

動物用Vaccine의 發展史的 考察

(2)

家畜衛生研究所

檢定化學科長 韓 台 愚

우리나라 全域에 걸쳐 本 抗体를 檢出할 수가 있었다. Vaccine關係는 1959년(文等) 感染마우스 腦組織으로 Sabin 不活性 Vaccine을 製造하여 基礎試驗 野外試驗을 실시하여 좋은 成績을 얻었다. 1962년에 민간 Maker인 首道微生物研究所에서 Formalin不活化 Vaccine을 만들어 市販하였다. 그러나 本 研究所에서는 日本 中山 Strain 못지않게 安養株를 順化, 滅毒시켜 日本 Strain보다 우수한 Strain을 만들어서 이것으로 組織培養生毒 Vaccine을 생산해냈다. 민간 Maker에서 역시 같은 Strain으로 1975년부터 생산 시판하게 되었다.

우리나라 犬Distemper病은 그 기록이 없어 不明한 점이 많으나 공식적으로는 1964年度 患犬으로부터 病毒分離를 하였고 同年 140頭に 대한 血清學的인 中和 抗体価를 調査한 결과 27%가 Distemper 中和 抗体価를 保有하고 있었다한다. 우리나라에 있어 Vaccine의 製造에 대해서

는 1964년(姜) Cabasso 등의 鷄胎兒順化 Distemper Vaccine과 組織培養順化 Distemper Vaccine을 製造하였고 同時에 그 당시 민간 Maker인 首都微生物研究所에서도 製造하였으며 Distemper와 犬傳染性肝炎의 混合Vaccine은 1966년에(姜) 처음으로 製造試驗하여 그 安全性, 免疫性이 優秀하다는 것이 인정되어 생산하게 되었다. 민간Maker에서도 1966년부터 製造市販하게 되었다. 또한 이 Vaccine은 국내 생산을 하면서도 外國産도 동시 輸入使用하였다. 1979년부터는 犬Distemper 및 傳染性肝炎과 여기에 렙토스파이라가 混合된 (DHL) Vaccine을 輸入市販하게 되었고 國産으로서는 1981년부터 製造하게 되었다. 뉴깃슬病的 發生은 1927년 10월에 京畿와 平安南道 一部에서 발생이 있었으며 그 후 점차로 전국적으로 유행하여 1931~1932년에는 전국적으로 발생을 하여(威南 慶南 北 發生없음) 그 總數는 158,633首였다. 그 後

毎年 발생은 끊이지 않고 있다. 우리나라에서 Vaccine을 사용한 것은 1934年~1937年 感染臟器 乳劑液을 Formalin으로 不活化시킨 予防藥을 제조하여 靜脈注射를 하여 적은 효과를 보았다. 그 후 1942년에 發育鷄卵에 感染시킨 Formalin Vaccine을 제조하여 보급시켰다. 그 後 Crystal Violet을 加한 Vaccine이 나왔으나 우리나라에서는 그리 利用하지 않았다. 1950년에는 AC(OH)³gel을 加한 Vaccine이 나와서 Vaccine을 利用하게 되었다. 1958년의 B₁株를 사용한 冷凍乾燥生毒 Vaccine이 나와 현재까지 利用하고 있다.

鷄痘의 발생은 1939年 8월에 부산 岩南洞에서 鷄痘Virus를 분리하였다는 기록이 있을 뿐이다. 그리고 日帝下에서는 大動物伝染病 予防에 置重하였기 때문에 鷄痘를 문제시하지 않았다. 解放後에도 여기에 관한 보고는 없었으나 1953년에 正式으로 수의위생통계에 538首가 發生하였다는 기록만 있다. 그 후 각지에서 散發적으로 있었다고는 하나 확실한 수나 정식보고는 없었던 것 같다. Vaccine에 관해서는 1953년에 入手하여 실험을 거쳐 1958년에 완성하여 1959년에 製品化하여 各地方에 配布, 實施하였다. 처음에는 鳩痘毒 Vaccine으로서 부라슈方法을 사용하였으나 1962년에는 Nakano株로서 Stick 接種方法을 실시 또한 乾燥 Vaccine을 사용하게 되었다.

