

家畜疾病診療와 免疫療法の 應用性

全 茂 炯

忠南大學校 農科大學 獸醫學科

序 言

免疫에 대한 개념은 1798년 Jenner의 종두법 개발을 효시로하여 발전되었고 19세기에 들어와서는 Metchnikoff 등을 위시한 많은 학자들의 연구적 그리고 20세기에는 Burnet, Miller와 Waksman 등의 활약으로 괄목한 발전을 이룩해 왔다. 면역은 19세기까지는 微生物學의 한 분야로 취급되었으나 근래에 와서 독립된 학문 즉 免疫學(immunology)으로 체계를 갖추어 발전하게 되었고 최근에는 生化學과 分子生物學의 개념이 도입되어 尖端科學의 일익을 담당하면서 生物醫學分野에서 중요한 위치를 차지하고 있다.

위와같이 수세기에 걸쳐 얻어진 免疫學에 대한 지식은 오늘날 醫學分野뿐만아니라 獸醫學分野에서 각종 질병의 病因機轉을 규명하는데 공헌하였고, 진단, 치료, 예방분야에 광범위하게 응용되고 있으며, 微生物學과 生化學에 관련된 기초학문의 차원을 벗어나 感染性疾病, 代謝性 또는 遺傳的 免疫性疾病 등의 진료에 폭넓게 응용되고 있어 의학 및 수의학분야에서 臨床免疫學의 중요성은 날로 높아지고 있다.

家畜疾病의 發病機轉에는 가축의 生理的 防禦機轉과 특이적 면역체계가 밀접한 관계를 유지하고 있기 때문에 면역학의 기초이론을 이해하고 응용함으로써 질병을 치료, 진단 및 예방하는 機轉을 이해하여 효과적인 臨床診療를 할 수 있다는 것은 주지의 사실이다.

여기에서는 가축질병과 관련된 면역학의 기본 개념에 대해 소개하고 면역학적 이론이 어떻게 家畜臨床 특히 免疫療法에 응용되는 가를 기술한다.

1. 免疫의 概要

면역이란 宿主와 寄生體 즉 病原體와의 相關關係에서 병원체에 대항하는 숙주의 防禦機轉을 지칭한다. 숙주의 방어기전에는 生理的-非特異的 防禦와 특정한 병원체에 대항하는 特異的 防禦가 있으며 면역이란 개념은 주로 특이적 방어기전이 대상이 된다. 면역은 크게 나누어 自然免疫과 獲得免疫으로 구분된다(그림1). 自然免疫이란 동물이 태어날 때 부여받는 것으로 生理的 防禦機轉에 매우 가깝다. 이에 반하여 獲得免疫이란 동물이 태어난 후에 受動的 또는 能動的인 과정을 거쳐서 획득하게 되는 방어능력을 말한다. 여기에는 母體移行抗體血清療法, 감마글로부린製劑 투여 등과 같은 일시적으로 숙주가 被動的으로 면역능력을 부여받게 되는 受動免疫 그리고 病原體에 감염되거나 예방약접종에 의해서 能動的으로 免疫을 형성하게 되는 能動免疫이 포함되어 있으므로 獲得免疫은 고전적 면역학의 근간이며 臨床免疫學의 관점에서 매우 중요한 유형이다.

免疫反應은 면역자극 즉 病原寄生體의 침입에 의해서 網狀織內皮細胞系가 주로 관련되어 일어난다. 非特異的防禦機轉에는 대식세포인 macrop-

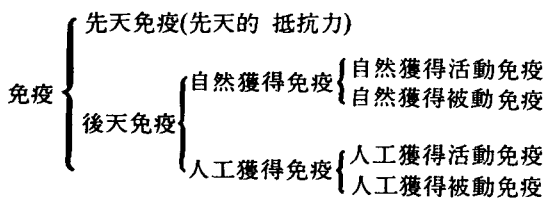


그림 1. 特異的 免疫의 구분

hage 와 monocyte 그리고 여러가지 多型核白血球와 補體 및 인터페론 등이 작용하며 特異的 防禦機轉에는 주로 淋巴球가 관여하며 이런 세포들은 상호 밀접한 관계를 가지고 免疫反應에 가담한다. 여기에서 獲得免疫에 주로 관련된 細胞水準의 免疫機能을 기술하면 다음과 같다.

