

## 결핵의 면역요법

대한결핵협회·결핵연구원

권 동 원

= Abstract =

### Immunotherapy of Tuberculosis

Dong Won Kwon, M.D

Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis

Despite the availability of drugs effective in producing a bacteriological cure, tuberculosis presents continuing problems in its control, especially in the developing world. An effective immunotherapy to be used with chemotherapy is urgently required. Intradermal injection of a suspension of killed *Mycobacterium vaccae* switches off the tissue-necrotizing component of the Koch phenomenon, and promotes cell-mediated responses to the common, putative protective, mycobacterial antigens. These properties led to the employment of the suspension in immunotherapy as an adjunct to chemotherapy in the treatment of both tuberculosis and leprosy. The evidence leading to these conclusions is reviewed.

**Key Words:** Immunotherapy, Tuberculosis, *Mycobacterium vaccae*

### 서 론

면역요법의 원리는 인체의 면역계를 자극하여 침입한 균을 처리하고 병리현상이 확산되지 않도록 하는 것인데, 결핵에 대한 면역요법은 1890년 로버트 코흐가 “마침내 나는 시험관내에서 뿐만 아니라 동물의 생체내에서도 결핵균의 발육을 저지시킬 수 있는 물질을 발견했다. 결핵에 걸린 기니피그의 생체는 조금도 해치지 않고 병리 현상만 완전히 정지시킬 수 있었다”<sup>1)</sup>라는 선언과 함께 막을 올렸다. 결핵에 대한 치료법이 없던 당시 그는 결핵균의 농축배양액인 갈색의 투명액체를 만들어 결핵환자들을 치료하기 시작하였다. 심상루푸스(*lupus vulgaris*)와 같이 병변이 표재성 일때는 이 치료법이 효과가 있었으나<sup>2)</sup> 병변이 폐와 같이 깊숙한 곳에 있을 때는 조직의 광범위한 파괴와 함께 환자의 상태가 악화되

며 사망하자 이 치료법은 시도되지 2년도 채 못되어 폐지되었다<sup>3)</sup>. 그러나 후에 많은 연구자들이 *M.chelonae*<sup>4)</sup>, *M.marianum*<sup>5-9)</sup>등으로부터 시약을 만들어 코흐가 거두었던 성공은 반복하고 그의 실패는 피하려고 노력하였지만 1940년대에 streptomycin의 출현과 함께 결핵에 대한 면역요법의 시대는 막을 내리고 화학요법의 시대가 도래되었다<sup>10)</sup>.

화학요법이 실시된지 거의 반세기가 지나는 동안 선진국에서는 결핵문제가 거의 해결되었으나 개발도상국에서는 아직도 심각한 보건문제로 남아있다. 세계보건기구는 전세계에서 연간 발생하는 800만명의 신환자 중 95%, 300만명의 사망자 중 99%가 개발도상국에서 발생한다고 한다<sup>11)</sup>. 이렇게 된 이유는 후진국에서는 환자 발견율이 낮기도 하지만 발견된 환자가 경제적 사정으로 장기치료처방을 사용할 수 밖에 없고, 장기 치료에 따른 환자들의 비효응(non-compliance)으로 내성균 출현에 의한 난치성 환자가 많기 때문이다<sup>12)</sup>. 그러나 최근에 면역학과 분자생물학의 눈부신 발전으로 이러한 문제들을

\*본 논문의 요지는 1991년도 제72차 대한결핵 및 호흡기학회 춘계학술대회에서 발표 되었음.

동시에 해결할 가능성이 있는 면역요법이 다시 관심의 대상으로 부각되고 있기에 최신지견을 소개하고자 한다.

### 코흐의 면역요법과 코흐현상 (Koch's phenomenon)

1891년 코흐는 순수 배양한 결핵균이나 old tuberculin (결핵균의 농축배양액)을 건강한 기니피그에 주사했더니 1~2주후 주사부위에 작은 경결이 나타났다가 케양이 생기고 그것이 죽을 때까지 지속되면서 균이 계속 검출되었지만, 결핵에 걸린 기니피그에 주사했더니 1~2일후 주사부위의 조직에 괴사가 일어났다가 떨어져 나가면서 케양이 생겼지만(코흐현상) 결핵균이 검출되지 않으며 곧 치유되는 것을 발견하였다. 기니피그들은 코흐현상에 의해 피부에 접종된 균은 제거할 수 있었지만 결국은 전신 결핵으로 죽었는데<sup>13)</sup> 이는 폐와 같이 깊은 장기내에 결핵균이 있을 때는 그 반응이 일어나지 않거나 만일 일어난다고 하여도 효과가 없거나 매우 위험한 방법으로 일어난다는 것을 뜻하는 것이었다<sup>14)</sup>. 코흐는 결핵환자에게 old tuberculin을 주사함으로써 이 문제를 시험 했다. 결과는 소수의 피부나 후두결핵 환자에서는 효과가 있지만<sup>2)</sup> 많은 환자에서는 병이 악화되며 사망하는 것으로 나타났다<sup>3)</sup>. 왜 이러한 결과가 나타났을까? 과거에는 설명이 되지 못했지만 최근엔 면역학의 발전으로 다음과 같이 설명된다.

