



코로나바이러스(coronavirus)의 이해

약학정보원 학술정보센터

개요

코로나바이러스(coronavirus, CoV)는 동물이나 사람을 감염시킴으로써 주로 호흡기 혹은 위장관 질환을 유발하는 것으로 알려져 있다. 코로나바이러스 감염은 일반적으로 사람에서 풍토병성(endemic) 감염 형태로 지역사회에서 경미한 증상을 유발하는 병원균으로 여겨졌다.

그러나 일부 코로나바이러스(예. SARS-CoV, MERS-CoV)의 경우, 동물-사람 중간 감염을 일으키면서 인간에서 존재하지 않았던 신종 병원균의 출현을 야기할 수 있다. SARS-CoV, MERS-CoV 감염증은 심각한 증상과 병원성을 나타내며 유행병성(epidemic)으로 큰 사회적 이슈를 일으킨 바 있다. 본 고에서는 최근 2019년 12월에 발생한 새로운 코로나바이러스 감염증의 유행과 관련하여, 과거 MERS, SARS 코로나바이러스 유행 사례와 더불어 코로나바이러스의 구조, 생활사, 역학 등에 대해 소개하고자 한다. 새로운 코로나바이러스 출현에 대한 그간 인류의 경험을 기반으로 하여, 향후 닥칠 수 있는 동물 유래 혹은 신종, 변종 코로나바이러스의 세계적 유행에 대비하는 다방면의 노력이 요구되고 있다.

키워드

코로나바이러스, Coronavirus, CoV, MERS, SARS, 역학, 병원체, 전파, 치료

구조

코로나바이러스는 외피를 가지며, 유전체로서 약 30 kb 길이의 단일 가닥 RNA를 가진다. 바이러스 유전체인 RNA 자체가 전사체로 작용하는 양성 가닥(positive-strand) RNA 유전자에 해당한다. 유전자는 뉴클레오캡시드(nucleocapsid, N) 단백질, 매트릭스(matrix, M) 단백질, 작은 외피(small envelope, E) 단백질, 표면 돌기(spike, S) 당단백질 등의 구조 단백질을 암호화한다. 인간코로나바이러스(HCoV) 중 일부에서는 hemagglutinin-esterase (HE) 단백질을 생성하며, 바이러스 입자의 세포 표면의 부착 및 유리 과정에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

뉴클레오캡시드는 바이러스 RNA와 결합된 뉴클레오캡시드(N) 단백질로 구성되며, N 단백질은 바이러스 RNA 유전체에 결합하여 바이러스 입자 조립, 외피 형성, RNA 합성 과정에서 유전체를 안정화하고 포장하는데 중요한 역할을 수행한다. 외피에는 꽃잎 모양의 표면 돌기를 가지며, 표면 돌기 당단백질(spike glycoprotein)은 숙주 세포 수용체와 결합 시 필수적으로 작용하며, 감염시키는 숙주의 범위를 결정하는 요소로 알려져 있다. 표면 돌기 단백질을 구성하는 골프체 모양의 돌기는 왕관과 같은 코로나 모양(crown-like

corona)을 형성하기 때문에, 태양광환(colona) 혹은 왕관(crown) 모양을 따서 ‘코로나바이러스’로 명명되었다. 표면 돌기 단백질, 막 당단백질, 외피 단백질(envelope protein)을 함유하는 지질 이중층이 나선형의 뉴클레오캡시드를 싸고 있다(그림 1).

