

디프테리아와 파상풍에 대한 연령별 면역혈청학적 연구

이수영¹ · 김주상² · 안중현² · 최정현² · 마상혁³ · 박준수⁴ · 김황민⁵ · 강진한¹

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실¹, 내과학교실², 창원파티마병원 소아청소년과³, 순천향대학교 의과대학 소아과학교실⁴, 연세대학교 원주의과대학 소아과학교실⁵

Immunoassay of Diphtheria and Tetanus according to Ages

Background: The objective of this study was to evaluate protective immunity against diphtheria and tetanus in the Korean population.

Materials and Methods: Healthy subjects were enrolled at four university hospitals in Korea. Subjects were assigned to seven age groups (every 10 years). Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kits were used for measurement of diphtheria or tetanus anti-toxoid antibodies in sera, and geometric mean concentrations (GMC) of antibodies were determined. Subjects with antibody titers <0.1 IU/mL would require a booster vaccination.

Results: A total of 1,605 subjects participated in this study. In analysis of antibody against diphtheria, subjects in the age group <11 yr showed the highest GMC (1.31 IU/mL) while the lowest GMC was observed in subjects in the 31-40 yr age group (0.17 IU/mL). With regard to tetanus, subjects in the age group <11 yr also showed the highest GMC (1.81 IU/mL). Among subjects ≥11 yr (600 subjects), 363 (60.5%) would require a diphtheria booster, and 422 (70.4%) would require a tetanus booster.

Conclusions: GMC of antibodies against diphtheria and tetanus of adolescents and adults were relatively low, while those of children in Korea were satisfactory. Approximately two-thirds of Korean adolescent and adult subjects in this study would require a booster vaccination in order to maintain long-term protective immunity against diphtheria and tetanus.

Key Words: Diphtheria, Tetanus, Immunoassay, Immunization, Booster

서론

디프테리아-파상풍-백일해(diphtheria-tetanus-pertussis, DTP) 혼합백신이 1940년대 중반부터 사용된 이후, 디프테리아와 파상풍은 전 세계적으로 대유행이 소실된 대표적 전염성 질환이다. 하지만 백신 미접종 지역에서는 매년 수십만 명 이상의 파상풍 환자가 발생되고 있으며[1-3], 소련 연방이 붕괴 후 DTP 백신 접종률이 저하되면서 디프테리아의 돌발 유행이 보고되기도 하였다[4, 5].

국내에서는 1958년 DTP 백신에 의한 예방이 시작되었으며, 1982년에는 개량 DTP(diphtheria-tetanus-acellular pertussis, DTaP) 백신으로 전환되면서 그 접종

Soo Young Lee¹, Ju Sang Kim², Joong Hyun Ahn², Jung Hyun Choi², Sang Hyuk Ma³, Joon Soo Park⁴, Hwang Min Kim⁵, and Jin Han Kang¹

Departments of ¹Pediatrics and ²Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul; ³Department of Pediatrics, Changwon Fatima Hospital, Changwon; ⁴Department of Pediatrics, Soon Cheon Hyang University, Cheonan; ⁵Department of Pediatrics, Wonju Yonsei University, Wonju, Korea

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: December 16, 2011

Revised: February 10, 2012

Accepted: March 19, 2012

Correspondence to Jin-Han Kang M.D.

Department of Pediatrics, Seoul St. Mary's Hospital, #505, Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-6183, Fax: +82-2-537-4544

E-mail: kjhan@catholic.ac.kr

률이 90% 이상 높게 유지되었고, 2003년에는 성인형 디프테리아·파상풍(diphtheria-tetanus, Td) 백신이 도입되어 현재는 11-12세 연령부터 매 10년마다 추가접종이 추천되고 있다[6]. 현재 사용되고 있는 백신의 효율성을 평가하기 위하여는 대상 질환에 대한 연령별 면역상태를 평가하는 것이 객관적인 연구방법이 될 것이다. 일정 지역 내의 거주자를 대상으로 연령별 면역상태 평가를 하는 것은 적절한 군집 면역의 유지와 질병 유행의 예방 대책을 수립하는 데에 도움이 될 수 있다.

