

국산 BCG백신 개발

결핵예방접종의 시작

결핵은 신석기시대의 화석이나 4천 년 전의 이집트 미라에서 그 흔적이 발견될 정도로 매우 오랫동안 인류에게 가장 큰 위협이 되어온 감염성 질환이다. 결핵의 원인병원체인 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)은 1882년 Robert Koch(1843~1910)에 의해 처음 발견되었고, 원인균의 발견은 예방 치료백신 개발연구의 신호탄이 되었다.

1908년 프랑스 파스퇴르 연구소의 Albert Calmette(1863~1933)과 Camille Guérin(1872~1961)이 마이코플라스마성 유방염(*Bovine mycoplasma mastitis*)에 걸린 소(牛)에게서 분리해낸 독성균주인 *Mycobacterium bovis*로 백신연구를 시작하였다. 1921년까지 13년간 231번의 성공적인 계대배양을 통해 약독화된 변이균을 얻었으며, 이 균주(BCG, *Bacille Calmette-Guérin*)를 이용하여 사람을 대상으로 하는 예방접종이 처음으로 이루어졌다.

BCG는 1974년 WHO의 Expanded Program on Immunization(EPI)에 포함된 이 후 전 세계적으로 더 널리 사용되게 되었다. 지금까지 약 30억 명이 접종을 받았으며, 매년 1억 명 정도가 새로 BCG 접종을 받고 있는 것으로 추정, BCG는 인류에 가장 널리 사용되고 있는 백신이라고 할 수 있다.

BCG백신용 균주의 공급

Calmette과 Guérin에 의해 만들어진 최초의 BCG 균주는 프랑스 릴(Lille)에 있는 파스퇴르 연구소에서 계대배양되어 전세계의 여러 실험실에 공급되었다. BCG균주는 1924년부터 세계 여러 곳으로 보급되기 시작하였는데, 1926년에 34개국 이상이 파스퇴르 연구소로부터 균주를 분양받았으며, 1927년에는 또 다른 26개국에 보급되었다.

현재 상업적으로 많이 판매되고 있는 코펜하겐 균주는 파스퇴르 균주를 423번 계대한 아종(1931년)에서 기원되었으며, 도쿄 균주 역시 1925년 프랑스에서 종균을 받아 자체적으로 173회에 걸쳐 계대 배양한 균주이다. 글락소 균주는 코펜하겐 균주로부터 기원되었다.

1966년 WHO에 의해 시작된 ‘Requirements for Dried BCG Vaccine’의 일환으로 “seed-lot system”이 소개되고 나서 비로소 BCG 균주의 동결건조 보관이 시작되었다. 지난 수십 년 동안 일어난 BCG 균주의 변이를 유전자 분석을 통해 확인해 본 결과, 광범위한 유전자 변이와 다양한 BCG 균종이 확인되었고, 이러한 여러 BCG 균주들의 유전형, 표현형 뿐 아니라 tuberculin 반응, 예방 효과, 백신접종 부작용 등의 여러 특성들이 다양하게 보고되고 있다.

현재 전 세계에서 많이 사용되는 백신 균주로는 BCG-Japan(Tokyo-172), BCG-Danish(Copenhagen-1331), BCG-Pasteur(1173P2) 등이 있으며, 균주별 사용국가 현황은 <표 1>과 같다.

표 1. 주요 BCG 균주 및 사용국가

BCG 균주명	유사명칭	사용국가 및 제조기관
BCG 브라질	Moreau, Rio	Instituto Butantan, São Paulo, Brazil
BCG 불가리아	Sophia	Bulbio-NCIPD, Sofia, Bulgaria
BCG 코넛	Toronto	Sanofi Pasteur, Toronto, Canada
BCG 덴마크	Danish, Copenhagen	Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark
BCG 일본	Tokyo	BCG Laboratory, Tokyo, Japan
BCG 파스퇴르	French, Paris	Several local producers*
BCG 러시아	Russian, Moscow	Allergen, Stavropol, Russia Gamaleya Institute, Moscow, Russia Microgen, Russia MPBP, Russia Serum Institute India

[자료출처: Mapping the global use of different BCG vaccine strains. Ritz N, Curtis N. Tuberculosis. 2009 Jul; 89(4): 248-51]

