

특집 / 백신과 예방접종 ①

백신(Vaccine)의 기본원리와 올바른 사용방법

권혁진* · 윤지병**

서 언

옛날 중국에서는 가벼운 증상을 나타내는 천연두(마마) 환자의 고름을 건강한 사람에게 접종하여 천연두를 예방하였다. 마찬가지로 방법이 중근동의 나라에서도 「젊은 여자들의 아름다움을 지키기 위한 방법」으로서 이용되었다고 한다. 사람이나 동물의 생존이 전염병의 방제없이 생각하는 수 없었기 때문에 vaccine이 과학적인 체계로 정립되기 전까지는 이와 같은 경험적인 방법이 시도되었다. 우역(牛疫)이나 우폐역(牛肺疫) 등, 가축의 전염병은 그 대상이 동물이기 때문에 더욱 다양한 방법이 시도되었다.

영국의 의사 Edward Jenner는 착유부(搾乳婦)가 천연두에 잘 걸리지 않는 것을 관찰하고, 1798년 우두(牛痘)에 의한 사람의 천연두 예방법을 확립하였다(과거에 “우두맞으러 가자”라는 말이 이것에 연유함). 전세계적으로 만연하고 있던 천연두는 이와같은 종두(種痘)법의 보급으로 1977년 10월 Africa주 Somalia에서의 마지막 발생을 계기로 WHO는 1980년 5월 이 지구상에서의 천연두의 근절을 선언하기에 이르렀으며 이것은 금세기에 인류가 달성한 최대의 과업으로 평가되고 있다.

프랑스의 Louis Pasteur는 Jenner의 유지를 이어

받은 것처럼 vaccine을 만들어 내었다(1880). 장기간 방치해둔 가금 cholera균이 닭의 cholera발생을 억압하나 면역형성능력은 남아 있다는 것을 발견하고 병원미생물(병원체)의 속성인 병원성과 면역원성이 나누어짐을 실증하였고, vaccine의 기본개념을 제시하였다. 탄저(炭疽), 광견병(狂犬病), 돈단독(豚丹毒) 등의 vaccine을 창제하였으며 능동면역(active immunity)법의 기초를 구축하였다. 한편 Behring과 Kitasato(北里)는 파상풍(破傷風) 및 diphtheria에 감염된 개체의 혈청속에서 항독소(antitoxin)를 발견하고, 그것을 다른 개체에 주사함으로써 이들 질병을 예방하는데 성공하였으며, 수동면역(passive immunity)의 개념을 확립하였다.

질병과 면역

면역계의 첫번째 작동은 외부로부터 침입하는 병원체의 공격에 대해서 생체를 방어하는 것이며 개체를 건전한 상태로 유지하기 위해서 없어서는 안될 기능이다. 또한 면역계는 virus 감염이나 종양(암) 발생에 의해서 변이(變異)된 자기세포를 배제하는 작용을 나타낸다. 이 때문에 면역계의 일부 또는 모두가 선천적 혹은 후천적으로 장애를 입게 되면 감염병(전염병)에 걸리기 쉽게 되며 종양발생도 쉽게 된다.

한편 면역계는 변이된 자기세포를 배제하는 과정

* 파천연구소

** 중앙가축전염병연구소

에서 다소간에 정상적인 자기세포나 조직을 상해(傷害)하며, 그 상해의 정도가 일정수준을 넘으면 allergy(過敏症)라고 하는 질병상태로 된다. 이 상해가 자기세포와 그 구성분을 ligand(기질처럼 단백질과 가역적으로 결합하는 물질)로 하는 lymph구에 의해서 야기될 경우 이것을 자기면역병(autoimmune disease)이라고 한다. 또한 면역계 분자중에서 T lymph구의 항원인식을 조절하는 MHC(主要組織適合抗原)의 유전자 혹은 MHC와 연관하는 미지의 유전자가 갖가지 질병의 발병유이성을 조절한다는 것도 알려져 있다. 이와같이 면역계의 작용은 갖가지 종류의 질병발증기전, 진단, 치료 및 예방에 깊은 관련성을 지닌다.