동물의 胎生期에는 免疫細胞의 前驅細胞(precursor cell)인 stem cell(hemocytoblasts)이 태아의 肝臟, 脾臟, 骨髓에서 발달하다가 출생후에는 주로 골수에 정착하게 된다. 이 stem cell은 생체환경(bio-environment)의 영향을 받아 淋巴球系列細胞와 非淋巴球系列細胞(phagocytes, 혈소판)로 분화하며 임파구계로 분화한 세포는 두 종류의 임파구 집단을 형성한다. 그중 하나는 T淋巴球 즉 胸腺依存性淋巴球(thymus-dependent lymphocyte)이고 또 하나는 B淋巴球 즉 鳥類의 Bursa of Fabricius 유래의 임파구와 그 성상이 유사한 것이다(그림 2). 최근에는 이 두집단의 특징과는 다른 세포집단 즉 null세포가 존재한다는 사실이 밝혀졌고 Killer cell과 Natural killer cell이 여기에 해당된다.

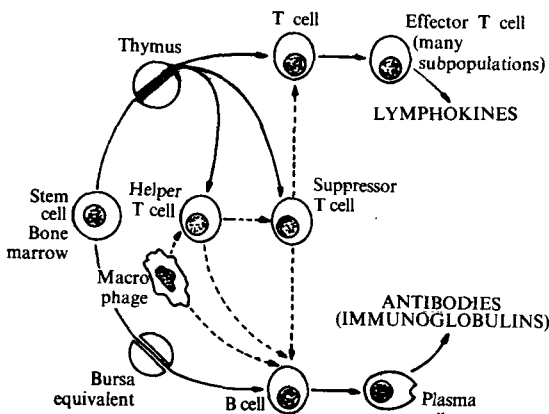


그림 2. 면역계의 상호작용 모식도

B淋巴球는 末梢血液淋巴球중 약 30%를 차지하며 수일 내지 수주일의 짧은 수명을 가지고 있으나 경우에 따라서는 기억세포(memory cell)로 되어 장기간 생존한다. 이 세포는 抗原 즉 病原體가 체내에 침입하면 形質細胞(plasma cell)로 분화하여 면역단백인 抗體(IgM, IgG, IgA, IgE, IgD)를 생산하는 기능을 주로 가지고 있고 免疫反應을 조절하는 역할도 한다. 細胞膜 표면에는 免疫蛋白이 둘러 쌓여 있으며 T淋巴球의 協助 또는 통제를 받는 경우가 많다. T-suppressor 세포의 기능에 이상이 생기면 B淋巴球의 항체생산 기능이 너무 과다해서 自家免疫疾病(auto-immune disease)을 일으키는 경우도 있다. 이 면역세포는 비교적 분자량이 적은 항원 예를들면 세균, 바이러스, 다당류, 독소 및 약제 등에 작용하여 항체를 분비하며 생산된 항체는 血清중이나 粘膜炎에 존재하고, 한편, 胎盤을 통해 胎兒에 전달되거나 初乳 및 牛乳로 분비되어 受動免疫을 형성하게 한다.

T淋巴球는 末梢血液淋巴球 중 약 70%를 차지하며 수명은 수개월에서 수년에 이른다. 이 면역세포는 주로 細胞媒介免疫反應(Cell-mediated immunity)에 관여하며 細胞毒性, 腫瘍免疫, GVH反應(Graft-versus-host reaction) 및 免疫記憶 등의 기능을 가지며, T-helper 또는 T-suppressor細胞로 작용하며 각종 lymphokines을 분비하여 macrophage의 기능을 통제할 뿐만 아니라 전반적 免疫機能을 조절한다. 이 세포는 비교적 큰 분자량의 抗原에 대해 작용하여 癌細胞와 같은 細胞水準의 면역반응에 주로 관여하며 결핵균, 브루셀라균, 살모넬라균, 허피스바이러스 등과 같이 細胞內에 기생하는 병원체나 곰팡이, 기생충 등에 대한 防禦作用에 가담한다.