저자들은 현재 국내에서 사용되고 있는 DTaP와 Td 백신의 유효성을 대략적으로 평가하기 위하여, 본 연구를 계획하였다.

재료 및 방법

1. 대상

2007년 7월부터 2008년 7월까지 가톨릭대학교 인천성모병원, 창원파티마병원, 순천향대학교 천안병원, 연세대학교 원주기독병원에 육아상담 및 건강진단을 위해 방문한 소아, 청소년 및 성인을 대상으로 하였다. 이 중 알려진 만성 질환의 병력이 있거나 최근 2주 이내에 급성 질환을 앓은 기왕력이 있는 경우는 제외하였다.

연구대상은 10년 간격의 7개 연령군(11세 미만, 11-20세, 21-30세, 31-40세, 41-50세, 51-60세, 60세 이상)으로 분류하였고, 11세 미만 소아 연령군은 추가적으로 세분하였다.

2. 방법

전체 연구계획은 연구 시작 전에 임상연구 심사위원회(Institutional Review Board)의 승인(OCMC07BR021)을 받았고, 연구대상의 별도 동의서 작성 없이 검진 후의 잔여 혈청을 이용하였다. 연령별(소아) 혹은 연령군별(청소년과 성인) 비교를 용이하게 하기 위하여 각 군의 수는 가능한 100명씩, 남녀 비는 1:1로, 혈청을 수집하였다(Table 1).

항체가를 측정하기 위하여 피험자의 혈청 분리 후 시험 전까지 -70°C에서 보관하였다. 디프테리아 및 파상풍의 항독소 항체(anti-diphtheria or anti-tetanus toxoid IgG antibody)는 각각의 ELISA kit (IBL, Hamburg, Germany)를 이용하여 다음과 같이 측정하였다. 검체를 1 : 100으로 희석하여 실온에서 60분간 방치한 후 3회에 걸쳐 세척하였고, 이후 실온에서 30 분간 conjugation을 하여 세척하고 연속

적으로 20분간 발색 반응을 한 다음 spectrophotometer에서 450 nm로 검체를 판독하였다. 동시에 시행한 표준 검체의 reference curve를 통하여 각 검체의 항체농도를 측정하였다. 디프테리아 및 파상풍에 대한 항독소 농도가 0.1 IU/mL 이상일 때 방어면역이 있는 상태, 0.01 IU/mL 이상이며 0.1 IU/mL 미만인 경우는 방어면역은 있으나 장기간의 면역유지를 위해 추가접종이 필요한 상태, 0.01 IU/mL 미만인 경우는 최저 방어항체가 미만으로 방어면역이 없는 상태로 정의하였다[7, 8]. 또한 성별, 연령군별 디프테리아 및 파상풍에 대한 기하 평균항체가(geometric mean concentration)를 확인하였고, 통계적 분석을 위해 성별 기하 평균항체가의 비교에는 t-test를, 연령군별 기하 평균항체가의 비교에는 ANOVA를, 각 군별 추가접종이 필요한 피험자의 비율 비교에는 Chi-square test를 시행하였다.

결과

1. 디프테리아

1) 연령군·성별 기하 평균항체가

전체 1,605명이 연구에 참여하였다. 연령군별 디프테리아의 기하 평균항체가는 11세 미만 연령군에서 1.31 IU/mL로 가장 높았고, 31-40세 연령군에서 0.17 IU/mL로 가장 낮았다($P<0.001$)(Fig. 1A). 성별 비교에서는 전체 남자의 기하 평균항체가(0.97 ± 1.05 IU/mL)는 전체 여자(0.85 ± 1.05 IU/mL)보다 높았으며($P=0.02$), 연령군별로는 21-30세와 51-60세 연령군에서 남자의 기하 평균항체가가 여자보다 유의하게 높았다($P<0.05$)(Table 1).

