역학 · 관리보고서 1

두창의 특징과 감별 진단 소개

질병관리본부 감염병분석센터 고위험병원체분석과 **최명민, 박덕범, 박옥규, 강병학, 이기은***

*교신저자 : gerhie@korea.kr, 043-719-8270

초 록

1980년 5월 3일 세계보건기구 제33차 총회에서 두창 박멸을 공식적으로 선언한 이후에 지구상에서 사라진 질병으로 인식되고 있다. 또한 두창을 일으키는 바리올라 바이러스(Variola virus)도 거의 모두 폐기되었다. 하지만 바리올라 바이러스를 이용한 생물테러 가능성이 있기에 고위험병원체이자 생물테러병원체로 국가에서 지정하여 관리하고 있다. 바리올라 바이러스는 올소폭스바이러스속(*Orthopoxviridae*)에 속하며, 같은 올소폭스바이러스속에 포함된 원숭이두창, 우두, 백시니아 바이러스가 일으키는 임상 증상과 매우 유사하다. 게다가 우리가 흔히 알고 있는 수두(Chickenpox)도 두창과 거의 비슷한 임상 형태를 보이므로 임상적인 특징만으로는 두창과 구분하기 힘들다. 이러한 특징은 두창 의심 생물테러 발생 시 신속한 대응 및 정확한 진단에 제약을 갖게 한다. 어려움을 해결하기 위해서는 바리올라 바이러스와 유사 특징을 갖는 병원체들을 구분할 수 있는 실험실 감별 진단이 꼭 필요하다. 질병관리본부는 두창, 원숭이두창, 우두, 백시니아증 및 수두에 대한 감별 진단법에 대한 개발을 진행하고 있다. 이 원고에서는 두창의 감별 진단 필요성과 두창 유사 바이러스들의 특징들을 살펴보았다.

주요 검색어 : 두창, 바리올라 바이러스, 감별 진단

들어가는 말

지난 20세기에 두창은 전 세계적으로 3~5억 명의 사망자를 발생시켰으며, 1967년 한 해에만 1,500만 명의 감염자 중 약 2백만 명을 사망에 이르게 했던 무서운 질병이다[1]. 하지만, 두창은 인류가 정복한 첫 번째 감염병이 되어 1980년에 세계보건기구(WHO)가 공식적으로 두창 박멸을 선언한 후 지금까지 자연적으로 발생하지 않는 질병이 되었다[2]. 그 이후 세계 각 나라에서는 두창 백신 접종을 중단하였으며, 두창의 원인 병원체인 바리올라 바이러스도 연구를 위한 2개 기관[미국 질병통제예방센터(CDC)와 러시아 벡터연구소]을 제외하고 모두 파기시켰다. 그럼에도 불구하고 바리올라 바이러스를 이용한 생물테러 발생 위험성을 아직 배제할 수 없고, 남아 있기에 여러 가지 대책이 필요하다. 특히 미국 CDC에서는 바리올라 바이러스를 인간 위해도에 따른 분류 중 최상위 단계인 "1단계 선택 작용제 및 독소들(Tier 1 Select Agents and Toxins)" 중 하나로 지정 및 관리하고 있다. 국내에서도 고위험병원체이자 생물테러병원체로 지정하여 국가에서 관리하고 있다. 지속적인 관리를 하고 있지만 바리올라 바이러스와 유사한 임상 형태를 보이는 올소폭스바이러스속 바이러스들(원숭이두창, 우두, 백시니아 등)과 수두·대상포진 바이러스는 두창 의심 생물테러 발생 시 신속한 대응 및 바리올라 바이러스의 진단을 어렵게 한다. 이 어려움을 해결하기 위해서는 두창과 유사한 바이러스감염증들을 배제할 수 있는 감별 진단법 개발이 반드시 필요하다. 두창 감별 진단법 개발을 위해서는 각 병원체가 가지고 있는 특징들과 진단법들에 대하여 알아보는 것이 중요하다. 따라서 이 글에서는 바리올라 바이러스와 감별 진단이 필요한 올소폭스바이러스속

바이러스들 및 수두·대상포진 바이러스의 특징에 대하여 소개하고자 한다.

