

레프토스피라 백신의 면역성 및 안전성에 관한 임상적 연구

서울대학교 보건대학원

윤형렬·김정순·허용

= Abstract =

Clinical trial of leptospire vaccine on its immunogenicity and safety

Hyeong ryeol Yoon, Jeong soon Kim, Yong Heo

School of Public Health, Seoul National University

Since the reservoir of leptospire organism is consisted of a broad spectrum of animals, the best method of prevention is vaccination.

The clinical trial of leptospire vaccine conducted on human volunteer for its immunogenicity and safety.

Summarized results are as following :

1. The Oral temperature among vaccinated group ranged from $36.7 \pm 0.46^{\circ}\text{C}$ to $37.0 \pm 0.34^{\circ}\text{C}$, while in placebo injected group it ranged from $36.4 \pm 0.46^{\circ}\text{C}$ to $36.7 \pm 0.53^{\circ}\text{C}$. There was no association between vaccination and fever ($p > 0.05$)
2. Mild local reactions revealed in vaccinees were swelling (50~75%), Redness(75~90%), and induration (25~40%).

Placebo injected group revealed only redness in 12.5% in the 1st injection and 37.5% in the second injection.

The duration local reactions on injection site for both vaccinees and placebo groups disappeared within 48 hours.

3. Generalized Symptoms complained by the vaccinees were myalgia (25%), back pain(15%), headache (15%), pruritus(15%), and abdominal pain(10%), whereas placebo group complained of headache (25%), myalgia(12.5%), back pain(12.5%), pain in eyes(12.5%), abdominal pain(12.5%) pruritus (12.5%) and nausea(12.5%).
4. The serological test(MAT) of vaccinees showed geometric mean antibody titer as follows :
 - a. *L. icterohemorrhagiae lai*
 - 1 week after 1st vaccination : 22.45
 - 1 week after 2nd vaccination : 111.23
 - 3 week after 2nd vaccination : 266.64

* 이 연구는 항우당 역학 기금에 의해서 이루어진 것임

b. *L. canicola canicola*

- 1 week after 1st vaccination : 24.62
- 1 week after 2nd vaccination : 123.92
- 3 week after 2nd vaccination : 276.55

c. *L. icterohemorrhagiae copenhageni*

- 1 week after 1st vaccination : 28.28
- 1 week after 2nd vaccination : 128.55
- 3 week after 2nd vaccination : 247.88

Whereas all of the placebo injected group showed below 1 : 20 titers.

The sero-conversion rate of vaccinees were 100 percent.

Key words : *Leptospire, Vaccine, Safety, immunogenicity*

I. 서 론

렙토스피라증(Leptospirosis)은 범세계적으로 발생하고 있는 인수공통 감염질환의 하나로 1883년 Landouzy에 의해 처음 기술되었다(Abraham IB, 1986). 우리나라에서 렙토스피라증은 매년 추수기를 전후로 하여 전국적인 발생을 보이고 있음이 역학적인 조사 및 미생물학적인 연구에 의해 드러나고 있다(김정순등, 1984). 특히 1987년 가을 전북지역에서의 대규모 유행은 본 질환의 보건학적 심각성을 제시하고 있는 바 아직까지 이에 대한 구체적 예방법이 개발되지 못하여 효율적인 렙토스피라증 관리대책에 문제점을 던져주고 있다. 이에 본 연구의 목적은 그 동안의 연구에서 밝혀진 렙토스피라균의 생태학적 특성을 감안하여 실질적인 예방대책인 백신개발의 시급함을 고려, 일차적으로 본 실험실에서 분리 동정한 병원성 렙토스피라균중 3개의 서로 다른 혈청형 균주들을 가지고 백신을 제조하였다. 증균 및 불활화처리, 안전성 및 생체방어효과 등에 대한 동물 실험결과를 바탕으로 하고 자원자를 대상으로 면역성 및 안전성에 관한 임상 실험을 실시하여 그 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 연구대상 및 연구방법

연구대상 선정은 본 교실원 및 기타 자원자 28명을 대상으로 하였다. 대상자로는 백신 투여군 20명, Placebo 투여군을 8명으로 하였으며 자원자의 부족으로 무작의

