

이호왕의 유행성출혈열 연구와 한탄바이러스 발견*

1

신미영
전북대학교 과학기술문화학과

Ho Wang Lee' s Research of Epidemic Hemorrhagic Fever and Discovery of *Hantaan* *Virus*

SHIN Miyoung
Department of Science, Technology and Culture
Chonbuk National University

ABSTRACT

This paper argues that Ho Wang Lee' s discovery of *Hantaan virus* as the agent of Epidemic Hemorrhagic Fever(EHF) was the result of repeated failures and trials on new objects and new experimental methods. Generally speaking, scientific papers describe the research process as going a straight way leading to the final results. However, researches in the real world are full of trial-and-errors, misunderstandings, and complex interactions among elements in the laboratory. Ho Wang Lee' s research is a good case to show such

1 * 이 연구는 한국과학재단 목적기초연구(R01-2004-000-10165-0) 지원으로 수행되었음.

characteristics of the scientific research.

In this paper, Lee's researches from 1970 to 1980 are examined into three periods. First, from 1970 to 1973, he studied about EHF using wild rats as an experimental object. Wild rats were widely suspected to have the agent of EHF but he failed to get any results. During the second period from 1974 to 1976, he identified an agent of EHF, Korea Antigen, by introducing a new experimental object, the lung of wild rats, and a new method, Fluorescent Antibody Technique. For last 4 years from 1977 to 1980, Lee clarified its physicochemical features. With the results, the Korea Antigen was registered as the agent of EHF, *Hantaan Virus* in 1980.

Key Words: Ho Wang Lee, *Hantaan virus*, Epidemic Hemorrhagic Fever, Korea Antigen, Discovery, Experimental object and method, Agent, Virus, Fluorescent Antibody Technique, Lungs

1. 들어가는 말

이호왕은 유행성출혈열(이하 출혈열)의 병원체인 한탄바이러스의 발견으로 널리 알려진 과학자이다.²⁾ 그는 미네소타 대학에서 유학할 당시 일본뇌염바이러스를 연구했고 귀국 후에도 일정 기간 동안 일본뇌염을 연구했다. 그러던 중 1960년대 말

2) 이호왕(李鎬汪, 1928.10.26-)은 함경남도 신흥군에서 태어났고, 1954년 서울대학교 의과대학을 졸업하였다. 미네소타 프로젝트의 지원을 받아 미국에 건너간 그는 1959년 일본뇌염바이러스 연구로 미네소타대학에서 박사학위를 취득하였다. 귀국 후 서울대학교에서 줄곧 일본뇌염바이러스를 연구하다가 1970년부터 출혈열 연구를 시작하였다. 그는 출혈열의 병원체인 한탄바이러스와 서울바이러스를 발견하고, 출혈열 진단 키트와 예방 백신 등을 개발하여 국제 학계로부터 인정받았다. 한편, 출혈열은 바이러스가 다량 함유된 들쥐의 배설물에 오염된 먼지가 사람의 호흡기에 들어와 발병한다. 주요 증상은 식욕부진과 고열, 두통 등 독감 증상과 비슷하나 곧 혈압 저하와 쇼크를 동반하고 신장 파괴에 따라 소변이 잘 안 나오며, 목과 얼굴 등에 출혈을 보인다. 사망률은 5~7%정도이나 대개 1개월 후 회복된다. 국내에서는 한국전쟁 중 처음 환자가 발생하였다. 출혈열의 공식 명칭은 신증후군출혈열(Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome)로 이것은 1982년 도쿄에서 열린 출혈열 전문가 회의를 통해 통일되었다. 이호왕, 「한탄강의 기적」(시공사, 1999), 25-26, 151-154쪽.

일본뇌염 백신이 개발되면서 연구 주제를 바꾸었다. 한국전쟁 동안 국내에 주둔한 군대에서 출혈열이 지속적으로 발병함에 주목한 이호왕은 이에 대한 연구에 관심을 가졌다. 출혈열에 대해서는 외국의 과학자들이 오래 전부터 연구하고 있었지만 큰 성과를 거두지는 못한 상태였다. 미국의 경우 1960년대를 지나면서 환자의 대부분을 차지했던 한국에 주둔한 미군의 발병률이 낮아짐에 따라 출혈열 연구의 필요성은 점차 감소했다. 그러나 소련과의 관계 때문에 이 연구를 완전히 중단하기도 어려웠다. 이러한 상황 속에서 이호왕은 새로운 연구 주제로 출혈열을 선택하였다. 이전에 그가 미국으로부터 일본뇌염 연구를 지원받았던 경험은 출혈열 연구를 신청하는 데 도움이 되었다.³⁾ 1970년 미육군의 출혈열 연구 지원을 허가 받은 이호왕은 병원체 규명에서부터 진단법과 예방 백신 개발 등 출혈열에 대한 종합적인 연구 성과를 거두었다.

이호왕이 한탄바이러스를 발견하기까지는 개인적인 노력 외에 미육군의 연구비 지원이나 외국 연구자들과의 교류도 도움이 되었다. 어찌 보면 다른 연구자들보다는 순탄한 연구 과정을 겪은 것처럼 보이기 쉽다. 또한 출혈열 연구를 시작했을 때부터 한탄바이러스가 국제 학계의 인정을 얻기까지 많은 시간이 걸리지 않았다. 이렇게 볼 때 이호왕이 한탄바이러스를 발견하기까지의 과정은 비교적 쉽게 진행되었을 것이라 생각할 수 있다. 하지만 그가 연구했던 과정을 살펴보면 실제로는 실험 대상이나 방법을 선택할 때나, 실험 도중 발생한 크고 작은 사건들 때문에 연구가 계속되기 어려웠던 순간도 있었고 이를 극복해 나가면서 결국 성공에 도달할 수 있었음을 알 수 있다. 그러한 연구 성과가 담긴 논문을 보면 결과에 이르기까지의 과정은 비교적 간결, 명료하게 정리되어 있다. 논문을 통해 보는 과학자의 연구 성과는 몇 차례의 작은 성공이 단선적으로 연결되어 이루어진 것으로 판단하기 쉽다. 그러나 과학자의 연구논문 외에 실험 보고서나 연구자들끼리 교환한 편지 등을 살펴보면 실제 과학자의 연구 과정에는 여러 가지 문제가 직간접적으로 발생하며, 과학자는 이것을 하나씩 해결하면서 연구를 성공으로 이끌어 간다는 것을 알 수 있다. 이호왕의 한탄바이러스 발견 과정은 과학자들의 연구가 몇 번의 성공만으로 이루어지는 것이 아니라 실험 과정에서 실패와 선택을 반복하면서 성공으로 나아간다는 것을 보여준다.

이호왕의 출혈열 연구에 관해서는 자서전, 보고서, 학위 논문 등 다양하게 나와 있다.⁴⁾

3) 김근배, “네트워크에 걸려든 바이러스: 이호왕의 유행성출혈열 연구”, 『한국과학사학회지』 제27권 제2호(2005), 7쪽.

4) 자서전은 『한탄강의 기적』과 이호왕, 『바이러스와 반세기』(시공사, 2003)가 있으며, 보고서는 박성래 외, “이호왕(李鎬汪, Lee Ho Wang)—유행성출혈열 바이러스를 발견하고 예방백신도 개발한 미생물학자”, 『과학기술인 명예의 전당』 헌정대상자에 관한 인물 및 자료 조사연구(한국과학문화재단, 2003)가 있다. 학위 논문은 Kim June, “History of a disease: inventing the Hantaan virus” (Master’s Thesis:

이들은 대체로 이호왕 연구의 전반적인 모습을 광범위하게 다루고 있고, 한편으로는 출혈열이라는 질병 자체에 집중함에 따라 연구과정의 세부적인 모습을 살펴보기는 어렵다. 최근 김근배가 발표한 연구논문은 이호왕이 출혈열 연구에 성공할 수 있었던 요인으로 그가 구축한 네트워크가 중요하게 작용했다는 새로운 시각을 제시하고 있다.

이 글에서는 이호왕이 출혈열의 병원체를 증명, 분리하고 최종적으로 그것을 한탄바이러스로 등록하기까지의 과정을 그가 발표한 논문과 연구 보고서, 연구자들과 교류한 편지 등을 살펴보면서 세밀하게 추적해 보고자 한다. 그리고 이를 통해 연구에 성공한다는 것은 실험 대상과 방법이 적절히 조화되기까지 실패와 성공이 복잡한 과정을 거치면서 벌어지는 것임을 보이려고 한다. 여기에서 과학자의 연구가 성공하게 된 여러 요인 중 과학적 내용을 근거로 하여 살펴봄으로써 각 실험 과정이 가지는 과학적 가치와 함께 과학 연구의 실제 모습을 잘 보여주는 좋은 사례가 될 것이라 생각한다.

이를 위해 이호왕이 수행한 출혈열 연구의 전체 과정 중 1970-80년을 중심으로 살펴볼 것이다. 이 시기를 주목하는 것은 이호왕이 출혈열 연구를 시작하여 첫 번째 성과인 원인 바이러스를 발견했고, 동시에 후속 연구의 시작점 역할을 했기 때문이다. 한탄바이러스를 발견하는 과정에서 나타나는 몇 가지 특징을 중심으로 크게 세 단계로 나누고, 각각의 단계에서 다루어지는 요소들이 연구 과정에 어떤 영향을 미쳤는지 알아볼 것이다. 첫 번째 단계는 출혈열에 대해 처음 연구하기 시작한 1970년부터 실패를 경험한 1973년까지이고, 두 번째 단계는 이전 시기의 경험을 통해 새로운 실험 대상과 방법을 도입함으로써 출혈열의 병원체를 밝히는 1974년부터 1976년까지이다. 세 번째 단계는 1977년부터 1980년까지로 이호왕의 연구팀이 증명한 코리아 항원이 출혈열의 병원체로 공식적인 인정을 받는 시기이다. 이처럼 각 연구 단계는 출혈열의 병원체가 최종적으로 공인되기까지 벌어진 주요 내용을 중심으로 구분되었다.

2. 적절한 실험대상의 선택, 1970-73

1) 실험대상 탐색

이호왕은 출혈열 연구에 필요한 실험 대상으로 환자 혈청, 체외기생체, 야생쥐를 선택했다. 이들에 대한 기존 연구가 실패를 거듭했음에도 불구하고 이를 선택한 것은

Yonsei University, 1996)와 이재광, “신증후출혈열의 질병사적 고찰” (서울대학교 대학원 석사학위 논문, 2004)이 있고, 최근의 연구 논문으로 김근배, “네트워크에 걸려든 바이러스: 이호왕의 유행성출혈열 연구”가 있다.