### Tumour Necrosis Factor (TNF)의 역할

모든 T세포-의존 육아종내에 있는 대식세포는 림프구가 방출하는 여러 종류의 lymphokines 특히  $\gamma$ -interferon에 의해서 활성화되는데<sup>14)</sup> 사람의 대식세포는  $\gamma$ -interferon에 노출되면 1-hydroxylase를 생성하여 비활성 비타민 D3 (25-OH cholecalciferol)를 활성 비타민 D3 (1, 25(OH)<sub>2</sub> vitamin D3 혹은 calcitriol)로 바꾸어 나중에 어떤 자극이 주어질 때 TNF와 다른 여러 매개체들이 쉽게 방출될 수 있도록 준비된다<sup>15,16,17)</sup>. 결핵의 경우엔 병변내의 결핵균 성분 중 lipoarabinomanan (LAM)으로 알려져 있는 phosphatidyl inositol mannoside<sup>18)</sup>나 cord factor로 알려져 있는 trehalose dimycolate<sup>19)</sup>가 대식세포를 자극하여 TNF가 방출된다. TNF는 발열<sup>20)</sup>과 악액질(cachexia)을 유발하는 인

자<sup>21)</sup>로서 lipoprotein lipase를 억제하여 결핵의 특징인 체중감소의 원인이 된다<sup>22)</sup>. 정상적인 상태에서는 균이 내독소(endotoxin)를 분비하면 TNF가 적당량 방출되어 수분내에 식세포를 활성화시켜<sup>23)</sup> 혈관내피세포에 부착시킴<sup>24)</sup>으로 항균작용을 증진시키는 역할을 하지만<sup>25~28)</sup>, 패혈증이 있을 때는 다량이 혈관내로 분비되어 속을 일으키는 중요한 매체<sup>29)</sup>가 된다. 더구나 결핵균은 모세혈관 조직들을 TNF의 독성에 대하여 더욱 민감하게 함으로 체내의 TNF양이 정상적으로 우리몸을 보호해 줄 수 있을만큼 있어도 조직이 파괴될 수 있도록 만든다<sup>30)</sup>. 따라서 결핵균이 있는 조직들이 괴사가 생겼다가 떨어져 나가기 때문에 병변이 피부나 후두와 같은 곳에 있을 때는 치유가 되었지만 폐와 같이 깊은 곳에 있을 때는 병변이 전락성괴사를 일으키고, 대식세포에서 유래된 protease에 의해 괴사가 액화된 후 균이 기관지를 통하여 광범위하게 확산 됨으로 악화되었다<sup>31)</sup>라고 설명할 수 있다. 1940년대 피부결핵을 비타민 D로 치료했을 때 적혈구침강속도가 증가하고, 열이 나며, 병변이 심하게 붓고, 괴사가 일어났다가 낮게된 것<sup>32)</sup>도 이렇게 설명될 수 있다.

사르코이드증의 경우에도 결핵과 마찬가지로  $\gamma$ -interferon과 calcitriol에 의하여 대식세포가 활성화되지만<sup>33)</sup> 비타민 D3의 대사물이 혈중으로 흘러들어가 과칼슘혈증을 일으킬 수는 있어도<sup>34,35)</sup> 결핵과 같이 체중감소, 발열 및 조직괴사가 일어나지 않는다<sup>36)</sup>. 이러한 차이는 사르코이드증의 경우엔 결핵균이 없으므로 TNF의 방출을 자극하지 않기 때문이다<sup>37)</sup>(Fig. 1). 그러나 이러한 기전 이외에 또 다른 기전이 작용하는 것으로 생각된다.

1985년 Parekh 등<sup>38)</sup>은 IgG의 포도당화(glycosylation)에 이상이 있는 질병군과 없는 질병군이 있는 것을 알았다. 정상적으로는 IgG의 FC의 CH2 domain에 있는 oligosaccharide의 끝에는 언제나 galactose가 있는데 이것이 없는 agalactosyl IgG<sup>39)</sup>가 사르코이드증, 원발성 담증성 간경변(primary biliary cirrhosis), 급성 류마티스열(acute rheumatic fever) 및 나성결절홍반이 없는 나(leprosy without erythema nodosum leprosum)에서는 증가하지 않지만<sup>40)</sup>, 결핵<sup>40)</sup>, 크론병<sup>41)</sup>(Crohn's disease), 류마티스성 관절염<sup>39)</sup>, 나성결절홍반<sup>42)</sup> 및 설치류의 관절염<sup>43)</sup>에서는 현저히 증가하였다(Table 1). 이로 미루어 보아 agalactosyl IgG의 비

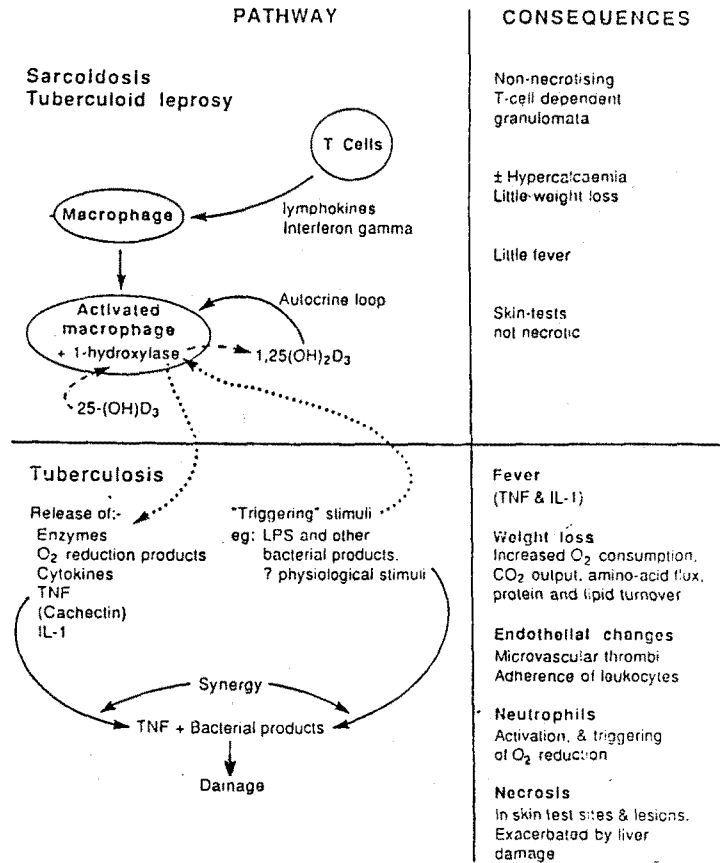


Fig. 1. Suggested relationship between the non-necrotising, non weight losing pathology of sarcoidosis (and tuberculoid leprosy) and the cachexia and necrosis of tuberculosis. The figure omits other relevant mediators such as prostaglandins and recently discovered inhibitors of the release and activity of tumour necrosis factor (TNF).

