접종방법에 따른 유전자재조합 B형 간염백신의 면역효과

김 영 식* · 홍 두 루 미

= Abstract =

Immunogenicity of Recombinant Hepatitis B Vaccine According to Immunization Method

Young Sik Kim,* Durumee Hong

Department of Family Medicine, University of Ulsan College of Medicine,
Health Center, Korea University, Seoul, Korea

Purpose : In order to evaluate the immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine according to immunization method we performed a comparative study among three groups of 0, 1, 6 month intramuscular(IM016), 0, 1, 2 month intramuscular(IM012) and 0, 1, 6 month intradermal(ID016) immunization.

Method : 120 healthy adults(male 83, female 27) were included from June 1992 to June 1994. The numbers of vaccinees of IM016, IM012 and ID016 group are 40(mean age 26.3 years), 42(mean age 25.2 years) and 38(mean age 23.9 years) respectively. In intramuscular groups, 1.0ml of recombinant hepatitis B vaccine(Euvax-B) were administered intramuscularly in the deltoid muscle, and in intradermal group 0.1ml of Euvax-B were administered intradermally on the volar side of forearm. HBsAg, anti-HBs and anti-HBc were tested at one month after each vaccination and 7 months after first vaccination by radioimmunoassay(Abbott).

Results : Vaccination completion rate of 0, 1, 2 month method(92.9%) was significantly higher than that of 0, 1, 6 method(79.5%). After three injections the seroconversion rate of IM012 group(82.1%) was significantly lower than those of IM016(97.1%) and ID016 group(100.0%) ($P<0.05$). Geometric mean of anti-HBs titers in IM012 group(135 RIA units; 95% CI 87-210) was significantly lower than those of IM016(307 RIA units; 95% CI 179-528) and ID016 group(292 RIA units; 95% CI 163-524). Adverse events were developed more frequently in intradermal group(31.6%) than in intramuscular group(14.8%).

Conclusion : Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine with 0, 1, 6 month method is superior to that of 0, 1, 2 month method, and the low dose intradermal method is comparable with usual dose intramuscular method in the aspects of seroconversion rate and geometric mean titer.

KEY WORDS : Recombinant hepatitis B vaccine · Immunization method · Intradermal.

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 가정의학교실
교신저자 : 김영식, 서울특별시 송파구 풍납동 388-1, 138-040

서론

우리나라에 B형간염백신이 도입된 후 고위험군 뿐 아니라 비감염자 모두를 대상으로 B형간염 예방접종이 이루어져 왔다. 소아에서의 B형간염백신 접종률은 약 80%에 달하고¹⁾, 성인에서는 약 40%로 조사되고 있다²⁾. 이와같이 높은 접종률 및 국가적인 예방접종 사업에도 불구하고 B형간염백신의 접종방법이 0, 1, 6개월 방법과 0, 1, 2개월 방법으로 접종되고 있어서 의료진과 피접종자들에게 혼란이 야기되고 있는 실정이다. 강 등³⁾, 윤 등⁴⁾에 의하면 0, 1, 6개월 방법에 의한 anti-HBs 양전율이 98~99%로 나타난 반면, 정 등⁵⁾, 손 등⁶⁾에 의하면 0, 1, 2개월 방법에 의한 anti-HBs 양전율은 80~93%로 나타나서 두 방법간에 다소 차이가 있는 것으로 조사되고 있다. 또한 김 등⁷⁾, 권 등⁸⁾에 의하면 혈장제백신의 경우 소량피내접종에 의한 면역효과가 통상의 근육주사에 의한 면역효과와 차이가 없다고 보고하고 있다. 따라서 다양한 접종방법에 따른 B형간염백신의 면역효과를 직접 비교하고 그 결과에 따라 올바른 예방접종지침이 마련될 필요성이 제기되고 있다. 그러나 국내에서 유전자재조합 B형간염백신으로 접종방법간의 면역효과를 직접 비교한 연구 보고는 없으며, 더우기 유전자재조합 B형간염백신의 소량 피내접종에 의한 면역효과는 아직 보고된 바가 없다. 이에 본 연구자들은 유전자재조합 B형간염백신(유박스-B)의 0, 1, 6개월과 0, 1, 2개월 방법에 의한 면역효과를 직접 비교하고, 아울러 소량 피내접종에 의한 면역효과도 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1992년 6월부터 1994년 6월까지 간질환이 없고 HBsAg, anti-HBc, anti-HBs가 모두 음성인 건강한 성인 지원자 120명(남자 83, 여자 37)을 연구대상으로 선정하였다. 연구대상자를 세 집단으로 나누어 1군은 1.0ml를 0, 1, 6개월 방법으로 근육주사였고(IM016군), 2군은 1.0ml를 0, 1, 2개월방법으로 근육주사하였고(IM012군), 3군은 0.1ml를 0, 1, 6개월 간격으로

