임상강좌

산업동물진료에 있어서 인터페론(IFN)의 임상적 응용

한 홍 율* · 김 우 호**

안전성이 높고 고품질의 유육생산을 위한 산업동물의 치료방향은 가능한 비항생료법제의 개발과 효과적인 투여에 의한 질병예방과 생산성 향상 측면에 초점이 주어지고 있다. 그중에서도 인터페론의 임상적 가치에 관하여 임상수의사들은 많은 관심을 가지게 되었다.

Interferon(IFN)은 항virus성, 면역조절 및 세포발육저지 활성을 지니는 cytokine의 한 불균일한 일족(一族)이다. 3 class의 IFN이 밝혀지고 있다. 즉 α, β, γ가 그것들이다. IFN-α는 주로 백혈구에 의해서 산생되며, 면역조절 및 항virus 활성으로 초래되는 단계의 초기에 작용하는 주 매개체(mediator)이다[1]. IFN-β는 섬유아세포(fibroblast)에 의해서 산생되며 많은 구조적 및 기능적 특성이 IFN-α에 유사하다. IFN-γ는 활성화된 T lymplh구에 의해서 합성되며 면역 및 염증반응의 강력한 자극제이다. 고전적 IFN에 더하여 trophoblast(태반융모상피세포) protein-1도 IFN족에 속하는 것으로 보이며, 그것은 소의 IFN-α와 가장 유사하다. Trophoblast protein-1은 태아착상 전의 주요 분비산물이며, 소 및 양에서의 임신의 인지(認知)에 유용하다[2].

사람에서 IFN-α는 만성 virus 감염병, 종양 및 면역의존성 장애를 처치하는데 사용되고 있다[1,3]. 수의학분야에서의 IFN의 임상적 연구는 IFN-α의 치료적 사용 그리고 어떤 예에서는 IFN-β 및 IFN-γ의 virus 및 세균성 감염의 예방과 처치에 집중적으로 사용되고 있다.

생물학적 활성

항virus 활성 :

IFN-α는 virus 복제를 저지하는 광범위한 기전으로 넓은 항virus 활성을 지닌다. 내재성 IFN 산생은 virus 감염에 의해서 야기되며[4], 초기의 비특이적 virus 방어기전을 발휘한다. IFN 단백은 직접적으로 virus 입자와 상호작용하는 것이 아니고, 오히려 virus 단백합성을 저지하고 virus RNA를 분해하는 20개 이상의 효소계의 산생을 자극함으로써 표적숙주세포에서 항virus 상태를 유발하는 것이다[1,5]. IFN에 의해서 산생되는 MxA protein, 2',5'-oligoadenylate synthetase, protein kinase 및 nitric oxide system이 가장 잘 특성화된 항virus 효소계이다[3,6]. MxA protein은 IFN에 의해서 특이적이며 양(量)의존적으로 산생되며 IFN-α 활성에 대한 marker로서 작용한다[7]. Max protein는 강력한 항virus 활성을 지니며, MxA protein의 백혈구 발현은 직접적으로 단핵구내에서의 virus 복제를 감소시키는 것과 관련되고 있다. 2', 5'-oligoadenylate synthetase system은 virus의 겹가닥 mRNA 및 rRNA를 파괴하는 endoribonuclease 활성을 야기한다[8]. Protein kinase는 eIF-2α peptide chain inhibition factor의 불활화에 의해서 virus 및 세포성 단백합성을 저지하며, nitric oxide synthase는 macrophage(Mϕ) 세포상해성을 증진시킨다[6,7].