닭 白血病 国内發生年度는 기록이 없어 확실치 않으나 1950년도에 닭의 肝이 부어 죽는다는 病이 있어 이것이 이病이 아닌가 하는 짐작이 있을 뿐이다. 確實한 기록은 農事試驗研究事業報告(1961)에 의하면 500首를 收集하여 病理學的으로 陽性率은 5.2%라고 하였다. 1964년에 大韓獸醫學會誌 4(1)에 鷄體 3,500首中 266例(7.6%)가 白血病이라 하였다. 이리하여 우리나라에 本病이 있다는 것이 病理學的으로 立証된 것이다. 1968~1969년에 英國에서는 이미 白血病에서 다른 Virus가 있다는 것을 분리하였으며 Marek病으로 命名하였다. 그리하여 이 Marek病에 대한 Vaccine을 만들어 보급하였다.

우리나라에서는 1970년에 Marek病에 대한 試驗을 하였으며 1972년도에 Marek Vaccine을 試作하였다. 現在 外國에서 輸入市販하고 있으나 아직 大量生産에 대한 施設이 없다.

狂犬病에 대한 發生은 1907년에 처음으로 11頭가 발생, 1908년 13頭가 발생하였다함. (時重初態調査) 그 후 年年히 발생을 보아 1934년에는 881頭로서 우리나라 最高의 發生頭數를 나타내고 있다. 그 후 현재까지 防疫對策을 講究하고 있으나 아직도 年年히 發生을 보고있다. 우리나라의 Vaccine을 接種하기 시작한 것은 獸醫 予防會이 公布된 이후 1922년부터 予防藥 接種을 실시하였으며 1922년~1935년까지 日帝下에서 年間 10,000~15,000頭에 接種하였으며 그 당시 Vaccine은 소위 日本法(梅野近藤氏法)의 家兎固定毒의 石炭酸 glycerin感毒 Vaccine을 使用하였을 것으로 안다. 1945年 解放과 더불어 우리 손으로 만들었으며 1950~1959년까지 感染犏牛 腦脊髓材料를 使用한 Vaccine을 使用하였고 1960년 이후 Flury 毒株로 鷄胎兒 生毒 Vaccine을 사용하게 되었다. 민간 Maker에서 生産販賣한 것은 1963년부터이다. 1980년도에는 組織培養生毒(ERA株)이 나와 현재 이 Vaccine을 사용하고 있다.

豚伝染性 胃腸炎에 관해서는 1957년 京畿官内에서 처음으로 下痢를 主病으로한 發生患豚으로부터 病毒分離를 하였다하나 그 후 追試가 없고 公式報告가 없어 不明하다. 그 후 60년대에 와서 散發적으로 養豚場에서 유사疾病이 발생하였다는 報告는 있었다. 우리나라의 本 Vaccine을 사용하게 된 것은 1974년에 처음으로 輸入하여 주로 種豚場에서 사용되었으며 이것이 研究所에서 正式으로 試驗研究를 거쳐 開發된 것은 80年代이다. 1981年度에는 민간 Maker에서 生産販賣하게 되었다.

현재에 와서는 急性伝染病은 물론 慢性伝染病에 대한 Vaccine도 거의 國産化되어 世界水準의 產品들이 시판되고 있다. 일부 新開發品 및 發見된지 얼마 안되는 疾病만이 外國産을 利

用하는 程度이다. 이것도 얼마 안가서 全品이 國産化 될것이다.

3. Vaccine의 歷史

오늘날 Vaccine은 그 數도 많고 또한 多樣하지만 Vaccine이 생기기 前에는 病으로서 많은 사람과 家畜이 죽어갔다. 그래서 이 病을 어떻게 막느냐 하는데서 착안한 것이 Vaccine이다. 제일 먼저 發見된 것이 人痘에 대한 予防法이다.

人痘(天然痘), 痘瘡(Variola)는 상당히 오래 전에 있었다. 古代 Egypt 國立라무세스5世(B.C 1100)의 “미이라”에서도 發痘로 認定되는 것을 發見하였다 한다.

人痘에 대한 予防法이 전혀 없었던 時代는 이 人痘에 대한 피해는 막대했으며 현재로서는 상상도 못할 정도로 그 피해가 激甚하였다. 西인도 諸島 브라질에서는 人痘에 의해서 1個部族이 또는 民族이 消滅되는 기록도 있다. 또한 어느 時代에서는 重要閣僚들이 人痘에 의해서 死亡하여 구태와 같은 結果를 가져왔던 時代도 있었다. 特히 日本의 아이누族의 激滅도 이 人痘에 의한 것이라 한다. 그러나 그 당시는 이렇게 피해가 많아도 아무런 대책이 없었다.

