

生物學的 製劑

朴根植*

1. 生物學的 製劑의 定義와 分類

1. 定義

生物學的 製劑란 免疫血清學的 製劑를 뜻한다. 즉 이 製劑는 抗原·抗體間의 反應이 성립되게 하여 1) 病原微生物에 대한 動物의 防禦能을 조성케 한다. 여기에는 免疫原이 動物體로 하여금 抗體를 生成케 하여 疾病을 防禦케 하는 것과(vaccine), 抗血清을 주어서 防禦케 하는 것(治療的 抗血清)의 두 가지가 있다. 2) 既知의 抗原(診斷液)이나 抗血清(診斷用 抗血清)으로 未知의 抗體나 抗原을 각각 檢出케 하여 病原微生物에 기인하는 疾病을 診斷할 수 있게 하는 것의 두 가지가 있다. 최근에 이르러 lymphokine (interferon, transfer factor 등)이나 細胞培養用 일반 血清製劑(fetal calf serum, fibrinectin, transferrin 등), 補體, 溶血素(SRBC 家兔 抗血清) 같은 免疫血清學에 관계있는 것이 生物學的 製劑로 포함 취급되는 경향이 있다.

2. 免疫原性 物質로 본 疫苗의 種類

疫苗(vaccine)은 生菌·비루스 疫苗, 死菌·不活化 비루스 疫苗, 變毒素를 비롯한 代謝物質로 된 疫苗 그리고 최근에 시도되고 있는 細菌·비루스 免疫原의 分節로 된 疫苗 등이 있다(표1).

生비루스 疫苗으로 克론疫苗(cloned vaccine)이 최근에 알려지고 있다(ND). 비루스를 變異誘發物質로 처리하여 溫度 感受性 變異株를 作出한다. 이 비루스는 臟器組織에 대한 침입력이 없어서 病原性이 결여되어 있음을 알 수 있고, 이 클로 비루스는 疫苗 제조용으로 적합하다는 것이다. 그러나 오늘날 이와같은 클로 비루스(NDV, IBDV, DHV 등)이 逆變異한다는 사실이 밝혀져 추춤하게 하고 있다.

細菌이나 비루스의 構成 成分중 免疫原이 되는 것만을 여러가지 방법으로 추출 또는 합성하여 만드는 疫苗이 연구되고 있거나 生産되고 있다 이 疫苗의 장점은 免疫原性 物質만으로 만들어진 순수성이 있다는데 있다. 따라서 安全한 疫苗이 될 수 있다. 한편 기술적인 것과 경제성 때문에 미래의 疫苗이라 할 수 있다. subunit vaccine은 細菌이나 비루스를 界面활성제(Triton x 등)로 처리하여 단백질만을 추출하고 이것을 정제 농축하여 만들거나(人體用) 또는 pili 같은 구조물 전체를 分離하고 이것을 精製, 濃縮하여 만든다(*E. coli*). Recombinant-DNA protein vaccine은 단백질 합성에 관여하는 비루스 遺傳子를 制限酵素를 써서 잘라 꺼낸 다음 그것을 plasmid DNA에 삽입한 細菌으로 하여금 비루스의 免疫原性蛋白質(capsid protein)을 생산케 하고 이것을 分離, 精製, 濃縮한 것으로 만든다(FMDV). specific protein synthetic vaccine은 免疫原性 蛋白質(決定分子團)을 分離하여

*家畜衛生研究所

이것의 아미노酸 配列을 알아낸 다음 決定分子團을 試驗管内에서 合成 이것을 免疫原으로 하여 만든 弱疫苗이다(Rabies).

3. 形態로 본 弱疫苗의 種類

弱疫苗의 免疫原에 따라 그 形態를 달리한 製品이 만들어진다. 즉 液體弱疫苗과 凍結乾燥弱疫苗의 두 가지가 있다. 液體弱疫苗 가운데 emulsion 弱疫苗은 최근에 개발되어 쓰여지고 있는 것으로 우리의 관심사가 되고 있다(表 2).

4. 診斷用 生物學的 製劑

診斷用 生物學的 製劑에는 抗原(allergen포함)인 診斷液과, 抗體로 구성되는 診斷用 抗血清의 두 가지가 있다. 최근에 이르러 特異的 判定을 겨냥한 여러 製品이 生産, 販賣되고 있다(表 3).

최근에 研究開發되고 있는 單클론抗體는 免疫原을 마우스에 接種한 다음 抗體生成이 가능한 脾臟細胞를 꺼내서 이것을 骨髓腫細胞와 融合시킨다. 여기에서 얻어진 融合細胞중에는 앞에 사용한 免疫原에 대한 抗體를 生成할 수 있는 것이 있다. 그런데 이 細胞는 腫瘍細胞가 지니는 왕성하고 試驗管内에서 增殖이 가능하고, 여러 Ig중 單一 免疫글로불린을 合成하는 特異性이 있어 이를 사용한 抗原抗體反應은 더욱 特異的인 것이 된다. 單클론抗體는 受動免疫用으로도 쓰일 수 있겠다.