추출(Randomization)은 되지 못했지만, 맹검법(Blinded study)을 적용 시행하였다. 연구 방법으로는 우선 백신 제조용 균주를 선정하였는데, 우리나라에서 비교적 많이 분리되는 것으로 알려진 *L. icterohemorrhagiae copenhageni*, *L. canicola canicola* 및 *L. icterohemorrhagiae lai*를 사용하였다. 백신 제조시 대량 균주를 얻기 위한 증균 배지로는 배양균주가 안정된 항원성을 유지하며 상당히 증균 효과가 높은 배지로 판명된 BSA-Tween 80배지(일명 EMJH배지)를 사용하였으며 (Bey, R. F. 등, 1974) 제조 과정중 우혈청 알부민(Bovine serum albumin)을 HS factor로 대체하였다. 증균실험에서 확정된 배양균액을 원심분리기를 사용하여 7℃에서 15000G.로 1시간 원침하여 균체를 수확하였다. 농축균체에 동량의 1/75M PBS(Phosphate buffer solution)를 가하여 재부유시키고 동일방법으로 2회 원심 세척하였다. 세척이 끝난 균체에 동량의 0.5% formalin PBS를 가하여 재부유 시키고 4℃에서 48시간 방치하여 불활화시켰다. 불활화가 끝난 균액은 동일 방법으로 2회 세척한 뒤 0.5% phenol-PBS로 균농도 5×10^8 / ml되게 부유시켜 백신 원액으로 하였다.

최종 완제품은 *L. icterohemorrhagiae lai*를 혼합하여 최종 균농도 12.5×10^8 / ml되게 만들었다. 완제된 백신을 20명의 대상자에게 0.5ml 피하 주사하였으며 Placebo군 8명에게 0.5% phenol PBS를 동량으로 사용하였다. 그리고 안전성 검사는 구강온도 측정 및 국부반응, 전신반응의 출현 및 소실여부를 보았고, 면역성 검사는 현미경적 응집반응검사(Microscopic Agglutination Test)를 시행하여 그 항체가를 측정하였다.

III. 연구결과

구강 온도를 측정하는데 있어서 건강한 사람일지라도 개개인의 차이가 심한 것으로 알려져 있다. 건강한 사람에 있어서 일중변동을 고려하면 보통 $36.1^{\circ}\text{C} \pm 37.2^{\circ}\text{C}$ 를 정상범위로 규정하고 있다 (Harrison, 1982).

표 1에서 보는 바와 같이 대상군에서 접종이전의 평균온도는 $36.6 \pm 0.35^{\circ}\text{C}$ 로 Placebo군의 주사전의 체온 $36.7 \pm 0.38^{\circ}\text{C}$ 와 비교하여 통계적으로 유의하지는 않았다 ($P > 0.05$).

1차 백신투여 1일째와 2차 백신 투여1일째의 평균온도는 $36.8 \pm 0.30^{\circ}\text{C}$, $36.8 \pm 0.35^{\circ}\text{C}$ ($P > 0.05$), 2일째는 $37.0 \pm 0.34^{\circ}\text{C}$, $36.7 \pm 0.46^{\circ}\text{C}$ ($P > 0.05$), 3일째는 $36.8 \pm 0.39^{\circ}\text{C}$, $36.9 \pm 0.44^{\circ}\text{C}$ ($P > 0.05$)로 통계적으로 유의한 차는 나타나지 않았

다. 그러나 1차 백신 투여시 대상자중 일련번호 8, 15, 17, 18번과 2차 백신 투여시 6, 10, 14번 등은 백신 접종으로 인한 발열 반응 때문에 구강온도가 상승한 것으로 추측된다. 표2는 Placebo 투여군의 체온표인데 대상자 8번이 일시적으로 구강온도가 상승하였으나 정상범위로 돌아 갔으며, 1, 2차 주사간 평균치는 유의한 차가 없었다 ($P > 0.05$).

표 3은 국부반응을 표시한 것인데 1차 백신 접종시는 종창, 발적, 경결이 각각 75%, 90%, 40%에서 나타났으며, 2차 접종시는 각각 50%, 75%, 25%로 줄어 들었다. Placebo투여군에서는 발적만이 37.5%, 12.5%로 나타났는데 이는 Phenol성분이 주사부위에 자극을 준 것으로 해석된다.