Table 1. Disease Distribution of Raised Agalactosyl IgG

Level of agalactosyl IgG	
Normal	Raised
Sarcoidosis	Tuberculosis
Primary biliary cirrhosis	Crohn's disease
Acute rheumatic fever	Rheumatoid arthritis
Uncomplicated leprosy	Erythema nodosum leprosum
	Tuberculosis in mice
	Adjuvant arthritis in rats*
	Pristane arthritis in mice*

\* These models can be inhibited by pretreatment with the 65kDa mycobacterial heat shock protein, or with autoclaved *M. vaccae*.

율이 증가하는 것이 T림프구의 활동과 cytokines가 개하여 발생하는 조직과 면역병리 반응과 관계가 있는 것으로 추정된다<sup>40)</sup>. 더구나 이러한 병을 일으키는 데는 마이코박테리아의 heat shock protein (hsp)이나 hsp와 교차반응을 일으키는 자가항원 (autoantigen)이 관여하거나 hsp의 조절기능이 관여하는 것 같다<sup>44)</sup>.

agalactosyl IgG와 관련하여 흥미있는 발견은 설치류에서 마이코박테리아의 65 KDa hsp나 고압멸균시킨 *M.vaccae*로 전처치를 하면 관절염이 예방될 수 있다는 것이다<sup>30)</sup>.

**보호항원 (protective antigens) 과 보호면역 (protective immunity)**

결핵의 면역병리현상을 너무 생각하다 보면 결핵균에

감염된 많은 사람들이 결핵으로 발병하지 않는다는 사실을 잇기 쉽다. 어떻게 감염된 많은 사람들이 발병하지 않을까? 그것은 코호현상과 같은 유명한 용어는 아니지만 결핵균에 대하여 코호현상을 일으키는 기전과는 다른 면역학적 기전 즉 “보호면역”이 있기 때문이다<sup>45,46</sup>.

코호현상때는 면역계의 공격목표가 결핵균 보다는 감염된 조직이어서 파괴된 조직내에 잔존균(persisters)이 존재할 수 있지만, 보호면역이 작동되면 공격목표가 감염된 조직보다는 균자체이기 때문에 조직의 파괴없이 균을 줄일 수 있다<sup>45</sup>.

코호현상은 결핵균에 대한 특이성을 나타내는 것으로 나균에 대한 코호반응이 억제되어 있는 나종성나(lepromatous leprosy)와 결핵에 함께 걸린 환자에서도

나타날 수 있다. 일단 어떤 균종에 대하여 코호반응(억제되어 있는 경우도 포함)이 생기면 다른 새로운 마이코박테리아균종에 대한 보호면역반응이 차단된다<sup>47</sup>. 이런 현상을 “마이코박테리아의 원죄”(original mycobacterial sin)라고 하는데<sup>48</sup>, 이것이 버마와 남인도에서 BCG접종의 효과가 없었던 주요한 이유라고 한다<sup>49,50</sup>.

자연발육항산균들은 코호반응을 잘 일으키는 반면 몇몇 신속발육항산균들은 잘 일으키지 않는다<sup>45</sup>.

Fig. 2<sup>45</sup>는 소아의 마이코박테리아에 대한 세포반응의 생성양상을 나타내고 있다. 아주 어린 시기에는 소위 공유항원(혹은 group i 항원)이라고 하는 모든 종의 마이코박테리아가 공유하며 또한 corynebacteria와 같은

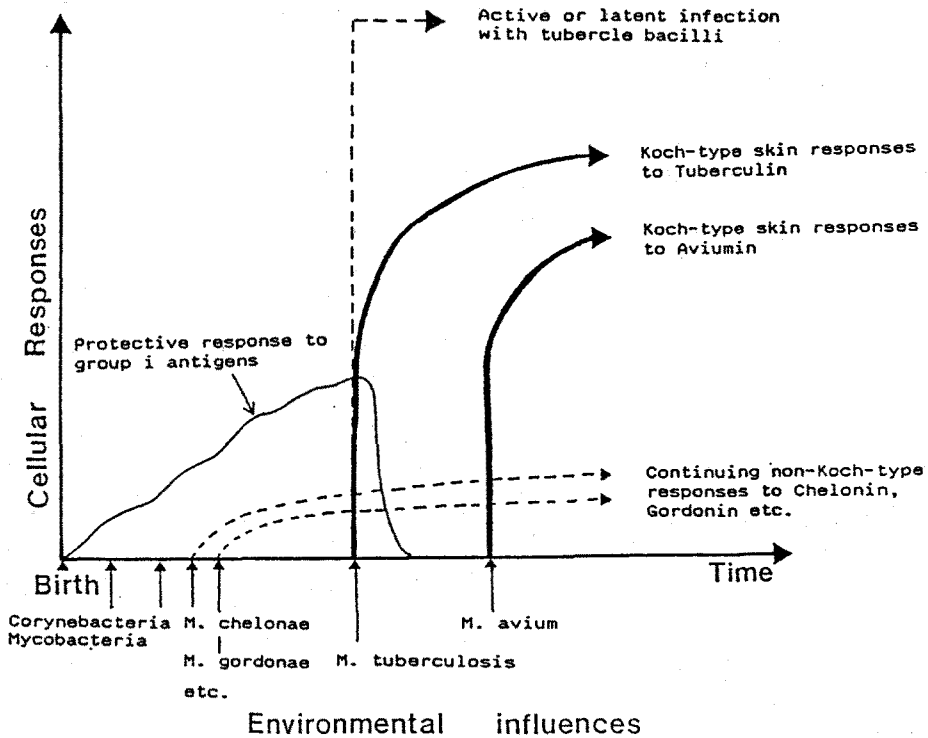


Fig. 2. Diagram illustrating the development of cellular responses to mycobacterial antigens. The child born with maternal antibodies, and perhaps some maternal cellular responses, soon develops its own responses to antigens common to corynebacteria and mycobacteria, forming the basis of protective immunity. Subsequently, individual species present in the environment are seen to induce responses to their specific antigens of a non-necrotising type. These persist after infection with tubercle bacilli has overcome the developing protective response, and a Koch-type skin response has been induced to the species specific antigens of *M. tuberculosis*. The infection with tubercle bacilli may be active, or become latent, but subsequently encountered environmental species now induce Koch-type responses to their species specific antigens, as illustrated by *M. avium*.

