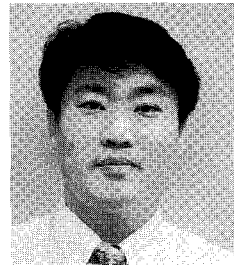




최근의 가금티푸스 발생현황과 생균백신에 대한 올바른 이해(Ⅰ)



우 용 구

국립수의과학검역원 조류질병과
예방수의학박사

시작하면서

최근에 가금티푸스와 관련하여 가장 으뜸의 화제거리는 단연 생균백신(9R)을 사용할 수 있게 되었다는 소식일 것이다. 이제까지 각종 항생제나 사균백신 그리고 생균제 등의 온갖 수단과 방법들이 가금티푸스 퇴치를 위해서 적용되었지만, 기대했던 효과는 얻지 못하였고, 이전의 상황에서 여전히 벗어나지 못하고 있는 실정이다. 결과적으로 농가의 피해는 갈수록 심화되는 상황에 이르자, 농

가에서 먼저 생균백신의 사용허가를 꾸준히 요구하게 되었다. 이러한 상황에서는 조속히 사용해야 하겠지만, 안타깝게도 우리는 생균백신의 사용경험이 공식적으로는 거의 없는 실정이다. 그럼에도 불구하고 생균백신의 사용시기는 이미 코앞으로 임박한 실정이 되어 버린 실정이다. 따라서 야의 실정에서는 우선 당장은 막연한 기대로 무분별하게 사용할 가능성이 높은 실정이며 또한 바람직하지 못한 방향으로 사용될 우려도 높을 것으로 추측되고 있다.

이와 같은 상황을 고려할 때, 필자는 관련분야에 대한 정확한 정보를 제공하여 생균백신에 대한 올바른 이해를 도모하고, 보다 바람직한 방향으로 공감대를 형성하고자 하는 작은 바람으로 이 글을 쓰고자 하였다. 이런 취지에 따라서 이번 원고에서는 생균백신(9R백신)에 대해서 이미 많은 실전경험을 갖고 있는 외국의 사례를 살펴보면, 우리의 여건에서 알고 있어야 할 사항이 무엇인지 또 부작용은 어떠한 것이 있었는지를 소개하고자 하였다. 그리고 지난 한해 동안에 발생되었던 가금티푸스의 발생양상에 대해서 지루한 설명보다는 객관적인 수치와 그림을 통해 보다 흥미롭고 쉽게 가금티푸스를 이해할 수 있는 기회를 갖도록 시도하였다.

1. 가금티푸스용 생균백신(9R)은 어떻게 만들어진 백신인가?

1956년도에 H. Williams Smith 박사는 병원성이 강한 Strain-9 이라는 가금티푸스균(*S. gallinarum*)의 병원성을 약하게 만들어 보고자 시도하였다. 이 당시는 현재처럼 사람의 마음대로 유전자(DNA)를 삽입하거나, 잘라내는 첨단기술이 부족하였다. 그래서 지극히 자연스러운 방법인 인공배지를 사용하여 증식온도를 비정상적인 온도인 20℃(정상온도 37℃)에서 연속적으로 계대배양 시키면서 균을 취약하게 만들었다. 여기에 추가적으로 병