2) 방어면역 유지를 위해 추가접종이 필요한 피험자(항체가<0.1 IU/mL)의 비율

디프테리아 항독소에 농도가 0.1 IU/mL 미만으로, 방어면역 유지가 필요한 피험자의 비율은 전체 21.4% (343/1,605)이며, 연령군별로는 11세 미만 연령군의 10.5%, 11-20세 22.0%, 21-30세 41.0%, 31-40세 51.0%, 41-50세 61.0%, 51-60세 33.0%, 61세 이상 연령군의 29.0%에 해당했다($P<0.001$)(Fig. 2A). 즉, 11세 미만 연령군을 제외한 11세 이상의 청소년과 성인의 60.5% (363/600)가 디프테리아에 대한 추가접종

Table 1. Geometric Mean Concentrations (GMC) of Anti-Diphtheria or Anti-Tetanus Antibody according to Age Group and Sex

Age group	No. of study subjects (male / female)	GMC of anti-diphtheria antibody (IU/mL)			GMC of anti-tetanus antibody (IU/mL)		
		Male [mean, SD]	Female [mean, SD]	<i>P</i> -value ^a	Male [mean, SD]	Female [mean, SD]	<i>P</i> -value ^a
<11 yr	1,005 (587 / 418)	[1.31, 1.10]	[1.30, 1.09]	0.912	[1.86, 3.09]	[1.75, 2.63]	0.542
11-20 yr	100 (50 / 50)	[0.47, 0.54]	[0.64, 0.66]	0.149	[0.67, 1.31]	[1.03, 1.84]	0.268
21-30 yr	100 (50 / 50)	[0.49, 0.90]	[0.19, 0.18]	0.024	[2.00, 3.21]	[0.24, 0.30]	<0.001
31-40 yr	100 (50 / 50)	[0.14, 0.15]	[0.21, 0.37]	0.182	[0.36, 0.97]	[0.27, 1.33]	0.696
41-50 yr	100 (50 / 50)	[0.28, 0.56]	[0.19, 0.38]	0.312	[0.02, 0.02]	[0.03, 0.04]	0.054
51-60 yr	100 (50 / 50)	[0.45, 0.67]	[0.19, 0.29]	0.014	[0.03, 0.06]	[0.02, 0.02]	0.098
≥60 yr	100 (50 / 50)	[0.33, 0.37]	[0.23, 0.35]	0.131	[0.15, 0.53]	[0.03, 0.08]	0.131

GMC, geometric mean concentration; SD, standard deviation.

^at-test for comparison between male and female.