매우 흔한 균종도 상당부분 공유하고 있는 항원에 대하여 반응하기 쉽다<sup>51)</sup>. 이 공유항원이 보호면역을 형성시키는 보호항원이다<sup>10,45)</sup>. 이와 유사하게 비괴사성 반응이 소아의 생활환경속에 흔히 있는 종특이(species-specific) 항원(혹은 group iv 항원)에 대하여 나타나는 데 이 항원이 이 특이 균종에 대해 보호면역을 일으키는지는 아직까지 알려져 있지 않다. 만약 결핵균과 같은 병원체에 의하여 보호면역이 파괴되면, 공유항원에 대한 반응이 상실되거나 억제되고, 종특이 항원에 대해 코호반응을 일으키게 된다. 버마나 남인도의 생활환경속에 편재해 있는 *M. scrofulaceum*이나 *M. intracellulare*와 자주 접촉하게 되면 임상적으로 분명한 질병을 일으키지 않으면서 그들의 종특이 항원에 대하여 코호반응을 유발할 수 있다. 일단 이러한 반응이 일어나면 보호면역 반응이 생성되지 않으며, BCG 접종 의 효과가 없고<sup>52,53)</sup>, 소아는 소아결핵보다 성인결핵에 걸리기 쉽다<sup>54)</sup>.

### 면역요법의 개발 필요성

결핵균 수를 감소시킬 수 있는 방법이 전무하였던 시대의 면역요법은 코호현상을 극대화 시키는 것이었기 때문에 실패하거나 악화되는 경우가 많았지만 오늘날에는 효과적인 화학요법으로 생균수를 빠른 시일내에 상당히 줄일 수 있으므로<sup>55)</sup> 면역요법에 거는 기대와 필요성이 과거와는 현저히 다르게 되었다<sup>45,46)</sup>.

결핵은 다른 감염성 질환과 달라서 병리현상을 일으키는 면역기전이 병이 낫거나 균수가 줄어든 다음에도 정

상으로 돌아오지 않는다. 대부분의 화농성 감염의 경우 효과적인 항생제로 몇일만 치료하면 대부분의 균이 죽고 활성화된 면역계가 소수의 남아 있는 균을 처리할 수 있지만 결핵의 경우는 그렇지 못해서 비록 몇일내에 항결핵제로 대부분의 균을 죽여도 비정상적인 면역상태가 소수의 잔존균을 처리할 수 없다. 이와 더불어 결핵균 자체가 증식없이 조직내에서 오랜 기간 생존할 수 있고, 대식세포는 포획한 균에 대한 정균효과(bacteriostatic effect)가 있기 때문에 균이 지속적으로 체내에 존재할 수 있게 된다. 이러한 잔존균들은 대사율이 매우 낮아 항결핵제가 듣지 않으며 개중에는 소수의 약제내성균도 포함되어 있어 균의 경쟁이 없을 때 다시 증식할 수도 있다<sup>10)</sup>. 이러한 균들을 없애기 위해서 단기 화학요법을 사용하기 전에는 치료기간을 2년으로 하였으나 그 후로는 6개월로 단축하였다. 하지만 단기처방을 사용하는 나라에서도 치료개시 2개월 후부터는 조기중단율이 높은 실정이며, 단기처방의 비용이 높아 이 처방을 사용할 수 없는 많은 개발도상국에서는 더욱 심각한 문제를 야기시키고 있다. 따라서 고가의 약을 2~3개월미만 사용하여도 재발률 및 재감염률이 낮은 치료방법을 개발하여야 한다. 그러기 위해서는 단기화학치료로 거의 대부분의 증식성 균을 죽인후, 소수의 잔존균을 처리할 수 없는 환자의 비정상적 면역상태를 처리할 수 있는 상태 즉 보호면역 상태로 바꾸어 놓을 수 있는 면역요법이 필요하다(Fig. 3)<sup>46)</sup>. 이뿐 아니라 조직파괴를 최소화 시키고, 다제약제에 대한 자연내성이 있는 비결핵항산균 감염 및 개발도상국의 많은 치료실패자들을 치료하기 위해서도 면역요법의 개발이 절실히 요청되고 있다<sup>10)</sup>.

**Table 2 The Contents of Potentially Immunotherapeutic Agents Investigated so Far, and the Studies in Which They have Been Used**

10 <sup>7</sup>	irradiated <i>M. vaccae</i>	(Leprosy Spain)
10 <sup>8</sup>	irradiated <i>M. vaccae</i>	(Leprosy Spain, Tuberc. Kuwait)
10 <sup>9</sup>	irradiated <i>M. vaccae</i>	(Leprosy Spain Tuberc. Kuwait/UK)
10 <sup>9</sup>	irradiated + 0.02 ug Tuberculin	(Lepr. Spain, Tuberc. Kuwait/Gambia)
10 <sup>9</sup>	irradiated + MDP*	(Tuberculosis Kuwait)
10 <sup>9</sup>	irradiated + T** + MDP*	(Tuberculosis Kuwait)
3 x 10 <sup>9</sup>	irradiated <i>M. vaccae</i>	(Leprosy Spain, Tuberculosis Kuwait)
10 <sup>9</sup>	autoclaved <i>M. vaccae</i>	(Tuberculosis Kuwait)
2 x 10 <sup>9</sup>	autoclaved <i>M. vaccae</i>	(Tuberculosis Kuwait)
2 x 10 <sup>9</sup>	irradiated <i>M. vaccae</i>	(Tuberculosis Kuwait)