即, 人痘症狀, 治療, 看護法, 病人食等に 대한 조심은 하지만 別效果가 없었다. 가끔 人痘에 걸렸다. 耐過하는 例가 있는데 한번 耐過하면 再次 걸리지 않는다는 것을 알았다. 即 免疫(immun)이 된다는 것이다. 이번에는 積極적으로, 人工적으로 輕하게 人痘에 걸리게 해서 免疫을 시도하는 方法을 써왔다. 이 方法은 中國에 있어 明時代(B. C. / 400)에 如作하였다. 이것은 人痘材料를 써서 接種했기 때문에 人痘接種法(Variolation)이라고 칭하였다. 人痘接種法은 西쪽으로는 터키의 原法(皮膚에 接種하는 方法)이 英國을 거쳐서 歐州諸國으로, 東쪽은 中國明時代에서 始作한 方法으로서 (鼻孔에 適下하는 方法) 亞細亞 諸國으로 傳하여졌다. 그러나 人痘接種法은 人痘 Virus(Variola Virus) 그 自体

를 接種하는 것이기 때문에 接種材料의 撰別에 注意를 하고 또는 特種의 處置를 행한후 接種을 했다고는 하나 또한 接種方法이 여러가지 研究를 해서 接種을 했다고는 하나 때로는 人痘에 걸려서 死亡하는 수도 있다. 또한 接種된 사람으로부터 새로운 사람으로 傳染되어 人痘가 流行하는 수도 있었다. 그러나 18世紀頃 英國의 酪農地帶에서는 牛의 痘瘡(牛痘Cowpox)에 걸려서 耐過한 사람은 人痘에 걸리지 않는다는 것이 一般的으로 알려진 事實이다. 그때 醫師(Ludtou)氏한테서 修業中인 Edward Jenner은 1人의 搾乳婦로부터 自己는 牛痘에 걸려서 나왔기 때문에 人痘에 걸리지 않는다는 것을 이야기하는 것을 들었다. 그때 Jenner는 20才밖에는 안되었다. 그 當時 Gohn Hunter한테서 醫學修業後 故郷에 가서 開業하였다. 그러나 牛의 乳房에 發痘하는 것으로 그치는 輕한 牛痘에 發痘하는 것으로 그치는 輕한 牛痘에 걸려서 나온 것이 人痘와 같이 激烈한 傳染病을 막을수가 있는 가하는 疑問을 恩師 Gohn Hunter氏에게 편지를 했다. 그 답은 Do not think, Out try : be patient be accurate”라고 했었다. 그리하여 Jenner은 實驗을 계속하였다. 即 牛痘材料를 接種함으로써 人痘에 대한 免疫을 주는 것을 實證한 것이다. 當時 牛痘接種方法이 行해지고 있을 때 牛痘材料를 接種한후 人痘에 대한 Virus 接種을 해서 觀察하는 方法으로서 今일에 있어서는 도저히 무서울 정도로 實驗을 행 할수 없는 實證方法이었다.

Jenner은 이 方法을 1798年(49才) 하나의 論文으로서 發表하였다. 그 論文의 表題는 英國의 西部諸國에 보이는 牛痘로 알려진 病 牛의 痘瘡(Variolae Vaccine)의 原因과 效果에 대한 研究라고 하였다. 이 牛痘接種法(Vaccination)은 Jenner의 報告後 이제까지 危險한 人痘接種法을 代身해서 人痘를 予防하는데 널리 利用하게 되었다. 그리하여 Jenner는 數萬의 사람을 救出하게 된 것이다. 그러면 Vaccine이라는 말은 實로 Jenner의 論文表題에 있는 라틴어인

Vacca 牝牛에 由來한 것이다. 또한 Vaccination이라는 말도 上述한 것과 같이 本來 人痘接種法(Variolation)에 대한 牛痘接種法을 意味하는 것인데 1881年 Pastue가 “론돈(London)”에서 가금코레라와 炭疽의 予防接種法에 對한 講演을 하였을때 Pastue는 Jenner의 偉大한 功績을 칭찬하는 말로서 Vaccination을 人痘뿐만 아니라 炭疽의 予防接種을 爲始하여 널리 Vaccine接種에 對해서 使用하도록 提言하였다. 그 後 널리 使用하게 되었다.