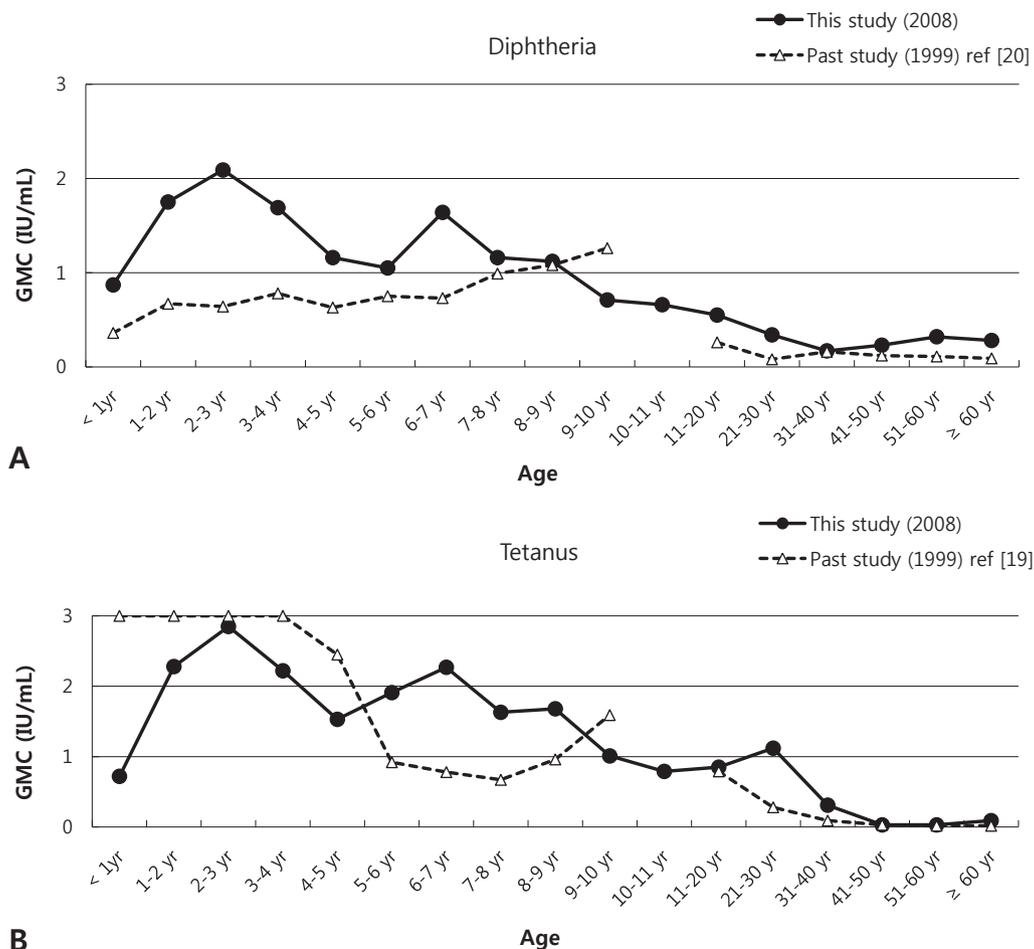


Figure 1. Geometric mean concentrations (GMC) of subjects are shown by age group. (A) Diphtheria anti-toxid antibodies. (B) Tetanus anti-toxid antibodies.

이 필요한 대상에 해당했다.

2. 파상풍

1) 연령군·성별 기하 평균항체가

연령군별 파상풍의 기하 평균항체는 11세 미만 연령군에서 1.81 IU/mL로 유의하게 높았고, 41-50세 이후 모든 연령군에서 낮았다 ($P<0.001$) (Fig. 1B). 성별 비교에서는 전체 남자의 기하 평균항체가 (1.39 ± 2.74 IU/mL)는 전체 여자 (1.10 ± 2.02 IU/mL)보다 높았으며 ($P=0.017$), 특히 21-30세 연령군에서 유의한 차이를 보였다 ($P<0.001$) (Table 1).

2) 방어면역 유지를 위해 추가접종이 필요한 피험자(항체가 <0.1 IU/mL)의 비율

파상풍 항독소에 농도가 0.1 IU/mL 미만으로, 방어면역 유지가 필요한 피험자의 비율은 34.8% (559/1,605)이며, 연령군별로는 11세 미만 연령군의 13.6%, 11-20세의 25.0%, 21-30세 42.0%, 31-40세 70.0%, 41-50세 98.0%, 51-60세 95.0%, 61세 이상 연령군의 92.0%에 해당했다 ($P<0.001$) (Fig. 2B). 즉, 11세 미만 연령군을 제외한 11세 이상의 청소년과

성인의 70.4% (422/600)가 파상풍에 대한 추가접종이 필요한 대상에 해당한다.

3. 소아 연령군(11세 미만)

청소년 및 성인 연령군과 비교하여, 11세 미만 소아에서 각 연령별 디프테리아 및 파상풍에 대한 기하 평균항체는 전반적으로 높게 유지되고 있으며, 특히 DTaP 1차, 2차 추가접종 후 연령인 2세와 6세에 디프테리아 및 파상풍 모두에 대하여 높은 평균항체가 관찰되었다 (Fig. 1A, 1B).

