

특집/백신과 예방접종 ③

혼합 백신의 개발과 응용

김두희·정병탁

서론

동물용 백신이 개발되어 실용화되는 과정을 살펴보면 말, 소, 돼지, 닭 등과 같이 산업용으로 사양되는 가축이나 개, 고양이와 같이 애완동물(반려동물)에 광범위하게 전염성질병이 다두수(多頭數)에 발생하여 경제적으로 손실을 주고 있으며 기술과 경제적으로도 치료가 곤란한 경우에 있어서는 백신에 관한 기술개발이 시급히 요망된다.

가축에 관여하는 병원체는 세균, 바이러스, 원충, 기생충 등 많으나 현재 동물용 백신으로 응용되는 것은 주로 세균과 바이러스라고 할 수 있다. 그 중에서도 유효한 치료약이 거의 없는 바이러스병에 대한 백신이 가장 많이 개발되고 있다. 한편 제 2차 세계대전 후 세균에 대해서는 유효한 설파제나 항생물질이 속속 개발되었기 때문에 바이러스에 비해서 세균백신의 개발이 지체되었다는 것은 부정할 수 없는 사실이다.

그러나 항생물질에 의한 내성균(耐性菌) 출현문제는 사람의 식용으로 이용되는 가축에 이와같은 약제가 사용됨으로써 유육란(乳肉卵)을 통하여 인체에도 내성균이 생길 염려가 있다는 것이 명확하게 되어, 식용으로 제공하기 전에 일정기간은 항생물질

등 약제의 투여를 피하지 않으면 안된다. 그러므로 가축의 경제적 손실이 큰 세균으로 인한 만성적 전염병에 대한 백신 응용의 필요성이 더욱 요망되고 있다.

본고에서는 세균과 바이러스에 대한 동물용 혼합백신(combined vaccine)의 좋은 점과 나쁜 점 즉, 장·단점에 대해서 설명하고자 한다.

혼합백신의 개발

가축에 발생된 전염병의 병원체가 분리, 동정되어 백신개발이 요망될 경우, 개발연구담당자가 제일 먼저 착수할 것은 병원미생물이 잘 증식하는 배지(培地)계통을 찾아내는 일이다. 세균의 경우는 인공배지가 가하는 각종 첨가물을 고려하여야 하고, 바이러스의 경우는 발육계란이나, 가장 증식이 잘 되는 배양세포를 찾아야 하는 것이다.

병원미생물의 증식성이 높아져 $10^8/ml$ 이상이 된다면 우선 목적달성이 되었다고 볼 수 있다. 긴급을 요할 경우에는 먼저 불활화백신의 개발에 착수하는 것이 좋다. 병원미생물용 배양액에 formalin이나 석탄산(石炭酸) 등의 약제를 첨가하거나, 가열, 자외선조사(紫外線照射) 등을 시행하여 감염방어항원(면역원성)의 활성이 손실되지 않도록 하면서 증식능(增殖能)을 사멸시킨다. 이 불활화된 병원미생물을 정제, 농축하여 항원으로 하고 이것에 수산화 알

* 파천연구소

미늄 겔(aluminum hydroxide gel) 등의 면역증강제(adjuvant)를 첨가한다. 그 다음에 감염방어항원능의 효력과 안전성 등에 관한 제반시험을 반복적으로 실시한다.

이와같은 실험실내시험에 최종적으로 합격한 후 다시 일정규모의 야외임상시험을 실시하고 효력과 안전성을 확인함으로써 백신의 완성품이 나오게 된다. 백신을 제조, 판매하려면 국가의 허가가 필요하며, 기초시험에서부터 검정방법에 이르기까지 유효성, 안정성, 안전성 및 임상시험(야외시험)까지의 종합시험성적을 자료로 첨부하며, 농림수산부에 제조허가신청서를 제출한다. 농림수산부에서는 제조허가신청서가 접수되면 농촌진흥청 수의과학연구소장의 기술검토 의견서를 받아 면밀히 검토한 후 허가가 되면 백신의 제조가 가능하게 되는 것이다.

