

TiBMB-“Neurodegenerative disease”

신종인수공통전염병으로서의 프리온 질병



우희중

서울대학교 수의과대학 면역학교실
hjwoo@snu.ac.kr

1. 서론

지극히 전문적 질환임에도 불구하고 최근 미국쇠고기 수입과 관련하여 일반적으로 광우병(mad cow disease)이라는 이름으로 우리 사회에 널리 알려지게 된 소해면상뇌증(bovine spongiform encephalopathy; BSE)은 프리온(prion; pronounced *pree-on*)이라고 명명된 감염성의 변형단백질로 인해 발생하는 동물의 전염성해면상뇌증(transmissible spongiform encephalopathy; TSE)의 한 형태이다. 프리온 관련 질병의 총칭으로서의 TSE는 광우병이 문제되기 전까지는 일반인에게 그다지 주목을 끌지 못했고, 오직 일부 과학자 사이에서 논의되던 질병이었다. 그러나 BSE가 1980년대에 급격히 발생함으로써 널리 알려지게 되었고, 1990년대에 들어와 보고된 인간광우병이라고 불리는 변형 크로이츠펠트-야콥병(variant

Creutzfeldt-Jakob disease; vCJD)이 등장함으로써 사회적으로 주목을 끌게 되었다[1].

변형프리온에 의한 BSE는 종간장벽을 넘어 사람에서 vCJD를 유발할 수 있기 때문에 신종인수공통전염병(emerging zoonotic diseases)이다. 영국에서 BSE가 등장한 것에는 영국의 양 산업과도 밀접한 관계가 있기 때문이라는 인간과 동물의 빈번한 접촉, 동물 산업의 대형화, 사회적 교류의 증가 및 지구 온난화 등은 현대 사회와 자연 환경 속에서 인간과 동물 상호간, 또는 종(種)이 다른 동물들 간에 새로운 형태의 전염병이 등장하게 되고 있는 현상과 무관한 것이라고는 보이지 않는다[2, 3]. BSE는 1980년대 중반에 처음으로 16마리의 소에서 발병이 보고된 이후 급격히 발병이 증가하여 지금까지 19만여 건 이상 발생하였고 점차 전세계적으로 확산되는 양상을 보였으나 [4-6], 다행히 발병이 심각했던 유럽 국가들의 철저한 사전



주의 원칙(precautionary principle)의 적용으로 인하여 이 질병의 발생은 1990년대 중반을 정점으로 발생이 감소하고 있다[7].

그러나 인수공통전염병으로서의 BSE가 지니는 사회적 의미는 식품으로 인간에게 전염된다는 것과 기존의 병원체와는 달리 유전자가 없는 단백질인 프리온으로 전염된다는 것 외에도 현재의 과학 수준으로는 검출되지 않는 저농도의 병원성 프리온이 포함된 혈액으로 인해 vCJD가 사람 간에 전파된 사례가 있어 공중보건의 예방의학적 측면에서 해결해야 할 문제점이 여전히 남아있다. 또한 프리온 질병은 퇴행성만성질환의 특징인 긴 잠복기를 지니고 있기에 BSE와 vCJD 등에 있어서도 총체적인 발병기전(pathogenesis)을 밝히고 질병예방이나 치료 방법의 개발을 위해서는 보다 많은 과학적인 연구결과가 필요하다. 그런 면에서 프리온 질병에서의 불확실성은 앞으로 풀어야 할 과제로서 여전히 남아있지만, 다행한 것은 질병을 일으키는 프리온 단백질 자체에 대한 풍부한 연구와 기본적인 발병기전이 밝혀져 있기 때문에 방역이나 검역에 있어서 보수적인 엄격한 사전주의원칙의 적용을 통해 충분히 관리하고 통제 가능한 질병 중의 하나이다.

프리온 질병에 대한 좋은 충설은 이미 많이 있기 때문에 [8-11] 이 글에서는 전체적인 조망과 더불어 프리온 연구의 흐름 및 인수공통전염병으로서의 BSE에 대한 효과적 정책 수립에 성공한 EU의 노력 현황(risk perception 및 risk communication) 을 간략히 소개하고자 한다.

2. 프리온 질병의 원인체와 발병

미국 샌프란시스코 캘리포니아대학(UCSF) 의과대학의 프루즈너(S. B. Prusiner)에 의해 처음 제시된 프리온은 세균이나 바이러스와 달리 유전자도 없다는 점에서 기존 병원체와도 다르고, 복제, 증식된다는 점에서 단순한 독성물

질과도 다르기 때문에 초기에는 매우 치열한 논란의 대상이 되었다[4]. 결국 프루즈너는 제기된 모든 의문에 대하여 과학적으로 반증함으로써 1997년 노벨상을 타게 되었고, 결국 유전자도 없는 단백질이 몸 안에서 증폭되어 병을 일으키고 또 다른 동물에게도 전파된다는 새로운 병원체의 개념이 학계에 자리잡게 되었다[12].

양에서 스크래피(Scrapie)라고 불리는 진전병의 병원체로서 프루즈너에 의해 처음 명명된 프리온이란 말은 virus나 virion과 구분하기 위해 만든 “단백질성의 감염성 입자(a proteinoous infectious particle)”의 의미이며[13], 변형 프리온(PrP^{Sc}) 단백질이 BSE의 병원체이다. 연구가 진행됨에 따라 PrP^{Sc}가 반드시 임상증상을 일으키는 것은 아니기 때문에 발병을 일으켜 임상증상을 유도한 PrP^{Sc}를 표현하기 위해 간혹 질병프리온((PrP^d)이라고 구분하기도 하나, 프리온은 원래 우리 몸에 정상적으로 존재하는 단백질(PrP^C)이며 전혀 병원성이 없다. 하지만 이 물질을 이루는 아미노산 한, 두 개가 바뀌어 단백질 모양에 변형이 생김으로써 열역학적으로 매우 안정된 PrP^{Sc}로 바뀌고 그 결과 동물과 사람에게 병을 일으키게 된다[14].

발병원리로서는 PrP^C가 PrP^{Sc}와 만나면 자신도 열역학적으로 안정된 PrP^{Sc}로 단백질 접힘(folding)을 통해 바뀌고 이렇게 바뀐 PrP^{Sc}는 각각 서로 떨어져서 다른 PrP^C와 만나 새롭게 만난 PrP^C를 또 다시 PrP^{Sc}로 만들어 버리는 과정을 반복함으로써 시간의 경과에 따라 PrP^{Sc}의 양이 체내에서 점차 증가하고 축적된다[15]. BSE를 포함한 TSE가 PrP^{Sc} 단독에 의한 질병인지, 아니면 다른 인자들(다른 단백질, 핵산, 또는 다른 병원체)이 주요 병원체인 PrP^{Sc}와 함께 복합적으로 작용하여 발생하는 지에 대해서는 보다 많은 연구가 필요하지만[16], 주요 원인이 PrP^{Sc}라는 데에는 이의가 없다. 하지만 생체 내에서 PrP^{Sc}의 증폭 현상을 설명하기 위해서는 열역학적으로 안정된 모습을 취하게 된 두 PrP^{Sc}가 다시 분리되어 체내의 다른 PrP^C와 만나야 한다. 이러

한 과정을 설명하기 위해서는 동물의 유전자 형과[17] 더불어 또 다른 보조 인자를 고려해야 할 필요성이 있다. 따라서 이 과정에 관여할 것으로 추정되는 물질을 학계에서는 X 단백질(protein X)라고 가칭을 붙이고 이에 대한 후보 물질을 탐색하고 있다. 현재 생체 내에서 10여종의 후보 물질이 알려져 있으며, 앞으로 이 X 단백질의 정체를 밝힘으로써 프리온 질병의 예방이나 치료에 응용 가능할 것으로 생각되고 있다[18].