3. 病原體의 發見해서 Vaccine 開發한 Louis Pasteur는 Jenner의 死後 約 60년이 지난 後 出生하였으나 당시의 傳染病이 어떻게 어떠한 原因으로 일어나는지는 아무도 아는 사람이 없었다. 이러한 時代에 Pasteur는 發酵하는 것이 微生物에 依해서 일어난다는 것을 發見하고 所謂 菌芽說(Ia theorie des germes igerm theory ikeimtheorie)를 樹立하였다. Joseph Lister는 pasteur의 菌芽說에서 힌트를 얻어 消毒法을 發見해서 外科學界의 一大革命을 일으켰다. 이제부터는 手術後의 化膿 敗血症에 의해서 死亡되는 人命을 구하게 된 것이다. pasteur는 가금 코레라에 對해서 연구하고 가금 코레라의 特定의 菌 卽, 가금코레라菌(pasteurella multocider)에 依해서 일어난다는 것을 증명하였고 또한 Pasteur는 狂犬病Vaccine의 創始者로서도 有名하다. 그리고 가금코레라菌을 分離 가금코레라Vaccine이 1880년에 나왔으며 계속 炭疽Vaccine이 1881年 豚丹毒Vaccine (1883) 狂犬病Vaccine의 開發에 1884년에 많은 進展을 보았다. Pasteur는 菌芽說을 樹立하고나서 傳染病이 特定의 Virus (今日의 Virus보다 廣義에 病을 가르키는 意味에 쓰였다)에 依해서 일어난다는 것이라면 Jenner은 Vaccination과 같은 傳染病에 對한 Vaccine이 될수 있을 것이라고 생각하였다. 그러나 가금코레라Vaccine은 Pasteur가 처음부터 Vaccine을만들라고해서 만든 것이 아니다. 實驗을 하다보니 系統的으로 追求 그 結果가 나온 것이다. 가금코레라는 原來 死

滅되기 쉬운 菌인데 오래된 培養菌을 닭에 接種해서 繼代하려고 하였으나 닭은 죽지 않았다 그래서 이 죽지않은 닭에 새로 培養된 菌을 接種하였더니 對照는 죽었으나 오래된 菌을 接種한 닭은 죽지 않았다. 그는 이것을 系統的으로 追求한 結果 菌의 繼代期間 卽 培養日間 菌毒力 減弱과의 密接한 關係가 있다는 것과 이러한 減毒된 菌株를 Vaccine으로 만들수 있다는 것을 最初로 알게 되었다.

이러한 成果에 힘입어 當時 佛國에서 많은 羊과 牛를 죽이는 炭疽人工免疫法의 研究에 着手하였다. 그는 炭疽菌을 42~43℃에 培養함으로 減毒菌株를 만들어 냈다. 이 炭疽Vaccine 특히 Pasteur II 菌을 오늘날, 1世紀 가까이 사용하고 있다. 또한 豚丹毒菌을 家兔로 繼代함으로써 弱毒菌株를 만들어냈으나 다음은 狂犬病Vaccine을 發見 시켜 나갔다. Pasteur의 人工弱毒株의 試作은 Jenner의 牛痘接種法을 基本으로해서 이루어졌다. 그 當時 이러한 減毒株 및 變異株를 만들어 냈다는 것은 Pasteur의 天才的 才質이라 볼 수 있으며 Vaccine開發의 前驅가 된 것은 가금코레라의 病原體 分離와 病因을 把握함으로서 Vaccine開發이 可能하게 되었다. pasteur의 人工Vaccine의 開發은 世界의 큰 話題를 불러 일으켰으며 美國에서는 1885年以來 豚코레라에 依한 研究를 行하였으나 이 病은 獨立된 傳染病이라고 確認하지도 못하고 豚丹毒Vaccine의 成功을 듣고 Pasteur로부터 豚丹毒Vaccine을 가져와서 免疫試驗을 行하여 兩病의 鑑別이 되었으며 日本에서는 1885年 興倉東隆氏가 炭疽의 Pasteur式 予防接種試驗을 行하였으며 또한 栗木東明(1875)은 Pasteur의 方法에 準한 野毒을 家兔에 接種해서 狂犬病을 만들었다. 어느것이나 人工減毒Vaccine은 pasteur에 이어서 계속해서 作出 今日까지 내려왔다.