\* MDP = murabutide

\*\* T = Tuberculin

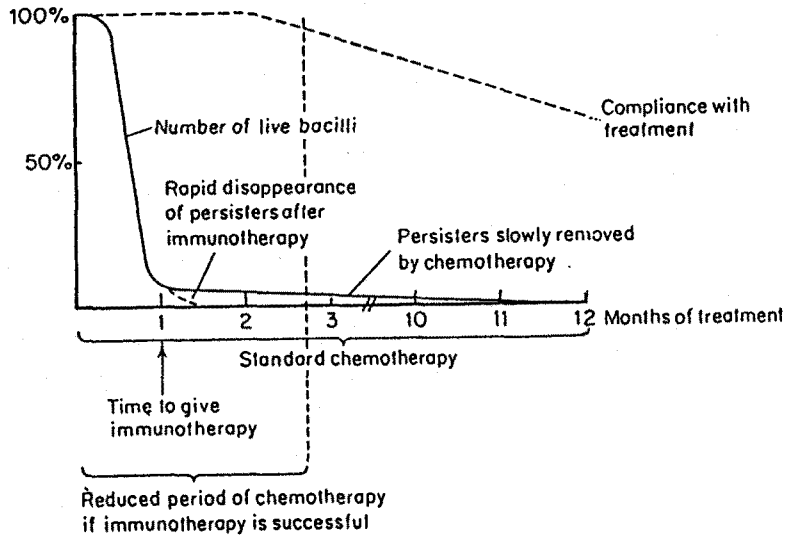


Fig. 3. Diagram showing the place for immunotherapy in the course of treatment for a mycobacterial infection. The broken line indicates that compliance with therapy remains 100% for about 2 months and then steadily falls off with time. The solid line shows that the great majority of infecting bacilli are killed within the first month of treatment, but that the persisters remain almost until the end of the nominal year shown as the standard treatment period. The short broken line indicates rapid removal of persisters by immune mechanisms after immunotherapy.

## 현대적 접근방법

현대적인 면역치료제의 개발을 위한 노력은 1970년대 초에 Stanford 등에 의하여 시작되었다<sup>56)</sup>. 생활환경속에 존재하는 *M. vaccae*를 포함한 몇개의 신속발육항상 균들로부터 단백질이 변질안된 순수항원을 추출하여 만들었다는 "New Tuberculins"를 사용하여 다중피부반응검사를 실시한 결과 건강한 결핵감염자와 결핵환자의 T 림프구 및 항원에 대한 면역반응이 서로 다른 것을 관찰하였다. 건강한 감염자의 경우엔 T 림프구가 공유항원을 인식하며<sup>51,52,57)</sup> 비괴사성 반응 즉 보호면역반응을 일으키지만<sup>58)</sup>, 임상적으로 분명한 결핵환자는 T 림프구가 종특이 항원에 반응하고<sup>59)</sup> 괴사성 반응 즉 코흐반응을 일으켰다<sup>60)</sup>.

언제, 어떻게, 왜 환자들의 T 림프구가 공유항원의 인식능력을 상실하게 됐는지 아직은 모르지만 결핵이나 환자는 효과적인 치료를 받아 대부분의 균이 죽어도 소수의 잔존균을 면역학적으로 완전히 처리할 수 있는 능력이 부족하다. 따라서 환자들의 공유항원에 대한 인식

능력을 회복시키고 조직파괴 반응을 억제할 수 있는 방법 즉 코흐반응을 보호면역반응으로 전환시킬 수 있는 방법을 모색하고 있다. 문제는 이것이 가능한가 인데 *M. vaccae*가 가능성을 제시해 준다는 많은 증거들<sup>10,30,37,45~47,57,59,61,63~69)</sup>이 있다.

## *Mycobacterium vaccae*

### 1. R877R 균주의 선택

*M. vaccae*는 Bönicke와 Juhasz에 의해 소의 대변에서 처음 분리 됐기 때문에 대변이라는 뜻의 *vaccae* 라고 명명되었지만 주로 물이나 젖은 토양에서 서식한다<sup>62)</sup>. 현재 면역치료제로 개발되고 있는 균주는 우간다의 Kyoga 호수 근처에서 채취한 진흙 시료로부터 자란 표면이 부드러운 점액성 암발색균(scotochromogen)인 R877이 1.5% agar로 고형화한 Sauton 배지에서 표면이 처진것으로 변이된 R877R NCTC 11659이다<sup>45,63,64)</sup>.

### 2. 동물 실험

기니피그 모델에 이 면역치료제를 사용하여 병변내 균

수와 병의 정도에 영향을 미치며, 생균은 효과가 없고, 열을 가해 죽인(자불소독 혹은 고압멸균)  $10^9$ 개 *M. vaccae* 현탁액(suspension)이 방사선 조사로 죽인 것보다 더욱 효과가 있으며, 항결핵제의 사용으로 균수를 상당히 감소시키기 전에는 효과가 없다는 것을 알았다<sup>65)</sup>.

### 3. 환자 치료

*M. vaccae*를 최초로 결핵환자에게 사용한 사람은 Pozniak 등<sup>61)</sup>이다. 영국의 Middlesex 병원에서 결핵 치료를 받고 있던 10명의 환자를 Tuberculin, LeprosinA, Scrofulin 및 Vaccin 으로 다중피부반응 검사를 한후 8명에게는  $10^9$  irradiation-killed *M. vaccae*를 피내주사하고 2명에게는 saline을 주사하였다. 이중 2~3명은 1년 후에 나머지는 1개월 후에 피부반응검사를 반복 실시하였는데 대조군에서는 내내 Tuberculin에 대하여 코호반응을 일으킨 반면 시험군에서는 처음에 코호반응을 일으켰던 모든 사람들이 보호면역과 연관이 있는 비괴사성 반응을 보였다.

그후, 결핵치료 개시 4주만에 *M. vaccae*를 주사하는 방법에 대한 대조임상시험<sup>56,66)</sup>이 쿠웨이트에서 몇개 실시되었는데 사멸된 균의 현탁액을 한번 주사한 후 공유항원에 대한 반응이 없던 환자들의 상당 수가 반응을 보이게 되었고, 투베르쿨린 피부반응 검사에 대한 크기가 줄어드는 것이 나타났다. 또한 치료군에서 대조군보다 체중증가, 공동의 소실 및 폐병변의 호전등이 유의하게 높았다<sup>66)</sup>. Table 2는 현재까지 연구사업에 사용하고 있는 *M. vaccae* 제재 및 용량을 보여 주고 있다. 최근에 쿠웨이트에서 보고한 바로는<sup>67)</sup>  $2 \times 10^9$  irradiated bacilli,  $10^9$  autoclaved bacilli,  $10^9$  irradiated bacilli + murabutide + tuberculin,  $10^9$  irradiated bacilli 등의 순서로 결핵환자의 lymphocyte transformation에 효과가 있다.

