

動物用Vaccine의 發展史的 考察(3)

韓 台 愚

(家畜衛生研究所)

5. Vaccine의 種類

현재 많은 vaccine이 있으나 이것을 대별한다면 생독 vaccine과 불활화 vaccine(사독 vaccine)으로 나눌수가 있다.

生vaccine : 병원체가 살아있는 상태이나 그 증식성은 제 1 차의 virus증식에 그치며 다른 감수성조직에서는 증식하여도 발증을 하지 않을 정도의 것을 vaccine으로서 사용하는 것이다.

불활화 vaccine(死毒vaccine)은 병원체의 면역원성을 손실하지 않고 증식성을 상실한 것을 vaccine으로서 사용하는 것이다.

1) Virus Vaccine

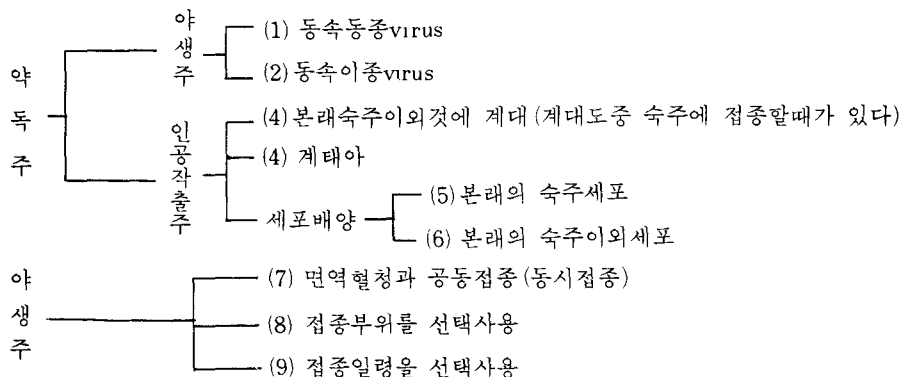
표 1은 생독(virus) vaccine을 정리한 것이나 여기에 설명을 더하면 다음과 같다.

가. 동숙동종의 야생약독주Vaccine

이 종의 vaccine은 人痘접종법 즉 인두예방에 인두 virus을 사용하는 것이다. 동물용에는 계두, 羊痘, N. D병 기타 vaccine예가 속한다.

물론 vaccine주로서는 병원성이 없고 더욱이 면역원성이 높은것이 바람직 하지만 전혀 우연히 Vaccine주를 발견하는 수가 있다. 좋은예로 ND생독 vaccine의 B₁등이다. 오늘에 S. B Hi-

(표 1) 생독Virus Vaccine



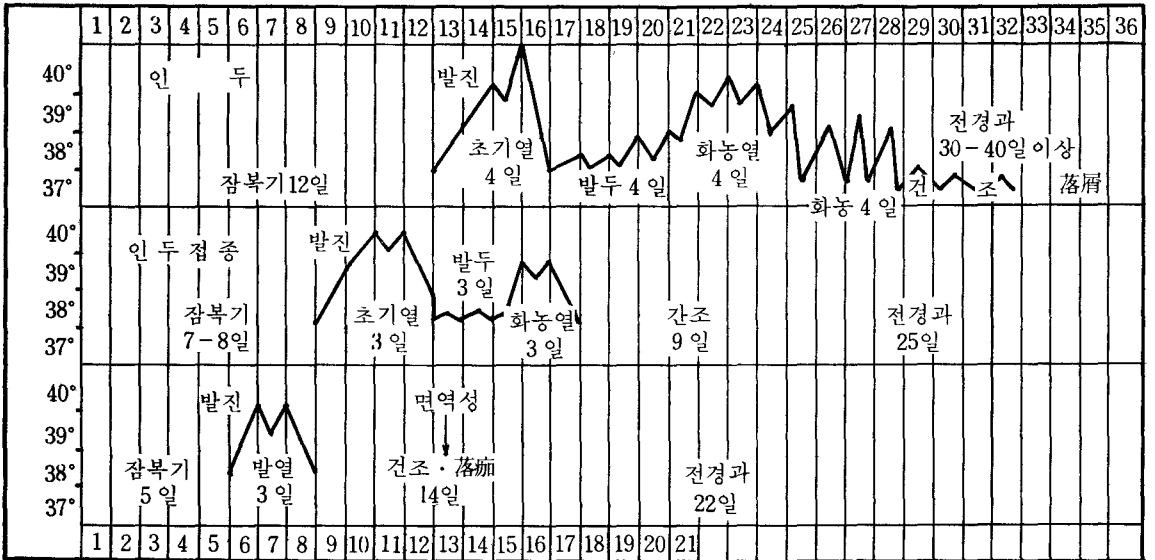
tchner를 B₁이라고 불리게된 동기는 S. B Hitchner가 N. D병의 적혈구응집저지(HI) Test를 연구하기 위하여 Biauette F. R박사에 N. D virus주와 HI Test의 대조로서 전염성기관지염 virus (非凝集性)를 依頼한때부터 유래된다.

F. R Beaudette박사는 그 당시 닭질병에 관하여 1인자로서 국제적으로도 알려진 학자였다. S. B Hitchner는 학생시절부터 그 연구실에 시간 근무조수로 일해왔다. 그러므로 Beaudette박사로부터 N. D Strain 8주 전염성기관지염 virus 1주를 보내왔다. Hitchner는 실험용 stock주를 만들기 위해서 계란내 접종을 하였다. 이때 표기를 간단히 하기 위하여 N. D virus는 N₁, N₂, N₃...N₈로 하고 기관지염 virus를 B₁으로 하였다. 그래서 이들의 주에 대하여 적혈구응집반응(HA)을 하였다. N. D virus은 어느것이나 양성이었다. 그러나 음성대조인 전염성기관지염 virus B₁주도 적혈구의 응집이 되는 것이다. 그래서 Hitchner는 N. D virus가 아닌가 하여 초생추에 点鼻接種을 하였다. 그러나 초생추는 며칠이 지나도 N. D증상을 나타내지 않았다. 그래서 여기에 B₁ virus접종Group하고 대조 Group을 다른 N. D주를 点鼻接種하였다. 그랬더니 이것은 대조에 있어서는 전형적인 N. D증상을 일으켜 죽었으며 B₁주 접종주는 아무런 증상을 나타내지 않았다. 그리하여 Hitchner가 계속시험한 결과 초생추에 부작용이 없는 면역을 주는 vaccine주로서 우수하다는 것을 확인하였다. 또한 야외시험을 하여 면역효과도 확인하고 1950년 미국에서 제조승인 까지 받았다. 그러나 그 유래에 대해서 정확한것은 불명이다. 이 B₁주는 발육제한 기타에 대한 병원성이 없는 점등 lentogenic(약독) virus 라고 하였다. 이렇게 동속동종 virus vaccine주가 언제나 우연히 발견되는 것은 아니다. 이것과 같이 생독vaccine으로 사용되고 있는 Reakin주는 병아리의 이행항체가 소실되는 4~5주령에 생