사실 병원체의 감염으로부터 생체를 방어하는 것은 면역계의 가장 기본적인 기능이며, 진화의 과정에서 복잡하고 교묘하게 구축되어온 면역계는 상이

한 경로로 감염하는 갖가지 병원체로부터 효율종게 생체를 방어하는 것이다. 어떤 면역의 기교가 어떤 감염에 대해서 유효한가를 이해한다는 것은 매우 중요하다. 병원체의 감염으로부터 생체를 방어하는 획득성(후천성)면역의 성립에 관해서는 지면관계상 그림 1로 대신하고자 한다.

Vaccine(豫防接種製劑)이란 ?

Vaccine이란 한마디로 “특정병원체에 대한 특이 면역을 제고(提高)시켜 감염을 예방하고 발병을 억제하기 위해 접종하는 물질”이라고 할 수 있다. 또한 생물학적제제(生物學的製劑)란 미생물 또는 그 대사산물을 사용하여 제조하는 제제로서 vaccine을 비롯하여 항독소혈청 또는 그것에 유사한 제제가 포함되며 질병의 진단, 예방 혹은 치료에 사용하는 제

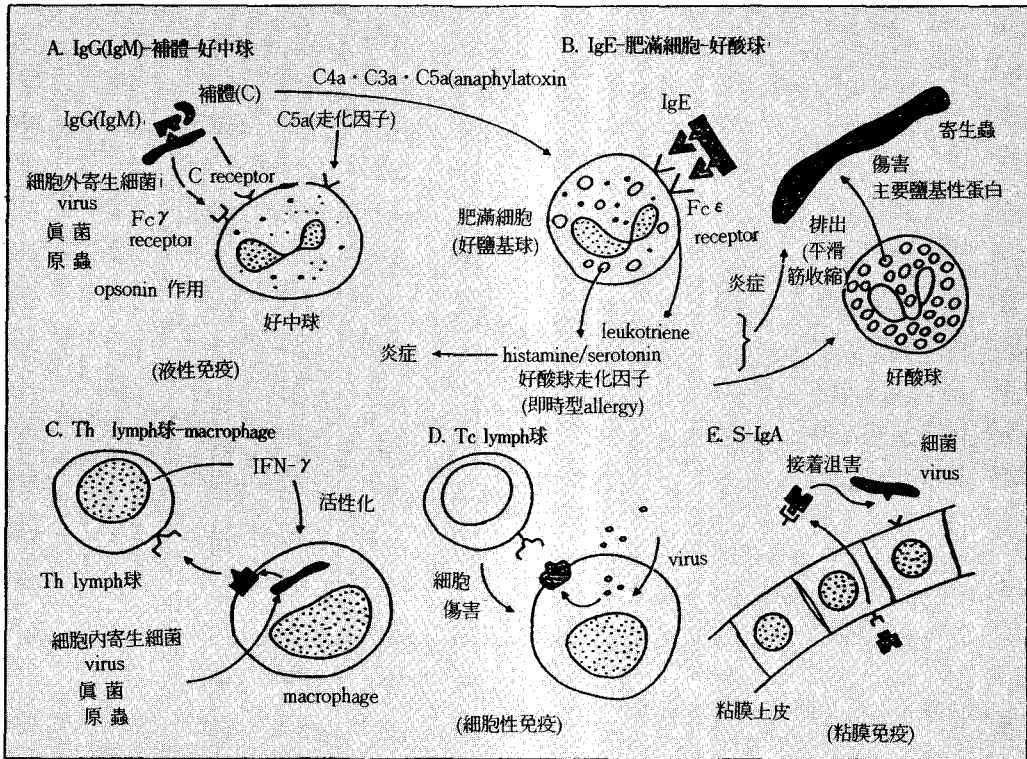


그림 1. 대표적인 생체방어의 경로.

제를 말한다.

병원미생물 즉, 병원체는 병원성(pathogenicity; virulence), 감염성(infectivity) 및 면역원성(immunogenicity)의 3가지 속성을 지니고 있다. 그중 병원성을 제거한 미생물 또는 병원성과 감염성의 양쪽을 제거한 미생물을 동물에게 접종하여 그 동물이 발병하는 일없이 면역을 얻게 하는 것이 vaccine의 기본원리이다. 전자의 접종제제를 생(live) vaccine이라고 하고 후자를 불활화(inactivated) vaccine이라고 한다.