위와같은 免疫體系와 감염된 病原體간의 相互作用이 가장 활발히 일어나는 부위는 體表粘膜炎組織과 淋巴節부위이며 여기서 病原體가 차단되지 못하면 血流을 통해 전신에 과급되어 發症을 유발할 수 있다. 가축 체내에서 일어나는 免疫反應의 강도와 유형은 遺傳的要素, 免疫體系의 상호관련성, 나이, 영양상태, 홀몬대사, 침입한 病

原體의 성장 등에 따라 좌우된다.

2. 免疫療法(immunotherapy)

병원체 또는 異種蛋白質이 동물체내에 침입하였을 때 발생하는 免疫反應에 대한 機轉이 밝혀지므로 免疫原理를 이용한 질병의 치료와 예방에 대한 시도는 오래전부터 연구되어 왔고 의학과 수의학분야에서 이에 대한 응용성이 증대되고 있다. 최근에는 가축의 호흡기질병 및 소화기질병에 대한 免疫療法劑가 개발되고 있으며 自家免疫性疾病과 免疫缺乏症 치료에도 受動的 또는 能動的 免疫의 原理를 이용한 免疫療法의 이용도가 높아질 것으로 사료된다.

免疫療法의 형태는 다양하게 분류되고 있지만 여기서는 特異免疫療法(Specific immunotherapy)과 非特異免疫療法(Nonspecific immunotherapy)으로 구분하여 기술한다.

가. 特異免疫療法

免疫療法의 가장 고전적 형태는 血清療法으로써 獲得被動免疫의 한 형태이다. 즉 감염성질환을 치료 또는 예방하기 위한 목적으로 高度免疫血清을 동물에 투여하는 것이다. 高度免疫血清이란 병원미생물을 같은 種의 동물 또는 말, 산양, 토끼 등에 고도로 免疫시킨 후 획득한 血清으로써 血清 또는 정제된 감마글로부린 상태를 질병 초기에 혈관 또는 복강내에 비교적 다량 접종해 줌으로써 숙주의 免疫機能을 초월하여 감염증식하는 미생물을 제거하거나, 藥物治療效果를 높여 주는 효과가 있다. 이 特異的 免疫療法은 거의 모든 가축의 傳染性疾病의 감염초기에 치료 목적으로 사용토록 권장되고 있으며 특히 치료제가 개발되고 있지 않는 개디스텔마, 개파보바 이러스감염증, 고양이전염성장염, 돼지콜레라 등의 바이러스성 질병의 감염초기에 투여하면 치료효과를 높일 수 있는 것으로 알려져 있다.

이와같은 免疫療法의 가장 중요한 장점은 효과가 신속하다는 점이다. 왜냐하면 感染初期에 非特異防禦機轉으로서 喰食細胞가 원활히 식균 작용을 하여 효과적으로 병원체를 제거하기 위해서는 Opsonin 즉 免疫蛋白質이 필요하기 때문에

注入된 抗體는 初動段階의 방어기능을 도와주며, 다음으로는 抗原이 작용하여 抗體를 생산하는데는 일정한 시간을 要하므로 이 간격을 補完해주는 역할을 하기 때문이다. 그러므로 免疫血清療法는 병원체에 의한 活動免疫이나 백신接種에 의한 抗體生成이 시간적으로 차이가 있을 때 사용하여 효과를 볼 수 있다. 그리고 血清療法의 효과는 病原體가 침입한 시간과 抗血清 투여시간 사이에 밀접한 연관성이 있다. 일반적으로 시간간격이 좁을수록 질병의 예방 및 치료효과가 높아진다. 경우에 따라서는 病菌이 침입하기 전에 미리 抗血清을 투여함으로 우수한 예방효과를 기대할 수 있다. 예를들면 소의 장거리 수송시 輸送熱을 예방하기 위해 Preconditioning이나 Backgrounding에 免疫血清製劑, 감마글로부린製劑(Gammalean), 인터페론제제 또는 레바미졸과 같은 免疫增強劑를 투여하여 질병발생을 예방할 수 있다.