그러므로 어떤 불명(不明)의 전염병이 발생되어도 실제로는 유효한 백신이 공급될 때까지는 장기간이 소요되게 마련이다. 백신의 개발은 바이러스인 경우가 많으며, 일반적으로 이종(異種)생물의 배양세포를 이용하며 30°C 전후의 저온에서 연속계대(連續繼代)로 수십대에서 수백대에 걸쳐 계대하여 병원성의 감약도(減弱度)와 면역의 강도를 동물접시험으로써 조사한다. 또한 약독(弱毒)백신주로서의 marker(標識)가 확인되고 안전성과 면역원성 등 종합적 판정에 의해서 생백신의 약독원종주(弱毒原種株)가 결정되는 것이다.

위에 불활화 백신(inactivated vaccine)과 생백신(live vaccine)의 개발단계를 단순화하여 개설(概說)하였으나 단적으로 불활화하는 과정만으로써 양질의 불활화백신이 개발되는 것은 아니며 또한 다만 배양세포에 계대하는 것만으로 우수한 생백신의 약독주가 얻어진다고는 말할 수 없다. 그것에는 연구담당자의 다각적인 창의력과 노력이 경주되어야만 개발에 성공할 수 있는 것이다.

예컨대, 세포에 있어서는 균체와 분비물질 중에 숙주동물에 대해서 독성을 발휘하는 것이 많고, 세균을 불활화한 것만으로는 독성이 강하기 때문에 백신으로써 응용할 수 없는 경우가 많다.

이러한 세균종에 대해서는 그 균주를 가용화한다든가 균의 배양상청액(培養上清液)중에서 면역에 유효한 감염방어항원만을 정제, 추출하는 콘포넌트(component)백신의 개발이 주류가 될 것으로 전망된다. 또한 최근 급속히 발전된 유전공학기법이 동물용 백신에도 적용되어, 돼지 오제스키병 바이러스에서 병원성 유전자를 제거한 유전자 결손주(遺傳子缺損株)에 의한 약독주 백신이 이미 실용화단계에 이르고 있는 것이다. 또한 어떤 병원미생물의 감염방어항원단백을 합성하는 유전자를 단리(單離)하여 이것을 다른 미생물의 유전자에 넣어서, 유전자재조합 미생물을 작성하고 이것을 대량으로 배양하여, 목적으로 하는 항원물질을 정제, 추출하는 유전공학기법에 의한 백신개발도 활발히 진전되고 있다.

혼합백신의 개발은 이미 개발된 단미(單味)백신이나, 개발도중에 있는 단미백신을 혼합하는 것이다. 이것도 단지 혼합하는 것만으로 되는 것은 아니다. 가령 용량 2ml의 단미백신을 3종의 혼합백신으로 개발할 경우, 단순한 계산으로는 6ml 용량의 백신이 되나 그 응용이 적합한 것인가가 문제가 되는 것이다. 백신은 병원미생물이라고 하는 생물 또는 생물생성물이 주체가 되는 생물학적제제(生物學的製劑)이므로 이것을 동물에 주사 또는 다른 방법으로 투여하였을 경우 무반응(無反應)하지 않고, 무엇인가 생체반응을 일으킨다. 이러한 반응중에는 숙주동물에 대해서 바람직하지 못한 부작용도 있고, 혼합함으로써 이러한 반응이 증강되는 경우도 있다. 이와같이 나쁜 반응을 일으키지 않도록 하기 위해서 혼합불활화백신에서는 각각 항원의 정제농축도(精製濃縮度)를 높여야 한다.

또한 혼합생백신에서는 바이러스 상호간섭(相互干涉)에 의해서 상대방의 증식이 억제될 수 있다. 기존의 혼합생백신에서는 뉴캐슬병(ND)과 닭전염성기관지염(IB)의 간섭이 유명하다. 수많은 실험을 거쳐 닭에 면역을 획득시키는 가장 적합한 두 바이러스의 함유량을 결정함으로써 뉴캐슬병·닭 전염성기관지염 혼합생백신이 개발되고 있다. 또한 기존의 혼합생백신에는 돼지 일본뇌염·돼지 파보·개타바

이러스(getah virus)감염증에 대한 혼합생백신이나 소 전염성비기관염·소 바이러스성 설사증-점막병·소 인플루엔자·소 RS바이러스감염증·소 아데노바이러스감염증의 혼합생백신에서도 약독바이러스 상호간섭의 유무는 신중하게 검토되어야 한다. 따라서 각각의 바이러스 함량비율이 실험적으로 결정되고서 혼합생백신이 개발되고 있는 것이다.

