

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
A61K 39/02

(45) 공고일자 1982년02월06일  
(11) 공고번호 특1982-0000045

(21) 출원번호	특1978-0003902	(65) 공개번호	
(22) 출원일자	1978년12월23일	(43) 공개일자	
(30) 우선권주장	16012 1977년02월23일 스위스(CH)		
(71) 출원인	술코 베이셀 악티엔게젤샤프트 프릿츠 스트라우브 지오도 밤가아트넷 스위저랜드 씨에이취-4052 베이셀 겔러트스트라세 18		
(72) 발명자	쥬빈코 스토코빅 스위저랜드 씨에이취-4125 리히헨 언팅 셀렌버그 125		
(74) 대리인	황광현		

심사관 : 노성현 (책자공보 제648호)

(54) 트리코모나스 증후군에 대한 이종ワク신의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

트리코모나스 증후군에 대한 이종ワクチン의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 트리코모나스 증후군의 치료에 효과가 있는 새로운 이종ワクチン(heterovaccine)의 제조방법에 관한 것이다.

질트리코모나스 속은 원충류에 속하며, 의학에서 중요한 원충류의 계통적 분류에 의하면 편모충류(Mastigophora 또는 Flagellata)에 속하는 것으로, 이것은 원래 여성과 남성의 비뇨생식기에서 발견되는 병원성 기생충이다. 이것은 주로 성교에 의하여 감염되지만, 물건을 통한 감염도 또한 발견된다.

남자가 여자보다 자주 감염됨에도 불구하고 실질적으로 남자는 임상학적 징후를 여자보다 적게 나타낸다. 남성의 경우에, 트리코모나스 보균자들의 대부분은 고통을 느끼지 않으므로 약간의 분비물이 분비되거나 가벼운 요도염 증세가 나타나는 것에 주의를 기울이지 않는다.

여성의 경우에 감염되었을 때의 실질적인 증상은 무엇보다도 먼저 질내의 심한 화농성염증의 결과로써 생식기관에 통증을 느끼므로 정상적인 결혼생활에 가끔 악영향을 가져온다. 일반적으로 전염은 질내에만 한정되어 있지 않고 대개의 경우 부수적인 병원성 혼합식물군이 트리코모나스군에 의하여 생식기 위쪽으로 이동되어서 자궁부속기관의 염증(adnexitis)을 일으켜서 난관임신이나 나팔관이 차단(불임증) 될 위험까지 수반한다.

만성적인 전염과 재발하는데 걸리는 시간은 실질적으로 자궁경관과 자궁질부에 염증을 유발시킨다. 이러한 결과로 가역적인 형성장애로부터 경부암의 초기단계까지 극부적 조직변화를 일으킨다. 복합적인 임상 형태는 전반적으로 트리코모나스 징후로써 기술되었다.

메트로니다졸 [1-(2-히드록시-에틸)-2-메틸-5-니트로이미다졸] 제제가 질트리코모나스를 파괴하는데 적절하며 이러한 증상의 실제치료에 사용되고 있다. 그럼에도 불구하고, 많은 경우에 균을 감소시키지 못할 뿐만 아니라 어떤 경우에는 오히려 증가하는 경향이 있다. 즉, 한 나라에서 3.5-88%의 인구가 감염되어 고통을 받고 있다고 주장되므로써 질병의 비율은 감소되지 않고 있다.

감염이 만연되어서 반복적으로 나타나는 재감염상태는 난흔이 증가되므로써 크게 증가되고 있다. 더 자세히 설명하면, 감염시 난치성과 어떤 치료에 대한 저항력은 난소작용-억제스테로이드를 연속적으로 사용하므로써 일어나는데, 왜냐하면 체내에서 생성되는 난소호르몬이 비교적 결핍되었다고 말하는 모든 난소내분비 감퇴증의 조건들이 질내의 상피 세포의 증식을 억제한다고 알려져 있기 때문이다.

호산성유산간균(Lactobacterium acidophilum=Lactobacillus acidophilus), 유산균, 유산간균속, 유산라브도바실러스(rhodobacillus), 도데라라인의 라브도바실러스(Döderlein's rhodobacillus)나 도데라라인의 박테리움(Döderlein's bacterium)등 자연적으로 발생하는 여러 가지 균주(현재 약 4000개의 상이한 균주들이 공지되어 있다) 중에서 몇몇 종류들로 트리코모나스 징후에 대한 치료에 효과가 있는 이종ワクチン을 제조할수 있다는 것이 발견되었다.

