

에볼라 바이러스 감염의 전신 및 구강내 소견

서울대학교 치의학대학원 치학연구소, 구강악안면외과학교실

김민지¹⁾, 김희영¹⁾, 김성민*, 명훈, 이종호

ABSTRACT

Systemic and oral manifestations of Ebola virus disease

Dental Research Institute, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry,
Seoul National University, Seoul, KOREAMin Ji Kim¹⁾, Hui Young Kim¹⁾, Soung Min Kim*, Hoon Myoung, Jong Ho Lee

Ebola virus disease is a lethal viral hemorrhagic fever that has been boiling in sub-Saharan Africa since 1970s. Last year, The Ebola virus epidemic that has spread not only mainly in West Africa, but also in locals such as USA, Europe and the Antipodes via infected travelers, was brought up. Human-to-human transmission of Ebola virus disease is known only through direct contact with the blood, secretions, tissues or other bodily fluids, including saliva. Although there has not been reported infection cases in the dental healthcare settings, the fact that the infection of the Ebola virus may be made from human secretions such as saliva suggests that there is a high risk of infection for the Ebola virus of dental healthcare workers. Therefore, it is important dental healthcare workers to identify infection-suspected patients through the oral findings for infection prevention.

This article will review the oral signs and symptoms of Ebola virus disease and discuss the pathogenesis, treatment and prevention. Furthermore, Infection control guidelines for oral healthcare workers are also proposed.

Key words : Ebola virus disease, oral signs and symptoms, dental healthcare workers, infection control

Corresponding Author

Dr. Prof. Soung Min Kim,

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dental Research Institute, School of Dentistry, Seoul National University, 62-1, Changgyeonggung-ro, Jongno-gu, Seoul 110-768, Korea

Tel : +82-2-2072-0213, Fax: +82-2-766-4948, E-mail: smin5@snu.ac.kr

¹⁾This two authors contributed as the first author.

Acknowledgement

This research was supported by the International Research & Development Program of the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning(NRF- 2015K1A3A9A01028230).

I. 서론

에볼라 바이러스 감염(Ebola virus disease)은 치명적인 바이러스성 출혈열(viral hemorrhagic fever)을 일으키며, 사하라 사막 이남의 아프리카 지역에서 적어도 1970년대부터 들끓기 시작하였다. 지난 2014년, 기니에서 첫 감염자가 발견된 후 서아프리카 지역뿐만 아니라 미국, 유럽 등지에서도 감염자가 나타나면서 에볼라 바이러스 감염이 화두에 올랐다. 에볼라 바이러스 감염의 인간 대 인간 전염은 혈액, 분비물, 조직 또는 타액과 같은 체액 등의 직접 접촉으로만 이루어진다고 알려져 있다. 의료 환경에서의 감염은 의료 종사자들이 감염 통제 주의사항을 엄격히 준수하지 않은 상태에서 에볼라 바이러스 감염 의심자나 확진자를 치료하는 과정에서 발생한다. 아직까지 치과 의료 환경에서 전염 사례가 보고된 바는 없으나, 에볼라 바이러스의 전염이 타액과 같은 인간의 분비물로부터 이루어진다는 사실은 치과 의료 종사자들의 에볼라 바이러스 감염에 대한 감염 위험성이 높음을 시사한다.

따라서 치과 의료 종사자들은 진료 중 확인 가능한 에볼라 바이러스 감염의 구강 내 소견에 대한 지식을 가지고, 환자의 에볼라 바이러스 감염 여부를 초기에 예측하여 추가적인 감염을 예방할 수 있도록 하는 것이 중요하다. 에볼라 바이러스 감염의 구강 내 소견으로 치은 출혈이 가장 특징적이며, 점막 병소와 통증이 동반되기도 한다. 에볼라 바이러스 감염의 발병 기전

은 면역 체계의 이상에 기인하는데, 아직 정확한 기전이 밝혀지지는 않았으며 여전히 많은 연구들이 진행되고 있다. 치료법 또한 승인된 치료법은 없는 실정이며, 표적형 약물과 백신 개발에 대해 많은 연구가 진행되고 있으나, 현재는 대중적인 치료를 통해 접근하고 있다. 이러한 상황에서 에볼라 바이러스에 대한 감염 위험성이 높은 치과 의료 종사자들은 에볼라 바이러스 감염자 및 의심환자를 초기에 진단할 수 있어야 하며, 감염 예방을 위한 수칙과 의심 환자에 대한 관리 지침에 따라 교차 감염을 예방해야 한다.

본 논문에서는 에볼라 바이러스 감염의 구강 내 증상을 고찰하고, 그러한 증상이 나타나는 발병기전 및 가능한 치료, 예방법에 대하여 고찰해보고자 하며, 교차 감염에 의해 에볼라 바이러스가 확산되는 것을 방지할 수 있도록, 구강 내를 관리하는 의료계 종사자들을 위한 감염 예방 수칙을 제시해보고자 한다.

II. 에볼라 바이러스 감염의 고찰

에볼라 바이러스 감염은 에볼라 출혈열(Ebola hemorrhagic fever)이라고도 불리며, 발열과 출혈 소견을 보이는 급성 바이러스성 증후군이다. 이러한 바이러스성 출혈열(viral hemorrhagic fever)을 일으키는 원인 바이러스는 대표적으로 에볼라 바이러스(Ebola virus)(Fig. 1)¹⁾와 마르부르그 바이러스(Marburg virus)가 있으며, 이들은 모두 필로 바이



Fig. 1. Colorized transmission electron micrograph(TEM) of the ultrastructural morphology displayed by an Ebola virus virion.¹⁾

러스(Filoviridae)의 계통에 해당한다. 이외에 바이러스성 출혈열을 일으키는 다양한 RNA 바이러스 계통은 Table 1에서 정리하였다²⁾. 에볼라 바이러스는 지질 피막을 가진 음성 가닥의 RNA 바이러스로, 바이러스 입자의 크기는 80nm 두께로, 꼬인 필라멘트를 형성하며 그 길이는 1.1 μ m에 달한다. 과일박쥐가 자연계의 숙주로 알려져 있으며, 이들로부터 인간으로 전파되고, 사람들 간의 전염 또한 가능하다.

II-1. 역학

에볼라 바이러스의 인간에 대한 첫 감염은, 1976년 수단 남부지역과 콩고공화국에서 2번의 연속된 패턴으로 나타났다. 당시 사망률은 각각 53%, 88%에 이르렀으며, 이후 2012년까지 발생한 19번의 감염은 65%에 이르는 사망률을 보인다. 에볼라 바이러스 감염은 전형적인 동물원성 감염 질환으로, 인간 및 포유류가 감염에 취약한데, 인간 대 인간의 전염은 감염된 사람의 체액에 노출됨으로써 이루어진다.

에볼라 바이러스는 현재까지 Bundibugyo, Zaire, Sudan, Reston, Tai Forest로 5가지 종이 알려져 있다. Bundibugyo, Zaire, Sudan의 경우 아프리카에서 주로 감염되며, Zaire는 76%, Sudan은 55%, 그리고 Bundibugyo는 37%의 높은 사망률을 보인다. 이 중 Zaire 종이 가장 치명적이고, 출혈성 경향을 보이는 감염 환자의 경우 1주 내에

사망하는 것으로 알려져 있다. 현재 발생한 에볼라 바이러스 감염은 공식적으로 25번째 발생으로, Zaire 종에 의한 것으로 알려져 있으며 이전에 발생한 것들과 그 양상이 상이하다. 2014년 3월 23일, 세계 보건 기구(World Health Organization, WHO)는 기니에서 에볼라 바이러스 감염의 발생을 감지했다. 그리고 같은 해 8월, 이번 발생을 'Public Health Emergency of International Concern'으로 선언했다³⁾. 지난 수 십 년간 에볼라 바이러스 감염은 보통 중앙아프리카의 소외된 지역에서 발병하였으나⁴⁾, 2014년의 발생의 경우에는 여태껏 발생한 적이 없던 서아프리카의 중심 도시 지역에서 발생하였고, 감염자와 사망자 수의 규모도 이전 발생의 경우를 모두 더한 규모를 넘어섰다(Table 2)⁵⁾. 기니에서 시작하여 이웃 지역인 시에라리온, 라이베리아가 중심 발병 지역이며, 여행객들에 의한 확산으로 나이지리아, 말리, 세네갈, 스페인, 미국까지 그 전파지역도 광범위하게 나타나고 있다(Fig. 2)⁶⁾.