6주령 된 갈색계에 가금티푸스균 접종시 종대된 간과 비장종대광경

원성인자인 LPS(lipopolysaccharide; 그람 음성 세균들의 독성발현 물질)을 제거시키고자 감수성이 높은 Bacteriophage(세균을 잡아먹는 바이러스)를 접종시켜 LPS를 부분적으로 제거시킨 새로운 균주를 작출하였는데, 이 균주를 9-Rough(9 R로약칭, OIE : semi-Rough로 규정)라고 이름을 붙였다. 결국 처음에는 병원성이던 Smooth균주(균의 집락이 부드럽고 윤기가 있는 균주; 병원성균주의 특성)는 온갖 불리한 약조건의 스트레스 때문에 병원성이 약한 Rough 균주(집락의 모양이 쭈글쭈글한 모양; 병원성이 약한균주의 특성)로 성질이 바뀌어졌다. 이렇게 변한 균주(9R)를 닭에 접종했더니, 원래의 균주였던 Strain-9 균주 보다도 병원성이 월등히 약한 것이 증명되자, 이를 백신균주로 사용할 것을 제안한 이후 오늘에 이르게 되었으며, 그래도 지금까지는 가장 널리, 그리고 가장 많이 사용되고 있는 가금티푸스의 백신균주로 알려져 있다. 그러나 인공적으로 유전자(DNA)를 조작해서 만들어진 균주가 아니기 때문에 접

변이율(Point mutation; 염기서열(DNA)의 하나에 돌연변이가 생긴 경우를 말함)은 적용대상이 아니다.

2. 외국의 생균백신(9R 백신) 사용례

1) 국제수역사무국(OIE, 1996년판) 자료의 내용

이 자료는 국제적으로 표준으로 삼는 내용인 만큼, 객관적인 비교와 평가를 위한 모범으로 삼고자 인용하였으며, 양계분야의 모든 사람들이 반드시 알고 있어야 할 사항이기에 알리고자 함.

① OIE자료에 실린 좋은 글귀를 먼저 소개부터 하고자 한다. 즉 “오늘날 개발된 백신들은 가금티푸스의 근절을 위한 단편적인 역할 밖에 되지 못하기 때문에 위생적인 농장관리와 감염된 계군의 지속적인 관찰로 감염계를 제거하고(순환감염의 연결고리를 제거시키라는 말), 항생제는 신중히 검토한 후에 사용하는 것이 좋은 효과를 얻을 수 있다”는 내용이다.

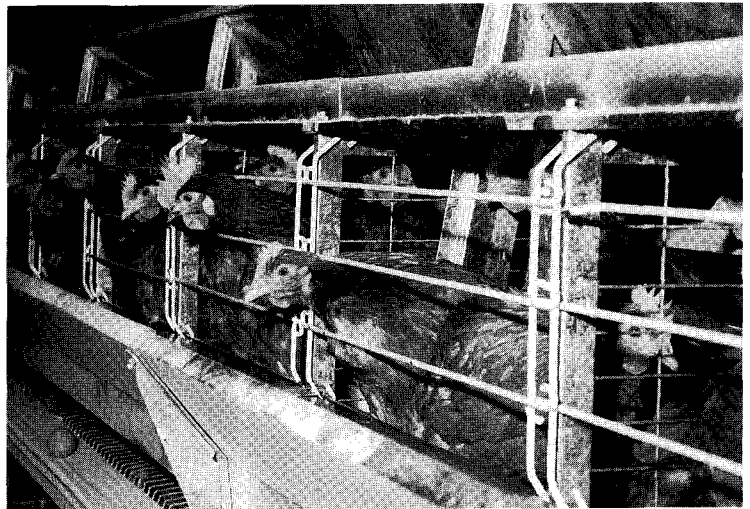
② 생균백신을 접종할 경우 계군의 손실을 줄이기는 하지만, 야외 병원성균주에 의한 감염증을 방어하지 못하였다. 그리고 보균계에서는 지속적인 감염증(Persistent infection)을 유지하게 만들며, 이미 감염된 닭에서는 높은 폐사율을 촉진시킬 수 있고, 심지어는 일시적으로 항체도 형성한다고 지적함(p 536, 1996).

③ 생균백신의 경우에는 백신에 포함된 생균의 숫자가 중요하다고 지적함. 따라서 백신의 검정에서도 살아있는 균 숫자로 검정을 한다고 함(p537, 1996).

④ 위해요소로서 사람에게 대해서는 병원성이 없는 것으로 알려져 있지만, 생균백신 균주가 환경에 존속하는지 그리고 비표적 동물(사람포함; Salmonella 균은 인수공통 병원균이기 때문에 특히중요)에도 감염되는지에 대해서도 검토가 되어야 한다고 지적함(p648, 1996).