1976년에 병원에서 이 징후로 고통을 받고 있는 여자의 질내부에서부터 개개의 균주들을 채취하여서,

1977년 10월 17일에 CBS 465.77-CBS 472.77(8개의 균주)로써 바아른(네덜란드)소재의 배지표본소에 동결 건조상태로 이러한 균주들을 두었다. 형태학상의 관점, 그중에서도 형성된 세균체의 크기에 대한 관점에서 여러가지 균주들은 서로 상이하다 : 몇몇 세균체들은 매우 작고 투명하며 환상인 반면에 다른 세균체들은 더 크고 사구형(rossette with a furrowed surface)의 형태를 갖는다. 현미경실험에 의하면, 8개의 모든 세균주들은 사슬이나 울타리의 형태로된 그림-양성의 다형성 세균들에 속한다.

균주들의 생리적인 행동은 여러가지 탄소의 근원상에서 이들이 성장함에 따라 다음과 같은 특징이 있다.

[표 1]

탄소의 근원	호산성유산간균, 균주의 CBS 번호 :							
	465.77	466.77	467.77	468.77	469.77	470.77	471.77	472.77
아라비노오스	-	+	+	+	+	-	-	±
셀로비오스	+	-	-	-	-	-	-	-
락토오스	+	+	+	+	+	-	-	+
말토오스	+	+	+	+	+	±	+	+
만니톨	-	+	+	+	+	+	-	-
멜리비오스	+	+	+	-	+	-	+	-
라피노오스	+	+	+	-	+	-	+	-
랍노오스	+	+	+	+	+	+	-	+
사리신	+	+	+	+	+	+	-	+
수크로오스	+	+	+	+	+	+	+	+
트리할로오스	+	+	+	+	+	+	-	-
크실로오스	±	-	-	-	-	±	-	-
리보오스	+	+	+	+	+	+	-	+
녹말	±	-	-	-	-	±	-	-

CBS 466.77, 467.77 및 469.77의 균주들은 동일한 생화학적 성질이나 발효성 성질을 나타낸다.

본 발명에 의하여 제조된 이종확진은 생리적으로 허용되는 용액내에서 앞으로 언급한 호산성 유산간균인 균주의 비활성화된 미생물로 구성되었으며, 이 확진에 존재하는 미생물들은 이들 균주중 몇몇 종류 또는 모든 종류이며, 균주당 거의 동일한 수로 존재한다.

즉 적어도 세 종류의 균주로부터 미생물들이 존재하여야 한다.

본 발명에 의하여 제조된 이종확진은 호기성 조건하에서 앞에서 언급한 호산성 유산간균의 균주들을 액체배양기상에서 개개적으로 배양시킨 후, 형성된 생물학적 물질을 분리하여 비활성화시킨 다음 개개의 균주로부터 수득한 비활성화된 미생물체를 배양이 끝난 후나 비활성화시킨 후에 결정된 배지의 밀도에 거의 역비례되는 양(배양액의 ml당 미생물체의 수)으로 생리적으로 허용되는 용액내에서 서로 혼합시키는 방법으로 제조될 수 있다. 모두 8종류의 균주들을 사용하여 이 방법을 실시하기 위해서 앞에서 언급된 균주들이 선택되었으며, 이로 인하여 전체적으로 효과있는 확진이 수득되었다. 이것은 모든 여성 환자들에게 사실상 효과있는 확진 또는 감염의 근원과는 관계없이 트리코나모스 징후를 성공적으로 처리할 수 있는 확진을 의미한다. 그러므로 상술한 8종류의 균주가 비활성화된 미생물체로 존재하는 확진은 본 발명의 형태로써 바람직한 것이며 상술한 8종류의 균주를 사용한 확진의 제조는 바람직한 제조방법이다.

미생물계에서 통상적으로 사용되는 여러 가지 액체배양기가 균주들을 배양시키기 위하여 사용될 수 있으며, 다음과 같은 조성물로된 배양기가 특히 적당하다는 것이 증명되었다.

