

寄生虫 免疫에 對한 考察(1)

— 특히 線虫의 免疫現象에 對해서 —

韓 台 愚

(家畜衛生研究所)

寄生虫의 抗原에 性状과 構造 또는 抗原反應의 機序等의 免疫化學的研究은 細菌 또는 virus의 그것과는 相當히 늦게 研究가 始作되었다. 그 理由는 寄生虫은 細菌과 virus에 比較 하면 훨씬 高度의 體制와 發育環을 가지고 있기 때문에 發育 各期의 抗原性이 다르다는것 寄生虫의 免疫에 關係되는 諸 成分은 一般적으로 抗原的 刺戟性이 弱하고 完全免疫의 獲得이 不可能하다는것 体外培養技術이 確立되어 있지 않은 點에서 免疫試驗과 抗原分析에 使用할수 있는 程度의 發育 各期의 抗原을 確保한다는 것이 極히 어렵다는 것이다. 寄生虫이 細菌等 微生物과 가장 틀리는 點은 感染한 寄生虫이 絶對로 宿主體內에서 增殖하지 않는다는것 그 大部分은 好適宿主體內에 移行하면서 發育 變態하고 特有의 寄生部位에서 成虫이 되는 것이다. 그리하여 宿主體內에서 各己 그 發育變態, 時期의 子虫에 對한 抗体가 產生된다. 그러나 이렇게 하여 寄生虫의 感染에 因하여 產生된 抗体는 細菌等の 微生物에 依해서 產生된 抗体와 免疫學的 物理化學的인 性状에 있어서 다른 點이 없고 細菌等の 分野에서 使用되는 血清反應(補體結合反應) 沈

降反應 血球凝集反應等)과 알레르기反應(皮內反應 passive cutaneous inaphylaxis schulj-Dale 反應 Schuartjman反應等)이 그대로 寄生虫의 免疫反應으로서 應用할수가 있다. 그러나 寄生虫 特有의 免疫反應이 없는것은 아니다. 예를 들면 여러가지의 線虫에서 認定되는 sarles 現象 住血吸虫에 있어서는 cercaria에 感染血清中의 抗体反應으로서 被膜樣沈降物을 形成한다. cercarial agglutination test(CA test) miracidim에 運動을 停止하는 Miracidial immunobilizal Test 더욱이 Miracidiam을 保有하고 있는 虫卵에 抗体와 反應해서 虫卵周圍에 沈降物을 만드는 circumoval pricipitin Test(COP Test)等 現在 血清診斷에 널리 應用되고 있다.

寄生虫의 免疫學的研究은 사람의 分野에서는 各種寄生虫(트리히나包虫症 住血吸虫症 후 이라리아症等)의 血清診斷法에 關한 것이 많고 家畜에 있어서는 診斷法보다는 動物이 如何히 해서 再感染에 對한 抵抗이 있느냐 하는 免疫機構의 解明에 對한 研究가 많고 다음으로 牛肺虫vaccine을 開發하게 되었다. 그래서 여기에서는 寄生虫(線虫)의 免疫現象인 Se-

lf-cure 및 Sarles現象에 대해서 解説하고 더욱이 牛肺虫의 vaccine에 對한것을 記述하고저 한다.

1. Self-Cure現象

Stoll (1928-1929)에 依해서 처음으로 報告되었다. self-cure는 緬羊의 第4胃에 濃厚感染하고 있는 捻轉胃虫(Haemaphysalis contortus)의 成虫이 突然 宿主体外에 排除되어 後 再感染에 對한 抵抗을 表示한 現象이다.

