

단크론항체를 이용한 소 로타바이러스 감염증 치료시험

최해연, 박재명, 이은정, 조우영, 이종인, 조부제, 정운선

충청북도농축산사업소

Experimental treatment of *Rotavirus* infection in calves using monoclonal antibody

Hae-Yean Choi, Jae-Myong Park, Un-Jeong Lee, Woo-Young Cho,
Jong-In Lee, Bu-Jae Cho, Un-Sun Chung

Chungbuk Office of Agriculture and Livestock

Abstract

To study the efficacy monoclonal antibody(MAb) against bovine rotavirus(BCV) in treatment of calf diarrhea, the MAb was fed to 166 calves with diarrhea from Chung-buk area. The results were summarized as follows.

1. Among the 1,049 calves investigated, 166(16%) calves were infected with BCV.
2. The monthly rate of BCV infection were higher in October to December compared with other months of the year.
3. Among the 166 calves with diarrhea, 137(83%) calves were recovered.
4. Young calves within 7-day-old were more effective in treatment than other ages and the rate of treatment was 86%.
5. Most effective period for treatment of rotavirus was at the first stage of infection.

Key Words : *Rotavirus*, Monoclonal antibody, Calf diarrhea, Treatment

서 론

송아지 설사병은 생후 2개월 이내에 가장 많이 발생하는 질병중의 하나로 송아지의 성장지연과 탈수로 인하여 많은 송아지가 폐사되어 소 사육 농가, 특히 번식을 위주로 하는 농가에서 경제적으로 가장 큰 피해를 주고 있는 질병중의 하나로 그 원인은 대장균, 살모넬라, 캄피로박터, 크로스트리디움균에 의한 장독혈증 등의 세균성질병과, 로타바이러스, 코로나바이러스, BVD 바이러스 등의 바이러스성 설사증과 콕시듐증 등 기생충에 의한 기생충성 설사, 환경에 기인한 환경성 설사, 사료에 의한 식이성 설사 등의 원인으로 분류할 수 있다. 이러한 세균성, 기생충성, 환경·식이성 설사증은 항생제, 구충제 등의 적절한 치료제와 특정의 환경적인 요인을 제거하면 설사가 쉽게 치료되는 경향이 있으나 바이러스성 설사의 경우는 일반적인 치료방법에 의한 치료효과가 기대하는 것만큼 높지 않다.

로타바이러스 감염증은 송아지를 비롯하여 염소, 돼지, 망아지 등을 포함한 포유류와 조류의 어린 동물에서 광범하게 발생되어 단기간에 걸쳐 대량의 수양성 황색 설사를 동반하는 위장염을 주증으로 하여 탈수, 무기력 및 수척증세를 나타내며, 심할 경우 사망을 일으키는 질병으로 *Reoviridae*에 속하는 *Rotavirus*가 원인체로써 이 바이러스는 이중나선 RNA를 가지며 두 개의 층으로 이루어진 capsid에 의해 전자현미경상에서 차륜형태를 갖고 있다¹⁻⁴⁾.

로타바이러스 감염증은 주로 동절기에 다발하는 경향이 있으며 출생후 5~7일에 집중적으로 발생하는데 이는 초유중의 면역글로불린이 분만후 3일경에 급격히 감소되며, 초유중에 함유된 로타바이러스 특이항체는 장관내에서만 방어력을 가지고 있는 반면 혈액내로 흡수된 혈청면역항체는 장감염에 대한 방어력을 발휘하지 못한다는 점이 감염을 더욱 쉽게하고 있다. 또한 초산우의 면역항체는 경산우보다 그 양이 적음으로 초산우에서 생산된 갓난 송아지에서는 발생률과 사망률이 높은 것으로 알려져 있다. 로타바이러스에 감염된 송아지는 약 3주동안 분변을 통해 대량(10^{10} pfu/g)으로 바이러스를