독을 접종하게 하였다.(F. R Beaudette)이것은 분리주 105주를 계통적으로 분석하여 선택된 것이다. Roakin주는 병원성인 점에서 mesogenic(中等病毒)이라고 한다. 또 하나는 현재는 하지않고 있으나 옛초창기에는 우역폐사우의 담즙을 우역vaccine으로서 사용하는 방법도 있었다. 이것은 Koch씨가 영국정부의 의뢰를 받아 남아프리카에서 연구한 결과 얻은 것으로서 우역으로 죽은 소의 담즙을 접종하면 우역에 대한 면역을 줄 수 있다고 보고하였다. 그후 Africa에서는 본법에 의하여 우역이 더 퍼졌다든가 접종후 발병폐사하는것이 많았다고 말하고 있다. 그러나 일본 讚井可太씨가 행한3예의 시험은 대단히 고도의 면역을 획득하였다고 보고하고 있다. 그는 담즙채취시 병독혈의 혼입을 막지 않으면 우역에 걸린다고 하였다. 이러한때에 담즙내에 있는 우역virus가 약독virus화 하는지는 아직 의문이다. 동속동종virus의 야생약독주 virus는 경하게 감염을 일으켜 면역을 주는 것으로 일반적으로 감염정도와 면역정도는 관계가 되는것으로 생각된다.

2) 동속이종 Virus의 약독야생주 Vaccine

이 종의 vaccine은 우두접종법 즉 인두의 예방에 우두virus을 사용하는 것으로서 대표격이다. 계두의 면역에 鳩痘재료, 羊痘의 면역에 山羊痘재료를 사용하는것 등 동물용 vaccine에도 그 예를 볼수가 있다. 면역기서의 이동은 별도로 하고라도 MD병에 대하여 칠면조Herpus virus를 vaccine으로 사용하는 등, 이 범위에 속한다고 본다. 이들 종류의 vaccine은 전항의 동속동종virus의 야생약독주vaccine인때 비교하면 일반적으로 접종반응은 더욱 약하고 또한 면역정도도 더욱 약한것으로 보인다. 鳩痘virus는 鷄에 대한 병원성은 알고 그러나 계두virus는 산란계에 대한 접종반응이 강하기 때문에 아무래도 鳩痘virus을 많이 이용하고 있으나 반면 면역은 약하다. 그림 1은 인두감염 인두접



(그림 1) 인두감염, 인두접종, 우두접종의 경과비교
(Brit med J, p 1287 (1896))

중 우두접종인때에 열형, 발진, 발두등을 표시한 것이다. 계두을 위시하여 발진성전염병의 예방접종에 대한 많은 참고적인 자료가 될 수 있다.

3) 본래 숙주 이외것에 계대하여 작출된 약독주 Vaccine

이것은 광견병virus의 가토고정독vaccine 우역virus의 가토화vaccine 돈콜레라virus의 가토화vaccine등 Pasteur이래의 전통적인 것으로서 수많은 예가 있다. 본래 숙주이외의것에 계대할때는 가끔 계대불가능할때가 있으나 이중숙주계대간에는 본래의 숙주에 접종하는 방법 (Alternative Passage)은 이것을 뚫고 나가려는 유력한 수단으로 사용된다. 돈콜레라virus의 가토화도 이 방법을 사용해서 성공하였다.

또한 이 방법을 이용하여 작출한 vaccine주도 적지않다.

4) 계태아 Vaccine

개 D.H 광견병 기타 많은 전염병예방에 계태

아화vaccine을 만들어 내고 있다. 일본의 中村稔治 등은 가토화 (Lapinezed)우역virus주을 다시 계태아화 (Avianized)로서 LA virus주를 만들어 본래의 숙주인 우에 대한 병원성을 일층 더 약하게 한 vaccine을 만들어냈다.

5) 본래의 숙주세포에 계대하여 만들어진 Vaccine

우역virus를 仔牛腎細胞에 또는 계두virus를 쌍태아섬유세포에 계대하여 滅毒시켜서 vaccine으로 사용하는 예이다. 일본 伊沢 등은 돈콜레라 virus를 지속감염시켜서 만든 약독virus를 발표하였다. 더욱 이것을 더 저온에 배양하므로서 vaccine주로서 좋은 변이돈콜레라virus주를 얻었다고 발표하였다. 또한 타종virus에 대한 지속감염계에서 약독virus주를 얻었다는 보고는 없으나 유니크한 감독법으로 소개한다.

6) 본래숙주세포이외의 세포에 계대하여 만든 Vaccine

돈콜레라virus은 소의 kidney세포 또는 G-P

신세포에 犬肝炎virus를 PK세포(豚腎세포의 주화세포)에 계대하여 작출한 vaccine등 많은 예가 있다.

7) 야외 Virus주와 면역혈청과의 공동접종하는 방법

동물체측의 한편에는 야외virus를 다른 한쪽에는 면역혈청을 접종하는 방법이며 동시접종법(Simultaneous inoculation, Simultanimpfung)이라고 불리운다. 과거 돈콜레라 예방을 위시하여 여러 전염병예방에 사용하였으나 양자의 밸런스를 맞추기가 어렵고 돈콜레라 등 인대는 폐사는 하지 않더라도 癩豚이 되든가 또는 병독 전파의 위험이 있기때문에 미국에서는 1962년 돈콜레라에 대한 공동접종법을 금지하고 있다.

8) 야외 Virus의 접종부위를 선택하여 사용하는 방법

계전염성후두기관지염virus야외주를 병아리의 縱排腔에 삽입하는 방법등이 이것에 해당된다. 야외주는 아니지만 발육란 또는 세포에 배양한 약독계 전염성후두기관염virus를 점안 준비하는 방법도 있다.

