

## 免疫을 中心으로 한 家畜傳染病의 豫防

高松泰人

日本生物科學研究所

金宇鎬 譯

江原大學校 理工大學

한 번 걸린 病에는 두 번 다시 걸리지 않거나, 또는 걸리기 어렵다는 것, 즉 生物生存의 歷史中에서 體驗한 諸現象을 科學的으로 分析하는 것에서부터 免疫學은 始作되었다. 이 學問의 進歩는 매우 눈부셔서, 醫學, 獸醫學의 一分野에서 生物科學(高分子化學, 分子生物學, 生物物理學, 酵素學, 遺傳學 등)과 醫學, 獸醫學의 兩者에 걸치는 基礎科學의 하나로 成長하게 되었다. 따라서 豫防液의 改良 및 開發은 接種을 하였더니 豫防效果가 있었다든가 하는 現象을 觀察하는 것뿐만 아니라 免疫學의 進展에 따라 接種方法을 包含하여 研究되지 않으면 안되며 感染과 免疫의 機構解明이 極히 重要한 것으로 되었다.

微生物이 어떻게 生物에 感染하느냐, 體內에 侵入한 微生物은 不顯性의 경우, 그리고 그 一部이기는 하나 潛伏感染(latent infection) 또는 持續感染(Persistent infection)의 경우가 있다.

1948年 越智 博士는 自發性感染(endogenous infection)을 主張한바 있으나 近年 거의 같은 생각의 機會感染(opportunistic infection)이 人畜에서 問題가 되게끔 되었다. 炭疽, 폐지 콜레라, Newcastle病 등 單獨의 病原體가 매우 설치는 것 以外에 病原성이 弱한 微生物이 複雜하게 感染하는 것에 많은 關心이 集中되고 있다. 이것에는 adeno virus, reovirus, 大腸菌, Salmonella 菌, 葡萄球菌, Mycoplasma 등이 있다.

機會感染에는 環境, 榮養, 抗菌性物質의 使用 등 各因자의 關與가 있어, 研究分野를 單純히 微生物에게만 돌릴 수 없게끔 되었다. 이와 같은 因子와 免疫과의 關係는 아직 未知의 면이 많으나 豫防接種은 이들 因子를 無視할 수 없게끔 되었다.

또한 前에는 感染防禦가 免疫의 對象이었으나 今日에는 感染에 關係없는 自己免疫, 移植免疫 등 免疫의 概

念이 넓어졌다. 그리하여 免疫學은 血清學, 免疫化學, 免疫病理學, 細胞免疫學, 移植免疫學, 腫瘍免疫學, 免疫遺傳學, 臨床免疫學 등으로 細分化됨으로써 그 全部에 通한다는 것은 不可能하게 되었으며, 더구나 發展해 가고 있는 學問이므로 오늘의 知識이 來日의 知識으로 되지 않는 경우가 가끔 있게 된다. 醫學 속의 免疫學의 幅넓고 깊이 있는 研究에 比하여 日本의 獸醫學 속의 免疫學의 基礎的 研究는 적으며 今後 加一層 研究되지 않으면 안될 現象인 것이다.

여기에서 잠시 免疫學의 發達史를 살펴 보기로 한다.

Immunity란 말은 Latin語의 Immunitas, 즉 free from taxes 또는 free from burden에서 由來하였으며 醫學用語로서는 疾病을 免한 狀態를 나타내고 있다. 이와 같은 일을 人工的으로 만들어 낸 것이 Edward Jenner의 牛痘로서의 天然痘豫防(1789年)으로서, 그後 細菌을 培養하는 方法으로까지 細菌學의 發達이 이룩되기까지는 免疫學의 發達도 約100年間은 別로 進展이 없었으나 Pasteur 및 Koch의 研究以來 免疫學은 次次 科學으로서의 體系가 잡혀 갔다. 1881年 London의 國際會議에서 Pasteur가 “vaccination”이란 말을 提唱하고 同時에 그 接種材料를 vaccine이라고 부르게끔 되었다. 1800年代에 炭疽, 狂犬病, 家禽 cholera를 人工的으로 免疫시키는 方法이 案出되었으나 免疫의 本態에 관해서는 아무것도 解明되지 못하였다. 그후 抗毒素을 비롯하여 各種抗體가 發見되고, 食菌現象, Koch現象, 遲延性過敏反應이 알려지게 되었다. 오늘날 抗體라고 稱하는 말은 1891年 Ehrlich가 最初로 使用한 것으로 보이며, 抗原이란 말은 1903年 Detre-Deutsch인 것으로 믿어진다. 抗原과 抗體의 概念이 漸次 알려짐으로써 血清學이 誕生되게 되었다.

