소아 및 청소년에서 신증후출혈열 백신 접종후 항체 지속성에 관한 연구

김 영 식 · 이 호 왕¹

= Abstract =

Persistence of Antibodies after Immunization with Inactivated Vaccine Against Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome among Children and Teenagers

Young Sik Kim, Ho Wang Lee¹

Department of Family Medicine, University of Ulsan, College of Medicine and Asan Life Science Institute,¹
Seoul, Korea

Background : In order to evaluate the persistence of antibodies and necessity of booster vaccination after immunization against Hemorrhagic fever with renal syndrome among children and teenagers a clinical trial was conducted.

Method : 76 healthy children and teenagers were included from August 1992 to December 1993. 45 Children(group I) were given 0.25ml of Hantavax intramuscularly in the Deltoid muscle and 31 teenagers(group II) were given 0.5ml of Hantavax by same method. 3 immunizations were given according to 0, 1, 13 month schedule and IgG antibody against Hantann virus was tested at 1, 2, 13, 14 month after first vaccination by immunofluorescent antibody technique.

Results : The seroconversion rate after vaccination was 29.6%, 97.6%, 34.9% and 100% in group I and 13.3%, 96.2%, 28.6% and 100% in group II at 1, 2, 13 and 14 month respectively. Geometric mean titers(GMTs) were 61, 209, 32 and 267 in group I and 77, 240, 38 and 224 in group II at 1, 2, 13 and 14 month respectively. There were no difference in the seroconversion rate and GMTs between groups. Adverse effects were pain in injection site(2.7%), erythema(1.4%) and swelling(1.4%).

Conclusion : It is suggested that booster vaccination at 13 month is necessary for maintenance of antibody titers against Hantaan virus and the recommended dose for children is half of the adult dose.

KEY WORDS : Vaccine · Hemorrhagic fever with renal syndrome · Immunogenicity.

울산대학교 의과대학 가정의학교실, 아산생명과학연구소¹

교신저자: 김영식, 서울시 송파구 풍납동 388-1번지, 138-040

서론

신증후출혈열은 1951년 한국에 주둔한 유엔군에서 800여명의 환자가 발생하면서 국내에 알려지게 되었다¹⁾. 1976년 이등²⁾³⁾ 이 등줄쥐에서 원인 바이러스를 분리하였고, 이어서 1978년에는 환자로부터 최초로 원인 바이러스를 분리하여 한탄바이러스(Hantann virus)라 명명하게 되었다⁴⁾.

우리나라에서 발생하는 신증후출혈열 환자중 20%는 중증으로 나타나고 있으며, 이들의 대부분은 한탄바이러스에 의한 감염으로써 신증후출혈열의 전형적인 임상증상을 나타내며, 전체적인 사망율은 5~7%로 보고되고 있다⁵⁾⁶⁾. 이등⁷⁾에 의하면 1978년 이후 혈청학적으로 진단된 신증후출혈열 환자는 연간 400~600명으로 조사되었으며, 이를 기준으로 연간 2,000명 정도의 환자가 발생할 것으로 추정된다고 하였다. 소아에서는 비교적 적게 발생하는 것으로 알려져 있으나, 전체환자의 약 10%는 20세 이하의 연령군에서 발생하고 있으며 10세이하 소아에서도 매년 수명의 환자가 발생하고 있다⁷⁾. 또한 소아에서는 신증후출혈열에 의한 사망율이 성인에 서보다 높은 것으로 보고되고 있다⁸⁾. 1988년 이등⁹⁾에 의해 신증후출혈열 백신(한타박스)이 국내에서 최초로 개발되어 신증후출혈열의 예방이 가능하게 되었고, 1990년 성인에서는 신증후출혈열 백신의 임상시험결과 항체 생성율이 높은 것으로 조사되어 예방접종이 시작되었다¹⁰⁾¹¹⁾. 비록 발생율은 낮으나 소아에서도 매년 신증후출혈열이 발생하고 있으며, 성인보다 사망율이 높은 것으로 나타나서 고위험군에서는 예방접종이 필요할 것으로 사료되나 아직까지 소아의 적절한 용량이나 항체의 지속성 및 추가접종의 필요성 등에 대한 연구보고가 없는 실정이다. 이에 저자들은 소아에서 성인의 1/2용량으로 접종하여 성인용량으로 접종한 청소년과 비교하여 항체양성을 및 역가의 차이가 없음을 보고한 바¹²⁾ 있으며, 이들에서 최초접종후 13개월째 추가접종을 하고 이에 따른 항체역가의 변화를 추적관찰하였기에 그 결과를 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1992년 8월부터 1993년 12월까지 서울 소재 1개 보육원의 6세이상 건강한 소아 및 청소년 76명(남자 34, 여자 42)을 대상으로 연구시작 전에 보육원 담당자에게 동의를 얻은 후 채혈과 백신접종을 시행하였다. 연구대상을 국민학교 학생 45명(남자 18, 여자 27)은 I군으로, 중·고등학교 학생 31명(남자 16, 여자 15)은 II군으로 나누어 각각 한타박스를 1개월 간격으로 2회 접종후 최초접종 13개월에 1회 추가접종 하였다(Fig. 1).