최근 아프리카에서 실시한 연구결과<sup>45)</sup>에 의하면 치료 초기에  $10^9$ 개의 *M. vaccae*를 주사했을 경우 화학치료도 중에 사망하는 예가 훨씬 줄었고, 균음전이 보다 조기에 이룩되며, 체중이 증가하고 주사후 곧 증세의 호전감을 느꼈는데 이는 HIV에 중감염된 결핵환자에서도 동일하게 나타났다. 약제내성균에 감염된 환자와 최소한 초치료에 실패한 환자들도  $10^9$ 개의 *M. vaccae*를 주사했을 경우 초기에 균배출량이 감소하고 체중이 증가하였다.

나중에 많은 환자들이 재발하여 두번째 혹은 세번째 *M. vaccae*를 주사하고 있지만 아직까지 그 효과에 대한 자료는 없다.

결핵성 삼출성 흉막염, 소아결핵 및 결핵성 림프선염에 대한 *M. vaccae*의 효과도 현재 연구중에 있다<sup>64)</sup>.

*M. vaccae*는 나병<sup>63,69)</sup>, 건선(psoriasis)<sup>70)</sup>, 류마티스성 관절염등<sup>45)</sup>에도 상당한 효과가 있는것으로 보고되고 있다.

*M. chitae* 등도 *M. vaccae*와 비슷한 성질을 가지고 있지만<sup>63)</sup> *M. vaccae*가 면역치료제로 선택된 이유는 사람에게 병을 일으킨 경우가 한번도 없고, 공유항원이 특별히 풍부하며, 아직까지는 정확히 밝혀지지 않았지만 멀리서도 다른 종의 마이코박테리아에 대한 괴사반응을 억제시킬 수 있는 능력이 있기 때문이다<sup>64)</sup>.

### 4. 부작용 및 약점

적합한 용량의 *M. vaccae*를 주사 했을때 발생한 국소 부작용은 영국에서 BCG 접종후 발생한 것과 동일 했으며, 전신적인 부작용으로는 단지 2%에서 주사한 날 밤 동안 미열과 두통을 호소하였다<sup>63,68)</sup>.

약점으로는 다음과 같은 것이 있다.

1) 치료효과를 측정하는데 사용되는 기준이 불분명하다<sup>63)</sup>. 즉 항원에 대한 lymphocyte transformation의 양상이 변했고, 피부검사에 대한 반응이 호전됐다고 이 치료법의 효과가 있다고 단정적으로 말할 수 없다.

2) 현재로서는 모든 환자에서 동일하게 효과가 있는 것이 아니므로 이 치료법의 혜택을 받을 사람과 못받을 사람을 구별하고 이 치료법의 효과에 영향을 주는 유전적 요인을 규명 해야 한다<sup>64)</sup>.

3) *M. vaccae* 제재를 수정 혹은 개선할 여지가 있으며 보다 많은 대조 임상시험이 있어야 한다<sup>64)</sup>.

### 요약 및 맺음말

$10^9$ 개나  $2 \times 10^9$ 개의 열을 가해 죽인 *M. vaccae* 현탁액을 한번(두번 필요할지도 모름) 주사함으로 결핵 뿐 아니라 cytokines와 관련된 T세포 매개성 조직손상 즉 코호 현상이 주 면역병리인 많은 질병을 치료할 수 있는 면역요법이 현재 개발 중에 있다. 또한 마이코박테리아가 원인일지 모르는 원인불명의 많은 질병을 이 치료법으로 고칠 수 있는지 연구가 진행되고 있다.

어떻게 한번 주사로 수개월이 걸려야 나타날 수 있는 효과가 단번에 발생하며 그 효과가 수년동안 지속될 수 있을까? 처음에는 주사된 *M.vaccae* 제재 중 T 립프구의 활동을 조직괴사성 반응에서 비괴사성 반응으로 바꿀 수 있는 면역학적 스위치의 역할을 하는 물질(아마도 열분해 산물)이 있기 때문으로 생각했다. 그러나 시간이 지나면서 이 설명으로는 부족한 것 같고, *M.vaccae* 제재 중에는 숙주내에서 세포성 면역을 조절할 수 있는 물질(아마도 조절항체)을 장기적으로 생성하도록 유도하는 부분이 있기 때문이라는 가설이 대두되고 있다<sup>66)</sup>.

아직까지는 경험론적 접근방법에 지나지 않지만 세포 및 분자 수준에서 이 면역치료법의 기전이 밝혀진다면 현재로서는 균속에만 있는 adjuvant, 항원 및 면역조절 역할을 동시에 할 수 있는 물질을 합성<sup>10)</sup>할 수 있게 될 것이고 이로말미암아 결핵치료에 혁명을 가지고 올지 모른다. 하여튼 우리나라에서도 이분야에 관심을 가지고 연구를 시작하여 우리나라 뿐 아니라 세계의 결핵문제 해결에 도움이 될 수 있어야 하겠다.