免疫의 本態에 대해서 Ehrlich, Behring, Pfeiffer의

體液說, Metchnikoff의 細胞說의 論爭이 있었으며, Ehrlich의 側鎖說은 抗體產生에 대한 指令說과 選擇說의 觀點, 특히 選擇說에 큰 영향을 미쳤다.

免疫化學面에서는 Landsteiner의 特異성과 化學構造의 關係, hapten의 研究가 起點이 된다. 1917年 그의 報告와 거의 같은 時期 Dochez와 Avery는 肺炎雙球菌의 Capsule(莢膜) 抗原을 化學적으로 純粹分離하여 I~III型으로 나누었으며, 이 型特異物質이 複合多糖體임을 밝혀냈다. 그때까지 抗原성은 蛋白質이라고 한 생각을打破한 것이다. 1939年 Goebel은 cellobiouronic acid의 azo蛋白質으로 家兎를 免疫시켜 肺炎雙球菌에 抵抗하는 것을 觀察하였으며, 이것은 菌을 含有하지 않은 vaccine의 基礎가 되는 것이다. Kaufmann 등의 有名な Salmonella의 分類도 化學, 免疫化學, 血清學(吸收試驗)의 綜合인 것이다.

Sweden의 生理化學者 Tiselius에 의한 albumin,  $\alpha$ -,  $\beta$ - 및  $\gamma$ -globulin과 血清蛋白의 分類(1937年)와 1938年  $\gamma$ -globulin에 抗體活性이 있다는 것을 發見한 일, 1937年 Heibelberger, 1939年 Kabat가 超遠心法으로 抗體의 沈降定數(S)를 測定하여 7S와 19S임을 알게 된 것은 免疫化學의 커다란 功績이었다.

1950年으로부터 60年代에 걸쳐서는 immunoglobulin (Ig)의 class 解明時代로서 Ig G, Ig M, Ig D 및 Ig E (사람)로 分類되었으며, 分泌抗體로서의 Ig A가 登場하게끔 되었다. 사람의 免疫 globulin(Ig)의 研究에 比하여 動物에서는 그 分類 및 性質 등에 未知의 면이 있으며, 傳染病豫防上 많은 研究가 이룩되지 않으면 안될 問題이다.

1960年代 終末에서부터 胸腺由來 T細胞의 研究가 急速히 進展되어 T細胞學(T-ology)의 時代가 되었다. T細胞에 대한 B細胞의 形態나 機能은 細胞生物學이나 遺傳學과 密接한 關係가 있다. T 및 B 兩細胞는 現在 電子顯微鏡으로 區別되고 있다.

**T淋巴球**: 幹細胞(stem cell)는 우선 卵黃囊에서 만들어져 다음 胎兒肝에서 增殖하고 生後에는 骨髓에 含有되는 것으로 이것이 胸腺의 上皮細胞 속에 끼어들어 胸腺淋巴球가 되며 末梢에 出現하기까지의 사이에 T淋巴球의 機能을 지니게끔 된다. 未分化細胞로 된 抗原의 認識能力, 즉 抗原과 反應하는 受容體와 T細胞 特有의 marker抗原, 赤血球와 結合하는 受容體가 있어 T細胞에 特異적인 刺戟物質(phytohemagglutinin, PHA; concanavalin A, Con A 등)에 의해서 增殖分化한다. 胸腺에서의 T細胞形成狀態는 動物種에 따라 相異하며 또한 그 增殖은 副腎皮質 호르몬에 의해서 抑制되며 甲状腺 호르몬에 의해서 促進된다. T細胞의 機能에 關해서

는 胸腺이 없는 nude mouse가 그 model이 되고 있다.