접종 방법으로는 I군은 한타박스 0.25ml(성인의 1/2용량)를, II군은 한타박스 0.5ml를 각각 삼각근에 근육주사하였다.

항체 검사는 표 1과 같이 접종전, 최초접종 1, 2, 13, 14개월 후에 시행하였다. 항체검사는 혈액을 채취한 후 혈청을 분리하여 -60℃에 냉동보관하였다가 간접형광항체법(Immunofluorescent antibody technique)을 이용하여 한탄바이러스에 대한 IgG항체를 측정하였다. 양성 판정은 항체 역가가 1:20 이상인 경우로 하였다.

부작용에 관한 사항은 이학적 검사 및 문진을 통하여 조사하였으며, 백신접종과 관련하여 흔히 나타나는 일시적인 부작용은 2차 접종 24시간후에 조사된 결과를 제시하였다.

결과분석은 최소한 2회의 기본접종이 완료된 74명을 대상으로 하였으며, 통계적 분석은 양전율의 비교는 χ^2 test로, 항체역가의 비교는 기하평균치(Geometric mean titers : GMTs)를 students T-test로 검정 하였다.

Fig. 1. Study protocol.

결 과

1. 최종연구 대상자의 성별, 연령별 분포 및 조사 완료율

2회의 기본접종이 완료된 최종연구 대상자는 74명으로서, 이중 남자는 33명(44.6%), 여자는 41명(55.4%)이었다. 연구 대상자중 I 군은 44명(남자 18, 여자 26), II 군은 30명(남자 15명, 여자 15)이었고, 이들의 연령별 분포는 표 1에서 보는 바와 같다.

추적조사 완료율은 최초 접종 1개월후 97.4%(74/76), 2개월후 88.2%(67/76), 13개월후 75.0%(57/76), 14개월후 63.2%(48/76)였다.

2. 백신접종후 항체양성률

1차접종 1개월후 항체양전율을 살펴보면, I 군은

Table 1. Age and sex distribution of study subjects

	Group I	Group II
Sex		
Male	18	15
Female	26	15
Age		
6-9	27	0
10-14	17	18
15-19	0	12
Total	44	30

Group I : elementary school children

Group II : middle and high school students

29.6%, II 군은 13.3%로 양군간의 차이는 없었으며, 2차접종 1개월후 항체양전율도 I 군은 97.6%, II 군은 96.2%로 두군간의 차이는 없었다($P>0.05$). 최초 접종 13개월후 항체양성율이 I 군은 34.9%, II 군은 28.6%로 두군 모두 감소하였다. 기본접종후 항체가 양전화되었던 57명의 접종자에게 13개월 후에 1회 추가접종을 하였으며, 추가접종 1개월후에 조사가 가능하였던 48명의 추가접종자 모두에서 항체역가가 상승되어 항체양성율이 100%로 되었다(표 2). 양군 모두 항체양전율에 있어서 성별, 연령별 차이는 없었다($P>0.05$).