特異免疫療法에 응용될 수 있는 製劑를 구분하여 기술해 보면; ① 특정한 질병에서 회복한 동물에서 얻은 全血清, ② 특이한 病原體에 대한 고도의 抗體를 가지고 있는 감마글로부린 즉 特異免疫蛋白質글로부린製劑, ③ 여러가지 抗原에 대한 抗體를 가진 非特異감마글로부린製劑, ④ 특이한 病原微生物로 高度免疫시킨 동물에서 얻어진 血清 즉 抗毒素 또는 特異免疫血清製劑 등으로 나눌 수 있다. 여기에서 가축질병의 치료와 예방에 응용되고 있는 特異免疫血清製劑의 몇가지 例를 열거하면 다음과 같다. ; ① 傳染性疾病에 대한 각종 抗血清 및 감마글로부린제제, ② Resp.; 소의 IBR, Parainfluenza III, Bovine viral diarrhoea, *Pasteurella multocida*, *P. hemolytica*, *Corynebacterium pyogenes* 등에 대한 抗血清製劑로써 소 및 돼지의 複合的呼吸器病의 치료 및 예방에 응용, ③ Rinip. ; 돼지의 Atropic rhinitis, *Pasteurella multocida*, *Hemophylus parahemolyticus*에 대한 抗血清製劑로써 돼지의 위축성비염, 파스츄렐라성 호흡기병, 흉막폐염에 대한 치료 및 예방에 응용, ④ Gamma v. ;母體移行抗體인 감마글로부린과 고단위 비타민 AD₃E의 複合製劑,

⑤ Gammal.; 건강한 成年의 血漿에서 감마글로부린을 분리 정제하여 10% 용액으로 제조, gamma-globulin 함량은 50%로써 대장균 0101, 0115, K99에 대한 높은 抗體를 함유함. 導入牛의 Backgrounding에 응용되어 肺炎과 설사증 발생을 감소, ⑥ Septi.; *E.coli*, *Pasteurella spp* 및 *Salmonella spp*에 대한 높은 抗體를 함유한 血清에 初乳를 추가한 免疫글로부린제제로써 新生송아지의 질병예방 특히 抗生劑가 잘 듣지 않는 下痢의 치료 또는 治療補助劑로 사용한다.

최근에는 細胞融合技術을 이용한 단클론성 抗體(monoclonal antibody)의 생산기법이 Köhler와 Milstein(1975)에 의해 확립되고 이 분야에 대한 연구가 진행됨에 따라 단클론성 항체가 病原微生物의 진단, 각종 단백질의 分析 및 精製뿐만 아니라 腫瘍性 疾病이나 免疫性 疾病의 치료목적으로 응용될 전망이 보이고 있다. 가축의 경우 단클론성 항체는 돈콜레라바이러스, 가성광견병바이러스, 닭마레크병바이러스, 살모넬라균 등의 진단분야에 이용가치가 높지 평가되고 있으나, 치료분야에 대한 연구는 아직 미진한 상태에 있다. 그러나 醫學分學에서는 白血病을 위시한 腫瘍性 疾病, 自家免疫病(auto-immune disease), idiotype antibody에 기인된 免疫性 疾病 등의 치료에 단클론성 항체를 응용하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있어 獸醫學分野에 대한 응용연구도 조만간 이뤄지리라 기대된다.