2. 生物學的 製劑의 發展推移

1976年 Edward Jenner가 처음으로 人工的으로 弱疫苗을 사람에게 利用한 것을 비롯해서 1881年 Pasteur가 炭疽와 狂犬病의 弱毒株를 만들

表 1. 免疫原性 物質로 본 弱疫苗의 種類

1. 生菌·비루스 弱疫苗	非病原性 發育型, 芽胞, 發育-芽胞混合 弱疫苗 등 非病原性 비루스(馴化 및 自然界 分離株) 弱疫苗 病原性 비루스, 클론弱疫苗 등
2. 死菌·不活化 비루스 弱疫苗 - 不活化 發育型細菌 및 비루스 弱疫苗 등	
3. 變毒素, 其他 代謝物質 弱疫苗 - 不活化 菌體外 毒素 및 aggresin 등	
4. 細菌·비루스 新弱疫苗 -	subunit, specific protein synthetic 弱疫苗 등 recombinant - DNA protein 弱疫苗 등

表 2. 形態로 본 弱疫苗의 種類

液體 弱疫苗 - Suspension, gel, emulsion 등
凍結乾燥 弱疫苗 - Solid

表 3. 診斷用 生物學的 製劑

1. 診斷用	全菌液 細菌分劃(PPD, glycoprotein 등)
2. 診斷用 抗體	全抗血清 抗血清分劃(IgG, Fab, anti-IgG 등) 標識抗體(螢光, ferritin, 同位元素, 酵素 등) 單 clone 抗體

12種

				(40) 大腸菌 (39) 개파보바이러스 (38) ICND混合 (37) IC (36) IBD(死) (35) IBD(生) (34) EDS '76 (33) ILT (32) ND (LaSo) (31) 돼지파보바이러스 (30) TGE (29) IBR
			7種	
			8種	(28) 牛 疫 (組) (27) 豚콜레라(組) (26) 狂犬病 (組) (25) AE (24) MD (凍結) (23) 豚萎鼻炎 (22) 日本腦炎(組)
		7種		
			8種	(21) 炭氣腫疽混合 (20) 炭 疽 (S) (19) DH混合 (18) 犬디스토펙퍼(組) (17) 犬디스토펙퍼(組) (16) 狂犬病(鷄胎) (15) 鷄 痘(生 S) (14) 日本腦炎(死)
	7種			
				(13) 狂犬病 (腦) (12) 鷄 痘(生 B) (11) ND (生) (10) ND (死) (9) 豚丹毒 (生) (8) 豚丹毒 (死) (7) 豚콜레라(生)
6種				
(6) 豚콜레라(死) (5) 氣腫疽 (生) (4) 牛 疫 (生) (3) 炭 疽 (生) (2) 氣腫疽 (死) (1) 牛 疫 (死)				
1950以前	1950	1960	1970	1980

그림 1. 약편의 年代別 開發利用 狀況

어 이것으로 약진을 生産, 疾病의 豫防目的으로 活用한 것이 起源이 되어 오늘날까지 豫防醫學의 發展에 효시적인 業績을 이룩하였으며 이로

인하여 動物의 生命保護에 크게 貢獻하였을 뿐만 아니라 近代畜産으로 發展시키는데 直接的인 貢獻을 하였다.

표 4. 家畜傳染病약진 國內生産狀況

약진명	生産年度	약진명	生産年度	약진명	生産年度
牛疫약진		돼지콜레라약진		鷄痘약진	
• 感染牛臟器不活化약진	1924~1942	• 感染豚臟器不活化약진	1948~1951	• 鳩痘毒生毒(毛根濾胞 또는 濾胞接種)약진	1959~1961
• 家兎化牛疫生毒약진과 免疫血清共同注射法	1942~1952	• 感染豚血液不活化약진	1951~1952	• 鳩痘毒生毒(Nakano株, Stick法)약진	1962~1964
• 家兎化鷄胎化生비루스약진	1953~1978	• 家兎化生비루스약진	1952~現在	• 鳩痘毒生毒(Minnesota株, Stick法)약진	1965~現在
• 組織培養生비루스약진	1979~現在	• 組織培養馴化生비루스약진	1979~現在		
氣腫疽약진		돼지丹毒약진		Mark病약진	
• Natural Aggrssii 약진과 포루말린不活化약진	1922~1942	• 培養菌不活化약진	1950~1954	• HVT凍結生비루스	1976~現在
• 弱毒變異生菌약진	1942~現在	• 藥品耐性生菌약진	1952~1962	• 鷄腦脊髓炎약진	現在
• 氣腫疽·炭疽混合약진	1971~現在	• 變異生菌(N-11)약진	1963~現在	• 感染鷄胎兒腦組織生비루스약진	現在
炭疽약진		돼지傳染性胃腸炎약진		狂犬病약진	
• 炭疽1묘와 2묘2회皮下注射法	1922~1941	• 組織培養馴化生비루스약진	1981~現在	• 感染송아지, 山羊腦-脊髓減毒약진	1950~1959
• 炭疽2묘1회皮下注射法	1942~1970	돼지(馬)日本腦炎약진		• 感染鷄胎兒生비루스약진	1960~1980
• 炭疽-氣腫疽混合약진	1971~現在	• 感染마우스腦不活化약진	1963~1975	犬디스토퍼약진	
소傳染性鼻氣管炎약진		• 組織培養馴化生비루스약진	1976~現在	• 感染鷄胎兒生비루스약진	1963~1979
• 組織培養비루스-不活化약진	1981~現在	돼지파보비루스感染症약진		• 組織培養馴化生비루스약진	1966~1979
		• 組織培養비루스不活化약진	1981~現在	• 디스토퍼-傳染性肝炎混合약진	1966~現在
		돼지萎縮性鼻炎약진			
		• 培養菌不活化약진	1979~現在		
		뉴캐슬病약진			
		• 感染鷄胎兒不活化약진	1950~1963		
		• 感染鷄胎兒不活化(겔첨가)약진	1954~現在		
		• 感染鷄胎兒B ₁ 生비루스약진	1958~現在		
		• 感染鷄胎兒LaSota生비루스약진	1981~現在		

1. 약진의 發展推移

1922년에 氣腫痘 약진인 Natural Aggressin 백신과 포루말린不活化 약진이 開發 利用된 이후 그림 1 과 같이 1950年代以來 6種, 1950년에 豚콜레라生毒 약진等 7種, 1960年代에 日本腦炎死毒 약진等 8種, 1970年代에 日本腦炎組織培養 약진等 7種, 1990年代에 들어와서 IBR 약진을 비롯해서 TGE, ILT, EDS '76等 12種의 약진이 開發 또는 改良利用되어 왔다.