⑤ 9R 균주의 특성은 Nutrient agar 배지에서 24시간 배양했을때 Acriflavine slide test로 Rough(거칠은 모양) 집락이 특징이라고함.

⑥ 생균백신이나 사균백신에 사용된 세균의 균주는 역사적 기록과, 표현형질 및 또는 유전학적인 표식인자(marker; 세균에서 인감역활)가 확인되어 있어야 하며, 특히 생균백신 균주일 경우에는 야외균주와 감별될 수 있는 안정된 Marker를 갖고 있어야 하며, 또



한 표식인자와 병원성을 약독화시킨 방법도 안정(stable)해야 하며, 2개이상의 독립적인 돌연변이에 의해서 작출된 것일수록 더욱 좋다고 언급함.

⑦ 9R균주는 semi-rough 균주이며, Salmonella 속균으로 만든 사균백신(Killed)도 LPS(독성물질) 때문에 임신한 동물에서는 유산을 일으킬 수 있으며, 마찬가지로 생균백신도 임신한 동물에서 비경구접종법(parenterally)으로 사용해서는 안된다고 지적함.(p649, 1996)

2) 기타 생균백신(9R백신)관련 외국자료

① McNutt(1926)라는 사람은 일찍이 사균과 생균백신을 제조하여 가금티푸스를 예방해 보고자 실험을 해보았더니, 가금티푸스의 방제에는 백신접종이 가치가 없었다고 보고하였다.

② Gordon과 Luke(1956)는 9R 백신을 접종한 후 11개월 후에도 닭에서 백신균주가 분리되었고, 성계의 난소에서는 병변도 발견되었다고 보고함.

③ Silva 등(1981)은 가금티푸스에 감수성인 계군에서 9R 백신을 접종한 후, 폐사에 대한 방어능 시험을 하였더니, 병원성 균주에 감염되면 효과는 제한적이었고, 백신접종한 닭은 9R 균주를 접종하지 않은 닭으로 전파시켰으며, 난계대 전파도 근본적으로 방어하지 못하였고, 백신접종한 닭의 상당수의 난소에서 병변이 관찰됨을 보고하였다. 그리고 일부의 백신을 접종한 닭에서는 추백리 검사에서 양성반응을 나타내는 항체도 산생(종계군에서 사용 못하는 이유)하였다고 보고하였다.

④ Harbourne(1957)는 이미 가금티푸스가 발생하였던 농장에서는 백신 접종한 닭에서 5%의 폐사가 발생하였으며, 보균(난계대 감염의 경우) 또는 이미 감염된 계군에 백신을 접종하면, 많은 폐사를 촉발시킬 수 있다는 사실도 확인하였다. 그리고 백신접종을 하지 않은 닭에서보다도 백신접종을 한 후에 티푸스로 인하여 죽은 닭이 훨씬 더 많았다는 사실도 보고하였다.

3. 생균백신을 사용할 때 알고 있어야 할 사항

백신접종의 기본원칙은 야외의 병원성 균주에 감수성의 닭이 노출되기 전에 백신접종이 완료되어야 가장 좋은 효과를 기대할 수 있다는 것이다. 또한 한번이라도 가금티푸스에 감염된 농장이라면 그 농장의 닭을 포함한 모든 환경에 병원성 균이 오염되어 있다고 봐야 한다. 이러한 상황에서 생균백신이 효과를 발휘하기 위해서는 농장의 모든 환경 즉 닭은 물론이며 닭이 먹고, 자고, 살아가는 환경 전체에 백신균주(9R)가 오염되어서, 기존에 오염되어 있던 병원성 균주를 몰아내고 백신균주가 그 자리를 차지할 수 있을 정도로 상당한 시간이 흘러야(적어도 2~3년 이상은 소요됨), 비로소 생균백신의 효과를 느낄 수 있다는 지적이다. 특히 명심해야 할 사항은 백신을 했다고 질병에 감염되지 않는 것은 결코 아니기 때문에, 백신을 너무 과신해서는 안 된다는 충고이다. 그리고 질병의 성질이 백신으로 해결될 수 있는 질병이 아닌란 사실도 잊어서는 안 된다.