피내주사하였다(ID016군). 접종방법은 소량 피내주사군에서는 성인 용량의 1/10인 유박스-B(LG화학) 0.1ml를 전박에 26gauge 주사기로 피내주사하였고, 근육주사군에서는 유박스-B 1.0ml를 삼각근에 근육주사하였다.

HBsAg, anti-HBc, anti-HBs 추적검사는 매접종 1개월 및 7개월 후 Abbott사의 Kit를 이용한 방사성동위원소법(radioimmunoassay)으로 시행하였으며(Fig. 1), anti-HBs역가는 Abbott사에서 제시한 기준에 의해 RIA units로 표시하였고, 8 RIA units 이상을 양성으로 판정하였다.

백신접종에 의한 부작용은 1차와 2차 백신접종후 24시간 경과시 발생한 것을 설문지를 이용하여 자가 기입방식으로 조사하였다.

통계적 분석은 PC-SAS 6.04를 이용하여 접종완료율 및 양전율의 비교는 χ^2 test로, 항체역가의 비교는 ANOVA로 하였다. 상기의 모든 연구는 연구대상자의 동의를 얻은후 시행하였다.

결과

1. 연구대상자의 성별, 연령별 분포

연구대상자는 120명으로서 이중 남자는 83명(69.2%), 여자는 37명(30.8%)이었다. 연구대상자중 IM016군은 40명(남자 34, 여자 6), IM012군은 42명(남자 17, 여자 25), ID016군은 38명(남자 32, 여자 6)이었고, 평균 연령은 각각 26.3 ± 6.9 세, 25.2 ± 5.0 세, 23.9 ± 2.1 세로 나타나 세 집단간에 연령별 차이는 없었다(Table 1).

2. 접종완료율

3회의 기본접종 완료율은 전체적으로 84.2% (101/

Fig. 1. Study protocol.

Table 1. Age and sex distribution of study subjects

	IM ₀₁₆ ^{a)}	IM ₀₁₂ ^{b)}	ID ₀₁₆ ^{c)}
Total	40	42	38
Sex			
Male	34(85.0%)	17(40.4%)	32(84.2%)
Female	6(15.0%)	25(59.6%)	6(15.8%)
Mean age	26.3±6.9	25.2±5.0	23.9±2.1

a) IM₀₁₆ : Intramuscular 0, 1, 6 method

b) IM₀₁₂ : Intramuscular 0, 1, 2 method

c) ID₀₁₆ : Intradermal 0, 1, 6 method

120)였으며, 집단별 완료율은 IM016군이 87.5% (35/40), IM012군이 92.9% (39/42), ID016군이 71.7% (27/38)로 나타났다. 즉 0, 1, 2개월 접종방법(92.9%)이 0, 1, 6개월 접종방법(79.5%)보다 접종완료율이 유의하게 높았다(Table 2, $P<0.05$).

3. Anti-HBs 양전율

최초접종 7개월 후 세 집단간 anti-HBs양전율을 비교해보면, IM016군이 97.1%, IM012군이 82.1%, ID016군이 100%로서 0, 1, 2개월 근육주사군에서 anti-HBs양전율이 다른 두군 보다 유의하게 낮았다(Table 2, $P<0.05$). 매접종에 따른 anti-HBs양전율의 변화는 Fig. 2에서 보는 바와 같다.