Shenberg 등은 사람을 대상으로 한 Shentor 백신의 면역 효능성 측정을 위한 야외시험(Field trial)에서 백

Table 1. Oral temperature on vaccinees by status of vaccination

Subject No.	Pre-vaccination	1st vaccination			2nd vaccination		
		1st day	2nd day	3rd day	1st day	2nd day	3rd day
1	36.2	36.7	36.9	36.4	36.4	36.4	36.7
2	36.9	36.7	36.2	37.0	36.4	36.1	37.2
3	36.7	36.9	37.1	36.3	36.7	36.2	36.5
4	36.7	36.9	37.2	36.9	36.9	37.2	37.1
5	36.2	36.7	37.2	37.1	37.2	36.9	37.3
6	36.7	36.9	36.7	36.1	37.4	37.3	37.2
7	36.4	36.2	36.9	37.1	37.2	37.1	36.9
8	36.3	36.2	37.4	37.3	36.7	36.4	36.3
9	36.7	36.7	37.3	36.2	36.7	36.9	37.2
10	36.2	36.7	36.2	36.9	37.2	37.3	38.1
11	36.2	37.2	36.9	37.2	36.6	36.3	36.9
12	36.9	36.5	37.1	36.7	36.9	37.2	36.9
13	37.5	37.2	36.6	36.9	37.2	37.1	37.2
14	36.7	36.9	36.7	36.2	37.4	37.3	36.9
15	36.9	36.9	37.4	37.4	36.9	36.3	36.2
16	36.7	37.2	37.0	36.9	36.7	36.2	36.6
17	36.2	36.9	37.5	37.3	36.2	36.5	36.7
18	37.0	37.2	37.4	36.9	36.9	36.4	36.7
19	36.9	37.2	37.3	36.9	36.2	37.3	37.2
20	36.7	36.7	37.2	36.7	36.4	36.2	36.3
Mean \pm S. D.	36.6 ± 0.35	36.8 ± 0.30	37.0 ± 0.34	36.8 ± 0.39	36.8 ± 0.35	36.7 ± 0.46	36.9 ± 0.44

Table 2. Oral temperature on placebo group by status of injection

Subject No.	Before Placebo	1st Injection			2nd Injection		
	Injection	1st day	2nd day	3rd day	1st day	2nd day	3rd day
1	36.4	36.7	36.2	36.9	36.2	36.4	36.2
2	36.7	36.4	37.2	36.9	36.2	36.4	36.9
3	37.2	36.7	36.9	36.4	36.8	36.2	36.2
4	36.4	36.7	36.2	36.9	36.2	36.4	36.2
5	36.7	36.7	36.7	36.6	36.4	36.2	36.2
6	36.2	36.7	36.2	36.4	36.7	36.4	37.3
7	36.4	36.2	36.4	36.2	37.2	37.1	36.4
8	37.2	37.4	37.6	36.9	36.9	36.4	36.7
Mean±S. D.	36.7±0.38	36.7±0.34	36.7±0.53	36.7±0.29	36.6±0.33	36.4±0.46	36.5±0.44

Table 3. Frequency and duration of local reactions caused by vaccination / injection among 20 vaccinees and 8 placebo injected persons.

Type of Reaction	Vaccination				Placebo Injection			
	1st		2nd		1st		2nd	
	Freg.	Range of dur.(hr)	Freg.	Range of dur.(hr)	Freg.	Range of dur.(hr)	Freg.	Range of dur.(hr)
Swelling	15(75%)	0- 6	10(50%)	0- 3	0(0%)	0	0(0%)	0
Redness	18(90%)	0-10	15(75%)	0- 4	3(37.5%)	0-1	1(12.5%)	0-1
Induration	8(40%)	0-48	5(25%)	0-24	0(0%)	0	0(0%)	0

신접종으로 인한 국부증상 발현자가 약 50%라고 보고 하였으며, 이들 국부 부작용은 Circulating antibody 혹은 백신 자체의 자극이나, 백신제조시 불활화제로 사용 하였던 formalin의 잔존 등이 원인인 것으로 밝히고 있다. 주사부위의 종창, 발적, 경결은 1차, 2차 백신접종 2일 이내에 소실되었다.