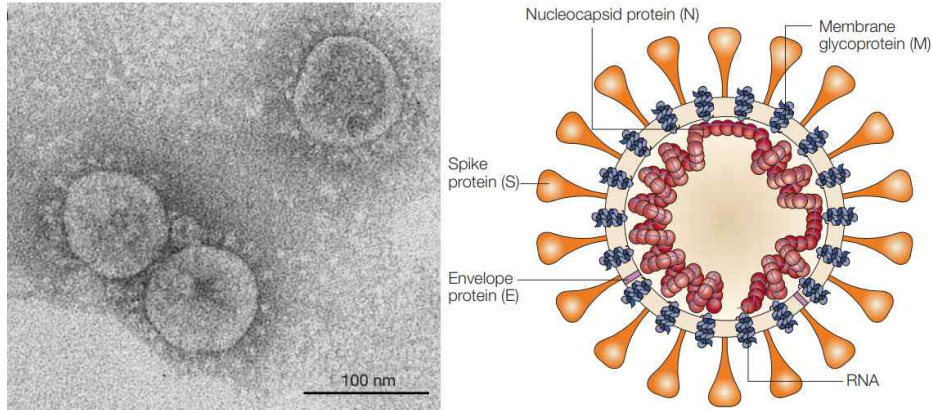


그림 1. SARS 코로나바이러스의 형태(Vero cell에서 배양한 전자현미경 사진 및 모식도)
(자료: Nature Reviews Microbiology volume 2003,1,209-218)

코로나바이러스 생활사

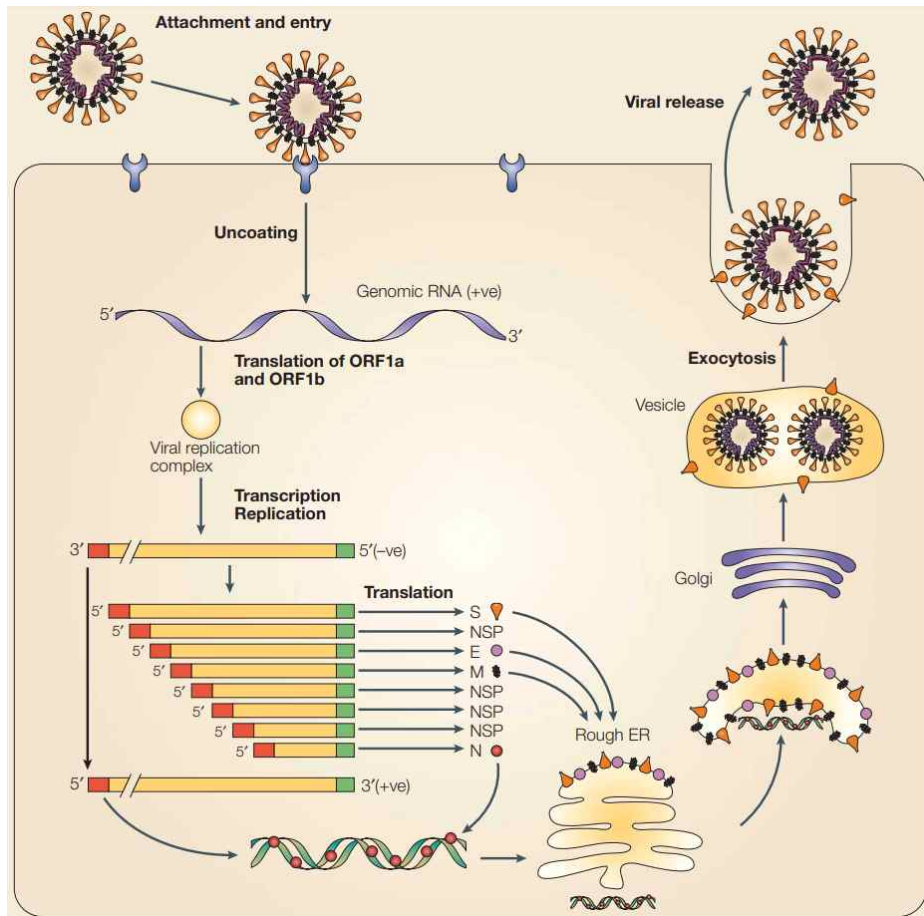


그림 2. 코로나바이러스의 생활사(자료: Nature Reviews Microbiology volume 2003,1,209-218)