나. Pasteur以後

Pasteur以後 많은 病原體를 發見함에 따라서 諸學者에 依해서 Vaccine의 開發을 試圖하였다. 이 기회에 病原細菌의 發見史를 돌아보면 다음

과 같다.

- 1863年 Davine 炭疽菌發見
- 1869年 Hansen 癩菌發見
- 1879年 Neisser 淋菌發見
- 1880年 Pasteur 가금코레라菌發見 分離
- 1880年 Eberth 티프스菌發見
- 1881年 Ogston 葡萄球菌發見
- 1882年 Koch 結核菌發見
- 1882年 Loffer & Schutz 鼻疽菌發見 分離
- 1883年 Koch 코레라菌 分離
- 1884年 Gaffky 티프스菌 發見
- 1885年 Kitt 牛出血性敗血症菌 發見
- 1885年 Salmon & Smith 돈코레라菌發見 分離

1886年 Necolaier 破傷風菌 病原性確認
 그 후 1890년까지 牛出血性敗血症菌, 肺炎球菌, 大腸菌, 腦膜球菌, 마루다熱菌, 破傷風菌, 1890年以後는 瓦斯壞疽菌, 페스트菌, 브쓰리누스菌, 牛流産菌, 赤痢菌, 牛肺炎菌(Mycoplasma Mycodes Var Mycodes), 今일에 있어서는 菌의 發見과 分離同定等은 一連의 規則으로 보나 培養法이 未開한 그 時代에 있어서는 菌發見은 觀察과 記載에 지나지 않는다. 그래서 많은 菌發見과 菌分離는 많은 時日이 걸려서 이루어지는 수가 많았다. Vaccine開發은 이것보다 훨씬 後에 이루어졌다. 炭疽菌이 發見되어서 炭疽Vaccine이 開發된것이 約18年 結核菌이 發見되어 B.C.G 作出이 可能하게 된것이 28年을 要했다. 또 Vaccine開發도 今日과 같이 Virus粒 子를 電子顯微鏡으로 確認하고 그 性狀을 檢査 同定한 結果가 아니고 細菌濾過器로 濾過해서 動物에 接種死亡 또는 症狀을 일으키는 것으로 確認이 되었다. 그래서 이것을 濾過性病毒이라고 했다. 몇가지 病原体發見과 Vaccine開發의 年代에 對한 것을 比較하면 다음과 같다.

- 病原体發見 Vaccine血清의 製造
- 炭疽菌1863 1881 Vaccine(Pasteur L)
- 가금코레라菌 1880 1880 Vaccine(Pasteur L)

- 結核菌 1882 1910 B. C. G (Calmette A)
- 豚丹毒 1882 1883 Vaccine (Pasteur L)
- 豚코레라 1885 1886 Vaccine (Salmon D. E.)
- 破傷風菌 1886 1890 抗毒素(北里柴三郎) 毒口蹄疫Virus 1897 1897 血清(Loeffler F. & P. Froseh)
- 牛疫Virus 1903 1967 免疫血清(美畜産局)
- 디스템바 Virus 1905 1928 Vaccine (Laidlaw P. P.)
- N. D病 Virus 1926 1941 Vaccine (Beach J.R.)
- M. D病Virus 1967 1969 Vaccine (Churchill A. E.)

人痘 또는 狂犬病 등의 Virus의 Vaccine은 Virus學이 없었던 時代에는 天才에 依해서 正確한 Vaccine을 發見開發되었고 그 後 Virus病人에 수반되는 細菌을 發見 病原体로 誤認하고 Vaccine을 만들어낸 때도 있었다. 即, 例를 들자면 美畜産局에서는 豚코레라 研究에서 豚코레라菌을 發見 豚코레라菌으로 Vaccine를 만들어낸 때도 있었다. 또는 免疫血清을 만들어 豚코레라 子防 效果를 기대했었다. 디스스템바病에 수반되는 氣管枝에서 Bordetella bronchiseptica를 犬 디스스템바의 原因菌으로 생각하여 Vaccine을 만든 때도 있었다. 이와같이 動物 Vaccine뿐만 아니라 人体用 Vaccine도 黃熱 등이 있었다. 또한 트베루크린도 當時는 Koch가 結核治療劑로서 (Heilmittel) 發表하여 世界的인 反應을 일으켰다. 그러나 今日에서는 주로 診斷用으로 使用되고 있다.