9) 야외 Virus주를 접종일령을 선택하여 사용하는 방법

鵝腦脊髓炎virus는 성계에는 병원성을 발휘하지 않고 면역성을 부여하지만 야외주는 10주령이상 증계에 투여하고 항체를 계란에 이행시켜서 병아리의 감염을 방지하는 방법이 이것에 해당된다. 닭의 전염성 F낭병도 같은 방법에 의하여 면역을 부여하려고 하고 있다.

이상은 생virus vaccine에 대하여 기술하였으나 불활화virus vaccine은 불활화제, 불활화법, 때로는 개발자의 성의 첫자를 따서 부르는 등 여러가지가 있다. 불활화virus vaccine에 대

한것은 후에 자세히 말하기로 한다.

5 - 2 세균 vaccine

세균의 생vaccine : 즉 생균vaccine은 가금콜레라vaccine, 탄저vaccine, 돈단독vaccine은 역사가 같고 또한 인공약독주작출의 방법에 대하여도 여러가지로 시험을 하였으나 생virus vaccine같이 개발이 되지않고 있다. 돈콜레라의 병원이라고 확인된 돈콜레라균이 발견된 것이 1885년 돈콜레라사균vaccine이 만들어진 것이 1886년이며 이때 처음 만들어졌다. 초기의 virus vaccine의 재료로서는 감염장기를 사용하고 불활화여부는 동물접종으로서 구별한데 비해서는 세균 vaccine인때의 재료는 인공배지에서 배양된 세균을 사용하였고 불활화의 여부도 배양하므로서 그것을 용이하게 확인할수가 있었다. 그러므로 개발의 노력일수가 결리는 생균Vaccine 보다는 우선 사균Vaccine이 개발되는것이 당연하다. 그러나 결핵병등은 사균 vaccine으로서는 면역을 안된다는것이 그전부터 알려져왔다. 그래서 생균 vaccine으로서 시험되어왔다. 사람의 결핵병과 우결핵병은 동일균에 의하여 일어나는것이 아니고 사람의 결핵과 우결핵균이 다르다는것을 발표한것은 Dr. Koch이다. 그러나 E. Bering은 koch설에 반론을 제기하고 인, 우결핵균은 동일균이라는것을 주장했다. 우결핵병에 대한 최초의 생균 vaccine은 Bering에 의하여 연구되었고 그는 우결핵에 대해서도 관심을 가지고 있었고 사람의 결핵을 vaccine으로서 접종하는 방법을 제창했다. 즉 사람의 결핵균을 건조하고 멸균한것을 vaccine (Bovo Vaccine)으로서 우에 2회 정맥내접종하는것으로서 우결핵병의 면역이 성립된다고 발표하였다. 한편 koch는 신선한 강독의 인형결핵균이라도 소에 대한 병원성은 없기 때문에 인형결핵균을 정맥내 접종하므로서 면역이 성립된다고 발표하였다. 北里도 이 방법을 지지하였다. 그러나 직접

위생행정에 종사하는 사람들로서는 인형결핵균을 자우의 정맥내에 접종한다는것은 위험천만이라고 하였다. 그래서 일본에서는 농림성 수역조사소와 내무성 전염병연구소에서 자우에 10두식 인형결핵균을 정맥내에 접종하고 일정기간후에 살처분하여 부검하여 보았다. 인형결핵균이 자우에 대해서는 무해하다는것과 같이 접종을 하여 우결핵균을 정맥내공격하였을때 감염을 방지하는 것을 확인하였다 한다. 오늘에 있어서도 인형결핵균의 우에 대한 병원성은 약하고 많은 한국성 병소로 끝이 난다. 또는 육안적 병소가 없는 소위 무병소반응우(non visible lesion reactor)이며 또 인형결핵균감염이 우의 감염원이 된다는것은 희소하다고 한다. 유즙중의 균이 배설된다는 점에서는 Koch방법이 틀리는 것은 아니다. 식육의 관점에서 본다면 문제가 있는 방법이라고 할 수 있다. 우리나라에서는 이 방법을 쓰지 않고 투벨틀린반응에 의한 감염 양성우의 적발과 살처분으로서 축우결핵병을 방지하고 있다. 어느것이나 Bering이나 Koch의 발표는 그후 많은 결핵vaccine연구의 자극이 되어 많은 연구를 촉진시켰다. 인형균의 山椒魚 통과에 의한 인공무독주의 작출, 龜結핵균의 이용, 도리파후라빙, 또는 사포닌 저항주작출등이 연구되어 졌으며 또한 A.Calmett등은 시행착오로서 BCG를 만들어냈다. 우결핵병의 예방에는 인형결핵균을 사용하는것은 동속이종이 아닌 동속동종 이형균을 vaccine으로서 사용하는 방법 또 BCG는 동속동종 동형균의 인공약독주 vaccine이라고 말할 수 있다. 생균vaccine으로서는 우 유산에 대한것도 있다. Strain19는 동속동종 균의 약독주 vaccine이다. 그러면 Pasteur 이래 생균vaccine으로서는 제일 역사가 깊은 탄저돈단독Vaccine에 대하여도 최근 사균Vaccine의 연구가 진행되어 그 유효성이 인정되기 시작한다는 것은 주목할 만한일이다. 탄저로 인한 사망의 원인이 탄저독소에 의한 속크사 라는것

이 명확히되어 탄저균의 합성배지 배양려액에 감염방어력이 인정되기 시작했다. 또 돈단독에 대해서도 vaccine제조주의 균형을 선정하여 적당한 Adjuvent를 가하였을때 사균vaccine도 유효하다는것이 증명되기 시작했다.

5 - 3 기생충Vaccine

기생충vaccine에 대하여는 진드기열의 예방에 내과우의 보충혈액을 비교적 저항성이 있는 자우인데 접종하는 동속동종 vaccine등에 대해서는 그 전부터 알려져왔다. 기생충면역에 관한 연구도 점차 진전을 보아 인공약독자충, 인공약독주등이 작출되기 시작했다. 기생충vaccine의 종류도 이것을 분류해보면 virus vaccine과 같은 정도로서 F. G. Tromba는 E.J.L Soulsby의 발표에 따라서 선충류에 적당한 면역법을 다음과 같이 열거하고있다.