이와같이 많은 種類의 약진이 時代의 要請에 따라 開發, 改善되어 왔다. 이 약진의 利用된 期間과 改善內容을 綜合하면 그림 1 과 表 4 와 같다.

2. 약진의 生産과 檢定을 위한 SPF 動物(卵) 生産

生物學的 製劑를 開發研究하거나 生産하고 그 製品을 檢定하는데 SPF 鷄卵을 비롯하여 S PF 動物이 필요하다. 韓國에서도 이 問題解決을 위해서 1969년부터 SPF 種卵生産技術確立을 위한 試驗研究에 着手해서 年間20,000 個를 生産하여 研究 및 檢定에 一部 使用하였다. 그 후 이를 大量生産할 수 있도록 하여 現在 千戶 孵化場에서 年間1,000,000個 生産規模의 SPF 種卵生産施設을 確保, 國內 所要全量을 供給하

고 있다. 한편 豚用백신開發과 檢定에 利用할 SPF 豚의 生産技術도 確立하여 量産할 수 있도록 되어 있다.

SPF種 및 닭生産

1969 : SPF種卵生産 研究

1970 : SPF動物 開發研究施設

1973 : SPF鷄 및 種卵生産 (年間 20,000個 生産)

1976 : SPF種卵生産 民營化 (年間 1,000,000個 生産規模)

3. 生物學的 製劑別 生産趨勢

1950年代까지 生物學的 製劑는 주로 政府機關이 主軸이 되어 開發, 生産되어 왔었다. 그러나 1960年代에 들어와서 民間製藥社의 育成策에 따라 家禽用을 비롯한 商業化할 수 있는 製品을 段階的으로 民間으로 移讓하여 1980年代에 와서는 거의가 民營化되었으며 1950년부터는 거의 完全히 民營化될 것으로 豫測된다.

한편 診斷液의 경우 1980年代까지도 政府機關에서 生産, 供給하여 왔으나, 이들 또한 民營化計劃에 依據 1980年代 後半以前까지 民營化할 方向으로 推進中에 있다.

抗血清은 治療目的인 것으로 1950년까지 生産하였으나 그後는 거의 生産하지 않고 있다. 生物學的 製劑의 總 利用量도 1950年代에는 年

표 5. SPF 豚生産技術確立 經過

年 度	遂 行 狀 況
1970~72	○ SPF 動物舍 設置
1977	○ SPF 豚舍 内部工事
1978	○ 無菌狀態 維持管理 試驗 ○ 人工乳製造 및 飼養試驗 ○ 微生物 檢定試驗
1979~81	○ 子宮切斷術, 胎兒摘出試驗 ○ Primary SPF 仔豚의 飼育 및 微生物 檢定試驗 ○ 野外 飼育試驗
1982	○ 自然分娩에 의한 primary SPF 豚 作出産試驗 ○ Secondary SPF 豚 生産試驗
1983	○ Secondary SPF 豚 生産性調査

間 9,669,000頭分에서 1980年代에 와서 390,031,000 分으로 크게 增加하고 있다. 그러나 아직 防疫에 充分한 量이 利用되고 있지 못하고 있다. 生物學的 製劑가 차지하는 對 動物藥品의 比率은 5.4%인 30億원(表 6)이며 이의 製劑別 構成은 表 7 과 같다.

4. วัคซีน의 輸入現況

國內에서 꾸준한 疫苗開發研究가 이루어져

왔다. 그러나 國內에서의 家畜傳染病 發生이 確認된 후 곧 良質의 疫苗을 開發 供給할 수는 없다는 이유, 아직 開發生産供給이 圓滑하지 못한 品目이라는 이유 그리고 國內製品의 品質向上 等의 政策的인 配慮에 의해서 導入에 依存하고 있는 것이 있다. 1983年度에 導入한 것을 集計하면 表 8 과 같다.

1983年度에 輸入한 疫苗의 種類는 ARP 混合을 비롯해서 10種이며 總 38,769,438頭首분이

表 6. 動物藥品의 生産 및 販賣比率(1983年度)

(單位: 1000원)

區 分	生 産 額	販 賣 額	比 率
○神 經 系 藥	240,414	414,027	0.7
○거개의 器管系藥	1,233,166	1,825,272	3.2
○代謝性 疾病藥	10,840,950	13,036,781	22.8
○抗病原性 藥	6,969,626	8,123,284	14.2
○抗生物質製劑	11,822,116	14,340,885	25.0
○生物學的 製劑	2,107,399	3,076,633	5.4
○原 料	5,012,408	5,161,071	9.0
○非治療劑	7,436,494	8,144,913	14.2
○注文用 飼料添加劑	3,010,505	3,150,766	5.5
計	48,673,084	57,273,636	100.0

表 7. 年代別 生物學的 製劑의 生産趨勢

(단위: 천두분)

種 數	區 分		年度別 生産량과 品目數			
			1950~'59	1960~'69	1970~'79	1980~'84
疫 苗	生産量	政 府	89,832	116,064	17,667	2,398
		民 間	-	218,661	1,986,908	1,546,147
		計	89,832	334,725	2,004,575	1,548,545
	種		9	13	21	33
診 斷 液	生産量	政 府	88	10,719	17,004	8,500
		民 間	-	-	1,113	3,081
		計	88	10,719	18,117	11,581
	種		5	7	19	22
抗血清	生産量	政 府	6,779	8	-	-
		民 間	-	-	-	-
		計	5	1	-	-
總 計			96,699	345,452	2,022,692	1,560,126
年 平 均			9,669	34,545	202,269	390,031

된다. 輸入國은 美國을 위시해서 유럽, 日本等으로 輸入 依存率을 GNE混合ワクチン과 말인푸루엔자ワクチン이 각각 100%이고 그 다음이 개파보비루스, MD, EDS'76等の 順으로 ワクチンの 輸入 依存率이 높았다. 여기에 所要되는 外資는 年間 平均 1,000,000 \$를 上廻하고 있다.