출혈열을 일으키는 가장 유력한 요인으로 알려져 있었기 때문이다. 환자 혈청은 출혈열 환자와 직접적으로 관련된 것이므로 출혈열 병원체를 가진 숙주 동물과 어떻게 반응하는지 알아보기 위해 실험대상으로 선택되었다. 체외기생체와 야생쥐는 출혈열 발생 지역에서 채집되는 것으로 매개체일 가능성이 높은 실험 대상으로 여겨지고 있었다. 체외기생체는 소련과 일본의 실험에서 적극적으로 이용되었고, 그 성과는 논문으로 발표되기도 했다.⁵⁾ 야생쥐는 출혈열의 발병 지역에서 많이 채집되었던 점 이외에도 발병 시점과 채집 시기와 밀접한 연관이 있어서 실험 대상으로 선택되었다.

출혈열 연구의 핵심 목적인 원인 병원체 분리에 앞서 이호왕은 출혈열이 주로 발생하는 지역을 조사하였다. 병원에 입원한 환자의 분포와 외국의 연구 자료를 통해 야생쥐와 그에 기생하는 몇몇 기생체들이 병원체와 관련되어 있을 것이라고 보고 이들이 가장 많이 발견되는 지역을 찾고자 했다. 이호왕은 역학적 연구방법을 이용하여 출혈열의 실태를 파악했고, 이를 위해 자체 조사 외에 한국군 출혈열 연구반과 국립보건원으로부터 환자 발생과 관련된 정보를 얻었다.⁶⁾

이호왕은 출혈열에 감염된 사람 중 초기 증상을 보이는 환자로부터 혈액과 소변, 생체검사를 통해 장기 조직을 얻고, 회복기 환자로부터는 혈액을 채취하였다. 그는 출혈열의 병원체를 분리하기 위해 수집된 환자의 혈액을 조직배양세포법으로 실험하였다. 조직배양세포법은 이호왕이 일본뇌염바이러스를 분리할 때부터 사용해 온 것으로 그에게 매우 익숙한 연구방법이기도 했다.⁷⁾

5) 일본과 소련의 연구논문으로는 S. Kasahara, and M. Kitano, "Pathogen of epidemic hemorrhagic fever," *Journal of Japanese Pathology* (1944)와 A. Smorodintsev, M. G. Chumakov, and A. V. Churilov, *Hemorrhagic Nephroso-Nephritis*, (Pergamon Press, 1959) 등이 있었음을 이호왕 · 이평우, "한국형출혈열—1. 원인 항원 및 항체 증명—" , *대한내과학회잡지* 제19권 제5호 (1976), 382쪽에서 재인용함.

6) Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. I (1994), p. 140. 이호왕은 한국군 출혈열 연구반과 국립보건원으로부터 지역별 출혈열 환자 발생 현황을 알 수 있었다.

7) 이 방법은 조직배양세포에 실험 재료를 접종한 후 그 세포가 어떠한 변화를 일으키는지를 관찰해서 병원체 존재 여부를 가리는 방법이다. 이 때 세포에 일어나는 변화를 세포변성효과 (cytopathic effect, CPE)라 하는데, CPE가 나타나면 접종한 실험 재료에 병원체가 존재한다는 것을 의미한다. 조직배양세포법이 병원체 분리 실험에 이용되는 것은 하나의 개체로 실험을 여러 번 진행할 수 있고, 실험동물을 마련하기 위한 비용도 적게 든다는 장점이 있기 때문이다. 또한 다른 바이러스에 의해 오염될 가능성이 적어 원하는 바이러스를 순수하게 배양할 수 있다. 조직배양세포법은 이전에도 이용되고 있었으나 1950년대를 기점으로 다시 발전하기 시작하였고, 1960년대 코로나바이러스의 분리에 성공적으로 적용됨으로써 전통적인 방법이 되었다. 이 밖에 바이러스학의 간략한 흐름은 영국의생명과학원 홈페이지 <http://www.ibms.org>(2007. 11. 13)에 소개되어 있다. 이호왕은 출혈열 연구의 상당 부분을 일본뇌염바이러스 연구에서 차용했던 것으로 보인다. 그가 일본뇌염바이러스 연구에 사용했던 세포주와 연구방법, 참여한 연구원들이 출혈열

이호왕은 조직배양세포 실험에서 사용될 세포주로 돼지 신장 세포(PS), 원숭이 신장 세포(Vero cell), HeLa세포 등을 계획하였다.⁸⁾ 또한 이 실험에 사용된 혈액은 한국군 출혈열 연구반과 서울대학교 병원에서 진찰받은 환자들로부터 얻을 수 있었다. 1971년에는 97명, 1972년에는 115명의 혈액을 수집하여 실험에 이용하였다.⁹⁾

환자의 혈액을 이용한 실험은 다음과 같이 진행되었다. 먼저 혈액으로부터 혈청을 분리한 후 이를 돼지 신장 세포와 원숭이 신장 세포 등의 세포주에 접종하였다. 이것을 36℃의 일정한 온도에서 7-10일 간격으로 3회의 계대 배양을 하면서 CPE가 나타나는지를 관찰하였다. 실험 결과 CPE는 처음 배양된 곳에서만 관찰되었다. 2-3회의 계대 배양 과정을 거치는 동안 세포 독성 효과의 지속성이 떨어지면서 CPE의 관찰은 점점 어려워졌던 것이다. 이러한 결과는 실험에 사용된 혈청 대부분이 항체가 형성된 단계인 회복기 환자의 것이었기 때문에 배양되는 세포에 별 변화를 주지 못했던 것이라 생각할 수 있다. 이처럼 회복기 환자로부터 얻은 혈액은 병원체를 분리하는 데 도움이 되지 못했다.¹⁰⁾

이호왕은 역면역전기영동법(counter-immunoelectrophoresis technic)¹¹⁾으로 분리된 군주와 혈청 샘플과의 관계를 추정할 수 있을 것이라고 생각하였다. 이 방법은 B형 간염의 병원체인 오스트레일리아 항원의 증명에 사용되었던 방법으로

연구에도 똑같이 투입되었다는 것은 이를 잘 보여 준다. 이호왕의 일본뇌염바이러스 연구 당시에는 조직배양세포를 담당한 유선자와 야외 채집을 담당한 민봉희와 김수암, 실험실에서 채집한 모기를 분류한 임양우가 참여하고 있었고, 이들 중 민봉희를 제외한 3명은 출혈열 연구에 그대로 투입되었다. 연구 주제가 변화했음에도 이호왕이 이전 연구팀을 그대로 참여시킨 데 대해 김근배는 다음과 같이 해석하고 있다. 먼저 이호왕은 출혈열에 이용하는 연구방법이 일본뇌염바이러스 연구와 크게 다르지 않을 것이라고 생각했다는 것이다. 그리고 당시로서는 출혈열 연구를 할 수 있는 전문 인력이 많지 않았고, 이를 교육시킬 시간 또한 부족했기 때문에 연구에 바로 참여할 수 있는 기존 인력을 사용했다는 것이다. 김근배, “네트워크에 걸려든 바이러스: 이호왕의 유행성출혈열 연구”, 12쪽. 연구원의 역할에 대해서는 Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. 1, pp. 40, 60, 84를 참고하라.

8) 돼지 신장 세포나 원숭이 신장 세포는 해당 동물로부터 최소한의 계대배양을 거친 세포로서 개체의 특성을 가장 많이 유지하고 있으며, HeLa세포는 생체 내의 조직세포와는 다르지만 오랜 기간 동안 계대가 가능하여 연구재료로 사용되고 있다. 대한바이러스학회, *바이러스학* □ (정문각, 2004), 58쪽.

9) 군인 환자는 출혈열 증세가 확인되는 즉시 입원 조치가 내려졌다. 그러나 민간인 환자는 발병 사실을 알기 어려웠고 증상이 심화된 후에나 병원을 찾는 경우가 많아 초기 환자를 구분해 내기가 쉽지 않았다.

10) Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. 1, pp. 102-103.

11) 역면역전기영동법은 전기적으로 삼투압이 큰 아가로오스 겔(agarose gel)에서 항원과 항체가 전기적 특성에 따라 이동할 때 이들이 만나는 부분에서 침전선이 형성되는 특징을 가진다. 즉 이 실험에서 침전선이 형성된다는 것은 항원과 항체가 결합했음을 나타내는 것이다.

출혈열 연구와 유사성이 있을 것이라는 판단 아래 이용되었다. 이호왕은 1972년에 분리된 2개의 균주와 출혈열 환자의 회복기 혈청의 반응에서 침전선이 나타나자 다른 조건에서도 시도해 보았다. 이 실험에는 한국에 온 적이 없으면서 일본에 거주하고 있는 미국인의 정상 혈청이 대조군으로 이용되었다.¹²⁾ 그런데 대조군 혈청으로 사용된 대부분의 정상 혈청과 이 균주와의 실험에서도 침전선이 나타났다. 또한 정상 혈청과 회복기 혈청을 각각 56℃에서 30분 동안 불활성화한 결과 회복기 환자의 혈청에서는 침전선이 나타났지만 정상 혈청과의 반응에서는 나타나지 않았다. 이호왕은 이와 같이 실험 결과의 불규칙한 점과 아직까지 연구 성과가 풍부하게 나타나지 않은 점 때문에 출혈열 환자 혈청과 분리한 균주와의 관계를 설명하기 어렵다고 판단하였다.¹³⁾

이호왕은 출혈열 환자의 혈청에 간염 항원(Hepatitis Associated Antigen, HAA)이 포함되어 있는지의 여부를 알기 위한 실험도 실시해 보았다.¹⁴⁾ 그는 이 실험에서 HAA의 포함 여부를 통해 출혈열 연구를 B형 간염바이러스 연구와 유사한 방법으로 연구할 수 있는지를 살펴보고자 했다. 출혈열 환자의 혈청 170개 중 7%인 12개가 HAA와의 실험에서 양성 반응을 보였다. 하지만 HAA는 출혈열 환자가 아니더라도 많은 사람들이 가지고 있으며, HAA와 출혈열 환자의 혈청과의 관계는 실험을 통해 우연히 알게 된 것으로 보충적인 내용에 불과했다. 다시 말해 간염 항원은 출혈열의 병원체 분리와는 별 관계가 없다고 할 수 있다.

혈청 실험과 병행하여 야생쥐에 기생하는 체외기생체를 이용한 실험도 실시되었다. 체외기생체는 일본과 소련의 연구자들에 의해 매개체로서의 가능성이 상당히 높은 것으로 알려져 있었다.¹⁵⁾ 일본과 소련의 연구에서 체외기생체를 통해 바이러스를 분리하는 데 성공했다는 보고가 있었으나 이들의 실험은 재연되지 못했고, 명확히 규명되었다는 결과도 공식 발표되지 않았다. 이들의 보고를 통해 체외기생체가 출혈열과

12) 출혈열이 한국에 장기간 유행하고 있었으므로 대조군으로는 출혈열과 직접 관련이 없는 새로운 혈청이 필요했다. 이호왕의 연구를 지원해 주던 미육군 의학연구개발사령부가 당시 일본에 소재하고 있었고, 이곳에서 대조군 혈청도 제공해 주었다.

13) Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. 1, pp. 143-144.