코로나바이러스는 표면 돌기(S) 단백질의 S1 도메인을 통해 숙주세포의 수용체와 상호작용하며, S2 도메인을 통해 막이 융합하면서 바이러스가 세포 내로 침투한다. 이후, 탈피(uncoating)가 일어나서 바이러스 RNA 유전체의 복제가 일어나는 장소인 세포질로 방출된다. 유전체의 번역 과정에 필요한 요소는 숙주의 것을 사용하여 바이러스 복제에 필요한 단백질을 합성한다. 바이러스 복제 복합체(viral replication complex)가 형성되면 바이러스 복제 복합체는 전장 서열의 음성 가닥(negative strand) RNA를 합성한다. 합성된 음성 가닥은 양성 가닥 mRNA를 합성하기 위한 주형으로 작용한다. 세포질에서 뉴클레오텐사이드(N) 단백질과 유전체 RNA가 합체되어 나선형의 뉴클레오텐사이드를 형성한다. 이 핵심 구조는 ER과 Golgi를 거치면서 막(M), 외피(E), 표면돌기(S) 단백질 등과 합체한 후, 출아(budding)를 위해 세포내에서 이동한다. 바이러스입자(virion)를 함유하는 소포(vesicle)가 세포막에 융합하여 엑소시토시스(exocytosis)를 통해 숙주 세포로부터 유리된다. 코로나바이러스는 여타 RNA 바이러스와 마찬가지로, 증식 과정에서 돌연변이 및 빈번한 유전자 재조합 현상이 일어나며, 특히 결손 돌연변이가 주로 발생하는 것으로 알려져 있다.

분류

코로나바이러스과(Coronaviridae)에 속하는 코로나바이러스는 동물과 조류를 감염시키고 다양한 병인 기전을 통해 여러 질병을 유발하는 바이러스군이다. 동물 및 사람의 코로나바이러스(CoV)는 서열분석 및 항원성 연구에 따라 초기에는 세 군으로 나뉘다가, 현재는 4개의 속인 알파코로나바이러스, 베타코로나바이러스(SARS-CoV, MERS-CoV 포함), 감마코로나바이러스, 델타코로나바이러스로 분류되며, 이 중 알파 및 베타코로나바이러스군에 사람을 감염시키는 사람코로나바이러스(HCoV)들이 속해 있다.

역학

주로 호흡기 감염을 유발하는 사람코로나바이러스는 1960년대에 최초로 발견되었으며, 여기에는 4종의 코로나바이러스(HCoV 229E, OC43, NL63, HKU1)가 대표적으로, SARS-CoV, MERS-CoV와 구별되도록 이를 지역사회 감염 호흡기 사람코로나바이러스(community-acquired respiratory HCoV, CAR HCoV)라고 한다. 지역사회 감염 호흡기 사람코로나바이러스(CAR CoV) 감염은 전 세계 어디에서나 발생하고 있으며, 온도 및 기후 측면에서 종종 여름, 가을보다 겨울, 봄에 빈번하게 발생한다. 영아에서는 HCoV-229E 혹은 HCoV-HKU1 감염이 HCoV-NL63, HCoV-OC43 감염보다 더 흔하게 관련되는 것으로 알려져 있다.

모든 사람코로나바이러스는 일차적으로 호흡기 감염균으로, 감기나 독감 시즌 동안 자주 등장하나 실제로 이에 대한 검사는 거의 이루어지지 않고 있다. 이들은 전 세계적으로 풍토병성(endemic, 사람에서 존재하나 사망률이 낮고 임상적으로 드문 질환)이며 성인의 상기도 감염의 10-30%의 원인이 된다. 그러나 베타코로나바이러스 중 SARS-CoV, MERS-CoV와 같은 위험성이 높은 바이러스가 출현하였다. 최근 중국에서 출현한 신종코로나바이러스는 2019-nCoV로 명명되었으며, 베타코로나바이러스에 속하는 것으로 보고 있다.

코로나바이러스 감염은 다양한 동물 종에서도 발견되며 생태학적으로 많은 숙주가 존재한다. 래트, 마우스, 닭, 칠면조, 여러 조류, 소, 야생반추동물, 벨루가 고래, 개, 고양이, 토끼, 돼지 등 많은 동물을 감염시켜 호흡기, 위장관, 중추신경계, 간, 생식관 등의 기관에 영향을 주며 주로 위장질환을 일으킨다. 집 주변에 존재하는 포유동물들이 코로나바이러스의 중간숙주 역할을 할 수 있다.