**B淋巴球**: B淋巴球의 分化는 T細胞에 比하여 不明한 點이 많다. 鳥類의 Fabricius囊 以外는 B細胞分化의 中樞淋巴組織이 分明하지 못하기 때문이다. 表皮性 globulin, 補體受容體는 있으나 T細胞에서와 같은 marker는 없으며, lipo多糖類에 刺戟되어 分裂되며 免疫 globulin(Ig)을 產生한다.

또한 抗體產生에 T淋巴球의 補助를 必要로 하는 胸腺依存性抗原과 必要로 하지 않는 것이 있다. T細胞에는 B細胞의 抗體產生을 抑壓하는 것도 있다(Suppressor cell).

Macrophage(大食細胞)의 發見은 오래 되었으나 近年 再次 이것에 관한 研究가 進展되고 있다. 細網內皮系(REC) 細胞로서 血液單球에 由來하였을 것이라고 믿어지고 있다. T 및 B細胞는 脾臟, 淋巴組織에 共存하고 있다.

이와 같이 빠른 速度로 進展하고 있는 免疫學이니 만큼 來日에는 생각지도 않던 方向으로 進展하여 갈지도 모를 일이다. 그러나 免疫의 重要한 point는 自己(Self)와 非自己(not-self)를 明確히 區別하여 認識하고, 그 認識(recognition)에 根據하여 應答하는 機構이다. 病原體의 感染을 豫防하거나 發病을 抑壓하며 또한 疾病을 治癒케 하는 것은 病原體를 非自己로 認識하는 免疫應答(immune response)의 一連의 生體反應 結果이다.

病原微生物에 대한 宿主의 免疫은 體液性免疫(humoral immunity)과 細胞性免疫(cellular 또는 cell-mediated immunity), 그리고 兩者의 協力에 의하는 것을 考慮할 수 있다.

細胞性免疫은 細胞表面構造의 差異를 淋巴球가 識別하는 現象으로 3가지의 型이 알려져 있다. ① 微生物에 대한 抗菌型(macrophage 主役)~免疫淋巴球는 抗原刺戟(抗原情報)를 받으면 macrophage를 活性化하는 因子, macrophage를 病巢에 잡아두는 因子, 單球로 病巢에 끌어 들이는 因子 등을 遊離한다. ② 遲延型過敏症(delayed-type hypersensitivity, DH) ③ 抗組織型(移植免疫이 代表的)~T淋巴球가 標的細胞(target cell)에 作用하나 標的細胞에 Ig G 抗體가 結合하고 있는 경우 B淋巴球 乃至 그것에 가까운 性質의 淋巴球가 effector(作動)하는 이 作用을 ADCC(抗體依存型細胞毒性; antibody dependent lymphoid cell mediated cytotoxicity)라고 하며, 그 淋巴球를 K細胞라고 한다(抗體가 關與하는 細胞性免疫).

細菌感染病으로 只今까지 日本에서 主로 研究되어 알려진 바로는 鷄 Mycoplasma gallisepticum 感染症, 家禽 cholera, 結核, Brucella症, Listeria症, Toxopl-

asma症은 細胞性免疫이 主役이며, 大腸菌症, 溶血性連鎖球菌症, 葡萄球菌感染症, 破傷風, 炭疽, botulinum症에서는 體液性免疫이 主役인 것이다.