## REFERENCES

- 1) Koch R: An address on bacteriological research delivered before the International Medical Congress, held in Berlin. August 1890. *British Medical Journal* 2:380-383, 1890
- 2) Koch R: A further communication on a remedy for tuberculosis (translated from the German). *British Medical Journal* 2:1193-1195, 1890
- 3) Anonymous: Professor Koch's remedy for tuberculosis. *British Medical Journal* 2:1490, 1890
- 4) Editorial: Friedmann's turtle vaccine. *Tubercle* 1: 142-144, 1919
- 5) Beckett DW: A trial of Antigen Marianum as an adjunct of DDS in the treatment of lepromatous leprosy. *Leprosy Review* 29:209-214, 1958
- 6) Ondoua P, Prost M-T and Sister M.de la Trinite: Clinical and immunological results obtained with the Marianum antigen after more than ten years of therapeutic use. *Leprosy Review* 35:297-303, 1964
- 7) Bagalawis A, Oh E and Wang M: Result of Marianum antigen in the treatment of leprosy. *Leprosy Review* 37:51-55, 1966
- 8) Tolentino JG: Results of six months' supplementary treatment of lepromatous leprosy patients with *Mycobacterium marianum* vaccine. *International Journal of Leprosy* 25:351-355, 1957
- 9) Relvich AL: Experience with Antigen Marianum in the treatment of leprosy. *Leprosy Review* 28:150-156, 1957
- 10) Stanford JL: Immunotherapy for Mycobacterial Disease. In Ratledge C, Stanford JL, Grange JM (Eds) *The Biology of the Mycobacteria* Vol. 3. pp 567-596, London, Academic Press, 1989
- 11) Kochi A: The global tuberculosis situation and the new control strategy of the world health organization. *Tubercle* 72:1-2, 1991
- 12) van der Werf TS, Dada GK, van der Mark TW: Patient compliance with tuberculosis treatment in Ghana: Factors influencing adherence to therapy in a rural service programme. *Tubercle* 71:247-252, 1990
- 13) Koch R: A further communication on a remedy for tuberculosis (translated from the German). *British Medical Journal* 1:125-127, 1891
- 14) Rook GA, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali: R, O-riordan J & Stanford JL: Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology* 57:159-163, 1986
- 15) Koeffler HP, Reichel H, Bishop JE & Norman AW: Gamma interferon stimulates production of 1-25-dihydroxyvitamin D3 by normal human macrophages. *Biochem Biophys Res Comm* 127:596-603, 1985
- 16) Nedwin GE, Svedersky LP, Bringman TS, Palladino MA Jr & Goeddel DV: Effect of interleukin-2, interferon gamma, and mitogens on the production of tumour necrosis factor a or B. *J Immunol* 135:2492-2497, 1985
- 17) Rook GAW, Taverne J, Leveton C & Steele J: The role of gamma interferon, vitamin D3 metabolites and tumour necrosis factor in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunology* 62:229-234, 1987
- 18) Moreno C, Taverne J, Mehlert A, Bate CA, Brealey RJ, Meager A, Rook GAW & Playfair JHL: Lipoarabinomannan from mycobacterium tuberculosis induces the production of tumour necrosis factor from human and murine macrophages. *Clin Exp Immunol* 76:240-245, 1989
- 19) Silva CL, Tincani I, Brandao-Filho SL & Faccioli LH: Mouse cachexia induced by trehalose dimycolate from *Nocardia asteroides*. *J Gen Microbiol* 134:1629-1633, 1988



- 20) Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM, et al: Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin-1. *J Exp Med* **163**:1433-1450, 1986
- 21) Beutler BA and Cerami A: Recombinant interleukin-1 suppresses lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 cells. *J Immunol* **135**:3969-3971, 1985
- 22) Beutler BA and Cerami A: Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature* **320**:584-588, 1986
- 23) Shalaby MR, Aggarwal BB, Rinderknecht E, Svedersky LP, Finkle BS & Palladino MA: Activation of human polymorphonuclear functions by interferon gamma and tumour necrosis factors. *J Immunol* **135**:2069-2073, 1985
- 24) Gamble JR, Harlan JM, Klebanoff SJ and Vadas MA: Stimulation of the adherence of neutrophils to umbilical vein endothelium by human recombinant tumour necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA* **82**: 8667-8671, 1985
- 25) Cross AS, Sadoff JC, Kelly N, Bernton E and Gemski P: Pretreatment with recombinant murine tumour necrosis factor/cachectin and murine interleukin 1 protects mice from lethal bacterial infection. *J Exp Med* **169**:2021-2027, 1989
- 26) Kindler V, Sappino AP, Grau GE, Piguet PF & Vassalli P: The inducing role of tumour necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* **56**:731-740, 1989
- 27) Havell EA: Production of tumour necrosis factor during murine listeriosis. *J Immunol* **139**:4225-4231, 1987
- 28) Nakane A, Minagawa T and Kato K: Endogenous tumour necrosis factor (cachectin) is essential to host resistance against *Listeria monocytogenes* infection. *Infect Immun* **56**:2563-2569, 1988
- 29) Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, et al: Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteremia. *Nature* **330**:662-664, 1987
- 30) Rook GAW and AL Attiyah R: Cytokines and the Koch phenomenon. *Tubercle* **72**:13-20, 1991
- 31) Brincourt J: Le calciferon a-t-il une action li-quefiante sur le caseum ? *Poumon et le Coeur* **23**:841-851, 1967
- 32) MacRae DE: Calciferol treatment of lupus vulgaris. *British Journal of Dermatology* **59**:333-338, 1947
- 33) Adams JS and Gacad MA: Characterisation of a 1-hydroxylation of vitamin D3 sterols by cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *J Exp Med* **161**:755-765, 1985
- 34) Abassi AA, Chemplavil JK, Farah S, Muller BF, Arnstein AR: Hypercalcaemia in active pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* **90**:324-328, 1979
- 35) Rook GAW: The role of vitamin D in tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* **138**:768-770, 1988
- 36) De-Rochemonteix B, Junod AF, Dayer JM: Expression of mRNA of interleukin- $1\alpha$ ,  $1\beta$  and tumour necrosis factor  $\alpha$  in human alveolar macrophages from patients with pulmonary sarcoidosis and fibrosis. *Immunobiology* **175**:100, 1987
- 37) Rook GAW, Foley NM and Meager A: What mediates the immunopathological component of the immune response to *Mycobacterium tuberculosis*? Can it be switched off? *Bull Int Un Tub* **65**:23-26, 1991
- 38) Parekh RB, Dwek RA, Sutton BJ, Fernandez DL, Leung A, Stanworth DR and Rademacher TW: Association of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis with changes in the glycosylation pattern of total serum IgG. *Nature* **316**:452, 1985
- 39) Rademacher T, Parakh RB, Dwek RA, Isenberg D, Rook GAW, Axford JS and Roitti: The role of IgG glycoforms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Springer Semin Immunopathol* **10**:231-249, 1988
- 40) Rook GAW: *Mycobacteria*. the glycosylation of IgG, and rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* **28**: 487-493, 1988
- 41) Dube R, Rook GW, Steele J, et al: Agalactosyl IgG in inflammatory bowel disease: Correlation with c-reactive protein. *Gut* **31**:431-434, 1990
- 42) Filley E, Andreoli A, Steele J, et al: A transient rise in agalactosyl IgG correlating with free interleukin 2 receptors, during episodes of erythema nodosum leprosum. *Clin Exp Immunol* **76**:343-347, 1989
- 43) Rook GAW, Lydyard P and Stanford JL: *Mycobacteria* and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **33**:431-435, 1990
- 44) Winfield JB: Stress proteins, arthritis and autoimmunity. *Arthritis Rheum* **32**:1497-1504, 1989
- 45) Stanford JL: Koch's phenomenon: Can it be corrected? *Tubercle* **72**:241-249, 1991
- 46) Bahr GM, Stanford JL, Rook GAW, Rees RJW, Abdelnoor AM and Frayha GJ: Two potential

