉저지(contact inhibition)가 소실됨으로써 세포끼리 중첩하게 된다. 이로써 시험관내에서는 미세종양(microtumor)이 형성하게 되는 것이다.

현재 실험동물에서는 바이러스가 종양을 유발한다는 확고한 증거가 있으나 사람에서는 종양발생이 바이러스와 관계가 있을 것으로 추정될 뿐이다.

동물접종시 악성 종양을 유발시킬 수 있으며, 세포의 형태가 변화하며, 시험관내에서의 증식

능력이 증대된다는 특징이외에도 대사가 변하거나, 염색체 이상을 초래하거나, 종양항원이 검출되는 특징을 가지고 있다.

현재 실험동물에서는 바이러스가 종양을 유발한다는 확고부동한 증거가 있으나 사람에서는 바이러스에 의한 종양발생이 몇몇 바이러스와 관계가 있을 것으로 추정되고 있을 뿐이다: Epstein-Barr (EB) virus—비인두암, 아프리카의 버킷씨 임파종, Z형 헤르페스바이러스—자궁경부암, 유두종바이러스—자궁경부암, 후두유두종, B형 간염바이러스—간암, 인간 T임파구 백혈병 임파종바이러스 (human T cell leukemia lymphoma virus, HTLV)—T임파구 유래 백혈병 및 임파종, 그러나 사람에서의 몇몇 종양이나 암의 발생이 바이러스감염과 깊은 연관이 있음을 나타내는 증거가 잇달아 보고되고 있어 이 방면의 연구에 관심이 집중되고 있다.

숙주와 관련된 병인론은 크게 ① 염증반응, ② 체액성 및 세포매개성면역병리로 나누어서 생각할 수 있다.

숙주가 바이러스에 감염되면 염증반응이 일어나 바이러스를 축출하거나 또는 바이러스에 의해 손상받거나 파괴된 세포의 부산물을 확산시키게 된다. 염증반응은 특정 바이러스에 의한 병변에 따라 특징적인 임상증후가 발현되게 한다(예: 단순 수포성 포진 및 홍역). 사람에서 폴리오바이러스에 의한 신경세포감염시 염증세포가 혈관 주위에 침윤하여 거식세포가 모이게 되고 따라서 숙주세포가 죽는 염증반응이 일어난다. 급성 세균성 질환과는 대조적으로 거식세포, 형질구 및 임파구가 바이러스감염시의 염증세포의 주종을 이루게 된다. 때로는 일시적으로 다핵백혈구가 침윤되는 수도 있다.

어떤 바이러스질환에서는 숙주의 면역방어기전 때문에 질병이 발생되기도 한다. 바이러스에 감염됨으로써 생산된 항체가 바이러스에 대해 방위적인 효과를 발휘하는 것이 아니라 더욱 악화시키기도 한다. 이는 항체 또는 바이러스항원—항체 복합체에 보체가 결합하여 감염된 세포를 용해시키기 때문인 것으로 추정되고 있다.

어떤 감염 바이러스는 숙주의 면역체계를 직접 변화시켜서 질병이 발생되게 한다. 예를 들면, 체액성 면역(예: 풍진, retrovirus), 세포성 면역(홍역, 인플루엔자, 수두, 폴리오, 간염 바이러스 및 EB virus), 세망내피계에서의 탐식작용(mumps, 인플루엔자 및 coxsackie virus)에 심각한 영향을 미칠 수 있다. 바이러스에 의한 면역억제 기전으로서 ① 항원 흡착능의 변화, ② 항체 생산능의 저하, ③ 항체 생산세포 파괴와 같은 가설이 설정되어 있다.

이상과 같은 기전에 의해 바이러스는 숙주에 질병을 발생시키는데, 숙주내에서의 전파방법을 요약하면 다음과 같다.

바이러스는 뚜렷한 병변을 초래하거나 또는 뚜렷한 병변없이 신체의 침입구에서 증식한다. poxvirus 및 papovavirus는 피부에 특징적인 일차 국소병변을 야기시키며, orthomyxovirus, paramyxovirus, coronavirus 및 rhinovirus는 호흡기에 일차 국소병변을 야기시킨다. 이외 소화기계를 통해서도 바이러스가 침입할 수 있다.

전신감염은 일반적으로 바이러스가 혈액으로 전파(바이러스혈증)됨으로써 초래된다. 바이러스는 혈장내에서 자유상태로 존재할 수도 있으며, 또는 세포와 연관되어 특히 거식세포와 임파구와 연관되어 존재할 수도 있다. 이러한 전신감염의 경우, 거의 항상 여러 장기에서 바이러스가 증식하지만, 특정 목표기관(target organ)에서 바이러스가 증식하기 때문에 증상 및 증후가 발현하게 되는 것이다. 피부(예: 발진),腺(예: 이하선염), 간(예: 간염), 중추신경계(예: 뇌염 및 뇌막염) 등이 전형적인 목표기관이 된다. 피부 발진을 동반하는 전신감염에서는 침입구에서의 바이러스의 증식에 뒤따라서 중심병소(central focus)에서 바이러스가 증식하여 임파계 및 혈액을 통해 바이러스가 전파되는 단계적인 과정을 밟게 된다. 중심병소—주로 세망내피계—에서 바이러스가 증식하게 되면 바이러스혈증이 초래되어 바이러스는 피부 및 전신 장기에 광범위하게 전파되어 전신감염 및 피부 발진을 동반하는 질병을 유발 시킨다.