II-2. 발병기전

에볼라 바이러스는 매우 다양하게 글리코실화 되어 있는 세포 표면 당단백질로 여러 표적 분자에 부착될 수 있어서 포유류의 다양한 세포를 감염시킬 수 있으며, 이들의 증식으로 감염된 세포들이 사멸된다. 에볼라 바이러스의 지질 피막에 내장되어 있는 당단백질

Table 1. Virus families implicated in Viral haemorrhagic fevers²⁾.

Families	Viral haemorrhagic fevers
Arenaviridae	Lassa fever, Lujo virus, Argentine, Bolivia, Brazilian and Venezuelan haemorrhagic fevers
Bunyaviridae	Hantavirus genus that causes haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), the Crimean-Congo haemorrhagic fever(CCHF) virus from the Nairovirus genus, Garissa virus and Ilesha virus from the Orthobunyavirus and the Rift Valley fever (RVF) virus from the Phlebovirus genus
Filoviridae	Ebola virus and Marburg virus
Flaviviridae	Dengue, yellow fever and two viruses in the tick-borne encephalitis group that cause VHF: Omsk haemorrhagic fever virus and Kyasanur Forest disease virus

Table 2. Cases of Ebola Virus Disease in Africa, 1976-2015⁵⁾.

Country	Town	Cases	Deaths	Species	Year
Dem. Rep. of Congo	multiple	66	49	<i>Zaire ebolavirus</i>	2014
Multiple countries	multiple	28424	11311	<i>Zaire ebolavirus</i>	2014
Uganda	Luero District	6	3	<i>Sudan ebolavirus</i>	2012
Dem. Rep. of Congo	Isiro Health Zone	36	13	<i>Bundibugyo ebolavirus</i>	2012
Uganda	Kibaale District	11	4	<i>Sudan ebolavirus</i>	2012
Uganda	Luero District	1	1	<i>Sudan ebolavirus</i>	2011
Dem. Rep. of Congo	Luebo	32	15	<i>Zaire ebolavirus</i>	2008
Uganda	Bundibugyo	149	37	<i>Bundibugyo ebolavirus</i>	2007
Dem. Rep. of Congo	Luebo	264	187	<i>Zaire ebolavirus</i>	2007
South Sudan	Yambio	17	7	<i>Zaire ebolavirus</i>	2004
Republic of Congo	Mbomo	35	29	<i>Zaire ebolavirus</i>	2003
Republic of Congo	Mbomo	143	128	<i>Zaire ebolavirus</i>	2002
Republic of Congo	Not specified	57	43	<i>Zaire ebolavirus</i>	2001
Gabon	Libreville	65	53	<i>Zaire ebolavirus</i>	2001
Uganda	Gulu	425	224	<i>Sudan ebolavirus</i>	2000
South Africa	Johannesburg	2	1	<i>Zaire ebolavirus</i>	1996
Gabon	Booue	60	45	<i>Zaire ebolavirus</i>	1996
Gabon	Mayibout	37	21	<i>Zaire ebolavirus</i>	1996
Dem. Rep. of Congo	Kikwit	315	250	<i>Zaire ebolavirus</i>	1995
Cote d'Ivoire (Ivory Coast)	Tai Forest	1	0	<i>Tai Forest ebolavirus</i>	1994
Gabon	Mekouka	52	31	<i>Zaire ebolavirus</i>	1994
South Sudan	Nzara	34	22	<i>Sudan ebolavirus</i>	1979
Dem. Rep. of Congo	Tandala	1	1	<i>Zaire ebolavirus</i>	1977
South Sudan	Nzara	284	151	<i>Sudan ebolavirus</i>	1976
Dem. Rep. of Congo	Yambuku	318	280	<i>Zaire ebolavirus</i>	1976

돌기는 세포와 결합하여 바이러스 피막과 숙주세포의 세포막이 융합하게 하여 숙주세포의 세포질로 바이러스의 내용물을 유입시킨다. 에볼라 바이러스는 엔도솜 형태로 숙주세포 내로 유입되었다가 엔도솜의 막을 통과하여 세포질에 이르게 된다. 엔도솜으로부터 세포질로 바이러스 내용물이 유입되는 과정에 대해서 최근의 연구를 포함하여 3가지 가설이 제시되고 있는데, 첫 번째 가설은 엔도솜 내의 낮은 pH에 의한 당단백질 돌기의 구조적 변화를 원인으로 보았고, 두 번째 가설은 GP160의 두 가지 도메인의 상호작용으로 설명하고 있다. 그리고 세 번째는 최근 Chandran 등이 제안한 기전⁷⁾으로 엔도솜의 두 가지 시스테인 프로테

아제인 카텝신 B와 카텝신 L이 에볼라 바이러스의 표면 단백질의 구조적 변화를 일으킨다는 것을 발견했다. 카텝신 B와 카텝신 L은 바이러스 피막 내의 GP1을 대사하는데, 그 결과 엔도솜 막과 결합하는 GP2만이 남으면서 바이러스 피막과 엔도솜 막의 융합이 유도된다(Fig. 3). 에볼라 바이러스의 세포 침투에 대한 새로운 기전은 에볼라 바이러스 감염의 치료에 대한 새로운 접근 방향을 제시해주고 있다⁷⁾.

세포 내로 유입된 에볼라 바이러스가 다양한 증상을 유발하는 기전은 아직 명확히 정의되지 않았지만 많은 연구들이 진행되고 있다. 원숭이를 이용한 연구에서 에볼라 바이러스의 초기 감염 시, 주된 표적이 되는 세

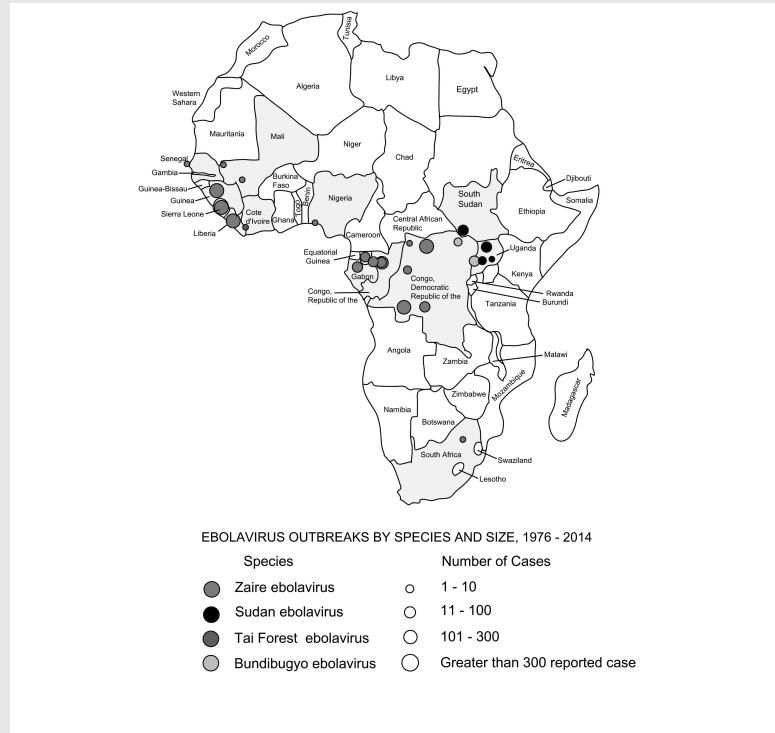


Fig. 2. Ebola virus disease distribution map displaying the cases in Africa, 1976-2015⁶⁾.