- improvements to BCG and their effect on skin test reactivity in the Lebanon. *Tubercle* 67:205-218, 1986
- 47) Grange JM: *Mycobacteria and Human Disease*. P70, London, Edward Arnold, 1988
  - 48) Abrahams EW: Original mycobacterial sin. *Tubercle* 51:316-321, 1970
  - 49) Bechelli LM, Kyaw Lwin, Gallego Garbajosa P, et al: BCG vaccination of children against leprosy: nine year findings of the controlled WHO trial in Burma. *Bull WHO* 51:93-99, 1974
  - 50) Tuberculosis Prevention Trial, Madras: Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention. *Indian J Med Res* 70:349-363, 1979
  - 51) Stanford JL and Grange JM: The meaning and structure of species as applied to mycobacteria. *Tubercle* 55:143-152, 1974
  - 52) Shield MJ: The importance of immunologically effective contact with environmental mycobacteria. In Ratledge C, Stanford JL, Grange JM (Eds) *The Biology of the Mycobacteria* Vol. 2. pp 343-415, London, Academic Press, 1983
  - 53) Stanford JL, Shield MJ and Rook GAW: How environmental mycobacteria may predetermine the protective efficacy of BCG. *Tubercle* 62:55-62, 1981
  - 54) ten Dam HG and Pio A: Pathogenesis of tuberculosis and effectiveness of BCG vaccination. *Tubercle* 63: 225-233, 1982
  - 55) Jindani A, Aber VR, Edwards EA & Mitchison DA: The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 121:939-949, 1980
  - 56) Editorial: New tuberculins. *Lancet* i:199-200, 1984
  - 57) Beck JS, Morley SM, Gibbs JH, et al: The cellular responses of tuberculosis and leprosy patients and of healthy control in skin tests to "new tuberculin" and leprosin A. *Clinical and Experimental Immunology* 64:484-494, 1986
  - 58) Rook GAW, Al-Attayah R and Foley N: The role of cytokines in the immunopathology of tuberculosis, and the regulation of agalactosyl IgG. *Lymphokine Research* 8:323-328, 1989
  - 59) Bahr GM, Stanford JL, Chugh TD, et al: An investigation of patients with pulmonary tuberculosis in Kuwait in preparation for studies of immunotherapy with *Mycobacterium vaccae*. *Tubercle* 71:77-86, 1990
  - 60) Swanson Beck J: Skin Changes in the tuberculin test. *Tubercle* 72:81-87, 1991
  - 61) Pozniak A, Stanford JL, Johnson NMCl and Rook GAW: Preliminary studies of immunotherapy of tuberculosis in man. Proceedings of the International Tuberculosis Congress. Singapore 1986. *Bull Int Un Tub* 62:39-40, 1987
  - 62) Bönicke R and Juhasz SE: Beschreibung der neuen Species *Mycobacterium vaccae* n. sp. *Zbl Bakt Hyg, Abt I Orig* 192:133-135, 1964
  - 63) Stanford JL, Rook GAW, Bahr GM, Dowlati Y, Ganapati R, Ghazi Saidi K, Lucas S, Ramu G, Torres P, Ho Minh Ly and Anstey N: *Mycobacterium vaccae* in immunoprophylaxis and immunotherapy of leprosy and tuberculosis. *Vaccine* 8:525-530, 1990
  - 64) Grange JM: Immunotherapy of tuberculosis. *Tubercle* 71:237-239, 1990
  - 65) Stanford JL, Lucas S, Cordess G, Barnass S and Rook GAW: Animal models for immunotherapy of tuberculosis. Proceedings of the International Tuberculosis Congress. Singapore 1986. *Bull Int Un Tub* 61 : 3, 1986
  - 66) Stanford JL, Bahr GM, Rook GAW, et al: Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* as an adjunct to chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 71:87-93, 1990
  - 67) Bahr GM, Shaaban MA, Gabriel M, et al: Improved immunotherapy for pulmonary tuberculosis with *Mycobacterium vaccae*. *Tubercle* 71:259-266, 1990
  - 68) Stanford JL, Bahr GM, Byass P, Corrah T, Dowlati Y, Lucas S, Shaaban M and Torres P: A modern approach to the immunotherapy of tuberculosis. *Bull Int Un Tub* 65:27-29, 1990
  - 69) Stanford JL, Terencio de las Aguas J, Torres P, Gervasion: BO and Ravioli R: Studies on the effects of a potential immunotherapeutic agent in leprosy patients. Proceedings of the Fourth European Leprosy Symposium, Health Cooperation Papers 7:201-206, 1987
  - 70) Ramu G, Prema GD, Balakrishnan S, Shanker Narayan NP and Stanford JL: A preliminary report on the immunotherapy of psoriasis. *Indian Medical Gazette* 124:381-382, 1990