免疫療法은 理論的으로는 매우 이상적인 치료·예방기술이나 실제 응용면에서는 대개의 경우 제품의 가격이 비싸고 또한 부적절하게 사용했을 때는 免疫性 疾患을 유발할 가능성을 배제할 수 없는 단점도 지적된다. 免疫療法施術에서 중요시되는 몇가지 사항은 다음과 같다. ① 製劑의 투여시간은 病原體에 노출된 후 가장 빠른 시간 내에 투여해야 한다. ② 病原體가 血中에 존재할 때 투여해야 한다. 組織內에 들어간 후에는 효력이 저하된다. ③ 特異 抗體의 濃度가 높을수록 효과가 좋다.

나. 非特異 免疫療法

최근에는 특정 병원체에 대한 抗體를 주입하

는 방법보다 가축의 全身의 防禦機能을 活性化시켜 免疫缺乏症勢를 치료하거나 體液免疫과 細胞免疫機能을 비특이적으로 促進시켜 질병을 치유하는 非特異 免疫增強劑(nonspecific immuno-stimulants)에 대한 연구가 활발하며 임상적으로 그 응용성이 증대되고 있다.

가축의 免疫缺乏症(immuno deficiencies)은 胎生期の 감염이나 中毒현상때문에 선천적으로 오는 경우가 있고, 후천적으로는 소나 돼지에서 初乳를 충분히 哺乳하지 못했을 때 免疫不全 상태가 오며, 그외에 表1에 기술한 바와 같은 여러 질병에 감염됐을 때, 기생충에 심히 감염됐을 때, 또는 임신에 기인하여 免疫缺乏症이 올수 있다. 이와같은 연유로 가축이 免疫缺乏症 또는 免疫低下症狀態가 되면 表2,3에서 표시한 바와 같이 질병의 感染頻度가 높아지고 慢性化되는 경향이 많고 機會感染(opportunistic infection)이 쉽게 일어나며 일반 약제에 대한 치료효과가 매우 떨어지고, 예방약 접종시 抗體形成이 不全하여 방어 효과가 떨어진다. 이런 免疫缺乏症을 진단하기

表 1. 免疫缺乏症을 유발하는 각종 原因

Infectious agents	Respiratory viruses (B.V.D., I.B.R., influenza) Other viruses (malignant catarrhal fever, hog cholera) Pasteurellosis Demodecosis Trypanosomiasis
Drugs	Corticosteroids Antimetabolites (mercapto-purine, azathioprine) Alkylating agents (cyclophosphamide, nitrogen mustard) Folic acid antagonists (methotrexate)
Nutritional imbalance	Vitamin deficiency(A,B,C,E) Mineral deficiency (zinc, iron) Protein/calorie malnutrition Iodine toxicity
Neoplasia	Malignant lymphoma Multiple myeloma Metastasis to bone marrow
Other	Failure to absorb colostrum Heavy parasite infestation Plasma cortisol levels at parturition Protein-losing enteropathies Renal failure

表 2. 免疫缺乏症시 나타나는 現像

Increased frequency of infection
Increased severity of infection
Chronic or prolonged infection
Incomplete clearing between episodes of infection
Incomplete or no response to treatment
Infection with usually nonpathogenic organisms

表 3. 免疫缺乏症과 관련된 臨床所見

Recurrent or chronic respiratory infections
Repeated bacterial infections
Chronic otitis
Chronic diarrhea
Recurrent abscesses
Skin lesions—chronic dermatitis or pyoderma
Recurrent or chronic fungal infections
Recurrent or chronic viral infections
Growth failure
Adverse reactions to modified live virus vaccination