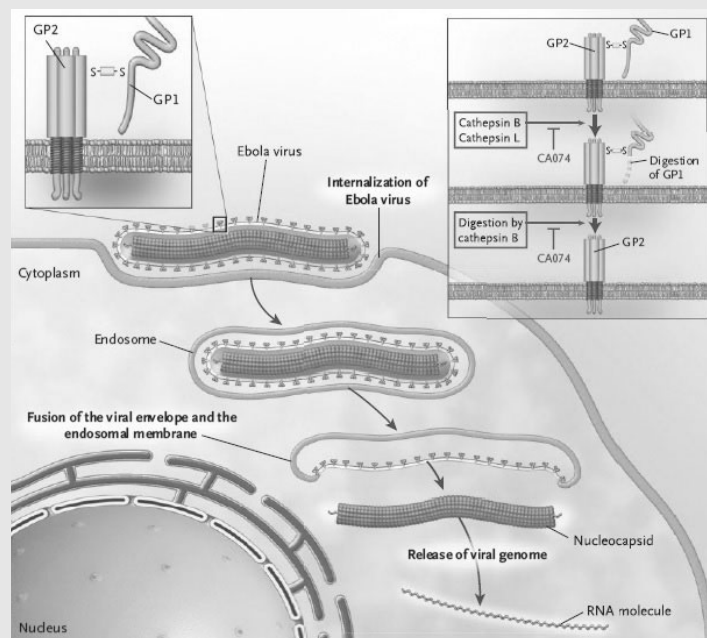


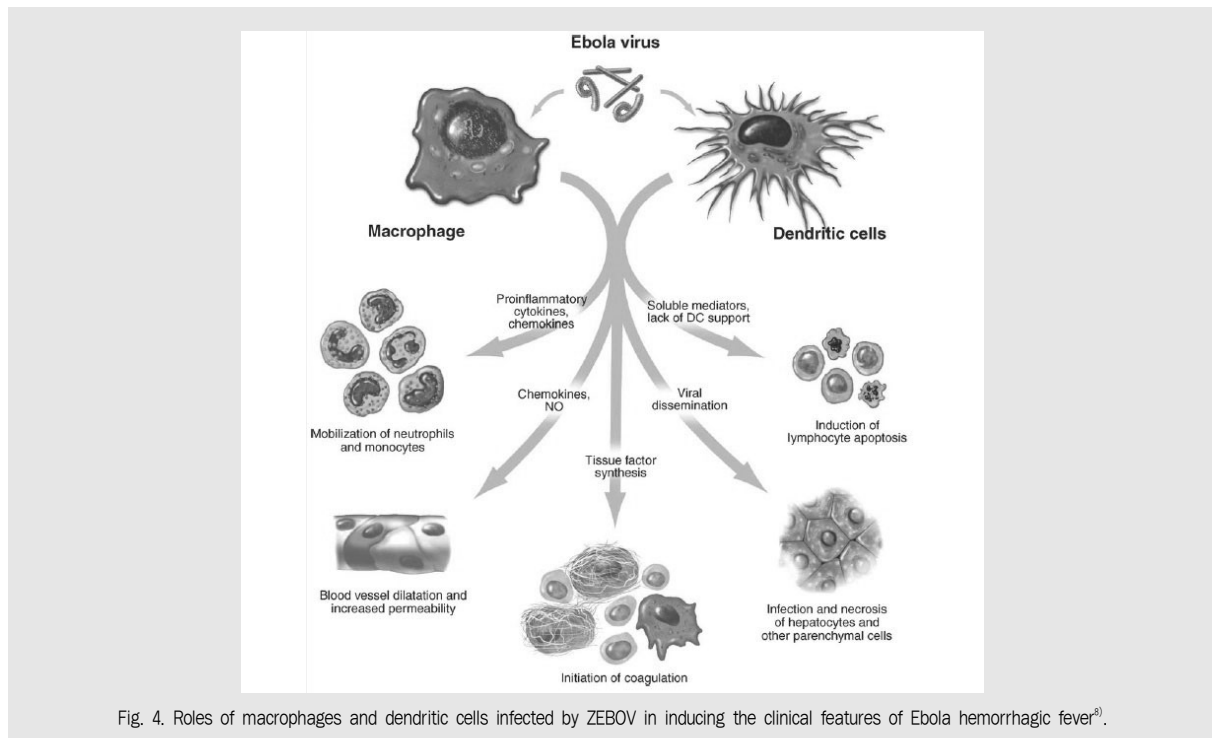
Fig. 3. Entry of Ebola virus into a cell by the action of two endosomal proteases, cathepsin B and cathepsin L⁷⁾.

포는 2가지로 밝혀졌는데⁸⁾, 초기 항 바이러스 방어기전에서 내재면역을 담당하는 '대식세포'와 나이브 T 세포에 항원을 제시하여 적응면역을 일으키는 '수지상세포'가 이에 해당한다(Fig. 4). 에볼라 바이러스의 감염으로 이 두 세포의 기능이 손상되면서 염증작용과 응고작용을 유발된다. 감염된 대식세포는 인터페론의 반응을 억제하고, 세포질 신호 전달 경로(cytoplasmic-signalling pathway)를 개시하여 전염증성 사이토카인과 산화질소(nitric oxide, NO)를 분비함으로써 사이토카인 폭풍을 유발한다. 이러한 매개체들은 혈관 투과성을 높이고, 내피세포 표면에 세포부착분자를 발현시켜, 추가적인 염증세포와 분자들을 순환계로부터 동원한다. 이를 통해 국소적인 초기 감염 부위는 소산되지만, 에볼라 바이러스가 전신적으로 퍼지게 만들어 순환계의 파괴를 유발한다^{2, 8)}. 에볼라 바이러스에 감염된 수지상세포는 일반적인 염증 반응보다 제한된 반응을 보인다. 분비되는 케모카인의 수가 제한되고, CD40, CD80, CD86 같은

공조 자극 분자를 유도하지 못하고, 주조직적합성복합체(major histocompatibility complex, MHC)의 상향조절에 실패하여 동종이계 림프구를 분화하지 못하게 된다⁹⁾. 에볼라 바이러스는 장기에도 손상을 일으켜 에볼라 바이러스 감염의 증상 악화를 유발하게 된다. 간에 영향을 미칠 경우 응고 인자들의 생성이 억제되고, 부신에 영향을 미치게 되면 스테로이드의 생성에 장애가 일어나 순환계의 파괴가 일어난다. 초기에는 감염되지 않았던 NK 세포나 T림프구도 점차 사멸 기전을 거치게 되고, 결국 면역 기능의 소실에 이르게 된다. 이러한 에볼라 바이러스 감염에 대한 숙주 내 세포들의 반응은 유전적 고유성에 따라 개개인의 차이를 보인다는 것이 밝혀졌다⁸⁾.

II-3. 전파와 예방

에볼라 바이러스가 사람에게 첫 감염되는 경로는 아직까지 불명확하다. 그러나 이차적인 전파는 감염된



환자나 감염된 혈액, 조직 또는 체액과의 직접 접촉에 의해서 주로 이루어진다고 알려져 있다. 에볼라 바이러스에 감염되었던 27개 가정의 생존자들을 대상으로 한 인터뷰 분석 연구는 인간 대 인간의 주된 전파 경로에 대한 정보를 제공한다. 인터뷰 결과, 1차적으로 감염되었던 27명의 환자 외에 2차적으로 감염되어 발병한 28명의 사람들은 모두 에볼라 바이러스 감염 환자와 직접적인 물리적 접촉이 있었던 것으로 확인되었다. 특히 직접 접촉한 사람들 중에서도 체액에 노출되었던 사람들에서 추가적인 위험이 가중되었고, 그 중에서도 사체를 만지거나, 늦은 병원단계의 환자에게 노출된 경우 더욱 위험하다는 결과를 얻었다. 반면, 직접적인 물리적 접촉이 없었던 78명의 가족구성원들에게는 감염이 일어나지 않았다. 환자와의 직접적인 물리적 접촉이나 질병의 후기단계의 체액에 노출되는 것이 전파의 주된 원인이며, 필요조건이 되는 것으로 보인다⁹⁾.

상대적으로 적은 중요도를 보이는 전파 경로로는 에어로졸, 결막 또는 구강 노출 등이 있는데, 이러한 경로의 노출이 실제 자연계에서 질병의 전파를 일으킨다는 명확한 보고는 없는 실정이다¹⁰⁾. 하지만 여러 연구들을 통해 에어로졸이나 타액을 통해서도 전파가 가능하다는 것이 실험적으로 밝혀지고 있다. E. Johnson 등이 진행한 실험은, 원숭이에서 에어로졸 흡인이 질병을 발생시킬 수 있음을 확인했다. 4-5일 안에 급속하게 위독한 질환의 증세를 보였고, 코, 인두, 기도 및 폐 등의 호흡기관에서 에볼라 바이러스 항원이 검출되었다¹²⁾.