Soulby (1957)은 self-cure의 發現에 對해서 觀察한 結果를 Fig. 2에 表示한것과 같이 4月中에서 5월까지 spring vise(봄에 寄生虫數가 많아지기 때문에 排卵數는 激增하는 現象)이 認定되며 血中抗体가 上昇하기 始作한 6月下旬부터 7月上旬에 갑자기 排卵數가 減少하고 self-cure가 일어났다는것을 表示하고 있다. 이러한 現象은 野外에 있어서는 感染子虫이 많아지는 時期 即 큰비가 끝난後 가끔 일어난다. 實驗적으로 self-cure를 일으키기 爲해서는 미리 一定數 以上の 感染子虫으로 感作한後 多數의 感染子虫을 再感染시킬 必要가 있다. self-cure의 發現에 關係하는 抗原은 宿主体內에 侵入한 H. contortus의 感染子虫(第3期子虫)이 脫皮해서 第4期子虫으로 되었을때 放出되는 脫皮液이라고도 말하고 있다. 그러나 直接的인 證據는 없다. 間接적으로 self-cure인때는 그 宿主로부터 採取한 血清이 脫皮液과 強한 反應을 일으키는것과 또한 緬羊에 self-cure을 일으키는 實驗으로서 미리 感作해 놓았던 緬羊에 多數의 感染子虫을 再感染시킨後 一定間隔으로 屠殺檢査한 結果 self-cure를 일으킨 牛에서는 第4胃 粘膜炎에 侵入한 感染子虫이 脫皮해서 第4期子虫으로 되어 있다는 例도 있다(Soulby 1960).

Stewart (1953)은 H. contortus의 self-cure는 感染子虫의 再感染後에 일어나는 第4胃 粘膜炎에 있어서 심한 局所 알레르기 反應이라 生覺된다. 그 理由는 血液中の 히스타민이 顯著

하게 上昇하고 그리고 self-cure가 予想되는 時間에 抗히스타민劑를 投與하므로써 이 反應을 抑制할수 있는것 미리 感作된 緬羊의 第4胃에 直接感染子虫에 注入하므로써 典型的인 self-cure를 일으킬수가 있다는것과(Stewart 1955) 血中抗体는 이 現象이 일어난後에 Peak에 達하기 때문에 이 抗体는 이 現象에 關係가 없다는것과 그리고 self-cure를 일으킨 動物의 胃粘膜炎에 심한 浮腫血管擴張 등의 알레르기 反應의 特徵적인 所見이 認定되는것 등이 있다. 그러므로 이 self-cure에는 局所 알레르기 反應에 依해서 일어나는 生活環境의 심한 變化가 重要な 要因으로 되어있다. 그것은 炎症을 일으키고 있는 局所의 酸素壓의 減少 또는 胃粘膜炎의 炎症反應이 成虫의 營養攝取 代謝 및 産卵을 阻害하는것等 變化가 일어나며 이러한 環境에서 生活할수가 없게 되고 나중에는 宿主体外로 排除된다(Stewart 1955). 이때 發育期의 子虫은 그 影響을 받지 않고 宿主의 免疫이 떨어질적에는 再次 發育하기 始作하며 成虫까지 成長한다고 한다. 또 第4胃에 寄生하는 H. contortus에 依해서 일어난 self-cure 現象은 다른 第4胃 寄生虫이다. Trichostrongylus axei 또는 Ostrtagia Circumcincta도 非特異적으로 排除되는것이 證明되었다. self-cure 現象은 各種寄生虫에 認定되어 있으며 牧野에 있어서 寄生虫症의 治療에 關係되는 重要な 要因의 하나이다. 그러나 寄生部位가 宿主의 生活機能에 依해서 重要な 臟器인때는 宿主例에 重大한 打擊을 주어 宿主로 하여금 죽게 할수도 있다. 顯著한 例은 牛肺虫 感染에 있어서 볼수가 있다.

2. 感染防禦

Self-cure도 感染防禦도 抗原·抗体反應이라는 觀點에서 본다면 같다고 보나 表現이 다르기 때문에 區別해서 生覺할수 있다. 前述한 것과 같이 self-cure는 宿主側의 急激한 反應에 依해서 成虫을 体外에 排除하는데 對해서 感染