한편, PrP^C는 동물이나 사람의 정상적인 신경세포막에 주로 존재하는 당단백질로서 그 구조가 α-helix 구조가 많고 β-sheet 구조가 적으나, PrP^{Sc}는 α-helix 구조가 β-sheet 구조로 변형된 것이 특징이다(Fig. 1)[19, 20]. PrP^{Sc}의 구조는 정상에 비해 조금 바뀌었을 뿐이라서 몸 안의 면역계도 정상과 변형된 프리온을 구분해내지 못할 정도로 유사하지만 그 안정성은 놀라울 정도의 차이를 보이고 있다[21]. 일반적인 알콜 소독이나 포르말린 처리 등으로는 병원성이 저하되지 않기 때문에 일반적인 세균이나 바이러스를 멸균하는 조건으로는 그 병원성이 감소시킬 수 없다. 더욱이 일반적인 단백질분해효소(proteinase)에 분해되지 않고, 열, 자외선, 화학물질에 강한 저항성을 갖고 있기 때문에 3기압으로 134~138℃에서 18분 이상, 2% 차

아염소산나트륨(sodium hypochlorite), 2 N 가성소다(sodium hydroxide)로 표면의 경우 20℃에서 1시간 이상, 장비의 경우는 12시간 이상 소독하여야 한다. 실험실에서는 132℃에서 4.5시간 혹은 134℃-137℃에서 1시간 동안 습식 고압멸균을 하게 된다. 알칼리에는 비교적 반응을 잘 보여주기 때문에 고농도 NaOH 혹은 페놀 등을 사용하기도 한다[22].

다행히 발병한 동물에서 PrP^{Sc}는 특정 부위에 몰려 있다. 이 부위를 특정위험물질(SRM)이라고 부르며 질병 관리나 통제에 있어서 가장 중요한 부위이기도 하다. 이러한 SRM을 다룬 수술용 기구등을 통해 전염될 수 있으며, 심지어 영국에서는 수혈 받은 사람이 그 동안 농도가 적어 비교적 안전하다고 생각되던 혈액을 통해 vCJD로 사망한 사례가 보고됨으로써 이 질병에 대한 경각심은 매우 높아졌다. 영국은 이후 광우병 전염 방지를 위한 외과 수술기구 대비책만으로 2억 파운드 이상을 들여야 했고, 이러한 사실은 비록 현재 BSE나 vCJD의 발생 빈도는 낮으나 한번 발생되었을 때 예상되는 사회 간접비용은 막대함을 말해 준다.

인수공통전염병으로서의 BSE에 대한 연구를 통해 현재 소와 인간의 중간 장벽은 약 4,000으로 보고 있다. 하지만 사전주의적 입장(precautionary principle)에 근거한 생활 현장에서의 예방의학적 차원에서 중간 장벽을 1로 보아 소의 발병량을 사람에게 그대로 적용할 것이 권장되고 있다. 발병량에 있어서 SRM은 0.001 g을 단 1회 소에게 경구 투여함으로써 BSE를 일으키게 할 수 있으며, 10 g 정도면 모든 소에서 BSE를 발생하게 할 것으로 추정되고 있다[23]. 이러한 양은 식품으로 보면 매우 적은 양이기에 후추한 알 정도의 양으로도 감염될 수 있다는 표현이 2001년 영국 국회에 제출된 공식 조사 보고서에서 사용되고 있다[24]. 한때 원숭이에게 150 g을 먹여 실험한 보고도 있었으나 이는 학계에 의해 매우 부실한 연구로 지적되었고, 현재 원숭이를 사용한 실험에서도 발병을 위해 사용하는 양

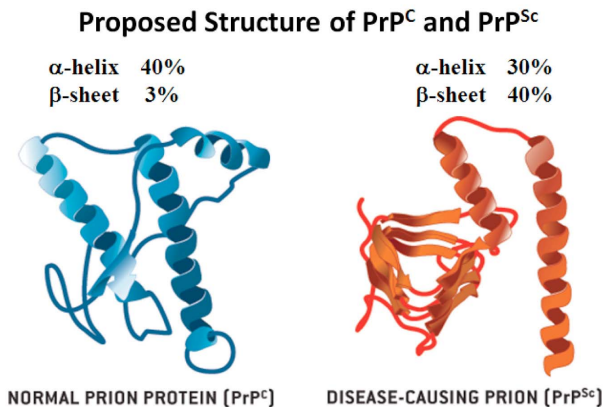


Figure 1. Normal and disease-causing structures of prions [17]



은 약 10 g이면 충분한 것으로 되어 있다.

극소량으로 발병이 가능하고 인수공통전염병이며, 치료가 불가능하다는 점에서 PrP^{Sc}에 대한 실험은 생물안전등급3(BSL3)에서 행하도록 되어있으며, 이는 생물학적 무기인 탄저, 사스, 웨스트 나일 바이러스 등과 동일한 위험도로 인식되어야 함을 의미한다. 특히 병원성프리온 연구에 있어서 특기할 만한 사항은 단백질 입자에 불과한 병원체임에도 불구하고 다양한 병원주(strain)가 존재한다는 것이며, 이에 대한 연구는 여전히 진행 중이다[25]. 특히 새로운 병원주의 등장이 종간 장벽과 연관 있음은 장차 TSE의 진화와 관련하여 질병관리에 많은 시사점을 제시하고 있다[26].

그런 면에서 BSE 발생이 많아서 연구가 많이 진행된 EU에서 최근 제정한 SRM에 대한 기준안을 보면 아무리 깨끗한 쇠고기라도 SRM과 단지 접촉만 해도 모두 SRM으로 규정하며, 아직 그 발병사례는 없지만 SRM이 들어간 화장품이나 식품 재료 및 의약품에 의한 발병 가능성이 있기 때문에 그러한 제품에 재료로서 사용될 것은 철저히 피하도록 권고하고 있다. BSE 감염소에서는 말초신경에서도 PrP^{Sc}가 관찰되기에 개체 전체가 SRM 처리 규정에 따라 처분되고 있다.

체내에 들어온 PrP^{Sc}는 일반적인 단백질 흡수의 유형을 나타내지만 주로 회장에 많이 분포한 Payer's patch를 통해 흡수되어 일차적으로 증폭되며 이 과정에서 정상세포가 주요 역할을 하는 것이 밝혀져 있다. 그 후 신경을 따라 서서히 뇌에 도달한 PrP^{Sc}는 긴 잠복기 기간 중에 많은 PrP^{Sc}를 형성시키게 되고 이렇게 자기복제에 의한 PrP^{Sc}의 증가는 뇌의 신경 세포에서 응집체 축적(intracellular aggregates accumulation)을 가져오며 단백질 응집체에 의한 세포 독성(protein oligomer toxicity) 등을 유발하기도 하고, 세포 내에서 활성 산소 및 자유기에 의한 손상(oxidative damage and free radical injury)을 유발하기도

한다[1]. 결국 신경세포가 죽어 뇌에 구멍을 만들고 뇌가 스폰지처럼 위축되어 사망한다[1].

