

특집 / 백신과 예방접종 ②

## 면역증강제(Adjuvant) 및 유성면역증강제 (oil adjuvant)의 장점과 단점

윤인중\* · 김동성\*\*

### 서 언

Adjuvant는 항원과 더불어 생체내에 도입되면 항원의 비특이적인 경로를 매개로 하여 항원에 대한 면역응답을 증강시키는 물질이다. 항원에 adjuvant를 첨가하여 면역을 높이고자한 시도는 이미 1900년대 초에 행해졌었다.

면역원성이 높고 분자량이 큰 물질(예 : 세균의 전균체나 virus 입자 그 자체)을 연구대상으로 하던 시대에는 효과가 낮은 adjuvant도 충분히 이용될 수 있었다. 그러나 최근에는 병원체의 일부로써 분자량이 작은 것, 혹은 화학적으로 합성한 항원성이 약한 물질을 면역원으로 하여 연구를 진행시키기 위해서는 강력한 adjuvant가 필요하다. 따라서 adjuvant에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다.

Adjuvant로써 널리 이용되게 하기 위해서는 그 적용이 용이하며, 장기간 안정하고 취급이 용이하며 또한 동물에 대한 부작용이 적은 것이 요구된다. 이와같은 조건에 부합되고 대량제조가 가능한 것으로써 수산화 알루미늄(aluminum)의 겔(gel)이 오랫동안 사용되어 왔다. 그러나 수산화 알루미늄 겔(aluminum hy-

droxide gel)과 같이 분자량이 작은 것에 대해서는 면역증강효과가 그리 높지 못하다. 따라서 최근에는 면역증강효과가 탁월하며 면역지속기간도 긴 oil adjuvant가 주목되게끔 되었다.

### Adjuvant

Adjuvant 효과를 나타내는 물질은 경험적으로 혹은 그 조성으로 유추(類推)하는 방법에 의해서 지금까지 다수 발견되었다. Adjuvant 활성을 지니는 것으로서는 결핵균 및 그 성분(생균, 사균, BCG, PP-D, Freund의 complete adjuvant 등), Gram 음성균 및 그 균체성분(*Haemophilus* 균, *Bordetella* 균, LPS 등), 그리고 Gram 양성균 및 그 균체성분(포도구균, MDP 등)과 비세균성물질로써 다당체, 합성 polynucleoside, 지용성물질(vitamin A 등), 화학합성물질(Levamisole 등), 흥선 hormone, 흡착제(수산화 및 인산화 aluminium, bentonite 등), oil(광물, 동물, 식물유), ISCOM(immunostimulating complex), mitogen 등이 있으며, 최근에는 cytokine(생리활성물질의 일종) 등도 면역증강물질로서 많은 연구가 진행되고 있다.

이와같은 물질중에서 접종국소에 체류하는 것(aluminum gel, oil 등) 및 체류하지 않고 전신성반응

\* 중앙가축전염병연구소  
\*\* 파천연구소

으로써 항원과 결합하지 않고 세포에 직접 작동하여 활성화나 탐식(貪食)성을 높이는 것이 있다.

### Oil adjuvant

Oil이 adjuvant로써 동물에 응용된 것은 1924년으로 소의 결핵에 대해서 면역을 부여하고자 행해졌다. 본격적인 oil adjuvant의 연구는 1934~1960년에 걸쳐 행해졌으며, Freund의 complete 및 incompleat adjuvant로써 결실을 맺었다. 그러나 이 adjuvant는 강한 점조성(粘稠性)을 지니고 있어 항원과의 혼합에 시간을 요하며 또한 혼합후의 분리도 빠르다는 단점을 지니고 있다. 더욱이 육아종(肉牙腫) 혹은 무균성화농의 원인이 된다는 것이 보고되고 있다. 그러나 이 adjuvant는 실험동물을 대상으로 오랫동안 사용되어 왔다.

최근에 이르러 oil adjuvant를 제조하는 원재료가 정제되고 또한 유제(emulsion; 균일하게 용해되지 않는 2가지 액체의 한쪽이 미립자가 되어 다른 쪽의 액체속에 분산하고 있는 상태)화 하는 기술도 진전되었다. 따라서 지금까지 보다는 용이하게 점조성이 낮으며 또한 동물에 대해서 반응이 적은 oil adjuvant를 제조하는 것이 가능하게 되었다. 그리하여 동물용 vaccine에 oil adjuvant를 이용하는 예가 증가하고 있다.

이웃 일본에서는 oil adjuvant를 vaccine에 응용하는 시도가 우선 인체용으로 행해졌다. 각종 oil이 검토되었으나 모두 국소의 발적(發赤), 경결(硬結) 및

무균성화농(無菌性化膿)의 발현이 있어 실용화되지 못하고 연구단계에서 중단되었다. 한편 동물용 특히 가축용 vaccine에 oil adjuvant를 응용하는 시도는 생체내에 장기간 체류하여 이것이 식육에 혼입(混入)할 염려가 있으므로 식품위생상 좋지 못하다고 하여 최근까지도 검토되지 못하였다. 그러나 지난 10수년 동안 미국이나 유럽에서 연구되어 응용, 보급된 결과 oil adjuvant가 식품위생상 문제가 없는 것으로 확인되었다. 우리나라에서는 1987년부터 가금용 vaccine에 적용되었다.