세균을 직접 죽이거나 더 이상 균수가 증가되지 못하도록 하는 항생제는 접종한 후 즉시 효과를 발휘하기 때문에 질병이 발생된 후에 사용하는 치료제이다. 하지만, 백신은 접종 후에 상당한 시간이 경과되어야 제대로의 효과를 발휘한다. 그래서 백신은 질병이 발생할 경우를 대비해서 미리미리 접종해서 위험한 시기에 효과를 발휘하여 피해를 최소한으로 줄이기 위한 예방목적이란 사실을 잊어서는 안 된다. 따라서 청소와 소독도 마찬가지로의 이치로서 사전에 병원균의 침입을 차단시키기 위한 예방목적인 것이다. 마치 언제 일지 모르는 전쟁을 대비해서 군사력을 키우고, 장병을 튼튼히 먹이고 잘 훈련시켜 전쟁을 완벽히 대비하자는 이치와 같다.

생균백신의 장점은 세포내에 기생하는 세균을 탐식하는 세포성 면역반응과, 국소 방어능에 관여하는 점막면역과 항체를 이용한 방어능인 체액성 면역반응도 발현하기 때문에, 기회성의 세포내 침습세균에 의한 질병인 salmonellosis(티푸스, 추백리, 파라티푸스)의 방제를 위해서는 생균백신 만큼 믿을 만한 대안도 없는 실정이다. 게다가 이런 질병이 야외에 이미 심하게 오염 및 유행되어 버린 실정에서는 생균백신 만큼 효과적인 대안도 없는 실정이다. 그러나 백신접종은 분명 살아 있고, 야외 균주 보다는 병원성이 약한 세균을 닭에 의도적으로 감염시키는 것이다. 그래서 반드시 건강한 닭에 접종해야 하며, 스트레스를 받은 닭(이미 질병에 걸리거나, 환우 중인 닭 등)과 어린 닭이나 심지어 임신 중인 동물(산란 중인 닭)에 접종하면 부작용을 초래할 수 있다는 충고를 이미 알고 있다. 그리

고 백신접종 전이나 후에 인접해서 바로 항생제를 투약하면 백신균주도 살아있는 세균이기 때문에 죽거나, 몸밖으로 배설되어 버린다. 그래서 백신효과를 제대로 볼 수 없다. 예를 들면 농장에 생균백신을 접종한 후에 호흡기 증상이 보인다고 해서 바로 항생제를 먹이거나 주사해서는 안 된다는 것이다.

1) 자신이 키우는 닭과 농장의 오염상황을 제대로 파악하자

자신의 농장이 과거에 한번이라도 가금티푸스에 감염된 사실이 있는지, 또 보균닭의 숫자가 어느 정도인지를 파악하는 것은 개별 농장단위의 방역대책을 강구하는데 지름길이 된다. 왜냐하면 육추부터 시작하는 농가는 백신접종을 체계적으로 할 수 있지만, 대다수의 산란계 농가는 중추를 구입하는 것으로부터 시작하기 때문에 위험성이 증가될 수 있다는 것이다. 왜냐하면, 중추의 이동시에는 이동 스트레스 때문에 보균되어 있던 감염증이 더욱 촉발될 수 있기 때문이다. 그리고 자신의 농장이 과거에 한번이라도 가금티푸스를 경험했다면, 백신접종은 야외 균주에 노출되기 전에 접종을 하는 것이 최선의 방법이기 때문에, 중추농장에 옮겨와서 케이지에 배치하면서 바로 생균백신을 접종하는 것이 가장 적합한 백신접종 시기이기 때문이다. 그리고 육추사와 성계사가 한농장에 있는 다일령 복합계군에서는 “올인-올아웃 관리방식”을 적용할 수 없어, 다른 질병도 근절하기 어렵지만, 육추사에서 성계사로 또는 그 반대로 백신균주가 상호계대 되면서 병원성이 증폭될 위험성도 상대적으로 높다고 가정한다면 보

다 신중을 기해야 한다.