鼻疽의 診斷에 使用되는 마레인(mallein malleus) 요네病(빠라結核病)의 요-닝 등은 같은 트베르쿠링範圍內에 들어가며 같은 製法으로 만들어지는 것인데 투벨클린은 細菌感染 또는 寄生蟲感染으로 因한 아레르기 反應을 利用한 診斷液의 先驅者이다.

여기서 Vaccine의 眞切辨이되는 Toxoid anatoxin에 대해서 말씀드리기로 한다. 細菌性 Vaccine은 細菌個體를 使用하여 만든 것이나 Toxoid라는 것은 細菌이 分泌하는 毒素(外毒素 exoto-

oxin, 또는 菌體에 含有되어 있는 毒素(內毒素 eodotoxin)을 無毒化하고 그리고 免疫原性을 그대로 남겨둔 것이다. 그래서 細菌毒素은 어떻게 하여 發見되었느냐하면 이것은 北里柴三郎氏의 破傷風菌, 破傷風毒素, 毒素免疫에 關한 一連의 業績이 前段階라고 볼 수 있다. 北里氏가 Koch 밑에서 師事했을 때 벌써 Nicolaier에 依하여 破傷風菌이 土壤表面에 널리 分布하고 이것이 動物에 破傷風을 일으키는 것은 證明되어 있으나 그러나 一端의 芽胞로 되어 불과 같은 特殊한 形을 한다면 Nicolaier의 破傷風菌이 破傷風患者 또는 動物의 膿에 보이지 않을 때가 있고 또 病原菌으로서 確立되어 있지 않았다. 또한 그 膿中에는 여러 가지 雜菌이 混在하여 있는 것으로서 破傷風菌은 純粹하게 培養이 되지 않는 것이라고 生覺하여 왔었다. 當時 病原菌이라 하는 것은 3 조건이 구비되어야 한다는 것이 Koch가 주장한 것이 있다. 그 하나는 ① 그 病은 반드시 그 病患者의 體內에서 發見되어야 한다. ② 그 菌은 純粹培養하여 動物試驗에서 그와 같은 病에 걸려야 한다. ③ 그 菌은 健康한 사람 動物의 他病에는 檢出이 되어서는 안 된다는 것이다. 그 후 여러 研究가 進展됨에 따라서 반드시 3 가지 要件이 맞지 않을 때도 있었다. 그 후 北里氏는 지금까지 純粹하게 培養을 하지 못하였던 破傷風菌의 純粹培養 研究에 着手하였다. 于先 破傷風으로 死亡한 兵士의 膿을 入手培養을 해보면 破傷風菌 以外 嫌氣性菌이 3 種 遍性 嫌氣性菌이 5 種 好氣性菌 7 種이 같이 培養되었다. 그래서 이것들은 單獨 또는 混合해서 動物에 接種하여도 破傷風은 일어나지 않았다. 그래서 問題는 어떻게 하면 純粹하게 破傷風菌을 培養할 수 있느냐 하는 것이다. 膿은 凝固血清斜面培養地上的 培養 48時間 후에 顯微鏡으로 檢査를 하여 보았더니 破傷風菌이라고 하는 末端芽胞菌이 많이 檢出되었다. 그래서 이 培地를 미리 80℃로 加熱해둔 重濃煎에 넣어서 45分~1時間 放置 후에 水素環境下에 嫌氣培養을 하였다. 여기서 발육한 菌集落을 따서 다시 高層寒