국내 BCG백신의 역사

프랑스의 파스퇴르 연구소를 통해 BCG가 보급되기 시작할 무렵(1924년 이후) 한국은 일제 강점기에 있었으며, 제한적이고 시험적인 BCG 접종이 일제의 식민지배 하에서 이루어졌다. 해방 후 1952년부터 본격적으로 전국적 규모의 BCG 접종사업이 추진되기 시작하였고, 1953년에 대한결핵협회가 창립되어 1954년 국립중앙결핵원이 문을 열면서 BCG 접종사업은 더욱 체계적으로 확대되었다. 1954년 BCG 연구차 덴마크 코펜하겐의 국립혈청연구소에 파견된 국립방역연구소 세균과장 김현규가 귀국 시 프랑스 파스퇴르 연구소에서 BCG 균주(파스퇴르-1173)를 가져왔고, 액체 BCG백신 생산 실험을 시작하였다. 1960년 국립방역연구소에서 20,000ml의 BCG를 최초로 생산하였으며, 1963년 국립방역연구소에서 생산한 국산 BCG가 WHO의 국제규격검정을 통과해 본격적인 국산 BCG백신 생산이 시작되었다.

이후 동결건조 BCG백신 개발연구사업을 보건사회부와 대한결핵협회가 공동으로 추진하여 액상 BCG의 단점인 생균수 유지의 난점, 짧은 보존기간, 운송의 어려움 등을 해결할 수 있는 동결건조 BCG로의 교체 생산을 준비하였다.

그 결과 1977년 WHO에 시험 생산한 동결건조 BCG백신의 역가검정을 의뢰한 결과 합격관정을 받았으며, 그 해 동결건조 BCG를 처음 생산하였다. 1987년 BCG 생산업무가 대한결핵협회로 완전히 이관되었고, 다음해인 1988년 국내 소요량 전량 분량의



1952년 보건부의 전국 BCG 접종계획에 따라 전북 옥구군민을 대상으로 개정농촌위생 연구소 BCG 접종반이 트럭으로 출동하고 있다.



결핵연구원에서 생산 공정을 완전 자동화하여 1997년 10월 20일 최초로 생산한 10인분 바이알 내용 조 BCG

1954년 BCG 연구차 덴마크 코펜하겐의 국립혈청연구소에 파견된 국립방역연구소 세균과장 김현규가 귀국 시 프랑스 파스퇴르 연구소에서 BCG 균주(파스퇴르-1173)를 가져왔고, 액체 BCG백신 생산 실험을 시작하였다.

동결건조 BCG가 생산되어 백신의 자급자족이 가능하게 되었다. 그러나 약 20년간 생산되었던 BCG백신은 2006년을 기점으로 생산이 중단되었으며, 현재는 국내에서 소모되는 BCG백신 전량을 수입에 의존하고 있다.

생산이 중단될 당시 서울 서초구 우면동 소재 결핵연구원의 BCG백신 생산시설은 1987년에 건립된 건물로 약사법규정에 의한 KGMP시설기준에 적합하도록 개선하기 어려운 상황이었고, 생산설비와 장비의 대부분도 노후화된 상태였다. 시설과 장비의 개선이 제대로 이루어지지 못했다는 점 외에도 2003년과 2005년 시험 미실시와 시설 성능점검 미비 등으로 인한 품목제조정지 2회, 2006년 제품부적합역가부적합 등의 행정처분을 받아 그 해 6월부터 국내에서의 BCG백신 생산이 중단되었다. 적절한 예산지원과 엄격한 사업관리의 필요성을 절감할 수 있는 과거사이다.

그 후 2007년부터 SSI사의 '데니쉬-1331' 백신이 수입되어 그 해 10월부터 보건소에 보급되었으며, 1992년부터 수입되기 시작한 경피접종 방식의 '도쿄-172' 백신은 민간부분에서의 사용비율이 매우 높은 실정이다.

2006년에 전국 초등학교 1학년생들을 대상으로 각 시도별 아동 수를 추계한 후 학교를 대상으로 이루어진 단면조사 연구 결과에서 연간결핵감염위험률(ARI=Annual Risk of Tuberculosis Infection)은 평균 연령을 6세로 하였을 때 1.91%였으며, 16mm를 정점으로 한 거울영상 기법(mirror image technique)으로는 연간결핵감염위험률이 0.4%로 보고된 바 있다.

이와 같이 우리나라는 앞으로 수십 년 동안 BCG 예방접종이 꼭 필요한 상황이라고 할 수 있다. 따라서 우리나라 고유의 자체 BCG백신용 종균(seed lot)을 확보하고, 백신 생산공정에 관련된 전반적인 기술수준의 향상을 꾀해야 할 것이며, 세계적으로 진행되고 있는 차세대 BCG백신 연구개발에도 적극 참여하는 등의 노력을 바탕으로 국내는 물론 UNICEF를 통한 국외로의 BCG 완제품 공급과 차세대 백신기술 확보 등의 성과를 기대해야 할 것이다.‡