IFN-α에 의해서 숙주세포에 야기되는 항virus 상태는 IFN-α의 부재하에서도 *in vitro*에서 신선한(아무 처리도 하지않은) 세포에 전달될 수 있다[5]. 이 과정은 직접 세포-대-세포(cell-to-cell)의 접촉을 요구하며 가용성 매개체(mediator)를 포함하지 않는다. IFN야기 항virus 면역의 *in vitro* 세포-대-세포 전이(轉移)에 더하

※ 서울대학교 수의과대학
※※파천연구소

여 Stanton 등[9]은 IFN-α에 노출된 lymph구에 의해서 항virus 상태의 *in vivo* 전이를 시현하였다. 생체외의 낮은 량의 IFN-α에 노출된 lymph구의 복강내 주사는 이병률을 감소시켰으며, Semliki Forest virus challenge에 뒤이은 치사율에 대해서도 mouse를 방어하였다. 신선한 세포에 대한 항virus 상태의 세포-대-세포 전이는 강력한 항virus 활성을 이루는데 낮거나 검출되지 못할 정도의 IFN-α 농도를 허용하였으며, 이것은 다분히 내재성 IFN-α 활성의 증폭 및 확산에 대한 중요 기전을 나타내는 것일 것이다[1,5].

면역조절(immunomodulation) :

IFN-α투여에 대한 반응에서 관찰된 면역기능의 변화는 매우 다양하다. 유사한 연구는 연구된 종(種), IFN의 dose, timing, type 그리고 연구된 특이적 면역기능에 의거해서 분기(分岐)적인 결론에 도달하였다. 대부분의 정황하에서 IFN-α는 항체의존성, 세포매개(Mø, 호중구, killer세포) 세포 상해성 및 natural killer(NK) 활성을 촉진한다[8]. IFN-α에 대한 lymph구의 응답은 항원challenge와 상관하여 투여의 timing에 따라 변화될 수 있다. 대부분의 예에서 NK 및 lymphokine으로 활성화된 killer세포 활성을 증대시킨 IFN-α는 억제 T세포(Ts) 활성을 촉진하고 immunoglobulin(Ig; 항체) 산생을 억제한다[1,10]. IFN-α는 항원challenge에 반응함에 있어 IFN-γ를 산생하게끔 말초 T lymph구를 자극하고 T helper-1 세포(Th-1)반응을 활성화한다. IFN-γ 및 Th-1응답은 NK세포의 세포상해성 및 Mø 활성화를 증진시킨다. IFN-α는 B세포의 증식, 분화 및 Ig 산생을 억제하고 지연형 과민증반응을 저지한다[10]. 사전에 Ig 산생을 이루게끔 된 lymph구는 IFN-α에 의해서 저지되지 않는다. IFN-α 투여는 가용성 cytokine을 방출하는 Mø를 변화시킴으로써 면역 및 염증반응을 수식한다[11]. 각종 기관계통으로 부터의 Mø는 cytokine 산생의 관점으로 보아 IFN-α에 대해서 상이하게 반응한다[11]. 예컨대, IFN-α 처리의 사람 Kupffer 세포는 interleukin-1(IL-1), tumor necrosis factor(TNF) 및 prostaglandin E_2의 산생을 감소시키나[11], 반대로 IFN-α처리 사람 단핵구는 IL-1 및 IFN의 산생을 증가시킨다[12].

Lymph 세망세포, 염증매매물 및 cytokine간의 복잡한 상호작용 때문에 IFN-α 투여에 대한 *in vivo* 면역응답은 예언하기 어렵다. 그러므로 *in vivo* 면역응답을 예상하기 위한 *in vitro* data의 해석은 믿기 어렵다. *in vitro* 규명이 제1차 기전을 해명하기 위해서 요구되지만 *in vivo* 규명이 일정한 종, IFN의 source, dose 및 subtype에 대해서 IFN-α에 의해서 유발되는 면역응답을 결정할 필요가 있다.

항증식성 활성(antiproliferative activity) :

IFN은 정상 및 종양세포의 세포분열율을 감소시키며 신속히 분열하는 세포에서는 가장 큰 활성을 갖는다[13]. IFN은 cell cycle의 모든 phase를 확장시킴으로써 전반적이 세포의 세대시간(cell generation time)을 지연시킨다. IFN유기 항증식성 효과에 더하여 IFN은 Mø, NK 세포 및 내재성 IFN간의 상호작용을 강화함으로써 숙주의 항종양성 방어기전을 증진시킨다[1]. IFN-γ는 IFN-α 혹은 -β에 대한 우수한 항증식성 효과를 나타내었으며, 직접적인 세포융해를 야기할 수 있는 유일한 IFN이다. IFN은 간접적으로 세포증식을 저지하며, 항증식성 상태는 IFN 노출세포와의 직접적인 세포-대-세포접촉에 의해서 신선한 세포에게 전이될 수 있다[1]. IFN유기 항증식성 작용의 신선세포로의 전이는 IFN의 확산이 빈약한 종양조직에 접근하는 IFN의 활성을 허용하는 중요한 숙주방어기전일 것이다.