배출함으로 출산된 송아지는 이미 감염된 송아지와 접촉에 의해서 쉽게 전파되거나 태반을 통한 수직감염의 증거는 없으며, 본병에 이환된 송아지의 병리소견은 주로 소장내 국한되어 섬모는 위축 소실되고 상피세포는 구형화 된다. 또한 동질병의 진단은 바이러스의 검출에 의해 확정진단되며 이는 전자현미경법이나 ELISA 법에 의해 설사분변에서 직접 검출가능하다. 그러나 혈중항체 검출에 의한 진단은 상재우군 중에는 이행항체를 보유한 송아지에서 발생예가 많은 관계로 항체검출만으로 확진하기에는 다소 무리가 있으나 역학조사를 위해서는 매우 유효하게 이용되고 있다. 또한 본병의 예방을 위해서는 초유섭취전에 생독백신을 경구투여하는 방법과 불활화백신을 임신모우에 접종하여 유즙을 통한 면역부여 방법이 있으나 완벽한 방어는 되지 못한다. 치료는 주로 2차세균감염방지를 위한 항균제 투여와 탈수예방을 위한 전해질액의 공급 등 대증요법에 의존하여 치료하나 근본적인 치료방법은 되지 못하고 있다.

본 시험은 바이러스성 질병중에서도 특히 감염율이 높은 것으로 알려진 로타바이러스성 설사를 중심으로 보다 효과적인 예방법이나 치료방법을 강구하던 중 면역혈청이 바이러스성 설사 치료에 탁월한 효과를 일으킨다⁵⁾는 명제 아래, 특히 항체 공급에 의한 치료효과를 검토·검증하여 동 질병에 의한 피해를 줄이고자 하였다. 따라서 보다 높은 치료 효과를 높이기 위하여 설사 분변에서 분리한 로타바이러스를 면역원으로 하여 만든 단크론 항체⁶⁻¹⁰⁾를 이용하여 로타바이러스에 기인한 설사증세를 나타내는 송아지에 경구투여하고 그 치료 효과에 대한 시험을 수행하였다.

재료 및 방법

1. 단크론 항체

충북대학교 수의과대학에서 생산된 로타바이러스에 대한 단크론항체 생산세포 중 G6에 특이성이 있으며 중화력을 가진 hybridoma(5D5)를 분양받아 시험에 공시하였다.

2. 세포배양 및 단크론 항체 증식

로타바이러스 단크론항체를 증식하기 위하여 우태아 혈청을 10% 첨가한 Dulbecco's MEM (DMEM)배지에 penicilline(2000IU/ml), streptomycin sulfate(200µg/ml), kanamycin(20µg/ml) 및 fungizone(20µg/ml)을 첨가하여 로타바이러스 단크론 항체 생산 세포를 증식시켰다.

3. 공시 시험동물

충북지역에 사육중인 송아지 중 로타바이러스에 감염된 송아지 166두를 시험대상으로 하였다.

4. 투여방법

생산된 로타바이러스 단크론항체를 송아지 1마리당 10ml 씩 경구로 투여하였다.

결 과

1. 로타바이러스의 감염율

로타바이러스에 감염된 송아지에 대한 감염율 조사를 실시하여 본 결과 Table 1과 같이 지역 및 개체별 목장에 따라 차이가 많았으며 총사육 1,049두 중 166두가 감염되어 감염율은 평균 16%로 조사되었다. 지역별 최고 감염율은 33%, 최저감염율은 3%로 나타나 지역별 감염율에 큰 차이가 있는 것으로 나타났다.