細菌感染에서 最初로 나타나는 血清抗體는 普通 分子가 큰 Ig M 抗體이며 뒤이어 分子가 작은 Ig G 抗體이다. 兩者가 모두 같은 抗菌作用이 있으나 Ig M 抗體쪽이 opsonin 作用, 細菌菌體附着性, 抗原凝集能이 훌륭하여 感染期의 防禦機構로서 有效한 것이며, Ig G는 沈降能이 훌륭하여 菌體外毒素(exotoxin)의 中和에 有用한 것으로 믿어지고 있다. 呼吸器, 胃腸粘膜感染에서는 分泌型 Ig A가 局所에서 생겨나 局所의 感染防禦에 有效하다. Ig A 抗體 以外에 補體를 必要로 한다. 細胞內寄生性細菌에서는 細胞性免疫이 主役이며 그 免疫關與의 組織表現으로 考慮되고 있는 肉芽組織을 形成하는 傾向이 있다. 免疫原이 細菌의 어느 部位에 있는 것인가, 菌體內, 表面構造(鞭毛, 莢膜, HA能), 毒素, 可溶性抗原 등으로 宜當 vaccine의 原材料는 決定되는 것이다. 生 vaccine에서는 生體의 어느 곳에선가의 增殖이 必要할 것이나 그것이 어느 곳인가, 感染의 경우의 標的細胞는 무엇인가, 全身感染이나 局所感染이나 등등, 感染機構의 解明과 免疫系의 選擇은 vaccine의 開發 및 改良研究의 基礎인 것이다. 이와 같은 事實은 virus, 原虫에서도 原則적으로 마찬가지이다. 그러나 virus에서는 細胞離遊(cell-free)와 細胞結合(cell-associated)의 狀態가 있다는 것은 細菌의 그것과 相當히 相을 달리하고 있다. virus血症(viremia)의 경우에도 細胞結合性의 狀態이므로 循環抗體의 蛋白質分子는 細胞膜을 通過하지 않고 따라서 中和抗體에 中和되지 않는다. 細胞離離가 되며는 中和된다.

많은 virus 感染症은 粘膜感染을 이루는 것으로, 이것을 防止하기 위해서는 分泌型 Ig A가 必要하게 된다. 生 vaccine의 噴霧接種에서는 이것의 產生이 훌륭하며 Ig G의 產生도 있게 된다. 噴霧(spray)에 의한 Newcastle病이나 influenza virus 感染細胞에 細胞表面抗原이 생기며 細胞結合性抗體가 對應한다. 사람의 influenza에서 噴霧에 의하여 virus의 血清型(serotype)이 相異하여도 交叉防禦된다는 것이 確認된 것은 注目할 만한 일이다. Newcastle病 virus가 牛傳染性鼻氣管炎(IBR) virus 感染에서는 初期에 T細胞, 그 후 B細胞가 主役으로 作用한다. 生 vaccine 噴霧에서 우선 interferon이 생기며 뒤이어 Ig A, 그리고 그후에 Ig G에 의해서 發病이 防止되는 것으로 보인다. 또한 抗原刺戟을 T 및 B細胞가 記憶하며 次後의 抗原刺戟에 대해서 2次免疫應答을 일으킨다. 免疫記憶은 vaccine 應用上 重要한 問題이다.

아는 바와 같이 virus 粒子는 보통 中央部에 DNA 또는 RNA의 속芯(core)을 갖고 그 周圍에는 固有蛋白質인 capsid로 둘러싸여 核酸을 保護하고 있다. 어떤 virus에서는 脂質을 含有하는 外被(envelope)로 둘러싸여 있다. capsid, envelope는 抗原으로서 作用한다. 生體內에서 virus는 우선 局所增殖을 이루어 大部分의 경우 第一次의 virus血症을 일으켜 淋巴節, 脾臟 등에서 增殖을 이루어 第二次의 virus血症이 되며 各各의 親和性臟器에 到達하여 다시 增殖, 發病하게 된다. 그 全過程에서 生體의 防禦機構는 非特異的(好中球, macrophage, interferon 등), 特異的(液性抗體, 細胞性免疫)으로 作用한다.

京都大學(日本) virus 研究所의 植竹所長은 “virus 增殖을 抑壓하는 免疫機構”는 다음의 ①~③이라고 말하고 있다.

① 細胞離離 virus 粒子에 抗體가 結合하여 感染力을 喪失시킨다. (體液性免疫 中和). Envelope(外被)抗原에 대한 抗體는 virus 粒子에 대하여 中和抗體로서 作用함과 동시에 virus 感染細胞를 確認, 反應에 關與하는 抗原이 envelope 抗原인가 다른 表面抗原인가는 不明하다(예: 牛 virus 性下痢, influenza, 狂犬病, Newcastle病, HVJ, pox 등). 母子免疫도 그 한 例이다.