닭에서는 뉴캐슬병·닭 전염성기관지염·감보로(Gumboro)병 바이러스와 전염성 코라이자(coryza) 또는 마이코플라즈마(mycoplasma)의 세균을 혼합한 바이러스와 세균의 혼합불활화백신의 사용이 일반

화되어 가고 있다.

견용(犬用) 백신에서는 디스토펜(distemper)·개 아데노바이러스(adenovirus)감염증·개 파라인플루엔자(parainfluenza)·개 파보바이러스(parvovirus)감염증의 혼합생동결건조(混合生凍結乾燥)제품으로 2종 또는 3종의 렙토스피라(leptospira) 액상불활화백신으로 용해하여 사용하는 제품형형이 개발되어 있다.

또한 돼지에서는 돼지콜레라생백신과 돈단독생백신 즉, 바이러스와 세균을 혼합한 생백신이 개발되었다. 이 혼합백신에 있어서는 돼지콜레라 바이러스

표 1. 혼합백신의 종류

용도	백신명	제형(종)	용법·용량
소용	○소전염성비기관염·바이러스성 설사-점막병·파라인플루엔자 3혼합 불활화백신	액상(3종)	5ml, 2회, 근육 또는 피하
돼지용	○전염성위장염·로타바이러스 생독혼합 건조백신	건조(2종)	2ml, 2회, 경구투여; 2ml, 1회, 근육내
	○돈콜레라·돈단독혼합 생건조백신	건조(2종)	1ml, 2회, 피하
	○위축성비염·파스튜렐라혼합 불활화백신	액상(2종)	2ml, 2회, 근육내
	○섬유소성홍막페렴(S ₂ , S ₃ 형)·위축성비염·파스튜렐라페렴(3A, 4D형) 혼합 불활화백신	액상(3종)	2ml, 2회, 근육내
	○돼지대장균·돈단독·파스튜렐라페렴·위축성비염·혼합 불활화백신	액상(4종)	2ml, 2회, 근육내
닭용	○뉴캐슬BI·전염성기관지염 생독혼합건조백신	액상(2종)	음수, 분무, 점안, 점비
	○뉴캐슬Losota·전염성기관지염 생독혼합 건조백신	액상(2종)	음수, 점안, 점비
	○닭너취수염·계두생독혼합백신	액상(2종)	천자
	○코라이자(A형)·뉴캐슬혼합 불활화백신	액상(2종)	0.5ml~1ml 근육내
	○코라이자(A형)·뉴캐슬·산란저하증 혼합불활화백신	액상(3종)	0.5ml 흉부근육 또는 경부피하
	○레오바이러스증·산란저하증·뉴캐슬·감보로 혼합불활화 유성백신	액상(4종)	0.5ml 흉부근육 또는 경부피하
	○전염성기관지염·뉴캐슬·산란저하증 혼합불활화 유성백신	액상(3종)	0.5ml 흉부근육 또는 경부피하
○코라이자·뉴캐슬·전염성기관지염 혼합불활화백신	액상(3종)	0.5ml 흉부근육 또는 경부피하	
개 및 모피 동물용	○개디스토펜과·전염성간염 생독혼합건조백신	건조(2종)	1ml, 2회, 피하(소)
	○개디스토펜과·전염성간염·파보바이러스·파라인플루엔자·렙토스피라 혼합백신	건조, 액상(5종)	1ml, 2회, 피하(개)

의 세포배양에 사용되는 항생물질이 돈단독균에 미치는 영향과 돈단독균의 배양증장에 사용되는 Tween 80이 약제가 돼지콜레라 바이러스에 부여하는 영향 등 여러가지 문제점을 해결해가면서 개발되었으며, 우리나라에서도 개발중에 있다.