ทริป토오스펩톤	5g	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	2g
카제인 가수분해물	8g	트리암모늄 시트르산염	2g
고기즙	10g	아세트산나트륨	5g
이스트투식물	100ml	염혼합물	5g
유산소르비탄의 폴리옥시에틸렌 유도체(Tween 80R)			1ml
글루코오스	10g	락토오스	10g

총량이 1,000ml가 될 때까지 증류수를 가함

앞에서 언급된 염혼합물은 다음과 같은 조성물로 이루어진다.

MgSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	11.5g	FeSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	0.68g
MnSO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O	2.4g		

총량이 100ml가 될 때까지 증류수를 가한다.

액체배지의 pH를 6.1-6.8, 가급적 약 6.5로 만든 다음 가압솜에서 115℃의 온도로 20분간 살균시켰다.

배양기는 삼각플라스크와 같은 살균된 용기내에 나누어 넣은 다음 각 용기의 내용물을 균주의 시료와 접

중시켰다. 배양은 32-45°C의 온도, 특히 37°C의 온도에서 48시간 동안 시키는 것이 효과적이다. 48시간 후 또는 원하는 약편 제조에 충분한 양의 생물학적 시료를 형성한 후에 이 생물학적 시료를 무균조건하에서 회수하여 원심분리(예를들면, 3,000회/분으로 1시간 동안)시켜서 부착된 배양기로부터 유리시켰다.

생물학적 시료로 구성된 침전물을 생리식염수내에서 재현탁시킨 다음, 통상적인 방법으로 비활성화시켰다. 비활성화시키는데 있어서, 포름알데히드와 페놀로 처리하는 것이 가장 적절하다. 포름알데히드를 사용할 경우 중량으로 0.3%, 페놀을 사용할 경우 중량으로 0.5%의 현탁액의 농도로 3-5일 동안 처리하는 것이 적당하다고 증명되었다. 비활성화시킨 후 현탁액을 다시 원심분리, 예를들어 3000회/분으로 1시간 동안 원심분리하여서 비활성화시키기 위해 사용된 시약이나 포름알데히드와 페놀로부터 비활성화된 시료를 유리시켰다.

각 개개의 균주로부터 수득한 시료를 생리식염수로 재현탁시킨 다음 아래에 기술된 방법에 따라 살균에 대한 실험과 생존할 수 있는 유산균의 존재에 대한 실험을 하였다. 만일에 두 가지 실험의 결과가 양성이라면, 즉 만일 시료가 약편을 제조하기에 적절하다면 각 균주에 의하여 이루어진 배지의 밀도나 배양액의 미당 미생물체의 수가 결정된다.

만일 어떤 이유로 비활성화시킨 후에 즉시 개별적인 생물학적 시료들을 혼합할 수 없다면 해당하는 현탁액들을 약 4°C의 온도에서 잠시 저장한다. 또한 각 개개의 균주의 비활성화된 미생물체를 얼림건조시켜서 약 4°C의 온도에서 저장할 수 있다. 얼림건조된 균주들을 이 온도에서 적어도 3년 동안 변함없이 저장할 수 있다. 얼림건조시키기 위한 적절한 보호콜로이드로는 중량비로 5.6%의 젤라틴, 37.5%의 수크로오스 및 0.5%의 칼슘락토비오네이트를 함유하고 있는 매질이 특히 적절하며, 동결건조작용을 24시간 동안 실시하였다.

마지막으로 각 균주들로부터 수득하여서 비활성화시킨 시료들을 ml당 거의 동일한 수로 각 균주의 미생물체를 함유하고 있는 약편을 제조할 수 있는 양으로 혼합하였다. 수득된 약편을 생리식염수로 ml당 약  $14 \times 10^9$ 의 미생물체를 함유하고 있는 농도로 희석한다.

건성시료를 기준으로 하였을 때 약편은 보통 총 질소함량을 3.68mg% 함유하고 있다(kjeldahl 방법에 의하여 측정.) 포름알데히드나 페놀(포름알데히드나 페놀의 농도는 중량비로 0.25%가 적당하다.) 또는 소듐 에틸-머큐리티오 살리실레이트(티오머살)과 같은 방부제를 첨가하는 것이 좋으며, 약편을 앰푸울에 넣기 전에 4°C의 온도에서 약 30일 동안 원속해지도록 방치하는 것이 좋다고 증명되었다. 발열성물질이 없는 유리장치내에서 무균조건하에 앞에서 기술하여 온 약편을 0.5ml 측정하여 각 앰푸울에 넣는다.