防禦은 주로 虫体側의 反應에 依해서 宿主体內의 子虫을 發育抑制 또는 阻止 더욱이 成虫의 産卵抑制等으로 나타난다. 이러한 感染防禦에 關係되는 免疫現象에 Sarles現象이 있다. Sarles(1938)은 鼠線虫(*Nippo strongylus muris*)을 感染시킨 鼠血清과 그 子虫을 *in vitro*에서 作用시키면 子虫의 口·肛門 其他 排泄口에 沈降物을 生成시켜 運動性을 喪失 死滅되는것을 確認하였고 더욱이 Taliaferro & Sarles(1939)에 依해서 *in vitro*에서도 같은 現象을 認定하였다. 이것을 Sarles現象이라 부른다. 그들은 이러한 沈降物의 形成이 再感染된 子虫의 發育을 阻害하고 또는 死滅할수 있는 感染防禦에 重要な 役割을 할수 있게 되리라고 본다. 이러한 報告를 기틀로 하여 多數의 研究者에 依해서 各種 線虫에 對해서 追試되어 犬鉤虫, 施毛虫, *America*鉤虫, 豚回虫, 東洋毛線虫 및 顎口虫等에 對해서도 이러한 現象이 確認되었다. 이 Sarles現象은 体液性 抗体에 依해서 일어나는 免疫現象이며 *Passive Transfer*도 可能하다. 또 이 現象은 子虫發育時에 特異的이며 感染子虫에서는 일어나지 않으며 다음 時期에 發育한것에 처음으로 일어난다는것이 證明되었다. Soulsby(1961)는 미리 蛔虫을 感染시켜 免疫한 家兎에 再感染시키면 Fig. 2에 表示된것과 같이 宿主体內에 侵入한 感染子虫(2期子虫)이 2日째까지는 抵抗하지만 脫皮時에 宿主에 免疫의 影響을 받아 3日以降에서는 子虫이 激滅되는것을 確認하였다. 같은 現象을 *H. Contortus*와 *Trichostrongylus*屬에 또 皮膚入性의 線虫인 *N. Muris*는 *Strongyloides*屬에도 確認되었다. 이들 線虫의 感染防禦는 感染子虫의 脫皮時에 放出된 脫皮液과 子虫의 代謝産物(分泌物과 排泄物)等の 抗原刺戟에 依해서 賦與되는 것이라고 推測된다. 이것을 實際応用한것이 Tarrett等の 牛肺虫(*Dictiocanlus viviparus*)의 感染子虫에 X線을 照射해서 正常成虫까지 發育할수 없는 能力을 喪失한것을 牛에 感染시키므로써 免疫을 賦與시키는데 成功했다. 이것이 牛肺虫vac-

cine이다.

3. 抗原

動物이 寄生虫에 對한 感染防禦能을 獲得하기 爲해서는 살아있는 子虫이 宿主体內에서 發育할 必要가 있고, 成虫과 子虫의 体成分에서의 免疫에서는 血中抗体(CF抗体等)의 上昇은 確認되어 있으나 感染防禦能을 産生시킬수는 없다.

이와 같이 感染防禦에 關係되는 抗原을 *Functional antigen*이라고 하고 關係되지 않는 抗原을 *Nonfunctional antigen* 또는 *Somatic antigen*이라고 한다. 前者는 發育子虫의 代謝産物로서 特異的이며 后者는 虫体成分으로서 交叉反應이 認定되며 주로 血清反應 抗原으로 使用되고 있다.

感染防禦에 關係되는 抗原에 對해서

宿主体內에서 發育中の 子虫에 依해서 産生되는 分泌物, 排泄物 및 脫皮液의 所謂 代謝産物은 抗原으로서 線虫의 感染防禦에 重要な 役割을 하고 있다. 이 代謝産物의 性状에 對해서는 거의 모르는 狀態이다. 그리고 이들의 大部分은 酵素가 아니냐 하는 推測이다. 이 代謝産物으로서 *vaccination*하므로써 高度의 免疫이 期待되나 實際에 있어서는 感染에 依해서 獲得된 그것보다는 훨씬 低度의 免疫밖에는 生産하지 않는다. 이것은 多量의 代謝産物을 모으는것이 困難한것과 이중에 含有된 酵素의 活性이 急激히 低下되기 때문이 아니냐는 生覺이다. 實際로 살아있는 寄生虫에는 酵素의 複合體가 存在하고 內性酵素(*internal enzyme*)와 外性酵素(*extra enzyme*)로 나눌수 있다. 內性酵素는 虫体内의 代謝 特히 炭水化物의 代謝에 關係되고 外性酵素는 子虫이 宿主体內로 侵入과 臟器組織에서의 移行에 關係가 있다. 外性酵素로서는 皮膚에서 侵入에 作用하는 *Collagenase*樣 酵素에 *Schistosma mansoni*의 *Cercaria*와 *Strongyloides ratti*의 子虫에 또 *Hyaluronidase*樣 酵