생vaccine은 병원성은 상실되어 있으나 감염성은 남아있기 때문에 동물체내에서 그 미생물이 증식할 수 있다. 생vaccine에는 다음의 3가지가 있다. (1) 야생(野生)의 강독미생물을 인공적으로 변이시킨 약독주(attenuated strain). 그 때문에 자연숙주 이외의 동물, 계태아, 배양세포에서 장기간 계대(繼代)될 수 있다. 저온에서 계대한 온도감수성(ts) 변이주를 사용하는 경우가 많다. (2) 야생의 약독주(예: Brucella균의 19 strain; NDV의 B1 strain 등). (3) 강독야생주. 이것은 본래의 숙주가 아닌 다른 숙주에 접종하는 방법, 감염시기를 피해 접종하는 방법(계획감염; planned infection), 자연감염경로가 아닌 다른 경로(예: 닭의 총배설강)로 접종하는 등의 방법에 의해서 발병하는 일이 없게 하여 면역시키는 것이다.

불활화 vaccine은 병원성과 감염성을 이화학적 처리로 제거하고 면역원성만을 남긴 면역유도물질이다. 세균의 불활화 vaccine을 bacterin이라고 부르기도 한다. 세균이 산생하는 외독소(exotoxin)의 경우 그 독소활성을 formalin 등으로 실활(失活)시킨 것을 toxiod(變性毒素)라고 한다.

한편 미생물 또는 그 생성물의 유효성분(예: 세균에서는 pilin, virus에서는 HB, HA, VP1, G, gD 등)만을 추출하여 조제한 vaccine을 component vaccine 또는 subunit vaccine이라고 한다.

A. Vaccine과 adjuvant(賦形劑; 免疫增強劑)

Subunit vaccine은 일반적으로 순도가 높아지면 면역원성이 저하되므로 adjuvant의 첨가를 필요로

한다. 광물유(W/O, O/W, W/O/W의 3형), 동식물유(squalane, coconut유 등), aluminum 화합물, 균체 성분(peptidoglycan: MDP 유도체가 다수 합성되어 있음, LPS: 무독화한 lipid A 등, TMD 등), 비ion block copolymer 계면활성제(界面活性劑)(pluronic L121; polyoxypropylene 및 polyoxyethylene 등), polyanion(dextran, 핵산), herb(Quil A: Quillaja 樹皮 ~특히 독성이 적은 QS-21分劃, 甘草根, ginsenoside: 고려인삼 등) 등이 사용되고 있다.

경구투여 vaccine의 개발을 위한 adjuvant로 cholera균 독소(CT) 혹은 대장균이열성독소(LT)의 B subunit의 응용이 시도되고 있다. 이들은 장내세균표면의 ganglyoside GM₁에 결합하며 ADP ribosyl transferase가 adjuvant 활성을 나타낸다. 한편 면역원성을 높이기 위해서 인공지질막인 liposome에 한 원과 adjuvant를 취입시킨 virosome이나 ISCOM(immunostimulating coomplex) 등의 면역원의 구축이 행해지고 있다. Cation성 liposome은 음하전(陰荷電)을 지니는 항원, DNA, 약제 등을 효율적으로 세포에 취입시키는 것으로 vaccine의 효과를 증강시키기 위해서 사용된다. Adjuvant는 생vaccine에도 사용되게끔 되었으며 면역증강효과가 확인되고 있다.

Vaccine과 adjuvant의 작용기구는 종류에 따라 다양하며 예컨대, 그림 2와 같다. (1) 항원전달(oil adjuvant에 의한 면역세포의 주화유주(走化遊走)에 의한 수동적 전달, liposome 등 전달계 adjuvant에 의한 능동전달), (2) 항원제시세포의 활성화(MHC class I, class II 분자의 발현증강과 interleukin-1(IL-1), IL-2에 의한 항원제시효과의 증강), (3) 항원 인식세포의 clone 확대 등의 단계를 거쳐 세포성 면역(지연형 과민반응, 세포상해성 T세포), 액성면역(항체)이 이룩된다.

B. 새로운 Vaccine의 개발

최근에는 제조경비를 낮추고 접종의 생력(省力)화를 시도하기 위해서 혼합(combined) vaccine(상이한 미생물)이나 다가(multivalent) vaccine(상이한 혈

청형)이 경쟁적으로 개발되고 있다.