치료적 사용에 대한 고찰

IFN에 의해서 야기된 면역응답은 IFN에 대한 종의 민감성의 차이 그리고 subtype, dose 및 투여경로에 따라서 상이하다. 또 IFN에 대한 치료권장은 면역조절 혹은 항virus 활성과 같은 특이적 치료목적에 의거할 것이다. 그러므로 이들 인자는 IFN 투여에 대한 생물학적 반응을 예상할 때 반드시 고려되어야 하며 그리고 치료적권장은 *in vivo* 연구를 근거로 하여 결정되어야 한다.

이종 동물종에 있어서의 사람 IFN의 활성 :

원래 종특이적이라고 생각되었었으나 IFN은 현재 광범위한 종(種)교차활성을 갖는 것으로 알려지고 있다. 사람IFN(HuIFN)은 수많은 동물세포 line에서 항virus 활성을 갖는다. 대체로, 항virus 활성으로 보아 HuIFN-α에 대한 종의 감수성에 있어서의 감소되는

순서를 보면 소, 산양, 돼지, 고양이, 말 그리고 개 세포의 순이며, 개세포는 HuIFN에 대해서 매우 비감수성적이다[14]. 약간의 예에서 HuIFN은 사람의 세포 line에서 보다 가축의 세포에서 더욱 강력한 항virus 활성을 갖는다[15].

자연 IFN 대 재조합 IFN :

IFN-α은 자연방법[16]에 의하거나 혹은 재조합 DNA기법[17]을 사용하여 상품으로 생산된다. 자연산 HuIFN-α는 Sendai virus감염 사람 백혈구 또는 lymphoblast양 세포배양으로부터 유래된 순화된 단백산물로써 적은 비율(%)의 HuIFN-β가 들어있는 수많은(20종 또는 그 이상) IFN-α subtype를 함유하고 있다[18]. 재조합 HuIFN-α는 *E. coli*에서의 단일의 사람 IFN-α 유전자 clone의 복제에 의해서 산생될 수 있으며, IFN-α의 단일 subtype 혹은 2-alpha subtype의 잡종형을 함유한다. 자연적으로 산생된 HuIFN은 상이한 유전자로부터 유래된 IFN subtype의 일군이기 때문에 그들은 amino산 조성에서 상이할 뿐만아니라 또한 비교생물학적 활성에 있어서도 상이하다[16]. 재조합 DNA기법에 의해서 산생된 IFN-α의 단일 분자종(分子種)은 자연적인 비율로 다수의 IFN-α subspecies의 동등한 량이 하는 것과 같이 같은 생물학적반응을 야기하지 않는다[18,19]. 대체로 자연IFN의 생물학적 활성은 치료적 관점에서 보면 재조합 IFN-α(rIFN-α)에 대해서 *in vitro* 및 *in vivo*로 우수한 것으로, 자연 HuIFN-α로의 유사한 치료적 이익을 유발시키기 위해서는 더 많은 량의 rIFN-α이 필요하게 될 것이다[19]. 감소된 고유의 활성에 더하여, rIFN-α의 입체(配座)구조는 IFN-α에 대한 중화항체를 산생하게끔 숙주면역계를 유발하는데 있어 HuIFN-α 보다도 더욱 그러하다. rIFN-α에 대한 중화항체의 산생은 종양성 질환이 있는 사람에서 처치에 실패하고 있으며[20] 또한 송아지에서도 밝혀지고 있다[21].

