

# 바이러스 백신의 展望



國立保健研究院 病毒部長 金 慶 浩

緒 論	c. 백신의 役割	b. 日本腦炎의 免疫	a. 背 景
1. 폴리오백신	d. 今後問題	c. 백신의 役割	b. 恐水病백신의
a. 背 景	2. 日本腦炎백신	d. 今後問題	c. 백신의 役割
b. 폴리오免疫	a. 背 景	3. 恐水病백신	d. 今後問題

## 緒 論

백신 (Vaccine)이란 學問의 元祖는 古今 東西를 不問하고 英國의 Jenner라는 것은 우리가 잘 아는 사실이다. 이것은 約 200年前의 일이며 그 후 各種 傳染病豫防백신이 開發되어 오늘날 우리人間은 예전에 비해 各種傳染病에 對해 큰 恩惠를 받고 있는 셈이다.

특히 1949年 美國의 Enders博士 一派의 組織培養의 改良法에 의한 바이러스 (Virus)의 大量培養과 精製 및 濃縮이 容易하게 된것은 백신生産開發問題뿐만 아니라 바이러스學과 傳染病豫防學의 發展의 一大革新을 가져왔으며 細菌學에 있어서 Koch의 固形培地를 사용하여 많은 病原性細菌의 發見을 하게된 것과 비슷한 느낌을 준다.

Enders의 組織培養의 modern technique는 아직까지 原因不明인 여러 種類의 바이러스 傳染病 病原體가 究明되었으며 지금도 계속 새로운 바이러스가 發見되고 있는 중이다. 그 代表的인 例를 들면 폴리오 (Polio)를 中心으로 Coxsackie virus의 A 및 B群과 ECHO virus등 腸管系바이러스들의 發見과 그 體系의 整備 그리고 Adeno virus를 위시한 呼吸器系바이러스들의 계속적인 發見과 그 實驗室診斷法의 確立 등을 들수있다.

한편 백신開發에 對한 발자취를 보면 폴리오를 위시하여 紅疫 (Measles)백신, 뎀프스 (Mumps)

및 風疹 (Rubella virus) 백신등의 開發은 近來先, 後進國을 莫論하고 이러한 傳染病의 豫防效果가 눈에 머게 德을 보고 있는 것이다. 지금 世界的으로 많은 傳染病의 病原體가 바이러스라는것이 알려져 있고 또한 이에 對한 백신의 開發研究가 活發하게 進行되고 있다.

이번 機會에 바이러스백신의 展望이라는 題目을 가지고 論하게 된것을 기쁘게 생각하며 동시에 어려운 과제라고도 생각된다. 왜냐하면 아직 우리나라에서는 生産을 못하고 있는것이 많은데 그 展望을 말하기가 어려운 까닭이며 또한 制限된 紙面에서 充分히 考察하기는 어렵다. 우리나라에서 자주 거론되는 백신 몇 種類에 局限하여 그 問題點과 앞으로의 展望을 考察해 보기로 한다.

## 1. 폴리오백신

a. 背景 : 폴리오는 古代로부터 人間社會에 存在하였으며 에지프트의 피라미트 內에서도 古考學的으로 그 당시 많은 사람이 發病했었음을 알 수 있다. 그러나 病原바이러스가 分離된 것은 1909年이며 원숭이 腦內接種方法이 唯一한 分離培養方法이었다. 그후 1949年 Enders의 원숭이 腎臟組織培養法을 利用, 바이러스의 增殖成功에 의해 急速히 研究가 進行되어 不活化백신인 쏘크(Salk) 백신과(1954年사용) 弱毒生바이러스 백신인 세이빈(Sabin) 백신이(1960) 開發되었다.