몸 말

1. 두창과 바리올라 바이러스(Variola virus)

두창은 사람에게 바리올라 바이러스가 감염되어 발생하는 질병이다. 바리올라 바이러스는 폭스바이러스과(*Poxviridae* Family) 올소폭스바이러스속(*Orthopoxvirus* Genus)에 포함되어 있다. 바리올라 바이러스는 약 186kbp(kilobase pairs)의 단일 선형 이중나선 DNA 게놈을 가지고 있으며, 큰 벽돌모양의 구조를 가지고 있는 것이 특징이다[3]. 이러한 바리올라 바이러스는 인체에 감염 시 병증에 따라 크게 대두창(Variola major)과 소두창(Variola minor)으로 나뉜다. 대두창은 심한 발진, 고열, 고병원성의 특징을 가지고 있으며, Rao 분류법에 따라 4가지 특징적인 임상 형태로 구분된다. 보통 두창(Ordinary Smallpox), 완화 두창(Modified–type Smallpox), 편평형 또는 악성 두창(Flat–type or Malignant Smallpox) 및 출혈성 두창(Hemorrhagic Smallpox)으로 나눠지며, 치사율은 일반적으로 약 15~50%까지 다양하게 나타난다. 다만 두창 백신 예방접종 여부에 따라 치사율이 3~30%로 다소 큰 차이를 보인다[4]. 소두창은 대두창과는 달리 치사율은 1% 이하라고 알려져 있으며, 완화된 증상과 저병원성을 갖는 특징이 있다[5].

두창 환자의 비말 및 침구류, 옷 등 오염된 물건들과의 접촉은 두창의 주요 전파경로이다. 잠복기는 7~19일로 알려져 있고, 발병 후 초기 홍반 형태의 병변에서 수포, 농포, 딱지 형태로 바뀌며 움푹 파인 흉터를 남긴다. 이러한 두창 노출 후 2~3일 이내에 두창 백신을 접종하면 병증의 임상 경과가 호전되기도 한다. 하지만, 두창의 임상증상이 나타난 후에는 효과가 없으며, 특별한 치료법은 아직 없다. 다만 Tecovirimat(ST–246, Tpoxx), Cidofovir, Brincidofovir(CMX001) 등 3가지 항바이러스 치료제가 연구 개발 중에 있다. 그 중 2018년 7월에 미국 식품의약국(FDA)이 두창 치료를 위한 최초 약물인 Tecovirimat을 제한적으로 승인했으나 치료 효과는 정확하게 알려져 있지 않다.

두창은 환자의 치료도 중요하지만, 추가 환자 발생을 줄이기 위해 적절한 감염 환경 관리에 따른 격리가 필수적이다. 뿐만 아니라 두창 진단을 위해서도 높은 등급의 진단 시설, 적합한 개인보호구 및 백신 예방 접종이 필요하다. 두창의 일반적인 진단은 임상증상 및 증후, 역학적인 연관성을 함께 살피는 것이지만, 다른 병증들과 유사한 임상증상을 갖는 경우가 많아 구별이 쉽지 않다(표 1 참고). 따라서 임상 진단 결과와 함께 원인 병원체인 바리올라 바이러스를 명확하게 구분할 수 있는 실험실 진단 결과가 필요하다. 두창의 실험실 진단은 수포액, 농포액, 가피 등의 검체에서 전자현미경을 통한 바이러스 확인 방법을 사용했지만 같은 올소폭스바이러스속에 속하는 바이러스들은 서로 구별할 수 없는 단점이 있다. 그러므로 민감도와 특이도가 높은 진단 방법들 중 바리올라 바이러스 특이 유전자를 확인하는 중합효소연쇄반응법을 주로 사용한다. 또한 조직병리학적 방법, 바이러스 배양법, 혈청학적 방법[면역형광법(immunofluorescence, IFA), 효소면역분석(enzyme immunoassay, EIA), 바이러스 항원 검출, 면역글로불린(IgG, IgM) 효소면역측정법(enzyme–linked immunosorbent assay, ELISA), 중화항체법] 등을 통해서도 두창 진단이 가능하지만, 전 세계에 바리올라 바이러스가 거의 없기 때문에 제한적인 진단 방법이다.