IFN의 높은(高) 대 낮은(底) 량(量)의 활성 :

IFN-α의 높은 dose(체중 10^4~10^6 IU/kg)는 종양병증의 사람에서의 항증식성 활성을 성취하는데 사용되고 있다[3]. 수의학분야에서의 IFN-α의 항virus 활성을 규명하는 초기임상 및 실험에서도 유사한 IFN-α량이 사용되었으며[21,23], 고열, 식욕결핍 및 권태와 같은 역효과를 나타내었다. 어떤 연구자의 결과는 높은 dose의 IFN-α 섭생은 무효적[9,24]이며, 자기파괴형 숙주염증반응 혹은 면역억제를 야기할 수 있다는 것이다[1,8]. 더구나 높은 dose로의 처치는 사람이나 소에서 IFN-α에 대한 중화항체의 산생 및 IFN-α receptor의 조절저하[25] 때문에 사람에서 IFN 저항을 증진시킨다. 낮거나 검출불가능한 혈청 IFN-α 농도는 유효한 항virus 활성[1]을 야기할 수 있으며, 낮은 dose(0.1~4.0 IU/kg)의 IFN-α처치는 사람과 동물에서의 급성 및 만성 virus 감염병에 대한 치료적 이익을 시현하였다[25,26].

IFN의 투여경로 :

사람에서 높은 IFN dose의 비경구적 투여는 일반적으로 종양질환을 성공적으로 치료하는데 필요한 것으로 생각되고 있다[3]. 그러나 비경구적 투여는 IFN에 대해서 더 쉽사리 중화항체의 형성과 그리고 고열, 권태 및 식욕결핍과 같은 역효과를 초래하게 한다. 최근의 연구는 경구투여된 IFN-α이 역효과의 발생없이 사람이나 동물에서 급성 및 만성 virus 감염증과 관련된 임상증상을 효과적으로 감소하거나 또는 제거하였음을 나타내었다[25,26].

경구투여에 뒤따른 IFN-α의 생물학적 효능의 확산경로는 IFN-α의 소장흡수나 말초순환을 통하는 것이 아니며[29], IFN-α는 소화효소에 의해서 분해되므로 위내투여 후에는 혈액에서 검출되지 못한다[30]. 더구나 혈액에서의 IFN의 존재는 전신적 숙주저항기전의 활성화를 위한 선행조건이 아니다. 경구투여된 IFN-α는 구강인두 관련 lymph양 조직을 변화시킴으로써 전신적 생물학적 효능을 분여(分與)할 수 있다[29]. IFN-α에 노출된 lymph구는 IFN-α의 부재하에서도 신선한 lymph구에 증진된 생물학적 효능을 전이할 수 있다[5]. 구강에서의 IFN-α에 의한 항virus 활성을 보충하는 lymph구는 순환계에 들어가 신속히 원거리 부위에 있는 세포에게 항virus 능력을 부여한다는 것이 가설이다[5,20]. 이 과정은 IFN-α의 지속적인 존재를 요구하지 않으며, IFN-α에 대한 커다란 응용기전을 나타내는 것이다[5,29]. 이 기전은 호흡도, 위장관의 표면 및 눈과 같은 IFN-α의 투입이 빈약한 가동성 lymph구에 접근한 조직에 도달하게끔 IFN-α의 생물학적 영향을 허용한다[1].

Bocci[29]는 IFN과 같은 생물학적 응답 modifier는 순

환단백질이 아니라 고전적 약리학적 기전의 범위밖에서 작용하는 치료제라고 추정하고 있다. 예컨데 mouse에서 복강내(IP) 혹은 경구(PO)투여에 뒤이은 IFN-α의 생물학적 활성은 각각 약 100%와 1%이며, Semliki Forest virus challenge에 대한 경구투여 IFN-α의 치료적 효능은 IP투여 후에 성취된 효능에 월등하지 못하였다[24]. IFN 활성의 확산에 있어 구강인두 관련 lymph조직의 역할의 가일층의 지지에 있어 Diez 등[31]은 사람에서 정맥내(IV)투여에 뒤이어 입, 코 및 부비강에 방사선동위원소 표지 IFN-α의 일시적 축적을 증명하였다. 잠재적으로 경구투여는 생물학적 응답의 세포전달 및 증폭이 포함되는 구강인두 관련 lymph양 조직에서 기원되는 자연방어 system을 활성화시킨다[9,24].