발진은 때로는 일차적으로 바이러스가 피부에서 증식하여 세포에 손상을 일으킴으로써 초래되기도 한다.

중추신경계는 일단 한번 손상되면 돌이킬 수 없는 심각한 장애를 초래하기 때문에 중요한 목표기관이다. 바이러스에 따라 세포친화성이 달라서 어떤 바이러스는 뇌염을, 또 다른 바이러스는 뇌막염을 유발시킨다. 바이러스는 혈류를 타고 또는 말초신경섬유의 신경세포를 타고 중추신경계의 목표세포에 도달해 질병을 유발한다.

임신부에 바이러스혈증이 있음으로 해서 임신부로 부터 태아에로의 바이러스 전이 가능성을 배제해서는 안된다. 많은 경우에서는 태반이 바이러스 전이를 막아주는 장애물의 역할을 발휘하나 어떤 경우에는 태반 감염이 유산을 초래하기도 한다. 특히 태아의 기관형성이 왕성한 시기에 감염되면 비가역적으로 기관에 손상을 입히는 풍진바이러스는 심각한 선천성 기형을 동반하는 바이러스의 대표적인 예이다.

바이러스에 적합한 감수성 동물의 발견이 과제. 바이러스종양유전자의 기능규명이 암발생기전의 열쇠

바이러스는 모든 생명체에 침입하여 질병을 일으키거나 생명체를 죽일 수 있다.

바이러스에 감염된 세포는 세포변성이 일어나 죽거나 또는 세포대사에는 영향을 받지않고 바이러스를 지속적으로 생산해 낼 수도 있으며 모든 세포변형이 일어나 세포는 죽지않고 세포성장양상을 영구히 변화시켜 암세포로 전환되기도 한다.

바이러스감염에 의한 세포변성은 바이러스의 genome product가 세포대사를 파괴시키기 때문이다. 어떤 바이러스는 세포막의 변화를 초래하기도 하여 세포끼리 융합하게 한다. 또 다른 중요한 변화는 바이러스 특이항원이 세포막에 통합되는 것이다.

바이러스의 세포에 대한 직접적인 작용 외에도 바이러스가 숙주의 면역방어 기전을 억제하거나, 숙주에서의 염증반응, 항체생산이나 세

포성 면역같은 방어기전에 의해서도 질병이 유발된다.

바이러스가 신체에 침입하면 침입구에서 증식하여 침입구에만 국한하여 질병을 초래하거나 또는 침입구에서의 증식에 뒤따라 중심병소에서 증식하여 임프계 및 혈액을 타고 바이러스혈증을 유발하여 전신질환을 초래하기도 한다.

때로는 임신부에서 바이러스가 태반을 통과하여 태아에 전이되어 선천성 기형을 초래하기도 한다. 따라서 현성감염 못지 않게 불현성 감염도 중요하다.

끝으로 바이러스 병인론을 규명하는데 있어서 최근의 연구경향 및 해결해야 할 문제들을 열거하면 다음과 같다.

① 현재까지 적절한 감수성 동물이 규명되지 못한 바이러스들이 있으며 또는 감수성이 있더라도 그 희소성 때문에 연구에 제약을 받는 바이러스들에 대해 적합한 감수성 동물을 찾아내야 한다.

② 병원체가 숙주에 침입한 후 수개월 내지 수년후에야(kuru는 20년이상 걸릴 수도 있다.) 증상이 나타나기 시작하는 지발성 바이러스 감염은 이 질병이 전파가 가능하기 때문에 바이러스가 병원체가 아닌가하고 추정되고 있으나 전자현미경으로 인정할만한 virion이 없다. 따라서 이 병원체가 단백질 피막을 갖지 않은 핵산 분자이며 크기가 바이러스의 1/10에 불과하여 현재까지 밝혀진 병원체중 가장 작은 것이라고 밝혀진 viroid인지 또는 감염능을 가지려면 소수성 단백질이 필요한 prion인지에 대한 규명이 있어야 하겠다.

③ 최근에 바이러스의 종양유전자가 분리되어 숙주세포를 암세포로 변형시키는 것에 관여하리라고 추정되고 있다. 한편, 숙주세포에는 세포성 종양유전자가 先在하고 있어, 불확실한 기전에 의해 세포성 종양유전자의 활성이 일어나면 사람의 암의 발생에 중요한 역할을 할 지 모른다. 따라서 바이러스 종양유전자 및 세포성 종양유전자의 기능에 대해 규명이 되면 암의 발생기전을 해결할 수도 있겠다.