4. anti-HBs 역가

최초 백신 접종 7개월 후 anti-HBs가 양전화된 접종자들에서의 항체 역가를 세 집단간에 비교해 보면, IM016군에서 anti-HBs역가의 기하 평균은 307 RIA units(95% 신뢰 구간 179-528), IM012군은 135 RIA units(95% 신뢰구간 87-210), ID016군은 292 RIA units(95% 신뢰구간 163-524)로 0, 1, 2개월 근육주사군에서의 항체역가가 다른 두 군 보다 유의하게

Fig. 2. Seroconversion rates in three groups after vaccination with Euvax-B

a) IM016 : Intramuscular 0, 1, 6 method

b) IM012 : Intramuscular 0, 1, 2 method

c) ID016 : Intradermal 0, 1, 6 method

Table 3. Adverse reactions of 120 vaccinees after first and second injections with recombinant hepatitis B vaccine

	IM ₀₁₆ ^{a)} (80)	IM ₀₁₂ ^{b)} (84)	ID ₀₁₆ ^{c)} (76)
Local			
Pain	1	4	0
Swelling	0	2	2
Erythema	0	0	1
Pigmentation	0	0	19
Itching	0	0	2
Systemic			
Fatigue	2	3	0
Fever	1	6	0
Myalgia	2	2	0
Headache	0	1	0
Total	6(7.5%)	18(21.4%)	24(31.6%)

a) IM₀₁₆ : Intramuscular 0, 1, 6 method

b) IM₀₁₂ : Intramuscular 0, 1, 2 method

c) ID₀₁₆ : Intradermal 0, 1, 6 method

Table 2. Vaccination completion rates, seroconversion rates and geometric mean titers(RIA units) after immunization with recombinant hepatitis B vaccine

	IM ₀₁₆ ^{a)}	IM ₀₁₂ ^{b)}	ID ₀₁₆ ^{c)}
Vaccination completion rate*	87.5% (35/40)	92.9% (39/42)	71.7% (27/38)
Seroconversion rate*	97.1% (34/35)	82.1% (32/39)	100% (27/27)
Geometric mean titers*	307	135	292
(95% CI)	(179-528)	(87-210)	(163-524)

* $P<0.05$

a) IM₀₁₆ : Intramuscular 0, 1, 6 method

b) IM₀₁₂ : Intramuscular 0, 1, 2 method

c) ID₀₁₆ : Intradermal 0, 1, 6 method

낮았다(Table 2, $P<0.05$).

5. 백신의 안정성 및 부작용

연구대상자 모두에서 임상적인 간염을 앓았거나 HBsAg 또는 anti-HBc가 양성으로 전환된 사례는 없었다. 백신 접종후 부작용 발생률이 피내주사군에서 31.6%로서 근육주사군의 14.8%보다 높은 것으로 나타났다. 근육주사군에서는 피로감, 발열 등의 전신 부작용과 주사부위의 동통이 흔히 나타났으며, 피내주사군에서는 색소침착 등의 국소부작용이 흔하게 나타났다(Table 3). 색소침착의 경우 일부에서는 수개월이상 지속되었다.

고 안

임상시험에서는 우선적으로 비교하고자 하는 집단 간의 연구대상자 특성이 유사해야 한다. 본 연구에서는 세 집단의 평균 연령은 차이가 없었으나 성별 분포에서는 다소 차이가 있었다. 그러나 국내외 B형 간염백신에 관한 연구에서 백신의 효과가 성별, 연령별에 따른 차이가 없는 것으로 보고⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾되고 있어서 세 집단에서 백신의 효과를 비교하는데는 문제가 없을 것으로 판단된다. 전체적인 접종완료율이 84%로 나타나서 임상시험 효과 판정에는 별 무리는 없을 것으로 판단되며, 실제 임상진료에서의 접종완료율은 이보다 낮은 71~76%로 보고¹²⁾되고 있다. 본 연구에서 0, 1, 2개월 방법에 의한 접종완료율이 0, 1, 6개월 방법보다 높게 나타나서 순응도를 높일 수 있는 0, 1, 2개월 방법의 장점을 확인할 수 있었다.

본 연구에서 0, 1, 6개월 방법에 의한 anti-HBs양전율은 97%로서 강 등³⁾, 윤 등⁴⁾의 98~99%와 일치했으며, 0, 1, 2개월 방법에 의한 anti-HBs양전율도 82%로서 정 등⁵⁾, 손 등⁶⁾의 80~93%와 일치하였다. 즉 0, 1, 6개월 접종방법이 0, 1, 2개월 방법보다 장기간의 면역효과는 우수한 것으로 판단되나 실제 임상진료에서 6개월째의 3차 접종완료율이 떨어지는 문제점이 있을 수 있다. 또한 0, 1, 2개월 접종방법은 접종완료율을 높이고, 단기간에 면역효과를 얻기 위해서도 될 수 있으나 장기간의 면역효과가 낮다는 문제점이 있다. anti-HBs 역가의 기하평균치도 0, 1, 6개월 접종군이 0, 1, 2개월 접종군 보다 높은 것으로

나타났다. 따라서 anti-HBs양전율 및 역가 등을 고려한다면 효과적인 접종방법으로 0, 1, 6개월 접종방법이 추천된다.