대동물진료에 있어서의 임상적 응용

대동물진료에서의 IFN의 치료적이점은 IFN에 대한 virus의 감수성, 숙주의 면역상태 그리고 투여되는 IFN의 subtype, dose 및 투여경로에 따라 상이할 것이다. IFN-α의 비경구적(주사), 비강내 및 경구적 투여는 소의 병원체에 의해서 실험적 및 자연적으로 야기된 질병의 예방 및 처치에 있어 치료적 이익을 주었다. IFN은 병원체의 challenge에 앞서 투여되었을 때 더욱 효과적이었으며, 치료적이익이 현존하는 첨가물 또는 예방제로 고려되어야 한다. 비경구적 그리고 비강내로 투여된 IFN-α의 높은 dose는 때로 고열 및 권태(불안)와 관련되나 반대로 IFN-α의 낮은 dose로의 경구투여는 투여가 용이하며, 비용이 싸고 역효과의 관련되지 않았다. 낮은 dose의 IFN-α의 비경구적 및 비강내 투여의 안전성과 효능은 밝혀지지 못하고 있다.

Parainfluenza-3 virus, vaccinia virus 및 전염성 우비기관염 virus(IBRV)는 *in vivo*에서 IFN의 내재성 산생을 야기하며[32,33], 내재성 IFN 산생은 소의 호흡기 syncytium virus[34], bluetongue virus[4], parainfluenza-3 virus[35] 및 rhinovirus[33]의 challenge로 폭로된 송아지의 임상적 회복과 일치하였다. 또한 IBRV, rhinovirus 및 소virus성 설사virus(BVDV)는 *in vitro*에서 IFN-α의 항virus 작용에 감수성이 있었다[32]. 이들 data는 소에서의 virus 호흡기질병의 예방과 치료를 위해서 IFN-α의 치료적 이용의 임상 및 실험적 규명을 자극하였다.

소의 호흡기질병 :

높은 dose(10^6~10^7 IU/kg)에서의 재조합(r) 사람(Hu)- 혹은 소(Bo)-IFN-α는 vaccinia virus 혹은 IBRV의 challege에 의한 폭로후 송아지들의 이병율과 치사율을 감소[21,22,26]시켰으나 임상증상을 막지못했거나 또는 parainfluenza-3 virus의 challenge폭로후 송아지들에서의 virus 배출을 감소시키거나 하였다[37]. 높은 dose에서의 rIFN-α의 비경구적 투여는 송아지에서의 발열, 권태 그리고 높은 간효소활성을 포함하는 역효과를 야기하였으나[21,22], 항IFN-α 항체의 산생을 자극할 수 있었다[21]. 높은 dose(15mg/동물, 매월 IM)로의 재조합 BoIFN-α의 예방적 투여는 사육장 송아지에게 자연적으로 발생하는 소의 호흡기 질병군(수송열)의 심도(甚度)를 감소시켰으며, 발열이나 권태는 이와같은 간헐적 양적섭생이 관찰되지 못하였다[38]. 재조합 BoIFN-γ(2μg/kg)의 비경구적 투여는 *Haemophilus somnus*로 challenge에 의한 폭로후 면역억압된 송아지에서 폐염의 심도를 감소시켰으나, 면역억압되지 않은 송아지의 심도에는 영향을 미치지 못하였다[39].

재조합 HuIFN-α의 높은 dose(50×10^6 IU)로의 비강내 투여는 IBRV로의 challenge에 의한 폭로후 virus 배출량 및 이병률을 감소시켰다[21]. 재조합 BoIFN-α의 높은 dose(10mg/동물) 비강내 투여는 virus의 복제 및 배출을 저지하지 못하였으나 뒤은 *Pasteurella haemolytica*의 challenge에 의한 폭로후 내과(耐過)하는 송아지의 능력을 증가시켰다[36]. IFN 투여의 비강내 경로는 발열 및 권태를 방지하지 못하였다[21].