SARS-CoV

그간 HCoV는 사람에서 경증의 임상 양상을 보이기 때문에 거의 관심을 받지 않았다가, 2002년 중국 광둥 지역에서 발생한 심각한 중증 비전형 폐렴 사례가 전세계적으로 확산되면서 관심을 받게 되었다. 이 질환은 베타-HCoV에 속하는 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus, SARS-CoV)로 명명되었으며 새로운 병원균으로 동정되었다. 초기 사례에서 사람과 동물 간 접촉이 공통적으로 존재하여, 바이러스의 동물-사람 전파가 의심되었다. 처음에는 동물 숙주로 사향고양이(palm civet), 너구리(raccon dog)가 추정되었으나, 바이러스 서열 데이터가 축적됨에 따라 자연 숙주인 박쥐로부터 바이러스가 유래하여 중간 숙주(예. 사향고양이, 너구리)를 통해 사람에게 전파된 것으로 제시되었다.

SARS의 공통 증상으로는 열, 기침, 호흡곤란, 경우에 따라 물 설사가 나타났다. 감염된 사람 중 20-30%에서 기계 호흡을 필요로 했으며 10%는 사망하였고 특히 노령이나 동반질환 환자에서 치사율이 더 높았다. 많은 의료기관에서 인간대인간 전염은 발생했다. SARS-CoV의 표면돌기 당단백질(S)에 대한 대표적인 사람 수용체는 human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2)로 이는 상기도보다 주로 하기도에 분포한다. 이러한 수용체의 분포로 인해, 감염 시 상기도 증상이 드물게 나타나는 것으로 알려졌다. 또한, 환자가 이미 질병 진행 상 최대 바이러스 발산(peak virus shedding)이 일어나는 후기 시점에, 급성호흡부전 치료를 위한 삽관 등 처치 과정 중에 에어로졸이 발생하면서 의료기관 내 전파에 영향을 준 것으로 보고 있다.

SARS에서 나타난 중요한 전파 사건 중 하나로, 홍콩의 메트로폴 호텔(Metropole Hotel) 9층에 투숙했던 감염자가 다른 환자들에 감염이 전파된 사례가 있다. 이로 인해 SARS를 홍콩, 베트남, 싱가포르, 캐나다 토론토 등에 국제적으로 유행시키는 발단이 되었다.