폴리오바이러스는 1형, 2형 및 3형의 세가지 血清型이 있으나 臨床症狀, 經過等은 어떠한 型의 바이러스 感染에도 變動이 없다.

b. 폴리오의 免疫: 폴리오바이러스는 經口感染이며 咽頭, 小腸에서 增殖하며 增殖部位는 固有層細胞이며 近處 淋巴組織에서 局所 IgA抗體(分泌型)가 產生되고 바이러스는 더욱 體內로 侵入 血流를 통해 中樞神經으로 侵入增殖하게 된다. 그리고 바이러스의 增殖에 따라 IgM, IgG 및 IgA의 產生이 證明된다. 폴리오 바이러스 感染의 治療 過程에서도 細胞性免疫의 關與는 그리 없는 것으로 보고 있으며 Interferon 關與도 感染經過의 短縮에 도움이 될지도 모르나 證據는 없다. 新生兒는 胎盤을 經由하여 IgG中和抗體가 繼受되며 母乳에도 分泌型 IgA의 中和抗體가 含有, 乳兒에 受動性免疫을 시키고 있다.

### c. 폴리오백신의 役割

불활화백신(쏘-크型): 이백신은 麻痺型發病을 豫防하는 것이며 백신의 評價는 어느 정도로 發病을 防止하느냐에 있다. Paralysis 阻止에 있어서 血中中和抗體價에 對해서는 明確한 根據는 없으나 1954年 美國에서 野外實驗의 成績으로 보아 4倍以上의 中和抗體가 있으면 阻止可能한 것으로 되어 있고 원숭이를 사용 動物實驗成績에도 1:10정도의 中和抗體가 있을 때에는 經口 또는 筋肉內 바이러스 攻擊(Challenge) 接種에도 防禦가 된다고 하였다. 不活化는 formalin 1:4000으로 하지만 不充分할때는 1955年 美國의 Cutter 事件과 같이 바이러스가 백신에 生存되어 接種後 發病되는 경우도 있고, 不活化가 過度할 경우 抗原性이 相失되므로 formalin의 濃度, 바이러스의 毒力과 溫度와 時間이 相關的으로 적합하여야 한다. 麻痺防止率은 70~90% 이상으로 보고 있으며 1954年 쏘-크백신 出現이후 계속 濃縮抗原 그리고 특히 I型力價를 높이어 製造된 백신이 아직 世界的으로 널리 사용되고 있다. Sweden이나 Filland國 같은데에서는 아직도 全國的으로 徹底하게 不活化백신을 사용하고 있다.

弱毒生바이러스백신: 쏘-크백신이 實用化 될 무렵부터 美國에서는 Sabin, Cox 및 Koprowski 세學者が 生백신 開發에 注力해 왔다. Cox는 鷄

胎兒內培養法으로. 특히 II型바이러스는 完全히 弱毒化시켜 그 당시 本人도 그의 研究室에서 實驗成績을 본일이 있지만 원숭이實驗에 있어서 homologous virus challenge에 있어서는 100% 發病防禦였고 heterologous인 I型和 III型은 約 50%의 防禦가 될만큼 강한 抗原性이 있는 弱毒化生바이러스를 만들었으나 I型和 III型바이러스가 鷄胎兒 組織에서 II型和 같이 抗原性을 維持하면서 弱毒化시키지 못하고 있을때 Sabin이 폴리오바이러스 세型 모두 원숭이 腎細胞培養內에서 특히 T-Marker(培養溫度의 利用)를 利用, 繼代培養弱毒化에 成功했다. 그와 거의 동시에 Koprowski도 거의 비슷한 方法으로 바이러스弱毒化에 成功 各各 蘇聯(Sabin株)과 南美(Koprowski株) 等地에서 大의인 野外實驗을 했고 WHO의 推薦에 따라 世界的으로 生백신(經口)을 사용하기 시작하였다.

生백신의 條件은 1. 充分히 弱毒化되어 麻痺性惹起危險性이 없어야 하며 2. 腸管內에서 增殖하고 再感染에 免疫性寄與 3. 백신投與者에서 增殖한 바이러스가 周圍에 傳播되어도 毒力の 復歸(reverse)가 없어야 한다. 以上條件만 具備되면 백신株로서 選定되는 것이다.