0, 1, 6개월 방법의 소량 피내접종에 의한 anti-HBs양전율은 100%로서 통상의 근육주사법과 차이가 없는 것으로 나타났는데, 이는 권 등⁷⁾의 혈장제 백신에 의한 연구보고와도 일치하는 것이다. 김 등⁷⁾의 경우는 0, 1, 2개월 방법으로 소량 피내접종하여 anti-HBs양전율이 89.1%로 나타나서 본 연구보다는 다소 낮은 경향이였다. 소량 피내접종은 anti-HBs양전율이나 역가면에서 기존의 근육주사법과 동등하므로 접종시 숙련된 기술을 필요로 하는 어려움은 있으나 비용을 대폭 경감할 수 있는 경제적인 접종방법으로 판단된다.

연구대상자 중 연구기간동안 HBsAg이 양전화되었거나 임상적인 간염을 앓은 예가 없는 것으로 나타나 백신의 안정성을 확인할 수 있었다. 조사군에서 백신접종 후 나타난 부작용은 기존의 연구에서 조사된 것³⁾⁴⁾¹²⁾과 같이 경미하고 일시적인 증상이었으며, 외국에서 보고된 바 있는 과민반응(hypersensitivity)을 보인 예는 없었다¹³⁾. 소량 피내주사군에서 피부 부작용 발현율이 외국의 경우 42~63%로서 본 연구결과 보다 높게 보고되고 있는데¹⁴⁾¹⁵⁾ 이는 연구대상자의 차이점 때문으로 사료된다.

본 연구결과를 토대로 B형간염 백신의 면역효과를 극대화 하기 위해서는 0, 1, 6개월 접종방법이 우선적으로 추천되며, 부득이 0, 1, 2개월 방법으로 접종하였을 경우에는 접종후 항체 획득 유무를 확인해 보거나 1회의 추가접종이 권장된다. 또한 소량 피내접종방법은 면역효과가 기존의 근육주사법과 동등하므로 비용을 경감할 수 있는 경제적인 접종방법으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

B형간염백신의 접종방법이 0, 1, 6개월 방법 0, 1, 2개월 방법으로 접종되고 있어서 의료진과 피접종자들에게 혼란이 야기되고 있는 실정이다. 그러나 국내에서 유전자재조합 백신으로 접종방법간의 면역효

과를 직접 비교한 연구 보고는 없으며, 더우기 유전자재조합 B형간염백신의 소량 피내접종에 의한 면역효과는 아직 보고된 바가 없다. 유전자재조합 B형간염백신의 0, 1, 6개월과 0, 1, 2개월 방법에 의한 면역효과를 직접 비교하고, 아울러 소량 피내접종에 의한 면역효과도 알아보고자 본 임상시험을 시행하였다.

방 법 :

1992년 6월부터 1994년 6월까지 간질환이 없고 HBsAg, anti-HBc, anti-HBs가 모두 음성인 건강한 성인 지원자 120명(남자 83, 여자 37)을 대상으로 유전자재조합 B형간염백신(유박스-B)을 접종하였다. 1군은 1.0ml를 0, 1, 6개월 방법으로 근육주사하였고(IM016군), 2군은 1.0ml를 0, 1, 2개월 방법으로 근육주사하였고(IM012군), 3군은 0.1ml를 0, 1, 6개월 간격으로 피내주사하였다(ID016군). HBsAg, anti-HBc, anti-HBs 추적검사는 매접종 1개월 및 7개월 후 Abbott사의 Kit를 이용한 방사성동위원소법(radioimmunoassay)으로 시행하였다.

