

닭 백혈병과 마레크병의 연구동향

김 순 재

(건국대학교 축산대학 수의학과)

오랫동안 닭 백혈병은 백혈병군으로 존재하여 왔으며 질병발생양상이나 다양한 증상을 나타내면서 발전해 왔다.

백혈병이나 종양성 질병들에 관한 연구로 획기적인 발견이 많이 이루어졌다. 그중에서도 가장 중요한 것은 그동안 닭 백혈병군으로 불려지던 질병을 전혀 다른 두종의 질병으로 분류한 것은 큰 발견이다.

이러한 분류는 질병 분류에 가장 근본이 되는 병원학적 관점에서 병원체의 분리동정에 따른 것이다.

임파성 백혈병은 종전에는 내장형 임파종증으로 불렸으며 발병은 임파구가 종양화하여 이상 증식하는 질병으로서 특히 산란계등 성계와 노계에 발생하여 피해를 많이 주고 있다.

현재는 닭 백혈병, 육종군으로 불려지는 질병군과 마레크병이 분류되었고 마레크병은 허피스바이러스로 인하여 발생된다는 사실은 이미 15년전에 밝혀졌다.

1967년 7월 제 104차 미국 수의학회에서 영국의 Churchill등과 미국의 Solomon 등의 연구진이 모두 마레크병의 병원체가 허피스 바이러스의 B군(Herpesvirus B group)에 속하는 바이러스라고 보고함으로써 이루어졌다.

1. 닭 백혈병 (Avian Leukosis)

가. 병원체의 특성

백혈병 바이러스에 속하는 바이러스들을 크게 두종으로 나뉘지는데 백혈병 바이러스를 포함

하여 신종양, 피내종, 골화석종등과 같이 확실한 종양을 일으키는 바이러스와 섬유육종(Rous Sarcoma Virus; RSV) 바이러스가 있다. 또한 Calnek는 avian leukosis와 sarcoma group에 속하는 종양을 다음과 같이 분류하였다 (표 1. 참조).

표 1. Avian Leukosis 및 Sarcoma Group에 속하는 종양

1) 백혈병 (Leukosis)

- 임파성백혈병 (Lymphoid leukosis)
- 적아구증 (Erythroblastosis)
- 골수아구증 (Myeloblastosis)
- 골수구증 (Myelocytomatosis)

2) 육종 및 결합조직종양 (Sarcomas and other Connective tissue tumors)

- 섬유육종 (Fibrosarcoma)
- 섬유종 (Fibroma)
- 점액육종 (Myxo sarcoma)
- 점액종 (Myxoma)
- 골육종 (Osteogenic sarcoma)
- 골종 (Osteoma)
- 조직구육종 (Histiocytic sarcoma)

3) 기타종양 (Related neoplasms)

- 혈관종 (Hemangioma)
- 신아종 (Nephroblastoma)
- 간암 (Hepatocarcinoma)
- 골화석증 (Osteopetrosis)

RSV는 불완전한 바이러스로서 이 바이러스가 가지고 있는 특성때문에 백혈병에 관한 여러 가지 시험에 널리 이용되고 있다.

한편 대부분의 백혈병 바이러스는 RSV에 대한 협력자(Helper)로서 여러가지 특성을 부여하는 역할을 한다.

1) 감염성

Helper virus없이 RSV단독으로는 배양세포 또는 닭의 생체세포를 감염 시키지 못한다.

2) Helper virus는 몇가지 아군으로 분류되며 이 아군간에는 배양세포상에서 감염증식하는데 서로 간섭현상 (Interference)을 나타낸다.

3) 닭의 유전형질이 다름때 숙주의 범위가 달라진다.

4) 바이러스의 형에 따라서 항원성이 특이적이다.

이와같은 Helper로서의 특성을 가지는 부위는 바이러스 입자의 외막(Envelope)이다.

이러한 Sarcoma virus의 특성은 다음과 같은 이유로서 백혈병 방제에 요긴하게 이용되고 있다.

(가) Sarcoma virus는 조직배양, 발육계란 또는 닭 체내에서 쉽게 측정도 되며 특성도 알수 있다.

(나) 백혈병 바이러스가 불완전한 Sarcoma virus을 얻을수 있게되어 계군의 감염성 여부, 닭의 유전적인 저항성, 항체검출 및 백신개발에 유용하게 사용되고 있다.

(다) Sarcoma virus의 외막에 대하여 알수 있는 모든 지식을 백혈병 바이러스에도 적용될 수 있다.