타액에서 에볼라 바이러스를 검출하는 연구에서는, 24명의 환자로부터 혈청과 타액을 얻어서 효소면역측정법(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)을 통해 IgG 항체 유무를 분석하고, ELISA와 역전사 중합효소연쇄반응(Reverse-transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR)을 이용해 항원의 존재 여부를 확인했다.

혈청에서 IgG와 항원이 모두 검출된 환자들의 타액을 검사한 결과, IgG 항체는 검출되지 않았고, RT-PCR을 통해 항원의 존재를 확인했다³⁾. 이러한 결과는 타액 내의 에볼라 바이러스의 항원에 의한 에볼라 바이러스 감염이 발생할 수 있음을 시사한다.

전술한 바와 같이, 현재까지 에볼라 바이러스 감염에 대해 승인된 치료법이나 백신은 없다. 에볼라 바이러스의 특성상, 고도로 글리코실화된 표면 당단백질을 가지고, 단백질, 대식세포, 수지상세포를 우선적으로 감염시킨다는 점에서 효과적인 백신을 개발하는 데 어려움이 있다¹⁴⁾. 에볼라 바이러스에 대한 백신의 개발은 1980년대부터 시작되었다. 많은 종류의 후보 백신이 설치류나 영장류를 통해 테스트되고 있고, 여기에는 불활화 바이러스, DNA 백신, 바이러스 유사입자(Virus-like particles, VLPs) 및 재조합형 바이러스 벡터 등이 있다⁵⁾. 백신에 포함되는 에볼라 바이러스의 항원은 그 종류가 다양한데, 대부분은 에볼라 바이러스의 표면 당단백질이 주요 항원으로 사용되며, VLPs 기반의 백신의 경우 NP와 VP40 기질 단백질을 사용한다¹⁶⁾. 새로운 접근법으로, 에볼라 바이러스의 모든 바이러스 단백질과 RNA를 면역체계에 제시하는 복제 결핍 재조합 EBOV을 이용한 백신이 있는데, 최근 영장류에서 그 예방 효과가 입증되었다⁷⁾. 여러 후보 백신에 대한 1상, 2상, 및 3상 인간 임상 실험이 시작되었다(Table 3)¹⁸⁾. 연구가 많이 진행된 후보 백신은, 에볼라 바이러스의 표면 당단백질을 제시하도록 조작된, 아데노바이러스와 수포성 구내염 바이러스(recombinant vesicular stomatitis virus, rVSV)를 바이러스 벡터로 이용한 백신이다.

Ⅲ. 에볼라 바이러스 감염의 감염 예방을 위한 관리 지침

2014년 서아프리카의 에볼라 바이러스 집단 감염

Table 3. Overview of EVD developing vaccines¹⁸⁾.

Vaccine candidate names	Sponsor or manufacturer	Location	Stage of evaluation	ClinicalTrials.gov identifier number
VRC-EBODNA023-00-VP(Ebola DNA Plasmid Vaccine)	National Institute of Allergy and Infectious Diseases(NIAID)	Uganda	Phase IB completed	NCT00997607
VRC-MARDNA025-00-VP(Marburg DNA Plasmid Vaccine)	NIAID	US	Phase I completed	NCT00605514
VRC-EBODNA023-00-VP(Ebola DNA Plasmid Vaccine)				
VRC-MARDNA025-00-VP (Marburg DNA Plasmid Vaccine)	Jiangsu Province CDC with Beijing Institute of Biotechnology and Tianjin Cansino Biotechnology, Inc.	China	Phase I ongoing	NCT02326194
Ad5-EBOV (Ebola Adenovirus Vector Vaccine)				
rVSVΔG-ZEBOV (recombinant vesicular stomatitis virus expressing the envelope glycoprotein of Ebola virus Zaire)	US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	Sierra Leone	Phase II/III ongoing	NCT02378753
cAd3-EB0Z with MVA-BN? FILO (Prime-Boost regimen)	University of Maryland with Wellcome Trust, NIAID and Leidos, Inc.	Mali	Phase IB ongoing	NCT02267109
(Bivalent) VRC-EBOAdc069-00-vp(cAd3-EBO)	University of Maryland	Mali	Phase I ongoing	NCT02368119
VRC-EBODNA069-00-VP (cAd3-EBO), Ebola Chimpanzee Adenovirus Vector Vaccine	NIAID	US	Phase I ongoing	NCT02231866
VRC-EBOMVA079-00-VP (MVA-EbolaZ) (Ebola Modified Vaccinia Virus Ankara Vaccine) with and without boost to VRC-EBOADC069-00-VP (cAd3-EBO)	NIAID	US	Phase I/IB ongoing	NCT02408913
VRC-EBOADC069-00-VP (cAd3-EBO) (Ebola Chimpanzee Adenovirus Vector Vaccine)	NIAID	Uganda	Phase IB ongoing	NCT02354404
VRC-EBOADC076-00-VP (cAd3-EB0Z), Ebola Chimpanzee Adenovirus Vector Vaccines				
rVSVΔ-ZEBOV GP (BPSC1001)	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Germany	Phase I ongoing	NCT02283099
rVSVΔ-ZEBOV GP (BPSC1001)	Dalhousie University, Canadian Institutes of Health Research, NewLink Genetics Corp.	Canada	Phase I ongoing	NCT02374385
Monovalent Zaire Ebola Viral Vector Candidate Vaccine (cAd3-EBO Z) with MVA-BN® Filo (Prime-boost regimen)	University of Oxford	UK	Phase IA ongoing	NCT02240875
MVA-EBO Z alone and cAd3-EBO Z with MVA-EB0Z (prime-boost regimen)	University of Oxford	UK	Phase I ongoing	NCT02451891
EBOV GP Vaccine (Ebola Virus Glycoprotein) with or without Matrix-M® adjuvant	Novavax	Australia	Phase I ongoing	NCT02370589
VRC-EB0ADV018-00-VP (Recombinant Ebola Adenoviral Vector Vaccine)	NIAID	US	Phase I ongoing	NCT00374309
VSVG-ZEBOV (Vesicular stomatitis virus-Ebola Zaire) and ChAd3-EBO Z (chimpanzee adenovirus 3-Ebola Zaire)	NIAID	Liberia	Phase II ongoing	NCT02344407
VSV-ZEBOV	University of Oxford, WHO, Wellcome Trust and others	Kenya	Phase I ongoing	NCT02296983
Ad5-EBOV (Adenovirus type 5 vector-based EBOV)	First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Beijing Institute of Bioengineering Academy of Military Medical Sciences, tianjin Cansino Biotechnology Inc.	China	Phase I ongoing	NCT02401373
BPSC-1001 (VSV ΔG-ZEBOV) (recombinant vesicular stomatitis virus expressing envelope glycoprotein of Ebola virus Zaire)	NewLink Genetics Corp.	US	Phase I ongoing	NCT02314923 NCT02267423 NCT022804408

이 확산되면서, 에볼라 바이러스 감염에 대한 감염 예방책에 대한 심화된 지침들이 각종 국제 기구를 통해 발표되었다. 에볼라 바이러스 감염이 감염성이 매우 강하고, 사망률이 높은 질병이지만, 이는 분명히 예방이 가능하다. 앞서 설명했듯이 에볼라 바이러스 감염의 전파는 감염된 사람의 체액(혈액, 대변, 타액, 소변, 정액, 토사물 등)과의 직접 접촉을 통해서 이루어지기 때문이다. 또한 에볼라 바이러스는 열이나 알코올, 하이포아염소산나트륨(sodium hypochlorite)과 같은 표백 성분 등에 의해 제거가 가능하다. 뿐만 아니라 일반적으로 사용되는 소독약(알데히드, 할로젠, 과산화물, 4급 암모늄 화합물, 페놀 수지 등)에도 취약한 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. 따라서 감염 예방 지침

을 엄격히 준수한다면 에볼라 바이러스의 전파를 막고, 의료 종사자들을 보호할 수 있다.