특기할 사항은 사람은 PrP^{Sc}가 흡수되는 데에 중요한 Payer's patch 조직이 주로 회장에 분포하지만 소와 같은 동물은 장간막을 비롯하여 창자 전체에 유사조직이 분포하고 있다는 점이다[27]. 그런 면에서 EU에서는 창자 전체가 SRM으로 규정되어 있고, 이에 대한 근거 역시 매년 재확인 되고 있기 때문에[28] 소의 창자를 섭취하는 문화를 가진 한국 사회는 주의를 요한다. 이와 관련하여 가장 최근에는 스위스가 EU본부의 식품 담당 부서인 EFSA 측에 소의 창자를 이용한 소시지 껍질 활용에 대한 재평가(EFSA-Q-2009-00226)를 요구하였으나 기각된 사례로부터도 소 창자에 대한 국제적인 신중한 접근을 알 수 있다.

3. 프리온 질병의 종류

1) TSE

영국에서는 1732년에 이미 진전증(Scrapie)라는 양의 질병이 양모 산업에 피해를 주는 사례로서 최초로 보고되어 있다. 당시 사람들은 병에 걸린 양들이 몸을 철망 등에 문지른다는 뜻으로 문질병(the Rubbers) 등으로 불렀고 스크래피(Scrapie)라는 공식 명칭은 1853년부터 사용되었다. 다행히 다른 동물에서는 비슷한 증상을 일으키는 병은 없었기에 양 산업계에서만 관심 질병이었고 사람에게나 목축 산업에 있어서 그다지 중요한 질병은 아니었다.

한편, 양의 내장이나 부산물을 처리해서 소에게 먹이면 우유 생산량과 체중 증가를 통한 육류 생산량이 많아지는 경제적 이유에서 영국에서는 1900년부터, 기타 유럽과 미국에서는 1930년경부터 소에게 양의 내장을 먹이는 것이 일반적 사육 조건으로 되었고, 이로 인해 양의 진전증과 같은 프리온 질병이 종간 장벽을 넘어 소에게 나타난 것으로 보는 것이 철저한 역학 조사를 통한 학계의 공식 입장

이다[29].

양과 소에서의 발병이 두드러진 초기에 이어 그 후 이 질병의 원인체로 밝혀진 PrP^{Sc}에 의한 질병은 여러 동물에서 발견되었고, 이제는 이를 총칭하여 전염성해면상뇌증(transmissible spongiform encephalopathy: TSE)으로 부른다. TSE는 동물의 종에 따라 소의 BSE, 사람의 vCJD, 양 및 산양의 진전병, 광록병으로 알려진 사슴류의 만성소모성질환(Chronic Wasting Disease: CWD), 멧크의 전염성 멧크뇌증(transmissible mink encephalopathy) 등, 염소[30]나 고양이과 동물 및 야생 반추류 등도 포함하여 현재 총 26 종의 동물에서 발병하는 것으로 알려져 있다[1, 31]. 특기할 사항으로는 BSE나 vCJD와는 달리 양과 사슴류에서의 프리온 질병은 타액 등을 매개하여 수평감염이 가능하며[32], CWD는 가장 최근에 있었던 ‘국제 프리온 2009’ 학회에서 실험동물을 사용한 실험에서 공기 감염도 가능함이 보고되었다.

2) BSE

영국에서 1980년대 중반 처음 보고된 BSE의 근본적 발생 원인에 대해서는 소에게서 병인체인 PrP^{Sc}가 자체 발생했다는 설에서부터 진전병에 걸린 양의 부산물로 만들어진 소 사료가 소해면상뇌증의 원인이라는 설까지 다양하지만, 역학 조사를 통해 제시된 것은 소나 양을 도축하

면서 버려지는 뼈와 내장 등의 부산물로 만든 육골분(meat bone meal, MBM)을 소에게 급여한 것이 주요 원인임이 밝혀졌다. 특히 영국에서 양뿐만 아니라 동종인 소의 내장을 사용한 육골분을 1972년부터 단백질 보충제로서 사용한 것이 BSE의 확산에 기여했다고 여겨지고 있다[1, 33].

영국으로부터 육골분을 수입한 유럽의 나라들도 BSE가 발병하기 시작하였으며, 2009년 6월 30일까지 확인된 국제수역사무국(The World Organization for Animal Health; Office International des Epizooties, OIE)의 통계에 따르면 세계 25개국에서 190,517건의 BSE가 보고되고 있다(http://www.oie.int/eng/info/en_esbmonde.htm). 대부분은 영국에서 발생한 것이나 영국에서는 1992년에, 다른 국가에서는 2002년을 전후하여 발병이 최고조를 이룬 후 발생은 현격히 줄어들고 있다.

BSE는 소의 만성 퇴행성 신경질환으로 뇌의 특정부분이 스폰지처럼 변형되어 각종 신경증상을 보이며 운동실조에 따른 보행불능에 빠져 폐사한다[34]. BSE의 경우, 신경세포의 공포변성과 중추신경조직의 해면상 변화를 특징으로 보이며, 2~5년의 다양한 잠복기를 거쳐 발병 후 2주~6개월 사이에 폐사하게 된다. 임상증상으로는 빛과 소리 등 외부 자극에 민감하여 신경질적이며 침울하며 매우 불안한 상태를 보이며, 자세가 불안정하고 중심을 잡지 못하고 잘 넘어지고 후지 마비 증상을 보여 보행장애와 기립불능의 운동실조 이후, 전신마비 등으로 사망에 이른다[35].

현재 BSE는 OIE에서 관리대상 질병으로 분류되어 있으며, 국내에서는 진전병, 사슴만성소모성질환과 더불어 제 2종 가축전염병으로 지정되어 있다. BSE의 감염은 7개월령 미만에서 시작되는 것으로 파악되고 있으며, 소의 나이가 24개월 이상의 경우는 몸 안에 변형 프리온이 많이 생겨 발병하기 시작하고 대부분의 광우병은 3세 이상의 소에서 나타난다. 그래서 OIE의 BSE에 대한 공식 자료도 24

표 1. 동물의 대표적 TSE [1, 15]

질병명(국문)	질병명(영문)	발생축종	최초보고년도
진전병(스크레피)	Scrapie	면양	1732
전염성멧크뇌증	Transmissible Mink Encephalopathy (TME)	멧크	1947
사슴만성소모성질환	Chronic Wasting Disease (CWD)	사슴	1967
소해면상뇌증	Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE)	소	1986
고양이해면상뇌증	Feline Spongiform Encephalopathy (FSE)	고양이	1990
변형 크로이츠펠트 야곱병	variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD)	인간	1996



개월 령 이상의 소를 대상으로 발생현황을 파악하고 있다.

BSE는 영국에서만 18만 마리 이상의 발생이 보고되었으나 BSE의 확산을 막기 위해 천만 마리의 소 중에서 3백만 마리 이상의 소를 도축하고 동물성 사료 공급을 엄격히 통제함으로써 이제 그 발생률은 점차 감소하고 있다. 하지만 2000년대에 들어와 미국, 일본, 이스라엘 그리고 아프리카 대륙까지 BSE가 발생함으로써 전 세계적으로 확산되는 추세에 있다. 특히 병에 걸렸지만 임상 증상을 보이지 않는 무증상감염우의 경우가 많아서 전체 상황을 판단하는 데에 어려움이 있으며, 전수 검사와 같은 능동 검역체제가 아니고는 감염 실태를 파악하는 데에 어려움이 있다[36].