素에 *Schistosoma mansoni*의 cercaria에 證明되어 있다. 이들의 外性酵素는 子虫의 食道腺에 分泌된다. Thoson (1956)는 犬鉤虫의 食道腺에서 分泌物는 *lypase*를 含有하고 있고 이것으로 犬를 免疫시킬수 있다. 또 이 免疫產生能을 免疫血清으로 阻止할수가 있다고 報告하고 있다. 이와 같이 *lypase*는 *N muris*와 *Strongyloides*屬의 感染子虫에서도 抽出된다. Oliver-Gonzalez (1941)은 旋毛虫 (*Trichinella spiralis*)의 感染에 依해서 두가지 다른 抗体가 產生된다. 그 하나는 腸管內에 寄生하는 成虫에 對한 抗体이며 다른 하나는 筋肉內에 寄生하고 있는 子虫에 對한 抗体라고 하고 各己의 抗体는 各各 對應하는 時期의 虫体만이 作用하고 다른 時期의 것에는 作用하지 않는다. 그것은 *T. Spiralis*의 發育期에 따라서 그 寄生部位가 달라지기 때문에 이것에 수반해서 虫体的 所有하는 酵素도 變化한다고 한다. 이 酵素를 特定의 stage specific (發育期의 것에 特異的) 한 抗原이 된다고 說明하고 있다. 또 Lee & Leuert (1957)에 依해서 報告한 것과 같이 *N muris* 犬鉤虫等 數種의 線虫, 子虫에서 나온 酵素는 各己 活性이 다름으로 이들의 酵素에 依해서 產生되는 防禦免疫는 特異的이라고 結論지었다. 以上 記述한 것으로 미루어 보아서 線虫의 感染防禦는 stage specific한 代謝産物의 抗原刺戟에 依해서 產生되며 特異的이라고 生覺된다.

4. 牛肺虫의 Vaccine

牛肺虫病 流行時 죽지 않고 살아 남는 牛는 그后 流行時 感染하지 않는다는 것이 옛부터 알려져 왔다. 그래서 Scotland의 Glasgow 獸医科大學의 Tarrett等은 그 免疫性 賦與方法으로서 成虫 및 幼虫 抗体注射 또는 死滅虫体, 皮下移植等 여러가지 方法을 試驗하였으나 血中 抗体의 上昇은 認定되나 本虫을 防禦는 못하였다.

그러나 그들은 1959年 40,000r X線을 照射한 感染子虫을 第1回 1,000마리 42日后 第2回 4,000마리 經口投與하여 93日만에 1,000마리의

正常感染子虫을 攻撃한 結果 剖檢해서 肺에는 한마리의 虫도 볼수 없었다. 또 1回(1,000 마리)만의 接種群에서는 再感染后 對照와 같이 多數의 虫体가 肺에서 檢出되었다. 이것들이 全部未成熟 幼虫이었다. 그后 Tarrett等(1960)은 vaccine의 1回 投與에 對해서 더 試驗을 하였다. 그 結果 感染幼虫에 20,000r, 40,000r, 60,000r과 같이 X-Ray 照射量을 달리해서 製作하였다. Vaccine은 4,000마리를 1回 牛에 經口投與하고 그后 50日째에 4,000마리의 正常感染子虫으로 攻撃하고 35日째 剖檢한 結果 對照의 牛는 平均 約 1,000마리의 成虫이 肺에서 檢出되고 20,000r, 40,000r로 處理한 vaccine接種 牛에서는 平均 約 15마리의 少數만이 檢出이 안되는데 反하여 60,000r에서는 vaccine 效果가 全혀 認定할수가 없었다. 이와같이 X-Ray 照射子虫에 依해서 強한 免疫을 얻을수가 있었으며 그 理由는 아직 明確치 않다. Jarrett等은 X-Ray 照射子虫(20,000r, 40,000r)은 正常感染子虫에 比해서 그 活力의 一部가 阻害하고 있기때문에 本虫의 正常体内 移行經路를 밝아서 成虫까지 發育한다는 것은 不可能하며 虫体 移行途中에서 腸間膜 Lymph節 또는 氣管支 縱隔洞 Lymph節에서 停帶되어 그 部位에서 比較的 長期間 滯留하고 있기때문에 그간에 免疫性이 賦與되며 60,000r以上の X-Ray 照射에서는 너무 強해서 体内에 侵入한 照射感染子虫은 發育하지도 못하고 死滅하기 때문에 免疫을 賦與할수가 없을 것이라고 說明하고 있다. 이렇게 만들어진 牛肺虫 照射 生vaccine은 Distol의 商品名으로 英國에서 市販되고 있다.