자연 HuIFN-α의 낮은 dose(10mg/동물)의 경구투여는 임상증상을 충분히 감소시켰으며, IBRV로의 challenge에 의한 폭로된 사육장 년령의 숫송아지에서 증체량을 증진시켰다[26]. 더구나 자연 HuIFN-α의 단일 경구 dose(0.75 IU/kg)는 사육장 송아지에서의 자연적 발생의 소 호흡기질병군의 이병률과 폐사율을 대체로 감소시켰다[28]. 재조합 HuIFN-α의 낮은 dose(500IU/송아지)의 경구투여는 코의 삼출물을 감소시켰으며, 자연감염의 육용송아지는(veal calf)의 평균증체량을 증진시켰다[40]. 낮은 dose의 IFN-α의 경구투여후 발열 및 권태는 관찰되지 못하였다.

소의 설사(泄瀉) :

IFN은 *Salmonella typhimurium*에 의한 *in vitro* 세포침입을 저지하였으며, 비경구적 IFN 투여는 *Salmonella*균종의 경구 challenge에 의한 폭로후 mouse에서의 폐사율을 감소시켰다[41]. 설사는 소 및 낙농생산자들을 위해서는 경제적 손실의 중요한 원천이기 때문에 이들 data는 송아지에서의 설사처치를 위한 IFN의 규명을 자극하고 있다. 재조합 HuIFN-α의 경구투여는 육용송아지에서의 자연적으로 발생하는 설사(비특이적 원인)의 발생과 심도를 감소시켰다[40]. 재조합 BoIFN-α(5mg/동물)의 비경구적 투여는 *S. typhimurium*의 challenge에 의한 폭로에 뒤따라 송아지에서 균혈증 및 발열을 감소시켰으며, 설사의 심도, 장관내에서의 세균의 증식 혹은 폐사율을 증진시키지 못하였다[42]. 재조합 HuIFN-α(10^6 U/kg)의 비경구적 투여는 rotavirus의 challenge에 의한 폭로는 이병률을 감소시켰으나, 장관내에서의 virus복제를 완전히 저지하지 못하였다[23]. 대체로 IFN은 설사와 관련한 전신질환의 심도를 감소하였으나 장관내에서의 병원체의 복제를 저지하지 못하였다.

소의 유방염

재조합 BoIFN-γ는 소의 대장균성 유방염의 예방을 위해서 규명되었다. BoIFN-γ의 유방내 주입은 MHC class-II 항원의 백혈구 발현을 증가시켰으며, lymph구성 B 및 T 항원발현을 증가시켰다. 더구나 재조합 BoIFN-γ에 대한 호중구의 *in vitro* 노출은 화학적 발광활성, 세균의 탐식작용 및 살세균활성을 증진시켰다. 이와같은 발견들은 유방내 주입이 국소적인 유방의 방어에 관여할 수 있는 백혈구의 면역학적기능을 증진시킨다. 재조합 BoIFN-γ의 유방내 주입은 $\leq 10^5$/분방 dose에서의 유분비물을 변화시키지 않으나 더 높은 dose는 체세포수 및 젖의 pH를 증가시키고 유선포내강(乳腺胞內腔) 부위를 감소시켰다[43].

E. coli challenge에 의한 폭로에 24시간 앞서 재조합 BoIFN-α(10^5 IU/분방)의 유방내 투여는 대장균군성 유방염의 전신성 증상, 감염분방의 수, 감염기간 및 폐사율을 감소시켰다[44]. 예방적 재조합 BoIFN-γ 투여의 치료적 이익의 기구(機構)는 세균증식의 저지 및 국소적 염증반응으로 초래되는 비특이적 면역 및 면역조절에서 이루어지는 결과가 의문시되고 있다[43].