표 4가 보여주는 바와 같이 백신 투여군에서 1, 2차 접종에서 두통이 15%, 5%, 근육통 25%, 5%, 요통 15%, 5%, 복통 10%, 5%, 소양감 15%, 0%로 각각 나타났으며 1차 접종시 보다는 2차 접종시 줄어든 것을 알 수 있다.

지속 기간은 비교적 짧아 2일 이내에 사라졌다. Placebo 투여군에서는 1, 2차 주사후 두통 25%, 0%, 근육통 12.5%, 12.5%, 요통 12.5%, 0%, 안통 12.5%, 0%, 복통 12.5%, 0%, 소양감 12.5%, 12.5% 오심 12.5%, 0%로 나타났다. 백신 투여군과 마찬가지로 Placebo 투여군에서도

유사한 증상이 나타난 것을 보면, 이는 phenol의 부작용 이라기 보다는 새로운 백신을 접종 받는다는 두려움과 여러 가지 심리적 요인이 복합되어 나타난 것으로 해석 되었다. 백신 투여군과 Placebo투여군간에는 통계적으로 유의한 차가 없었다 ($P>0.05$).

표 5에서 보는 바와 같이 백신 투여전의 항체가 측정 에서 1명만이 1:20의 항체가를 나타내고 나머지 19명은 음성으로 나타났다. 1, 2차 접종후 3가지 혈청형에 대한 항체가를 측정하여 평균을 본 결과 lai경우 22.45, 111.23, 266.64였고 canicola는 24.62, 123.94, 276.55였고, copenhageni는 28.28, 128.55, 247.88로 나타났다. 표에서 보는 바와 같이 항체가는 2차 접종 3~4주때 가장 높게 나타나고 있는데 이와 같은 사실은 기존 문헌에서도 보고된 바 있다 (Shenberg, 1972). Placebo로는 본 백신의 최종 처리시 사용되는 0.5% phenol PBS를 사용하였는데, 표6과 같이 일명을 제외하고는 항체가가 모두 1:20

Table 4. Frequency of general symptoms observed among 20 vaccinees and 8 placebo injected persons

Sx & Sign	Vaccine		Placebo	
	1st	2nd	1st	2nd
Headache	3 (15%)	1 (5%)	2 (25 %)	0 (0 %)
Dizziness	0 (0%)	0 (0%)	0 (0 %)	0 (0 %)
Muscle pain in limb	5 (25%)	1 (5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Back pain	3 (15%)	1 (5%)	1 (12.5%)	0 (0 %)
Pain in eyes	0 (0%)	0 (0%)	1 (12.5%)	0 (0 %)
Abdo. pain	2 (10%)	1 (5%)	1 (12.5%)	0 (0 %)
Pruritus	3 (15%)	0 (0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
General weakness	0 (0%)	0 (0%)	0 (0 %)	0 (0 %)
Nausea	0 (0%)	0 (0%)	1 (12.5%)	0 (0 %)

P > 0.05

이하인 것으로 나타났다. 이 일명은 몇 개월전에 불명열 (Fever of Unknown Origin ; FUO)로 입원한 병력이 있었다고 진술하였다.

IV. 고 찰

1975년 홍수뒤에 민간인들에게 고열과 객혈, 그리고 X-선상 폐염양 음영을 특징으로 한 증상군이 산발적이거나, 다수 발생하여 소위 폐염양질환 또는 유행성 폐출혈로 불리어 오다가(채일석 등, 1976), 1984년 큰 규모의 유행이 다시 발생했을 때 당시 김정순 등의 역학적 연구에 의해 이 증후군은 렙토스피라 감염증임이 증명되었다(김정순 등, 1984). 뒤이어 렙토스피라균은 폐염양 질환 또는 유행성 폐출혈 환자 뿐 아니라 건강하거나 온화한 감기, 몸살 증상을 가진 사람들에게도 분리됨으로써, 불현성 감염도 상당수 있음을 보여 주었다.