결 과 :

3회의 기본접종 완료율은 전체적으로 84.2%(101/120)였으며, 집단별 완료율은 IM016군이 87.5%(35/40), IM012군이 92.9%(39/42), ID016군이 71.7%(27/38)로서 0, 1, 2개월 접종방법(92.9%)이 0, 1, 6개월 접종방법(79.5%)보다 유의하게 높았다($P<0.05$). 최초접종 7개월 후 anti-HBs양전율은 IM016군이 97.1%, IM012군이 82.1%, ID016군이 100%로서 0, 1, 2개월 근육주사군에서 다른 두 군 보다 유의하게 낮았다($P<0.05$). Anti-HBs 역가의 기하평균치도 IM016군 307 RIA units(95% 신뢰 구간 179~528), IM012군 135 RIA units(95% 신뢰구간 87~210), ID016군 292 RIA units(95% 신뢰구간 163~524)로 0, 1, 2개월 근육주사군에서 다른 두 군보다 유의하게 낮았다($P<0.01$). 백신 접종후 부작용 발생률이 피내주사군에서 31.6%로서 근육주사군의 14.8%보다 높은 것으로 나타났으며, 근육주사군에서는 피로감, 발열 등의 전신부작용과 주사부위의 동통이 흔히 나타났으며, 피내주사군에서는 색소침착 등의 국소부작용이 흔하게 나타났다.

결 론 :

유전자재조합 B형간염백신은 항체양전율이나 항체역가면에서 0, 1, 2개월 방법보다는 0, 1, 6개월 방법이 효과적이며, 소량 피내접종에 의한 면역효과는 기존의 근육주사법과 동등한 것으로 사료된다.

□ 감사의 글

본 연구에 많은 도움을 준 서울중앙병원 핵의학과의 정윤영 기사장과 고려대학교 보건소의 최정심 간호사, 박명숙, 김순영씨에게 감사를 드립니다.

References

- 오재원·박성래·오성희·이 항. 서울시내 중산층 이상의 1개 국민학교에서의 예방접종실태조사. 소아과 1991; 34(9) : 1187-1198
- 박남희·김영식. B형간염백신의 접종률과 접종완료율. 가정의학회지 1992; 13(Supple) : S194
- 강진경·김용범·김경희·하성규. 효모로부터 생산된 B형간염백신의 면역성 및 안전성. 대한내과학회잡지 1986; 31(3) : 318-321
- 윤명순·김영훈·한상영·조군제·문한규. Recombinant B형간염 Vaccine의 안정성과 면역성에 대한 임상적 관찰. 대한의학협회지 1986; 29(8) : 884-889
- 정환국·선희식·정규원. 가열비활성화한 B형간염 Vaccine의 안정성과 면역성에 대한 임상적 관찰(제1보). 대한의학협회지 1985; 28 : 675-680
- 송관규·김진호·이창홍. B형간염백신의 면역효과. 대한소화기병학회잡지. 1989; 21 : 81-84
- 김영식·김철준. B형간염백신의 소량접종에 의한 면역효과. 울산의대학술지 1992; 1(1) : 174-178
- 권소영·심재정·서동진. B형간염백신 소량 피내주사의 면역효과. 대한내과학회잡지. 1990; 39 : 77-83
- Dienstag JL, Werner BG, Polk BE, et al. Hepatitis B vaccine in health care personnel : Safety, immunogenicity and indicators of efficacy. Ann Intern Med 1984; 101 : 34-40
- 김정식·전종민. B형간염백신의 임상적 효과. 대한내과학회잡지 1986; 31 : 374-377
- 김영식·허봉렬·안윤옥. B형간염백신 접종 후 50개월 이상 경과시점에서의 항체보유에 관한 조사연구. 대한의학협회지. 1989; 32(10) : 1084-1090

- 12) Centers for Disease Control. *Update on Hepatitis B Prevention : Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee*. *Ann Intern Med* 1987 ; 107 : 353-357
- 13) Hudson TJ, Newkirk M, Gervais F, Shuster J. *Adverse reaction to the recombinant hepatitis B vaccine*. *H Allergy Clin Immunol* 1991 ; 88(5) : 821-822
- 14) Rivey MP, Peterson J. *Intradermal hepatitis B vaccination*. *DICP*. 1991 ; 25 : 628-633
- 15) Horowitz MM, Ershler WB, McKinney WP. *Duration of immunity after hepatitis B vaccination ; efficacy of low-dose booster vaccine*. *Ann Int Med*. 1988 ; 108 : 185-189