天 Broth(空氣차단을 한 特殊培養瓶)에 培養한 것은 틀림없는 破傷風菌이었다(材料는 膿中에 있는 他嫌氣性菌은 芽胞을 形成하나 重濃煎加熱 30분으로 死滅되었다) 다시 이것을 마우스에 接種해보면 典型的인 破傷風을 일으키어 死亡하였다. 몇 번이고 같은 일을 反復하였던 結果 同一한 成績이 나왔다. 그래서 北里氏는 1889年 破傷風菌의 純粹 培養成功을 發表하고 지금까지 論爭이 되었던 病因論에 對한 結末을 내렸다. 破傷風菌에 배양의 독성에 대해서는 이미 報告는 있었으나 그 證明法이 不充分하기 때문에 北里氏는 이것을 證明하기 위하여 우선 使用하기 쉬운 濾過器을 考案 이것을 使用하여 芽胞 또는 菌體를 培養液으로 부터 除去한 濾液을 動物接種을 통해서 毒性試驗을 行하고 濾液毒性의 理化學的 諸影響에 對한 抵抗性을 調査하여 免疫試驗에 着手하여 免疫動物의 血清을 使用하여 動物을 免疫시킬 수 있다는 것을 確認하였고 후에 크게 進展시켜서 血清療法를 開拓하게 된 것이다. 時代를 더 거슬러 올라가서 1924年 Pasteur 研究所의 Ramon, G는 지푸테리 抗毒素血清을 얻기 위하여 馬의 지푸테리아 Toxin을 微量부터 始作하여 大量으로 끝나는 免疫注射을 하였다. 이때 Toxin 即, 培養濾液은 때때로 雜菌의 迷入으로 作業의 支障을 주는 때가 많았다. 그래서 防腐劑의 目的으로 微量의 Formalin液 0.05%를 加하여 使用했다. 그러나 Toxin은 Formalin을 加하므로서 毒性은 없어지나 免疫原性은 남아있다는 것을 發見하였다. Ramon은 이것에 anatoxine의 反對意味인 變性毒素라고 부쳤다. 오늘날 Toxioid라고 불리우며 毒素免疫에 使用되게 된 시초의 이야기이다.

《參考文獻》

1. 今泉 清, 腺疫, 越智勇一: 監修最新家畜伝染病345, 南江堂, 東京(1970)
2. 梅野信吉: 本邦馬匹의 腺疫病原研究報告, 細菌學雜誌 78号 303~322(1903).
3. 富士川 遊 狂犬傷 日本醫學史 794~796(1972) 形成社, 東京