現在도 世界的으로 널리 사용되는 것은 Sabin 백신이며 神經毒力の 安定性이 가장 좋다. 우리나라에서는 1960년부터 政府에서 Sabin백신의 原液을 購入 新生兒들에게 投與를 계속하고 있다.

백신의 豫防役割은 自然感染과 同一하다. 腸管內를 調査하기란 不可能하고 백신効果에 있어서 主로 血中抗體價測定으로서 評價하고 있다. 生백신사용시에는 腸內바이러스(Enteroviruses)들이 存在할때는 백신바이러스의 增殖이 느려지거나 弱하게 되므로 效果가 적다. 또한 增殖이 잘되고 排泄도 잘 된다해도 個體에 따라 III型抗體가 잘 生産되지 않을때가 있다. 따라서 理想的인 것은 enterovirus가 적은 季節에 抗體陰性者에게 單價백신으로 投與하는 것이며 이렇게 하면 거의 100% 抗體陽轉率을 볼 수 있다.

各國에서 여러가지 方法을 사용하고 있으나 實質的으로는 3價混合백신(Trivalent)으로 最低 2回 投與하나 可能하면 3回 또는 그이상 投與하

는 것이 바람직하다. 우리나라에서는 政府에서 2回 投與시키고 있다. 또 하나 생백신은 型間 干涉作用이 있어 그중 하나 或은 두型바이러스 단이 잘 增殖하는 경우가 있고 Sabin백신은 특히 II型단이 잘 增殖되므로 混合백신에서는 II型的 毒力を 少量含有시키고 있다.

**d. 今後問題** : 폴리오는 現在 백신으로서 完全히 制御可能한 疾患으로 되었다. 뿐만 아니라 생백신은 自然獲得免疫과 同一한 機轉으로 免疫이 되므로 폴리오가 自然界에서 人間단이 宿主 役割을 하는 것으로 보고있는 이상, 充分히 백신 投與단 되면 eradication도 可能하다. 앞으로 생백신의 改良에 對해서는 특히 III型 백신株에 큰 關心을 두어야 할 것이다. 그것은 세型中에서 毒力の reverse 문제가 他型에 比해 安定성이 적은 까닭이다. 그리고 II型株도 傳播力이 強하여 man-to-man transmission中 毒力の reverse 문제가 研究課題이다. 우리나라같은 溫帶地帶에서는 아직 문제가 없으나 I型바이러스株에 對해 熱帶地域에서는 그 效果가 좋지 않으며 그 原因은 唾液中의 阻止物質을 들고 있으며 이 阻止物質에 이겨내는 바이러스株 開發問題도 앞으로 해결 하여야 할 것이다.

## 2. 日本腦炎백신

**a. 背景** : 日本腦炎바이러스는 1933年 日本에서 마우스腦內接種法으로 分離되었고 이것은 美國學者들이 그前 yellow fever같은 arbo virus가 마우스에 感受성이 높고 바이러스分離가 잘 된다는 “힌트”에서 도움이 되었다. 우리나라에서는 1946年 駐韓美軍患者로부터 Sabin에 依해 처음 分離되었으나 그 당시까지만 해도 政府나 學界에서 이 疾患에 對해 큰 關心이 없었다. 그러나 1949年 大流行이 있는 후부터 法定傳染病으로 制定했고 學界에서도 注目을 끌게 되었다. 日本에서는 마우스腦 感染바이러스를 Formalin으로 不活化백신을 製造, 人體와 馬體에 豫防接種을 일찍부터 試圖해 보았으나 별로 效果를 거두지 못하였다. 그러나 馬體豫防接種은 多少 效果가 있어서 部分的으로 試圖해왔다. 人體에 效果가 적었던 理由は 精製하지 못한 粗製백신