#### A. Adjuvant의 조성 :

Oil adjuvant는 oil 및 oil을 emulsion화 하는 계면활성제(界面活性劑)로 이루어진다. Oil의 종류로서는 광물, 동물 및 식물유가 사용된다. 광물 oil로써는 Drakeol 6VR, Marcol 52, Marcol 82, Sontex 55, Vestan A50B, Whitrex 307, Crystol 52, Bayol F 등, 동물 oil로써는 상어간유(shark oil) 등, 식물 oil로써는 캐기름, 낙화생유, terpene oil, squalene, squalane 등이 각각 이용된다. 또한 oil을 emulsion화 하기 위해서 Arlancel A, Montanide 80, Montanide 103, Montanide 888, Sorbitan oreates, Mannitol Monoocat, Ethoxyl 유도체, Propylene oxide copolymer, Polysolvate 20, Polysolvate 80, Polysolvate 85, Pluronic L121, Span 20, Span 80, Saponin, Quil A 등의 계면활성제가 이용된다. Yamata 등은 닭용으로 4종 및 5종 혼합 oil adjuvant vaccine을 개발하고 있으며, oil로서는 경질의 광물유를, 계면활성제로

표 1. Oil의 유화상태에 의한 성상

유화의 상태	점조성	제조	안정성	Adjuvant효과	면역자극	대상동물
Water-in-oil (W/O)	높음 (낮은것도 가능)	용이함	안정	높음	김	닭
Oil-in-water (O/W)	낮음	용이함	안정 (유층이 용이하게 분리됨)	낮음	짧음	돼지, 소
Water-in-oil-in-water (W/O/W)	낮음	곤란함	불안정	높음	김	돼지, 소

서는 Polysolvate 80 및 Sorbitan monooreate를 조합하여 작성하고 있다.

**B. Oil adjuvant를 첨가한 Vaccine의 성상 :**

Oil adjuvant에 항원을 가지고 교반(攪拌)하면 oil adjuvant vaccine(또는 단순히 oil vaccine)이 제조된다. 이때 생기는 emulsion의 형태에 따라 3가지 종류로 분류될 수 있다. 항원용액이 oil 입자에 둘러싸여 있는 상태를 water-in-oil(W/O), oil 입자가 항원 용액으로 둘러싸여 있는 상태를 oil-in-water(W/O), 또한 W/O의 것이 연속하여 복식(複式)의 형태를 이루는 것을 water-in-oil-in-water(W/O/W)이라고 한다. 이들 형태를 그림 1에 모식도로 나타내었다. Emulsion의 형태는 oil의 종류, 이들의 배합비율 또

한 항원과 혼합할 때의 갖가지 조건 등의 조합에 의해서 결정된다. 이들 emulsion의 형태에 의한 몇가지 성상을 표 1 및 2에 표시하였다.

Adjuvant의 작용기전은 상세히 알려져 있지 않으나 aluminum gel과 마찬가지로 기전을 갖는 것으로 생각된다. 항원이 체내에 장기간 체류하여 접종국소를 자극하고 각종 세포를 모이게 한다. 이때 면역담당세포가 항원에 접촉하여 자극을 받는다. 또한 국소에 염증을 일으키며 면역담당세포를 비항원적으로 자극하여 활성화가 일어나도록 한다. 한편에서는 항원구조를 변화시켜 대식세포(macrophage; Mφ) 등의 탐식(貪食)세포가 포식하기 쉽게 한다. 또한 항원특이적으로 lymph구의 분열과 분화(分化)가 유도되게 한다.

현재 우리나라에서는 oil adjuvant를 응용하여 다음과 같은 vaccine들이 개발되었다. 즉, 닭에서는 전염성기관지염, BNE(IB, ND, EDS76 유성혼합백신), RENG(reovirus, EDS76, ND, IB 유성혼합백신), 돼지에서는 Aujeszky병(AD), TGE/PED 혼합백신 등에 응용되고 있다.

**C. Oil adjuvant의 장점과 단점 :**

Oil adjuvant에는 장점과 단점이 있다. 우선 장점을 들어보면 oil adjuvant는 분자량이 작은 유전자조각 혹은 화학적 합성물 등 항원성이 약한 것에 대해

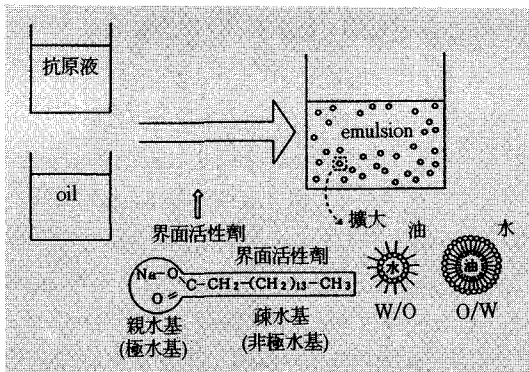


그림 1. Oil의 emulsion 모식도.