14) 블럼버그(B. S. Blumberg)가 1965년 오스트레일리아 주민들의 혈청에서 바이러스로 의심되는 것을 발견하였는데, 이것이 HAA이다. HAA는 처음 오스트레일리아 항원(Au-antigen)이라고 불리게 되었으며, 1965년 B형 간염을 일으키는 바이러스로 판명되었다. 이호왕 · 이용주 · 이평우 · 백승용 · 이규진, “한국인의 간염B항원분포에 관한 연구”, *대한바이러스학회지* 제4권 제1호(1974), 41쪽; Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. 1, p. 144.

15) 권찬숙 · 임양우 · 이호왕, “한국형출혈열 발생지역 야서의 체외기생체에 관한 연구”, *고의대지* 제10권 제3호(1973), 818쪽. 체외기생체가 주로 채집되는 시기와 출혈열 유행시기가 비슷함에 따라 매개체로서의 가능성을 배제하기는 어려웠지만, 체외기생체가 매개체임을 증명하는 단서는 발견되지 않고 있었다.

어느 정도 관련이 있을 것이라는 데 착안한 이호왕은 야생쥐를 채집할 때 체외기생체도 같이 수집함으로써 매개체로서의 가능성 여부를 조사하였다.¹⁶⁾

체외기생체를 종별로 분류하여 가장 많은 종은 무엇이고, 어느 계절에 많이 수집되었으며 출혈열 발생시기와 어떤 차이가 있는지 조사하였다. 이호왕 연구팀은 출혈열이 많이 발생하는 지역에서 채집한 야생쥐의 체외기생체를 종별로 구분하였는데, 그 결과 진드기는 8속 14종, 이는 2속 4종, 벼룩은 6속 6종으로 드러났다. 특히 진드기 중 *Laelaps agilis*가 가장 많이 잡혔는데 이것은 흡혈하지 않아 출혈열과의 관계가 의문시되었다. 반면에 *Trombicula mite*는 미국 연구팀에 의해 흡혈하는 것으로 알려졌으며, 한국에서도 출혈열 발생 1개월 전에 많이 잡히는 것으로 조사 되어 *T. mite*가 출혈열의 매개체 역할을 할 가능성이 있음을 암시해 주었다. 하지만 체외기생체에 대한 이호왕의 연구는 종별 분류와 매개체로서의 가능성을 시사할 뿐 병원체 분리까지 나아가지는 못했다.

2) 야생쥐 선택

야생쥐는 출혈열의 병원체를 가진 또 다른 숙주로 의심 받고 있었다. 무엇보다 야생쥐를 의심했던 것은 군인들이 캠프를 차린 지역에 사는 생쥐(*Mus musculus*)의 출현 양상이 출혈열의 발생 시기와 일치했기 때문이다. 조사 지역에서 채집한 야생쥐는 총 7종이었고, 이들의 채집 시기를 월별로 분류해 보면 출혈열 발생시기와의 상관관계를 짐작할 수 있었다.¹⁷⁾ 일단 종별로 구분된 야생쥐를 부검하여 실험에 사용할 각종 장기를 얻었다. 실험 초기에는 이 장기를 부유액으로 만들어 사용했으나 세포에 대한 독성 때문에 동시배양법¹⁸⁾을 이용하였다. 야생쥐의 장기를 이용한 실험에 동시배양법을 적용한 것은 그 당시 이 방법으로만 분리되는 바이러스가 있다는 보고가 있었던 것과 관련이 있다.¹⁹⁾

16) 1970년 제출한 연구 계획서에 따르면 이호왕은 체외기생체를 수집하여 종별로 구분한 후, 그것들을 갈아서 배양액과 혼합한 후 부유물을 원심 분리하는 실험을 계획했으나 병원체 분리에 대한 실험 결과는 보고되지 않았다. Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. 1, pp. 12-13.

17) 출혈열 발병의 계절적 분포 상태를 보면 주요 발생 시기는 보통 6월과 11월로 6월보다는 11월의 발생률이 더욱 높다. Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. 1, p. 109.

18) 동시배양법은 채취한 장기를 완충액으로 여러 번 세척하고, 이를 작게 자른 후 다시 여러 번 세척하여 이 조직편을 조직 배양한 시험관에 넣고 배양하는 방법이다.

19) 이호왕 · 백남은 · 이기천 · 오세춘 · 민병연 · 권장원 · 김인숙, “1970년도 한국형 출혈열 발생지역 및 발생지역의 야서에 관한 연구”, *대한의학잡지* 제15권 제10호 (1972), 85쪽.

이호왕이 야생쥐를 본격적으로 연구하면서 처음 주목했던 것은 갈밭쥐였다. 그는 1971년 경기도 연천에서 잡은 갈밭쥐 R-71-133의 임파선과 비장으로부터 동시배양법을 통해 알 수 없는 병원체 1개를 분리할 수 있었다.²⁰⁾ 병원체가 분리된 갈밭쥐는 이호왕의 연구에서 숙주일 가능성이 가장 높은 것으로 의심되는 실험 대상이었다. 갈밭쥐는 출혈열 유행지역에서 채집한 야생쥐를 종별로 구분했을 때 개체 수에서는 등줄쥐보다 적었다. 그럼에도 이호왕이 갈밭쥐에 주목했던 것은 등줄쥐는 전국에 걸쳐 분포했던 반면 갈밭쥐는 연천이나 송내리와 같이 당시 출혈열이 유행했던 경기 북부 지역에서 주로 채집되었기 때문이다. 게다가 연구팀 내의 채집 요원이었던 김수암이 채집 도중 출혈열에 감염되었는데, 그가 발병하기 2~3주 전 채집했던 것도 다른 아님 갈밭쥐였다. 등줄쥐와 갈밭쥐의 두 종이 숙주로 의심되고 있던 차에 갈밭쥐에서 균주를 분리함에 따라 이호왕은 병원체를 가진 동물로 갈밭쥐에 주목하였던 것이다.

갈밭쥐에서 분리한 병원체와 출혈열과의 관계를 조사하기 위해 출혈열 회복기에 있는 환자의 혈청과 중화 시험을 시도하였다. 회복기 혈청에는 이미 항체가 있으므로 이 병원체가 항원이라면 중화반응이 나타날 것이라 기대했다. 이호왕은 실험을 통해 돼지 신장 세포에서 CPE를 나타내는 병원체 1개를 분리하는 데 성공했다. 그러나 이 병원체는 원숭이 신장 세포나 HeLa 세포에서는 모두 CPE를 나타내지 않았고, 병원체를 접종한 어린 쥐에서도 전염성을 나타내지 않았다. 갈밭쥐로부터 분리한 1개의 병원체는 계대 배양을 거쳤고, 이 과정에서 회복기 혈청에 중화반응을 나타낸다는 것이 일부 세포에서만 관찰되었다. 이에 대해 이호왕은 이 병원체와 출혈열이 어떠한 관계에 있는지는 아직 알 수 없다는 결론을 내리게 되었다.²¹⁾

이호왕은 1972년 야생쥐 351마리에서 알 수 없는 병원체 10주를 분리하였다.²²⁾ 채집지역에서 실험실로 운반된 야생쥐의 장기를 수집하여 조직배양세포와 동시 배양하였다. 실험 결과 돼지 신장 세포에서 CPE를 보인 갈밭쥐와 등줄쥐에서 각각 8주, 2주가 분리되었다. 이 병원체는 세포주에 대해 CPE가 명확히 나타났다. 그러나 분리에 성공한 10개의 균주에 대한 각각의 실험결과는 다른 모습을 보였다. 갈밭쥐의 8주는 바이러스인지, 세균인지 구분할 수 있는 필터링 실험결과 필터를 통과하지 못했다. 반면 등줄쥐의 2주는 여과되었으며, CPE가 비교적 빨리 나타남으로써 갈밭쥐에서 분리된 경우와는 다른 결과를 얻었다.

20) Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. 1, p. 103.

21) 이호왕, “한국형 유행성 출혈열”, □ 감염 □ 제3권 제1호 (1971), 16-18쪽.

22) Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. 1, pp. 141-142.

1972년에 이어 1973년에도 갈발쥐로부터 병원체로 의심되는 2개의 균주를 분리할 수 있었다. 1972년 갈발쥐와 등줄쥐에서 10주의 병원체를 분리할 때와 같은 방법으로 돼지 신장세포를 포함한 조직배양관에 비장, 신장, 림프절을 넣는 동시배양법에 의해 계대배양을 몇 차례 거친 후 CPE를 관찰하였다. 다른 균주와 달리 이 균주는 일부 환자의 혈청과 중화반응을 나타냄으로써 이호왕에게 새로운 바이러스일 지도 모른다는 생각을 갖게 하였다. 출혈열 환자의 회복기 혈청과 이 균주가 중화반응을 나타내는지 계속 연구를 하면서 미육군 의학연구개발사령부로부터 한국에 온 적이 없고, 일본에 거주하는 미국인의 혈청을 받아 대조군으로 실험에 이용하였다. 많은 출혈열 환자의 회복기 혈청과 일부의 정상 혈청에서 바이러스가 중화되는 모습을 보였지만, 이 실험 결과는 일정하지 않았고 차이도 명확하지 않았다. 그러나 이호왕은 어렵게 분리에 성공한 바이러스를 포기할 수 없어 항체를 찾기 위해 전기영동법을 이용하였다. 그 결과 처음에는 분리한 균주와 출혈열 환자의 회복기 혈청에서 응집 반응을 보였지만, 이러한 반응은 정상 혈청과의 실험에서도 나타났다.²³⁾ 즉 이 실험에서 정상 혈청과 출혈열 환자의 혈청 사이에 별 차이가 나타나지 않았던 것이다.

이호왕은 이 같은 내용을 포함한 3년간의 연구 성과를 미육군성에 보고하였다. 연구 결과가 미육군성에 보고되자 이 연구에 관심을 가진 파나마 중미의학연구소의 소장이었던 존슨(Karl M. Johnson)은 이호왕이 분리한 바이러스의 정체에 관심을 가졌고, 이호왕에게 공동 연구를 제안했다. 이호왕은 존슨에게 그가 분리한 병원체를 보냈고, 이것은 존슨의 부인이자 바이러스 전문가이기도 한 웹(Patricia A. Webb)이 조사하였다. 웹은 이호왕으로부터 R-73-40과 R-73-47 두 균주를 받아 응집억제시험과 중화시험을 실시하였다. 이를 통해 R-73-40은 사람의 혈청에서 비교적 발견되기 쉬운 레오바이러스(Reovirus)로 증명되었다. R-73-47은 출혈열 환자의 회복기 혈청과의 중화반응 실험에서 항체를 형성하지 않았고, 이후 허피스바이러스(Herpesvirus)라는 것이 밝혀졌다. 즉 이호왕이 분리에 성공한 바이러스 2주는 출혈열과는 아무 상관이 없음이 밝혀진 것이다.²⁴⁾

23) Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. I, p. 147.