3. 항체역가

항체가 양전화된 접종자들에서의 그룹간 항체역가를 비교해 보면 백신 1차접종 1개월후 항체역가의 기하평균치(GMTs)가 I 군은 61, II 군은 77이던 것이, 2개월후에는 I 군에서 209(95% 신뢰구간 167-261), II 군에서 240(95% 신뢰구간 171-352)으로 상승하였다. 최초접종 13개월째의 GMTs는 I 군이 32, II 군이 38로 감소하였고, 추가접종 1개월후 I 군에서 267(210-338), II 군에서 224(123-407)로 다시 상승하였으며, 양군에서의 GMTs는 유의한 차이가 없었다(표 2) ($p>0.05$). 양군에서 항체역가별 분포는 1회접종 후에는 대부분 200 이하였던 것이 2차접종 후에는 과반수에서 200 이상의 고역가를 나타냈다(그림 2).

4. 백신접종후 안정성 및 부작용

백신 접종자중 연구기간동안 임상적인 신증후출

Table 2. Seroconversion rates and geometric mean titers of IgG antibody after vaccination with Hantavax by group and duration

Group	Seroconversion Rate(%)*				GMTs#(95% CI)@			
	T ₁	T ₂	T ₁₃	T ₁₄	T ₁	T ₂	T ₁₃	T ₁₄
I	29.6 (13/44)	97.6 (40/41)	34.9 (15/43)	100.0 (38/38)	61 (167-261)	209 (167-261)	32 (171-352)	267 (210-338)
II	13.3 (4/30)	96.3 (25/26)	28.6 (4/14)	100.0 (10/10)	77 (171-352)	240 (171-352)	38 (171-352)	224 (123-407)

T₁, T₂, T₁₃ and T₁₄ : 1, 2, 13 and 14 months after 1st vaccination

Group I : elementary school children(half dose group)

Group II : middle and high school students (full dose group)

* $P>0.05$ by χ^2 test between groups(T₁, T₂, T₁₃, T₁₄)

GMTs : geometric mean titers among seroconverters

@ 95% confidence interval

Fig. 2. A. Seroconversion rates and distribution of antibody titers in children(group I) after vaccination with Hantavax.

B. Seroconversion rates and distribution of antibody titers in teenagers (group II) after vaccination with Hantavax.

혈이나 심각한 부작용이 발생한 사례는 없었다. 국소적인 부작용으로 주사부위의 동통이 2례(2.7%), 홍반과 종창이 각각 1례(1.4%)씩 있었으며, 수일내에 별다른 조치없이 모두 소실되었다.

고 안

본 연구는 이미 시판되고 있는 약물에 대해서 그 적응증을 확대하기 위한 즉 성인에서 이미 백신의 효과가 입증되어 시판되고 있는 상태에서 소아에 대한 백신의 효과와 더불어 적절한 용량을 결정하고, 추가접종의 필요성과 추가접종에 의한 효과를 알아보고자 하는 제 4상 임상시험 이다¹³⁾. 따라서 접종을 하지않은 대조군과 조사군을 비교하지 않고 성인용량을 투여한 청소년군과 조사군을 비교하여 전체적인 백신의 효과뿐 아니라 소아에서 성인의 1/2용량으로 동일한 효과를 나타내는지 알아 보고자 하였으며, 이를 1년후 추적조사하여 추가접종의 필요성을 판정하고자 하였다.