고찰

디프테리아의 대유행이 소실된 후, 다시 일부 성인들에서 디프테리아의 발생이 증가하면서 디프테리아에 대한 면역상태 연구를 진행하게 되었다. 여러 국가의 결과를 종합하면 20세 이후에 디프테리아의 방어면역이 급격히 감소되었다가 40세대 중반 이후 연령에서 다시 상승되는 양상을 보이는 경우와, 10세 이후부터 지속적으로 낮아지는 경우로 대별되어진다 [9-11]. 전자의 경우는 디프테리아의 자연감염에 노출되어

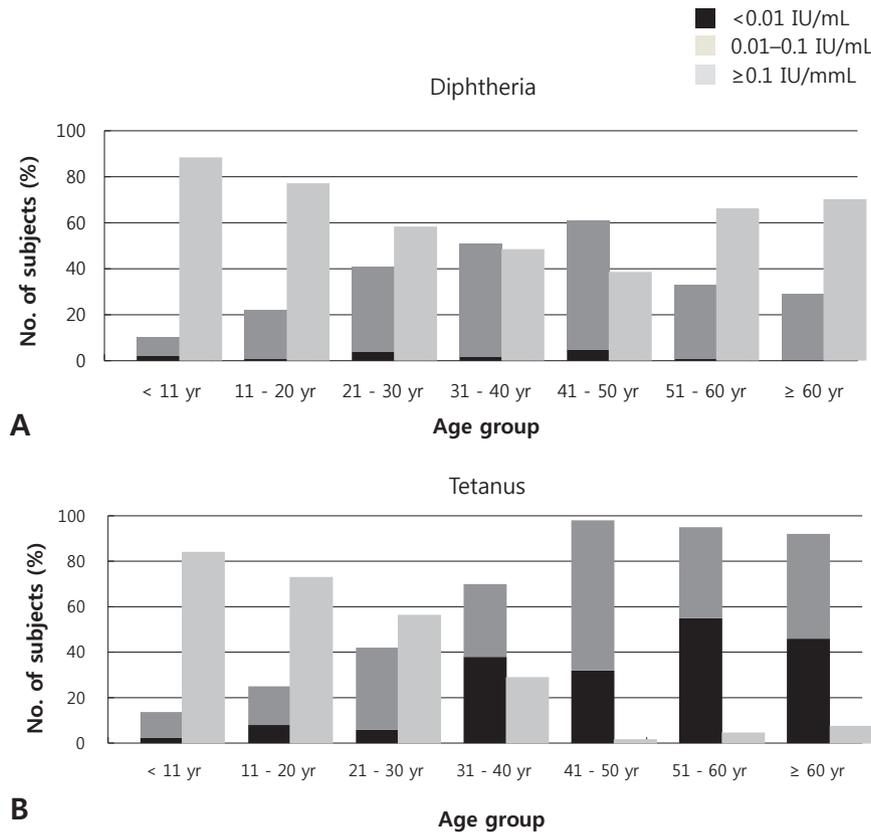


Figure 2. Number (%) of subjects with different antibody concentrations (<0.01 IU/mL, 0.01–0.1 IU/mL, or ≥0.1 IU/mL) are shown by age group. The subjects with antibody titers <0.1 IU/mL would require a booster vaccination while those with ≥0.1 IU/mL are considered as seroprotective against (A) Diphtheria, or (B) Tetanus.

면역이 장기간 지속된 고연령층이 있는 것으로 추정되고, 후자의 경우는 장기간에 걸쳐 디프테리아의 자연발생이 없어 자연획득이 소실된 것으로 추정된다. 이러한 연구 결과에서 공통적으로, 소아연령에서 DTP 백신의 기초 및 추가접종을 적극적으로 실시하였더라도 20대 이후부터는 디프테리아의 방어면역이 지속되지 않기 때문에, 성인연령에서 디프테리아가 발생될 수 있다는 것을 강조하고 있다. 따라서, 이러한 사항을 보완하기 위하여 추가접종을 통한 적극적인 예방정책이 수립되어 여러 선진국에서 성인형 Td백신의 활용이 확산 되었다[12-14].

파상풍의 경우, DTP백신의 접종률이 높게 유지된 국가에서는 주로 고연령층에서 환자가 발생하는 특성을 보이고 있다. 미국에서는 1990년대부터 파상풍 백신을 접종하지 않거나 백신 접종력이 확실하지 않은 60세 이상의 고연령에서 연간 40명 정도의 파상풍 환자가 지속적으로 발생되고 있고[15, 16], 독일에서도 유사한 양상을 보고 하였다[17]. 국내에서는 1982년 DTaP백신 도입 후 접종율이 90% 이상 유지되면서 파상풍 및 신생아 파상풍 환자가 현저히 감소하였고, 2000년대 들어서는 신생아 파상풍의 보고는 없었고 성인에서 파상풍은 연간 10명 내외로 보고되고 있다[18]. 그러나 다른 선진 국가와는 달리 상대적으로 젊은 성인에서도 파상풍 환자가 발생하는 특이한 양상을 보이고 있다. 이러한 이유는 국내에서 파상풍의 방어면역 유지를 위한 성인형 Td 백신의 접종률이 낮기 때문으로 추정된다[19].