24) 이 실험 결과는 상당히 극적이었음에도 실험 과정에 대한 보고가 되어있지 않다. 그것은 이호왕의 기대와는 달리 실험이 크게 실패한 것이었고, 이 바이러스가 기존 바이러스임을 증명한 것은 이호왕이 아니라 존슨의 부인인 웹이었기 때문으로 보인다. 웹은 이호왕에게 갈발쥐 2주에서 분리한 바이러스가 각각 레오바이러스와 허피스바이러스라는 것을 편지로 알려주었다. 자세한 내용은 웹이 보낸 1973년 9월 14일 편지에 잘 나와 있다. Patricia A. Webb, "A Letter to Ho Wang Lee" (September 14, 1973), H. W. Lee ed., *Correspondence on the Discovery and Original Investigations on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantaviruses, 1970-1999* Vol. III (The Hantaan Life Science Foundation, 2000), p. 2086.

3. 새로운 연구방법의 시도, 1974-76

1) 형광항체법 도입

지난 시기 병원체 분리를 위해 수행했던 조직세포배양 연구는 별 다른 성과를 내지 못하였다. 처음 연구를 계획했을 때 기대했던 바와 다르게 실패가 거듭되자 이호왕은 다양한 종류의 조직배양세포를 확보하거나 채집한 야생쥐의 장기를 여러 방법으로 검사하는 등 실험재료를 다각도로 이용해 보았다. 그러나 CPE는 관찰되지 않았고, 야생쥐의 장기 실험에서도 큰 변화가 없었다.

시간이 지나도 연구 내용에 별 진전이 없자 이호왕은 새로운 연구방법을 도입하였다. 그 동안의 연구에서 출혈열이 전염병일 것이라는 추측은 충분히 할 수 있었다. 이호왕은 김수암의 사례를 통해 출혈열에 감염되었다가 회복된 사람은 같은 질병에 다시 걸리지 않는다는 것을 알고 있었다. 사실 이것은 발병 경험이 있는 환자의 혈청에 특이항체가 형성되어 면역 체계가 갖추어졌기 때문이다. 즉 이 질병은 전염병이므로 감염된 환자의 혈청에 병원체에 대한 특이항체가 형성되어 있다는 것이다. 이러한 사실에서 미루어 볼 때 이호왕은 병원체 분리를 위해 선결되어야 할 문제로 환자 혈청 내에 존재할 것이라 생각되는 특이항체를 증명하기 위한 연구가 이루어져야 한다고 보았고, 여기에 맞는 새로운 연구방법을 계획하였다.

새로운 연구방법의 필요성을 인식하면서도 그의 출혈열 연구에는 조직세포배양법이 여전히 이용되고 있었다. 이는 이호왕이 1970년부터 1975년까지 세 차례에 걸쳐 제출한 연구 계획서를 보면 보다 자세히 살펴볼 수 있다. 계획서에 의하면 출혈열 연구에 조직배양법의 전문가로 참여한 유선자는 병원체가 분리되는 시점까지 지속적으로 참여한 것으로 기록되어 있다. 지난 4년여의 연구 기간 동안은 물론 새로운 연구방법을 도입했음에도 조직세포배양법이 계속 이용되고 있는 것은 이호왕의 연구팀이 일본뇌염 바이러스 연구에서 조직세포배양법을 통해 성공한 경험이 있었고, 오랫동안 이 방법에 익숙해 있었기 때문이라 볼 수 있다. 또한 새로 도입한 형광항체법을 이용한 실험의 성공 여부가 불확실했으며 이호왕 연구팀에서 처음 시도해 보는 방법이었으므로 이전에 사용하고 있었던 조직세포배양법과 어느 정도는 병행하여 실시될 수밖에 없었던 것이다.

일단 이 질병이 전염병이라는 데 확신을 가진 이호왕은 면역학적 방법을 이용하여

원인 바이러스를 확인하고자 했다.²⁵⁾ 이호왕은 출혈열 환자의 혈청 내에 존재하는 면역글로불린(immunoglobulin, Ig)²⁶⁾의 양을 측정하는 것부터 시작하였다. 1974년 실험에서 출혈열 환자의 초기, 회복기 혈청을 분석함으로써 질병의 경과에 따른 면역글로불린의 함량 변화를 비교하기 위해서였다. 이에 정상 혈청 10개와 초기와 회복기를 합친 출혈열 환자의 혈청 28개가 시험에 이용되었다. 혈청 농도 분석 결과 IgG, IgA, IgM, IgE는 정상 혈청과 환자 혈청, 그리고 초기와 회복기 환자의 혈청에서 모두 비슷한 결과를 얻었지만 IgD는 다른 모습을 보였다. IgD는 정상 혈청에서는 아무런 반응을 보이지 않았으나 회복기 환자의 혈청에서 혈청 농도가 증가하는 모습을 보였다. 이에 이호왕은 1975년에도 계속 발병 후 경과에 따른 면역글로불린의 농도 변화에 주목하였다. 특히 환자가 질병에 감염되었을 때부터 회복되기까지 초기와 회복기의 두 단계를 더 세분화하여 적게는 3번, 많게는 8번으로 시기를 구분하는 등 이전보다 많은 샘플을 가지고 실험하였다.²⁷⁾

실험 결과 IgM의 농도는 발병한 지 약 10일이 경과되면서 눈에 띄게 증가하였고, 20일 경 최고치에 달한 후 빠르게 감소하였다. IgG는 발병 후 14-20일부터 증가하기 시작하였고, 30일부터는 감소추세를 보였다. 출혈열 환자의 혈청에서 IgM과 IgG의 증가는 출혈열이 바이러스와 같은 미생물에 의해 발생하는 질병이라는 것을 의미하며, 동시에 질병이 경과하는 동안 특이 항체가 형성되었음을 나타낸다.

1974년과 1975년의 실험 결과는 달랐지만 각각의 실험에서 나름의 가치를 찾을 수 있다. 1974년의 실험은 결과적으로 볼 때 실패한 것이라 할 수 있다. 그러나 이 실험은 이호왕이 면역글로불린의 함량 변화에서 가능성을 보았고, 이를 통해 실험을 계속 진행했다는 데 의의를 둘 수 있다. 1975년의 실험은 성공적으로 이루어짐으로써 출혈열 연구가 다음 단계로 진행할 수 있는 발판 역할을 해 주었다.

면역글로불린의 농도 변화에 의해 특이 항체가 형성된 사실을 파악했으니 이제 연구팀은 이 항체에 특이적으로 결합하는 항원을 찾는 작업에 착수해야 했다. 이호왕의

25) 보통 바이러스에 의한 감염이 있게 되면 이에 대한 특이 면역반응이 발생한다. 즉 혈액 내에 특이항체가 출현하고 항체가가 상승하는 등의 변화가 나타나는데, 이를 정성적 또는 정량적으로 증명하는 방법을 혈청학적 진단법이라 한다. 이호왕은 이 혈청학적 진단법 중 형광항체법과 중화시험을 이용하여 출혈열의 병원체를 증명하고자 했던 것이다. Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. 1, pp. 40, 60, 84.

26) 면역글로불린은 항원의 자극에 의해 생산되는 항체 단백질로 물리화학적 차이에 의해 IgG, IgA, IgM, IgD, IgE의 5종으로 분류된다. 혈청 내에 가장 많이 존재하는 면역글로불린은 IgG이며, IgA, IgM, IgD, IgE의 순으로 그 양이 적고, IgD와 IgE는 극히 미량 존재한다.

27) 이 결과에 대해서는 Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. 1, pp. 326-330의 표 7, 8, 9에 잘 나타나 있다.

출혈열 연구의 일차적인 목적이기도 한 병원체를 분리해 내기 위해서는 이전에 사용했던 연구방법과는 다른 방법이 필요했다. 면역글로불린 연구가 이루어졌던 1974년은 형광항체법을 익히는 시간이기도 했다. 형광항체법은 연구팀에서 그 동안 사용된 적이 없었기 때문에 별도의 학습이 요구되었던 것이다.

형광항체법은 1973년 말 미국 전염병관리센터(Center for Disease Control, CDC)의 존슨이 이호왕의 실험실을 방문했을 때 거론되면서 사용될 수 있었다. 존슨은 이호왕에게 항원, 항체의 검출에 유용한 방법으로 형광항체법을 추천했다. 형광항체법은 바이러스가 존재할 것으로 의심되는 조직에 그 바이러스 항원에 대한 항체를 가하여 반응시키고, 형광물질이 부착된 2차 항체를 추가로 가하여 결합하게 한 후 세척하여 형광현미경으로 관찰하는 방식이다.²⁸⁾ 이호왕은 존슨이 추천한 형광항체법을 연구에 적용하기 위해 연구원인 이평우에게 연구 기법과 장비 사용법 등을 배워 연구를 실행할 수 있도록 준비하라는 과제를 주었다. 형광항체법을 연구에 적용하기 위해서는 형광현미경, 냉동조직절단기 등의 장비가 갖추어져야 했고, 조직을 냉동시켜 자르는 법, 조직 절편을 염색하는 법, 현미경 작동법을 숙지하고 있어야 했다. 존슨의 도움으로 장비를 얻을 수 있었지만 사용법과 연구 기법은 이평우에게 생소한 것이었다. 관련 실험 장비도 처음 접하는 것이었고, 이에 관한 변변한 매뉴얼도 없는 중고품이어서 사용법을 익히는 데 어려움이 많았다. 하지만 마침 오스트레일리아에서 형광항체법을 이용하여 가축병 진단법을 공부하고 돌아와 안양 가축위생연구소에 근무하고 있던 최철순을 소개받아 연구방법을 익히는 데 도움을 받았다.²⁹⁾ 처음 연구방법을 접한 지 1년 쯤 지난 1974년 말쯤 되자 이평우는 형광항체법을 이용한 실험에 필요한 모든 기법에 능숙해졌고, 이로써 실험 준비를 완료하였다.³⁰⁾

28) 대한바이러스학회, 『바이러스학』, 61-62쪽.

29) 최철순은 호주 퀸즐랜드대학(The University of Queensland)에서 석사 과정을 마치고 귀국하여 서울대학교에서 세균학 박사학위를 받았다. 그의 박사학위 논문은 “Bacterial adjuvant preparation에 의한 마우스 복강거식세포 자극에 관한 연구: 거식세포의 PAE-rosette 형성억제와 candida albicans에 대한 항진균력증강에 관하여”(서울대학교 수의학과 대학원 박사학위논문, 1977)이다. 1974년 호주 퀸즐랜드대학에서 Diploma를 취득한 후 귀국하여 가축위생연구소(현 국립수의과학검역원)의 세균과에 근무하다가 중앙대 의대 전임강사로 부임했고, 2002년 2월까지 중앙대 의대 미생물학교실 교수로 재직했다. 네이버 인물검색 서비스 <http://people.naver.com>(2007. 11. 13)와 중앙대 의대 미생물학교실 홈페이지 <http://microbiology.cau.ac.kr>(2007. 11. 13)를 참조했다.