(Crude Vaccine)이므로 抗原성이 弱하고 allergy 관계로 反覆接種을 못한 것으로 본다. 美國陸軍軍醫學校 바이러스研究所에서는 第2次 大戰中 日本腦炎 流行地인 우리나라와 日本 및 오끼나와 같은 地域에 駐屯할 軍人들에게 豫防接種을 實施할 目的으로 Sabin을 위시하여 여러 學者들이 動員되어 백신開發研究가 1942年 부터 시작, 粗製백신이지만 感染마우스 腦組織과 鷄胎兒組織을 Formalin으로 不活化백신을 生産, 數十萬의 軍人에게 豫防接種을 한바 있다. 그당시 Sabin에 의해 力價測定의 基準設定 그리고 이 野外接種 實驗에 큰 效果는 보지 못했으나 백신製造에 많은 發展을 寄與하였다. 그당시 應用은 못했으나 Warren의 protamin sulfate精製法은 지금 우리들이 精製백신을 製造하는데 큰 도움을 준 것이다. 1965年 日本에서 마우스 腦組織精製백신이 大量生産하게 되었고 우리나라에서도 1967年 부터 國立保健院에서 實驗의 生産을 試圖하였다. 現在 最終백신의 蛋白質含量은 ml당 0.02mg으로 거의 透明한 상태이고 力價도 바이러스의 濃縮관계로 良好하다.

**b. 日本腦炎의 免疫** : 媒介모기에 의해서 侵入된 바이러스는 局所淋巴節에서 增殖되고 바이러스血症을 惹起시키며 體液性抗體는 이에 有効作用을 할 것이다. 腦炎發症은 血中바이러스가 血液腦關門(blood-brain-barrier)을 通過 中樞神經系에 도달한다. 사람이나 哺乳類動物은 日本腦炎바이러스 感染後 H-I, C-F 및 中和抗體의 세 抗體가 產生하며 이중 免疫에 明白히 關係가 있는것은 中和抗體이다. 日本腦炎의 免疫에 細胞性免疫이 어느 정도로 役割을 하는가에 對해서는 不明하다. 그러나 적어도 發症患者의 臨床經過에 關與될 것이라는것은 생각할 수 있다.

**c. 백신의 役割** : 日本腦炎의 豫防對策으로는 1. 媒介모기의 撲滅 2. 豚의 日本腦炎豫防對策 그리고 3. 人體豫防接種法이다. 이것은 人工免疫으로 感染과 發病의 豫防手段이며 폴리오나 Smallpox와는 달리 사람과 사람으로 感染이 自然界에서 成立되지 않아서 社會的防衛目的이 아니고 破傷風毒素이드와 같이 순수 個人防禦目的이다. 精製백신의 效果에 對해서는 두가지

큰 野外試驗成績으로 評價할 수 있다. 日本에서는 1954年 이후 粗製백신으로 全國的인 豫防接種이 실시되어온 까닭에 野外試驗이 적합하지 않아서 대만과 우리나라에서 각각 1965年과 1968年에 WHO가 主動이 되어 큰 野外接種試驗을 한바 있다. 結果만 要約하면 대만에서는 13萬名 接種과 13萬名의 對照(破傷風毒素이드接種)에 있어서 發病率을 調査해본 結果, 그 有效率이 81%였다. 이것은 1954年 美國에서 쏘-크백신의 野外試驗成績과 같다. 우리나라에서는 全北道內 國民學校 第1學年兒童을 두群으로 나누어서 한群에만 豫防接種(10餘萬名)을 하고 다른 한群은 對照群으로 하였으나 1969年 全國的으로 불과 67名만이 發生하였므로 有效率을 評價할수가 없어서 그대신 血清學的으로 抗體陽轉率을 試驗하기 위하여 500餘名을 採血하여 調査해본 結果 H-I抗體陽轉率은 80%(國立保健院에서) 中和抗體陽轉率은 90% 이상(WHO, Arbo virus Reference laboratory, Tokyo)인 매우 우수한 效果를 認定하였다.