백신 효과에 대한 연구에서는 지역사회 임상시험(Field trial)을 통하여 예방접종을 받은 집단에서의 질병 발생률과 비접종 집단에서의 발생률을 비교

하는 것이 이상적인 연구방법이라 할 수 있으나, 신증후출혈열과 같이 비교적 발생률이 낮은 경우는 연구대상이 대단히 많아 하기 때문에 실제 이와 같은 연구는 시간과 비용면에서 수행하기는 어려운 실정이다. 따라서 백신개발후 초기 수년간은 백신 접종 전후의 혈청학적 변화(항체양전율)를 파악하여 백신의 면역효과를 판별하는 것이 일반적인 방법론으로 알려져있다¹⁴⁾. 이와 같이 항체양전율을 이용하여 임상시험을 수행하기 위해서는 혈청학적 진단의 타당성이 사전에 검증되어야 한다¹⁵⁾. 본 연구에서는 항체역가가 1:20이상인 경우를 양성으로 판정하였는데, 그 이유는 접종전 선별검사시 대상자 76명중 2명에서 1:16 정도의 양성반응이 나타났으나 이후 백신접종 및 추적검사 결과의 양성으로 판정되었기 때문에 이보다 높은 1:20 이상으로 정하였으며, 이는 김등¹⁰⁾, 서등¹⁶⁾의 연구에서도 같은 기준을 적용했기 때문에 서로 비교가 가능하도록 하기 위해서 였다. 그러나 이와 같은 수준의 항체형성이 인체에서 신증후출혈열을 예방하기에 충분한 지는 추후 지속적인 연구로 뒷받침되어야 하겠다.

또한 한탄바이러스가 가장 중증의 신증후출혈열

을 일으킨다고 하지만 한탄바이러스 이외에 서울 바이러스 등 다른 혈청형의 신증후 출혈열에서도 예방효과가 있는지 하는 것은 추후 보다 진전된 연구로 밝혀져야 하겠다.

연구대상이 보육원생이라는 특수성은 있으나 건강상태등은 양호하여 일반적인 소아와 차이가 없었으며, 대상 선정시 6세 이상의 소아를 선정한 것은 5세 이하에서는 신증후 출혈열 환자가 거의 보고된 바가 없기 때문이다⁹⁾¹⁰⁾. 13, 14개월후 청 소년군에서 추적완료율이 낮았는데 그 이유는 고 교졸업후 보육원을 떠난 경우와 고교졸업반의 취업준비 등으로 추적조사가 이루어지지 않았기 때문이다. 그러나 2회 기본접종후 항체가가 감소하는 경향과 1년후 추가접종에 의한 면역증강반응의 효과를 판정하는데는 별 문제점이 없을 것으로 사료된다.

2차 접종후 항체 양전율이 전체적으로 97%로 높게 나타났으며, 이는 김등¹⁰⁾의 96%, 이등¹⁷⁾의 97%와도 일치하였으며, 소아 연령군에서 조사된 손등¹⁸⁾의 97%와도 일치하였다. 1차 접종후 항체 양전율이 전체적으로 23%로써 다른연구¹⁷⁻¹⁹⁾의 52~89%보다 낮게 나타났는데 그 이유는 분명하지 않으나 근육주사와 피하주사와의 차이로 추정된다¹¹⁾. 또한 이 결과를 통하여 1회 접종만으로는 '항체형성이 충분하지 않음'을 알 수 있었다. 성인의 1/2 용량을 투여한 소아군이나 성인용량을 투여한 청소년군 모두 항체양전율 및 항체역가가 높게 나타났는데, 이는 소아연령군을 대상으로한 손등¹⁸⁾의 결과와도 일치하였다. 따라서 소아에서는 성인의 1/2 용량으로도 충분한 면역효과를 얻을 수 있음을 확인하였다.