Table 1. Local incidence of *Rotaviruses* of infection in calves with diarrhea

Regions	No of tested (head)	No of infected (head)	Infection rate(%)
<i>Chôngjoo</i>	185	61	33
<i>Chôngwon</i>	140	43	31
<i>Youngdong</i>	270	28	10
<i>Ockchôn</i>	290	8	3
<i>Boun</i>	60	3	5
<i>Umsung</i>	104	23	22
Total	1,049	166	16

2. 월별 로타바이러스 감염율

월별로 로타바이러스 감염조사를 실시하여 본 바 Table 2와 같이 연중 발생하나 특히 가을부터 동절기에 다발하는 경향이 있었다.

3. 단크론항체의 치료효과

로타바이러스에 감염된 송아지의 치료효과를 조사하여 본 결과 Table 3과 같이 지역별로 심한 차이를 보이는데 이는 본 시험에 사용된 로타바이러스 단크론항체의 혈청형 특이성이 G6이므로 다른 혈청형 즉 G8이나 G10 혈청형의 로타바이러스 감염증에 대하여는 치료효과가 나타나지 않은 것으로 사료된다. 또한 설사증 치료를 위하여 축주가 이미 여러 가지 치료약

Table 2. Distribution of monthly infection of *Rotavirus* in calves with diarrhea

Area	Month of infection												Total
	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	
<i>Chôngjoo</i>		9					4			9	27	12	61
<i>Chôngwon</i>						1	2		10	30			43
<i>Youngdong</i>	5	1	2					3	1	4	5	7	28
<i>Ockchon</i>		2									6		8
<i>Boun</i>	1	2											3
<i>Umsung</i>	5	3	5						1	2	3	4	23
Total	11	17	7			1	6	3	12	45	41	23	166

품을 사용하였기 때문에 단순히 단크론항체에 의해 치료가 되었다고 단정을 할 수가 없기 때문에 치료효과의 차이가 나타난 것으로 사료된다. 그리고 우리나라에 분포하고 있는 세 가지 혈청형의 소 로타바이러스에 대한 단크론항체를 만들어 치료에 공하였으면 보다 좋은 결과를 기대할 것으로 사료된다.

Table 3. Distribution of the treatment rate of calves with *Rotavirus* infection

Regions	No of infection	Effect of treatment	
		No of treatment	Rate(%) of treatment
<i>Chôngjoo</i>	61	52	85
<i>Chôngwon</i>	43	39	91
<i>Youngdong</i>	28	20	71
<i>Ockchon</i>	8	6	75
<i>Boun</i>	3	6	75
<i>Umsung</i>	23	18	78
Total	166	137	83

4. 단크론항체의 치료효과 일령

감염 연령별로 치료시험을 하여본 바 1주 미만의 송아지를 71두 투약하여 61(86%)두가 치료 되었으며 1주~2주 미만의 송아지가 34두를 투약하여 28(82%)두가 치료되었고 2주~3주 미만이 45두 투약하여 37(82%)두 치료되

었으며 3주 이상이 16두 투약하여 11(69%)두 치료된 것으로 조사되어 감염 1주 미만의 송아지가 가장 치료 효과가 좋은 것으로 조사되어 감염 송아지는 연령이 어릴 때에 치료하는 것이 가장 효과가 좋았다.

5. 발병 일령별 치료 효과

발병 일령별로 단크론항체를 투여하여 치료 효과를 확인한 바 Table 5와 같이 발병 1일에 치료한 우군이 치료율 92%, 발병 2일에 치료한 우군이 치료율 84%, 발병 3일에 치료한 우군이 치료율 74%, 발병 4일에 치료한 우군이 치료율 65%, 발병 5일에 치료한 우군이 치료율 67%, 발병 6일 이상에 치료한 우군이 치료율 50%로 발병 1일에 투약한 우군이 비교적 치료 효과가 높았고 발병 6일이 지나면 치료 효율이 반 이하로 감소되었다.