2. 원숭이두창 바이러스(Monkeypox virus)

원숭이두창 바이러스는 지금까지 13종의 게놈이 분석되어 있으며, 196~206kbp의 크기를 갖고 있다. 올소폭스바이러스 중 한 가지로 1970년 콩고민주공화국(DR콩고)에서 첫 감염 사례가 보고되었으며, 주로 서부 및 중앙아프리카 열대 우림 지역(중앙아프리카공화국, 나이지리아, 콩고공화국 등)에서 산발적으로 발생한다[6]. 특히 원숭이두창은 동물 매개 접촉으로 사람에게 전염된 후 사람 사이에서는 호흡기를 통해 전파된다. 보유숙주는 정확하게 알려져 있지 않지만, 아프리카 설치류와 영장류가 원숭이두창 바이러스에 감염되어 사람에게 감염시킨 사례가 있다. 2003년 미국, 2018년 영국과 이스라엘, 2019년 5월에는 싱가포르에서 여행자를 통해 유입된 인체 감염사례가 보고되었고,

표 1. 두창, 원숭이두창, 우두 및 백시니아의 임상적 특성

임상적 특성	두창	원숭이두창	우두, 백시니아
잠복기(일)	7~19	5~17	2~4
발열	있음 (병변시작 전 열성 전구증상)	있음 (병변시작 전 열성 전구증상)	있음 (종종 병변의 시작과 함께)
불쾌감	있음	있음	있음
두통	없음	있음	있음
림프절증	없음	있음	있음
병변 분포	원심성의 산재성 발진: 병변이 종종 손바닥과 발바닥에 나타남	원심성의 산재성 발진: 병변이 종종 손바닥과 발바닥에 나타남	접촉 매개에 의하여 국소적인 병변이 종종 손, 얼굴, 목에 나타남
병변 특징	- 병변은 깊게 자리 잡고, 뿌리 깊으며, 경계가 잘 구분되고 종종 움푹 들어간 중심점이 있음 - 병변은 2~4주에 걸쳐 반점에서부터 구진, 소포, 농포, 가피로 천천히 진행됨		

(출처: https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/smallpox-and-other-orthopoxvirus-associated-infections)

같은 해 11월 초 나이지리아 라고스에서 원숭이두창 의심환자가 발생하여 확진환자로 판명되었다. 두창과 마찬가지로, 발열, 두통, 근육통, 임파선염, 피로감 등이 초기 증상이며, 이후 수포와 딱지가 피부에 형성된다. 바이러스 노출 후 잠복기는 5~17일이다. 표 1에 림프절증은 원숭이두창과 두창을 구분하는 두드러진 임상 특징 중 하나이다. 실험실 진단은 두창과 마찬가지로 전자현미경법, 유전자분석법, 바이러스 배양법 및 혈청학적 검사법으로 가능하다. 다만 바이러스가 혈액에 오래 머무르지 않으므로 혈액 검체 검사만으로는 확인이 어려울 수 있다. 수포액, 농포액, 가피 등 다른 검체에서도 확인이 필요하며, 진단 검사 결과는 임상적 특징과 함께 해석해야 정확한 진단이 가능하다[7].

3. 우두 바이러스(Cowpox virus)

우두 바이러스는 지금까지 약 12종의 게놈이 분석되어져 있고, 약 224~228kbp의 크기를 가지고 있다. 우두는 완화 두창과 유사한 임상형태를 보이고 전염성도 높지만 병증은 훨씬 약하다[8]. 그래서 영국 의사 에드워드 제너(Edward Jenner)에 의해 초기 두창 백신의 원료물질로 사용되었다[9]. 우두 바이러스는 소에서 흔히 발견되지 않고, 자연 숙주인 초원 들쥐로부터 집고양이에게 감염된다고 알려져 있다[10]. 사람에게 감염 시 국소적인 수포성, 농포성(때로는 궤양성) 병변 특징을 갖는다. 일반적으로 손에서 발견되며 처음 감염된 부위에만 제한적으로 병증이 나타난다. 잠복기는 9~10일이며, 우두 바이러스는 늦은 여름과 가을에 가장 흔하게 유행한다. 우두의 진단은 두창 진단 방법과 동일하게 전자현미경 및 배양 검사가 가능하지만 바리올라 바이러스와 우두 바이러스를 구분하기는 매우 어렵다. 따라서 우두 특이 유전자분석법 또는 혈청학적 진단법을 통해 진단 검사를 정확하게 할 수 있다[10].