30) “현미경 위 녹황색 바이러스에 ‘유레카’”, 『사이언스타임즈』(2003. 8. 4) <http://www.sciencetimes.co.kr>(2005. 5. 3) 이 글은 이호왕 연구팀의 일원이었던 이평우와의 인터뷰 내용을 정리한 기사로 한탄바이러스 발견 과정에서 그의 역할과 과학자로서 가져야 할 기본자세에 대해 언급하고 있다.

2) 코리아 항원의 발견

지금까지 출혈열 연구에 사용된 실험재료는 주로 환자 혈청과 출혈열 유행 지역에서 채집한 야생쥐의 장기조직이었다. 실험에 이용되는 야생쥐의 장기 조직은 신장, 비장, 간장, 임파선 등이 주를 이루는데, 1975년 연구에서는 새롭게 폐장이 추가되어 있음을 볼 수 있다. 폐장이 새로운 실험대상으로 이용된 데는 젤리슨의 책이 큰 영향을 미쳤다.³¹⁾ 이 책에서 젤리슨은 들쥐의 폐에 기생하는 곰팡이가 출혈열의 병원체일 것이라고 주장하였다. 이 내용을 접한 연구팀은 젤리슨의 곰팡이설에는 동의하지 않았으나 폐장에 대한 언급에 관심을 가졌다. 당시 폐장을 연구에 이용하는 것에 대한 인식은 상당히 부정적이었다. 왜냐하면 폐장은 호흡 기능을 하므로 다른 장기보다 오염 가능성이 높아서 어쩌면 실험 자체를 망칠 위험이 있었기 때문이다. 그러나 젤리슨의 책에서 폐장 사용이 언급된 것을 본 연구팀은 여기서 아이디어를 얻어 폐장을 실험에 사용하였다.

먼저 채집한 야생쥐의 장기 조직과 출혈열 환자의 회복기 혈청과의 반응을 알아보는 선별 검사(screening test)가 이루어졌다. 이 실험에서 야생쥐의 장기 조직에 항원으로 의심 가는 미생물이 존재한다면 출혈열에 대해 항체가 있는 회복기 환자 혈청과의 반응에서 항원-항체 복합체가 형성되는 반응을 보여야 한다. 그리고 선별 검사 결과 양성반응을 보이는 조직에 대해서는 항원으로서 기능하고 있는 미생물이 출혈열의 병원체인지 여부를 확인하기 위해 그 특이성을 검사했다. 여기에서 특이 반응을 보이면 그 항원은 출혈열을 일으키는 병원체로 판명되는 것이다.

1974년 채집한 야생쥐로부터 424개의 조직이 실험되었다. 임파선, 비장, 신장, 폐장 네 종류의 주요 장기가 100여 개씩 준비되어 월별, 장기 종류별로 조사되었다. 이 중 형광항체법을 이용한 실험에서 출혈열 환자의 회복기 혈청에 대해 양성반응을 보인 조직은 88개였다. 이 88개의 조직은 다시 특이성 검사를 통해 14개로 가려졌다. 특이 반응을 보인 14개의 조직은 모두 등줄쥐로부터 얻은 것으로 9개의 폐장 조직과 5개의 신장 조직이었다. 이어 1975년에 채집한 야생쥐의 조직에 대해서도 선별검사를 실시했다. 같은 방법으로 수집된 총 913개의 조직 중 175개에서 양성반응이 나타났고, 이것의 특이성 검사 결과 18개에서 특이한 반응을 보였다. 1974년의 결과와 마찬가지로

31) 출혈열 연구에 폐장이라는 아이디어를 떠오르게 한 것은 젤리슨의 책이 틀림없다. 하지만 책임연구자인 이호왕과 형광항체법을 다룬 이평우가 말하는 젤리슨의 책은 서로 다르다. 이들의 인터뷰에 따르면 이호왕이 본 책은 William L. Jellison, *Korean Hemorrhagic Fever and Related Diseases: A Critical Review and a Hypothesis* (Missoula, Montana: Mountain Press Publishers, 1971)이고, 이평우가 본 책은 *Adiaspiromycosis (=Haplomycosis)* (Missoula, Montana: Mountain Press Publishers, 1969)라고 말하고 있다. 이호왕과의 인터뷰(2005. 8. 17); 김근배의 이평우 인터뷰(2005. 9. 2); 김근배, “네트워크에 걸려든 바이러스: 이호왕의 유행성출혈열 연구”, 11쪽.

이 18개의 조직 역시 모두 등줄쥐에서 얻은 것으로 그 중 14개는 폐장, 4개는 신장에서 얻었다.³²⁾ 이평우는 폐장 조직을 형광현미경으로 확인했을 때 다른 장기에 비해 녹황색의 형광물질이 가장 많이 관찰되었다고 회고하고 있다.³³⁾

반응을 보이는 등줄쥐의 조직은 출혈열 환자의 초기 혈청, 회복기 혈청과 형광항체법을 이용하여 중화반응을 시도하였다. 중화시험을 실시하는 것은 혈청 내에 존재하는 항체에 특이하게 반응하는 항원이 조직 내에 있는지 알아보기 위해서였다. 이 실험에서 중화되는 농도가 높게 나타난다는 것은 항체가 많이 존재함을 의미한다. 등줄쥐의 조직을 초기 환자의 혈청과 회복기 환자의 혈청에 각각 반응시킨 결과 초기 혈청보다 회복기 혈청의 중화 농도가 4배 이상 높은 것으로 나타났다. 즉 출혈열 환자의 혈청 중의 항체는 야생쥐의 조직으로부터 증명된 항원과 특이적으로 반응했다. 항원에 대한 항체의 농도는 질병이 경과하면서 크게 증가했다가 일정 기간이 지난 후 서서히 감소하는 모습을 보였다.³⁴⁾

그 동안 수많은 연구자가 발견하려고 했던 출혈열의 항원이 자신의 연구에서 발견되자 연구팀은 실험에 사용한 연구방법을 표준화시켜서 다시 실험해 보기로 했다. 형광항체를 반응시킨 조직은 여러 번 세척하여 항원과 결합하지 않은 형광색소를 제거했다. 또 형광항체법에 사용되는 모든 시약은 정량적으로 측정하였다. 등줄쥐의 폐장을 다시 관찰한 결과 역시 출혈열의 회복기 혈청에만 특이하게 반응하는 새로운 항원을 발견할 수 있었다. 환자의 초기 혈청에는 이 항원에 대한 항체가 적었지만, 회복기 혈청에는 초기에 비해 수천 배가 넘는 항체가 있었다. 이러한 결과는 출혈열을 일으키는 병원체가 존재한다는 사실을 보여준다.

이호왕은 항원의 발견에 그치지 않고 이것이 오직 출혈열에만 반응하는 항원이라는 것을 증명하는 실험에 착수했다. 그는 이평우에게 출혈열 환자 혈청 10개와 정상 혈청 10개를 섞어서 무작위로 번호를 붙인 후 환자 혈청을 찾아내게 하는 이른바 맹검(blind test)을 실시하도록 했다. 이에 이평우는 항원과 반응하는 환자 혈청을 모두 찾는 데 성공했고, 이러한 절차를 수없이 반복하면서 연구 결과의 신빙성을 높였다.

1976년의 실험에서도 특이한 반응을 보이는 항원 8개가 등줄쥐의 조직으로부터 분리되었다. 이호왕의 연구팀은 지난해와는 다르게 출혈열의 병원체로 의심되는 이 항원이 다른 신장 질환 증세를 보이는 조직에도 반응하는 지 실험했다. 다른 신장 조직에도 특이성을 보인다면 출혈열의 항원이라고 보기 어렵기 때문이다. 사구체 신염

32) Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. 1, pp. 312-313.

33) “현미경 위 녹황색 바이러스에 ‘유레카’ ”, *사이언스타임즈* (2003. 8. 4) <http://www.sciencetimes.co.kr> (2005. 5. 3)

34) Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. 1, p. 379.

환자의 조직 3개를 얻어 이 항원과 반응시켜 본 결과 모두 음성반응을 나타냄으로써 이 항원은 출혈열에만 반응하는 항원이라는 것을 다시 한 번 확인하였다.³⁵⁾

이러한 과정을 통해 증명된 항원은 코리아 항원(Korea antigen)이라 명명되었다.

³⁶⁾ 이 이름은 오스트레일리아 원주민의 혈청에서 미지의 바이러스를 발견한 블럼버그 (Baruch S. Blumberg)가 공식적으로 바이러스 이름을 붙이기 전까지 임시적으로 오스트레일리아 항원이라는 이름을 사용했던 것에서 착안하여 한국을 뜻하는 영문 명칭 ‘코리아’를 붙여 만들어졌다.³⁷⁾

이호왕은 출혈열의 병원체인 코리아 항원을 발견했다는 사실을 1976년 4월 29일 기자회견을 통해 발표하였고, 이 내용은 다음 날 국내 주요 일간지에 일제히 실렸다.

고려대 의대 바이러스병연구소 이호왕 박사와 이평우 강사 팀은 29일 세계에서 처음으로 유행성출혈열의 병원체와 면역체를 밝혀냈다고 발표했다. ... 7년 동안 경기도 연천과 포천 등지의 출혈열 환자 발생지역에 사는 들쥐 조직을 연구한 결과 이 병의 원인 항원(병원체)을 밝혀내고, 회복기의 출혈열 환자 피속에서 면역체와 반응하는 것도 구명했다고 발표했다.

³⁸⁾

보통 과학 연구 성과는 학술 발표장을 통해 발표되는데, 그가 연구 성과를 학회가 아닌 언론에 먼저 공개한 것에 대해서는 몇 가지 이유를 생각해 볼 수 있다. 이 질병은 학자 외에 일반인의 관심 또한 상당히 높았다.³⁹⁾ 출혈열은 높은 사망률을 지닌 데다 당시까지 발병 원인이나 치료법 등 질병과 관련되어 알려진 것이 거의 없는 상태에서 산지나 농촌을 중심으로 환자가 발생하고 있었다. 게다가 발병 지역이 점차 확대되고 있었기 때문에 많은 사람들이 관심을 가졌다. 따라서 언론을 통한 연구 성과 발표는 일반인의 관심을 집중시킴으로써 국민들의 출혈열에 대한 불안감을 덜어주는 데 일조할 수 있었다.

35) Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. 1, p. 379.

36) 이호왕·이평우, “한국형 출혈열—I. 원인 항원 및 항체 증명—”, *대한내과학회잡지* 제19권 제5호(1976), 375쪽.

37) 이호왕, *한탄강의 기적*, 112쪽.

38) “유행성출혈열의 병원(病源)·면역체 구명” *동아일보* (1976. 4. 29).

39) 1970년부터 1976년까지 *조선일보*에 실린 출혈열 관련 기사는 30여 건이며, 주로 지역별 발병 현황과 사망자 수에 대해 보도하고 있다. *조선일보* 홈페이지 <http://www.chosun.com>(2007. 11. 13)

40) 다음으로 이 연구 성과는 학교 홍보와 관련이 있었다.⁴¹⁾ 이호왕이 병원체 증명에 성공했다는 사실을 당시 고려대 의대 학장인 이수종에게 보고했고, 이 사실은 곧 총장에게 전달되었다. 총장은 이호왕의 연구 성과를 학교 차원에서 언론에 공개하는 방안을 제시했고, 이것이 반영되어 병원체 발견 사실은 언론에 먼저 발표되었다.