2) 생균백신을 함부로 남용할 수가 없는 이유

이미 몸속에 균을 갖고 있는 보균동물(난계대 전염의 경우)에 생균백신을 접종할 경우와, 6주령 이하의 어린 일령에 접종하는 경우, 임신한 동물(산란중인 닭)에서는 오히려 감염증을 촉발시킬 수 있다. 따라서 백신사용을 신중히 결정해야 한다. 결국 질병을 예방하고자 했던 백신 때문에 오히려 질병을 유발할 수도 있으며, 심지어는 깨끗한 농장을 백신균주로 오염시킬 수도 있다는 것이 생균백신의 최대의 단점이기 때문이다.

9R 백신균주도 세포내에 증식할 수 있는 특성을 갖고 있는 그람음성균이며, 자연적인 돌연변이 방식으로 작출하였기 때문에 여전히 병원성인자(LPS, large plasmid)가 남아 있어(Barrow, 1993), 병원성 균주로 전환될 가능성에 대해서는 어느 누구도 장담 못한다. 또한 소에서도 부루세라 생균백신은 임신축에서 부작용이 발생했듯이 닭에서도 산란중인 닭(매일 임신중임)에 접종할 경우, 우리가 알지 못한 요인들과 병합될 때 발생할 수도 있는 부작용(?)을 고려하면 사용에 보다 신중을 기해야 하겠다.

3) 백신균주는 야외 균주와 실험실 진단법으로 쉽고, 명확하게 감별진단이 될 수 있는 유전자 표식인자(Marker)를 갖고 있어야 한다

9R 균주는 자연돌연변이주(semi-Rough; OIE 규정)이며, 특히 유전학적으로 안정

(stable)하게 9R 균주라는 것을 증명할 수 있는 표식인자(Marker)가 학술적으로 아직도 밝혀져 있지 않다. 다만 형태학적 감별로서 생화학 검사로 rough 균주인지, 아닌지를 감별할 뿐이다. 하지만, Salmonella 속균은 smooth 균주(병원성)가 rough 균주(비병원성)로 변하는 것은 자연적으로도 일어날 수 있으며, 또한 백신균주라도 살아있는 생명체이므로 감수성이 높은 갈색 산란계와 같은 표적동물에서 계대될 경우나, 예측불허의 환경여건에서는 언제, 어떻게 병원성이 증폭되어 병원성균주(smooth균주)로 돌변할지는 누구도 알 수 없다. 이것이 9R 백신의 중대한 결점이며, 부작용이 발생했을 때 또는 불법으로 사용하더라도 이를 확실하게 감별해 낼 수 있는 방법이 모호한 실정이다.

4) 병원성 복귀문제에 대한 해석기준의 차이

생균백신의 판매회사가 발표한 자료에서도 생균백신(9R, 노빌리스)접종 후, 병원성 균주로 공격접종을 했을 때, 백신을 접종한 계군에서 15%(3/20)가 폐사하였고, 백신접종 후 2주까지는 계란생산에 영향을 주었으며 분변에서도 5%(1/20)의 닭에서 균이 배설되었다고 보도한 바 있다. 그리고 9R백신 제조회사의 실험자료에서는 9R 백신균주의 병원성 복귀시험을 “닭에서 5대 계대배양” 시험만 하고서 안전하다고 제시하였다. 그런데 Scharr 박사의 주장과 비교해보면, 병원성 복귀(전환) 시험은 유전자(DNA)가 인공적으로 조작된 약독균주의 경우에도 닭(표적동물)에서 적어도 6~10대 계대배양을 한 후에 병원성 복귀