② 粘膜面에서의 感染防禦의 主役은 Ig A로서 이것은 個體發生的으로 늦게 生成되는 것으로 粘膜固有層의 形質細胞에서 合成되어 粘膜細胞 속 또는 그 사이를 通過하는 동안에 普通 2個의 分子가 1個의 S成分(secretory component; S·C)에 結合하여 粘膜面に 分泌되고 virus에 結合하여 感染力을 喪失시킨다. 이것이 局所免疫(local immunity)으로서 細菌의 경우에도 같은 狀態가 考慮된다. virus 病의 경우는 Newcastle病, 鷄傳染性氣管支炎(I B), 鷄腦脊髓炎(A E), influenza, 폐지의 傳染性胃腸炎(TGE) 등이 考慮된다.

③ 中絶이라고 생각되는 것에서 virus 粒子의 初期蛋白質合成에서 後期蛋白質合成까지의 사이에 增殖을 中斷하는 것으로 4가지의 것이 考慮된다.

㉠ 免疫淋巴球에 의한 感染細胞破壞: virus 感染細胞는 比較的 빠른 時期에 細胞表面에 各各의 virus에 特異的인 抗原이 나타나 이것에 대한 細胞性免疫이 成立되며 再感染으로서 이 過程이 反復되어 免疫淋巴球에 의해서 感染細胞는 死滅되며 그 結果 細胞內에서의 virus 增殖이 阻止된다. 前述의 envelope 抗原이 그 한 例이며 Marek病의 膜抗原도 마찬가지이다.

㉡ envelope 抗原을 갖는 virus에서는 抗體와 補體(complement)의 作用으로 感染細胞를 破壞한다. 이 意義는 아직도 잘 알려져 있지 못하다.

⑤ 感染細胞와 非感染細胞의 接觸에 의한 細胞內 virus 增殖의 中絶(allogenic inhibition樣機構), 宿主細胞가 組織適合性抗原(細胞表面構造)의 差異를 알고서 排除하는 現象(A系 淋巴腫細胞를 A系 mouse와 A × B, F<sub>1</sub> mouse에 接種하면 F<sub>1</sub>쪽에 불기 어렵다).

⑥ 抗體依存型細胞毒性(ADCC)에 의한 細胞內 virus 增殖의 中絶: 抗體와 結合한 腫瘍細胞가 T, B細胞나 大食細胞와 다른 細胞에 의해서 破壞된다는 것이 1969年에 알려졌다. 補體를 必要로 하지 않고 抗體는 極히 微量으로 足한 Ig G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub>의 어느 것에서도 일어난다. 이 細胞는 複腔滲出細胞中에 最多 이어서 脾臟細胞中, 末梢血中, 淋巴節에서는 少量이며, 胸腺, 胸管細胞中에는 없고, 好鹽基性으로 貪食作用이 없다. 腫瘍細胞以外에 mouse adenovirus, 單純疱疹(herpes simplex) virus I型에도 있으며 다른 virus에서는 今後의 問題이다. ADCC가 갖는 意義는 아직 잘 알려져 있지 않다.

再感染(reinfection)에 대해서 中和抗體는 重要한 意義가 있으나 細胞性免疫의 役割에 대해서는 아직 充分히 알려져 있지 못하다. 또한 virus 感染으로부터의 恢復과 中和抗體와의 關係도 잘 알려져 있지 않다. influenza의 interferon이라든가, IBR에서의 細胞性免疫이 알려져 있을 程度이다. 또한 IBR의 生vaccine 接種後 cortisone 投與로서 virus의 再活動이 있게 되는 것은 하나의 問題이다.