미국 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에서는 'Think Ebola'라는 말을 모토로 감염 예방을 위한 초기 발견의 중요성을 강조했다(Table 4)²⁰⁾. 에볼라 바이러스의 감염 예방을 위해 먼저, 내원한 환자가 최근 21일 내에 에볼라 바이러스 감염이 창궐한 지역이나 국가에 방문하거나 에볼라 바이러스 감염 환자와 접촉한 경험이 있는지를 평가해야 한다. 이는 문진을 통해 이루어지는데, 환자가 직접 대답하기 어려운 상황에 처해있다면 가족이나 친구 등 보호자를 통해 정보를 얻어야 한다. 이와 함께, 환자가 에볼라 바이러스 감염의 초

Table 4. Evaluation protocols when caring for patients under investigation or patients with confirmed Ebola Virus Disease (EVD). The phrase "Think Ebola." means early recognition is critical for infection control²⁰⁾.

Clinical recommendations for EBOLA from CDC	
INITIATE	환자 내원 시 에볼라 바이러스 감염에 대한 고려 환자의 위험성 평가 전, 기본적인 감염 관리 지침 준수 ▶ 표준 감염 지침(standard precaution) 따르다 ▶ 환자가 에볼라 바이러스 감염에 대한 기준을 충족할 위험이 보일 경우, 즉시 격리한다
IDENTIFY	다음 사항에 대해 환자를 평가한다 ▶ 최근 21일 안에 기니, 시에라리온 등 에볼라 바이러스 감염 지역에 여행한 경험이 있는가 ▶ 최근 21일 안에 에볼라 바이러스 환자와 접촉한 경험이 있는가 ▶ 38°C 이상의 고열 증세를 경험한 적 있거나, 현재 그러한 증상이 있는가 그 외 증상으로 심각한 두통, 근육통, 식욕, 피로, 설사, 구토, 복통 및 설명되지 않는 출혈 ▶ 만일 환자가 노출 경험과 증상 소견을 모두 보인다면, 즉시 격리하고, 주변에 알려야 함
ISOLATE	평가 결과가 에볼라 바이러스 감염을 암시한다면, 조치를 취한다 ▶ 환자를 전용 욕실이 있는 분리된 공간에 격리한다 ▶ 적절한 개인 보호 장비를 착용한다 ▶ 격리 공간에 출입하는 의료인원을 제한한다 ▶ 격리 공간에 출입하는 모든 사람에 대한 일지를 작성한다 ▶ 가능한 다른 진단을 고려해야 하며, 적절히 평가한다 ▶ 필수적인 검사와 술식만 수행한다 ▶ 에어로졸을 유발하는 술식은 피한다.
INFORM	보건 당국을 포함한 주변에 알린다 ▶ 시설 내의 감염 통제 프로그램과 다른 직원에게 알린다 ▶ 해당 지역 보건 당국에 연락한다 ▶ 해당 지역 보건 당국에 에볼라 바이러스 감염의 검사에 대해 상의한다

기 증상에 해당하는 소견(발열, 두통, 근육통, 쇠약, 피로, 설사, 구토, 복통, 비특이적 출혈)을 보이는지 확인해야 한다. 이 과정에서 의료 종사자는 모든 환자가 에볼라 바이러스에 감염된 환자인 것으로 간주하고 감염 예방을 위한 표준 예방 지침(standard precaution)을 따라야 한다. 만일, 환자가 에볼라 바이러스에 노출된 경험이 있고 에볼라 바이러스 감염의 초기 증상을 함께 보인다면, 정해진 지침에 따라 환자를 즉시 격리하고, 공공 기관에 알려야 한다²⁰⁾.

CDC와 세계 보건 기구(World Health Organization, WHO)는 주기적으로 에볼라 바이러스 감염에 대한 감염 예방 지침들을 새로이 수정하여 보급하고 있다. 두 기관의 예방 지침은 전반적으로 유사한 부분이 많은데, 다음의 공통된 주의 사항을 담고 있다^{19), 21)}.

개인용 보호구(이중 글러브, 다리 커버, 일회용 신발 커버 등)를 사용한다.

정확한 크기의 글러브를 착용한다.

안전한 주사 방법을 따른다. 주의를 기울여 조작하며, 주사침이나 다른 날카로운 기구의 사용을 최대한 제한한다.

손이 닿는 표면을 포함하여 주위 표면에 청소를 실시한다. (살균은 필수적이지 않음)

글러브 착용 전 후에 손 세정을 세심하게 실시한다.

CDC는 에볼라 바이러스 감염 환자를 관리하기 위해, 다음의 3가지 원칙에 따라 표준 예방 지침을 강화하였다²²⁾. 즉, 모든 의료계 종사자는 개인용 보호구를 착용하고 탈착하는 체계적인 방법에 대해 반복적으로 엄격히 훈련해야 하며, 개인용 보호구를 착용하여 피부 노출이 없어야 하며, 모든 의료계 종사자는 훈련받은 감시자의 감독에 따라 개인용 보호구를 착용 및 탈착해야 한다.

미국 치과의사협회(American Dental Association, ADA)에서는 CDC의 자문을 받아 치과 의료 종사자의 에볼라 바이러스 감염 예방을 위한 표준 예방 지침을 제시하고 있다. 주된 내용은 앞서 설명한

CDC의 'Think Ebola'로 설명되는 지침을 기반으로 하고 있어, 치과 치료 전 문진을 통해 에볼라 바이러스 감염 환자를 초기에 식별하는 것이 중요함을 알 수 있다. ADA는 또한, 증상은 보이지 않지만 21일 안에 라이베리아, 시에라리온, 기니 등을 여행한 경험이 있는 환자에 대해서, 귀국 후 21일까지는 치과 치료를 시행하지 않고 그 후로 연기할 것을 권고하고 있다. 단, 심각한 치성 감염이나 통증을 보이는 환자에서 필수적인 임시 처치가 필요할 경우에는, 환자의 담당 의사의 자문을 받아, 앞에서 거론된 표준 예방 지침을 준수하며 치료를 진행할 수 있다²³⁾.

IV. 에볼라 바이러스 감염의 구강 내 증상

에볼라 바이러스 감염 환자의 타액에서 에볼라 바이러스의 항원이 검출되었다는 사실은 타액을 통한 감염 가능성이 있음을 시사한다¹³⁾. 따라서 타액과 직접 노출이 잦은 치과 의료계 종사자들은 에볼라 바이러스 감염 환자에 대한 예방과 빠른 진단이 중요하다.

인간 대 인간의 감염에서 에볼라 바이러스 감염의 평균 잠복기는 8-11일로, 최소 2일부터 최대 21일까지 그 범위가 다양하다.^{3), 24)} 이 질환의 초기 증상은 말라리아, 적리, 장티푸스와 같은 열대성 질환들의 일반적인 증상과 유사하다. 하지만 필로 바이러스 감염에서는 반구진 발진이 특징적으로 나타난다는 것에서 차이가 있다²⁵⁾. 에볼라 바이러스 감염과 마르부르그 출혈 열 환자에 대한 연구의 대부분에서 질환 초기의 발진 소견이 묘사된다. 발진은 25%-52%의 환자들에서 나타나고, 비소양성, 홍반성의 반구진 형태로 나타나며 점점 만성이 되며 개개의 발진이 합류되는 형태를 보인다²⁶⁾. 에볼라 바이러스 감염의 초기에는 열($\leq 40^{\circ}\text{C}$), 두통, 무기력, 관절통, 근육통, 요통 등의 비특이적인 임상 증상이 나타난다. 에볼라 바이러스 감염의 발병 3-5일 후에는 발열이 지속되면서, 상복부의 통

증, 메스꺼움, 구토, 설사와 같은 위장관계 증상을 보인다^{18, 25)}. 증상이 지속되면 전해질 불균형 및 혈관 내 부피 감소가 야기되며 쇼크에 이르게 된다. 결막 출혈, 발진, 팔꿈질과 호흡계 및 신경계의 증상도 보고되고 있다. 출혈은 후기 단계의 임상 증상으로, 이는 에볼라 바이러스 감염 환자의 20% 이하에서만 발생한다^{27~29)}. 출혈 소견은 주사 맞은 자리의 피부나, 잇몸, 코에서

새어 나오는 형태로 보통 나타난다. 정맥 주사를 맞은 자리의 지속적인 출혈이 이 질환을 진단하는 중요한 단서가 되기도 한다. 대체로, 눈에 보이는 출혈 소견은 질병의 나쁜 예후를 암시하지만, 흑색변이나 혈변과 같은 위장관계의 출혈은 질환의 초기에도 관찰되며, 생존자와 사망자 모두에게서 발생한다²⁵⁾.