Fenner는 1976년에 Avian leukosis, Sarcoma virus group의 분류학상의 위치를 표 2.와 같이 분류하였다.

표 2. Avian leukosis, Sarcoma Virus Group의 분류학상 위치

과(Family)	Retroviridae
아과(Subfamily)	Oncoviridae
속(Genus)	Type Concovirus group

종(Species) Avian leukosis and sarcoma virus group

한편 Hanafusa는 1978년에 Avian leukosis와 Sarcoma virus group을 다음 표 3.에 간추려 소개하면,

표 3. Avian Leukosis 및 Sarcoma Virus Group.

1. Sarcoma Virus

가) Rous Sarcoma Virus (RSV)

- Bryan High titer Strain (BH-RSV)
- Bryan Standard Strain (BS-RSV)
- Carr~Zilber Strain (CZ-RSV)
- Harris Strain (HA-RSV)
- Prague Strain (PR-RSV)
- Schmidt-Ruppian Strain (SR-RSV)

나) Bratislava' 77 (B-77)

다) F-Sarcoma Virus (FSV)

2. 백혈병 바이러스

가) 급성백혈병 바이러스

- 적아구증 Virus R strain (AEV-R)
- 골수아구증 Virus BAI-A Strain (AMV BAI-A Strain)
- 골수구증 Virus (MC 29)

나) 기타 백혈병 바이러스 (아군별)

{ RIF-1(A) RIF-2(B)	RAV-1(A)	{ EAV-R (B) MAV-1(A) MAV-2(B) MC29-AV-A (A) MC29-AV-B (B)
	RAV-2(B)	
	RAV-7(C)	
	RAV-50(D)	
	RAV-60(E)	
	RAV-61(F)	
	RAV-62(H)	

나. 아군분류 (Subgrouping)

백혈병 및 육종 바이러스군은 그 바이러스들이 갖는 숙주의 범위와 바이러스간에 가지고 있는 간섭현상 그리고 항원성에 따라 다시 A, B, C, D, E, F, H의 7 아군으로 분류되고 있다. 이 가운데 야외에서 실제로 전파하고 있는 바이러스는 A 및 B 아군의 바이러스이다.

1) 숙주의 범위

유전성이 다른 닭의 품종간에 가지는 감수성의 차이를 의미한다. 즉 아군의 바이러스의 감염에 대해서 감수성이 있는 닭과 저항성이 있는 닭이 있다. 또한 A 아군과 B 아군에 대한 감수성을 지배하는 유전자는 전적인 독립적으로 존재하고 있음이 알려졌다.

감수성의 차이는 세가지 수준에서 각기 다르며 또한 각 수준은 서로 관련성이 없는 것으로 알려지고 있다.

첫째는 닭의 개체를 이루는 세포수준에서 바이러스 감염에 대한 저항성 여부, 둘째는 닭의 전 개체수준에서 감염을 받은후 종양을 형성 여부, 셋째는 형성된 종양이 진행성 경과를 취하여 닭이 폐사하느냐 아니면 어느정도 진행되다가 역으로 퇴행성 경과를 취하느냐 하는 점이다. 세포수준에서 갖는 저항성이나 감수성은 두가지 감수성은 두가지 요인에 의하여 결정된다. 즉 바이러스 입자의 외막의 특성과 세포막에 있는 부착부위가 요인이 된다.

7종의 아군 바이러스를 이용하여 닭의 유전적 현형(顯型: phenotype)을 조사한 결과 표 4와 같다.

표 4. 각 아군의 Avian Leukosis Virus에 대한 조류세포의 감수성

숙주현형	바이러스 아군							
	A	B	C	D	E	F	H	
닭세포	C/O	T	T	T	T	T	T	
	C/A	R	T	T	T	T	T	
	C/BE	T	R	T	T	R	T	
	C/C	T	T	R	T	T	T	
	C/ABE	R	R	T	T	R	T	
	C/E	T	T	T	T	R	T	
일본메추리Q/BD	T	R	T	R	T	T		
오리D/AB/(D)E	R	R	T	T	R	T		

T: tumor형성, R: 저항성.