소의 원충성질병 :

IFN은 사람에서 어떤 혈액매개 원충성 감염병을 방지하거나 혹은 저지할 수 있다[45]. IFN은 직접적인 항원충성 활성을 지니지 않으나 비특이적 숙주방어기구를 증진하는 것으로 의심하고 있다[46]. 자연 HuIFN-α의 낮은 dose(1 IU/kg)의 경구투여는 소에서 *Theileria parva*로 challenge에 의한 폭로에 뒤이어 임상질환으로의 진전을 방지하였다[46]. 이병률이나 치사율을 감소시키지만 자연 HuIFN-α의 투여는 *T. parva*에 대한 항체산생을 방지하지 못하였다. 반대로 자연 HuIFN-α의 낮은 dose(2 IU/kg)의 경구투여는 적혈구내 증식을 저지하는데 실패하였으며, *Babesia bigemina* 및 *Anaplasma marginale*로 challenge로 폭로된 소에서의 임상증상이 나타나지 않았으며, 이들 병원체와 관련되는 임상증상의 처치 혹은 예방을 위한 경구용 IFN-α의 사용의 징조로는 보이지 않았다[47]. *Theileria, Babesia* 및 *Anaplasma* 종의 처치를 위한 IFN의 비경구적 투여는 밝혀지지 못하고 있다.

말의 호흡기 질병 :

IFN-α의 경구투여는 염증성 기도질환이 있는 말의 폐의 염증을 감소시켰다[48]. 염증성 기도질환은 손상시키는 작업과 Thoroughbred 및 Standardbred 경마에서의 훈련을 중단시킬 일반적인 원인이 된다. 그것은 인두, 기관 및 기관지에 점액농성의 삼출액, 기관지 폐포세정액에서의 전체 유핵세포의 높은 수 및 운동동안의 동맥산소 장력의 저하 등과 관련되고 있다[49]. 자연 HuIFN-α의 낮은 dose(0.1 IU/kg)로의 경구투여 기관 및 인두삼출물과 염증성 기도질환을 지니는 활동적인 훈련경주마의 기관지 폐포세정액에서의 전체 유핵세포의 수를 감소시켰다[48]. 폐의 염증을 지니는 경주마에서의 자연 HuIFN-α의 치료적 이점에 대한 기구는 면역조절 혹은 증진된 항virus 활성이 의문시되고 있다.

낮은 dose(0.22~2.2 IU/kg)의 재조합 HuIFN-α-2a의 경구투여는 실험적으로 야기시킨 말의 herpesvirus-1 감염증의 말에서 임상증상의 심도나 virus 배출의 기간을 감소시키지 못하였다. 이 model에서의 유효성의 실패는 미리 존재한 herpesvirus 항체, 압도하는 virus의 dose 혹은 항virus 활성을 야기할만한 재조합 HuIFN-α-2a의 불충분한 dose에 기인하는 것을 것이다[50]. 단일 subtype의 재조합 IFN-α는 자연 IFN-α에서

의 alpha-subtype의 조합보다도 덜 강력할 것이며, 항 virus 효능을 성취하기 위해서는 더 높은 dose가 요구될 것이다.

결 언

IFN은 소 및 말에서의 몇몇 임상적으로 중요한 질병의 처치를 위한 유효한 치료제제이다. 약간의 예에서 IFN투여의 치료적 목적은 급성virus감염증의 예방 혹은 임상적 치유에 있다. 한편 IFN은 질병의 임상발현을 소산시키기 위한 부수적처치로서 역할하는 것이며 사육의 질을 증진시킬 것이다. IFN-α의 경구적 투여는 안전하고 편리한 투여경로이며, 치료적 이점은 약리학적 응답의 확산과 증폭을 위한 구강인두관련 lymph양 조직이 포함되는 독특한 기구를 통하여 개발될 것이다. 현재로서는 미국에서도 IFN은 식용동물 혹은 말에서의 사용에 관해서 USDA 혹은 FDA로부터 인정되지 못하고 있다.