위해서는 表4 에서 기술한 방법들이 응용된다. 최근에 와서 宿主의 免疫反應을 조절하여 질병의 치료 또는 예방효과를 높이기 위한 시도는 다양하게 이뤄지고 있으며 정상상태나 免疫缺乏症상태의 동물의 체액면역이나 세포성면역을 활성화 시킬 수 있는 제품에 대한 개발연구가 활발히 수행되어 여러가지 非特異免疫增強劑가 개발되어 임상에 응용되고 있다. 지금까지 알려진 非特異免疫療法劑는 表5에서 요약하였다. 주요한 몇가지를 보면 合成製劑로써 levamisole, methisoprinol, cimetidine, indomethacin, zymosan, 生物誘導體로 lentinan, muramyl dipeptide, 生物學的製劑로 interferon, interleukin I, II, 그리고 細菌細胞 構造物質인 B.C.G., Propionibacterium acnes, Mycobacterium extracts 등이 있으며 이 중에는 임상효과가 확실히 인정되어 상품화 되어 시판

表 5. 免疫調節機能을 가진 각종 製劑

Biologically Derived		Synthetic	
Muramyl dipeptide	Vaccinia virus	Isoprinosine	Azimexon
Lipopolysaccharide	Interleukins	Pyrimidinoles	Thiazolylbenzimidazoles
Trehalose dimycolate	Tuftsins	Levamisole	Diethylthiocarbamate
Propionibacterium acnes	Thymic hormones	Cimetidine	Oligonucleotides
Bacillus Calmette-Guerin (BCG)	Glucan	Indomethacin	Cyclophosphamide
Nocardia cell wall skeleton	Levan	Lipoidal amines	Adenosine arabinoside
OK-432 (picibanil)	Lentinan	Aclacinomycin	Lysophospholipids
Interferon	Mannozym	Pyran copolymer (MVE-2)	
Ubiquinones	Schizophyllan		
Forphenicine	Bestatin		
Vitamin A	Zymosan		

表 4. 免疫缺乏症의 실험실 診療法

Nonspecific Compartment—Neutrophils and Monocytes	
Differential leukocyte count	
Phagocytosis of latex beads or bacteria	
Chemotaxis	
Bactericidal activity	
Specific Compartment—Lymphocytes	
T Lymphocytes	
Differential leukocyte count	
Intradermal skin test	
Lymph node biopsy	
Skin allograft rejection	
Post mortem examination: lymphoid hypoplasia	
T lymphocyte count	
Lymphocyte transformation (PHA, Con A)	
Lymphokine production (MIF)	
B Lymphocytes	
Lymph node biopsy	
Cellulose acetate electrophoresis of serum	
Radial immunodiffusion (for specific Ig class)	
Specific antibody response following vaccination	
Immunoelectrophoresis	
B lymphocyte count	

되는 것도 있다(그림 3). 예를들면 Gammas는 zymosan 에 체내효소활성제로써 Co, Cu, Zn, Ni, Mn, Selenium 등을 혼합한 것으로 접종시 감마글로부린 생산치가 거의 2배로 증가되며 바이러스성 질병에 대한 예방 및 치료효과가 있는 것으로 알려져 있다.

非特異免疫增強劑는 최근에 遺傳子再組合技術이나 有機合成技法에 의해 생산된 低分子백신 즉 subunit백신의 免疫效果를 높이고, intracellular organism에 대한 예방효과를 증대시키기 위해 抗原과 결합시켜 접종하는 연구가 진행중이어서

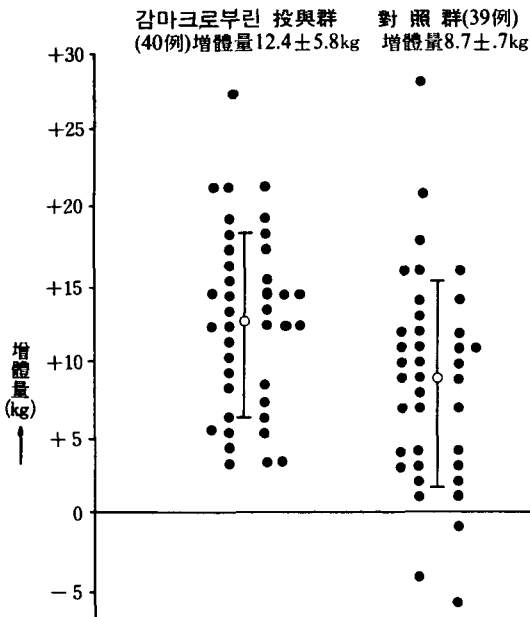


그림 3. 소감마글로부린製劑의 導入
홀스타인소스에 대한 增體效果

위에서 언급한 각종 非特異免疫增強劑의 응용분
야는 넓어지고 있다.