2) 간섭현상(Interference)

간섭현상은 백혈병 바이러스 분석과 바이러

스 아군 부류에 이용되고 있다. 백혈병 연구에 널리 이용되고 있는 RIF (Resistance Inducing Factor) test도 이 원리를 이용한 것이다. 감수성이 있는 발육계란 배양세포에 RSV를 접종하면 바이러스에 의하여 변형된 세포로 이루어지는 병소가 나타나는데 발육계란 자체가 선천적으로 백혈병 바이러스에 감염되었거나 인공적으로 감염시켰을 때는 이들 바이러스가 2차적으로 RSV감염에 의한 병소형성을 방해한다. 이러한 현상은 절대적인 것은 아니며 백혈병 바이러스가 먼저 감염되었을때만 일어나며 또한 유사한 외막을 가지는 바이러스들간에만 일어난다. 즉 A아군 백혈병 바이러스는 A아군에 속하는 RSV에 대해서만 간섭하며 B또는 C아군 RSV에 대해서는 간섭하지 않는다.

3) 항원특이성

바이러스주(strain), 군(group) 및 형(type)에 따른 항원성의 차이는 중화시험과 형광항체법에 의하여 뚜렷이 인정되고 있다. 이렇게 혈청학적으로 분류되는 항원형은 숙주번위나 간섭현상에 따라 분류되는 형과 일치되고 있다. 이는 전술한 바와 같이 바이러스의 단백질 외막에 따라서 오는 결과로 믿어진다. 또한 대부분의 바이러스주들은 항원항체 반응의 양적 차이에 따라 혈청학적으로 구별될 수 있다는 것이 발견되어 있다.

다. 대책

1) 박멸

백혈병 및 육종 바이러스의 감염을 받지않은 계군은 실험적으로 여러차례 작성되었으며 또한 백혈병 연구에 유용하게 이용되고 있다. 이는 고도의 시설과 사양방법으로 이루어진 것으로 일단 무감염 계군이 작성되면 재감염을 받지않고 유지하는데는 그렇게 어려운 것이 아닌 것으로 밝혀졌다. 이러한 무감염 계군작성이 일반 양계에 실제적으로 이용되는데는 다음 세가

지 요인에 의하여 결정될수 있다. 즉 시설 및 실시비용, 감염률 및 재감염의 가능성으로 몇몇 선진국의 종계장에서는 실제로 응용이 되고 있다.

백혈병 바이러스나 그 항체를 검출하는데 몇가지 유용한 시험방법이 확립되어 이용되고 있다. 이들 시험방법들은 대부분 조직배양법으로 이루어지기 때문에 비교적 많은 비용이 소요된다.

(가) **RIF Test** : 이 방법의 원리는 이미 기술한바와 같다. 이 test의 기본조건으로서는

① 3~4주의 기간을 요하며,

② 발육계란은 백혈병 없는 계군에서 얻어져야 하며 배양된 세포는 되도록 단기간 유지되어야 하고,

③ 시험에 사용되는 바이러스는 세 아군을 모두 사용하여야 한다는 점 등이다.

(나) **보체결합 반응법 (COFAL Test)** : RS V에 대한 햄스타 고도면역혈청을 사용하며 세 아군 모두 검출된다.

(다) **Non producer (NP) Test** : 불완전한 R SV에 의하여 변형된 세포는 감염성이 있는 바이러스를 생산하지 못한다. 그러나 백혈병 바이러스의 감염을 받을 때는 감염성이 있는 RS V를 생산한다. 따라서 이 완전한 바이러스는 배양세포, 발육계란, 또는 닭에 접종하므로써 쉽게 검출되는 원리를 이용한 것이다.

(라) **형광항체법** : 발육계란, 배양세포에 있는 바이러스 항원을 검출하는데 간접 형광항체법이 이용되고 있다. 이방법은 혈청중의 항체, 발육계란이나 혈청중에 있을 바이러스를 검출하는데 분리 이용되고 있다. 바이러스의 아군에 따라 특이성이 있으며 따라서 각각의 아군에 따른 시험재료를 사용하여야 한다.

(마) **중화시험** : 이 방법은 현재 또는 과거의 감염유무를 밝히는데 널리 사용되고 있으며 백혈병 무감염 계군의 재감염 여부를 판정하는데 흔히 이용된다. 조직배양법은 이용하며 각각의 아군 바이러스를 사용하여야 한다.

2) 유전적 내성

본병 감염에 대한 내성품종의 육종방법은 유익성 있는 차이를 보여주고 있다. 대체적으로 선천적 감염율은 5~10% 정도이나 성숙에 도달했을때는 50~95%까지 만연된다. 또 한가지 흥미로운 것은 일반 산란계 계통에 있어서의 내성 유전자의 발생인 것이다. A아군에 대한 내성의 발생율은 난용종계통 또는 교잡종계에서는 낮으나 어떤 계군은 적합한 선별을 함으로써 상당한 정도 내성을 증가시킬수 있음이 밝혀졌다.