유전자조작(gene manipulation)이나 단백질공학(protein engineering) 등을 이용한 vaccine은 아직 연구단계의 것이 많으나 재조합 vector, 유기합성 peptide, virus 단백질제집합체, DNA, 항idiotype, CTL(cytotoxic T lymphocyte) epitope 등 다양한 vaccine이 시도되고 있다. 병원유전자결손 vaccine은 미생물에 새로운 형질을 부가하는 것이 아니고 삭제하였다는 점에서 이미 실용화되고 있는 것도 있다(예 : Aujeszky vaccine). 병원성 관련유전자가 1종인 것은 그리 많지 않고, 모든 것을 삭제하면 면역원성도 저하되기 때문에 2~3종의 유전자를 결실시킨 것이 많다. 결실유전자의 산물을 marker로 하여 야생 virus와 vaccine virus의 감별에 이용한다.

병원성 유전자결실 vaccine은 복귀변이를 억압하기 때문에 2종 이상의 유전자를 결실시키는 일이 많다. *Salmonella* 균 변이주(영양요구조절, 기타)가 생균 vaccine의 후보로써 다수 개발되어 이미 실용화되고 있는 것도 있다. 대상유전자로서는 aro(방향족), gal E(galactose E효소), phop(인산), Omp R(외막단백), cya(adenylate cyclase), crp(환상 AMP 수용체단백), asd(diaminopimelic acid), htr A(heat shock protein), hem A(hem 생합성) 등이 있다. 이들 변이주는 또한 점막면역용 경구 vaccine의 carrier로써 대장균 LT의 subunit나 K88 항원 등의 재조합체가 작성되고 있다. 최근에는 epitope vaccine과 같이 구성 peptide만으로 면역원성이 낮아지는 경우 반복 배열의 epitope와 adjuvant 활성이 있는 파상풍독소 C단편과의 융합단백(fusion protein)을 *Salmonell* 균 변이주와 재조합시켜 효과가 높은 경구 vaccine으로 개발하고자 하는 시도가 이루어지고 있다.

종양 vaccine으로서는 종양세포에 cytokine이나 접착분자(adhesion molecule) 유전자를 도입시키고 방사선조사로 증식능을 실행시킨 세포가 효과가 있는 것이 확인되고 있다.

Vaccine의 올바른 사용방법

Vaccine은 생물재료를 원료로 해서 생체의 면역능을 유도하는 것을 목적으로 한 생리활성물질의 일종이므로 그 활성을 손상시키지 않도록 일반약품과는 달리 특별한 배려를 요한다. 특히 생vaccine은 생존 미생물량이 전체로 되어있기 때문에 그 보존에 세심한 주의가 필요하다. Vaccine의 개발에 있어서는 실험실내시험이나 야외시험에 의해서 안전성과 효력이 확인되어 있을 뿐만아니라 그 효능, 용법, 용량, 사용상의 주의, 저장법, 유효기간 등의 필요사항이 설정되어 있으므로 사용설명서의 기재사항을 준수하지 않으면 안된다. 미국에서는 동물용 의약품의 소관이, 일반약품은 FAD(식품의약품), 생물학적제제는 농무성, 농약은 환경보호국으로 되어 있어 각각 그 소관에 따라 label, 설명서의 내용이 규제되어 있다. 일본의 vaccine 사용설명서와 비교하면 그 내용이 훨씬 구체적이라는 것이다. 예컨대, 접종시기(초회, 재접종), anaphylaxis가 일어났을 때의 처치(epinephrine제제의 명칭), 면역산생이 충분하지 않은 조건(여양상태, stress) 등에 관해서 기재되고 있다. 우리나라도 장차 이 뿐을 받을 필요가 있다고 본다. 일본에서는 1994년 7월 1일에 제조물책임(PL)법이 공포되어 1년후부터 이 제도가 시행되게 되었다고 한다. 동물용 vaccine도 예외가 아니며, 그것에 의한 피해발생을 미연에 방지함과 아울러 피해가 발생할 경우의 구제를 도모하기 위해 가일층 안전성이나 품질의 향상을 목적으로 하게 되었다고 한다. 그것에 대응해서 설명서에는 적절한 경고의 표시가 필요하게 되었으며 따라서 수의사, 동물사육자, vaccine 판매업자 모두 그 취지를 충분히 이해하고 vaccine을 한층 더 적절하게 사용할 것이 소망된다고 말하고 있다.