인체감염 렙토스피라증 예방의 난점은 이 질환을 전파하는 다수의 병원소(설치류 및 가축)를 구제하기가 불가능 하기 때문이다(S. Faine, 1985). 미국 등에서는 일부 가축이나 애완동물에 렙토스피라 예방 백신을 접종하여 감염 발생율을 줄이고 있으며(Alexander등, 1974) 이태리, 스페인, 일본, 소련 등지에서는 인체에방접종을 통해 성공적인 면역효과를 얻고 있는 것으로 알려져 있다(Stalheim등, 1971).

렙토스피라증 예방을 위한 최초의 백신개발 시도는 1916년 Ido등에 의한 감염 Guinea pig의 간조직을 사용하여 이에 phenol 0.5%를 가하여 균체를 불활화한 것을 사용한 것이었다. 그후 Noguchi(1918년), Berger(1923년), Inado(1922년), Berman(1928년), Smith(1936년)등은 배지에 증균한 균체에 화학 약품을 첨가하거나 가열처리하여 병원성을 제거한 뒤 백신으로 사용하였다. 일본의 경우 단일백신으로 균체수 5×10^8 /ml를, 혼합백신으로는 12.5×10^8 /ml 균체수를 함유한 formalin killed백신을 인체접종용 백신으로 사용하고 있으며, 이스라엘의 Shen-Tor vaccine 역시 formalin처리한 균체수 2×10^8 /ml를 함유한 사균백신을 인체접종용으로 사용하고 있다.(Shen 등, 1973). 우리나라에서도 1987년 국립보건원이 자체 개발에 성공하였다고 보고한 바 있으나 국립보건원에서 개발한 백신은 첫째, *L. icterohaemorrhagiae mwogolo*로 동정한 분리균주가 일주 뿐이라는데 문제가 있다. 즉 그동안 본 실험실에서 연구한 바에 의하면 경기, 강원지역의 유행혈 다발지역에서 분리된 균주중 *L. icterohaemorrhagiae copenhageni, lai* 그리고 *L. canicola canicola*등 가장 빈번한 Serovar 세가지를 모두 합쳐서 겨우 60여% 밖에 안 되고 있음이 밝혀져 한가지 Serovar로는 우리나라에 분포하고 있는 렙토스피라균을 대표하지 못하고 있다.

둘째, 실험동물 및 인체에 대한 방어효과 및 부작용 등이 일반에게 적용될 만큼 충분히 연구되지 못했고 야외시험(Field trial)을 통해서 백신의 안전성과 면역성에 대한 검사가 완전히 연구되지 못한 상태라고 할 수 있다. 그리하여 본 실험실에서는 렙토스피라균의 생태학적 특성을 감안하여 우리나라에서 비교적 많이 분리되는 것으로 알려진 병원성 렙토스피라균중 세계의 서로 다른 혈청형 균주들을 가지고 백신을 제조하였다. 동물 실험에 있어서 백신의 안전성 실험은 면역 동물군의 백신 접종으로 기인한 병변 발현여부를 확인하는 것이 중요하다. 일본의 경우, 시험품을 배지에 접종하여 $36.0 \pm 1^\circ\text{C}$ 에

Table 5. Result of serologic test on vaccinees by vaccination status and leptospiral strain