3) 헤이브리셔스낭 적출

헤이브리셔스낭이 있을때는 백혈병의 종양형성이 진행성으로 되는점이 밝혀졌다. 만일 외과적으로나 안드로젠 (Androgen) 또는 코티손 (Cortisone)과 같은 호르몬을 사용하여 이 낭을 제거하면 종양형성은 현저하게 감소되거나 방지된다. 종양형성을 억제할 목적으로의 헤이브리셔스낭 제거방법의 실제적 응용 가능성은 충분히 있다고 본다. 그러나 이 방법은 본병의 감염주기에는 전혀 영향을 미치지 못한다.

4) 백신 및 화학요법제

백혈병의 예방을 위한 백신개발에 많은 노력이 있었지만 아직까지 효과적인 백신이 개발되지 못하였으며 또한 본병의 방지 및 치료에 있어서 유효한 화학요법제로 발견되지 않고 있다.

5) ELISA Test (Enzyme linked-Immuno-sorbent Assay)

효소를 이용하여 항원항체검출하는 방법으로서 보체결합반응보다도 특이성이 높기 때문에 백혈병이외에도 바이러스성, 세균성 및 기생충성 질병검색에 널리 활용되고 가장 최근에 발전시킨 방법이다.

백혈병의 경우도 COFAL Test보다 간편하고 특이성 높아 이 방법을 이용하여 백혈병 검색에 응용되고 있다.

2. 마력병

가. 병원체

마력병 바이러스는 허피스바이러스군에 속하며 DNA 핵산을 갖는다. 크기는 모든 바이러스 크기중 중간 정도로서 직경이 $80m\mu$ (미리마이크론: $1/10,000,000cm$) 정도이다. 허피스바이러스군은 세포 친화성을 그 특징으로 하고 있는데 이는 다른 바이러스와 달리 생활 세포에 침입해 들어가 증식한후 세포밖으로 증식된 바이러스가 터져 나오는 정도가 약한것을 의미하는 것으로 그 정도에 따라서 A군, B군으로 나누는데 A군은 어느정도 세포밖으로 나오나 B군은 전혀 밖으로 나오지 않는다.

마력병 바이러스는 B군에 속한다. 바이러스의 생활능력은 상온에서는 중간 정도이나 동결(凍結) 상태에서는 아주 약하다.

한편 바이러스는 세포내에서 보통 바이러스 입자(粒子)의 외막(外膜)이 없는 상태로 존재하며 이러한 나형(裸形)으로 세포밖으로 나올때는 감염능력은 갖지 않는다. 이러한 바이러스의 특수한 성질과 강한 전염성과 관련하여 어떠한 과정을 취하여 전염되는지 명확히 규명된 바 없이 깃털이나 비닐이 전염원이 될 것이라 고 그 동안 추측을 하여왔으나 1970년 Calnek 에 의하여 깃털이 부착되어 있는 모낭에서 외막(外膜)을 가진 완전한 바이러스가 많이 존재함을 밝혀냄으로써 전염원(傳染源)을 확인하게 되었다.

나. 혈청학적 시험법 및 조직배양법

현재까지 개발된 혈청학적 시험법을 간추려 설명하면,

1) 한천(寒天) - 겔 침강반응

마력병 바이러스에 감염된 배양세포나 닭의 피부세포를 파괴시키면 분자량 단위의 아주 미세한 항원(抗原)이 방출되는데 이렇게 추출

된 항원은 마력병에 감염된 닭의 혈청중에 생성되는 항체(抗体)와 반응할수 있게 된다.

이러한 원리는 한천겔 위에서 양자간의 적당한 거리를 띄워 반응시킬때 양자 사이에 혼탁한 침전물이 반응물질로 생기게 되어 육안으로 볼 수 있게 된다.

2) 간접혈구 응집반응

닭의 적혈구를 여러가지 처리를 하여 한천겔 침강반응시 사용되는것과 같은 항원을 부착시킨후 닭의 혈청과 반응시키면 혈청중에 항체가 있을 경우에는 응집현상이 일어난다. 이 반응은 추백리나 마이크로프라즈마의 응집반응과 비슷하다.

3) 형광항체 반응법

이 방법은 전술한 백혈병의 경우와 같은 원리이다.