Vaccine의 접종경로는 근육내나 피하 외에, 닭을 위한 생vaccine은 음수에 혼합해서 경구투여하는 것도 다수 있다. 장점막 면역형성을 위해서 복강내에 투여하는 돼지 rotavirus vaccine이 미국에서 개발되고 있다. Vaccine의 종류에 따라서는 천자(穿刺), 도찰(塗擦), 점안(點眼), 점비(點鼻), 분무(噴霧) 등의 투여법이 있으며, 각개 vaccine에 대한 안전성

과 효력의 관점에서 투여법이 설정되어 있으므로 규정 이외의 방법에 의한 투여를 행해서는 안되는 것이다. 규정 이외의 투여법에 의한 사고는 승인의 사용으로 되므로 투여자가 책임을 져야하는 것이다.

A. Vaccine의 효과 :

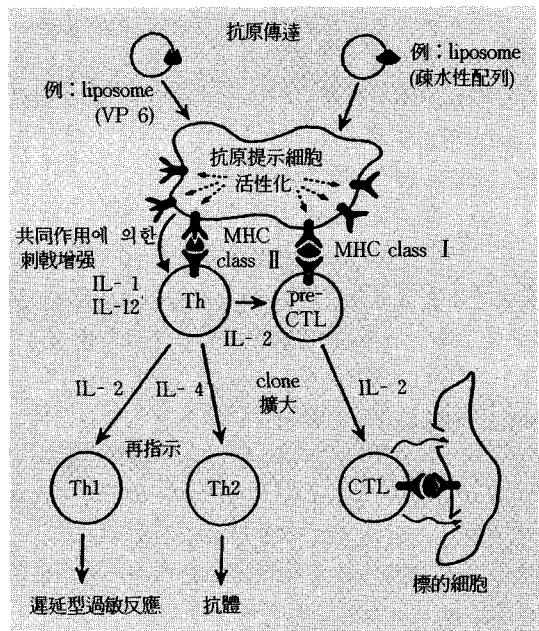
Vaccine의 효과는 재접종에 의해 제고(提高)된다. 보강(booster)접종이라고 하는 이 방법은 항체산생시에 있어서의 항체의 class 변환(class switching)시 막결합형의 면역세포가 분비형의 형질세포로 분화되지 않고 오래 살아남는 기억세포(memory cell)로써 남아있게 되어 두번째의 vaccine 접종시에 분비형으로 급속히 변하는 것에 의하는 것으로, 일반적으로 접종간격이 길어지며 재접종시 면역수준이 낮을수록 그 효과가 높다.

Vaccine의 효과는 갖가지 인자에 의해 저해(沮害)되는데 이를 “vaccine break” 또는 “vaccine failure”라고 한다. 특히 가축에서는 vaccine 접종전에 모체이행항체(maternal antibody)를 보유하고 있는 경우가 많으므로 vaccine 접종의 적기설정이 필요하다. 모체이행항체도 소실되고 vaccine 접종에 의한 면역도 충분히 이룩되어 있지 않는 기간(window of susceptibility)을 가능한 짧게 한다. 그 때문에 개 distemper(CD)나 고양이 범백혈구 감소증에서는 어미의 항체역가 측정으로 새끼의 이행항체를 추정하여 vaccine 접종적기를 결정하기 위한 monograph도 외국에서는 만들어져 있다고 한다. 모체이행항체 외에 globulin제제나 면역억제제 등의 투여는 vaccine의 효과를 억제하는 것이다. 약제 뿐만 아니라 면역기능을 저하시키는 닭의 F낭병(IBM; Gumboro 병)이나 circovirus(아직 공식적인 과명으로 분류되지는 않았으나 1974년에 처음 분리되었고, 그 size는 16nm 정도로 작으며 genome(1.7kb)은 plus sense ssDNA임) 등에 감염되어 있는 닭에서는 vaccine의 효력이 충분히 발휘되지 못한다.