최초 접종후 13개월에 항체역가의 변화 상태를 확인한 결과 2회접종후 항체가 양전화되었던 접종자중 33% 만이 항체역가가 1:20 이상이였으며, GMTs도 40이하로 감소하였는데, 이는 성인에서 1년후 추적조사한 결과¹⁶⁻¹⁸⁾ 와도 일치하였다. 13개월에 1회 추가접종을 시행하고 이로부터 1개월후 항체역가를 측정한 결과 추가접종자 100%에서 면역 증강반응을 나타내었으며, GMTs도 다시 200 이상으로 상승하였는데, 이는 성인에서 추가접종을

시도한 다른연구와도 일치하는 결과이다. 따라서 신증후출혈열 예방접종은 2회의 기본접종을 받은 1년후에 추가접종이 필요하리라 사료되며, 추가접종에 의한 면역효과는 상당히 높을 것으로 추정된다. 또한 소아에서는 성인의 1/2용량으로도 충분한 면역성을 나타낼 것으로 판단된다.

백신 접종후 부작용 발생이 비교적 적게 나타났는데, 이는 국소적인 부작용을 1차, 3차접종시 확인하지 못한 때문이기도 하나 연구대상의 특수성으로 인해 실제보다 적게 보고되었을 가능성이 있다고 추정된다. 그러나 국소적인 부작용 이외에 심각한 부작용이 없는 것은 확인할 수 있었다.

본 연구 결과를 토대로 소아에서 신증후출혈열의 고위험군에서는 성인의 1/2 용량으로 신증후출혈열 백신을 접종하여 충분한 면역효과가 있을 것으로 판단되며, 2회의 기본접종후 1년후에 추가접종이 필요하리라 사료되나 이는 향후 보다 많은 대상자에서 지속적인 연구를 통하여 밝혀져야 하겠다.

요 약

연구배경 :

신증후출혈열 백신이 국내에서 개발되어 성인에서는 임상시험결과 항체 생성율이 높은 것으로 조사되어 예방접종이 시작되었으나 아직까지 소아에서는 적절한 용량이나 항체의 지속성 및 추가접종의 필요성에 대해 조사된 바가 없는 실정이다. 이에 소아 및 청소년에서 신증후출혈열 백신 접종후 항체의 지속성 및 추가접종의 필요성 등을 알아보고자 하였다.

방 법 :

1992년 8월 부터 1993년 12월까지 서울 소재 1개 보육원의 6세 이상 건강한 소아 및 청소년을 대상으로 국민학교학생 45명(남자 18, 여자 27)은 I 군으로, 중·고등학교 학생 31명(남자 16, 여자 15)은 II 군으로 나누어 각각 한타박스를 1개월 간격으로 2회 접종후 최초접종 13개월에 1회 추가접종 하였다. 접종 방법으로는 I 군은 한타박스 0.25ml (성인의 1/2용량)를, II 군은 0.5ml를 각각 삼각근에 근육주사 하였다. 항체 검사는 접종전, 최초접종

1, 2, 13, 14개월 후에 시행하였다. 항체검사는 간접형광항체법을 측정하였다. 부작용에 관한 사항은 2차 접종 24시간후 이학적 검사 및 문진을 통하여 조사하였다.

결 과 :

1차접종 1개월후 항체양전율이 I군은 29.6%, II군은 13.3%로 양군간의 차이는 없었으며, 2개월후 항체양전율도 I군은 97.6%, II군은 96.2%로 두군간의 차이는 없었다($P>0.05$). 최초 접종 13개월후 항체양성율이 I군은 34.9%, II군은 28.6%로 감소하였으며, 추가접종 1개월후에 두군 모두에서 항체양성율이 100%로 되었다. 항체가 양전화된 접종자들에서 백신 1차접종 1개월후 항체역가의 기하평균치(GMTs)는 I군이 61, II군이 77이었고, 2개월후에는 I군에서 209, II군에서 240으로 상승하였다. 13개월째의 GMTs는 I군이 32, II이 38로 감소하였고, 추가접종 1개월후 I군에서 267, II군에서 224로 다시 상승하였으며, 양군에서 GMTs의 유의한 차이는 없었다($p>0.05$).