4. 岸浩：近世日本の牛疫流行史に関する研究。獣医畜産報新 625号 1099~1104 625号, 1146~1154(1974)。
5. 岸浩：近世日本の牛疫流行史に関する研究 日本獣医師学雑誌 10号 1-6(1977)。
6. 高橋正純：日構記聞附録牛疫論本文1 枚目衷(1874) 書籍会社 大坂。
7. 岸浩：家畜伝染病外史(との 4)。山口県獣医師会 会報 196号 3(1977)。
8. 鶏虎列刺病菌発見 官報 561号 15-16(1886)。
9. 岸浩：温故知新一明治25年の牛疫予防策をカ元リみて一獣医畜産新報 587号 320~325(1973)。
10. 陸軍獣医學校五十年記念 陸軍獣医団報 407号 668~683(1943)。
11. H. TOKISHIGE. Ueber pathogene Blastomyceten. Cbl. Bart., Abt. 1, 19, 105-113(1896)。
12. 蒲池五四郎。假性皮疽：近代家畜衛生行政史第一編(1937)~(1945)第一卷 家畜防疫 第一章 伝染病の発生11ペシ(1970)〔謄写版刷〕。
13. 荒井 研：軍用動物防疫概況 紫陽 48号 別冊12(1975)。
14. LOEFFLER, FROSCHE: Summarischer Bericht über die Ergebnisse der Untersuchungen der Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche bei dem Institute für Infektionskrankheiten in Berlin. Cbl. Bart., Abt. I., 12, 257-259(1897)。
15. LOEFFLER, FROSCHE: Berichte der Commission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche bei dem Institut für Infektionskrankheiten in Berlin. Dtsch. med. Wochenschr., 24, 80-83: 97-100: 562-564(1898)。
16. 膽島仙之介, 少倉鉦太郎, 仁田 直, 津野慶太郎：流行性驚口胞研究成績 細菌学雑誌 69号 623~628(1902)〔原発表は 官報 28421号 調査末了〕。
17. 農林省畜産局衛生課 農林省家畜衛生試験場監修：口蹄疫 技術の 手引4 4페이지(1965) 日本獣医師会 東京。
18. 葛西勝弥：馬の伝染性貧血の 歴史 葛西勝弥監修 馬の伝染性貧血上巻 3~10(1949) 養賢堂 東京。
19. 農林省畜産局衛生課 馬伝染性貧血診断基準検討会参考資料 2~3(1975)〔謄写版〕。
20. 時重初郎, 少倉鉦太郎, 瀧崎于晴：牛疫研究成績第一次報告 官報 4152号 103~105(1898)。
21. 井可太：牛疫試験成績報告 官報4370号 259~260, 4371号 270~272(1899)。
22. 山脇圭吉：大正 昭和兩年代에 있어 家畜伝染病発生統計 日本帝國家畜伝染病予防史 大正 昭和第2篇 319(1936)。
23. 蒲池五四郎：日滿家畜防疫會議 近代家畜衛生行政史 第一編(昭和12年~昭和20年(1937~1945)) 第1卷 家畜防疫 第四章 日滿家畜防疫會議기타 1페이지(1971)〔謄写版刷〕。
24. 布村 在りし日の葛西博士 葛西勝弥博士追憶集 71~73(1951)。非売品
25. 城井尚義, 安勝啓三郎, 佐勝久藏, 中山富雄 市川 牧山 田 誠 吾邦에 있는 馬의 流行性腦炎의 原因学的研究 実験医学雑誌 21 117~146(1937)。
26. 農林省畜産局編 動物用医薬品 및 医療用具의 發達 畜産發達史本編 1756。(1966) 中央公論事業出版 東京。
27. 大韓獣医師会發行家畜防疫史第一集 1966年發行 第二集(1967年發行)。
28. DIXON, C. W. Smallpox. (1962), J. & A. Churchill LTD., London.
29. 須田圭三：飛驒引還去帳의 研究 医療法人生仁会須田病院發行(1973) 岐阜県国府町。
30. 聖武天皇天平九年 續日本紀卷12国史大系續日本紀前編145(1974) 吉川弘文館 東京。
31. 高橋信吉：蝦夷痘徴史考2~3(1936) 南江堂 東京。
32. 類聚符宣抄의〔富士川遊 痘瘡療法 日本疾病史 137~138(1969) 平凡社 東京。
33. 三木 榮：아라비아痘瘡胎毒說東漸考 医復刊18号 1770(1958)。
34. Discovery of Vaccination, Brit. Med. J., 1249(1896)。
35. Greer WILLIAMS: The man who listened to a milkmaid. Virus Hunters, 18, (1967), Alfred A. Knopf, New York.
36. 大鳥蘭三郎：近世医学史로부터 47-51(1975) 形成社 東京。
37. 長野泰一 研究에 對한 假說의 寄与 北里人テイカルニコース No240 1-4(1974)
38. PASTEUR, L. Vaccination in relation to chicken-cholera and splenic fever(Des Virus-Vaccins). Oeuvres de pasteur, reunies Par Pasteur Vallery-Radot, 6. Maladies virulentes, virus-vaccins et prophylaxie de la rage, 370-378(1933), Masson et Cie, Paris
39. Vaccination and its developments ' Jenner and Pasteur Brit. Med. J., 1301-1303(1896)。
40. History of hog cholera research in the U. S Department of Agriculture 1884-1960: Agriculture Information Bulletin No 241(1962) Agriculture Research Service, Washington D C
41. 山脇圭吉：炭疽予防液의 製造及実地応用 日本帝國家畜伝染病予防史 明治篇 164(1935)
42. 栗本東明：狂犬病動物試験及人肺注射試験成績 官報3636号 116-118 3637号 128-130 3638号 138-140(1896)
43. 葛西勝弥：炭疽研究의 回顧 中央獣医学雑誌 48 245~259(1935)
44. 少西信一郎：犬시스템마 最新家畜伝染病 139~150(1970) 越智勇一監修 南江堂 東京 京都
45. KOCH, R.: I. Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose. Dtsch. Med. Wschr., 16, 1029-1032(1890)。
46. 北里紫三郎：コレラ研究의 回顧 北里紫三郎論集 邦文編 北里研究所 北里大学發行(印刷中)(1973) 東京。
47. KITASATO, S. Ueber den Tetanusbacillus. Z. Hyg., 7, 225-234(1889)。
48. BEHRING & KITASATO: Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. Dtsch. med. Wschr., 16, 1113-1114(1890)
49. KITASATO, S.: Experimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift. Z. Hyg., 10, 267-305(1891)。
50. BRIEGER, L., KITASATO, S., U. A. WASSERMANN: Über Immunität und Giftfestigung. Z. Hyg. Infectiöskr. 12, 137-182(1892)。
51. RAMON, G.: Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtheriques. Ann. l'Inst. Pasteur, 38, 1-10(1924)