1. 일정수의 정상감염성자충의 종류
2. 근연종의 감염
3. 약독주의 감염
4. 순배양려액의 접종
5. 인공약독감염성자충의 접종

1)은 Trichostrongylas axei의 소수투여
 2)은 Cooperia종간의 교차반응 3)에는 록종(가모시가)에서 채취한 약독Haemonchus주에인한 자면양의 면역 4)는 T. Spiralis에 대한 파라비오제동물을 사용한 실험성적 5)에는 X선조사감염성자충에 인한 우폐충병의 면역 X선조사감염자충을 사용하여 돈폐충증의 면역에 우수한 성적을 보았다. (大西)

선충류는 숙주체내에서 세균과 같이 증식하는것이 아니고 체내에서 발육변태하여 특유의 기생부위에서 성충으로 되기때문에 숙주체내에서 발육중의 자충으로 인해서 산생되는 분비물의 배설물탈피액등의 대사산물이 감염방어항원이 된다는것으로 생각된다. 이러한 많은 효소라고 추정되는 항원은 현재 체외에서 생산시킬 수가 없고 체내에서 발육하는 정도로 감약한 자

충을 vaccine으로 이용하게 되었다. 닭콧시뚯은 vaccine으로서 약독종의 콧시뚯을 감염시키는 방법(동거이중 vaccine)에서도 강독종의 감염을 방지할수가 없다는것이 인정되었고 vaccine 으로서는 감염빈도가 높은 콧시뚯의 오시스트를 급여 계속하여 콧시뚯의 예방약제를 주어 무성 생식체의 증식을 억제하는 방법이다. 원충감염 후 화학료법제로 인하여 중체구제후에 면역성이 남아있다는 것은 EHRlich & SHIGA 등이 Trypanosma증에서 발견하였으나 Trypanosoma증에서 약제저항성주가 생기는 위험이 있기 때문에 감염후 약제치료의 방법은 실용화되지 않고 있다.

6. 감독과 불활화

6-1 감독

인공감독 vaccine의 창시자 L. Pasteur은 가금콜레라균의 배양후라스크를 緋絛을 대신해서 熔封하여 대기가 들어가지 못하도록하면 감독이 일어나지 않으며 한편 면전한 배양액을 방치하는 일수가 길수록 균독력의 감약의 정도가 진행되므로 감독은 대기중의 산소의 작용에 의해서 일어나는것이라 생각된다고 하였다. L. Pasteur은 대기의 산소로 인한 감독은 모든 병원체의 감독에 통칙이라고 믿고 있다. 그러므로 다음에 착수한 탄저균 vaccine의 개발에서도 가금콜레라균과 같이 탄저균 배양액을 방치해서 공중의 산소에 노출시켰으나 가금콜레라균인 때와는 달리 탄저균을 대기중에 접촉시켰더니 아포를 형성하였다. 그래서 이 아포를 배양해서 그 독력을 보았더니 감독이 되지 않았다. 또한 배양액을 장기간 대기에 노출시켜도 독력의 감약은 없었다. 그래서 닭은 보통상태에서는 감염이 안되나 체온을 내리면 탄저균 감염이 불가능한것으로 보아 Pasteur는 탄저균 배양온도를 올려서 배양하여 보았다. 45℃에서는 발육이 않되나

42℃~43℃에서는 발육이 되었다. 또한 이 온도에서는 아포도 형성이 되지 않았다. 이렇게하여 탄저균을 식물체상태로 하여 대기에 노출시킬수가 있으며 더욱 배양기간을 길게 하므로 독력이 점차 감소되는 것을 확인하였다. 감독탄저균 vaccine작성의 목적을 달성하였다. 그리하여 Pasteur는 대기중 산소작용으로 감독 vaccine 제작방법을 확립하고자 하였다 계속하여 Pasteur는 돈단독 vaccine 광견병 vaccine을 개발하였다. 이 돈단독균인때는 가토에 계대하였고 광견병인때는 감염재료를 가토뇌에 계대하여 감독 vaccine작용에 성공하였다. 광견병 vaccine 인때는 광견병 병원체의 체내소재부위의 추구에서 일을 시작해야 하기때문에 가토를 사용하게 된것이다. 돈단독균에 대해서도 가토를 사용하게 된 이유는 돈단독균의 병원체를 조사한결과 가토에 대한 병원성이 비교적 낮았기 때문에 감독에 사용하였을 것이라 생각된다. Pasteur는 광견병 virus의 감독주작용을 목적으로 광견병 고정독을 사용하였으나 더욱 고정독 감염가토첨수를 棒狀수산가리를 底部에 넣고 병내에 매달아서 건조하고 더욱 감독이 진행된것을 vaccine으로 사용하여다. 이때 수산화가리는 부패방지를 목적으로 사용한것이다. 그리고 고정독의 더한층 감독은 공기중의 산소의 영향을 받으므로서 일어난다고 하는 사람도 있다. 그러나 Pasteur는 이 vaccine작용 경과에 있어서 산소의 영향이라고 쓰지 않았다. 건조시킨다는 말은 많이 쓰고있다. 여기서 이야기는 19세기에서 20세기로 뛰어서 이야기 하지만 우역의 가토화주 가토화 계대화주를 작출하였다. 中村은 virus감독에 대해서 어떻게 생각했느냐하면 1930년 대의 일본의 virus학의 일반적인 생각은 virus는 특정조직에 대한 친화성에 대하여 대단한 관심을 가지고 있다. 그러므로 virus를 분류하는데도 이 성질에 따라 고정을 하고 있다. 즉 본래는 특히 뇌에 친화성이 없는 virus를 억지로 뇌에