부작용으로는 주사부위의 동통이 2례(2.7%), 홍반과 종창이 각각 1례(1.4%)씩 있었다.

결 론 :

소아에서 신증후출혈열 백신을 성인의 1/2 용량으로 접종하여도 충분한 면역효과가 있을 것으로 판단되며, 면역성을 유지하기 위하여 2회의 기본접종후 1년후에 추가접종이 필요하리라 사료되나 이는 향후 지속적인 연구를 통하여 밝혀져야 하겠다.

중심단어 : 신증후 출혈열 백신 · 면역효과 · 추가접종.

References

- 1) 이호왕 · 이왕림. 신증후출혈열의 새로운 역학적 양상. 대한바이러스학회지 1988; 18 : 67-75
- 2) 이호왕 · 이평우. 한국형출혈열 I. 원인항원 및 항체증명. 대한내과학회잡지 1976; 19 : 371-384
- 3) 이호왕 · 이평우. 한국형출혈열 II. 병원체 분리. 대한바이러스학회지 1977; 7 : 19-29
- 4) Lee HW, Lee PW, Johnson KM : Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. J. Infect

Dis. 1978; 137 : 298-308

- 5) 전중희 · 김선우 · 김원동 · 윤홍진. 한국형출혈열의 역학 및 주요 사인의 변천 모습. 감염 1976; 8 : 58-74
- 6) 오동주 · 한민희 · 이호왕. 신증후출혈열의 사인분석. 대한내과학회지 1983; 26 : 1078-1079
- 7) 이호왕 · 박성배 · 주용규. 1980년~1987년 한국에서 발생한 신증후출혈열 환자의 혈청 역학적 조사. 대한바이러스학회지 1988; 18 : 131-142
- 8) 고대경 · 조근행 · 정지태 · 최평화. 소아의 한국형출혈열 12례에 대한 임상적 고찰. 소아과 1987; 30 : 837-845
- 9) Lee HW, An CN. Development of vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. 대한바이러스학회지 1988; 18 : 143-148
- 10) 김부성 · 김금용 · 이호왕. 신증후출혈열 백신의 임상적 효과. 대한바이러스학회지 1990; 20 : 205-208
- 11) Lee HW, Ahn CN, Song JW, Baek LJ, Seo TJ, Park SC. Field trial of an inactivated vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome in humans. Arch Virol 1990; Suppl : 35-47
- 12) 김영식. 소아 및 청소년에서 신증후출혈열 백신의 면역효과. 가정의학회지 1993; 14 : 567-572
- 13) Spilker B. Guide to clinical studies and developing protocols. New York : Raven Press 1984; 3-8
- 14) Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field : further observations. Epidemiol Rev 1988; 10 : 212-241
- 15) 송기준 · 백락주 · 이호왕. 한탄바이러스 항체증명을 위한 각종 혈청진단법의 비교. 대한바이러스학회지 1991; 21 : 87-103
- 16) 서동진 · 이명석 · 우영대 · 이호왕. 신증후출혈열 백신의 면역성에 관한 연구. 대한바이러스학회지 1992; 22 : 245-248
- 17) 이호왕 · 백락주 · 우영대. 신증후출혈열 백신의 면역성 추적에 관한 연구. 대한미생물학회지 1992; 27 : 73-77
- 18) 손영모 · 이호왕. 소아에서 접종량에 따른 불활성 신증후출혈열 백신(한탄바이러스 백신)의 면역성 및 안정성에 대한 연구. 감염 1993; 25 : 51-55
- 19) 이창홍 · 변관수 · 김우주 · 우영대 · 이호왕. 신증후출혈열 백신의 항체 지속성에 관한 연구. 대한바이러스학회지 1992; 22 : 239-243