백신은 日本製 超遠心方法으로 生産된 가장 力價높은것을 사용하였다. 또 하나 백신接種效果面으로 좋은 例가 있는데 日本의 北海道(非流行地)에서 實施한 成績이다. 即 백신 1ml씩 2回 皮下接種者의 中和抗體 1:10이상의 陽轉者가 80~90%였던것이 1年後에는 70~80%로 低下되었으며 1回 追加接種을 實施한 바 100%로 되었으며 追加免疫現象도 좋은 것으로 보아 이백신은 初回免疫후 追加接種의 效果가 큰것을 알 수 있다.

d. 今後問題: 現在사용중인 마우스腦組織精製백신은 A.P法(Alcohol-protamin sulfate처리)과 超遠心法으로 製造되며 力價나 安全性이 他不活化백신과 比較해서 遜색이 없다. 그러나 마우스腦組織대신 細胞培養法으로 백신이 製造되길 바라고 있다. 美國에서 Hammon 등은 햄스타腎細胞內에서 바이러스를 增殖시켜 Formalin으로 不活化백신을 製造實驗한 바 있고 더욱이 弱毒生 바이러스 백신開發도 試圖했었으나 結局 弱毒株는 增殖性이 不良하며 또한 마우스腦通過로 毒力復歸가 되어 實用性이 없는 것으로 報告되었

고 不活化백신도 力價의 安定性이 좋지 못하였다. 그러나 계속 腦物質이 含有되지 않는 백신의 開發이 必要하다.

또한 現行 마우스腦組織精製백신이라도 凍結乾燥狀態로 製品이 되어 長時間力價維持가 可能한 백신이 되도록 研究가 계속되어야 할 것으로 본다.

### 3. 恐水病백신

a. 背景: 恐水病(狂犬病)은 강한 神經親和性 바이러스疾患이며 모든 哺乳類에 感受性이 있고 주로 神經組織과 唾液腺에서 增殖 唾液를 通해 排出, 사람은 주로 狂犬의 咬傷으로 바이러스가 侵入, 末梢神經을 經由, 中樞神經에 도달 腦炎을 惹起시키며 일단 發病할 경우 100% 死亡하며 治療法이 없는 무서운 病이다. 最近研究에는 바이러스가 粘膜, 筋肉組織에서도 增殖되며 氣道感染 經口感染등이 實驗的으로도 確認되고 있는 것은 疫學的으로도 主要한 문제이다. 백신은 우리가 잘 알다시피 約 100年前 佛蘭西의 Pasteur 에 의해서 街上毒을 家兎化固定毒으로 弱毒化시켜 感染家兎脊髓를 苛性加里로 加温 더욱 滅毒시킨 乾燥脊髓苗를 豫防接種에 사용한 것이 有名한 Pasteur Vaccine이며 우리나라에서는 이백신을 6.25動亂(1950) 直前까지 사용해 왔다. 그러나 當時 國立防疫研究所에서는 世界的으로 널리 사용되고 있는 Sample型백신 即 感染家兎腦組織을 乳劑石炭酸으로 不活化시킨 백신으로 改良 사용하기 시작하였다.

b. 恐水病백신의 免疫: 變異株에 의한 感染 또는 백신注射로서 中和抗體, H-I 및 C-F抗體가 上昇 感染防禦能이 생긴다. 백신免疫에 의한 發病阻止는 體液性免疫이 關與되는 것으로 알지만 꼭 血中抗體가 없어도 發病을 耐過하는 動物도 있으므로 體液性 免疫 以外의 細胞性 免疫도 關係가 있는듯 하다. 이것은 아직 자세히 判明되지는 않고 있다. 옛부터 오랜時日 弱毒生 바이러스백신을 사용한 歷史가 있어서 生백신과 不活化백신을 比較檢討하여 議論이 많으나 現在의 方法으로는 不活化백신으로 効力이 있고 生백신의 事故死가 오히려 많다하여 不活化백신이 主

流를 이루고 있다. 動物用백신의 경우는 抗體持續에 있어서 生바이러스백신이 훨씬 좋으나 폴리오백신에서 보는 것과 같은 決定的 差는 없다. 免疫의 持續은 完全接種으로 獲得된 免疫은 1년까지 持續되므로 적어도 6개월간은 再感染傷이 있어도 새로 完全接種은 必要는 없고 追加免疫으로서 皮下 또는 皮內로 1回接種하면 된다고 본다. 恐水病백신은 무엇보다도 副作用 문제가 크다.