Serotype	<i>L. icterohaemorrhagiae lai</i>			<i>L. canicola canicola</i>			<i>L. icterohaemorrhagiae copenhageni</i>					
	Pre-Va.	1 week after 1st Va.	1 week after 2nd Va.	3 week after 2nd Va.	Pre-Va.	1 week after 1st Va.	1 week after 2nd Va.	3 week after 2nd Va.	Pre-Va.	1 week after 1st Va.	1 week after 2nd Va.	3 week after 2nd Va.
1	0*	1:20	1:160	1:320	0	1:20	1:80	1:320	0	1:20	1:80	1:160
2	0	1:20	1:80	1:320	0	1:20	1:80	1:160	0	1:20	1:80	1:320
3	0	0	1:80	1:160	0	1:20	1:160	1:160	0	1:20	1:80	1:160
4	0	1:20	1:80	1:320	0	1:40	1:160	1:320	0	1:20	1:160	1:320
5	0	1:40	1:160	1:320	0	1:40	1:160	1:320	0	1:20	1:160	1:320
6	0	1:20	1:80	1:320	0	1:20	1:160	1:320	0	1:40	1:160	1:160
7	0	1:20	1:80	1:320	0	1:20	1:80	1:640	0	1:20	1:40	1:320
8	0	1:40	1:320	1:640	0	1:20	1:80	1:640	0	1:40	1:320	1:320
9	0	0	1:160	1:160	0	1:20	1:160	1:160	0	1:40	1:160	1:160
10	0	1:20	1:80	1:160	0	1:40	1:80	1:160	0	1:40	1:80	1:160
11	0	1:20	1:80	1:160	0	1:20	1:160	1:160	0	1:20	1:160	1:160
12	1:20	1:20	1:640	1:640	1:20	1:40	1:320	1:640	0	1:40	1:640	1:640
13	0	1:20	1:80	1:320	0	1:20	1:160	1:320	0	1:40	1:160	1:320
14	0	1:20	1:80	1:160	0	1:20	1:80	1:160	0	1:40	1:80	1:160
15	0	1:20	1:80	1:160	0	1:20	1:160	1:160	0	1:20	1:80	1:160
16	0	1:20	1:80	1:320	0	1:20	1:80	1:320	0	1:40	1:160	1:320
17	0	1:20	1:80	ND	0	1:20	1:80	ND	0	1:20	1:80	ND
18	0	1:20	1:80	1:160	0	1:20	1:80	1:320	0	1:20	1:80	1:320
19	0	1:20	1:160	1:320	0	1:40	1:160	1:320	0	1:40	1:160	1:320
20	0	1:40	1:160	1:320	0	1:40	1:160	1:320	0	1:40	1:160	1:320
Geometric mean	0	22.45	111.23	266.64	0	24.62	123.94	276.55	0	28.28	128.55	247.88

※ Note ; ND : Not done, O* : Less than 20
Sero- conversion rate : 100%

서 7일 이상 배양하였을 때 살아있는 렙토스피라균이 없어야 되고, Guinea pig에 접종시 14일동안 렙토스피라균의 증상인 발열, 황달, 현저한 체중감소 및 어떠한 이상도 발견되지 않아야 한다고 규정하고 있다(생물학적 제제기준, 1987). 본 백신의 경우 면역 동물군의 최종 백신 접종 후 관찰에서 발열, 황달, 결막충혈, 현저한 체중감소 등 전형적인 렙토스피라균의 증상을 발견할 수 없었으며, 육안 관찰에서 어떠한 이상도 관찰되지 않았다. 자원자를 대상으로 한 안전성 검사에서, 구강온도가 백신 투여군 일부에서 일시적으로 상승하였으나 곧 정상

범위로 되돌아 갔으며, 백신 투여군과 Placebo 투여군에서 통계적으로 유의한 차는 없었다. 구강온도는 일중 변동이 심하고, 다른 감염질환일 경우도 구강온도가 상승할 수 있어 측정에 많은 오차가 생길 소인이 있다고 하겠다.

그러나 대상자군에서, 구강온도가 백신접종전 정상범위를 보이다가 백신 접종 후 상승된 군에서는 백신 접종으로 인한 발열 반응으로 구강온도가 상승한 것으로 해석된다.

국부반응으로써 주사 부위의 종창, 발적, 경결은 각각

Table 6. Result of serological test on placebo group by injection status and leptospiral strain

Serotype	<i>L. icterohaemorrhagiae lai</i>				<i>L. canicola canicola</i>				<i>L. icterohaemorrhagiae copenhageni</i>				
	Titer	Before	1 week	1 week	3 week	Before	1 week	1 week	3 week	Before	1 week	1 week	3 week
	Placebo	after	after	after	Placebo	after	after	after	Placebo	after	after	after	
Sub-ject No.	inj.	1st inj.	2nd inj.	2nd inj.	inj.	1st inj.	2nd inj.	2nd inj.	inj.	1st inj.	2nd inj.	2nd inj.	
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	1:20	1:20	1:20	1:20	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

50~75%, 75~90%, 25~40%로 나타났는데 국립 보건원에서 10명의 자원자를 대상으로 접종한 백신의 국부 부작용과 거의 비슷한 비율을 나타내었다.