이에 EU에서는 프리온의 식품 및 의약 재료에의 유입을 차단하기 위해 99%의 병원성 프리온이 존재하는 것으로 알려진 특정 위험 부위(SRM)의 철저한 제거, 동물성 사료 금지의 강화된 사료 정책의 시행, 그리고 전수검사와 같은 능동 감시 체제의 확립을 강조하고 있다. 이러한 일련의 조치에 따라 BSE는 충분히 관리할 수 있는 질병이 되었으나 아직 완전한 것은 아니다. 미국에서도 사람의 건강 문제와 연관하여 보다 강화된 동물 사료 관리가 필요함이 제시되어 있다[37].

또한 충분한 사료 강화조치 이후에도 BSE의 발생 사례는 보고되고 있으며, 이것은 강화된 사료 관리만으로는 질병 관리가 부족할 수 있다는 것을 의미한다. 이에 대한 일부 과학적 설명이 최근 이루어지고 있으며, TSE 감염동물로부터의 분변을 통해 배설된 병원성 프리온이 주변 토양의 오염을 가져오고[38, 39], 토양의 미네랄 성분과 결합한 병원성 프리온은 매우 안정된 상태가 된다는 점이다[40]. 현재 BSE는 수평감염은 이루어지지 않는다고 믿고 있지만 이러한 연구결과는 BSE의 역학에 있어서 충분한 주의가 필요함과 더불어 환경오염 문제의 가능성을 말해 주고 있다[41]. 현재 병원성 프리온의 토양을 포함한 다양한 환경 내 잔존 연구는 최근 그리스에서 열린 Prion 2009 국제 학

회에서 그 내용이 구체적으로 보고되었다.

한편, 이러한 환경오염 가능성 외에도 소의 자체 돌연변이에 의해서 사람의 vCJD와 동일한 유전자가 BSE 발병소의 뇌에서 확인되고 있기 때문에 장차 이 질병의 퇴치를 위해서는 단순한 강화된 사료 정책 외에도 보다 다양한 질병 관리 체제가 필요할 것으로 판단되고 있다. 그러나 확실한 것은 BSE의 발생이나 인간으로의 전염을 고려할 때 SRM에 대한 규제가 가장 중요한 것으로 생각되고 있다. EU에서는 SRM과 발병 간의 상관성에대한 최신 연구 결과를 토대로 지난 2008년 4월 말, EU의 모든 회원국은 반드시 준수해야 하는 SRM에 대한 과학적 기준을 제시하였다. 이에 따르면 편도, 전체 창자, 장관막 등은 모든 연령의 소에서 위험하며, 뇌나 눈, 척수를 포함한 두개골은 12개월 이상의 소에서는 모두 SRM으로서 정하고 있으며, 이 규정은 올해인 2010년에 재검토될 때까지 변경하지 못하게 되어 있다.

고령우에서 관찰되는 비정형 BSE(atypical BSE)는 프리온의 분자량에서 전형적인 BSE와 다르며 일종의 소에서의 산발성 BSE로 판단되나, 앞으로 정확한 병인학(etiology)은 밝혀져야 한다. 전염력이 있기 때문에 vCJD와의 연관성에 대해서 관심을 받고 있으며[42], 특히 아밀로이드형의 BSE(BASE)에 주목하고 있다[43-45].

3) vCJD

1920년대에 처음으로 학계에 보고된 CJD와 유사한 임상 증상이 BSE에 오염된 쇠고기를 섭취한 사람으로부터 나타났기 때문에 이를 vCJD라고 부르게 되었다. 따라서 현재 CJD에는 자연 발생하는 산발성 CJD(sCJD)와 가계상의 유전적 요인에 의한 가계성 CJD(fcJD, 동일한 개념으로서 유전성 CJD라는 의미에서 gCJD라는 표현도 사용됨)의 비전염성 CJD 두 종류와 병원 수술도구나 조직이식 및 사체추출물 등에 의한 의원성 CJD(icJD)와 더불어 vCJD

와 같은 두 가지 전염성 CJD로 이루어진 총 4가지 유형으로 분류한다 (표2).

vCJD의 유사한 형태로서 조상의 영혼을 이어받는 의식의 일종으로 죽은 조상의 몸을 먹는 습관이 있던 파푸아뉴기니의 포레, 기미, 야테와 같은 식인 부족에서 지금의 인간광우병 (vCJD)과 같은 증상을 보이는 풍토병이 있다. 이는 '쿠루(Kuru-원주민 언어로서 몸을 떤다는 뜻, 부족에 따라서 우루마uruma, 구지글리guzigli라고도 불리고 있다)' 로 명명되어 1957년에 첫 보고되었다. 당시에는 원인을 밝히지 못해서 미지의 바이러스가 일으키는 것으로 추정하기도 했으나, Kuru는 식인 습관이 금지되면서 급격히 감소되었다.

한편, 특정 유전자와 질병 발생과의 연관성에 대한 연구는 많이 되어 있지만 vCJD와 MM 유전자의 상관관계는 지금까지 알려진 그 어떤 질병관련 유전자보다도 높은 것으로 처음부터 제시되었고[47] 이는 현재 보다 명확히 밝혀

져 있다[48]. 식인부족에서의 Kuru 연구를 통해 알아낸 것은 vCJD의 잠복기가 사람의 유전형에 따라 매우 다르다는 점이다[49]. 한국인에게 비율이 높은 프리온 유전자 129번 위치의 MM 유전자형이 잠복기가 가장 짧아 먼저 발병하여 사망에 이르는 것으로 보이며, MV형이 가장 내성을 보이고 심지어는 40년 후에야 발병한 사례도 보고되어 있다. 현재 유럽에서의 vCJD 환자는 수혈에 의한 환자군을[50] 포함해서 한 사람만 제외하고 모두 MM형이다[51]. 따라서 현재 주로 나타나고 있는 MM형 vCJD 환자에 이어서 앞으로 몇 십 년에 걸쳐 MV형의 유전자를 지닌 환자의 증가가 나타날 수 있기 때문에 스위스 추리히 대학의 Aguzzi는 vCJD 발생 상황은 최소한 40 여년은 지켜보아야 할 것으로 경고하고 있다. 영국의 국가기관인 해면상뇌증 자문위원회(SEAC)에서도 현재 영국 내에서 무증상의 감염자 수를 4천에서 1만 명으로 추정하고 있으나, VV나 MV유형은 병원성 프리온에 노출되어도 긴 잠복기로 인해 발병 이전에 다른 요인으로 사망하는 경우가 많을 것으로 추정하고 있다.