가 없어야 한다고 제시한 만큼, 9R 균주의 병원성 복귀시험의 신뢰도는 불충분하며, 점변이율(point mutation; 6×10^{-10})을 인용하였는데, 이는 유전자의 인공적인 조작사실이 밝혀져 있지 않은 9R 균주에는 적용대상이 아닌 것으로 간주된다. 또한 점변이율도 Scharr 박사는 유전자가 조작된 균주일 경우에도 병원성 균주로 전환될 확율이 조작한 유전자(DNA)의 숫자마다 10~8의 변이율을 적용한다고 하여 큰 차이를 보이고 있다.

5) 생균백신을 닭에 접종하면 상당수는 면역기능 중 탐식세포 등에 의해서 죽기 때문에 효과적인 면역반응을 일으키기 위해서는 충분한 숫자가 있어야 하므로, 생균수는 적어도 $5 \times 10^6 - 10^7$ cfu의 균수는 되어야 한다고 지적하였으며(OIE자료), 이와 같은 이유 때문에 생균백신을 검정할 때에도 백신의 효능은 물론이지만, 살아있는 균의 숫자도 검정하게 된다. 참고적으로 서독에서 개발된 가금용 백신(Zoosaloral H; 음수용 파라티푸스용 유전자 조작 생균백신)도 1×10^{10} cfu의 균수를 접종하므로, 9R 백신보다 접종하는 균수가 월등히 많다. 따라서 9R 백신의 접종균수인 2×10^7 (Dose당)라는 숫자와는 쉽게 비교된다.

4. 최근의 가금티푸스 생균백신의 개발 방향은 어떠한가?

Salmonella 속균으로 식용동물(가축)에 사용할 생균백신을 만들고자 할 경우에 특히 주의해야 할 사항은 Salmonella 속균은 인수공통 병원균이기 때문에, 백신균주라 하더라도

사람에 감염되어서도 안되며, 병원성이 있어도 백신균주로서는 사용할 수가 없다는 것이 최대의 단점이다. 반면에 Salmonella는 세포내에 침습하는 성질이 뛰어나기 때문에 세포성 면역반응을 이해하고 또 이를 연구하는데 있어서 Salmonella 만큼 훌륭한 세균도 없다는 사실은 최대의 장점이다. 오늘날 생균백신을 제조할 때에 자연돌연변이 방식에 의한 주소불명의 변이주의 작출방법은 잠재위험성(잔류병원성) 때문에 인기가 없다. 요즘에는 유전자 조작기술이 너무도 발달된 까닭으로 최근의 가금티푸스균(*S. gallinarum*)을 이용한 생균백신 개발의 방향은 1)병원성에 관여하는 특정유전자(Inv A 등)를 제거하거나, 2)닭 이외의 동물(특히 사람)에서는 증식하지 못하게 하는 유전자(*cya*, *crp*, *gal E*, *aro A* 등)를 인공적으로 삽입하거나 제거하며, 또는 3)특정한 영양물질이 없이는 생존하지 못하거나, 증식속도가 느려서 질병유발이 어렵도록 하는 조작기술(auxotrophic) 등을 적용하여 병원성을 약독화시킨 균주로 백신을 만들고 있고, 제품화되어 있는 것도 있다.

가금티푸스균은 균의 특성상 사람에게 대해서 병원성도 없으며, 또한 세포내에 침투를 잘 하기 때문에 이물질을 도입하는 운반체(carrier)로서의 능력이 탁월하다. 그래서 최근에는 ILT와 콕시듐 등의 다양한 항원을 동시에 삽입하여 “일거삼득”으로 가금티푸스도 방어하고, ILT와 콕시듐까지 무려 한꺼번에 3가지 질병을 동시에 방어하기 위한 생균다가백신(live multivalent vaccine)의 개발도 한창 진행되고 있다는 것을 참고적으로 소개하고자 한다. <다음호에 계속> 양계