c. 백신의 役割: 狂犬動物에 咬傷을 당한 사람은 그 咬傷部位 바이러스의 性質에 따라 多樣하나 그 發病率은 低率로 보아 10%부터 頭部咬傷의 例로서 50%이상 發病死亡하는 것으로 본다. Sample型백신으로서 印度에서 統計한 例를 보면 頭部咬傷者 734例中 백신治療를 받은 581例中 死亡者 49例(8.4%)에 對해 無處置 153例中 死亡數 77例(50.0%)인 것이 있다. 이 例로 보면 백신의 有効는 確實하다. 恐水病백신과 血清療法을 併用을 할 때는 免疫血清을 體重 1kg당 50國際單位를 사용한다. 恐水病바이러스백신 抗原과 血清抗體는 人體內에서 서로 干涉, 相殺, 結合作用이 比較的 적어서 重傷 또는 頭部咬傷時 併用을 하나 免疫馬血清의 馬異種動物에 의한 血清病 또는 副作用이 많고 効果에도 疑問視되고 있어서 emergency用 外에는 널리 實用化가 안되는 듯 하다. 더구나 이 바이러스의 馬免疫  $\gamma$ -globulin抽出은 디푸테리아抗毒素보다 까다로운 점도 있다.

接種方法은 準備接種으로서는 7일간 皮下 또는 皮內方法으로 每日 接種하는 것이다. 이것은 咬傷動物이 狂犬病의 可能性이 있어서 飼主 또는 獸醫師가 係留시킬 때의 措置다. 다음 完全接種은 咬傷動物이 實驗室診斷으로 陽性判定된 것이거나 狂犬病의 可能性이 높은 경우 每日 1회씩 14일간 연속 注射하며 緊急接種은 특히 狂犬

病發生이 많은 地域에서 顔面 頭部 頸部等에 咬傷이 있거나 重傷일 경우 即時 每日 2회씩 7일간 연속注射하고 다시 完全接種을 계속하는 것이 좋다.

d. 今後問題: 恐水病백신은 神經組織을 材料로 製造되는 까닭에 局所 또는 全身麻痺의 副作用 문제가 크며 때문에 백신改良에 있어서도 安全性문제에 더욱 注力하고 있다. 美國과 其他國에서 사용되고 있는 Duck embryo나 Chicke embryo vaccine도 神經組織백신보다 이러한 副作用 문제는 적으나 역시 arian protein에 鋭敏한 사람은 allergy 문제 또한 크며 백신力價에 있어서 安定性이 좋지 못하여 아직도 滿足스럽지 못하다. 家兔腦나 羊腦組織材料백신 보다는 神經性副作用이 적은 乳兒마우스腦(南美) 또는 乳兒 랫대腦組織(소련) 백신을 사용하고도 있다. 역시 重症의 副作用이 적으나 특히 南美에서는 接種후 末梢神經類의 報告가 있어서 絕對安全일 수는 없다. 腦物質은 특별히 精製하지 않고 사용하므로 副作用이 뒤따르고 있으며 現在까지는 精製백신은 抗原性이 弱하므로 實用化되지 못하고 있는 實情이다. 따라서 近年에는 햄스타腎細胞內 또는 鷄胎兒細胞內에서 培養하여  $\beta$ -propiolactone으로 不活化시킨후 바이러스를 polyethylen glycol로 沈澱 濃縮시켜 凍結乾燥시킨 백신이 거의 實用단계에 있고 한편 美國의 Wistar 研究所에서는 細胞培養內에서 增殖된 恐水病바이러스를 精製하고 適當한 界面活性劑(NP 45, Saponin)을 사용 바이러스粒자를 파괴시켜 外被나 突起(Spike) 分割을 시켜 採集 백신製造를 하여 實驗的으로도 中和抗體產生과 感染防禦能이 좋다고 報告되어 있다. 이와같이 有効成分만 分離하여 백신이 製造되면 理想的인 것이 되지만 아직 백신으로서 大量生産에는 문제점이 많다.