또한 앰푸울에 함유된 물질을 얼림건조시켜서 건성앰푸울의 형태로 사용시까지 약 4°C의 온도에서 저장할 수 있다.

보통 사용하는 앰푸울의 형태인지 건성앰푸울의 형태인지간에 약편의 유효기간은 만일 약편을 2-8°C(보통 냉장고의 온도)의 온도에서 저장한다면 제조시로부터 적어도 3년이고, 만일 약 20°C의 온도에서 저장한다면 약 6개월간 지속될 수 있다.

3년의 기간은 비활성 약편(사균약편)에 대한 세계보건기구에 의하여 허용된 최장기의 사용기간이다.

치료용으로 사용하기 전에 다음과 같은 실험을 실시하여야 한다.

1. 살균에 대한 실험(첫번째 살균실험)
2. 유독성에 대한 실험
3. 항원작용에 대한 실험
4. 잔존한 생존가능한 유산균의 존재에 대한 실험(두번째 살균실험)

이러한 실험들은 세계보건기구(생물학적 물질에 대한 규정, WHO의 기술보고서 제323호, 1966) 및 유럽 약전 II의 지시에 따라 실시하는 것이 바람직하다.

살균에 대한 실험을 하기 위하여, 약편 1ml를 티오글리콜레이트 배양기를 함유하고 있는 시험관 및 사부의 육즙을 함유하고 있는 시험관에 넣은 후 이 시험관들을 37°C의 온도에서 10일 동안 배양시킨 다음 똑같이 처리된 일련의 시험관을 또한 25°C의 온도에서 동일한 기간동안 배양시켰다.

두 종류의 모든 시험관이 무균상태로 남아있음이 발견되었다.

유독성에 대한 실험은 기니아피그와 흰쥐를 대상으로 실험하였다.

300g의 평균 체중을 갖고 있는 5마리의 기니아피그의 각각에 5ml의 약편을 근육내로 투여하였고, 뒷다리에 2.5ml의 약편을 주입한 후 14일간 관찰하였으나 5마리 동물의 건강에는 아무런 변화가 없었으며 처리된 뒷다리에서도 아무런 반응이 발견되지 않았다.

또한 평균 몸무게가 20g인 10마리의 생쥐 각각에도 뒷다리에 0.5ml의 약편을 근육내 투여한 후 14일동안 관찰하였으나 10마리 흰쥐의 건강은 변함없었다.

항원작용은 먼저 기니아피그를 대상으로 생체내에서 실험하였다. 앞에서 언급한 동물 중 세 마리의 동물에게 약편 1ml를 강내로 투여한 다음 14일 동안 관찰하였으나 비교적 많은 양을 투여하였는데도 불구하고 면역감소반응이 전혀 일어나지 않았다. 또한, 약편을 정상적인 인간의 혈청을 이용하여 우크터론니(Ouchterlony) 면역확산법으로 실험관내에서 실험하였으나 양성반응이 나타나지 않았다.

남은 생존할 수 있는 유산균의 존재에 대한 실험을 하기 위하여, 약편시료를 미생물체의 분리 및 확인이 용이한 고체 배양지에서 배양시켰다.

다음과 같은 조성물로 이루어진 배양지가 이 실험에 적절하다.

물	800ml	용액 4	10ml
트립카제인	16g	새로운 이스트	100mg
용액 1	50ml	위트펍톤	10g
용액 2	10ml	가용전분, 중량비로 0.5%(용액의 형태로)	5g
용액 3	10ml		

총량이 1000ml가 될 때까지 물 첨가.

앞에서 언급한 모든 수용액들은 다음과 같은 조성으로 되어 있다(중량비로).

용액 1 : NaCl 10%함유                      용액 3 : CaCl<sub>2</sub> 2%와 MgCl<sub>2</sub> 1% 함유

용액 2 : KCl 2%와 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5% 함유    용액 4 : K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 2.5% 함유

최종 용액에 한천 25g을 첨가하여서 pH를 5.5를-6.7, 가급적이면 약 6.0으로 보정한 다음 매체를 가압 솥에 넣고 115°C의 온도로 20분 동안 살균시켰다.