이 외에도 전후 맥락을 고려해 볼 때 논문 발표에 앞서 언론에 공개한 이유로 경쟁 연구팀과의 관계나 연구비 지원과의 관련 가능성을 생각할 수 있다. 이호왕이 연구를 시작하기 훨씬 전부터 국내외적으로 출혈열을 연구하는 과학자들이 있었다. 이호왕은 다른 연구팀보다 뒤늦게 연구를 시작했지만 출혈열 병원체를 증명하는 데 먼저 성공했다. 그는 이 사실을 즉시 언론에 공개함으로써 후속 연구의 방향을 먼저 세우고, 주도권을 잡을 수 있는 기회를 만들었다. 당시 연구비와 관련해서도 이호왕은 미육군 측으로부터 더 이상의 지원이 어려움을 통보받은 상태에 있었다.⁴²⁾ 얼마 남지 않은 시간 안에 가시적인 성과를 거두지 않으면 과제를 지속할 수 없었던 것이다. 이러한 가운데 만족할만한 성과를 얻은 이호왕은 이것을 하루 빨리 발표할 필요가 있었고, 그 수단으로 언론을 택한 것이라 생각할 수 있다.

코리아 항원의 발견은 당시까지 실험되었던 것과는 다른 연구방법과 다른 실험재료가 적절히 결합됨으로써 가능했다. 출혈열 연구를 시작할 때부터 조직배양세포법이 계속 사용되고 있었지만 결국 성공을 거둔 방법은 형광항체법이었다. 또한 실험재료도 마찬가지로 이전부터 사용되어 온 장기가 아닌 새롭게 주목한 폐장에서 우선적으로 병원체 발견에 성공할 수 있었다. 결과적으로 그 동안 계속되었던 실패는 새로운 실험 대상과 방법을 요구하였고, 이러한 과정은 성공적인 실험 결과를 얻는 데 도움이 되었다.

40) 이호왕의 출혈열 병원체 증명은 1976년 7월 24일(제1092호) <대한뉴스>에도 보도되었다. 보도 내용은 국내에서 발생하는 출혈열의 증상을 소개하고, 이 질병이 들판에 사는 등줄쥐에서 기인한다고 밝히고 있다. 또한 이호왕 연구팀이 출혈열의 병원체인 바이러스와 환자의 혈청 속에서 색다른 항체를 증명하는 데 성공했으며 근시일 내에 출혈열의 예방접종에 필요한 백신을 개발할 수도 있다고 보도하고 있다. 현재 KTV 영상홍보원 국가기록영상관 홈페이지에는 당시 이호왕의 연구 성과를 보도했던 자료가 남아있다. KTV 영상홍보원 국가기록영상관 홈페이지 <http://film.ktv.go.kr>(2007. 11. 13)

41) 이호왕과의 인터뷰(2005. 8. 17). 이호왕의 출혈열 병원체 증명에 대한 연구 성과가 처음 공개된 것은 1976년 4월 29일자 고려대 자매기관인 **동아일보**를 통해서이다. 그리고 공식적인 발표는 1976년 5월 1일 대한내과학회에서 이루어졌다. 언론 공개와 학회 발표의 기간 차이는 2~3일 정도에 불과하다. 이는 이호왕이 일부러 언론에 공개하는 날짜를 학회가 열리는 시점에 맞추었기 때문인데, 자신의 연구 성과에 대한 관심을 지속적으로 유지시키기 위한 것이라고 생각할 수 있다.

42) Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. I, pp. 76, 89; H. W. Lee ed., *Correspondence on the Discovery and Original Investigations on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantaviruses, 1970-1999* Vol. III, 1942.

4. 코리아 항원에서 한탄바이러스로, 1977-80

1) 출혈열 연구자들의 인정

언론과 학회 발표를 통해 이호왕 연구팀의 병원체 증명 사실이 국내외에 알려졌지만 이 소식을 접한 대부분의 연구자들은 쉽게 믿지 않았다. 특히 이호왕이 연구에 성공한 시점은 연구비 지원이 중단되는 때와 맞물려 있었기 때문에 그가 정치적으로 이용하기 위해 허위 보고를 한 것이 아닌가 하고 의심을 했을 정도이다. 하지만 이호왕의 발표가 사실일 경우 연구비를 지원했던 미육군성측에서는 자신들의 공헌도 있다고 보았기 때문에 이호왕의 연구 성과를 확인하고자 했다.

미육군 의학연구개발사령부는 1976년 11월에 프렌치(G. R. French)를 서울에 파견하여 결과를 확인해 보도록 하였다.⁴³⁾ 프렌치 역시 이호왕에게 맹검을 요청했고, 이에 이호왕은 시험을 통해 환자 혈청과 정상 혈청을 완전히 구분했다. 이호왕의 연구 성과를 접한 존슨은 다른 연구자들이 병원체 증명 사실을 믿지 못하므로 혈청을 검사해 달라고 하면서 자신이 가지고 있는 환자 혈청과 정상 혈청을 섞어서 보냈다. 존슨은 이호왕에게 이 실험이 성공하게 되면 연구비를 계속해서 지원받을 수 있는 기회이며, 연구 성과가 국제적인 학술지에 실리기 위해서라도 이러한 맹검 절차는 필요하다고 설득하였다. 존슨의 맹검 의뢰는 이호왕의 연구 성과가 다른 연구자들에 인정받도록 하기 위해 도와주는 것처럼 보이기도 하지만 한편으로는 그 자신이 의심스러워했던 것을 해결하기 위한 것으로도 해석할 수 있다.

당시 이호왕은 존슨으로부터 총 7종류, 11개의 혈청을 받았다. 존슨이 같은 번호가 붙은 혈청을 5개나 보낸 것이다. 이것을 의아하게 생각했지만 번호가 모두 같았기 때문에 이호왕은 한 개만 시험에 사용하였다. 하지만 존슨이 5개의 같은 혈청을 보낸 이유는 이호왕의 연구 성과가 옳은지 그른지를 알아보기 위한 것이었다. 즉 이호왕이 정확한 실험 성적을 보이지 않을 경우 그의 병원체 증명 사실은 거짓으로 판명될 것이고, 동시에 존슨은 그것이 거짓임을 증명할 수 있게 되는 것이었다. 이호왕이 7개의 실험 결과를 존슨에게 보내자 존슨은 나머지 혈청을 검사해 볼 것을 요청하였다. 그 결과 같은 번호가 붙은 혈청은 음성 반응을 보이는 것과 양성 반응을 보이는 것이 섞여 있었다는 것을 알 수 있었다. 이호왕은 고의적으로 자신을 시험하려 했던 존슨의 행동에 대해

43) 프렌치는 1966-68년까지 일본의 미육군 406의학연구소에서 출혈열을 연구한 경험이 있고 한국에도 몇 번 다녀간 적이 있는 바이러스 전문가였다.

항의하였고, 이에 대해 그의 부인인 웨이 라벨을 붙이는 데 착오가 있었던 것 같으며 사과했다. 이 실험으로 이호왕은 출혈열 병원체 증명 사실을 다시 한 번 확인했으며, 이 사실은 미국 전염병관리센터와 육군성, 국립보건원에도 알려졌다.⁴⁴⁾

프렌치와 존슨이 의뢰한 맹검 결과가 모두 정확하게 나오자 외국의 여러 연구소, 대학 등에서 이호왕의 실험 내용에 관심을 보였다.⁴⁵⁾ 1977년 1월에 있었던 예일대 아보바이러스연구소(Yale Arbovirus Research Unit)에서의 강연에는 타일러(J. Tyler), 카잘스(J. Casals), 쇼프(R. Shope) 등 유명한 바이러스학자들이 참석하였는데, 이는 미 연구자들 사이에서 출혈열 연구에 대한 관심이 얼마나 컸는지 보여준다.

참석한 과학자들 중 카잘스는 자신이 1960년대 소련의 출혈성 신증신염 환자 혈청을 가지고 있다면서 이호왕에게 맹검해 줄 수 있는지 물었다. 공산 국가의 혈청을 얻기 어려웠던 이호왕으로서는 반가운 일이었다. 마침 그가 증명한 출혈열 병원체와 소련의 출혈성 신증신염 환자의 혈청은 어떻게 반응하며, 두 질병이 어떤 관계에 있는지도 궁금했기 때문이다. 카잘스로부터 8개의 혈청을 받은 이호왕은 검사를 통해 4개는 양성반응, 4개는 음성반응을 나타내고, 양성반응을 보이는 혈청은 출혈열의 항체 반응과도 같은 결과를 나타낸다는 것을 보였다.⁴⁶⁾ 이로써 이호왕은 소련의 출혈성 신증신염 환자의 혈청으로부터 출혈열의 병원체를 증명하였고, 그의 진단법이 옳음을 다시 한 번 확인하였다. 이렇게 약 8개월의 기간 동안 세계 과학자들로부터 받은 맹검 의뢰와 그 결과는 이호왕이 출혈열의 병원체를 증명했다는 사실을 더 이상 의심할 수 없게 만들었다.

이호왕은 출혈열 병원체의 존재를 증명한 후 이를 분리해 내기 위한 실험에 착수하였다. 병원체는 등줄쥐와 출혈열 환자의 혈청에서 분리될 수 있었다. 실험에 사용된 등줄쥐는 자연 상태에서 감염된 것과 실험실에서 여러 경로로 병원체를 접종함으로써 인공적으로 감염된 것이 모두 사용되었다. 이호왕은 형광항체법을 이용한 실험에서 등줄쥐의 폐와 신장 조직에서 특이한 형광점이 관찰됨에 따라 등줄쥐의 장기

44) 존슨부부와 이호왕이 교류한 혈청의 맹검에 대한 내용은 Ho Wang Lee, "A Letter to Patricia" (September 7, 1976); Patricia Ann Webb, "A Letter to Ho Wang" (September 16, 1976), Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. 1, pp. 2088-89에 나와 있다.

45) 1977년 1월 미육군성 초청으로 미육군전염병연구소(USAMRIID)에서 연구 결과를 발표했고, 같은 달 예일대 아보바이러스연구소에서도 특별 강연이 이루어졌다. 이호왕은 그의 저서에서 당시 미국 연구자들의 강연 요청을 받아들인 것은 그들의 계속되는 의심을 종식시키고, 직접 인정을 받기 위한 목적이었다고 기록하고 있다. 이호왕, *바이러스와 반세기*, 150쪽.

46) 이호왕, *한탄강의 기적*, 126쪽.