B. 집단면역 :

Vaccine에 의해서 감염병을 예방할 경우 vaccine

효과의 한계를 충분히 인식하고서 vaccine 이외의 감염원 대책이나 감염경로 대책을 취하지 않으면 안된다. 일반적으로 치사율이 높고 불현성감염이 적은 감염병에 대해서는 vaccine 접종에 의한 방벽이 근본적 대책으로 되는 경우가 많으며 그 발생이 종식되면 감염원으로 되는 동물이 남게되는 일은 드물다. 그러나 불현성감염이 많은 지속감염병에서는 vaccine 접종으로 발병을 억제하여도 감염을 저지하지 못하는 경우가 많아 감염원이 제거되지 못하여 vaccine만으로 근절을 도모하기가 쉽지 않다. 이와 같은 경우 vaccine 접종은 집단면역(herd immunity)



(Hughes, H.P.A., Babiuk, L.A. : "Vaccinology, Plenum, '92"에서).

그림 2. Vaccine에 의한 면역 형성.

을 높이고, 병원미생물의 증폭과 확산을 경감시키는데 주안점을 두어 감염원을 단절하기 위해 적발도태(摘發淘汰) 등 다른 대책을 병행해야 한다.

이와같이 vaccine은 동물개체를 감염병으로부터 방어할 뿐만 아니라 집단내에 있어서의 병원미생물의 증폭과 확산을 방지하기 위해서도 이용된다. 면역된

동물이 집단구성원중 일정수 이상 있게 되면 병원미생물의 확산이 저지되기 때문에 면역되지 않은 동물이 있어도 감염되기 어렵게 된다. 이와같은 간접적인 감염방어를 집단면역이라고 한다. 유행이 있게 하는데 필요한 감수성개체의 비율의 최소한을 유행한계밀도(流行限界密度)라고 하므로 vaccine 접종에 의해 감수성개체를 유행한계밀도 이하로 유지하는 것이 원칙이 된다. 집단중의 감수성개체가 40% 이상이면 유행이 있게 되며 20% 이하이면 유행이 일어나지 않는다는 것이 경험적으로 알려져 있어, 일반적으로 약 70%가 면역되어 있으면 유행은 일어나지 않는 것으로 알려져 있다. 그러나 실제로는 vaccine 접종율을 100%로 한다는 것은 용이한 일이 아니며 vaccine break 등에 의한 저해요인도 가해지는 것으로 vaccine만으로 한계밀도 이하로 유지한다는 것은 어려우며 보조대책이 vaccine의 성과를 좌우하게 되는 것이다.

C. 재발방지효과 :

Vaccine은 감염병의 발병기전과 역학(疫學) 등의 병성(病性)을 충분히 이해한 후에 효율적으로 사용하는 것이 필요하다. 예컨대, herpesvirus 감염병(예 : 돼지의 AD, 닭의 MD 등)은 일단 감염이 성립하면 지속감염(persistent infection)으로 이행(移行)하며, 재발(再發)을 반복하는 것이 통례이다. 초감염, 지속감염으로의 이행을 저지할 수 있는 vaccine이 이상적이나 감염성립의 기구와 속도를 고려할 때 그

와 같은 vaccine의 개발은 용이한 일이 아니다. 따라서 vaccine 접종에 요구되는 효과는 초감염에 있어서의 발병저지와 재발방지인 것이다. 초감염, 재발 모두 stress에 의해서 좌우되므로 vaccine과 stress의 대책으로 재발병을 방지해야 한다. 고도의 stress에 의한 재발병은 vaccine접종으로 경감되며, 중등도의 stress에 의한 재발병은 vaccine접종에 의해서 방지될 수 있다. 가벼운 정도의 stress일 때는 재발병이 되지 않거나 경미하며 vaccine 접종은 필요치 않을 수도 있으나 접종하면 완전히 방지될 수 있다.

결 언

동물용 vaccine의 국제화도 다른 많은 제품과 마찬가지로 예외가 아니게끔 되었다. 우리나라도 일본처럼 WTO시행에 대비하기 위해서 동물의 방역대책에 많은 투자가 있어야 한다고 생각된다. 동물용 vaccine도 국제유통이 이루어지게 됨에 따라 국산 vaccine도 고품질화 뿐만아니라 저가격화도 부득이 하게 될 형편에 놓여 있다. 또한 국내에서의 고임금, 고설비투자, 복잡한 유통 등 그 해결에는 어려운 문제가 산적해 있다. 승인이나 수속 등의 규제도 국제화의 추세에 맞추어 변화되어야 할 것이다. 새로운 vaccine 개발의 중요성은 더욱 축질될 것으로 믿어지며, 국제적 평가에도 견뎌내야 하는 막중한 책임이 수반될 것으로 보인다.