4. 백시니아 바이러스(Vaccinia virus)

백시니아 바이러스는 대략 190kbp 길이의 선형, 이중가닥 DNA 게놈을 가지고 있으며, 약 250개의 유전자를 암호화하고 있다. 비리온의 크기는 대략 360×270×250㎚이며 질량은 약 5~10fg(femtogram) 이다[11]. 백시니아 바이러스는 2세대 두창 백신의 원료물질로 잘 알려져 있다. 두창과 같은 올소폭스바이러스속에 속하며, 사람에게 접종 시 일반적으로 피부에 국재성(localization) 병변을 나타내며, 교차반응을 통해 두창에 대한 면역 획득을 가능하게 한다. 초기 병변 발생 후 발열 및 병변 통증을 동반할 수 있고 몇 주 동안 지속되기도 한다. 다만 면역 저하환자 또는 피부 박탈 상태(습진 또는 아토피성 피부염)를 가지고 있는 사람들에게 두창 백신 예방접종의 부작용인 전신성 백시니아증을 일으킬 수 있다. 병증이 심한 경우 중병 또는 사망 위험이 높은

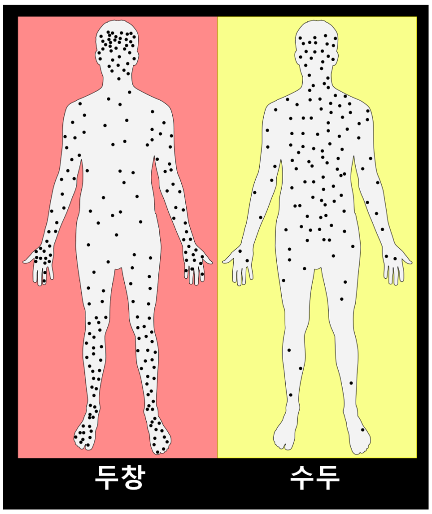

그림 1. 두창과 수두 피부 발진의 대략적 분포
(출처: https://en.wikipedia.org/wiki/Smallpox#/media/File:Smallpox_versus_chickenpox_english_plain.svg)

것으로 알려져 있다. 또한 드물게 두창 백신 예방접종을 받은 사람의 접종 병변 체액 또는 가피를 만졌을 때에 감염이 발생할 수도 있다. 자연적으로 백시니아 바이러스에 감염된 동물과 접촉한 사람에게서 발생된 감염은 주로 인도의 목축업자(소와 버팔로)와 브라질 남부 및 콜롬비아의 낙농업 종사자에게서 보고된 적이 있다. 백시니아 바이러스 진단은 다른 올소폭스바이러스속 바이러스들의 진단 방법과 동일하게 전자현미경법, 바이러스 배양법, 혈청학적 분석법 및 유전자 분석법으로 확인이 가능하다[12]. 또한, 플라크 감소 중화 시험법(PRNT)을 이용하여 백시니아 바이러스 특이 항체를 정량 검출하는 방법도 확인 진단에 주로 사용한다.

5. 수두·대상포진 바이러스(Chickenpox virus or Varicella-zoster virus)

수두·대상포진 바이러스는 수두의 원인 병원체로 감염성이 매우 높은 질환 중 하나이다. 특히 두창과 임상적으로 혼동될 수 있는 가장 흔한 발진 질환이다. 수두는 기침이나 재채기를 통한 비말감염 혹은 피부 병변(수포)과의 직접 접촉에 의해 감염된다. 처음 발병은 대개 10세 이하 어린이에게서 수두를 일으키지만 소아기에 수두 감염 이력이 있는 어른의 경우 면역 기능 저하로 바이러스가 재활성화되면 대상포진이라는 질환으로 나타난다. 수두는 잠복기를 거쳐 초기에 고열, 권태감, 식욕부진, 두통, 몸살 등의 전신 증상이 나타나며, 2~3일 지속 후 피부 발진이 생기기 시작한다. 피부 발진은 구진, 수포, 농포, 가피 순서로 변하며 처음에는 몸통 부위에서 나타나고 점차 얼굴과 어깨, 사지로 퍼지게 된다. 이러한 수두의 초기 임상 증상 및 피부 발진은 두창과 거의 동일하다. 다만 피부 발진 형태에서 차이를 보이는데, 수두는 몸 중심부에 집중되어 나타나고, 두창은 사지 말단에 주로 분포한다(그림 1. 참고). 두창과 수두의 피부 발진 분포도만 보면 쉽게 구분이 될 것처럼 보이나, 현재는 두창의 임상 형태를 잘 모르는 경우가 대부분이므로 두 질병을 구분하기 어렵다. 따라서 정확한 진단을 위해 임상 진단과 더불어 실험실 진단 검사를 함께 수행해야 할 필요가 있다. 수두의 실험실 진단 검사는 기본적으로 바이러스의 특이 유전자 검출검사이다. 또한 바이러스 배양 검사와 면역글로불린(IgM, IgG)을 검출하는 혈청학적 진단법도 수두의 실험실 진단 검사에 사용된다[13].