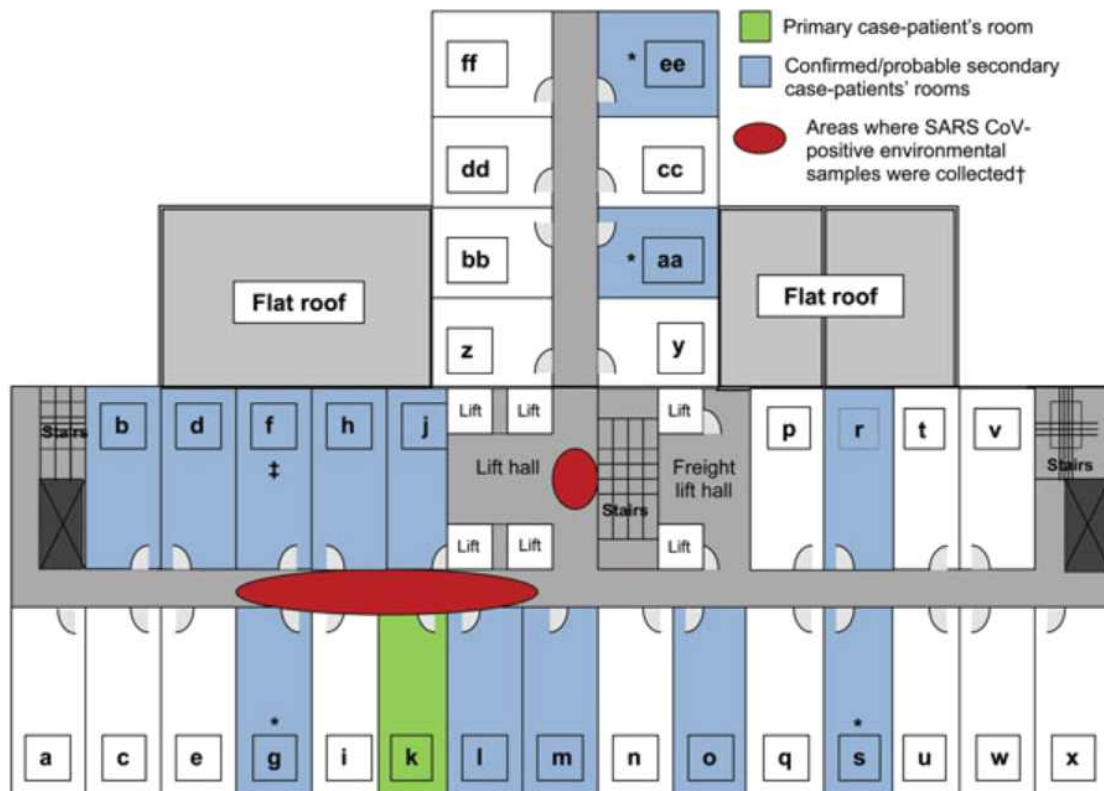


그림 3. 사스 슈퍼 전파가 발생한 메트로폴 호텔(Metropole Hotel) 9층 모식도
(자료: Emerging Infectious Disease 2013,19(6),864-869)

또 다른 사건은 홍콩 아모이 가든 아파트(Amoy Gardens housing complex)에서 300명 이상의 대규모 집단 감염이 발생한 사례로, 특정 거주시설에서 대규모로 발생한 전례 없는 사건이었으며 SARS-CoV가 공기를 통해 전파될 수 있다는 가능성을 시사해 주는 사건이었다. 이 아파트에 거주하는 슈퍼전파자(super spreader)에서 배출된 고농도의 바이러스 에어로졸이 빌딩의 화장실 배관을 통해 다른 층으로 확산되면서, 바이러스의 공기 전파가 발생한 것으로 추정되고 있다.

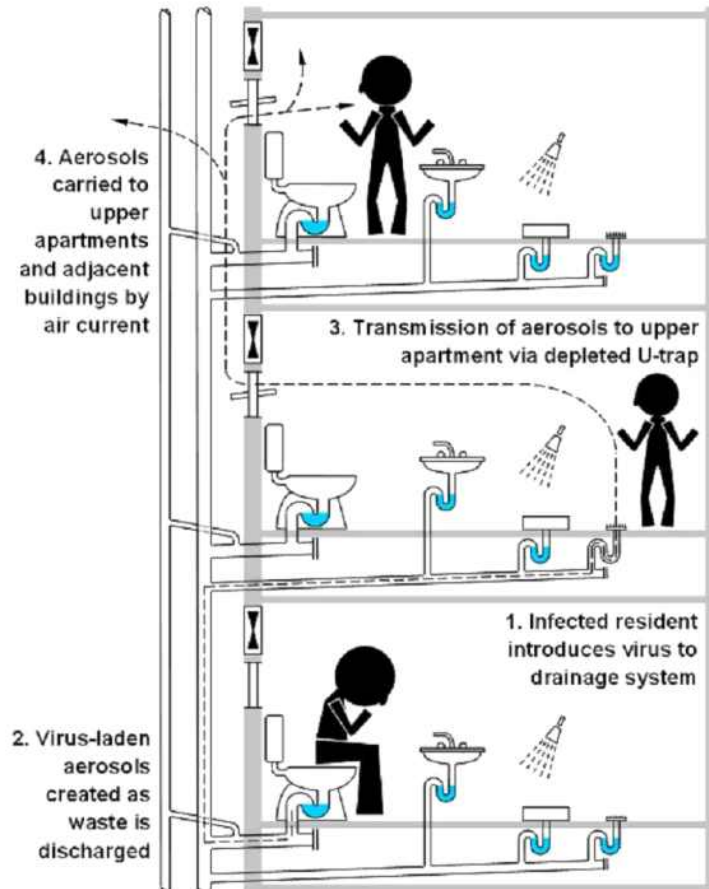


그림 4. 아모이 가든 아파트에서 위생 배관 시스템을 통한 SARS 감염 전파
(자료: PLoS One 2017,12(2),e0171556)

SARS 유행 이후 거의 20년이 지났지만 자가 회복(self-limited) 경과, 동물-인간 전파 기전, 슈퍼전파자, 환경적 인자 등 SARS-CoV의 전파와 관련된 구체적 기전은 아직 명확히 이해되지 않고 있는 실정이다. 궁극적으로 SARS 유행은 2003년 7월 말 사스 추정 환자가 더 이상 발생하지 않으면서 종식되었지만 8,096명이 넘는 환자가 감염되고 744여명의 사망자가 발생하였다. 치사율은 약 10%에 해당하였다. SARS-CoV는 동물 코로나바이러스가 중간 방어 장벽을 뛰어 넘어 대유행의 위험성을 나타낼 수 있음을 보여주는 사례가 되었다.