5. 診斷液의 開發推移

動物用生物學的製劑中 ワクチン 다음으로 家畜傳染病 檢索 및 診斷에 所要되는 診斷液이 家畜防疫面에서 重要な 位置에 있다.

韓國에서는 그동안 國家防疫事業에 直接 必要

한 診斷液은 開發, 一線 檢索機關을 통해서 供給하여 많은 業績을 올리고 있다. 그 예로서 牛結核, 布鲁셀라, 雛白痢 소肝蛭等を 들 수 있다. 이러한 診斷液은 그의 診斷效率이 높고 施術이 簡便한 方法으로 繼續 改良되어 왔다. 診斷液도 1970年代에 와서는 螢光抗體技法에 의한 診斷用螢光抗體를 비롯하여 最近에는 免疫酵素法 및 單클론性抗體의 利用法等の 診斷法이 開發되어 거의 活用段階에 이르게 되었다. 그동안 開發된 診斷液의 開發年度와 開發品目은 表 9과 같다.

表 8. 生物學的製劑의 輸入現況 (1983)

製劑別	計(A)	國內生産	輸入生國別輸入量				輸入依存度(B/D)
			美國	유럽	日本	計(B)	
ARP混合	317,295	247,695	69,600	-	-	69,600	21.9
개파보비루스	320,779	20,796	275,077	24,906	-	299,983	93.5
말인푸루엔자	894	-	-	-	894	894	100.0
돼지콜레라	18,165,130	17,846,890	-	-	318,240	318,240	0.2
AE	4,796,000	4,308,000	-	488,000	-	488,000	10.2
MD	25,903,000	594,000	25,309,000	-	-	25,309,000	97.7
IBD	29,144,000	26,827,000	1,302,000	1,015,000	-	2,317,000	8.0
EDS'76	7,970,500	229,000	-	7,941,500	-	7,941,500	97.2
DHLP	85,390	35,474	49,916	-	-	49,916	58.5
GNE	1,975,305	-	-	1,975,305	-	1,975,305	100.0
計	88,878,293	50,108,855	27,005,293	11,444,711	31,134	38,769,438	43.6

表 9. 診斷液의 開發利用 現況

開發年代	品目	診 斷 液
1940以前	2	투베르쿨린(OT), 雛白痢
1950	3	布鲁셀라, 톡소플라즈마, 雛白痢(K抗原)
1960	2	투베르쿨린(HCSM), 닭 마이코플라즈마
1970	15	투베르쿨린(PPD), 牛肝蛭 螢光抗體 - 狂犬病, HC, 氣腫疽, 惡性水腫, 日本腦炎, IBR 톡소플라즈마, 바베시아, 豚丹毒, TGE, 牛疫
1980	4	布鲁셀라(MRT) 免疫擴散法 - 白血病, EDS'76, IBD等

3. 약편의 免疫增強과 不全現象에 대한 연구의 推移

1. 免疫增強을 위한 研究와 應用

(1) 化學劑

약편에 化學劑를 첨가하는 일은 이미 Pasteur나 Koch의 시대에 시작하였다. 첨가하는 목적은 免疫原인 細菌이나 비루스 또는 毒素의 病原性이나 毒性을 제거하는데 있었다. 그러나 오늘날 약편 제조에 사용하는 化學劑의 作用機轉은 다양한 것으로 알려지고 있어서 이를 이해하는 일은 앞으로 새로운 약편을 開發하는데 도움이 된다고 믿어진다. 化學劑의 病原性이나 毒性除去 機轉 이외의 免疫增強作用은 다음과 같다.

포르말린: 가장 오래된 것이면서도 오늘날 까지도 약편製造에 널리 이용한다. formaldehyde 37%, 水溶液인 포르말린을 0.2% 내외의 농도로 免疫原과 物用케하면 蛋白質의 아미노기나, 核酸의 퓨린 및 피리미딘기와 非水素結合한 아미노기의 作用하여 免疫原性物質의 “免疫學的 緻密度”를 높혀준다. 그 밖에도 포르말린은 림프球의 分裂과 增殖을 자극하여 免疫增強을 유도한다. 과다한 양의 포르말린 첨가는 도리어 림프球의 수적 감소를 초래한다.

Saponin: 우리나라에서는 오래전부터 炭疽芽胞약편 제조에 사용하였다. 외국에서는 최근에 이르도록 FMDV약편 생산에 사용하고 있다. 사포닌은 sapogenin glycoside로서 溶血을 비롯한 局所組織에 膠樣浸潤을 유발하여 炭疽芽胞의 吸收를 저지시켜 免疫刺戟을 지속시킨다. O/W型 에멀션을 만드는 性狀이 있는 것으로 보아 發芽過程에서 얻어지는 免疫原性 物質 (脂肪蛋白質?)을 膠質學的으로 安定하게 하여 免疫增強 現象을 유발하지 않는가 추측된다.

Toluene: toluol 또는 methylbenzene 이라고도 한다. 이것 역시 우리나라에서는 오래전부터 氣腫疽약편 제조에 사용하였다. 톨루엔은 약편을

접종한 局所에 OR電位를 떨어뜨려 약편중의 芽胞가 발아하게 하여 免疫原을 산출케 한다. 한편 약편에 들어 있는 氣腫疽 毒素을 變毒素化하여 免疫細胞의 分裂增殖을 유도하며 결과적으로 免疫增強 效果를 얻게한다고 믿어진다. 그러나 toluene이 지나는 여러가지 단점때문에 포르말린으로 대체됨이 바람직 하다.