고 찰

송아지의 로타바이러스는 1969년에 미국내의 육우 송아지의 설사병에서 분리되었으며 그 후 계속해서 캐나다, 유럽, 오스트리아 일본 등에서 설사병에 걸린 송아지에서 분리됨으로써 가히 전세계적으로 분포되어 있다. 본병은 야외에서 기른 집단사육의 육우 송아지에서 가장 보편적으로 발생하며 유우의 집단사육시 송아지에

Table 4. Comparison of the effect of treatment with the discrepancy of weekly age in infected calves with bovine *Rotavirus*

Area	Effect of treatment(Days)							
	1~6		7~13		14~20		More 21	
	P*	T**	P	T	P	T	P	T
<i>Chôngjoo</i>	51	46	4	3			6	1
<i>Chôngwon</i>	7	7	2	1	32	30	2	1
<i>Youngdong</i>	7	4	18	16	3	0		
<i>Ockchon</i>					6	4	2	2
<i>Boun</i>			2	2	1	0		
<i>Umsung</i>	6	4	8	6	3	3	6	5
Total	71	61	34	28	45	37	16	11

* : Prescription, ** : Treatment

Table 5. The effect of treatment for *Rotavirus* according to the infected ages

Area	Effect of treatment (Days)											
	1		2		3		4		5		6	
	P*	T**	P	T	P	T	P	T	P	T	P	T
<i>Chôngjoo</i>	54	49	2	1	3	2						
<i>Chôngwon</i>	1	1	6	6	15	13	11	8	6	4	4	2
<i>Youngdong</i>	3	3	9	8	13	8	3					
<i>Ockchon</i>			7	5	1	1						
<i>Boun</i>			1	1	2	1						
<i>Umsung</i>	5	5	6	5	4	3	3	2	3	2	2	1
Total	63	58	31	26	38	28	17	11	9	6	6	3

* : Prescription, ** : Treatment

서도 발병된다. 송아지군에서는 연차적으로 발생율이 증가되는 경향이 있다. 예를 들면 초년도에 5~10%, 2차년도에 20~50%, 3차년도에 50~80% 등으로 증가하여 농장에서 상재화되어 매년 발병이 반복된다. 사망율은 5~60%의 많은 차이를 보이는데 이는 초유로부터 얻어지는 수동면역의 정도와 *Coronavirus*, *Adenovirus*, *BVD virus* 또는 대장균 등의 2차세균 감염여부, 농장의 위생여부 등에 기인하는 것으로 생각된다^{11,12)}.

실제로 동 질병은 야외에서 흔히 접할 수 있을 정도로 발생율이 높으며 대부분 단독감염보다는 *Coronavirus* 등과 혼합감염으로 나타나 더욱 복잡한 양상을 띠고 있다. 그러나 현실적으로 농장에서는 정확한 진단후 치료하는 것보다는 관행으로 자가치료 또는 가축약품 외판원의 말만 듣고 항생제 치료에 의존하는 경향이 많다. 또한 일일이 검사후 치료와 병행해서 최소한 농장내 상재성의 여부는 반드시 확인하여야 하며 확인된 농장에서 발생하는 송아지설사증에 대해서는 그 치료방향을 개선해야 할 것이다. 일반 양축농가에서는 바이러스성 질환의 경우를 불분하고 무분별한 항생제를 사용함으로써 정확한 치료효과가 나타나지 않아 내성이 생긴 후에야 동물병원 또는 병성감정기관을 찾는 경우가 많다.