Table 5. Reports of orofacial and other signs and symptoms of mild-to-moderately severe EVD in addition to fever^{3, 25-6, 930-35)}.

First author, Year	Oral features			Other features		
	Oral bleeding	Oral mucosal lesions	Odynophagia	Other bleeding	Conjunctivitis	Rash
Bonnet, 1998 ³⁴⁾	bleeding cracks on the lips diffuse bleeding (i.e., gums, tongue)	Oral thrush-like lesions	Not reported	bleeding at injection sites	Not reported	maculopapular rash and petechiae
Bwaka, 1999 ³⁵⁾	Not reported	Not reported	Odynophagia dysphagia Sore throat (58%)	Injection site (5%)	Conjunctival injection (47%)	Maculopapular rash
Chertow, 2014 ³⁷⁾	Not reported	Oral ulcers and thrush	Throat pain dysphagia	Not reported	Conjunctival injection	Not reported
Piot P, 1978 ³⁸⁾	Gingival bleeding (25.6%)	Oral-throat lesions (73.6%) fissures and open sores, especially on the lips Herpetic oral lesions Grayish exudative patches	Sore throat (79.2%) Dysphagia	Epistaxis (16.7%) Injection site (6.6%)	Conjunctivitis (58.2%)	Skin rash
Isaacson M, 1978 ³⁹⁾	Gingival bleeding	Reddening of the tongue and throat	Sore throat Dysphagia	Injection site	Not reported	Morbilliform rash
Smith DH, 1978 ⁴⁰⁾	Bleeding from nose, mouth and gums (50% in fatal cases)	Not reported	Dry painful throat(63%)	Epistaxis Vaginal hemorrhage	Subconjunctival hemorrhage	Measles like, papular or maculo-papular rash (52%)
WHO Ebola Response Team, 2014 ⁴¹⁾	Bleeding gums (2.3%)	Not reported	Difficulty swallowing (32.9%) Sore throat (21.8%)	Unexplained bleeding (18%) Epistaxis (1.9%) Injection site (2.4%)	Conjunctivitis (20.8%)	Rash (5.8%)
Kortepeter MG, 2011 ⁴²⁾	Not reported	Pharyngeal erythema	Sore throat	Injection site	Conjunctival hemorrhage	Maculopapular rash
Sureau PH, 1989 ⁴⁴⁾	Gingival and oral bleeding (25.6% in fatal cases, none in nonfatal cases)	Oropharyngeal bleeding ulceration	Pharyngitis Dysphagia	Epistaxis (16.7% in fatal, none in nonfatal cases) Injection site (6.6% in fatal, none in nonfatal)	Hemorrhagic conjunctivitis	Erythematous maculopapular rash

IV-1. 구강 내 증상에 대한 선행연구 분석

치과를 찾은 환자에서 구강 및 안면의 증상에 대한 임상 검사는 에볼라 바이러스 감염 환자를 식별하는데 도움을 준다. PubMed와 구글 학술검색에서 [‘Ebola’ AND ‘oral’ OR ‘facial’ OR ‘dental’]을 키워드로 문헌 검색을 시행했다(2015년 9월). 많은 연구 논문들과 증례 보고 중, 질환의 초기부터 환자의 증상을 관찰하면서, 구강 및 안면의 증상에 대해 언급한 문헌들을 선별하였다. 구강 및 안면의 증상에 대한 기록은 Table 4에 정리되었다^{3, 25~6, 30~35}.

여러 증례들과 연구들의 내용을 토대로 조사한 결과, 에볼라 바이러스 감염 환자의 기본적인 구강 내 증상은 치은 출혈, 점막 병소 및 연하통(Pain; Odynophagia) 등이다. 또한, 치과 의료진이 진료 중 에볼라 바이러스 감염을 의심해볼 수 있도록 하는 다른 초기 증상으로는 비출혈이나, 주사 부위의 출혈, 결막염, 그리고 발진이 있다.

출혈은 에볼라 바이러스의 감염으로 인한 출혈열 발병 시 특징적인 증상이지만, 일반적으로 후기 증상으로 나타난다. 따라서 치과를 찾을 수 있을 만한, 에볼라 바이러스에 감염된 환자에서는 치은 출혈의 소견을 보기 어렵다. 보통, 치은 출혈은 비출혈이나 주사 부위의 출혈 등과 동시에 증상을 보인다. 이렇게 다양한 부위에서 동시에 발생하는 출혈이 에볼라 바이러스 감염의 차별되는 소견이다²⁾.

점막 병소는 문헌마다 그 소견이 다양하다. 회색의 삼출성 궤양, 아구창의 형태로 나타나는 경우도 있으며, 목구멍이나 혀, 입술 등에서 증상을 보인다. 구강 내 병소가 나타나는 시기는 보통 증상이 시작된 후 5~10일 사이로, 병세가 악화되는 과정에서 나타난다. Daniel S Chertow 등은 구강 및 식도의 칸디다증과 구강 궤양 등이 질병이 진행되는 과정에서 발생한 이차 감염에 의한 것이라고 추정하기도 하였다³¹⁾.

연하통은 점막 병소가 궤양화 되고, 목이나 점막 병

소가 붓게 되면서 나타나는 결과로, 인후통증에서부터 심하게는 연하 곤란의 증상까지 보인다.

결막염은 에볼라 바이러스 감염의 초기에 나타나는 증상으로, 35~50%의 환자에서 높은 빈도로 나타난다. 보통 양측성의 특징을 보인다. 발진 역시 15~50%의 빈도로 자주 나타나며, 이는 다른 열대성 질환과는 감별되는 바이러스성 출혈열의 특징적인 증상으로 보고되고 있다. 보통 외상을 입은 부위에서 발진이 생기고, 붉은색의 자반성 혹은 점상의 형태를 갖는다.

IV-2. 구강 내 증상의 진단 및 처치

치은 출혈의 증상을 보이는 환자는 에볼라 바이러스 감염과 같은 바이러스성 출혈열 외에도 괴혈병, 백혈병, 비타민 K 결핍, 폰빌레브란트병 등의 다양한 미세혈관성 질환을 의심할 수 있다³⁶⁾. 에볼라 바이러스 감염 환자에서 나타나는 치은 출혈은, 비출혈이나 주사 부위의 출혈 등과 동시에 나타나며, 이렇게 다양한 부위에서 동시에 발생하는 출혈이 에볼라 바이러스 감염의 감별 소견이다. 점막 병소를 보이는 환자들은, 그 양상이 상이하여 좀 더 명확한 정의가 필요하다.

하지만 에볼라 바이러스의 특징적인 구강 내 증상은 질병의 후기에 관찰되는 소견으로, 현실적으로 이 시기의 환자가 치과에 내원하기는 힘들다. 만일 치과에 내원하였다고 하더라도 구강 내 소견만으로 진단을 확정 지을 수는 없으며, 효과적인 환자 관리와 감염 예방을 위해 즉시 격리 후, 임상 검사를 실시하여 빠르고 정확하게 감염 여부를 확인해야 한다³⁸⁾. 의심 환자의 진단은 에볼라 바이러스의 게놈을 검출하는 RT-PCR를 시행하거나, ELISA를 통해 바이러스의 항원이나 특정 항체를 측정하여 확정된다³⁸⁾. ELISA를 통한 항원 검출을 통한 진단은 에볼라 바이러스 감염의 급성기에는 높은 민감도를 보이지만, 증상 발생 1~2주 뒤에는 바이러스 항원의 감소로 인하여 민감도가 떨어진다는 단점이 있다³⁸⁾. 현재는 ELISA 법을 대체