Polyvinyl pyrrolidone (PVP): 외국의 HC凍結乾燥 약편에 PVP를 첨가한 것을 볼 수 있다. PVP는 胸腺非依存性 免疫原에 해당한다. 따라서 B細胞를 活性化함을 알 수 있고 목적하는 免疫原의 免疫效果를 增強한다고 믿어진다. PVP와 비슷하게 작용 하는 것으로 實驗的인 것으로는 肺炎菌多糖類(S-III), 重合 flagellin (POL), E. coli 糖脂質(LPS) 등이 있다.

약편제조에 작용하는 것은 아니지만 免疫增強 效果를 보이는 化學劑로는 비타민 A, tapioca, levamisole, poly (AU), poly (IC) 등이 있다.

(2) Gel

약편 제조용 겔에는 水酸化 알루미늄, $Al(OH)_3$, 황산알루미늄, $Al_2(SO_4)_3$, 그리고 황산알루미늄가리(alum), $KAl(SO_4)_2$ 등이 있으나 水酸化알루미늄 겔만이 오래 전부터 여러가지 動物用 약편(ND등) 제조에 쓰여져 왔다. 水酸化알루미늄 겔은 황산알루미늄과 암모니아水를 섞어 만들며 이렇게 自家製造한 겔은 물과 오랜시간 반응케 하고 중성에서 酸性인 pH범주에 놓이게 할때 非水溶性이고 안정된 겔이된다. 그렇지 않고 알카리성에서는 水溶性을 띄워 겔 본연의 作用을 발휘하지 못하는 점은 이것을 사용하여 약편을 만들때 유념해야 할 점이다.

水酸化알루미늄의 우수한 吸着性和 組織內 정체성은 약편으로 하여금 持續的인 免疫刺戟을 주게하여 免疫增強 效果를 거두게 한다. 그리고 免疫增強 效果는 macrophage의 活性化에도 기인하는 것으로 알려져 있다.

(3) Oil emulsion

약편을 oil emulsion 상태로 만드는 일은

씩 오래된 일이나 이것이 실용화 단계에 들어간 것은 극히 최근의 일이다. 우리나라에서는 3~4年 전부터 닭용 emulsion 약편이 輸入되기 시작하였다.

에멀션은 water-in-oil型(W/O)인 것과 oil-in-water型(O/W)인 것의 두 가지가 있다. 전자는 물을 기름이 둘러 싸고 있는 것이고 후자는 기름을 물이 둘러 싸고 있는 것인데 여기에서 물은 免疫原性 物質이 된다. 따라서 에멀션 약편은 W/O型인 것이어야 한다.

W/O 에멀션은 液體 paraffin, emulsifier (emulgent), 물을 섞어서 만드는데 만들어진 에멀션은 安定性이 높고 粘稠度가 낮아야하고, 免疫增強 效果가 높아야 한다. W/O 에멀션 약편은 약편의 持續的인 免疫刺戟을 유도함은 물론이고 macrophage와 T細胞를 活性化하여 免疫增強 效果를 유발하는 것으로 알려져 있다. 이 약편은 免疫學的 刺戟이나 免疫增強 效果에 있어서 가장 우수한 것으로 되어 있으나 技術的인 문제로 인한 많은 흠이 있다.

(4) 免疫原性 RNA와 Transfer factor

免疫原性 RNA란 免疫動物의 림프球나 macrophage에서 分離한 RNA로서 이것만으로 다른 動物에서 免疫原과 동일한 免疫效果를 얻을 수 있게 한다. transfer factor란 免疫動物의 末稍白血球에서 分離되는 低分子物質로서 이것 역시 다른 個體에서 免疫效果를 발휘한다. 이 두 免疫原性 내지는 免疫增強物質은 아직 實驗的인 것에 불과하나 약편과 연관시켜 볼 흥미있는 것이다.

2. 免疫不全에 관한 연구

先天的이거나 遺傳的인 아닌 免疫不全現象에 관한 것은 免疫增強에 관한 것 만치 많이 연구되고 있다. 약편을 接種하였는데 왜 免疫不全이 오는가? 옛날에는 잘들던 약편이 요사이 왜 그렇지 못 한가? 등이 바로 그것이다. 그와같은 不全現象의 原因은 被接種動物의 결

함, 약편의 결함 그리고 약편의 사용상의 결함 등으로 대별할 수 있다.

(1) 被接種動物의 결함

病原微生物이나 寄生蟲에 심히 感染된 動物에서는 免疫不全을 볼 수 있다. 病原微生物에 의한 胸腺, 骨髓, 脾臟, BF같은 1次 및 2次 림프組織의 損傷, T 및 B細胞와 喰細胞의 손상에 기인한다. 이와같은 일은 BLV(일반 腫瘍도 포함) REV, IBDV, MDV, FP를 비롯하여 mycoplasma나 여러 細菌感染例에서 찾아 볼 수 있다. 그리고 寄生蟲 重感染例에서 蛋白質 부족으로 오는 γ globulin 合成 부진을 들 수 있다. 外來性傳染病과 이 問題는 항상 警戒해야 할 사항이다.

곰팡이毒(mycotoxin)에 汚染된 動物은 免疫不全을 보인다. 動物에 따라 다르고 곰팡이毒에 따라 다르지만, 飼料中 1ppm내외의 곰팡이毒을 섭취한 動物은 細胞性과 體液性 免疫不全을 모두 보인다. 즉, IgA와 IgG生成의 부실, lymphokine의 生産과 活性度の 저하, GvHR의 감퇴, 喰細胞의 活性度 저하, 骨髓機能의 저하, 胸腺과 BF의 萎縮, 림프節의 退行性變化와 그리고 補體量의 감소 등을 일으키게 한다. 따라서 곰팡이毒과 이것이 汚染된 飼料 그리고 이로 인한 免疫不全은 유념해야 할 문제이다.