혼합백신의 장·단점

동물이 야외에서 성장해가는 과정에 있어서 병원 미생물과 만남을 빼놓을 수가 없으며 일생동안 여러 종류의 전염병에 조우(曹遇)하게 된다. 더욱이 생후의 일, 월, 연령 등이 틀리는 동물을 군으로 한 동일지역에 수천, 수만, 수십만 두수가 사육된다면 반드시 전염병이 발생된다고 보아야 한다. 그러므로 가축의 성장에 따라 만나게 되는 전염병에 대응하는 백신의 접종프로그램이 검토되어 있다. 이것은 가축의 종류, 지역 또는 농장에 따라 다르므로 많은 연구가 필요하다. 동물용 생물학적제제에 대해서는 각 제조회사마다 백신접종프로그램을 제시해 놓고 있다. 이 모든 것을 단미백신만으로 대응하려면 인건비와 소요시간때문에 상당한 경비가 소요된다. 그러므로 1회의 투여로 생력적(省力的)이며 여러 종류의 감염병에 대한 면역이 이룩될 수 있는 혼합백신의 사용이 대단히 유리하게 된다. 그리고 백신이 접종되는 가축쪽으로 보아도 스트레스가 경감되므로 좋은 영향을 줄 수 있다.

예컨대 산란계(産卵鷄)인 경우 일반화되고 있는 다단식(多段式) 케이지의 닭에 대해서는 현실적으로 예방접종(주사)이 불가능하다. 이와같은 산란계에 대해서는 면역획득력이 약한 약령기(若令期)에 뉴캐슬병이나, 닭 전염성기관지염에 대한 혼합생백신의 투여로 기초면역을 부여하고, 성계사(成鷄舍)의 다단식 케이지로 옮기기 직전에 뉴캐슬병·닭 전염성기관지염·닭 전염성코라이자·닭의 마이코플라즈마 혼합불활화백신을 1회 주사하는 것으로 최종의 백신투여로 하는 방법 등이 성행하고 있다.

현재 우리나라에서 제조되어 사용되고 있는 동물용 혼합백신은 표 1에서와 같이 소용이 1개 품목,

돼지용이 5개 품목, 닭용이 8개 품목 그리고 개 및 모피동물용이 2개 품목에 이른다. 이들 중에는 돼지의 섬유소성홍막폐염(*Haemophilus*)감염증, 개 렘토스 피라 백신과 같이 동일 면역체중 혈청형이 다른 주(株)로 구성된 혼합백신도 있다. 소, 돼지, 닭 등 산업동물에 대해서는 호흡기병이나 설사병, 유산(流死産) 등 동일병증을 일으키는 병원체로 구성된 혼합백신을 사용하는 경향이 있으며 동일증상의 감염병을 한가지 혼합백신으로 한번의 접종에 의해서 면역시키려는 생각은 매우 합리적이라 할 수 있다.

한편 개용의 혼합백신은 질병의 성상보다는 성장과정에서 어린 나이일 때 일정기간내에 감염이 예상되는 병원체를 가능한한 서로 합친 혼합백신도 개발되고 있어 이것도 합리적인 것으로 보인다.

혼합백신은 개발경비가 많이 드는 경향이 있으나 포장재료 등등은 단미백신의 합계보다 삭감되므로, 전체적으로 보아서는 경비가 절감된다. 또 한가지의 체제로서 완성시키려면 상세한 실험이 반복된 후 체제설계가 이루어지므로 간섭(干涉)이나 금기(禁忌) 등의 염려가 필요없으며, 예방접종프로그램을 짜기 쉬워지며 안심하고 사용할 수 있는 장점이 있다. 반대로 혼합백신의 단점은 어느 농장의 가축군에 있어서는 유행이 예상되지 않는 불필요한 항원이 같이 들어 있는 경우가 있다. 이와같은 경우에는 그만큼 값이 비싸지는 백신이 된다. 이것은 군으로 관리하는 산업동물 뿐만아니라 개체관리를 하는 개나 고양이에게 있어서도 마찬가지라고 할 수 있다. 또한 전염병의 종류에 따라서는 모체로부터 이행되는 항체의 수준이 다른 경우가 많으므로 반드시 여러 종류의 항원이 들어 있는 혼합백신의 접종이 모든 병원체에 대해서 적기(適期)가 된다고는 생각하기 어려우며 도리어 어떤 종류의 병원체에서는 획득면역력이 약해질 가능성이 있다. 혼합백신은 신중하게 검토되어 개발되었다고는 하지만 생물학적제제의 특성으로서는 여러 종류의 항원이 혼합되어 있으므로 그것에 의한 부작용이나 스트레스, 간섭이 있을 것으로 염려되는 것이다.