**Vaccine과 免疫機構:** 粘膜面으로부터 感染을 일으키는 病原體를 使用한 vaccine은 噴霧法이라든가 經口投與法이 좋다. 氣道라든가 消化器粘膜에 分泌型 Ig A가 分泌되어 局所免疫이 成立됨으로써 傳染源을 斷切한다는 意味에서도 效果的이다. 非envelope型의 virus에 의한 細胞性免疫에서는 生virus의 感染에 의하지 않으면 안된다. 不活化 vaccine으로서는 體液性免疫은 形成되나 미리 生vaccine 接種後 不活化 vaccine 接種을 行하는 所謂 LK法은 當研究所의 野村 博士가 Newcastle病豫防에서 처음으로 行한 것으로서 第2次 免疫反應이 大端히 좋다. 다른 virus vaccine에서도 利用되고 있다. 또한 生vaccine 에서는 血清型을 넘어서 交叉免疫이 成立되는 수가 있다(influenza vaccine의 噴霧法). 生vaccine의 免疫原性은 높이 評價되나 動物에게 投與하는 安全性과 生vaccine seed virus나 種菌의 社會汚染의 問題가 있다는 것을 잊어서는 안된다.

**眞菌感染의 免疫:** 化學療法의 普及은 眞菌의 活動을

活發하게 만들었다. 眞菌은 다른 微生物보다 高等한 것으로 그 抗原構造는 複雜하다. 限局性感染과 全身性感染이 있으며, 後者에서는 抗體上昇例도 있다. 또한 即時型 및 遲延型過敏症이 일어난다. 慢性感染의 경우에는 細胞性 免疫이 關與하는 것으로 생각되고 있다. 어떻게든 間에 未知의 面이 많다.

**原虫感染의 免疫:** Toxoplasma症에서는 各種의 抗體가 證明되고 있으나 原虫은 오랫동안 生體內에 있는 體液性 및 細胞性免疫의 影響을 받기 어렵다. 特히 Cyst型이 되면 免疫으로부터 保護된다. Piroplasma病에서는 感染免疫이 成立하는 것으로, 積極的으로 感染시키는 方法이 日本에서는 試圖되고 있으나 牛白血病 virus의 問題 등이 있어 적어도 牛感染血의 使用은 再檢討하지 않으면 안되는 것으로 보고 있다. 近年 Corynebacterium parvum이라든가 BCG를 使用하여 이를 原虫에 대한 非特異的免疫의 研究가 行해져 注目되고 있다. Leucocytozoon caulleryi(닭의 Leucocytozoon病 病原體)의 免疫이 가까운 將來에 vaccine 開發로 連結될 것으로 믿어진다.

**內寄生虫感染의 免疫:** 寄生虫은 細菌, virus 보다도 高度의 體制와 發育環을 取하는 것으로 發育各期의 抗原性이 相異하며 또한 抗原刺戟도 弱하다. 더구나 中間宿主에서의 發育의 問題도 있다. 抗體產生에서 各種血清反應이나 allergy 反應이 있는 것 외에 寄生虫特有의 Sarles 現象, Ca-test, Cop-test 등도 있다. 線虫에 抗體가 關與하고 있다는 것에 대해서도 많은 研究가 行해지고 있어 Jarrot 등(1960年)의 X線照射子虫感染에 의한 牛肺虫 vaccine이 實用化되고 있다(英國의 Disto社). 그 免疫機構는 아직 充分히 알려져 있지 못하다. 寄生虫感染은 一種의 異種移植으로서 細胞性免疫에 의한 感染防禦는 抗體 以外에 있을 것이다. BCG와 Freund의 不完全 adjuvant를 肺吸虫抗原과 더불어 接種한 研究 등은 그것을 말해주고 있다.

以上 免疫學發達の 概要를 이야기하고 各種微生物에 의한 免疫을 現在의 知識을 빌어 概觀하였으나, 家畜傳染病을 위한 診斷液, vaccine, 免疫血清의 改良 및 開發과 接種方法은 이들의 理致에 根據한 것이 아니면 안된다.

(1977年 10月 21일부터 22日까지 농촌진흥청 가축위생연구소에서 개최된 第21次 大韓獸醫學會 特別講演인. 演者: 理事長, 獸醫學博士. 譯者: 教授, 獸醫學博士)