1996년 이후 전 세계적으로 약 200 여명의 환자가 발생하고 있는 vCJD의 전구증상으로는 감정 불안정이 나타나고 사지 감각 이상과 더불어 언어, 시각, 미각 등의 장애를 나타내다가 결국 운동실조와 인지 기능 마비로 사망에 이른다[52, 53]. 일반적인 sCJD가 노년층에서 주로 발생하는 것과 달리 vCJD는 비교적 짧은 잠복기를 거쳐서 젊은 사람에게도 발병하는 것이 특징이며[54], 다른 유형의 CJD와는 병리조직학적 소견에 차이가 있고 더 나아가 BSE가 집중적으로 발생한 영국과 지리 및 시기적으로 일치하는 역학적 증거가 있기 때문에 vCJD는 BSE와의 깊은 상관관계가 있다[1, 55]. 현재 고령에서 백만 명에 한, 두 사람의 비율로 발병하는 sCJD에 비해서 20-30대의 젊은 사람들이 광우병에 잘 걸리는 이유로서는 이들이 즐겨 먹는 햄버거 등, 식생활 습관이 주요 원인으로 생각되어 왔으나, 최근

표 2. 여러형태의 CJD [46]

질병형태	원인
Sporadic CJD	특발성. 발생원인은 알려져 있지 않다. 흔히 발생하지 않지만 전 세계적으로 고르게 분포되어 발생되기 때문에 이러한 종류를 산발성 CJD라 한다.
Familiar CJD (FCJD) 혹은 Genetic CJD (gCJD)	유전적. 프리온 유전자에서의 돌연변이에 의해 발생한다. (유전자에 의해 질병 발생 여부가 발생되므로 이를 genetic CJD 라고도 한다.)
Iatrogenic CJD (iCJD)	후천적. 의료 사고 등의 의학적 과정에서 전파된다.
Variant CJD (vCJD)	후천적. 1996년에 처음으로 알려졌으며, BSE 소로부터의 병원성 프리온 섭취에 의한 것으로 판단된다. (초기에는 nvCJD라고도 칭함)

표 3. BSE 검사 방법[38, 39]

검사 방법	시료	진단 방법
신속검사법	신선 뇌조직	PrP ^{Sc} 항원 검색
병리조직검사법	포르말린 고정 뇌조직	뇌조직의 특징적인 공포변성 확인
면역조직화학염색법	포르말린 고정 뇌조직	PrP ^{Sc} 항원 검색
Western blot 검사법	신선 뇌조직	PrP ^{Sc} 항원 검색
전자현미경 검사법	신선 뇌조직	Scrapie associated fibrill (SAF) 확인
Bioassay	신선 조직	PrPd의 확인



보고된 바와 같이 프리온의 인체내 증식 조건이 연령에 따라 변화하는 것도 또 하나의 원인으로 제시되고 있다[56].

vCJD의 오염된 혈액을 통한 환자 발생으로 인해 EU 차원에서의 혈액 관리와 그에 대한 실무적인 대응책은 거의 확립되어 가고 있으나 vCJD의 역학적 측면에서 치료과진료에서의 전파 가능성은 현재 연구가 진행 중이다[57, 58].

4. 진단

BSE의 진단은 현재 살아있는 상태에서 확진할 수 있을 정도로 낮은 농도의 PrP^{Sc}를 검출할 혈청학적 진단 방법이 없기 때문에 생검(biopsy)이 불가능하며, 부검(autopsy)을 통한다. 부검 후 얻은 뇌 및 척수 신경 조직에 대한 면역조직화학염색법, 면역블로팅검사를 사용하여 검사하고 뇌 조직에 대한 조직학적 검사를 통해서 확진을 한다. 하지만 병원체의 감염력을 포함한 최종 확진은 bioassay로 하게 되며, 이는 가장 민감한 방법으로서 인간의 프리온 유전자를 넣은 형질 전환 생쥐를 이용하여 발병을 확인함으로써

표 4. 상용화하여 사용되고 있는 소해면상뇌증 신속 진단 키트[16, 38, 39]

품명(회사)	진단방법	허가받은 국가	비고
Prionics-Check Western Test (Prionics AG)	단백효소 처리한 시료를 프리온항체를 이용하여 Western blot 시행	유럽연합 미국	시료: 0.5 g obex 조직 검사한계: 5.0~20 pmol 검사시간: 6~8 시간
Prionics-Check LIA(Prionics AG)	효소면역분석 (Sandwich ELISA)	유럽연합 미국	시료: 0.5 g obex 조직 검사한계: 1.0~5.0 pmol 검사시간: 4 시간
Bio-Rad test (Bio-Rad)	효소면역분석 (Sandwich ELISA)	유럽연합 미국 일본	시료: 0.35 g obex 조직 검사한계: 0.5~2.0 pmol 검사시간: 6 시간
Enfer test (Abbott Labs)	효소면역분석 (Simple ELISA)	유럽연합 미국 일본	검사한계: 1~10 pmol 검사시간: 4 시간
CDI test (Impro Biotechnology)	구조적 차이에 따른 면역 분석	유럽연합 미국 일본	검사한계: 0.5~5.0 pmol 검사시간: 8 시간 Proteinase K 미사용
Herd-check (IDEXX Laboratories)	뇌조직 시료로부터 변형 프리온(PrP ^{Sc}) 분리 후 면역 분석	미국	검사시간: 4~5시간 Proteinase K 미사용

시료 중의 감염력 있는 병원성의 PrP^d를 확인하게 된다.

현재 OIE의 표준진단법으로는 뇌조직을 검사하는 병리 조직검사법, 면역조직화학염색법(ELISA), Western blot 검사법 등을 수행하고 있다(표 3). 하지만 현재까지 BSE나 vCJD를 확인하기 위해 국제적으로 공인된 검사법 자체로는 PrP^{Sc}와 PrP^C를 구분하지 못한다. 따라서 검사하려는 시료를 단백질분해효소로 처리한 후 이러한 처리에도 파괴되지 않고 여전히 남아있는 것을 검출함으로써 PrP^{Sc}를 확인하는 방식이다. 현재 공인검사법은 일반 프리온을 검출하는 검사법으로서 시료를 proteinase K로 사전 처리한 후 시료 중에 남은 저항성의 프리온을 측정함으로써 PrP^{Sc}로 판정하는 방식이다. 신속검사법으로는 현재 15개의 신속 진단키트가 BSE 검사를 위하여 국제적으로 공인되어 사용되고 있다(표 4) [19, 59, 60].

그러나 이러한 항원-항체를 사용한 공인검사법으로는 ELISA 등으로 측정할 수 있는 검출 농도의 한계가 있기 때문에 뇌, 척수 등의 프리온 고농도 시료에만 사용가능하고 현실적으로 질병을 전파시킬 수 있는 혈액과 같은 저농도의 시료에는 적용할 수 없다. 따라서 이를 극복하기 위한 노력은 여러 집단에서 시도되고 있으며 대표적으로는 단백질의 형태를 이용한 PMCA, 항체의 특이성과 PCR의 민감도를 결합한 immuno-real time PCR법 등 다양한 시도가 이루어지고 있다. 다만 민감도를 ELISA의 100배 이상 높은 검사법의 경우 숙련된 실험실이 아니고는 검사치의 불안정한 background나 false positive의 문제가 상존하기에 국제적인 공인 방식으로 확립하는 데에 어려움을 겪고 있다.

한편, 병원성의 PrP^d를 확인하는 방식에 있어서 일반 프리온을 검출하는 현재의 공인검사 방식은 최근 감베티 등이 보고한 효소처리로 파괴되고 유전자의 돌연변이도 없는 PrP^d의 등장으로 한계를 보이고 있다[61]. 지금까지 BSE나 vCJD의 원인인 PrP^{Sc} 혹은 PrP^d를 검출하기 위해 사

용해온 검사법으로는 이런 유형의 프리온을 검출하는 것은 어려우며, 이에 최근 급증하고 있는 단순 치매라고 판단된 사례도 실제로는 이러한 유형일 가능성이 조심스럽게 제시되고 있다[62]. 따라서 보다 신속하고 정확하며 다양한 프리온에 대한 분별이 가능한 여러 진단법의 개발이 시도되고 있다[63].