조직에서 양성반응을 나타낸다는 것을 확인하였고, 이 실험에 사용된 520마리의 등줄쥐 중 특이면역반응을 보이는 73마리에서 병원체를 분리할 수 있었다.⁴⁷⁾

출혈열 환자의 혈청에서도 병원체를 분리하기 위한 실험이 진행되었다. 실험에 사용되는 혈청은 초기 환자의 것이어야 했다. 왜냐하면 이 실험은 항원을 검출해 내기 위한 것이므로 초기 환자의 혈청이 아니면 이미 항원—항체 복합체가 형성된 상태가 되어 순수한 항원을 얻기 어렵기 때문이다. 초기 환자의 혈청을 얻는 것은 쉽지 않다. 임상적으로 출혈열 초기 증상을 보이는 환자의 혈청 300개를 수집하여 형광항체법으로 검사하였고, 항체가 없는 혈청은 11개로 나타났다.⁴⁸⁾ 이 11개의 혈청은 출혈열이 보고된 적이 없는 제주도에서 채집한 등줄쥐의 폐내와 피하에 접종되었다. 이 등줄쥐를 20일 후에 해부하여 폐조직의 감염 여부를 알아본 결과 제주도 등줄쥐의 폐조직을 감염시킬 수 있었던 전염성 있는 혈청 2개가 발견되었고, 여기에서 병원체를 분리하는 데 성공하였다.⁴⁹⁾

등줄쥐와 출혈열 초기 환자의 혈청으로부터 분리된 병원체는 출혈열의 초기, 회복기 혈청을 이용하여 증명될 수 있었다. 이호왕은 형광항체법을 이용하여 출혈열 환자로부터 얻은 초기와 회복기 혈청에 함유된 항체를 측정하였다. 그 결과 초기와 회복기 혈청의 항체가 큰 차이를 나타냄에 따라 출혈열 병원체와 환자 혈청이 특이적으로 반응함을 알 수 있었다.

또한 분리된 항원은 다른 동물이나 세포주에서 배양되지 않았고, 감염된 등줄쥐 폐장 조직은 마버그 바이러스(Marburg virus), 에볼라 바이러스(Ebola virus)나 몇몇 아레나바이러스(Arenaviridae) 등 다른 바이러스에 대해 실험되었고, 그 결과 음성 반응을 나타낸다는 것이 발견되었다.⁵⁰⁾ 이호왕은 출혈열의 병원체 분리에 성공함으로써

47) 이호왕 · 이평우, “한국형 출혈열—Ⅱ. 병원체 분리—”, *대한바이러스학회지* 제7권 제1호 (1977), 21-22쪽.

48) 첫 번째 실험에서 항체가 발견되지 않았다는 것은 이 혈청이 출혈열 초기 환자의 것일 수도 있고, 다른 종류의 혈청일 수도 있기 때문에 이 11개의 혈청은 1주일 뒤에 다시 검사를 실시하였다. 실험 결과 항체가 증명됨으로써 환자의 초기 혈청이라는 것이 밝혀졌다. 이호왕 · 이평우, “한국형 출혈열—Ⅱ. 병원체 분리—”, 23쪽.

49) 이호왕 · 이평우, “한국형 출혈열—Ⅱ. 병원체 분리—”, 22-23쪽.

50) 병원체 분리 실험에는 등줄쥐 외에도 suckling white mouse, weaned mouse, hamster, guinea pig, rat, rabbit 등이 사용되었다. 그러나 이 동물에서 병원체를 얻는 데는 모두 실패했다. 또한 병원체를 배양하기 위해 이전까지 사용했던 세포주 외에 새로운 세포주를 실험에 도입하였으나 CPE나 특이면역형광이 발견되지 않아 역시 실패했다. 사용된 세포주는 다음과 같다. rhesus monkey kidney, duck, chicken embryo, rat liver, human embryonic liver는 이전에 사용되었던 세포주이고, African green monkey kidney(Vero), dog embryo (R-1247), Porcine kidney(PS), human embryo lung(WI-38), mink kidney(Mu 1 Lu), Chinese hamster lung(Dede)는 새로운 세포주이다. Ho Wang Lee, Pyung Woo Lee, & Karl M. Johnson, “Isolation of the Etiologic Agent of Korean Hemorrhagic Fever”, *The Journal of*

그 동안 국내외 연구자들로부터 받았던 의심을 깨끗이 해결하였고, 동시에 비슷한 연구를 하는 외국 과학자들로부터 공동 연구를 제안 받게 되었다.

2) 한탄바이러스의 등록

이호왕은 여러 나라에서 보내 온 환자 혈청을 진단하면서 동시에 자신이 분리한 병원체의 바이러스로서의 특성을 명확히 밝히고자 했다. 1976년 분리된 코리아 항원은 여러 나라에서 출혈열과 유사한 증상을 보이는 질병을 혈청학적으로 진단하는 데 기초가 되는 병원체로 이용되었다. 하지만 공식적인 바이러스로 인정받은 상태는 아니었기 때문에 표준화된 검사를 실시할 필요가 있었다. 이에 이호왕은 병원체의 물리화학적 특성을 규명하고, 새로운 이름의 바이러스로 공인받기 위해 몇 가지 검사를 실시하였다.

먼저 이 병원체를 일정 크기의 필터에 통과시켜 바이러스인지 아닌지를 알아보았다. 병원체 분리 이후 이호왕과 연구 내용을 교류했던 미육군의 프렌치가 이 연구를 도왔다. 프렌치 또한 병원체가 얼마나 작은 필터까지 통과되는지 실험하였다.⁵¹⁾ 이호왕이 0.2 μ 에 이어 0.1 μ 의 필터를 통과시켰다고 보고하자 프렌치는 이에 대한 확인 실험을 실시하였다. 그러나 프렌치는 같은 결과를 얻을 수 없었고 이호왕에게 자신이 사용한 필터를 알려주면서 다시 실험해 볼 것을 요청했다. 어떤 필터가 사용되는가에 따라 필터링 기법이 다르고, 그에 따라 다른 결과가 나올 수 있기 때문이었다. 이호왕은 프렌치가 알려준 필터로 실험해 보았지만 잘 되지 않았고, 약 6개월 동안 이를 반복한 끝에 병원체가 0.1 μ 에서도 통과함을 밝혀낼 수 있었다. 계속해서 0.05 μ 에서도 실험했지만 이 필터에서는 병원체가 통과하지 못했다. 결국 이 병원체의 크기는 0.05 μ 과 0.1 μ 사이로 추정되었다.

병원체의 또 다른 특징을 알아보기 위해 바이러스의 안정적인 pH 범위를 측정하였다. 전염성을 가진 출혈열 병원체가 안정적인 pH 범위는 pH 7.0-9.0이며, 최대 전염성의 최적 조건은 pH 7.0과 7.6으로 조사되었다. pH 5.0과 그 이하에서 병원체는 거의 비활성화되었는데, 이것은 출혈열이 위산 분비물의 영향을 받는 구강 전염의 가능성을 배제시킬 수 있다는 것을 의미한다. 즉 출혈열은 소화기를 통해 전염될 가능성이

Infectious Disease Vol. 137 No. 3 (1978), p. 303.

51) G. R. French, "A Letter to Ho Wang Lee" (July 21, September 22, 1977), pp. 2144-2146; Ho Wang Lee, "A Letter to G. R. French" (October 5, 1977, April 11, 1978), pp. 2148-2155. millipore membrane과 nucleopore membrane 중 프렌치는 millipore membrane을 사용하였는데, 프렌치는 이호왕에게 nucleopore와 millipore에서 요구되는 기법이 다름을 알려주면서 보다 명확한 결과를 얻을 수 있도록 도움을 주었다.

회박하다는 것이다. 병원체는 56℃에서는 30분 후, 37℃에서는 48시간 후가 되어야 전염성을 완전히 잃는다는 결과를 얻었고, 이로써 열에 안정적인 것으로 조사되었다.

한국에서 발생하는 출혈열로부터 분리된 병원체는 다른 바이러스와는 어떠한 반응을 보이는지 조사되었다. 이호왕은 감염된 등줄쥐의 폐조직에서 분리한 군주 76-118과 총 10종의 바이러스를 형광항체법으로 검사하였다.⁵²⁾ 이 실험에서 양성반응을 보이는 바이러스는 출혈열과 관련이 있는 것이고, 그렇지 않으면 등줄쥐에서 분리한 병원체는 출혈열 바이러스로 증명되는 것이다. 실험 결과 마버그, 에볼라 바이러스 등 7종에 대한 혈청에는 모두 음성반응을, 한국에서 발생하는 출혈열, 일본의 유행성출혈열, 소련의 신증후군출혈열 환자의 각 혈청에는 모두 양성반응을 나타냄으로써 이 병원체는 출혈열에만 관련된 바이러스라는 것이 확인되었다. 동시에 한국과 일본, 소련에서 발생하는 출혈성 질환 사이의 유사성도 증명되었다.

프렌치는 출혈열 병원체의 특징을 규명하는 것 외에 등줄쥐에서 분리된 다른 장기 중 병원체가 반응을 나타내는 조직이 무엇이 있는지 찾고자 했다. 한국에서 발생하는 출혈열의 병원체를 가진 동물은 등줄쥐에 그칠지도 모르지만 여러 나라에서 발생하는 각종 출혈열이 어떤 숙주를 가지는지는 명확하지 않기 때문에 다양한 동물을 대상으로 실험할 필요가 있었다. 또한 여러 세포주에 병원체를 접종해 보면서 어떤 반응을 보이는지도 관찰하였다.

계속되는 실험 끝에 그는 1978년 3월 A-549세포⁵³⁾에 형광항체법을 적용했을 때 출혈열 병원체가 배양된다는 사실을 발견하였다. 이 소식을 접한 이호왕은 A-549세포에 병원체 배양을 시도해 보았다. 실험 결과 이 세포에서 출혈열의 병원체에 대한 반응 정도는 등줄쥐의 폐조직에서 나타나는 만큼 민감하지는 못했으나 양성으로 나타남에 따라 동일한 조건에서 바이러스를 계대 배양할 수 있게 되었다.⁵⁴⁾

또한 프렌치는 A-549세포와 등줄쥐에서 분리한 바이러스를 가지고 한국의 출혈열과 유럽의 유행성 신염이 혈청학적으로 관련되어 있음을 증명했다. 프렌치는 이 세포주에 스웨덴의 유행성 신염 환자의 혈청을 반응시켜본 결과 매우 좋은 성적을 거둘 수 있었다. 프렌치의 이 실험이 성공적으로 수행됨에 따라 독립적인 방법으로 두 질병이 밀접하게

52) 실험에 사용된 10종의 바이러스는 다음과 같다. Pichinde, Tacaribe, Machupo, Lassa, LCM (Lymphocytic choriomeningitis), Ebola, Marburg와 Korean Hemorrhagic Fever(한국), Hemorrhagic fever with renal syndrome(소련), Epidemic hemorrhagic fever(일본). Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. 1, p. 496.

53) A-549세포는 인간의 폐암이 발생하는 폐포 상피세포이다.