以上 最近 寄生虫(線虫)의 免疫學的 研究에 對해서는 特히 感染防禦에 關係가 있다고 生覺되는 免疫現象에 焦點을 맞추어 解説을 하고 이것이 牛肺虫 生vaccine 創造에 對하여 說明한 것이다.

다음은 牛肺虫症의 免疫과 vaccine에 對해서 記述하기로 한다.

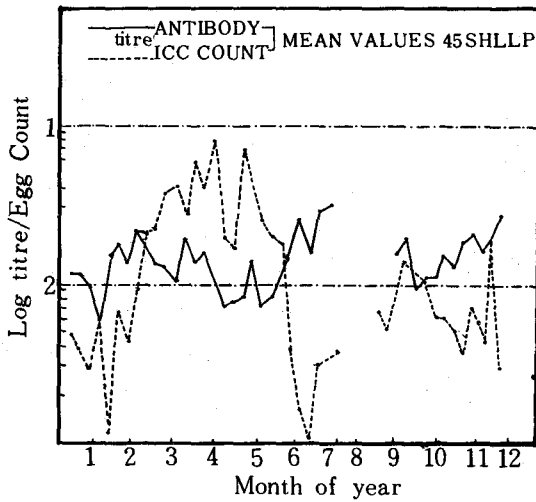


그림 1. 緬羊에 있어서 捻轉胃虫 *Haemonchus Contortus*의 抗体 및 排泄虫卵의 經時的 消長 (抗体価 및 虫卵數는 羊 45頭의 平均値)

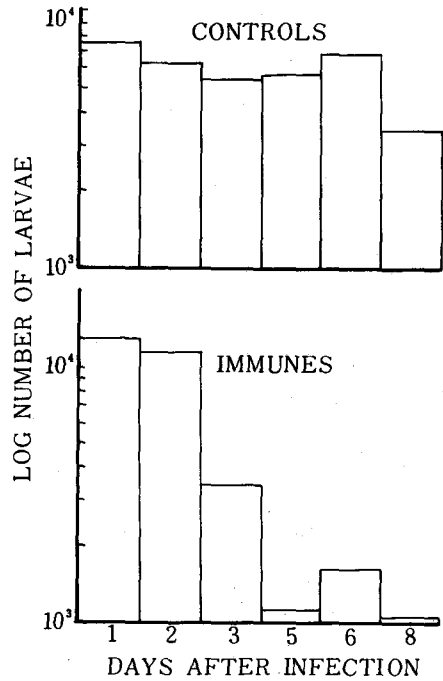


그림 2. 回虫 *Ascaris Suum*의 成熟卵 (10万) 으로 攻撃한 모르뭇드 (免疫群 및 对照群)의 肺 및 肝臟內의 子虫數

《参考文献》

1. Jarrett, W.F.H. et al (1959) Amer. J. Vet. Res., 20, 527-531.
2. Jarrett, W.F.H. et al (1960) Immunology, 2, 251.
3. Jarrett, W.F.H. et al (1960) Immunobiology, 3, 135.
4. Jarrett, W.F.H. et al (1960) Immunobiology, 3, 145.
5. Lewett, R. M., Lee, C. L. (1956) J. inf. Dis., 99, 1.
6. Oliver - Gonjalej, J. (1941) J. inf. Dis., 83, 42
7. Sarles, M. P. (1938) J. inf. Dis., 62, 339.
8. Soulsby, E. J. L. (1957) Vet. Record, 69, 1129-

- 1139.
9. Soulsby, E. J. L. (1960) Australian J. Agr. Res., 11, 595
10. Soulsby, E. J. L. (1961) J. Amer. Vet. Med. Assoc., 138, 355.
11. Stewart, D. F. (1953) Australian J. Agr. Res., 4, 100.
12. Stewart, D. F. (1955) Nature, 176, 1, 273.
13. Stoll, N. R. (1928) J. Parasitology, 15, 147.
14. Stoll, N. R. (1929) Amer. J. Hygiene, 10, 384.
15. Taliaferro, W. H., Sarles, M. P. (1939) J. inf. Dis., 64, 157.
16. Thoson, R. E. (1956) J. Parasitology, 42, 21.