5. BSE에 대한 위해성인식 및 소통 (Risk perception, risk communication and risk management of TSEs)

어느 나라에서건 BSE의 발생은 단순한 질병 발생이라는 수준을 넘어서 해당 사회에 경제적, 사회적 영향과 혼란을 가져오며, 국내 축산은 물론 대외 수출 조건의 변화 및 정책 변화를 가져온다. 이러한 과정 중에서 건전한 과학은 대중에게 정확한 정보를 제공하는 역할을 해야 한다[64]. 하지만 국제 가이드라인까지 있고 동일한 BSE 발생국임에도 불구하고 캐나다, 미국, EU의 대응책이 서로 다르다는 것은 이 과정 중에 과학만이 유일한 고려 요소가 아니라는 것을 시사하고 있다.

이 점에 대한 캐나다에서의 연구는 소비자의 정부 신뢰 및 해당 사회의 산업 구조가 과학이 어느 정도까지, 어떻게 정책에 반영될 것인지에 막대한 영향을 미치는 것으로 파악되었다. 따라서 이해당사자 간의 공개적인 여론 수렴에 통해 행하게 되는 과학적 검토 후 그에 따른 기준 완화는 반드시 이해 집단 간의 충실한 소통 전략이 선행되어야 한다. 이 과정에서 정부와 식품 업자들이 지닌 위해성 인지(risk perception)와 목축업자나 소비자등과 같은 일반 대중의 위해성 인지는 대등하게 고려되어야 한다. 따라서 정책입안자는 위해성 소통(risk communication)을 대중의 위해성 인식 정도를 고려하여 전략과 대책을 마련해야 한다.

EU 국가 간의 각각의 이해집단 들이 지닌 위해성 인지(risk perception) 및 위해성 소통(risk communication)에 대한 워크샵에서 내린 여러 결론 중에서도 가장 중요한 두 가지 결론으로는 첫째 TSE 통제를 위해서 모든 나라들은 ‘SRM 관리’ 및 ‘강화사료 정책’은 반드시 지켜져야 한다는 것이고, 이에 대한 완화 조치 등은 일반 대중을 포함해 여러 이해 집단 간의 밀접한 소통을 전제로 한 건전한 과학적 사실에 바탕을 두어야 한다는 점이다. 둘째는 전수 검사에 의한 감시체제는 비록 많은 나라들이 BSE에 대한 역학적 모니터링의 개념으로 받아들이지만 BSE 통제를 위해 매우 중요한 것이었다. 전수검사 조건의 변경은 가능하지만 반드시 모든 이해 집단 간의 합의 하에 진행되어야 함을 강조하였다[65].

EU에서는 BSE의 통제와 이에 대한 일반대중의 이해를 위해 위해성 평가와 관리를 별개의 부처에서 수행함으로써 공정하고도 정확한 통제 체제가 가능하도록 되어 있었다. 위해성 평가(risk assessment)는 국내 식약청에 해당하는 EFSA에서 다루며, 위해성 관리(risk management)는 별도의 부처인 DG SANCO (the Directorate General for Health and Consumer Affairs)에서 수행하고 있다. 이는 양 부처에서 균형을 이루게 됨으로써 민감한 사안에 대한 진실의 왜곡이나 위조는 어렵게 되어 사회적으로나 회원국 간에서나 민감한 상황을 야기하게 되는 BSE 발생과 같은 인수공통전염병 관리에 대비한 매우 바람직한 구조라고 볼 수 있다.

우리 사회에서 전염병에 대한 소통 구조는 매우 취약하다. TSE에 대한 많은 오해는 우리 사회의 위해성 평가와 소통 및 관리 기능의 부재에 기인하는 것으로 판단된다[66]. 실험실의 발견을 방역과 검역이라는 현장에 적용될 때의 간극을 고려하지 않고 이 질병을 이야기 하는 것은 매우 위험하며, 실제 생활에 접목되는 정책 입안에서는 더욱 그렇다[67]. EU에서는 소의 연령 추정은 모두 이력추적



제를 통해 결정하는데 도축에 있어서는 이력추적만도 부족하여 귀에 부착된 전자태그의 정보와 일치하는 경우에만 도축이 허용된다. 이렇게 엄격한 관리가 있기 때문에 BSE는 감소하고 있음에도 불구하고 국내 일부에서는 SRM을 수입하는 데에 있어서 치아로 소의 연령을 추정해도 무방하며, 더 나아가 BSE가 조만간 사라질 것이라는 비과학적인 견해마저 제시되고 있다.

미국만해도 불임부부를 위한 북유럽으로부터의 정자 수입을 금지시켰다. 정자를 통한 vCJD의 전파 사례는 단 한 건도 보고되지 않았음에도 불구하고 프리온 질병이 유행하는 유럽으로부터 자국민을 보호한다는 이유로 실시했고, 학계에서도 vCJD의 미국 자체 발생 가능성에 대하여 끊임 없는 주의가 필요함이 제시되고 있다[68]. 이러한 사례는 미국 쇠고기 수입에 있어서 무의미한 확률 논쟁이 있었던 것을 볼 때 정부가 일반 대중의 입장에서 어떻게 노력하며 더 나아가 소통해야 하는지를 말해준다.

또한 우리나라 사육 및 도축 체제가 EU나 미국에 비해서도 훨씬 미비하기 때문에 수입에 있어서 수출국에 대하여 엄격한 것을 요구할 수 없다는 관점도 있다. 하지만 그런 주장은 예방의학적 관점에서 매우 위험한 생각이다. 국내의 취약 상황이라는 것은 외부로부터 작은 위험성이 들어올 때 크게 확산될 수 있는 환경을 의미하기 때문이다. BSE 확산 방지를 위한 EU의 GBR 위해성 평가 분석에서도 BSE 관리에 취약한 환경일수록 더욱 더 엄격한 조건을 제시하여 외부로부터의 작은 위험성의 유입도 방지하도록 권고하고 있다.

6. 결론

인류에 있어서 신종인수공통전염병으로서 등장하는 모든 질병은 단순한 질병을 넘어 사회문화적 측면을 동시에 고려하지 않으면 안된다. 그런 면에서 BSE는 거의 유사한

시기에 인류계 내로 들어온 AIDS와 더불어 전형적인 신종 전염병의 사례이며, 과학적인 결론을 내리기에 아직 충분한 시간이 경과하지 않은 진행형인 질병이다. 그러나 매년마다 새로운 사실이 밝혀지고 있고 아직 밝혀져야 할 것이 많은 신종인수공통전염병이기는 하지만 현재 과학 수준으로 충분히 통제 가능한 질병이며 앞으로도 계속 감소할 것이 분명하다. 하지만 BSE가 통제 가능하고 발생이 감소하기 이해서는 반드시 전제조건이 필요하다. 그것은 철저한 사전주의 원칙의 적용이며, 기존 병원체와는 전혀 다른 개념의 질병이기 때문에 현 시점에서 가장 유효한 대책은 예방이다.