참 고 문 헌

1. Stanton GJ, et al. Invest. Radiol. 22:259-2571, 1987. 2. Roberts RM. J Interferon Res. 9:373-377, 1989. 3. Baron S, et al. JAMA 266:1375-1383, 1991. 4. MacLachlan NJ, Thompson J. Am. J Vet Res 46:1238-1241, 1985. 5. Weigent D, et al. Cell Immunol. 87:678-683, 1984. 6. Karupiah G, et al. Science 261:1445-1448, 1993. 7. Horisberger MA, et al. Antiviral Res. 13:53-60, 1990. 8. Faltynek CR. et al. J Natl Cancer Inst 80:3, 1988. 9. Stanton GJ, et al. Mol. Biother. 1:305-310, 1989. 10. Holan V, et al. Immunol. 75:176-181, 1992. 11. Tzung S, Cohen SA. Cancer Immunol. Immunother. 34:150-156, 1991. 12. Philips R, Epstein, L. Nature 323:86-89, 1986. 13. Stewart WE, II, et al. Nature 262:300-303, 1976. 14. Bridgman R, et al. J Interferon Res. 8:173-175, 1988. 15. Gresser I, et al. Nature 251:543-545, 1974. 16. Kruzel ML, et al. Arch Immunol Ther. Exp. 41:170-183, 1993. 17. Derynck R, et al. Nature 287:193-197, 1980. 18. Rubinstein M. J Interferon Res. 7:545-551, 1987. 19. Dianzani F. ed. Collected papers. J Interferon Res. 1-194, 1991. 20. Antonelli G, et al. J Infect Dis. 163:882-885, 1991. 21. Roney CS, et al. Am J Vet Res. 46:1251-1255, 1985. 22. Werenne J, et al. J Interferon Res. 5: 129-136, 1985. 23. Schwers A, et al. Ann Rech. Vet. 162:213-218, 1985. 24. Stanton GJ, et al. J Interferon Res. S1:99, 1990. 25. Georgiades JA. Arch Immunol. Ther. Exp. 41:173-178, 1993. 26. Cummins JM, et al. Arch Immunol. Ther Exp. 41:229, 1993. 27. Caban J, et al. Arch. Immunol. Ther. Exp. 41:229-236, 1993. 28. Georgiades JA. Arch Immunol. Ther. Exp. 41:205-207, 1993. 29. Bocci V. Clin. Pharmachkinet. 21:411-417, 1991. 30. Wills RJ, et al. J interferon Res. 4:399-409, 1984. 31. Diez RA, et al. J interferon Res. 7:553-557, 1987. 32. Rosenquist BD. J Am. Vet Med. Assoc. 163:821-824, 1973. 33. Cummins JM, Rosenquist BD. J vet. Res. 41:161-165, 1980. 34. El. Azhay, Masy, et al. : Am J. Vet. Res. 42:1378-1382, 1981. 35. Cummins JM, Rosenquist, BD. Am J Vet Res. 43:1334-1338, 1982. 36. Babiuk LA, et al. J Gen Virol. 66:2383-2395, 1985. 37. Bryson DG, et al. Vet Rec. 125:615-618, 1989. 38. Akiyama K, et al. J Vet Med Sci. 55:449-552, 1993. 39. Chiang YW, et al. Am J Vet Res. 51:759-762, 1990. 40. Cummins JM, et al. Arch Immunol. Ther Exp. 41:199-204, 1993. 41. Bukholm G, et al. Infect, Immun, 45:62-66, 1984. 42. Peel JE, et al. Am J Vet Res, 51:1095-1099, 1990. 43. Babiuk LA, et al. J Dairy Sci. 74:4385-4398, 1991. 44. Sordillo LM, Babiuk LA. Vet Microbiol 28:189-198, 1990. 45. Ferreira A, et al. Science 232:881-884, 1986. 46. Young AS, et al. Parasitology 101:201-209, 1990. 47. Orinda GO, et al. Vet Parasitol. 47:149-155, 1993. 48. Moore BR, et al. Vet Immunol Immunopathol. 49:347-358, 1996. 50. Seahorn TL, et al. Am J vet. Res. 51:2006-2010, 1990.