하여, 검출이 빠르고 민감도와 특이도가 높은 RT-PCR 법이 질환을 진단하는 표준으로 사용되고 있다. RT-PCR은 에볼라 바이러스의 핵산을 빠르고, 민감하게 증폭하여 검출하는 방법으로, 100%의 민감도와 97%의 특이도를 보인다⁴⁰⁾. 하지만 질병의 처음 3일까지는 바이러스의 유전체를 검출하지 못할 수 있어, 거짓음성(false-negative) 결과를 보일 우려가 있다. 이를 최소화하기 위해서는 적절한 표본 채취와 관리가 필요하고, 유사 미생물에 의한 교차오염을 피할 수 있도록 RT-PCR 시행 시 주의가 필요하다³¹⁾. 아직까지 에볼라 바이러스 감염 환자에 대한 승인된 치료법은 없고, 지지적 치료(supportive care)와 합병증에 대한 처치를 기본으로 환자를 관리한다. 지지적 치료로는 수분 및 영양 보충, 진통제, 그리고 필요에 따라서 수혈을 시행한다. 지지적 치료의 핵심은 경구용 수액이나 정맥 주사액으로 혈관 내 부피를 유지하

는 것이다. 진통제나 지사제는 지속적인 구토나 설사 증상을 보이는 환자에게 사용될 수 있다. 예방적 항생제는 이차 감염이나 패혈증이 의심되는 환자에게 투약한다^{31, 41)}. 에볼라 바이러스 감염을 치료하기 위한 다양한 약물들이 인간 임상 실험 단계에서 연구되고 있다(Table 6)¹⁸⁾. 에볼라 바이러스를 표적화하여 바이러스를 불활성화하는 표적형 물질로는 SiRNA 개념을 기반으로 한 TKM-Ebola, 핵산 유사체로 바이러스의 중합효소 저해제 역할을 하는 Favipirarvir, Brincidofovir(CMX001) 등이 있다. 면역요법으로는 회복단계에 있는 환자의 전혈이나 혈장을 에볼라 바이러스 감염 환자에게 투여하는 방법이 연구되고 있는데, 1995년 콩고에서 87.5%의 환자에서 효과가 있다고 보고된 바 있다. ZMapp는 에볼라 바이러스 항원에 대한 서로 다른 3가지 단일클론항체의 조합으로, 원숭이에 대한 실험에서 치료 효과가 입증되어 인

Table 6. Overview of Ebola virus therapeutics in development¹⁸⁾.

Agent	Manufacturer	Stage of evaluation	ClinicalTrials.gov identifier number
TKM-Ebola	Tekmira (Burnaby, British Columbia, Canada)	Phase I ongoing	NCT02041715
TKM-Ebola	Tekmira (Burnaby, British Columbia, Canada)	Phase I terminated	NCT01518881
T-705 (Favipiravir)	Institut National de la Sante Et de la Recherche Medicale, France	Phase II ongoing	NCT02329054
CMX001 (Brincidofovir)	Chimerix (Durham, NC)	Phase II (withdrawn prior recruitment)	NCT02271347
JK-05	Sihuan Pharmaceutical Holdings Group Ltd and Academy of Military Medical Sciences (Beijing, China)	Animal studies completed; now considered for use in emergency situations for army only	N/A
BCX4430	BioCryst Pharmaceuticals Inc., Durham, NC	Phase I ongoing	NCT02319772
AVI-6002	Sarepta Therapeutics (Cambridge, MA)	Phase I completed	NCT01353027
Anti-Ebola hyperimmune globulin	None identified	Animal studies completed	N/A
ZMapp	National Institutes of Health Clinical Center (National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID))	Phase I/II ongoing	NCT02363322

N/A not Applicable

간 임상 실험을 진행하고 있다¹⁸⁾.

V. 결론: 치과 의사로서 에볼라 바이러스 감염에 대한 접근

지난 해, 에볼라 바이러스의 고유한 풍토 지역이 아닌 미국 텍사스에서 에볼라 바이러스 감염 환자가 나타나면서, 이는 전 세계적으로 의료계 종사자들이 경계해야 할 질병으로 떠올랐다. 특히, 잠재적인 감염성을 가진, 증상이 없는 감염 환자들로 인하여 의료계 종사자들은 언제나 감염의 위험에 노출되어 있다. 에볼라 바이러스에 감염된 환자의 타액 내에서 바이러스의 항원이 검출되었다는 결과를 통해, 치과 의료계 종사자 역시 타액과의 직접 접촉으로 인한 감염의 위험이 높을 것으로 생각된다. 따라서 치과 의료계 종사자들 역시 감염을 예방하기 위한 적절한 임상 검사를 통해 에볼라 바이러스 감염 의심 환자를 신속하게 식별해야 한다. 에볼라 바이러스 감염 환자의 구강 내 증상으로 잇몸 출혈 및 점막 병소가 나타나므로, 임상 검사를 통해 이러한 증상이 있는 환자가 있다면 이 바이러스의 감염을 의심해야 한다. 그러나 이러한 구강 내 증상들

은 에볼라 바이러스 감염의 진행 과정의 말기에 나타나는 증상으로, 이 시기의 위독한 환자가 치과에 내원하기란 쉽지 않다⁴²⁾. 따라서 치과 의료계 종사자들은 에볼라 바이러스에 감염되었지만, 아직 초기 증상을 보이지 않는 환자들에 의한 감염에 초점을 맞추어 이를 예방할 수 있는 지침을 따라야 한다. 이러한 위험을 최소화하기 위해 치과 의료계 종사자들은 환자의 해외 체류 경력이나 에볼라 바이러스 감염 환자와의 접촉 여부에 대한 정확한 정보를 얻어야 하며, 환자가 발열, 구토, 설사 등과 같은 초기 증상을 보이는지 임상 검사를 시행해야 한다. 만일 환자가 두 경우에 모두 해당된다면 즉시 해당 환자를 격리하고, 공공 기관에 알려야 한다. 증상은 없지만 에볼라 바이러스 감염 환자에 노출된 적이 있다면, 치과 치료는 에볼라 바이러스의 최대 잠복기인 21일 뒤로 연기하는 것이 바람직하다. 그러나, 환자의 치과적 감염이나 통증이 심각하여 즉각적인 임시 처치가 필요한 경우에는, 환자의 담당 의사나 지역 보건국의 자문을 받아 진료를 수행할 수 있다. 이 모든 과정에 있어서 의료진의 감염 및 교차 감염의 위험을 줄이기 위해 가장 중요한 것은, 모든 환자에 있어 에볼라 바이러스의 감염 가능성을 염두에 두고 표준 예방 지침을 엄격히 준수하는 것이다.

참 고 문 헌

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Public health image library ID# 10816[Internet]. Atlanta, USA: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); [cited 2015 Oct 8]. Available from: <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=10816>
- Samaranayake L, Scully C, Nair RG, Petti S. Viral Hemorrhagic fevers with emphasis on Ebola virus disease and oro-dental healthcare. *Oral Dis* 2015;21:1-6.
- WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa - the first 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med* 2014;371(16):1481-1495.
- Casillas AM, Nyamathi AM, Sosa A, Wilder CL, Sands HA. Current review of Ebola virus: pathogenesis, clinical presentation, and diagnostic assessment. *Biol Res Nurs* 2003;4(4):268-275.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cases of Ebola virus disease in Africa, 1976-2015[Internet]. Atlanta, USA: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2015 Oct [Cited 2015 Oct 8]. Available from: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/history/distribution-map.html>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ebola distribution map[Internet]. Atlanta, USA: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2015 Oct [Cited 2015 Oct 8]. Available from: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/history/distribution-map.html>.
- Kawaoka Y. How Ebola virus infects cells. *N Engl J Med* 2015;352(25):2645-2646.
- Bray M, Geisbert TW. Ebola virus: the role of macrophages and dendritic cells in the pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:1560-1566.
- Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of Filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet* 2004;4(8):487-488.
- Dowell SF, Mukunu R, Ksiazek TG, Khan AS, Rollin PE, Peters CJ. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999;179(Suppl 1):S87-91.
- Jaax N, Jahrling P, Geisbert T, Geisbert J, Steele K, McKee K, Nagley D, Johnson E, Jaax G, Peters C. Transmission of Ebola virus(Zaire strain) to uninfected control monkeys in a biocontainment laboratory. *Lancet* 1995;346:1669-1671.
- Johnson E, Jaax N, White J, Jahrling P. Lethal experimental infections of Rhesus monkeys by aerosolized Ebola virus. *Int J Exp Pathol* 1995;78:227-236.
- Formenty P, Leroy EM, Epelboin A, Libama F, Lenzi M, Sudeck H, Yaba P, Allarangar Y, Boumandouki P, Nkounkou VB, Drosten C, Grolla A, Feldmann H, Roth C. Detection of Ebola virus in oral fluid specimens during outbreaks of Ebola virus hemorrhagic fever in the Republic of Congo. *Clin Infect Dis* 2006;42:1521-1526.
- Hwang ES. Preparedness for prevention of Ebola virus disease. *J Korean Med Sci* 2014;29:1185.
- Marzi A, Feldmann H. Ebola virus vaccines: an overview of current approaches. *Expert Rev Vaccines* 2014;13(4):521-531.
- Martinez MJ, Volchkova VA, Raoul H, Alazard-Dany N, Reynard O, Volchkov VE. Role of VP30 phosphorylation in the Ebola virus replication cycle. *J Infect Dis* 2011;204(Suppl 3):S934-940.
- Marzi A, Halfmann P, Hill-Batorski L, Feldmann F, Shupert WL, Neumann G, Feldmann H, Kawaoka Y. an Ebola whole-virus vaccine is protective in nonhuman primates. *Science* 2015;348(6233):439-442.
- Martinez MJ, Salim AM, Hurtado JC, Kilgore PE. Ebola virus infection: overview and update on prevention and treatment. *Infect Dis Ther* 2015:1-26.
- World Health Organization (WHO). Interim infection prevention and control guidance for care of patients with suspected or confirmed Filovirus haemorrhagic fever in health-care settings with focus on Ebola. Geneva: WHO 2014.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