MERS-CoV

이후 2012년 급성 호흡기 질환으로 인한 호흡 부전으로 사망한 사우디아라비아 남성의 객담 검체 배양에서 병원성이 높은 베타코로나바이러스인 중동호흡기증후군 코로나바이러스(middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)가 동정되며, 다시 한 번 코로나바이러스의 위험성을 경각시켰다. MERS-CoV의 자

연 숙주는 박쥐로 여겨지고 있으나, 중간 숙주인 단봉낙타(dromedary camel)로 통해 사람으로의 전파된 것으로 추정되고 있다. 단봉낙타에서 MERS-CoV 또는 MERS-CoV 유사 유전자는 사람의 MERS-CoV 유전체와 매우 유사한 것으로 밝혀졌다. 단봉낙타가 MERS-CoV에 감염되는 경우에는 경미한 호흡기 증상만 나타났으나, 이 때에도 낙타의 상기도에서 MERS-CoV의 복제가 진행 중인 것으로 나타났다. 현재로는 단봉낙타에 광범위하게 존재하는 MERS-CoV가 사람을 전염시킬 수 있도록 특정 유전형이 진화하면서 인간으로 전염된 것으로 추정하고 있다. 단봉낙타는 주로 아프리카에서 아라비아 반도로 수출되므로, 아프리카에 원래 존재하는 동물이 MERS-CoV를 낙타에 전파할 가능성이 있고, 과학자들은 베타코로나바이러스 계통도와 수용체 사용에 근거하여 박쥐에서 유래한 것으로 보고 있다.

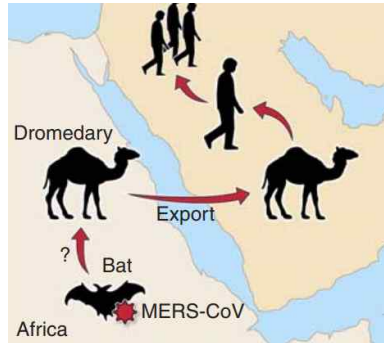


그림 5. 동물에서 사람으로의 MERS-CoV의 전파 가설(자료: Expert Review of Vaccines 2015,14,7,949-962)

전 세계에 급속도로 전파되었다가 상대적으로 단기간에 제거된 SARS-CoV와 달리, MERS-CoV는 특징적으로 동물-사람 전파가 특발성으로 발생했다. MERS-CoV는 지역사회 전파보다는 폭발적인 원내 전파를 일으켰으며, 일부에서는 한 명의 슈퍼전파자가 감염 전파에 큰 역할을 하기도 하였다. WHO에 따르면 MERS-CoV는 주로 사우디아라비아에서 전파가 발생하였으며 2,494명 감염과 858명의 사망을 야기시켰다.