표 2. Oil vaccine의 특성

항 목	Vaccine의 종류				
	A	B	C	D	E
외 관	유백색	유백색	유백색	유백색	유백색
입자의 크기	0.1~0.5*	1.0	0.5~0.6	1.2~1.3	1.5~2.0
점 도**	19.15~21.13	28.32	21.03	18.91	31.44
pH	6.91~6.98	6.73	6.72	6.48	6.69
유화상태	W/O	W/O	W/O	W/O	W/O
안정화**					
5,000 g	정상	정상	약간 침전	약간 침전	약간 침전
10,000 g	약간 침전	약간 침전	침전	침전	침전

\* 입자의 직경(μ), \*\* 30℃에서의 점도(cPS), \*\*\* 4℃에서 10분간 원심침전.

서는 강한 adjuvant 효과를 나타낸다. 또한 oil adjuvant는 점조성이 있어 접종국소로 부터의 흡수가 늦으며 장기간 체류하여 항원자극을 지속시킨다. 그 때문에 면역수준을 높게 상승시키고 또한 그 수준을 장기간 지속시킨다(예 : 그림 2). Oil adjuvant를 사용한 vaccine에서는 면역을 높이 상승시키기 위해서 접종회수를 줄일 수 있다. 그리하여 동물에 대한 stress를 감소시킴으로써 증체율 및 산란율의 저하 등의 경제적 손실을 적게 하는 것이 가능하다. 또한 닭에서는 무창계사 혹은 고상(高床)식의 계사내에서 사람의 출입이나 vaccine의 접종도 자유로이 할 수 없으므로 장기간 효과가 기대되는 vaccine이 필요하게 된다. 이러한 목적으로 oil vaccine을 사용할 수 있다. 이 vaccine은 생 혹은 불활화 vaccine 접종 후 응용하여도 booster 효과가 기대된다. 더구나 모축에 접종한 경우 높은 면역수준에 도달하므로 이행항체가 높은 새끼를 얻을 수 있게 된다.

Oil adjuvant의 문제점으로는 oil adjuvant를 emulsion화 하는 것이 어려우며 특정의 장치를 필요로 한다. 또한 대상으로 하는 동물종에 따라 부작용 출현이 있으며 oil adjuvant의 종류 혹은 emulsion의 형태로 적절히 선택해야 한다. Oil adjuvant에서는 접종국소를 자극하고 또한 항원에 대한 반응도 있어 부작용이 수반될 수 있다. 특히 정제가 충분히 행해지지 않은 항원과 공용할 때는 그 반응이 증폭된다. 접종국소에 장기간 체류하기 때문에 자극도 장기화하며, 때로 염증 혹은 육아종(肉芽腫) 발현의 원인이 될 가능성이 있다. Oil adjuvant가 접종기구 혹은 접종부위로 부터 새어나올 경우에는 처치하기 어렵다.

Oil vaccine은 장기간 생체내에 체류하기 때문에 동물을 식육으로써 출하할 시기를 미리 책정하지 않으면 안되며, 긴급히 처분하거나 출하에 대응하기가 어렵다. 또한 현재로서는 oil adjuvant의 원료가 높으며 그 공정(工程)도 복잡하기 때문에 vaccine 가격이 높아지는 문제도 있다. 그러나 이점은 생각하기에 따라 수회 접종하는 경우의 vaccine 가격과 접종시의 인건비, 동물에게 주는 stress와 그 생산성 저하를 고려하면 더 경제적이라고 생각된다.

동물 및 식물 oil의 adjuvant는 체내에서 소비되거나 광물 oil은 체내에서 확산되거나 체외로는 배설되지 않는다고 한다. 이 점에 대해서는 oil adjuvant의 구성성분은 모두 식품첨가물로써 인정되고 있으며 양적으로도 식품위생상 문제가 없는 것으로 생각된다.

보통 oil adjuvant vaccine은 생 혹은 불활화 vaccine 접종후 응용되는 일이 많으나 이미 부여된 면역이 고르지 못할 때 booster 효과에 의해서 개체간의 항체수준의 들쭉날쭉을 증폭시킬 가능성이 있다. Oil adjuvant vaccine을 사용한 기구나 기재의 세척은 번거롭다.

## 결 언

Oil adjuvant는 관련된 기술의 발달에 따라 부작용이 적은 것을 대량으로 쉽게 제조할 수 있게 되었다. 우리나라에서도 여러가지 vaccine에 응용되고 있으며 면역수준 및 지속성이 기존의 gel vaccine에 비해 훨씬 뛰어난다고 생각된다.