디프테리아와 파상풍에 대한 면역상태는 디프테리아 독소에 대한 중화항체에 의하여 평가된다. 국내에서 1999년(디프테리아)[20]과 2000년(파상풍)[19]에 시행된 연구와 비교할 때, 공통적으로 21세 이상 성인 연령군에서 디프테리아와 파상풍에 대한 낮은 기하 평균항체를 관찰할 수 있다(Fig. 1A, 1B). 파상풍의 경우, 특히 41세 이후 성인 연령군에서 두 연구 결과의 항체가 거의 동일하다. 또한 추가접종이 필요한 피험자(항체가 <0.1 IU/mL)의 비율도 디프테리아의 경우 대략 10-30%의 감소를 보였지만, 파상풍의 경우에는 약 0-10%의 감소로, 큰 변화를 보이지 않았다[19-21]. 성별 기하 평균항체가 비교에서 21-30세 연령군에서 디프테리아와 파상풍 모두에 대하여, 41-50세 연령군에서 디프테리아에 대하여, 여자보다 남자에서 유의하게 높은 항체를 보였다. 파상풍에 대한 이러한 성별 차이는 국내 성인남자들이 군 입대시 파상풍 접종을 실시한 결과로 추정된다. 디프테리아에 대한 성별 차이를 보고한 다른 연구에서는 이러한 이유를 성별 간의 면역유지 정도의 차이 혹은 노출되는 사회적 환경의 차이라는 가설로 설명하였지만, 아직까지 성별 간의 차이에 대한 명확한 원인은 규명되지 않았다[22, 23].

DTaP 예방접종력에 따른 항체가 유지에 관한 국내 연구에서는 미접종군에 비해 접종군의 높은 기하 평균항체를 관찰할 수 있었으며, 추가접종 전에 그 농도가 다소 감소한 양상을 보였지만, 그 농도는 상대적으로 높은 상태였고 이러한 높은 농도가 15세까지 유지되었던 것을 보

여주었다[19, 20]. 본 연구에서 피험자의 예방접종력을 확인할 수 없었다는 한계가 있지만, 다른 연령군과 비교하여, 11세 미만 소아 연령군에서 디프테리아와 파상풍에 대한 항체가 높게 유지됨을 확인하였다. 특히, DTaP 기초접종 및 추가접종 연령에서 높은 항체가는 최근의 높은 백신 접종률과 연관되었음을 추정할 수 있다[24].

결론적으로 저자들은 본 연구를 통해 소아연령에서 디프테리아와 파상풍의 면역상태가 양호하게 유지되어, 현재 국내에서 시행되고 있는 DTaP 백신의 접종 방법의 효율성과 사용하고 있는 백신의 유효성을 대략적으로 평가할 수 있었다. 하지만 성인 연령군에서는 디프테리아와 파상풍에 대한 방어면역 유지를 위해 추가접종이 필요한 대상이 아직까지 높은 비율임을 확인하였다. 따라서 국내에서 성인을 대상으로 하는 디프테리아와 파상풍의 추가접종이 적극적으로 추진되어야 한다고 강조하는 바이다.

감사의 글

본 연구는 2008년 식품의약품안전청 용역연구개발과제(과제번호 : 07102백신평460)로 시행되었다.