참 고 문 헌

- Think Ebola: early recognition is critical for infection control[Internet]. Atlanta, USA: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2015 Sept [Cited 2015 Oct 8]. Available from: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/healthcare-us/evaluating-patients/think-ebola.html>
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infection prevention and control recommendations for hospitalized patients under investigation(PUIs) for Ebola Virus Disease(EVD) in U.S. hospitals[Internet]. Atlanta, USA: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2015 Sept [Cited 2015 Oct 8]. Available from: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/healthcare-us/hospitals/infection-control.html>
 22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC tightened guidance for U.S. healthcare workers on personal protective equipment for Ebola[Internet]. Atlanta, USA: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2014 Oct [Cited 2015 Oct 8]. Available from: <http://www.cdc.gov/media/releases/2014/fs1020-ebola-personal-protective-equipment.html>
 23. American Dental Association (ADA). Oral Health Topics - Ebola Resources[Internet]. Chicago, USA: American Dental Association (ADA); 2014 Oct [Cited 2015 Oct 8]. Available from: <http://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/ebola-resources>
 24. Dallatamasina S, Crestani R, Squire JS, Declerk H, Caleo GM, Wolz A, Stinson K, Patten G, Brechard R, Gbabai OB, Spreicher A, Herp MV, Zachariah R. Ebola outbreak in rural West Africa: epidemiology, clinical features and outcomes. *Trop Med Int Health* 2015;10(4):448-454.
 25. Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, Colebunders R, Roo AD, Guimard Y, Katwili KR, Kibadi K, Kipasa MA, Kuvula KJ, Mapanda BB, Massamba M, Mupapa KD, Muyembe-Tamfum JJ, Ndaberey E, Peters CJ, Rollin PE, Enden EV. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit Democratic Republic of the Congo: Clinical observations in 104 patients. *J Infect Dis* 1999;179(Suppl 1):S1-7.
 26. Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M. Basic clinical and laboratory features of Filoviral hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2011;204:S810-816.
 27. Qin E, Bi J, Zhao M, wang Y, Guo T, Yan T, Li Z, Sun J, Zhang J, Chen S, Wu Y, Li J, Zhong Y. Clinical features of patients with Ebola virus disease in Sierra Leone. *Clin Infect Dis* 2015;61(4):481-485.
 28. Yan Ti, Mu J, Qin E, Wang Y, Liu L, Wu D, Jia H, Li Z, Guo T, Wang X, Qin Y, Li Y, Chen S, Zhang Y, Zhang J, Wu Y, Wang S, Li J. Clinical characteristics of 154 patients suspected of having Ebola virus disease in the Ebola holding center of Jui government hospital in Sierra Leone during the 2014 Ebola outbreak. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:2089-2095.
 29. Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, Jacob ST, Brett-Major DM, Sall AA, Shindo N, Fischer II WA, Lamontagne F, Saliou SM, Bausch DG, Mounie B, Jagatic T, Sprecher A, Lawler JV, Mayet T, Jacquerioz FA, Baggi MFM, Ballenas C, Clement C, Mardel S, Faye O, Faye O, Soropoqui B, Magassouba N, Koivoqui L, Pinto R, Fowler RA. Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. *N Engl J Med* 2015;372:40-47.
 30. Bonnet MJ, Akamituna P, Mazaya A. Unrecognized Ebola hemorrhagic fever at Mosango hospital during the 1995 epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis* 1998;4(3):508-510.
 31. Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, Scaini R, Giuliani R, Sprecher A. Ebola virus disease in West Africa - clinical manifestations and management. *N Engl J Med* 2014;371(22):2054-2057.
 32. Piot P, Bureau P, Breman G, Heymann D, Kintoki V, Masamba M, Mbuyi M, Miatudila M, Ruppol F, Van Nieuwenhove S, white MK, Vandergroen G, Wulff H, Johnson KM. Clinical aspects of Ebola virus infection in Yambuku area, Zaire, 1976. In: Pattyn SR, ed. *Ebola virus haemorrhagic fever*. Amsterdam: Elsevier/Morth-Holland Biomedical

참 고 문 헌

- Press 1978:7-14.
33. Isaacson M, Sureau P, Courteille G, Pattyn SR. Clinical aspects of Ebola virus disease at the Ngaliema hospital, Kinshasa, Zaire, 1976. In: Pattyn SR, ed. Ebola virus haemorrhagic fever. Amsterdam: Elsevier/Morth-Holland Biomedical Press 1978:22-26.
 34. Smith DH, Francis DP, Simpson DIH. African haemorrhagic fever in the Southern Sudan, 1976: clinical manifestations. In: Pattyn SR, ed. Ebola virus haemorrhagic fever. Amsterdam: Elsevier/Morth-Holland Biomedical Press 1978:27-30.
 35. Sureau PH. Firsthand clinical observations of hemorrhagic manifestations in Ebola hemorrhagic fever in Zaire. *Rev Infect Dis* 1989;11(4):790-793.
 36. Hujoel PP, Stott-Miller M. Retinal and gingival hemorrhaging and chronic hyperglycemia. *Diabetes Care* 2011;34(1):181-184.
 37. Martin P, Laupland KB, Frost EH, Valiquette L. Laboratory diagnosis of Ebola virus disease. *Intensive Care Med* 2015;41(5):895-898.
 38. Shaw M, Palese P. *Fields virology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2013:1151-1185.
 39. Rowe AK, Bertoli J, Khan AS, Mukunu R, Muyembe-Tamfum JJ, Bressler D, Williams AJ, Peters CJ, Rodriguez L, Feldmann H, Nichol ST, Rollin PE, Ksiazek TG. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis* 1999;179(Suppl 1):S28-35.
 40. Leroy EM, Baize S, Lu CY, McCornick JB, Georges AJ, Georges-Courbot M-C, Lansoud-Soukate J, Fisher-Hoch SP. Diagnosis of Ebola haemorrhagic fever by RT-PCR in an epidemic setting. *J Med Virol* 2000;60(4):463-467.
 41. Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, Gbakie M, Gire SK, Colubri A, Sealfon RSG, Kanneh L, Moigboi A, Momoh M, Fullah M, Moses LM, Brown BL, Andersen KG, Winnicki S, Schffner SF, Park DJ, Yozwiak NL, Jiang PP, Kargbo D, Jalloh S, Fonnies M, Sinnah V, French I, Kovoma A, Kamara FK, Tucker V, Konuwa E, Sellu J, Mustapha I, Foday M, Yillah M, Kanneh F, Saffa S, Masssally JLV, Boisen ML, Branco LM, Vandi MA, Grant DS, Happi B, Gevao SM, Fletcher TE, Fowler RA, Bauch DG, Sabeti PC, Khan SH, Garry RF. Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. *N Engl J Med* 2014;371:2092-2100.
 42. Galvin S, Flint SR, Healy CM. Ebola virus disease: review and implications for dentistry in Ireland. *J Ir Dent Assoc* 2015;61(3):141-143.