또한 물(100ml)에 락토오스(10g)과 글루코오스(10g)과 말토오스(3g)을 첨가한 다음 30ml당 시스테인염산 용액을 중량비로 1% 첨가시켰다.

이들 용액 각각을 먼저 살균여과법으로, 즉 C<sub>5</sub> 유리 거르개(glass filter)를 통과시켜서 살균하였다.

마지막으로 또한 중량비로 10%의 섬유소를 제거한 인간의 혈액을 이 매체에 첨가하였다.

이렇게 하여 제조된 혈액한천배양지를 옥찐시료로 접종시켜서 37°C의 온도에서 배양시켰다.

비교실험으로써 접종시키는데 호산성유산간균을 사용한 다음 똑같은 조건하에서 배양시켰다.

이러한 실험에서 옥찐내에서 생존할 수 있는 미생물체를 발견하지 못하였으므로, 포름알데히드와 페놀을 사용한 적당한 방법으로 완전히 비활성되었음이 입증되었다.

따라서 본 발명에 의하여 제조된 옥찐은 소위 말하는 사균옥찐이다.

반면에 이 옥찐은 감염에 대하여 활성을 나타내고 미생물체의 다른 형태 즉 질트리고모나스에 의하여 야기되는 이차적인 현상이 나타나므로 이중옥찐의 범주에 속한다.

이 옥찐은 트리고모나스 증후군의 경우에 질내의 pH 상태에서 병리적인 변화에 대하여 부분적으로 책임이 있는 호산성유산간균, 특히 이균의 비정상적이며 다변성 형태에 대한 특별한 항체를 형성한다.

이러한 면역작용은 다음에 기술한 동물에 대한 실험 및 임상실험에서 증명될 수 있다.

동물에 대한 실험을 실시하기 위하여 무게가 2,950g과 3,200g 두마리의 토끼를 사용하여서 2주의 간격으로 0.5ml의 옥찐을 두 번 정맥내로 접종시켰다.

2번째 접종시킨지 한달 후에 이 동물로부터 혈액을 채취하여 혈청을 분리시켰다.

만일 항체가 형성된다면 적어도 1 : 50의 희석에서 혈청은 옥찐을 제조한 균주의 유산균이 응집반응을 일으킨다. 이러한 경우에, 혈청은 연구된 희석비에서 응집소의 양성역가를 나타낸다.

첫번째와 두 번째 토끼의 경우에 1 : 10으로 희석한 혈청에서 접종하기 전의 응집소는 음성이었으나, 두번째 처리한지 한달 후에 각각 1 : 160과 1 : 80으로 희석한 혈청에서는 양성이었다.

본 발명에 의하여 제조된 새로운 옥찐은 트리고모나스 증후군과 급성, 만성 및 무증후성의 트리고모나스 증에 대한 치료 및 예방처리를 하는데 효과적이다.

치료하기 위해서나 예방하기 위하여 사용하든간에 다음과 같은 용량학(用量學)이 바람직하다.

즉 2주를 간격으로 0.5ml(약 7x10<sup>9</sup> 미생물체)의 투약량을 3번 근육내로 투여한 후 처음 치료한지 1년만에 보조장약으로써 똑같은 양(0.5ml)을 주입한다.

임상학적 실험들은 앞에서 기술한 용량학에 따라 실시하였으며, 97명의 여성환자로부터 혈액에 대한 혈청조사를 하였다.

정해진 시간표에 따라 환자로부터 혈액을 취하여서 분리한 혈청으로 유산균항체의 존재에 대한 실험을 하였다. 이러한 목적으로 희석(1 : 10-1 : 1280)하여 기하학적으로 증가시킨 혈청을 옥찐에 해당되는 항원이나 응집원으로 처리하여서 일어난 응집반응을 관찰하였다.

사용된 응집원은 최근에 제조된 것 즉 3개월내에 제조된 현탁액인데, 이 현탁액은 옥찐 그 자체로써 동일한 농도(ml당 14x10<sup>9</sup> 미생물체)와 동일한 비율로 희석한 동일한 균주의 호산성유산간균의 비활성화시킨 미생물체의 현탁액이며, 이 액의 0.25% 농도로 된 페놀이 비활성화 작용에 사용되었다.

접종의 결과로써 시간에 따른 혈청내 응집소의 발생 및 전개를 다음 표에 주어진 역가로부터 명백히 알 수 있다.