계대해서 신경친화성의 virus로 변화시키는 연구를 많이 하고 있다. 그러나 이때 친화성을 변화시키는 것이 아니라 강조하는 것이라고 생각했다. 1961년대는 동물중 즉 숙주로부터 먼(별종)숙주에게 계대하면 할수록 병원성의 변화는 더욱 심하여졌다. 이중동물계대로서 원숙주에 대한 병원성의 감약을 하였을 때 계대에 사용하는 신숙주에 대한 병원성은 증강되는 것으로 되어 있다. 어느 숙주에 있어서나 병원성의 감약 또는 증강은 virus의 증식성의 감약 또는 증감과 평행하는 때가 많다. 이중동물 계대가 약독 virus 주 작출역할한 이유는 이러한 방법으로 신숙주에 대해서는 증식성이 강하다 다시 말하면 원숙주에 대한 증식성은 약하고 병원성이 약한 virus 입자가 선택적으로 계대되어 원숙주에 대한 병원성이 강한 virus 입자가 도태되었기 때문이라 생각된다. 이러한 것으로 보아서 중촌씨의 이중동물 계대로 인하여 약독주 작출을 숙주적응성 변이주의 획득이라고 보는 것이다. 1969년 일본 virus 학회에서는 제 3회 Simposium에서 virus 변이에 대한 제목이 10제목이 발표되었다. 그중 3 제목이 동물 virus의 약독화 변이에 대한 제목이다. 즉 RNA virus인 돈콜레라, 히시카, 서부마 뇌염 virus에 대한 변이 실험성적 이 세포배양 계대로 발표되었다. 동물계대를 대신하여 돈콜레라에서는 세포배양계대로 하사카는 발육계란 양막계대에 의해서 또한 서부마 뇌염 virus는 변이유도제 NO_2 첨가에 의한 유발로 인하여 약독주가 얻어진다. 더욱이 돈콜레라 virus에 대해서는 병원성에 관련된 마-카(유전지표: Genetical marker)에 대해서도 말하고 있다. 동물체를 이용하는 대신 세포배양을 이용 약독화의 연구는 비용이 절감된다는 점은 있지만 迷人 virus를 위시하여 여러가지 cheker를 하는데 유리하다고 환경을 control하는데도 용이하다. 그러므로 근년에 와서는 약독화 시키는 데 거의 세포배양을 이용하게 되었다. 동물 virus의

약독화에 수반하여 변이하는 몇개의 마-카를 착목하여 이것으로 감독주의 선택적 작업이 행하여져 있다. 이 마-카에 대한 것을 기술하기로 한다.

부력의 크기: 부력이라는 것은 單戶細胞培養 시트에 virus 증식에 수반하여 생기는 원형의 변성세포 집락반인데 그 크기는 일반적으로 약독 변이 virus 주에서는 강독친주에 비해서 소형인 경향이 있으므로 소형브라크 부력을 만드는 크롬을 선택하는 것이다. 부력의 크기를 말하면 virus가 세포외에 방출되기까지의 시간 1세포당의 산생 virus량 또 세포에서 virus가 방출되는 난이등 각종원인이 그리고 자기 독립의 형질로서 작용하고 있다고 말한다.

증식온도: 일반적으로 고온으로서 증식이 되는 것은 병원성이 강하고 반대로 고온으로 증식이 안되는 주는 약하다. 그러므로 고온에서 발육이 안되는 주 (ts mutant temperature sensitive mutant, cold mutant)를 분리하는 것이다. 고온에 있어서는 virus 증식과 생체에 있어서 발열 반응과의 관련성을 추측하는 학자도 있다. 온도감수성 변이가 virus의 세포내 증식과 관련하는 것이라는 학자도 있다. 숙주세포배양에 있어 증식능의 저하 약독화가 진행함에 따라 본래의 숙주세포에서의 증식이 저하하고 새로운 계대세포에서의 증식능이 높아진다. 이 마-카는 동물개체를 사용하여 약독화를 행하였을 때에도 인정되었다.

숙주세포에 있어서 가지고 있던 Virus의 특성의 상실: 본래 숙주세포배양에서 가지고 있는 virus의 특성은 약독화가 진행됨에 따라서 상실된다. 돈콜레라 virus는 돈고환세포배양에서 END현상이 일어나지만 약병변이주 GPE-에서는 END현상이 억제된다. 약독화와 관련있는 이러한 마-카의 발견은 암중막색이었던 약독주의 작출에 크게 기여하는 것은 확실하다. 그러나 어느 마-카에도 예외는 있는 것이다. 약독주 획득의 방법론은 아직 확립되었다고는 말

할수 없다. 그렇다면 이 변이주는 여하한 기작으로 작출되는 것인가 예를 들면 近藤正一씨는 아구리싱유도체색소 (도리파후라핑)를 첨가한 인공배지에 돈단독균을 이식계대하고 저농도에서 고농도로 계대하므로서 도리파후라핑내성 감독주를 얻어 vaccine주를 작출하였다. 즉 돈단독균에는 도리파후라핑에 대한 내성균이 생기는 기작이 있고 즉 돈단독균에는 도리파후라핑에 대한 내성을 주는 많은 정도 (potency)의 낮은 유전자가 존재하고 처음에는 저농도의 도리파후라핑에 의하여 약내성변이균이 생기어 여기에서 다시 이것보다 높은 농도의 도리파후라핑에 대한 내성균을 선택적으로 분리하여 계속 반복함으로써 최종적으로 강내성균이 생긴다. 즉 多段階變異이라고 불수 있다. 최초부터 고농도의 도리파후라핑을 사용해도 potency가 높은 내성유전자의 변이율은 극히 저율이기 때문에 강내성주 분리가 곤란하다고 한다. 동물virus의 독력변이도 같은 多段階亦變異에 의해서 발현된다고 추측이 된다.

6 ~ 2 불활화

불활화라 함은 병원체의 면역원성을 남게하고 그 감염성을 잃게 하는 것이다. virus에서는 이상적으로는 면역에 관계되는 외피단백의 항원성을 잃지 않고 virus핵산의 활성을 잃게 하는 것이다. 불활화된 virus가 재차 활성으로 되 돌아온 예는 많이 있으나 vaccine인때는 불활화가 다시 활성으로 돌아가는 예는 없다. 불활화법의 적부에 따라 死vaccine (불활화vaccine)의 면역원성은 크게 좌우되기 때문에 현재까지도 여러가지 불활화법을 연구하고 있다. 즉 가열자외선조사등에 의한 물리학적 방법, 색소와 광선과의 併用에 의한 광화학적방법등 여러가지가 있다. 다음에 2~3의 불활화방법을 소개하기로 한다.