54) G. R. French, "A Letter to Ho Wang Lee" (March 23, 1978), p. 2154. 프렌치는 A-549세포를 발견한 사실과 이 세포주의 특징, 발견 경로 등에 대해 이호왕에게 알려주었다.

연관된다는 것을 확인할 수 있었다.⁵⁵⁾ 이와 같이 이호왕 연구팀 자체로서는 수행할 수 없었던 부분은 외국 연구자와의 공동 연구를 통해 해결할 수 있었고, 이러한 경험은 연구팀의 역량을 한 단계 높이는 계기가 되었다.

여러 가지 실험을 통해 이 병원체는 출혈열 환자의 혈청에만 반응하는 새로운 바이러스임이 밝혀졌다. 이 바이러스가 국제 학계에서 인정받기 위해서는 공식적인 이름이 필요했다. 보통 바이러스 이름에는 병원체가 분리된 곳의 위치나 지명이 사용된다. 프렌치는 이호왕이 바이러스 이름을 붙이는 데 도움을 주었다. 그가 보기에 군주 76-118은 송내리에서 채집된 등줄쥐에서 얻은 것이기도 하지만 처음 분리된 병원체인 75-191은 포천에서 채집된 등줄쥐에서 얻은 것이었다. 프렌치로부터 명명법에 대한 조언을 듣고 이호왕은 새로운 바이러스의 이름을 ‘한탄바이러스 (*Hantaan virus*)’ 라 하기로 했다. 이 이름은 강원도에서 경기도 북부로 흐르는 한탄강에서 따 온 것이다. 새로운 바이러스의 이름을 한탄강에서 착안한 데에는 몇 가지 이유가 있다. 먼저 출혈열의 병원체가 한탄강 근처에서 잡은 등줄쥐로부터 분리되었기 때문이다. 위에서 프렌치가 언급한 바대로 송내리와 포천 등지에서 주로 등줄쥐가 채집되었는데, 주요 채집 지역이 한탄강 근처에 위치하고 있다. 둘째로 한국에서 출혈열은 전쟁 당시 38선 근처에 주둔하고 있던 군인들을 중심으로 크게 유행한 질병이며, 남과 북을 지리적으로 나누는 경계를 따라 한탄강이 흐르고 있다. 한탄바이러스는 전쟁과 밀접한 관련이 있는 병원체이다. 이산가족이기도 한 이호왕은 출혈열의 병원체를 한탄바이러스로 명명하면서 연구 내용과 직접 관련된 것 이상으로 많은 의미를 담아 표현하였다.⁵⁶⁾

이호왕은 한탄바이러스를 카탈로그에 등록하기 위해 그것의 물리화학적 특징과 바이러스로서의 특이성 등 그동안 연구되었던 내용을 기록하였다. 한탄바이러스의 등록과정에 역시 프렌치가 계속해서 도움을 주었다.⁵⁷⁾ 프렌치는 등록 양식에 기입해야 하는 내용을 최종적으로 확인하여 한탄바이러스가 1980년 6월 ‘미국 절족동물 매개성 바이러스 및 척추동물 바이러스 카탈로그’에 등록되는 데 힘이 되었다.⁵⁸⁾ 여기서 한탄바이러스가 공식 등록되기까지 프렌치의 활동이 비교적 활발했음을 알 수 있다. 우선은 1970년대 한국의 연구 환경이나 국제 바이러스학계에서의 그 위상이 높지

55) G. R. French, “A Letter to Ho Wang Lee” (March 23, 1978), p. 2161.

56) 한탄바이러스 명명 배경에 대해서는 다음에 잘 나타나 있다. Ho Wang Lee ed., *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Letters and Annual Research Report, 1959-1993* Vol. 1, p. 580; 이호왕, □ 바이러스와 반세기 □, 160-162쪽; 이호왕, □ 한탄강의 기적 □, 139-141쪽.

57) 인터뷰에 따르면 카탈로그 등록에 필요한 내용은 이호왕이 직접 작성하고, 프렌치는 이호왕이 기입한 내용을 확인해 주었다고 한다. 이호왕과의 인터뷰(2005. 8. 17).

58) 이호왕, □ 한탄강의 기적 □, 139쪽.

못했기 때문에 외국 연구자의 도움이 그만큼 필요했던 것이라 생각할 수 있다. 그러나 무엇보다 후속 연구에 대한 주도권 문제가 더 큰 요인이라 생각된다. 이호왕의 출혈열 연구를 지원해 주는 곳이 미육군이었고, 프렌치는 미육군 전염병의학연구소에 소속된 연구자로서 한국의 출혈열에 관심이 많은 연구자였다. 연구 초기부터 지속적으로 이호왕에게 지원을 해 온 미육군으로서는 그의 연구 성과를 통해 유사 질병 연구, 백신 개발과 같은 후속 연구의 가능성까지 내다보았던 것이다. 당시 이호왕 연구팀은 바이러스 분리 성공으로 후속 연구를 추진할 수 있는 기술력은 갖추었지만, 연구에 필요한 경제력과 인력은 부족했다. 반면 미육군에서는 자본력이나 인력은 충분히 갖추어진 상태이므로 기술력만 갖춘다면 어렵지 않게 백신 개발에 성공할 수 있을 것이라 생각했을 것이다. 이에 미육군은 분리한 병원체가 공식적으로 인정을 받기까지 연구에 동참함으로써 겉으로는 연구 지원 기관으로서의 역할을 하면서, 한편으로는 후속 연구에서 유리한 자리를 차지하기 위해 기반을 다져나간 것으로 볼 수 있다. 실제로 한탄바이러스 등록 이후 이호왕 연구팀 외에 미육군에서도 백신개발 연구에 뛰어들었는데 이는 미육군의 의도를 보다 분명히 나타내는 것이라고 하겠다.⁵⁹⁾

한탄바이러스는 1980년 카탈로그에 등록된 이후 공식화되었다. 즉 1976년 분리에 성공한 병원체는 코리아 항원이며 아직 바이러스로서의 성질이 증명된 상태는 아니었다. 이호왕이 한탄바이러스를 등록하기까지는 여러 단계를 거쳐야 했다. 먼저 수많은 시행착오를 거쳐 출혈열의 병원체를 처음 확인하고, 코리아 항원이라는 임시 이름을 붙인 후 이를 처음 분리해 냈다. 그리고 바이러스로서의 성질을 증명한 후 한탄바이러스라는 이름으로 공식 등록하는 긴 과정을 거쳐 출혈열의 원인 바이러스로 공인받을 수 있었다. 따라서 이 둘의 과학적 위상은 엄밀히 말하면 다르며 출혈열 병원체의 발견 시점도 새롭게 논의될 필요가 있다. 1976년은 출혈열 병원체가 특정 조직에서 확인된 시점이고, 그것이 분리되고 바이러스로서의 특징이 규명된 후 공식 명칭으로 등록된 때는 1980년이다. 이처럼 발견은 특정한 한 순간에 이루어졌다고 보다는 여러 과정을 통해 새롭게 더 밝혀내고 설명함으로써 완결되는 것이다.

5. 맺음말

과학자가 발표한 연구논문은 과학자 자신이 연구한 내용의 성공 과정을 보여준다.

59) 김근배, “네트워크에 걸려든 바이러스: 이호왕의 유행성출혈열 연구”, 19쪽에는 이호왕의 출혈열 병원체 발견 이후 세계 주요 출혈열 연구그룹이 어떤 주제로 경쟁을 벌였는지 나타나 있다.

논문에서 과학자는 성공한 내용은 취하고, 실패한 내용은 버림으로써 연구가 성공에 이른 과정을 명료하게 표현한다. 하지만 실제 연구과정에서는 계속되는 실패와 수많은 선택이 요구된다. 처음 연구를 시작할 때 세웠던 가설을 증명하는 과정에서 예상치 못한 결과가 나오면 그것을 버리고 새로운 연구방법이나 대상을 선택해야 한다. 이처럼 연구자는 연구과정에서 발생하는 여러 가지 상황에 적절히 대처함으로써 연구를 성공으로 이끈다. 이호왕의 한탄바이러스 연구 과정은 이러한 점이 잘 드러나는 사례라 할 수 있다. 각각의 과정에 개입된 구성 요소 간의 상호작용은 그가 처음 연구를 시작하게 된 동기부터 실제 실험 과정과 결과에 이르기까지 지속적으로 나타난다.

이호왕의 한탄바이러스 발견은 1970년대 한국에서 이룬 연구 성과 가운데 국제 학계의 인정을 받은 보기 드문 예이다. 이호왕의 출혈열 연구와 한탄바이러스 발견 과정을 추적한 이 글은 크게 두 가지의 의미를 찾아볼 수 있다. 첫째로 이호왕이 출혈열에 대해 연구하기 시작한 때부터 출혈열의 병원체를 발견하고 그것을 등록하기까지의 과정을 미시적으로 분석했다는 것이다. 이호왕이 작성했던 보고서나 실험노트, 편지 등을 통해 출혈열 연구 과정을 세밀히 살펴봄으로써 실험 대상이나 방법이 필요에 따라 변화를 하며 성공에 이르게 된 길을 살필 수 있었다. 둘째로 1970년대 한국에서 수행된 과학 연구의 한 모습을 볼 수 있다. 당시 연구비나 연구자의 역량이 충분히 갖추어지지 않은 등 연구 환경이 좋지 못한 까닭에 연구 성과를 거두는 데도 한계가 있었다. 특히 유학을 마치고 돌아온 연구자들의 경우 그들이 있었던 국가와의 연구 환경 격차가 큼에 따라 적절한 연구 주제를 찾지 못한 사례가 적지 않았다. 이호왕은 국내 환경에서 잘 수행할 수 있는 연구 주제를 선택하여 커다란 성과를 거둘 수 있었다.

이 글에서 살펴 본 이호왕의 출혈열 연구는 여러 가지 측면에서 그 가치를 지닌다. 출혈열은 발생 국가를 중심으로 오랜 기간 동안 연구되었던 것으로 소련, 일본, 미국 등 역량 있는 과학자가 해결하지 못했던 연구 과제였다. 이 연구에 뒤늦게 뛰어든 이호왕은 병원체 발견과 분리에 성공함으로써 수 십 년간 갈피를 잡지 못했던 연구의 방향을 적절히 제시해 주었다. 한탄바이러스 발견을 계기로 국내에서 발생한 출혈열 뿐 아니라 세계 각지에서 이와 유사한 증상을 보이는 질병까지도 활발히 연구되었다. 그의 한탄바이러스 발견 이후 외국 연구자들과의 협력 연구 체계는 보다 강화되고, 진단법이나 예방 백신 개발과 같은 후속 연구도 활발히 추진될 수 있었다. 또한 이러한 연구 결과는 당시 과학 후진국이었던 한국에서도 바이러스학이 발전할 수 있는 기틀을 마련해 주었다. 이렇듯 이호왕의 한탄바이러스 발견은 개인적 차원의 연구 성과를 뛰어넘어 출혈열과 바이러스학의 지평을 급속도로 넓히는 데 확고한 기반이 되었던 것이다.