[표 2]

접종전후의 용집소가의 분포

역	가	접종 전	3차 조사 후			접 12 개월 후
			2주	3개월	6개월	
1:10		16	1	1	1	1
1:10		0	0	0	0	1
1:20		8	2	3	3	3
1:40		13	0	1	3	8
1:80		29	3	5	6	17
1:160		18	13	11	16	16
1:320		13	49	45	40	15
1:640		0	25	24	20	3
1:1,280		0	4	3	3	0
총 수*		97	97	96	92	64
역가의 기하 평균치		1:56.4	1:356	1:293	1:257	1:120

\* 3, 6, 12개월 후의 총수의 감소는 몇몇 환자들이 더 이상 검사하러 오지 않기 때문이다.

앞에서 주어진 역가의 기하평균치로부터 접종한 지 2주 후의 역가는 평균 6.3이 증가한다는 것을 계산할 수 있다.

처음 접종한 지 1년 후, 즉 보조장약을 주입할 시기에 응집소가는 전보다 2.5배 더 큰데, 이것은 접종하였을 때의 장기간의 성공을 부분적으로 설명할 수 있다.

만일 접종한 직후 기간 중 즉 첫 번째와 두 번째 혈액시료를 채취하는 기간 동안에 역가의 증가를 실험하여 보면 환자의 수에 대하여 다음과 같은 분포를 나타내는 것을 발견할 것이다.

[표 3]

응집소가의 증가

증가인자	2x	4x	8x	16x	32x	64x 이상
환자의 수	13	13	21	10	6	7
환자 총수의 비율	13.4%	13.4%	21.6%	10.3%	6.2%	7.2%

다음에 요약한 임상적인 보고는 처리가 성공적임을 보여준다.

외래환자로서 트리코모나스 증후군으로 고통을 받고 있는 15-59세의 200명의 여성환자에게 왁핀(앞에서 언급된 8종류의 균주로 제조된)을 투여한 다음 2년간, 어떤 경우는 그 이상 점검하였다(2명의 환자는 더 이상 점검에 응하지 않았다).

138명의 환자 즉 전체 환자의 69%를 경구제나 질내제 즉 메트로니다졸로 되풀이하여 처리하였지만 재감염되기 때문에 장기간의 성공은 없었다.

처리를 시작하기 전에 혈액검사, 소변검사와 더불어 질경 및 파파니콜라우도포(塗布)(Papanicolaousmear)를 포함한 부인과적 조사를 실시하였다.

도포들은 외음, 질, 경관 및 요도로부터 채취한 자연 생성물로부터 그램(Gram)-균주로 된 제품 뿐만 아니라 기엠사(Giemsa)-균주로 된 제품들을 조사하여서 질트리코모나스 배지를 만들었다.

이러한 모든 조사는 처리시작 후에 6주, 4개월 및 12개월 후에 반복되었다.

치료를 시작하기 전에 200명의 여성환자 중 145명(72.5%)의 환자들은 심한질염, 소양증, 녹황색이며 불쾌한 냄새가 나는 많은 양의 질분비물, 이상성감증, 배뇨장애 등과 같은 트리코모나스 증후군의 징후를 나타냈다.

즉, 질경에 부종이 나타나고 질과 자궁경관의 상피가 붉게 변하였다.

또한, 145명 중 61명의 환자들에게는 홍색비후증이 나타났으며, 13명의 환자들에게는 만성 자궁경관염이 나타났었다.

나머지 55명의 환자들(27.5%)은 경미한 징후 즉 경미한 질염을 나타냈다.

앞에서 기술한 용량학에 따라 치료를 실시하였으며, 경미한 질염일 경우에는 부가적인 치료를 하지 않았고, 급성징후를 완화시키기 위하여 항생제를 국부적으로 투여하였으며 심한 경우에는 모닐리아증에 효과가 있는 호산성유산균의 균주로 구성된 미생물체로 만들어진 제제를 국부적으로 투여하였다. 그러나 어

떠한 경우에도 메트로니다졸이나 이와 유사한 니트로이미다졸 유도체를 투여하지 않았다.

만일 질분비물을 자로베크[W, Ritzerfeld, *Gynäkologe* 2(1), pages 2-6(1969)]에 따라 다음과 같이 분류하면, 처리한 후의 성공의 결과를 표 4에서 명확하게 관찰할 수 있을 것이다.