맺는 말

두창은 세계보건기구(WHO)의 두창 박멸 프로그램을 통해

전 세계적으로 이미 정복된 질병이며, 원인 병원체인 바리올라 바이러스도 거의 대부분 파기되었다. 그러므로 세계 모든 나라에서는 두창 백신 예방접종도 하지 않고 있다. 하지만 바리올라 바이러스를 이용한 생물테러 발생 가능성이 남아 있어 그에 대한 철저한 대비·대응이 필요한 상황이다. 그렇기 때문에 미국 질병통제예방센터(CDC)는 "1단계 선택 작용제 및 독소들(Tier 1 Select Agents and Toxins)" 중 하나로 지정하여 관리하고 있다. 또한, 국내에서도 고위험병원체와 생물테러병원체로 지정 및 관리하고 있다. 국가적인 관심과 지속적인 두창 관리를 통해 신속한 생물테러 대비·대응이 가능하도록 노력중이다. 하지만 고열, 발진, 수포, 농포, 가피 등 두창과 유사한 임상증상을 갖는 원숭이두창, 우두, 백시니아증과 수두는 신속한 두창 진단에 혼란을 초래할 수 있다. 이 문제는 두창의 임상 증상 결과와 실험실 감별 진단 검사 결과를 병행하여 판단하는 것으로 해결될 수 있을 것이다. 앞서 살펴본 각 바이러스들의 유사한 특징들과 진단법들을 통해 실험실 감별 진단 검사가 반드시 필요함을 알 수 있다. 특히 두창의 감별 진단법의 종류 중에서 민감도와 특이도가 높고 쉽고 빠른 방법으로는 현재까지 분자생물학적 방법이 가장 적합하다. 이미 질병관리본부는 두창의 신속하고 정확한 진단을 위해 중합효소연쇄반응법으로 실험실 감별 진단법을 개발하고 있다. 향후 두창 감별 진단법 개발을 통해 두창의 국가 진단 체계 확립과 생물테러 대비·대응 체계 구축에 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

① 이전에 알려진 내용은 ?

두창의 공식적인 치료제는 없지만, 백시니아 바이러스를 이용한 두창백신을 통해 예방이 가능한 질병이다. 다만 세계보건기구(WHO)의 두창 박멸프로그램을 통해 현재 지구상에서 사라진 질병이므로 더 이상 예방접종이 시행되지 않는다.

② 새로이 알게 된 내용은 ?

두창의 원인병원체인 바리올라 바이러스는 생물테러에 이용될 가능성이 있으므로 신속하고 정확한 진단이 필요하다. 또한, 올소폭스바이러스속 바이러스들과 수두·대상포진 바이러스가 두창과 유사한 임상 증상을 갖는 특징이 있다. 질병관리본부는 각 바이러스들에 대한 특징 및 실험실 진단 검사 방법을 기반으로 신속하고 정확한 두창 감별 진단법을 개발하고 있다.

③ 시사점은 ?

질병관리본부는 두창 감별 진단법을 개발하고 있으며, 두창의 신속하고 정확한 진단 체계를 구축하고 생물테러 대비·대응 체계 구축에도 도움이 될 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Viera Scheibner, PhD; Smallpox was declared eradicated, yet still infects humans today. (April 2, 2012) http://www.vaccinationcouncil.org/2012/04/02/smallpox-declared-eradicated.
2. Smallpox. WHO Factsheet. Archived from the original on (2007-09-21).
3. CDC Smallpox. Smallpox Overview. Archived from the original on (2 April 2013. Retrieved 26 December 2007).
4. Rao, A.R. Smallpox. Bombay: Kothari Book Depot. 1972.
5. Moss B. Poxviridae: the viruses and their replication. In Fields BN, Knipe DM, Howley PM, *et al*. (eds.). Fields Virology. Vol 2 (5th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott-Raven. 2006;2905-2946.
6. About Monkeypox. CDC. 11 May 2015. Archived from the original on (15 October 2017. Retrieved 15 October 2017).
7. Monkeypox. World Health Organization. (Retrieved 30 September 2018).
8. Vanessa Ngan. Viral and Skin Infections. 2009. https://dermnetnz.org/topics/cowpox/.