전신반응은 백신 투여군에서 근육통, 요통, 두통, 소양감, 복통 순으로 나타났으며, Placebo투여군에서도 비슷한 증상을 보인 것을 보면, 이는 새로운 백신투여에 대한 여러 가지 심리적 요소들이 복합되어 나타난 것으로 생각된다. 본 실험실에서 제조한 백신의 경우, 자원자를 대상으로 한 면역성 검사에서 최종 항체가 *lai. canicola, copenhageni* 경우 각각 266.64, 276.55, 247.88의 평균치를 나타내었는데, 이스라엘의 Shen-Tor 백신 및 국립 보건원 백신의 최종 평균 항체에 비해 본 백신의 항체는 비교적 높은 것으로 나타났다.

그러나 Phillips나 Burnstein 등의 동물실험결과 보고에 의하면, 면역혈청 중의 응집 항체가 감염 방어능률과는 반드시 일치하지 않는다고 보고를 하였는데 이를 감안하더라도 보다 정확한 인체에서의 항체 생성에 대한 연구가 체계적으로 시행되어야 할 것으로 생각되며, 더 많은 자원자를 대상으로 야외시험(Field trial)을 통해서 좀더 포괄적인 안전성 및 면역성에 대한 조사가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

V. 요약 및 결론

본 실험실에서 분리동정한 *L. icterohaemorrhagiae copen-*

hageni, L. canicola canicola, L. icterohaemorrhagiae lai 균주를 백신 제조용 균주로 사용하여 완제된 백신을 자원자를 대상으로 하여 그 면역성 및 안전성에 대해 실험한 결과는 다음과 같다.

- 백신투여군에서 구강온도는 $36.7 \pm 0.46^\circ\text{C}$ 에서 $37.0 \pm 0.34^\circ\text{C}$ 의 범위를 나타내었다 ($P > 0.05$)
Placebo투여군에서의 구강온도는 $36.4 \pm 0.46^\circ\text{C}$ 에서 $36.7 \pm 0.53^\circ\text{C}$ 범위를 나타내었다 ($P > 0.05$).
- 백신투여군에서 종창, 발적, 경결이 각각 50~75%, 75~90%, 25~40%로 나타났으며, 발현 후 소실기간은 0~6시간, 0~10시간, 0~48시간으로 다양하게 나타났다. Placebo투여군에서는 발적만이 각각 37.5%, 12.5%로 나타났으며 0~1시간내에 소실되었다.
- 전신반응은 백신투여군에서 근육통(25%), 요통(15%), 두통(15%), 소양감(15%), 복통(10%)순으로 나타났고, Placebo군에서는 두통(25%), 근육통(12.5%), 요통(12.5%), 안통(12.5%), 복통(12.5%), 소양감(12.5%), 오심(12.5%)순으로 나타났으며 백신투여군과 Placebo투여군에서 통계적 유의한 차는 없었다 ($P > 0.05$).
- 혈청학적 검사에서 백신투여군의 현미경적 응집반응 검사(MAT)항체는 1:20에서 1:640까지의 항체를 보였고 Placebo투여군에서는 모두 1:20이하였다. 백신투여군에서는 100%의 항체 양전율(Sero conversion rate)을 나타내었다.