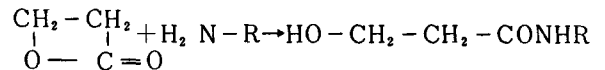
포르말린 불활화

포르말데히드는 독소단백의 Amino기 이미노

기등과 결합해서 균체의독소인데 독소단백의 유리Amino기와 $R-NH_2 + HCHO \rightleftharpoons R-NH(CH_2OH) \rightleftharpoons R-N=CH_2 + H_2O$ 이와같이 반응을 하여 독소이드화 된다. virus인때는 포르말데히드는 virus단백뿐만 아니라 virus핵산에도 결합한다.

BPL (Betapropiolactone) 불활화

BPL도 virus의 Amino기등도



와 같이 결합하여 불활화되는 것이라 생각된다. 나머지는 물에 용해되어 B-하이드로아구리루산이 되어서 불활화작용을 잃는다. BPL은 수용액으로 하면 불안정되고 그 작용은 30°C에서는 30분간에서 반감된다. BPL 그 자체는 암원성이 있기 때문에 취급의 주의를 요한다.

자외선조사 (ultraviolet radiation)

virus는 세균에 비해서 UV에 대한 저항성이 높고 또한 virus의 종류에 따라 불활화하는 선량이 달라진다. 핵산의 부링리지미징핵은 UV를 강하게 흡수하기 때문에 불활화에 작용하는 양자의 대부분은 이들 화합물에 흡수되는 것이라 생각된다. virus vaccine제조에는 2537A°의 파장에 UV를 사용하는 것이 많고 이 파장은 핵산의 흡수극대의 파장이다. 紫外線 불화화의 유리한 점은 핵산과 단백질과는 동일파장에 대해서 흡수자수를 틀리게 하고 있는것 양자의 극대흡수의 파장이 틀리라는것 2537A°에서는 핵산부분이 단백질부분보다는 훨씬 큰 영향을 미친다는것이 이야기 하고 있으나 UV조사에 의한 불활화는 약제에 의한 불활화는 달리 불활화성의 작용이 남아서 면역원성을 손실하는 예가 없다는 것이 나와있다. 또한 UV조사불활화에는 과잉조사를 하지 않도록 하며 대량의 재료를 처리하기 위하여 被照射材料를 박층하여 회전 円筒内面に 흘러내리면서 円筒中心에 장치한 UV램프에 의하여 소요최저시간조사를 받을수 있

도록 장치된 것도 개발되어 있다. 불활화를 행할 때 vaccine재료인 병원체 부유액농도 성분에 의해서 또는 병원체의 종류에 의해서 불활화에 요하는 작용시간 불활화제의 농도등이 틀리기 때문에 불활화조건은 실험적으로 구하지 않으면 안된다.

7. 생vaccine과 사Vaccine의 특실 비교

다음 생vaccine과 사vaccine의得失에 관한 것을 列举하면 다음과 같다.

7-1 생vaccine이 死vaccine보다 나은점

- 1) 감염방어능을 보다 속히 부여할때가 많다.
- 2) 감염방어능이 보다 길게 계속되는 경향이 있다.
- 3) 면역기구는 세포성면역에 의한 감염증에서는 일반적으로 생vaccine에 의해서 일어난다.
- 4) vaccine주가 체내에서 증식하기 때문에 보다 적은 양으로 감염방어능을 줄수 있다.
- 5) 자연감염루-트가 주어지면 보다 능률적으로 병원체를 침입문에서 방지할 수가 있다.
- 6) 死vaccine으로 인하여 생산된 항체도 생vaccine에 의해서 생산된다.

7-2 생Vaccine이 死Vaccine보다 못한점

- 1) 일반적으로 개발기간이 길다.
- 2) 제조에 사용되는 동물 배양세포등에서 타virus의 미입할 우려가 있다.
- 3) 일반vaccine주의 감독의 정도와 면역원성의 정도와는 상반하기 때문에 감독부족인때

는 반응이 강하고 감독이 너무 되었을때는 면역효과를 상실한다.

4) vaccine을 접종받은 숙주에의 제요인에 인해서 반응과 효과가 크게 좌우된다. 숙주가 타병의 潜伏感染을 하고 있는것은 접종반응이 크고 숙주의 보유하는 항체가 높으면 vaccine의 면역효과가 낮아진다.

7-3 사Vaccine이 생Vaccine보다 나은점

- 1) 개발이 생vaccine보다 짧다.
- 2) 안전성이 높다.
- 3) 정제하여 유효항원을 추출하므로써 부작용을 경감하고 면역원성을 향상시킬 수가 있다.

7-4 사Vaccine이 생Vaccine보다 못한점

- 1) 감염방어능의 성립이 늦다.
- 2) 감염방어능의 지속기간이 짧다.
- 3) 면역기구 세포성면역에 의한 감염병에서는 사균vaccine으로서는 곤란하다.
- 4) 많은 양의 항원량이 필요하다.

8. vaccine에 의한 면역

vaccine은 피부, 피하, 점막 등 여러가지 방법으로 동물에게 투여된다. 그러나 타동물의 체내에서 미리 만들어진 항체의 주사를 받은 수동면역과는 다르기 때문에 항체산생까지의 시간이 필요하다. 그러나 산생된 항체는 오래 지속된다. 아들을 위해서 아들이 자력으로 일할수 있을때까지 부모가 자금을 대주는것과 같은 vaccine사용방법이 있다. 모자면역법이 이것이다. 일반적으로 초생자가 항체를 생산할때까지는 꽤 오래 시일이 필요하다. 그러므로 그일수까지 감염의 기회가 많고 더욱이 치사율이 높

은 감염병에 대해서는 모축에 vaccine 접종해서 산생한 항체를 모유를 통해서 자축에 이행시켜 감염을 방어하는 것이다. 예를 들면 仔羊의 단미후 癩癘하는 파상풍을 예방하기 위해서 모양을 미리 파상풍 Toxoid로서 면역해서 항체를 산생시켜 초유를 통해서 자양에 항체(항독소)를 이행시키는것도 한 예이다. 또 계뇌척수염(Avian encephalomyelitis, AE)은 주로 부화후 1~2주령의 병아리에 운동실조와 떠는 병인데 모계에서 AE에 대한 이행항체는 부화후 약 4주간 계속하기 때문에 산란전에 모계에 생virus를 주어 감염면역을 시켜 난황에 항체를 이행시켜 부화한 약령추를 AE virus로부터 방어할 수 있는 방법이다. '이때 이행항체는 AE virus가 표적장기인 뇌척수에 도달하는것을 virus혈증의 段階에서 저지하는 것이라 생각된다. 그러나 감염이 일정부위에 국한하고 또한 국소 감염자체가 치사적 결과를 가져오는 감염증에 있어서는 해당국소를 면역시켜 놓아야 한다.