特定 治療劑의 반복투여나 Zn缺乏動物은 免疫不全에 빠질 수 있다. 호르몬劑(corticosteroids)를 治療 目的으로 많이 사용하면 未熟 T細胞의 수를 감소시켜서 免疫不全에 이르게 한다. 이 점은 疔所臨床에서 유의해야 할 것이다. 抗性劑인 크로람페니콜은 DNA, RNA 그리고 蛋白質 合成을 저해하여 免疫細胞의 分裂增殖를 阻害치 못하게 하여 免疫不全을 일으킬 수 있다. 이밖에도 治療的 目的에 쓰이는 藥劑가 免疫不全의 原因이 되는 일이 많다.

미량 광물질의 缺乏症이 疾病에 대한 抵抗性과 관계 있는 것이 많으나 그중에서도 Zn缺乏動物(닭, 돼지)에서는 體液性 免疫不全이 일어

난다. 母體移行抗體를 保有하는 動物은 分娩된 후 곧 실시하는 1次 活動免疫에 대한 感應도가 없거나 낮다. 이것은 어린 動物을 免疫하는데 있어서 많은 차질을 갖어오게 하며, 疫學的으로 매우 중요한 문제이다.

그와같은 免疫不全 現象은 母體(卵)에서 仔畜이나 병아리에 移行된 抗體가 ワク진의 免疫原과 反應하여 抗原-抗體 結合物을 만들기 때문이다. 그 원인은 여기에서 그치지 않고 Ts細胞의 관계까지 생각하게 하고 있다. 즉, 抗體를 移行받은 新生動物에는 Ts細胞가 있고 이것이 免疫不全을 유발한다는 것이다.

이 문제를 해결하기 위한 방법의 보기로는 돼지HC의 경우 抗體가 初乳를 거쳐 仔豚에 들어 오기 전에 ワク진을 접종하여 免疫原이 抗體보다 먼저 抗體生成機構에 도달케 하고 따라서 免疫原이 받는 抗體의 영향을 최소한으로 줄이도록 하고 있다. 닭ND의 경우 生ワク진을 點眼接種하여 ワクチン 비루스가 血中抗體와 멀리 떨어진 곳에 투입되게 하면서 그곳에 있는 抗體生成機構인 HG에서 免疫刺戟을 할 수 있도록하고 있다.

(2) ワクチン의 결합

모든 病原微生物에 대한 ワクチン은 아직 만들어져 있지 못하다. 微生物에 따라 ワクチン療法이 가능한 것이 있는가 하면 그렇지 못한 것도 많다. 심지어 流通되고 있는 ワクチン중에도 免疫血清學的으로 그 效果를 인정하기 어려운 것도 있다. 微生物에 따라서는 免疫原이 결여된 것이 있는가 하면 어떤 것은 防禦의인 免疫原性보다는 免疫病을 유발하는 것을 비롯하여 過敏反應原으로 작용하기도 한다.

그와같은 ワクチン자체가 免疫原으로 볼때 결합이 있는 것이 있다. 그 보기로 細胞內寄生性인 細菌을 들 수 있다. mycobacterium속菌을 비롯해서 *S. pullorum*, *B. abortus* 등이 그러하다. 細胞壁의 構成物質이 부적당한 것으로는 mycobacterium 속군(PPLO)을 비롯하여 *E. coli*, *pasteurella*속군 그리고 *S. pullorum*도

여기에 다시 해당한다. 細胞壁成分과 여러 毒素에 대한 免疫을 함께 요구하기 때문인 것으로는 葡萄球菌이나 連鎖球菌을 들 수 있다.

비루스의 경우도 capsid의 成分보다 그것이 보이는 反應패턴에 따라 ワク전으로 적당치 않은 것이 있다. 腫瘍性인 비루스일때 그러하다. 여기에 해당하는 것으로 oncornavirus를 들 수 있다. persistent infection을 일으키는 비루스일때 그러하다. 여기에 해당하는 비루스는 特定한 것이 아니라 病原性이 中等度이어서 動物體內에 오래 머물수 있는 것이면 그러하다. gammagathy를 일으키는 비루스도 그러하다. 抗體가 아닌 gamma globulin이 病的으로 많이 生成되게 하는 비루스는 免疫不全을 일으킨다.

이미 開發된 ワクチン으로서 ワクチン療法이 가능한 것이라도 결합이 있을 수 있다. 馴化過程이나 減毒過程이 미완성인 ワクチン은 이따금 免疫不全을 유발한다. 免疫機構나 免疫細胞에 대해 毒性을 띠워서 그러하다. 發熱이나 白血球減少症같은 옛 基準만으로 ワクチン을 評價할 때 자칫 오판하기 쉽다. 異物이 混入된 ワクチン일 때 免疫不全을 보인다. 過량의 不活化劑의 混入, 過량의 防腐劑의 混入, 抗生物質의 混入, 그밖의 生物由來 異物의 混入등이 그 보기가 된다. 藥劑의 過混入은 抗原決定分子團을 파괴할 수 있으며, 抗生物質이나 生物由來 異物의 混入은 免疫原의 免疫原性을 변화하고 따라서 免疫原과 다른 非特異的인 抗體를 만들 수 있기 때문이다. 끝으로 力價에 있어서 겨우 檢定線을 넘어 合格한 ワクチン은 接種된 후 防禦線을 넘는 水準의 抗體生成이 어렵다는 것을 유념해야 할 것이다.

(3) ワクチン의 사용상의 결합

ワクチン療法에 있어서 다른 條件이 잘 갖추어져 있어도 ワクチン을 잘못 사용하면 免疫效果를 기대할 수 없다. 사용상의 결합이 될 수 있는 사항은 여러가지이나 앞에서 부분적으로 기술된 것도 있고 해서 다음의 두가지에 국한 기술한다.