참 고 문 헌

- Abraham IB : *Infectious disease and medical microbiology*. 2nd. ed. p.1543, Philadelphia, WB Saunders Co., 1986.
- 채일석, 심봉섭, 진춘조, 신계철, 최기욱 : 폐염양질환의 역학적, 임상적, 방사선학적 고찰. 대한의학협회지, 19(4) : 287~292, 1976.
- 남상덕 : 유행성 호흡기 질환의 역학적 양상, 대한의학협회지, 19(4) : 269~73, 1976.
- 최경훈, 김두식, 신계철, 이강용, 노성갑, 김정진, 이종태, 심영학, 채일석 : 유행성 폐출혈열, 제2보 후향성연구, 대한의학협회지, 23 : 145-50, 1980.
- 김기호, 홍순조, 이효식, 강문현, 김호연, 정규연, 정희영, 전종휘, 김성수, 이종무, 김경진 : 폐염양질환의 임상적 관찰, 대한의학협회지 19(4) : 274~86, 1976.
- 이주태, 박경화, 김영건, 서정돈, 이복희 : 폐염양질환의 임상적 고찰, 충남 의대잡지 3(2) : 248~52, 1976.
- 심영학 沈靜燮, 崔瓊燾, 김두식, 신계철, 이강용, 이영우, 김영중, 진춘조, 이종태, 채일석 : 폐염양질환 유행성폐출혈열(가칭) : 제1보 역학적 및 임상적관찰, 대한의학협회지, 23 : 131~44, 1980.
- 박승철, 이정희, 김재현, 박한철, 문수홍, 이방헌 : 폐염양질환의 역학적 조사, 대한의학협회지. 19(4) : 263~68, 1976.
- 김정순 : 유행성 폐출혈열의 원인규명을 위한 분석 역학적 연구, 한국역학회지, 6(1) : 8~15, 1984.
- 조민기, 박승복, 오희복, 송철 : 한국에서 유행한 Leptospirosis의 細菌學的 研究 한국역학회지, 6(1) : 16~24, 1984.
- 김정순 등 : 우리나라 출혈성질환의 역학적 연구 및 예방대책에 관한 연구, 문교부.
- 손준송, 이길웅, 박만석 : 랩토스피라 백신 개발에 관한 연구 국립보건원보, 22, 115, 1985.
- S. F. aine : *Guidelines for the control of letospirosis*, WHO, 1985.
- Alexander, A. D. : *Immunity of leptospirosis*, Johnson RC(ed), *The Biology of Parasitic Spirochetes*, N. Y. Academic Press, 1976.
- R.W. H. Gillespie : *Immunization of Cattle against leptospirosis*. Vet. Med. pp.611~618, 1958.
- Hussein M, Morsi : *Evaluation of a Polyvalent leptospiral Bacterine : Safety in Guinea Pig and Potency in Hamsters* Am. J. Vet. Res., Vol. 34, No. 1, pp.13~114, 1973.
- Stalheim, O.H.V., Am. J. Vet. Res, 1971, 32~38.
- Smith, J : *Vaccination of Guinea Pigs and human beings against leptospiral infections*, J. of Hygiene, 37 : 261, 1937.
- Crawford, R.P : *Molecular characteristics of antibody detected by the MA test in Serum of guinea pigs with leptospirosis*, Am. J. Vet. Res. 33 : 1507, 1972.
- Shenberg, E. et al : *A New leptospiral vaccine for use in man(I)*, J. of infect. dise., 128 : 642, 1973.
- Bey, R.F. et al : *Immunogenicity of whole cell & outer envelope leptospiral vaccines in hamsters*, Inf, and Immun, 10 : 1051, 1974.
- Bey, R.F., R.C. Johnson : *Protein free and low protein media for the Cultivation of leptospira*, Inf. and Immunity, 19 : 562, 1978.
- Stanley. L. DVM : *Vaccination & titer evaluation*, p.905~908 *Modern. vet. practice*.
- Ministry of Health & welfare Japanese governments : *Minimum requirements of Biological products*, 1986.
- Harrison : *Internal Medicine* pp.43~44.
- M. Mori, Y. Arimitsu, S. otani, K. Akama : *Intracutaneous infection with Lepto. icterohemorrhagiae of the G. P. Japan*. J. Men. Sci. Bial. 27, 1974.
- M. Torten, Esther Shenberg : *A New leptospiral vaccine for use in Man II Clinical and Serologic evaluation of a field trial with volunteers*. pp.647~651. *The journal of Inf. Dis.*
- Burnstein, I., R.G. Bromel, J. Jenson : *Vaccination of swine with a leptospira pomana bacteria*, vet. Med. 52, 58~61, 1957.
- Philips. L. E. : *Leptospira vaccine evaluation*, Vet. Med. 53, 58~61, 1957.
- Hussein M, Morsi : *Cellular and whole-Culture Bivalent leptospiral bacterins : safety and potency in Guinea Pigs and Hamsters*. Am. J. Vet. med. p.115~117, 1973.