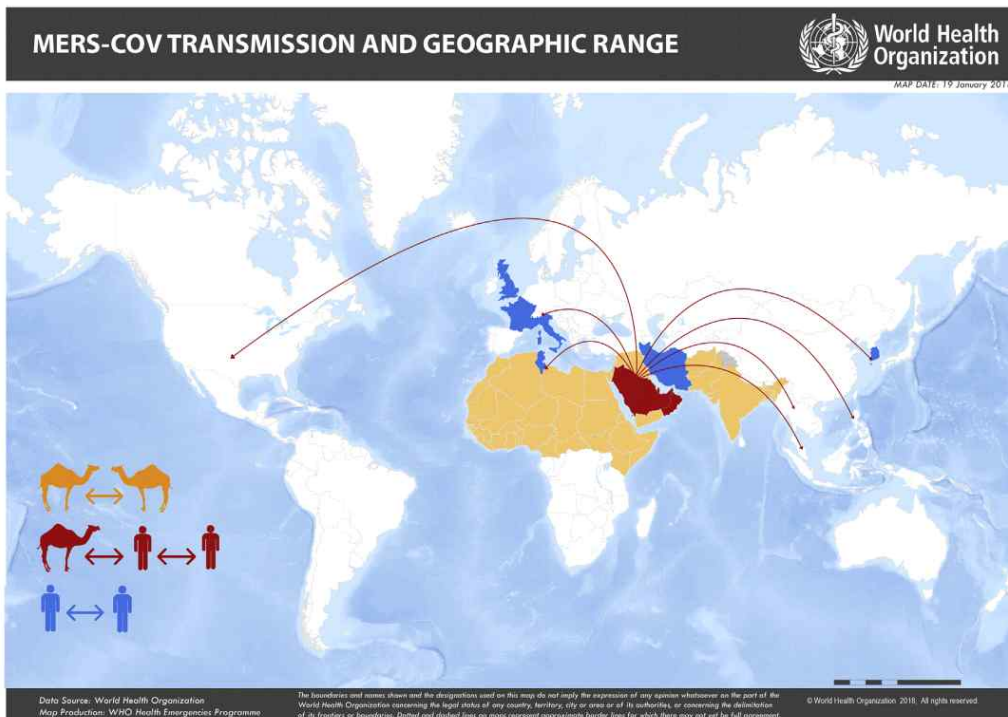


그림 6. MERS-CoV의 세계 전파(자료: Anriviral Research 2018,159,35-44, WHO)

MERS와 SARS는 심각한 비전형 폐렴과 같은 많은 임상적 양상에서 유사성을 띠나, 핵심적인 차이가 존재한다. MERS 환자에서는 위장관 증상이 주로 발생하면서 종종 급성신부전이 나타나는 경우가 있었는데, 이는 MERS-CoV 표면 돌기 당단백질(S)이 하기도 및 위장관, 신장에 존재하는 숙주의 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4, CD26이라고도 불림)와 결합하기 때문이다. MERS는 환자의 50-89%에서 기계 환기를 필요로 했으며, 치사율은 약 37%로 나타났다.

2019-nCoV

2019년 12월 31일 중국 후베이성 보건위원회(Health Commission)에서는 우한시에서 발생한 설명할 수 없는 폐렴 집단발병에 대해 최초로 발표하였다. 처음에는 환자 수를 27명으로 발표하였으나 2020년 1월 11일 41명으로 수정하면서, 7명이 중증 상태이고 1명은 사망했음을 발표하였다. 신종코로나바이러스 감염자에는 다양한 살아있는 동물을 판매하는 수산 도매 시장에 노출된 사람들이 대부분 포함되어 있었다. 이에 따라 새로운 동물-사람 전파를 일으키는 병원성 바이러스의 출현이 의심되었으며, 2019-nCoV로 명명된 신종코로나바이러스의 유전체 정보가 2020년 1월 공개되었다. 바이러스가 최초 박쥐에서 유래하여, 수산물 시장에서 판매된 야생 동물을 중간숙주로 하여 사람에게 전파된 것으로 추정하고 있다. 현재 천산갑(pangolin), 뱀 등이 중간숙주로 가능성이 제시되는 등 연구가 지속되고 있어 향후 전파과정에 대해 규명이 필요한 부분이다. 신종코로나바이러스의 수용체에 대한 연구 결과 2019-nCoV는 SARS-CoV가 사용하는 ACE 2를 사용하는 것으로 보고 있다.

중국연구팀의 우한 폐렴 확진자 425명의 연구, 독일연구팀의 무증상 중국인 환자로부터의 감염 확인, 미국연구팀의 수산시장 미방문자의 감염 등 다양한 감염 사례 연구 결과, 인간 대 인간 전파 가능성이 확인되었다. 최근 잠복기 동안 무증상 환자의 전파 가능성에 대해서도 현재 제기되고 있어 이에 대해서도 향후 규명이 필요하다. 현재까지 2019-nCoV의 치사율은 보건복지부 자료(2020.2.9. 기준)에 따르면 37,557건 중 813명 사망으로 2.2%(아래 표는 1월 23일 기준, 2.9%)로, 현재까지는 SARS-CoV, MERS-CoV 보다는 낮은 것으로 나타났으나, 궁극적인 신종 바이러스의 유행에 따른 영향은 아직도 지켜보아야 할 것이다.