Original antigenic sin의 誘發 : 1次 免疫刺

戰에 의하여 抗體가 생겨서 極期에 이를 무렵이면 Ts細胞가 출현하여 Ts나 B細胞의 抗體生成能을 抑制하여 소위 feed back mechanism 을 발휘하게 된다. 그러면서 Ts細胞는 당분간 免疫機構에 남아있게 된다. 이 시기에 2次 免疫措置를 하면 1次 免疫措置때 생긴 Ts細胞가 免疫不全을 일으킨다. 이와같은 현상을 일컬어 "original antigenic sin"이라고 한다. 흔히 疾病의 流行時期라고 해서 短時日內에 ワクチン 接種을 반복하는 일은 殘溜抗體가 새로 導入되는 免疫原을 中和하여 무력하게 하는 외에, Ts細胞에 의한 免疫不全이 일어난다는 것에 유의해야 할 것이다.

免疫麻痺의 誘發 : ワクチン 바이러스가 母畜에 接種되면 바이러스의 病原性에 따라 胎畜에 感染한다. 그 時期에 따라 다르지만 胎畜은 그 바이러스를 "self"로 認知한다. 그 胎畜이 分娩되고 나서 동일한 바이러스를 ワクチン으로 再接種하면 新生畜은 그 바이러스를 "self"로 다시 認知하게 되어 그에 대한 免疫效果를 발휘하지 못하는 소위 免疫麻痺에 빠지게 된다. 이와같은 免疫不全 現象은 특히 幼畜期에 맞는 生바이러스 ワクチンの 免疫效果를 거둘 수 없어 커다란 問題에 봉착하게 된다. 따라서 生바이러스 ワクチン의 경우에는 ワクチン의 病原性과 母畜에 接種되는 時期가 면밀히 검토되어야 할 것이다.

4. 生物學的製劑의 品質管理

1. 制度

動物藥品製造業 및 品目許可指針(83.4.16 農水産部告示等83-23號) 藥事法 第26條, 第27條 및 同法條則等 2條의 規定에 의한 動物藥品等 製

造業 및 製造品目許可와 變更許可의 指針을 定하여 不必要한 施設損失과 各 過多競争을 抑制하고 品質의 向上과 流通管理의 適正을 期함을 目的으로 하여 專門으로 構成하도록 規定하고 있다.

法的根據는 國家檢定 動物藥品檢定基準(1981.11.24. 農水産部告示第3230號)에 根據를 두고 있다. 즉, 動物用藥品中 應用에 있어서 重要한 位置를 차지하고 있는 生物學的製劑와 抗生物質을 國家檢定醫藥品으로 指定하여 國家檢定動物藥品檢定基準에 準한 檢定을 받도록 規制하고 있다.

國家檢定 動物藥品檢定規則 第2條에 國家檢定 動物藥品이란 動物用抗生物質과 그 製劑, 生物學的製劑 其他 農水産部長官이 指定하는 動物藥品으로 動物用 生物學的製劑의 國家檢定の 內容은 다음과 같다.

- 檢定機關: 農村振興廳, 家畜衛生研究所
- 主要試驗項目: 特性, 無菌, 純粹, 安全, 效能, 力價試驗等을 通하여 製劑의 品質을 試驗 確認, 따라서 國家檢定은 그 藥品의 安全과 效能에 있어서 最少要求基準(Minimum requirement)이다.

2. 檢定實績

生物學的製劑에 대한 國家檢定은 1957년에 檢定 및 化學科를 發足한 다음 1962년에 처음으로 실시되었다(표10).

生物學的製劑에 대한 檢定 不適合判定의 內容은 表11과 같다.

1962~'83年 3월까지 檢定 不合格內譯을 보면 總5,637件中 309件으로 5.5%의 不合格率을 나타내고 있으며 製品別로 區分하면 表12과 같다.

表 10. 年度別 檢定實績(農村振興廳 家畜衛生研究所)

區 分	1970	'75	'81	'82	'82	'83
檢定實績(件)	236	271	401	399	406	430
品目數	11	15	23	27	31	32
指數(實績)	100	115	170	169	172	182

表11. 年度別 生物学的製剤의 不合格 内譯

年 度	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71		
검정 Lot	23	32	51	36	70	100	187	151	165	258		
不 合 格	3	0	0	0	0	0	15	16	20	79		
%	13	0	0	0	0	0	8	11	12	8		
72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
209	252	219	248	275	411	511	599	379	381	399	501	188
3	16	4	11	22	27	68	35	9	7	8	21	5
1	6	2	4	8	7	13	6	3	2	2	4	3

* 1962~84年 總合計 : 5,637 lot中 309 lot不合格 (5.5%)

表12. 製品別 不合格發生 狀況 (1962~'84)

區分	製 品 別	檢 定 結 果		
		總 檢 定	不 合 格	比 率
生毒	ND	836	65	7.8
	鷄 痘	309	32	
	MD	329	19	10.4
	ILT	64	2	3.1
	AE	42	2	4.8
	IBD	39	1	2.6
	HC(家兎化)	289	7	2.4
	HC(組 織)	114	5	4.4
	豚 丹 毒	204	24	11.8
	日本腦炎	113	4	3.5
	狂 犬 病	479	30	6.3
	DH混合	262	18	6.9
	디스토프	78	2	2.6
	氣 腫 痘	41	2	4.9
	A·B混合	21	1	4.8
小 計	3,220	214	6.7	
死毒	ND(死)	1,965	92	4.7
	IC·ND	39	1	2.7
	개랍토스파이라	23	1	4.4
	日本腦炎	23	1	4.4
	小 計	2,050	95	4.6
其他		367	0	0
合 計		5,637	309	5.5

檢定節次는 다음과 같다.