4) 조직배양법

감염된 닭의 신장을 직접 조직배양하거나 정상 닭 신장조직 배양에 바이러스 재료를 접종하면 7~14일후에 허피스 바이러스군의 특징인 둥글고 굴절율이 높은 변형세포로된 병소가 나타난다.

다. 백신에 의한 방역

1970년부터 백신사용이 가능하게 되어 현재까지 몇가지 형의 백신이 개발되었다. 대부분 닭이나 칠면조에서 분리된 허피스 바이러스를 조직배양하여 생산하고 있으며 몇가지 문제점이 없지 않으나 보통 1일령의 병아리에 수 당 1,000PFU (Plaque Forming Unit: 바이러스 함량표시) 이상만 접종되면 일생을 통하여 80~90% 면역효과를 얻을 수 있다. 그러나 이들 백신제품의 결점을 든다면 바이러스의 특수한 성질(세포친화성) 때문에 다루기가 힘들다. 그러한 결점을 든다면

1) 세포에서 바이러스 추출이 잘안되기 때

표 5. 칠면조 유래 허피스 바이러스 백신 접종군의 항체형성과 바이러스 분리율과의 관계

구 분	바 이 러 스 분 리				항 체 형 성	
	10주후		20주후		20주후	
	MDV %	HVT %	MDV %	HVT %	MDV %	HVT %
백신 접 종 군	23/56* 41	52/60 87	52/29 40	93/131 74	27/27 100	107/134 80
비 접 종 군	73/102 72	1/102 1	5/29 17	1/30 3	124/126 98	5/134 4

MDV : 마라크병 바이러스

HVT : 칠면조 유래 허피스 바이러스

* : 양성예수 / 조사예수

문에 칠면조 유래 허피스 바이러스를 사용하여 세포유리백신이 개발되었으나 모체이행 항체의 영향을 많이 받는다는 이유로 국내에서는 외면당하고 있다.

2) 세포결합백신은 세포가 사멸하지 않도록 특수보호제를 첨가하여 -196°C 의 액체질소 등에 보관해야 하므로 수송에 큰 불편이 있다.

3) 바이러스가 들어있는 세포의 생사(生死)에 따라 백신바이러스의 생사도 좌우되므로 용해후 다른 어떤 백신 보다도 불안정하여 빠른 시간내에 사용해야 한다.

4) 다른백신과 같이 음수법이나 비강접종법을 사용할 수 없고(접종법 개발에 연구하고 있음) 어린병아리에 주사를 해야하기 때문에 상처로 인하여 부수적인 피해를 입을수 있다.

5) 백신생산 및 관리과정의 특수성 때문에 가격이 비싸다는 점등을 들수 있으며 이러한 백신은 마라크병에 대한 방어기전은 아직까지 명확히 밝혀져 있지 않다.

즉, 칠면조유래 허피스 바이러스(HVT) 백신을 접종하였을 경우 다른 백신과는 달리 예방하고자 하는 마라크병 바이러스의 감염을 받으면 비록 발병은 하지 않을지라도 백신 바이러스와 같이 증식을 한다 (표2. 참조).

3. 결 론

닭의 백혈병이나 Sarcoma virus는 Oncorn-

avirus group중에서 RNA tumor virus이며 여기에서 발견된 지식은 다른 동물에 있어서의 Oncornavirus와 Oncogenesis의 연구와 이해를 돕는데 크게 도움이 되고 있다.

사람의 Leukemia나 mammary tumor는 병인체구멍에 있어 Avian leukosis나 sarcoma virus에서 얻어진 지식은 매우 중요시되고 있다.

Avian Leukosis Virus (ALV)는 자연계에 널리 분포되어 있기 때문에 거의 모든 닭이 감염되어 있다고 보아야 한다. 따라서 백혈병 바이러스는 난계대전염을 함으로 생독백신 제조에는 ALV에 감염되지 않은 SPF종란을 사용해야 한다.

현재로서는 ALV를 닭으로부터 완전히 제거할수 있는 방법은 없으며 다만 유전적인 저항성이 강한 품종을 개발하는 것이 효과적인 방역책이라고 할수 있다.

ALV의 한종류의 질병으로 생각되어 오던것이 ALV와는 전연 다른 질병임이 밝혀진지는 오래되며 Herpesvirus로 인한 자연발생 종양질병으로서는 마라크병이 최초로 알려졌다. 따라서 다른 Herpesvirus의 Oncogenicity에 관한 연구가 새로 전개되고 있다.

또한 마라크병의 백신개발은 종양병에 대한 백신으로서는 사람의 종양백신도 없는 최초의 개발인 것이다.