豚의 전염성위장염에 있어서는 소장점막이 virus에 주요 증식부위로서 이것이 소장점막용모의 현저한 단축이 되기 때문에 설사 脫水를 일으키며 생후 얼마 안되어서 자돈은 사망하기 때문에 자돈의 혈중항체를 높여도 무효이다. 항체가 유효하게 작용하기 위해서는 장관에 계속적으로 항체를 보급하지 않으면 안된다. 일본의 熊谷哲夫等은 신생자돈의 본병 virus에 대한 감염방어가 주로 모유중에서 계속적으로 분비된다고 하였다. (IgA) 항체에 의존하고 있는것으로서 이러한 관점에서 모돈에 주는 유효한 vaccine주를 개발중이다 따라서 vaccine은 1회뿐만 아니라 때때로 2회이상 접종되지만 재접종시에는 초회때보다 항체상승율이 빠르고 오래가는 항체가 높고 또 길게 계속된다. 이것은 제 1회 접종한 항원의 자극이 동물에 면역적 기억으로서 나오며 그 후 동일항원을 주게되면 기억이 다시 되살아 나는 것이다. 생각된다. 어

떠한 세포가 어떻게 기억되는 것인가는 최근 자세히 연구되었다.

다음 면역기구가 세포성면역에 의한 감염병에 있어서는 생vaccine에 의하지 않으면 안된다 는것에 대해서 생각해 보겠다. 감염병에 있어서는 제 1발증후 또는 초발증상도 없이 장기潛伏감염상태로 되어 병원체가 오랫동안 체내에서 소실되지 않는것이 있다. 예를 들면 결핵병, 부루셀라병, 디푸테리아병, 살모넬라병, 리켓치아병, 피로플라즈마병, 트리파노소마병, 헤프스병등이 있다. 이러한 감염병의 면역은 인두와 같이 심한 발병후에 체내에 병원체를 남기지 않고 면역이 성립되는것과는 달리 潛伏感染期間 즉 체내 어디엔가 잠재하고 있는 동안만 면역이 지속된다고 말하고 있다. 전자와 같은 면역을 Sterile immunity Cimmunitas Sterilisans) 후자와 같은 면역을 non-sterilizing immunity Cimmunitas non sterilisans)라고 말한다. 또 후자에 대해서는 relative immunity tolerance immunity, infection immunity라고 여러가지로 부르고 있다. Endmond Sergent는 1924년에 Premunition이라고 제창되었다. Premunition에 대한 전면역이라든가 상관면역이라는 언어도 있으나 Sergent에 의한 Premunition은 라틴어의 Pre(前)과 munire(防壁)의 2자에 유래하는 것으로서 이것은 im(免한다) munitas(세금과세)에 유래하는 immunitas와 같은 면역의 어의를 주는것도 본문에서는 Premunition이라고 하겠다. 이러한 Premunition을 일으키는 감염병에 대한 vaccine은 생vaccine이 아니면 안된다고 생각되어왔다. 그 대표적인 것이 결핵이며 BCG vaccine이라는 것이다. 그러나 체내의 병원체 存否 결정은 용이한 것은 아니다. 실제에 있어서는 불가능한 것이다. 예를 들면 주혈원충병과 같이 혈액의 계대 접종시험에 의한것이기 때문에 그 감도는 피검동물에서의 채취혈액량, 말하자면 접종동물을 감염시키기 위한 원충의 최

소수에 의해서 그 결과가 크게 좌우된다. 비록 음성이었었다 하더라도 병원체의 체내잠재를 완전히 부정할 수 없을 것이다. 또한 급성경과로서 병원체의 潛伏은 없다고 하는 가금콜레라 또는 계두의 면역의 주체는 세포성면역이라고 하는 성적도 있다. 그러므로 潛伏感染을 세포성면역성립의 필요조건으로서 생각할 수 있는가 없는가는 아직 불명하다. 이렇게 본다면 세포성면역이 사vaccine에 의하지 않으면 안된다는 것은 현재의 사vaccine으로서는 용이하게 달성할 수 없다고 해석할 수 있을 것이다. 사vaccine에 대해서는 불활화법에 대한것을 생각해 보다 하더라도 검토할 여지가 있으며 또한 실험적 단계라고는 하지만 인두, 마력병 등에서 사vaccine의 가능성을 암시해주는 것이라 생각된다.

(계 속)

Reference

- 1 HITCHNER, S. B. : Serendipity in Science—Discovery of the B-1 strain of Newcastle disease virus *Avian Dis.*, 219, 215—223 (1975)
2. IZAWA, H & M SOEKAWA : Attenuation of hog cholera-virus in the carrier cell strains established from kidneys of pigs experimentally infected with the virulent virus *Am. J. Vet. Res.*, 28, 1661—1669 (1967)
3. IZAWA, G, K. MATSUMOTO, M. SAGAWA, H IWABUCHI, & M. SOEKAWA : Attenuation of hog cholera virus carried by a pig kidney cell line Further comparison of virulence of the virus obtained at different stage of cell cultivation *Am. J. Vet. Res.*, 30, 1155—1160 (1969)
4. IZAWA, H, T. NAGABAYASHI, & M SOEKAWA : A mutant of hog cholera virus in the virus-carrier cell cultivation at a lower temperature *Zbl. Vet. Med B* 18, 197—204 (1971)
- 5 Early Vaccines, In History of hog cholera research in the U. S Department of Agriculture 1884—1960 *Agriculture information Bulletin No 241 Agriculture Research Service, U. S. Department of Agriculture, Washington, D. C.* 6—7 (1962)
6. BEHRING, E. V. : Nobelpreis-Vorlesung Behringwerk-mittellungen, 24, 28—40. (1952).
7. SOULSBY, E. J. L. : Symposium on recent advances in the treatment and control of internal parasites. I Im-