이와 반면에 免疫機能의 비정상적인 活性化
또는 過敏反應에 의해 생기는 각종 免疫性疾患
치료에는 免疫抑制劑(immunosuppressive drugs)
가 이용된다. 가축에서 문제되는 免疫性疾患으로
는 atopic dermatitis, auto-immune hemolytic anemia,
serum sickness, hypersensitivity pneumonitis, rheu-
matoid arthritis, glomerulonephritis 등이 있으며,
이들의 치료에는 corticosteroid製劑 및 methotrexate,
cyclophosphamide, azathioprine와 같은 cytotoxic
drugs가 이용되며, 감마선조사, anti-lymphocyte
serum도 이용된다. 그리고 이런 藥劑들은 가축의
腫瘍性疾病의 치료 및 消炎劑 등으로 이용되는
것으로 부적절하게 이용했을 때는 免疫體系의
異常을 유발할 수 있다.

結 言

免疫學的 理論에 근거를 둔 免疫療法이나 尖
端科學을 이용한 예방기술의 개발과 활용은 의
학분야에 비해 수의학분야에서는 많이 제한되고

있다. 그 이유는 가축은 경제적 동물이기 때문에
실험실연구 차원에서 얻어진 결과를 臨床에 응
용하는데는 경제성이 우선하기 때문에 개발에서
응용까지 상당한 시간이 소요된다. 더욱 값싸고
효과적인 동물용 特異 또는 非特異 免疫療法製
劑의 개발이 지속적으로 수행되어야 하며, 免疫
學의 原理와 機轉을 이해하고 免疫療法製劑를
임상에 적극 응용하므로 獸醫臨床技術을 더욱
발전시킬 수 있으리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Bellanti, J.A. : Immunology II. W.B. Saunders Co., U.S.A., (1978).
2. Desiderio, J.V. and Rantin, B.M. : Immunomodulators. In Current Veterinary Therapy IX. Small Animal Practice, edited by Kirk, R.W., W.B. Saunders Co., U.S.A., (1986).
3. Gorman, N.T. and Werner, L.L. : Diagnosis of immune-mediated diseases and interpretation of immunologic tests. In Current Veterinary Therapy IX. Small Animal Practice, edited by Kirk, R.W., W.B. Saunders Co., U.S.A., (1986).
4. Herbert, W.J. : Veterinary Immunology. Blackwell Scientific Publications, London, (1974).
5. Hurrell, J.G.R. : Monoclonal Hybridoma Antibodies: Techniques and Applications. CRC Press, U.S.A., (1982).
6. Johnson, D.W., Brunner, C.J. and Muscoplat, C.C. : Current immunologic concepts. In Current Veterinary Therapy, Food Animal Practice, W.B. Saunders Co., U.S.A., (1981).
7. Keller, L.D. : Chemical-induced immunomodulations. J.A.V.M.A., (1982) 181: 1102.
8. Roitt, I.M., Brostoff, J. and Male, D.K. : Immunology. C.V. Mosby Co., U.S.A., (1985).
9. Tizard, I.R. : An introduction to Veterinary Immunology (2nd Ed.), W.B. Saunders Co., U.S.A., (1982).
10. Werner, L.L. and Gorman, N.T. : Immune mediated disorders of cats. Vet. Clin. North. Am. (Small Anim. Pract.) (1984) 14:1039.
11. 全茂炯:인티페론의 가축질병 치료와 예방에 대한 응용성. 대한수의사회지, (1982) 18(10):19.
12. 全茂炯:遺傳工學技術을 이용한 가축질병의 診療와 豫防. 대한수의사회지, (1986) 22(4):196.