분류 I : 건강한 여성과 같음

분류 II : 비화농성 박테리아 배출물

분류 III : 화농성 박테리아 배출물

(분류 IV : 임질-본 연구의 경우에는 포함되지 않음)

분류 V : 트리코모나스증(양성의 자연 생성물)

분류 VI : 질 사상균병(칸디다속 백체)

[표 4]

실험시간	환자수	분류 II	분류 III	분류 V	분류 VI
진증하기 전	200	—	—	194 97%	6 3%
3번째 주사 후 2주인	200	139 69.5%	47 23.5%	14 7%	—
3번째 주사 후 3개월	198	164 82%	27 13.5%	9 4.5%	—
3번째 주사 후 12개월	198	157 79.3%	32 16.2%	9 4.5%	—

접종한 지 3개월 후인 2번째 점검에서 여전히 질트리코모나스가 현미경으로 나타나는 9명의 환자들이 난치상태로 남아 있다.

트리코모나스박멸제로 처리하여도 이들의 상태를 변화시킬 수 없었다.

또한 12개월 후에도 경관이 만성적 자궁경관염 또는 심한 홍색비후증으로 인해 변화한 상태로 남아 있었는데, 이러한 실패의 이유는 아마 정확하게 접종했는데도 불구하고 이들 여성환자들이 항체를 충분히 발생시킬 수 없는 사실 때문인 것으로 추측된다.

12개월 후에 198명의 치료한 환자 중 189(95.5%)명이 트리코모나스증에 관한 치료된 분류 II와III의 질분비물을 나타냈다.

이 치료율은 어떤 부가적인 치료를 하지 않고 경미한 질염을 나타내는 55명의 환자에게도 이루어졌다.

이 환자들을 2년 동안 또는 어떤 경우에는 그 이상 계속적으로 관찰한 결과, 이 기간 중에 병세가 도지거나 재감염되지 않았는데, 이것은 의약분야에서의 새로운 성공이며 트리코모나스에 대응하는 안정한 질매체의 신생을 나타내는 것이다.

또한 본 발명에 의하여 제조된 약편은 경부변화와 질경부의 병변에 좋은 효과를 나타낸다.

환자들의 대부분이 여러가지 화학물질로 국부적으로나 조직적으로 이미 처리하였을지라도 전반적인 결과는 더욱 효과있게 성공적이었다(단지 일시적인 성공이 아니라).

주사한 부위가 일시적으로 붉어지거나 약간 부풀어오르는 것을 제외하고는 치료 중이거나 치료 후에 어떤 환자에게도 원하지 않은 부작용은 일어나지 않았다.

또한 알레르기성이나 독성반응동 발견되지 않았다.

급성의 열로 생기는 감염이나 조혈기나 신장폐쇄부전증일 경우에는 본 발명에 의하여 제조된 약편을 접종할 수 없다.

동시에, 약편으로 치료한 여자의 배우자에게도 치료하는 것이 바람직하지만, 접종의 결과로 여자가 면역되기 때문에 여성환자의 관점에서 동시치료가 절대적으로 필요한 것은 아니다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1**

트리코모나스 증후군에 효과가 있는 이중약편의 제조방법에 있어서, CBS 465.77, CBS 466.77 CBS 467.77, CBS 468.77, CBS 469.77 CBS 470.77, CBS 471.77, CBS 472.77로 바아른(네덜란드)에 있는 "사균배지 중앙보관소"(Centraalbureau voor Schimmelcultures)에기탁된 호산성유산균의 모든 균주 또는 일부의 균주를 호기성 조건하에 액체배양기에서 개별적으로 배양시켜서 형성된 생물학적 시료를 분리하여 비활성화시킨 다음, 생리적으로 허용되는 용액내에서 개별적인 균주로부터 수득한 비활성화된 미생물체(m<sup>l</sup>당 14 × 10<sup>9</sup>개 함유)를 중량비로 거의 동일한 양으로 서로 혼합하거나 또는 개개적으로 비활성화된 배지들을 부피비로 배양이 끝난 후나 비활성화시킨 후에 결정된 배지의 밀도(배양액 m<sup>l</sup>당 미생물체의 수)에 거의 역비례되는 양으로 서로 혼합함으로써 제조되는 트리코모나스 증후군에 대한 이중 약편의 제조방법.

도면