表 13. 生物學的製劑의 國家檢定 節次

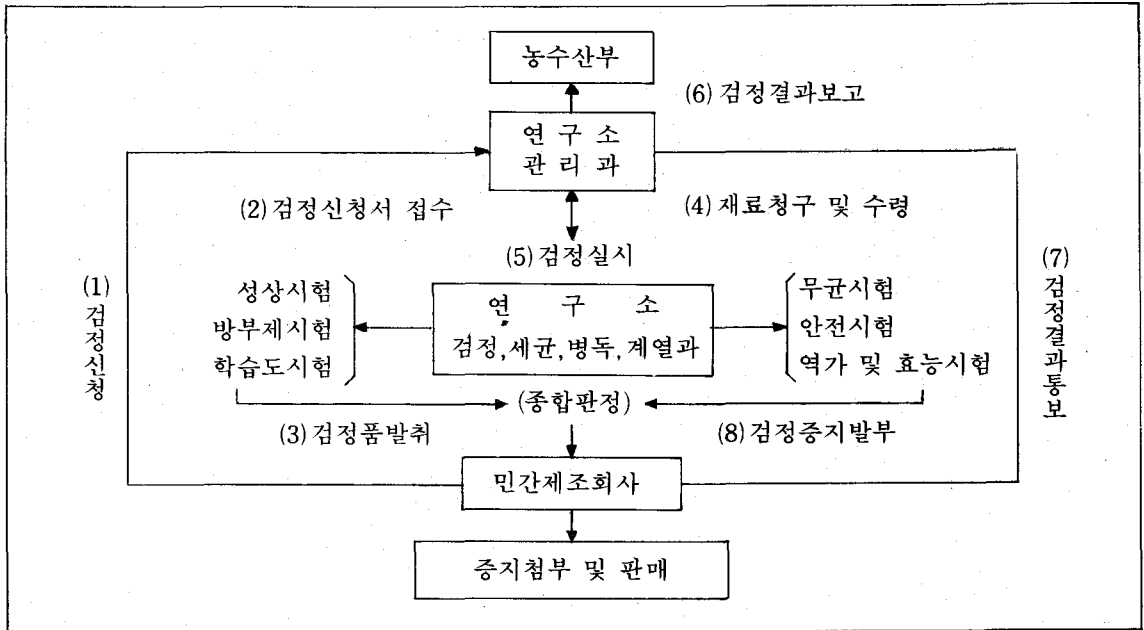


表 14. 生物學的製劑의 發展의 問題點과 改善策

區 分	問 題 點	改 善 點
1. 開發	1) 畜産物交易增加 및 새로운 傳染病의 發生增加에 따른 백신의 開發이 遲滯 2) 既存開發品의 品質改善	1) 製造業所의 高級人力의 強化와 學界와 紐帶強化로 開發促進 2) 外國과의 必要에 따라 技術提携 3) 生産資材의 開發利用
2. 生産과 品質管理	1) 백신市場의 零細性으로 政府의 統制下 生産 2) 生産 및 品質管理	1) 自家檢定制度의 年次的인 強化 2) 收入對替豫算으로 轉換, 自由競爭 3) 國際市場으로의 進出, 需要處 擴張 4) 製造業所實態調查後 施設 및 品質管理基準을 年次的으로 改善(GMP 制度로 誘導)
3. 宿主 動物	2) 宿主動物管理技術의 未洽 2) 宿主動物의 條件	1) 技術教育 2) 各市道家畜衛生試驗所의 利用率向上
4. ワクチン 利用	1) ワクチン利用率의 低下	1) 豫察事業을 통한 弘報 2) ワクチン利用率向上을 위한 血清檢査事業의 活用範圍擴大
5. 流通	1) 流通上의 品質保全	1) 藥品販賣 및 利用者에 대한 技術弘報 2) 流通過程에 대한 調査로서 問題點把握, 對策樹立

5. 結 言

韓國에 있어서 약전은 比較的 1970年代까지는 國內에서 所要量을 適切한 時期에 開發生産하여 家畜防疫, 豫防에 寄與하였고 소의 경우에는 適切한 事例로 評價된다.

그러나 돼지와 닭의 경우에는 아직 惡性傳染病의 防除에 있어서 滿足스러운 程度로 終熄시키지는 못하였으나 약전의 開發에 힘입어 蔓延을 防止하고 있다.

1980年代에 와서 畜産物의 交易이 增大됨에 따라 새로운 傳染病의 發生과 이에대한 對策은 自體에 있어서는 先導入 後開發의 時差的인 관계는 있으나 이 分野에서의 研究에 主력할 需要가 있다고 본다.

生物學的製劑 生産業體에서는 開發을 위한 積極적인 자세가 必要하며 學界에서도 이들의 開發에 必要한 기초연구가 보다 활발하게 이루어져야 할 것으로 생각된다.

生物學的製劑는 그의 特性에 비추워 他製品에

비해서 品質管理는 더욱 重要性이 強調되므로 生産에서 유통에 이르기까지의 品質保全을 위한 管理에 소홀한 점이 없도록 調査研究가 요구된다. 또한 既存製品에 대한 免疫期間의 延長, 生産費의 節減, 利用의 簡便性을 위한 계속적인 改良研究가 이루어지도록 施設 및 人力의 強化等이 요구된다.

현재까지 백신의 開發이나 生産을 위한 現代적 장비가 크게 보강되었고 生産 및 檢定用動物의 生産技術이 開發되었을 뿐만아니라 大學 및 研究所의 研究裝備가 거이 現代化되어가고 있어 앞으로 이 分野의 발전은 상당히 전망이 밝은 방향으로 여건이 조성되었다고 생각한다.

앞으로 流通過程에 있어서의 品質保全과 對象動物의 條件의 改善과 올바른 使用管理에 있어서는 앞으로 계속해서 教育 또는 홍보로서 대처해야 할 것이다.

끝으로 生物學的 製劑를 中心으로한 問題點과 改善點을 表13에 간추려 보았다.