이상 동물용 혼합백신의 장점과 단점에 대하여 기

술하였으나 모든 제품에는 장점과 단점이 있게 마련이며 동물용 혼합백신도 예외일 수는 없다. 그러한 관점에서 볼 때 동물용 백신으로 혼합백신의 개발이 왜 요망되고 있는가를 살피면 그 배경에는 축산경영

규모의 확대와 축산경영에 있어서의 인력난, 인간이 갖고 있는 합리성의 추구 등이 도사리고 있다고 보겠다.

직장검사법에 의한 BVD 바이러스의 전파

Transmission of Bovine Viral Diarrhea Virus by Rectal Examination; *The Vet. REC. J. of the British Cattle VET. Association Oct. 22, 19943*

이 연구는 미경산우에서 직장검사법에 의한 BVD(Bovine Viral Diarrhea) 바이러스의 전파를 조사한 것이다. 영구 감염된 개체와 같은 장갑을 사용한 감수성 있는 개체에 BVD 바이러스가 전파되었다. 직장검사를 실시한 여덟마리중 다섯마리로부터 바이러스가 분리되었으며 여덟마리 모두 13일 이내에 BVD 바이러스에 대한 중화항체를 생성하였다. 그러나 이렇게 급성으로 감염된 개체와 접촉되어 있었던 두마리의 대조 미경산우로의 바이러스전파는 일어나지 않았다.

실험동물로는 Norwegian 품종의 9개월에서 18개월령 미경산우 10마리를 사용하였으며 여러해동안 비어있던 축사에서 사육하였다. 미경산우들은 개체간의 구획없이 한줄로 묶였고, 실험이 시작되기 2주일 부터 분리사육되었으며 10마리 모두 BVD 바이러스 및 항체검사에서 음성으로 판정되었다.

BVD 바이러스에 영구적으로 감염된 미경산우는 축사의 외부에 사육되었다. 이 영구 감염된 개체를 직장검사한 후 동일한 장갑을 사용하여 1, 2, 3번 세마리의 미경산우를 직장검사하였다. 영구 감염된 개체를 검사한 장갑에서 혈흔은 보이지 않았다. 새로운 장갑을 사용하여 다시 영구 감염된 개체를 직장 검사하고 5, 6, 7번의 미경산우를 검사하였고 같은 방법으로 9, 10번 개체를 검사하였으며 4, 8번 미경산우는 검사하지 않았다. 직장검사는 자궁과 난소를 촉진하였다.

직장검사한 8마리의 개체에서 9일째까지 BVD 바이러스 중화항체가 나타나지 않았다(적정가 <4). 8마리 모두 13일째에 항체 적정가가 8~128까지 상승하였다. 같은 개체에서 27일째까지 항체 적정가가 64~512로 상승하였다. 직장검사를 하지 않은 두마리에서는 중화항체가 나타나지 않았다.

5일째에 10번 미경산우의 혈청에서 비세포병원성 BVD 바이러스가 분리되었다. 5마리의 개체의 백혈구에서 BVD 바이러스가 발견되었다(7일째에 7, 9번. 9일째에 2, 10번. 11일째에 1, 9번). 직장검사를 하지 않은 두마리에서는 중화항체가 나타나지 않았다.

직장검사를 받은 모든 개체는 3~11일째에 1일 내지 5일 동안 직장의 온도가 최고 39.4°C~40.7°C까지 상승하였다. 직장검사를 하지 않은 두마리에서는 38.9°C를 넘지 않았다.

직장검사한 8마리의 개체에서 혈청변화가 일어났으며 이는 영구 감염된 개체로부터 장갑을 통하여 BVD 바이러스의 전파가 가능하다는 것을 보여주는 것이다. 급성으로 감염된 개체와 접촉되어 있었던 직장검사를 하지 않은 두마리의 대조 미경산우에는 혈청변화가 일어나지 않았다(초역; 서울大 大醫院 獸醫內科學 專攻 曹太鉉).