References

- Vetter RT, Johnson GM. Vaccination update. Diphtheria, tetanus, pertussis, mumps, rubella, measles. *Postgrad Med* 1995;98:133-7, 141-2, 144-5.
- Prevots R, Sutter RW, Strebel PM, Cochi SL, Hadler S. Tetanus surveillance--United States, 1989-1990. *MMWR CDC Surveill Summ* 1992;41:1-9.
- Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, Ezzati-Rice TM, Sutter RW, Virella G. A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. *N Engl J Med* 1995;332:761-6.
- Anonymous. Expanded programme on immunization. Outbreak of diphtheria, update. *Wkly Epidemiol Rec* 1993;68:134-40.
- Hardy IR, Dittmann S, Sutter RW. Current situation and control strategies for resurgence of diphtheria in newly independent states of the former Soviet Union. *Lancet* 1996;347:1739-44.
- The Korean Pediatric Society. Diphtheria, pertussis, tetanus vaccines. In: Lee HJ, ed. *Immunization guideline*. 6th ed. Seoul: The Korean Pediatric Society; 2008;75-90.
- Maple PA, Efstratiou A, George RC, Andrews NJ, Sesardic D. Diphtheria immunity in UK blood donors. *Lancet* 1995;345:963-5.
- IPSEN J Jr. Immunization of adults against diphtheria and tetanus. *N Engl J Med* 1954;251:459-66.
- Galazka AM, Robertson SE. Immunization against diphtheria with special emphasis on immunization of adults. *Vaccine* 1996;14:845-57.
- Sesardic D, Corbel MJ. Testing for neutralising potential of serum antibodies to tetanus and diphtheria toxin. *Lancet* 1992;340:737-8.
- Christenson B, Böttiger M. Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984. *Scand J Infect Dis* 1986;18:227-33.
- Khuri-Bulos N, Hamzah Y, Sammerrai SM, Shehabi A, Hamed R, Arnaout MA, Turk J, Qubain H. The changing epidemiology of diphtheria in Jordan. *Bull World Health Organ* 1988;66:65-8.
- Cellesi C, Zanchi A, Michelangeli C, Giovannoni F, Sansoni A, Rossolini GM. Immunity to diphtheria in a sample of adult population from central Italy. *Vaccine* 1989;7:417-20.
- Vitek CR, Wharton M. Diphtheria toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia : WB Saunders Co.; 2008;139-56.
- Wassilak SGF, Roper MH, Kretsinger K, Orenstein WA. Tetanus toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia : WB Saunders Co.; 2008;805-40.
- Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, Ezzati-Rice TM, Sutter RW, Virella G. A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. *N Engl J Med* 1995;332:761-6.
- Stark K, Schönfeld C, Barg J, Molz B, Vornwald A, Bienzle U. Seroprevalence and determinants of diphtheria, tetanus and poliomyelitis antibodies among adults in Berlin, Germany. *Vaccine* 1999;17:844-50.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). Reported tetanus in Korea. Available at: <http://cdc.go.kr/kcdchome/jsp/observation/stat/tot/STATTOT0902List.jsp>. Accessed 10 December 2011.
- Kang JH, Hur JK, Kim JH, Lee KI, Park SE, Ma SH, Lee MS, Ban SJ, Hong SH, Cho DH, Lee SH. Age related serosurvey of immunity to tetanus in Korean populations. *Korean J Infect Dis* 2001;33:104-11.
- Kang JH, Hur JK, Kim JH, Lee KI, Park SE, Ma SH, Lee MS, Baek SY, Hong SH, Min HK. Age related seroepidemiological study of diphtheria among Koreans. *Korean J Infect Dis* 2000;32:1-7.
- Lee BK, Park JK, Yoo JI, Shin KH, Sohn YM, Park KD, Lee CG, Kim JS. Serological immunity to diphtheria among Korean population. *Korean J Infect Dis* 1998;30:278-83.
- Christenson B, Böttiger M. Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984. *Scand J Infect Dis* 1986;18:227-33.
- Galazka A, Keja J. Diphtheria: incidence trends and age-wise changes of immunity. *Scand J Infect Dis* 1988;20:355-6.
- Ramsay ME, Corbel MJ, Redhead K, Ashworth LA, Begg NT. Persistence of antibody after accelerated immunisation with diphtheria/tetanus/pertussis vaccine. *BMJ* 1991;302:1489-91.