9. Thomas Cooper Library, University of South Carolina: Edward Jenner and the Discovery of Vaccination, exhibition. 1996.
10. Kurth A, Wibbelt G, Gerber HP, Petschaelis A, Pauli G, Nitsche A. Rat–to–elephant–to–human transmission of cowpox virus. *Emerging Infectious Diseases.* 2008;14(4):670–671.
11. Johnson, L.; Gupta, A. K.; Ghafoor, A.; Akin, D.; Bashir, R. Characterization of vaccinia virus particles using microscale silicon cantilever resonators and atomic force microscopy. *Sensors and Actuators B Chemical.* 2006;115(1):189–197.
12. Geessien K.E., Santos A.J., de Souza T.G., Pereira O.G., Moreira F.L, A.P., Barbosa C.G., Teixeira L.M., Silva C.R., de Oliveira, D.B., and Drumond, B.P. Natural Vaccinia virus infection: Diagnosis, isolation, and characterization. *Curr. Protoc. Microbiol.* 2016;42:14A.5.1–14A.5.43. doi: 10.1002/cpmc.13.
13. Pincus, [edited by] Richard A. McPherson, Matthew R. (2007). Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 2007. 21판. [Philadelphia]: Saunders Elsevier.

Abstract

Smallpox and Differential Diagnosis

Choi Myung-Min, Park Deok-bum, Park Ok kyu, Kang Byung Hak, Rhie Gi-eun
Division of High-risk Pathogens, Center for Laboratory Control of Infectious Diseases, KCDC

This study introduced the need to develop the differential diagnosis of smallpox. Smallpox, a highly contagious infectious disease caused by the variola virus, was eradicated worldwide through the World Health Organization's (WHO) smallpox eradication program. Apart from two research laboratories in Russia and America that store small quantities, the variola virus has all but been destroyed. However, the variola virus poses a high-risk to national security and public health because it could potentially be used in a bioterrorist attack. The variola virus belongs to the genus Orthopoxviridae and has clinical characteristics similar to those caused by the monkeypox, cowpox and vaccinia virus. In addition, the chickenpox has symptoms that are almost identical to smallpox, making it difficult to distinguish them by their clinical characteristics alone. These features limit rapid response and accurate diagnosis in the event of a suspected smallpox bioterrorist attack. To solve these challenges, laboratory differential diagnosis is essential to identify pathogens with similar characteristics to the variola virus. The Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC) is working on the development of diagnostic methods for smallpox, monkey cowpox, vaccinia and chickenpox.

Keyword: smallpox, variola virus, differential diagnosis

Table 1. Clinical characteristics of smallpox, monkeypox, cowpox, vaccinia(naturally occurring), and other similar orthopox–viruses

Clinical Characteristics	Smallpox	Monkeypox	Cowpox, Vaccinia, and Similar Orthopoxviruses
Incubation period (days)	7–19	5–17	2–4
Fever	Yes, febrile prodrome present before the onset of lesions	Yes, febrile prodrome present before the onset of lesions	Yes, often with the onset of lesions
Malaise	Yes	Yes	Yes
Headache	No	Yes	Yes
Lymphadenopathy	No	Yes	Yes
Lesion distribution	Centrifugally disseminated rash; lesions often present on palms and soles	Centrifugally disseminated rash; lesions often present on palms and soles	Often localized lesions on the hands, face, and neck due to contact transmission
Lesion characteristics	Lesions are deep–seated and profound, well circumscribed, and often have a central point of umbilication. Lesions slowly progress from macule to papule to vesicle to pustule to crust, over a period of 2–4 weeks.		

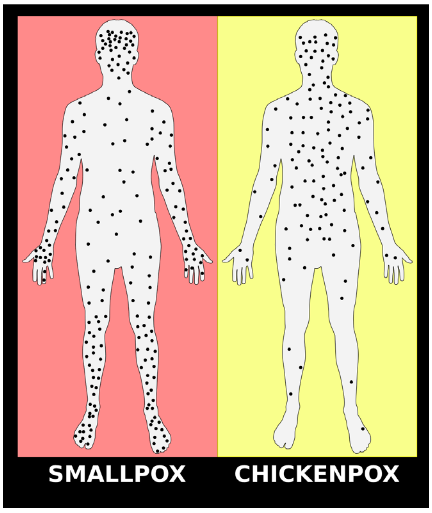

Figure 1. Approximate distribution of smallpox rash and chickenpox rash