- 8 TROMBA, F. G. : Immunology of nematode diseases *J. Parasit.* 48, 839—845 (1962)
- 9 GRAY, A. R. : Some principles of immunology of trypanosomiasis *Bull. World Health Org.* 37, 177—193 (1967).
- 10 PASTEUR, L. : Vaccination in relation to chicken cholera and splenic fever (Des Virus-Vaccins) *Ouvrage des Pasteur, reunies par Pasteur Vallery-Radot, Masson et Cie, Paris.* 6, 370—378 (1933)
- 11 PASTEUR, L. Methode pour prevenir la rage apres morsure *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 101, 765—772 (1885)
- 12 LWOFF, A. Factors influencing the evolution of viral diseases at the cellular level and in the organism. *Bact. Rev.* 23, 109—124 (1959)
- 13 FRASER, K. B. Features of the ME1 x NWS recombination systems in influenza A virus IV Increments of virulence during successive cycles of double infection with two strains of influenza A virus *Virology* 9, 202—214 (1959)
- 14 SINKOVICS, J. : Die Widerstandstahigkeit der Virus-arten physikalischen und chemischen Einwirkungen Die Grundlagen der Virusforschung *Akademiai Kiado, Budapest* 41—67 (1956)
- 15 COWAN, K. M. : Immunochemical studies of foot and mouth disease IV Preparation and evaluation of antisera specific for virus protein sub-unit and the infection-associated antigen *J. Immunol.* 101, 1183—1191 (1968)
16. SERGENT, E. : Latent infection and premunition some definitions of microbiology and immunology *Immunity to Protozoa* Edited by P. C. C. GARNHAM, A. E. PIERCE, and I. ROITT Blackwell Scientific Publications Oxford, 39—47 (1963)
- 17 MAHONEY D. F. : Immune response to hemoprotozoa II, Babesia spp *Immunity to Animal Parasites*, Edited by E. J. IL. SOULSBY, Academic Press, New York, London, 301—311 (1972)
18. Morita, C. : Role of humoral and cell-mediated immunity on the recovery of chickens from fowlpox virus infection *J. Immunol.* III, 1495—1501 (1973)
- 19 SOLTYS, M. A. Immunogenic properties of Trypanosoma brucei inactivated by B-propiolactone *Progress in Protozoology* 2nd International Conference on Protozoology, Abstract of Papers, Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 138—139 (1965)
20. UEDA, Y & I TAGAYA Induction of skin resistance to vaccinia virus in rabbits by vaccinia-soluble early antigens. *J. exp. Med.* 138, 1033—1043 (1973)
21. 讚片可太. 牛疫試驗成績 第2, 牛疫二種リテ收レタル牛,

- 膽汁ヲ以テ免疫ト 為スノ 試験官報 4371号, 270-272 (1898)
22. 北里柴三郎 柴山五郎作: 結核ノ 免疫に關スル実験 細菌学雑誌 152号, 397-414, (1908)
 23. 根本 久: 結核病, 越智勇一監修, 最新家畜伝染病, 南江堂, 東京, 京都, 495. (1970)
 24. 安藤敬太郎 根本 久: 炭疽に關する 最近の 研究と新知見, 日本獣医師会雑誌, 6, 63-71. (1965)
 25. 安藤敬太郎: 豚丹毒の 病性と防疫, 技術の手引き, 14, 日本獣医師会, 東京, 62-64. (1975)
 26. 大西堂文: 豚肺虫症の 免疫に 關する研究, I. X線照射感染子虫の免疫賦与効果, 寄生虫学雑誌, 17, 516-524 (1968)
 27. 大西堂文: 豚肺虫症の 免疫に 關する研究 II. X線照射子虫ワクチンの 接種量 ならびに 経口および 皮下接種による 効果の 検討. 日獣誌 355, 507-513, (1973)
 28. 大西堂久: 豚肺虫症の 免疫に 關する研究 III. 減弱生子虫ワクチンとして用いたX線 5×10^4 R照射子虫のモルモノト 体内移行態度. 日獣誌 37, 83-99, (1975)
 29. 角田 清: 鶏 コクジウム病, 高松泰人監修, 鶏病全書, 鶏友社 名古屋, 238-239, (1971)
 30. 中村稔治: 一獣疫研究者の歩み, 岩波書店, 東京, 36-37 (1975)
 31. 中村稔治: ウイルス病の免疫一生ワクチンと不活化ワクチン, 科学, 31, 537-541, (1961)
 32. ウイルスの変異: 第3回 日本ウイルス学会 シンポジウム要旨 (1969)
 33. 橋爪 壯: 新ワクチンの 開発システム, 臨床とウイルス, 3, 47-51. (1975)
 34. 植田昌宏 杉浦 昭: 動物ウイルスの遺伝的マーカー, ウイルス, 27, 17-20. (1977)
 35. 近藤正一, 山田重治, 杉村克治: 豚丹毒 生菌わくちんに關スル実験的研究 I. 日本獣医学会雑誌, 11, 131-118 (1932.)
 36. 近藤正一, 杉村克治: 豚丹毒 生菌わくちんに關 スル実験的研究 II, 日本 獣医医学会雑誌, 14, 322-338, (1935)
 37. 渡辺 力: 化学療法と 耐性菌の 出現, 化学療法と耐性菌 朝倉書店, 東京, 177-178, (1969)
 38. 深井孝之助: ウイルスワクチン, 東昇, 石田名香雄編集, 新ウイルス学II, 朝倉書店, 東京, 439-482, (1972)
 39. 上田貞善: 母仔免疫法による仔羊破傷風の子防について, 日本獣医学雑誌, 12, 274-275, (1950)
 40. 態谷哲夫: ブタ伝染性 胃腸炎の ワクチン, 臨床とウイルス, 3, 180-186, (1975)
 41. 馬場威ほか: *Pasteurella multocida* に対する生体の 防禦 反応についご, 第67, 72, 79, 83回 日本獣医学会 1969, 1971, 1975, 1977
 42. 中野康平: 細胞性免疫I, 松橋直編 免疫, 文光堂, 東京, 78-92, (1973)
 43. 秋山武 久: 細胞性 免疫(II), 松橋直編 免疫, 文光堂, 東京, 114-115, 1973.
 44. 加藤四郎: フレノク病の感染と免疫(IV) マレノク病リンパ腫由来培養細胞に關する研究 日本獣医師会, 30, 666-673, (1977)