현재 BSE에 대한 엄격한 사전주의의 적용에 의한 발병 감소와 더불어 신자유주의 시대에 부응하기 위해 OIE 기준은 점차 완화될 것으로 예상되지만, 이 질병의 통제에는 무엇보다 SRM 관리가 중요하다. EU의 SRM 연령 규정에서 6개월 상향 조절하는 데에 5년이 걸린 사례도 있다. 국내에서 SRM에 있어서 혼란스러워 하는 것에는 OIE와 EU 간의 SRM 기준이 다르다는 점이다. OIE 기준은 국가 간의 무역 중에 동물 질병의 확산을 방지하기 위해서 만든 '통상 조건'으로서 회원국들에 대한 '권고기준'이다. 그리고 이 조건을 참조로 하여 무역국 간의 산업구조, 방역 상태, 식생활 문화 등을 고려해서 방역에 충분한 통상 기준을 책정할 것을 명시하고 있다. 다시 말하면 OIE기준은 회원국들에게 질병 확산 방지에 요구되는 '필요조건'이다. 반면 회원국이 반드시 지켜야 할 준수사항으로서의 EU SRM 기준은 서로 다른 문화와 산업구조를 지닌 EU 회원국들의 다양한 상황을 고려한 후, 회원국의 다양한 상황에도 적용될 수 있도록 방역에 충분한 내용으로 만들어진 기준이기 때문에 '충분조건'인 과학적 기준이다[69].

프리온 질병에 대비하여 국내에도 안전한 먹거리를 위해서 능동적인 전수검사와 이력추적제와 같은 제도가 하루 빨리 확립될 필요가 있다. 물론 국내의 BSE 자체 발생

가능성은 매우 낮다. 그 이유로는 우선 특정 질병이 유행하거나 발병하기 위해서는 만족시켜야 할 사전 조건이 있다는 점에서, 첫째 과거로부터 한국에서 양 산업의 발달이 미약하다. 영국 국회보고서에서 언급되었듯이[24] 영국에서의 BSE 발생 주요 원인 중의 하나가 양의 내장을 소에게 먹인 것이다. 그러나 한국에서는 과거로부터 양 산업의 전무하다시피 했기에 BSE 유행의 발단 및 주요 원인의 사유가 국내에는 거의 갖추어지지 않았다고 볼 수 있다.

두번째 이유로는 과거로부터 소 내장을 사람이 소비해 왔다는 점이다. 전염병이 확산되기 위해서는 집단 내에서 일정 수준 이상의 감염개체가 있어야 하며, 이 점을 (tipping point) 넘어서야 유행 상태가 된다[70, 71]. 프리온 질병도 중간 장벽이 있기 때문에 동종 간의 전염에서 증폭, 확산이 쉽다. 그런데 우리 문화에서는 소의 내장을 소에게 먹이기보다는 대부분 사람이 소비해 왔기 때문에 질병 유행의 역학에서 중요한 동종간의 증폭 단계가 차단되었다는 것을 의미한다. 그런 의미에서 국내 한우에서의 광우병 자체 발생 가능성은 거의 없으며, 장차 국내에서 광우병이 발생한다면 그 원인으로는 외부로부터의 유입일 것으로 간주할 수 있다.

참고문헌

1. Prusiner, S.B., *Prion biology and diseases*. 2nd ed. ed. 2004, Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press ; [Oxford : Lavis Marketing, distributor]. xiii, 1050 p.
2. Jones, K.E., et al., *Global trends in emerging infectious diseases*. Nature, 2008. **451**(7181): p. 990-3.
3. Stark, K.D., et al., *Concepts for risk-based surveillance in the field of veterinary medicine and veterinary public health: review of current approaches*. BMC Health Serv Res, 2006. **6**: p. 20.
4. Prusiner, S.B., *Molecular biology of prion diseases*. Science, 1991. **252**(5012): p. 1515-22.
5. Legname, G., et al., *Synthetic mammalian prions*. Science, 2004. **305**(5684): p. 673-6.
6. de Pedro-Cuesta, J., et al., *Human transmissible spongiform encephalopathies in eleven countries: diagnostic pattern across time, 1993-2002*. BMC Public Health, 2006. **6**: p. 278.
7. Prusiner, S.B. and S.J. DeArmond, *Prion diseases and neurodegeneration*. Annu Rev Neurosci, 1994. **17**: p. 311-39.
8. Steele, A.D., S. Lindquist, and A. Aguzzi, *The prion protein knockout mouse: a phenotype under challenge*. Prion, 2007. **1**(2): p. 83-93.
9. Pezza, J.A. and T.R. Serio, *Prion propagation: the role of protein dynamics*. Prion, 2007. **1**(1): p. 36-43.
10. Kovacs, G.G. and H. Budka, *Molecular pathology of human prion diseases*. Int J Mol Sci, 2009. **10**(3): p. 976-99.
11. Abid, K. and C. Soto, *The intriguing prion disorders*. Cell Mol Life Sci, 2006. **63**(19-20): p. 2342-51.
12. Prusiner, S.B., Prions. Sci Am, 1984. 251(4): p. 50-9.
13. Prusiner, S.B., *Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie*. Science, 1982. **216**(4542): p. 136-44.
14. Moore, R.A., L.M. Taubner, and S.A. Priola, *Prion protein misfolding and disease*. Curr Opin Struct Biol, 2009. **19**(1): p. 14-22.
15. Liemann, S. and R. Glockshuber, *Transmissible spongiform encephalopathies*. Biochem Biophys Res Commun, 1998. **250**(2): p. 187-93.
16. Bremer, J., et al., *Repetitive immunization enhances the susceptibility of mice to peripherally administered prions*. PLoS One, 2009. **4**(9): p. e7160.
17. Lloyd, S.E., et al., *HECTD2 is associated with susceptibility to mouse and human prion disease*. PLoS Genet, 2009. **5**(2): p. e1000383.



18. Ryou, C., *Prions and prion diseases: fundamentals and mechanistic details*. J Microbiol Biotechnol, 2007. **17**(7): p. 1059-70.
19. Novakofski, J., et al., *Prion biology relevant to bovine spongiform encephalopathy*. J Anim Sci, 2005. **83**(6): p. 1455-76.
20. Prusiner, S.B., *Detecting mad cow disease*. Sci Am, 2004. **291**(1): p. 86-93.
21. Bruederle, C.E., et al., *Prion infected meat-and-bone meal is still infectious after biodiesel production*. PLoS One, 2008. **3**(8): p. e2969.
22. Sutton, J.M., et al., *Methods to minimize the risks of Creutzfeldt-Jakob disease transmission by surgical procedures: where to set the standard?* Clin Infect Dis, 2006. **43**(6): p. 757-64.
23. Wells, G.A., et al., *Bovine spongiform encephalopathy: the effect of oral exposure dose on attack rate and incubation period in cattle*. J Gen Virol, 2007. **88**(Pt 4): p. 1363-73.
24. *The BSE Inquiry*. UK Stationery Office, 2001. **UK**.
25. Aguzzi, A., *Unraveling prion strains with cell biology and organic chemistry*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(1): p. 11-2.
26. Beringue, V., J.L. Vilotte, and H. Laude, *Prion agent diversity and species barrier*. Vet Res, 2008. **39**(4): p. 47.
27. van Keulen, L.J., A. Bossers, and F. van Zijderveld, *TSE pathogenesis in cattle and sheep*. Vet Res, 2008. **39**(4): p. 24.
28. TAFS, *TAFS Position Paper on Specified Risk Materials*. 2009. **Swiss**.
29. Wilesmith, J.W., J.B. Ryan, and M.J. Atkinson, *Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies on the origin*. Vet Rec, 1991. **128**(9): p. 199-203.
30. Vaccari, G., et al., *State-of-the-art review of goat TSE in the European Union, with special emphasis on PRNP genetics and epidemiology*. Vet Res, 2009. **40**(5): p. 48.
31. Prusiner, S.B., *Prions*. Proc Natl Acad Sci USA, 1998. **95**(23): p. 13363-83.
32. Miller, M.W. and E.S. Williams, *Prion disease: horizontal prion transmission in mule deer*. Nature, 2003. **425**(6953): p. 35-6.
33. *Public health issues related to animal and human spongiform encephalopathies: memorandum from a WHO meeting*. Bull World Health Organ, 1992. **70**(2): p. 183-90.
34. Hope, J., et al., *Fibrils from brains of cows with new cattle disease contain scrapie-associated protein*. Nature, 1988. **336**(6197): p. 390-2.
35. Horiuchi, M. and S. Nakamitsu, [*Prion diseases in animals--bovine spongiform encephalopathy*]. Nippon Rinsho, 2007. **65**(8): p. 1513-20.
36. Wilesmith, J.W., *Preliminary epidemiological analyses of the first 16 cases of BSE born after July 31, 1996, in Great Britain*. Vet Rec, 2002. **151**(15): p. 451-2.
37. Sapkota, A.R., et al., *What do we feed to food-production animals? A review of animal feed ingredients and their potential impacts on human health*. Environ Health Perspect, 2007. **115**(5): p. 663-70.
38. Safar, J.G., et al., *Transmission and detection of prions in feces*. J Infect Dis, 2008. **198**(1): p. 81-9.
39. Kruger, D., et al., *Faecal shedding, alimentary clearance and intestinal spread of prions in hamsters fed with scrapie*. Vet Res, 2009. **40**(1): p. 4.
40. Davies, P. and D.R. Brown, *Manganese enhances prion protein survival in model soils and increases prion infectivity to cells*. PLoS One, 2009. **4**(10): p. e7518.
41. Saunders, S.E., S.L. Bartelt-Hunt, and J.C. Bartz, *Prions in the environment: occurrence, fate and mitigation*. Prion, 2008. **2**(4): p. 162-9.