표 1. 2019-nCoV, MERS-CoV, SARS-CoV 감염증의 비교

| | 2019-nCoV* | MERS-CoV | SARS-CoV |
|-----------------------------|----------------|----------------------|------------------|
| Demographic | | | |
| Date | December, 2019 | June, 2012 | November, 2002 |
| Location of first detection | Wuhan, China | Jeddah, Saudi Arabia | Guangdong, China |
| Age, years (range) | 49 (21-76) | 56 (14-94) | 39-9 (1-91) |
| Male:female sex ratio | 2.7:1 | 3.3:1 | 1.1:25 |
| Confirmed cases | 835† | 2494 | 8096 |
| Mortality | 25† (2.9%) | 858 (37%) | 744 (10%) |
| Health-care workers | 16‡ | 9.8% | 23.1% |
| Symptoms | | | |
| Fever | 40 (98%) | 98% | 99-100% |
| Dry cough | 31 (76%) | 47% | 29-75% |
| Dyspnoea | 22 (55%) | 72% | 40-42% |
| Diarrhoea | 1 (3%) | 26% | 20-25% |
| Sore throat | 0 | 21% | 13-25% |
| Ventilatory support | 9.8% | 80% | 14-20% |

Data are n, age (range), or n (%) unless otherwise stated. 2019-nCoV=2019 novel coronavirus. MERS-CoV=Middle East respiratory syndrome coronavirus. SARS-CoV=severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Demographics and symptoms for 2019-nCoV infection are based on data from the first 41 patients reported by Chaolin Huang and colleagues (admitted before Jan 2, 2020).⁸ Case numbers and mortalities are updated up to Jan 21, 2020) as disclosed by the Chinese Health Commission. †Data as of Jan 23, 2020. ‡Data as of Jan 21, 2020.⁹

Table: Characteristics of patients who have been infected with 2019-nCoV, MERS-CoV, and SARS-CoV^{28, 10-12}

(자료: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9))

치료법

현재 코로나바이러스 감염증에 대한 특이적인 치료법은 없으며, 2017년 WHO는 MERS-CoV를 SARS-CoV와 함께 신규 치료법 개발이 우선적으로 필요한 '최우선 병원균(Priority Pathogen) 목록'에 등재하였다. 코로나바이러스 감염 시 환자 치료는 주로 지지적 치료(supportive therapy)를 시행하며, HIV 감염 치료제 등이 사용되고 있다. 현재 코로나바이러스에 대한 정보를 기반으로 특이적인 치료제와 백신 개발 진행 중에 있다.

결론

전 세계적으로 큰 이슈가 되었던 SARS-CoV, MERS-CoV와 비교하여 2019-nCoV 감염에 따른 초기 치사율에 근거하였을 때, 현재까지는 그보다는 덜 치명적으로 보일 수 있다. 그러나 지속적으로 인간 대 인간 전파를 통해 전 세계적으로 빠르게 확산됨에 따라 WHO에서 비상사태를 선포하였다. 또한, 아직 정확한 역학 및 전파 경로가 밝혀지지 않는 감염자가 발생하는 등 아직 밝혀져야 할 부분이 많은 상황이다. 따라서 인류에 새롭게 출현했던 동물에서 유래한 신규한 코로나바이러스에 대한 경험을 바탕으로, 현재 위기를 극복하기 위한 역학 연구와 더불어 진단, 치료법, 의약품 개발을 위한 노력을 계속해야 할 것이다.

약사 Point

1. RNA 바이러스인 코로나바이러스의 대표적인 특징과 생활사를 파악한다.
2. 기존에 세계적으로 유행했던 코로나바이러스 감염병의 전파 경로와 역학적 경과를 확인함으로써 신종코로나바이러스의 이해에 참고한다.

참고문헌

- WHO MERS <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/epi-16-july-2019.png?ua=1>
<https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2000929>
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMe2001126>
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
[https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(20\)30032-2](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(20)30032-2)
 Antiviral Research 2018,159,35-44
 Emerging Infectious Disease 2013,19(6),864-869
 International Journal of Infectious Disease 2020,91,264-266
 Journal of Environmental Health 2006,68(9),26-30
 Expert Review of Vaccines 2015,14,7,949-962
 Nature Reviews Microbiology 2003,1,209-218
 PLoS One 2017,12(2),e0171556.
 Protein Cell 2017,8(3),219-224
 대한임상미생물학회지 2005,8(2),105-112
 대한내과학회지 2003,65(2),154-159