본 시험에서는 조사지역이 충북의 일부지역에 한정되었으나 발생율, 임상증상 등에 대해서는 타 연구자들과 비슷한 양상을 보였으며, 치료

효율에 있어서는 농장별로 심한 편차가 나타나 본 시험에 공시된 단크론항체에 대한 개선책이 있어야 할 것으로 생각된다. 따라서 보다 다양한 목장에서 채취한 분변으로 각각의 혈청형에 대한 로타바이러스를 분리, 정제하여 이에 대한 단크론항체를 생산하면 일부 이러한 문제가 개선될 것으로 판단된다. 또한 이러한 조건에서 가능한 조기에 치료를 실시한다면 양축농가와 접촉이 용이한 일선 가축병원에서 동 치료기법을 활용한다면 치료비용의 절감은 물론 양축농가의 경제적 피해 역시 감소될 것으로 확신한다. 본 시험을 통하여 본 결과 보다 치료 효율을 높이기 위하여 투여한 단크론항체의 치료력은 위내를 통과하는 동안 위산 등에 의해 파괴되어 장내까지 도달하기전 약효를 잃어 소기의 목적이 기대치에 못 미치는 점이 개선 과제로 대두되어 추후 어떻게 하면 완전하게 장내까지 도달할 수 있는가 가 연구과제로 남아있다.

결 론

충청북도 지역에 사육중인 송아지 중 로타 바이러스에 감염된 송아지 166두에 로타바이러스 단크론항체를 투여하여 그 치료효과를 조사하여 본 결과 다음과 같았다.

1. 로타바이러스성 설사에 감염된 송아지는 총 사육두수 1,495두 중 166두가 감염되어 16%가 감염되었다.

2. 월별 감염율은 10월에 45두, 11월에 41두, 12월에 23두가 감염되어 가을부터 겨울철에 비교적 많이 감염된 것으로 나타났다.

3. 로타바이러스에 감염된 송아지의 치료율은 투약두수 166두중 137두가 치료되어 83%의 치료효과가 있었다.

4. 연령별로는 1주 미만의 송아지가 86%가 치료되어 치료 효율이 높았다.

5. 발병 일령별 치료 효과 시험에서는 발병 1일의 약제 투여가 92%로 가장 효과가 좋았다.

참고문헌

1. Beards GM, Desselberger U. 1989. Determination of rotavirus serotype-specific antibodies in sera by competitive enhanced enzyme immunoassay. *J Virol Methods* 24 : 103~110.
2. Kang SY, Nagaraja KV, Newman JA. 1988. Physical, Chemical, and serological characterization of avian rotaviruses. *Avian Dis* 32 : 195~203.
3. Khlen HM, Dimmock SJ. 1982. Identification of a neutralization specific antigen of a calf rotavirus. *J Gen Virol* 62 : 297~311.
4. Saif LJ, Rosen BI, Kang SY, et al. 1988. Cell culture propagation of rotaviruses. *J Tissue Cult Meth* 11(3) : 147~156.
5. Sonza S, Breschkin AM, Holmes IH. 1982. Derivation of neutralization monoclonal antibodies against rotavirus. *J Virol* 45 : 1143~1146.
6. Hess GR, Bachmann PA. 1981. Distribution of antibodies to rotavirus in serum and lacteal secretions of naturally infected swine and their suckling pigs. *J Vet Res* 42 : 1149~1152.
7. Roseto A, Scherrer R, Cohen J, et al. 1982. Isolation and characterization of anti-rotavirus immunoglobulins secreted by cloned hybridoma cell lines. *J Gen Virol* 64 : 237~240.
8. Besser TE, Gay CC, McGuire TC, et al. 1988. Passive immunity to bovine rotavirus infection associated with transfer of serum antibody into the intestinal lumen. *J Clin Microbiol* 62 : 22318~2242.
9. Tsunemitsu H, Jiang B, Saif LJ. 1992. Detection of group C rotavirus antigens and antibodies in animals and humans by ELISA. *J Clin Microbiol* 30 : 2129~2134.
10. Coulson BS, FOWLER KJ, White JR, et al. 1987. Non-neutralizing monoclonal antibodies to a trypsin-sensitive site on the major glycoprotein of rotavirus which discriminate between virus serotypes. *Arch Virol* 93 : 199~211.
11. 안재문, 유기조, 이용희 등. 1996. 효소면역법에 의한 소 로타바이러스 항원검출. *한가위지* 19(1) : 30~38.
12. 이방환. *가축임상진료학*(우편). 749~750.