42. Benestad, S.L., et al., *Atypical/Nor98 scrapie: properties of the agent, genetics, and epidemiology*. *Vet Res*, 2008, **39**(4): p. 19.
43. Lombardi, G., et al., *Intraspecies transmission of BASE induces clinical dullness and amyotrophic changes*. *PLoS Pathog*, 2008, **4**(5): p. e1000075.
44. Capobianco, R., et al., *Conversion of the BASE prion strain into the BSE strain: the origin of BSE?* *PLoS Pathog*, 2007, **3**(3): p. e31.
45. Comoy, E.E., et al., *Atypical BSE (BASE) transmitted from asymptomatic aging cattle to a primate*. *PLoS One*, 2008, **3**(8): p. e3017.
46. Hölimann, B., D. Riesner, and H.A. Kretschmar, *Prions in humans and animals*. 2007, Berlin ; New York: Walter de Gruyter. xxvii, 714 p.
47. Zeidler, M., et al., *Codon 129 genotype and new variant CJD*. *Lancet*, 1997, **350**(9078): p. 668.
48. Bishop, M.T., et al., *PRNP variation in UK sporadic and variant Creutzfeldt Jakob disease highlights genetic risk factors and a novel non-synonymous polymorphism*. *BMC Med Genet*, 2009, **10**: p. 146.
49. Collinge, J., et al., *A clinical study of kuru patients with long incubation periods at the end of the epidemic in Papua New Guinea*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2008, **363**(1510): p. 3725-39.
50. Ponte, M.L., *Insights into the management of emerging infections: regulating variant Creutzfeldt-Jakob disease transfusion risk in the UK and the US*. *PLoS Med*, 2006, **3**(10): p. e342.
51. Bishop, M.T., et al., *Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD*. *Lancet Neurol*, 2006, **5**(5): p. 393-8.
52. Zeidler, M., et al., *New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features*. *Lancet*, 1997, **350**(9082): p. 908-10.
53. Zeidler, M., et al., *New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests*. *Lancet*, 1997, **350**(9082): p. 903-7.
54. Will, R.G., et al., *A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK*. *Lancet*, 1996, **347**(9006): p. 921-5.
55. Smith, P.G., *The epidemics of bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: current status and future prospects*. *Bull World Health Organ*, 2003, **81**(2): p. 123-30.
56. Lefrere, J.J. and P. Hewitt, *From mad cows to sensible blood transfusion: the risk of prion transmission by labile blood components in the United Kingdom and in France*. *Transfusion*, 2009, **49**(4): p. 797-812.
57. Bourvis, N., et al., *Risk assessment of transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in endodontic practice in absence of adequate prion inactivation*. *PLoS One*, 2007, **2**(12): p. e1330.
58. Bonetti, D., et al., *Can't do it, won't do it! Developing a theoretically framed intervention to encourage better decontamination practice in Scottish dental practices*. *Implement Sci*, 2009, **4**: p. 31.
59. Gavier-Widen, D., et al., *Diagnosis of transmissible spongiform encephalopathies in animals: a review*. *J Vet Diagn Invest*, 2005, **17**(6): p. 509-27.
60. Soto, C., *Diagnosing prion diseases: needs, challenges and hopes*. *Nat Rev Microbiol*, 2004, **2**(10): p. 809-19.
61. Gambetti, P., et al., *A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease*. *Ann Neurol*, 2008, **63**(6): p. 697-708.
62. Zou, W.Q. and P. Gambetti, *Prion: the chameleon protein*. *Cell Mol Life Sci*, 2007, **64**(24): p. 3266-70.
63. Falsig, J., et al., *A versatile prion replication assay in organotypic brain slices*. *Nat Neurosci*, 2008, **11**(1): p. 109-17.



64. Wilson, K., et al., *The reporting of theoretical health risks by the media: Canadian newspaper reporting of potential blood transmission of Creutzfeldt-Jakob disease*. BMC Public Health, 2004, **4**: p. 1.
65. Kerstin Dressel, A.P., Giuseppe Ru, Wim Van Wassenhove, *TSE Roadmap - A comparative study of the risk perceptions and risk communications of stakeholders within European countries*, the NeuroPrion project, 23rd, Nov, 2009. **Brussels, EC**.
66. Chou, W.Y., et al., *Social media use in the United States: implications for health communication*, J Med Internet Res, 2009, **11**(4): p. e48.
67. Hanney, S.R., et al., *The utilisation of health research in policy-making: concepts, examples and methods of assessment*, Health Res Policy Syst, 2003, **1**(1): p. 2.
68. Holman, R.C., et al., *Human prion diseases in the United States*. PLoS One, 2010, **5**(1): p. e8521.
69. 필자가 국제프리온2009 학회에 발표차 참석했을 때, 한림대 김용선 교수와 동경대학의 Onodera교수가 같이 있는 자리에서 EFSA, Biological Hazards Unit (BIOHAZ)의 Senior Scientific Officer인 Dr. Goossens에게 'OIE와 EU의 SRM 기준이 왜 다르냐'고 직접 물었고, Dr. Goossens는 'EU의 기준은 과학적인 것이고, OIE는 국제 간의 여러 상황을 고려해서 만든 것'이라고 간략하게 설명했다.
70. Marsh, D.R., et al., *Community case management of pneumonia: at a tipping point?* Bull World Health Organ, 2008, **86**(5): p. 381-9.
71. Khumalo-Sakutukwa, G., et al., *Project Accept (HPTN 043): a community-based intervention to reduce HIV incidence in populations at risk for HIV in sub-Saharan Africa and Thailand*, J Acquir Immune Defic Syndr, 2008, **49**(4): p. 422-31.