

파상풍 및 디프테리아 항체가의 변화와 Td 백신 접종

The Need of Td Vaccination According to the Changes of Tetanus and Diphtheria Immunity

강 진 한 | 가톨릭의대 소아과 | Jin Han Kang, MD

Department of Pediatrics, The Catholic University of Korea College of Medicine

E-mail : kjhan@olmh.cuk.ac.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(2): 127 - 136

Abstract

The incidences of diphtheria and tetanus have been markedly reduced by the worldwide use of DTP vaccines. In Korea, tetanus outbreaks have disappeared since 1980s, and there has been no report on a patient with diphtheria since 1987. However, tetanus is still one of major health problems in many developing countries, and several serosurveillance studies in developed countries revealed that a substantial proportion of adult population may lack immunity against tetanus, and the immunity level against tetanus is continuously decreasing by age. In fact, few patients with tetanus have been reported since 1990s, and the immunity to tetanus is dramatically decreased in age groups over 30 years in our country. Also, persistent outbreaks of diphtheria in developing and developed countries have been reported. Many studies indicate that diphtheria outbreaks may occur under circumstances of ineffective immunization. In Korea, a few studies have reported that the diphtheria antibody titers in the 20~50 year age groups sharply decreased. Many studies confirmed that vaccine-induced immunity against tetanus and diphtheria did not last throughout the life, and serosurveillance studies suggested the existence of a large pool of susceptible individuals with a potential for epidemic infection. These results indicate that the Td vaccination program in adolescents and adults should be considered for maintenance of tetanus and diphtheria immunity.

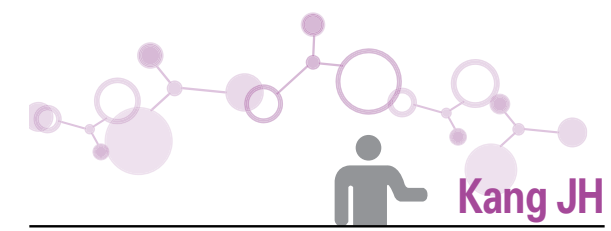
Keywords : Immunity; Tetanus; Diphtheria; Td vaccination

핵심용어 : Td 백신; 디프테리아; 파상풍; 방어면역

파상풍 방어면역 역학 변화에 따른 백신의 필요성

파상풍은 현재까지도 전 세계에서 연간 수 십만명 이상이 발생되고 있는 중요한 감염 질환이다. 특히 파상풍 백신接种의 중요성을 잘 알고 있으면서도 실제 접종을 하

지 않은 지역에서 계속 발생되고 있어 백신接种을 통한 이 질환에 대한 예방은 매우 중요한 과제이다(1, 2). DTP 백신의 활용이 잘 이루어진 선진국들의 경우에는 고연령층에서 주로 파상풍 환자가 발생하는 특성을 보이고 있다. 즉, 미국의 경우 1990년대부터 파상풍의 발생이 백신을接种하지 않거나 백신接种력이 확실하지 않은 60세 이상의 고연령에



서 연간 40명 정도 지속적으로 발생되고 있고(3~5), 스웨덴에서는 1950년대 까지 연간 100명 정도 발생하다가 1960년대 이후부터 서서히 감소되어 1990년대에 와서는 주로 파상풍 백신의 접종력이 없는 연장자에서 연간 평균 4~5명 정도가 발생하고 있으며(6), 독일에서도 동일한 양상을 보이고 있다(7). 국내의 경우 1982년부터 DTaP 백신이 도입되어 접종률이 90% 이상 유지되면서 파상풍 및 신생아 파상풍 환자가 현저히 감소하였고 1990년대에는 신생아 파상풍은 거의 발생하지 않고 있다. 성인에서 파상풍 환자는 최근 10년 사이 1997년을 제외하고 매년 한 건 이상의 파상풍 발생을 보고하고 있으며 특히 2000년 16건의 발생이 보고된 이후 매해 4~5건 이상의 보고가 계속되고 있고, 2003년 Shin 등은(8) 약 900병상 규모의 단일 대학병원에서 21개월 동안 17명의 환자 발생을 보고하였다. 주로 50~60세 이상의 노년층에서 발생하였으나 다른 선진 국가와는 달리 20대의 산모를 포함하여 청·장년층의 발생이 포함되어 젊은 성인에서도 발생되는 특이한 양상을 보이고 있다.

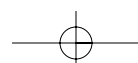
일반적으로 현재 사용되고 있는 백신과 이 백신에 의한 접종 방법에 대한 효율성을 평가하고 더불어 방어면역의 유지 상태 등을 평가하기 위하여는 그 백신의 대상 질환에 대한 연령별 면역 상태를 평가하는 것이 제일 좋은 객관적인 연구 방법으로(9) 알려져 있다. 특히 일정 지역 내에서 주민을 대상으로 임의로 연령별 면역 상태 평가를 하면 매우 실효성이 있는 평가 자료가 된다. 이와 같은 평가를 일정 간격으로 반복적으로 실시하면 결과적으로 적절한 군집 면역의 유지와 질병 유행의 예방 대책을 수립하는 데에 많은 도움을 줄 수 있다(7). 이러한 관점에서 파상풍에 대한 연령별 면역 역학 연구는 여러 선진국에서 지속적으로 일정 간격으로 실시되고 있다. 파상풍의 발생이 현저히 감소되어져 관심이 저하되고 성인 Td 백신의 사용이 거의 없는 국내 실정에서는 전 연령별 국민을 대상으로한 파상풍의 면역 평가 연구가 더욱 요구되고 있다. 파상풍에 대한 방어면역 상태는 파상풍 독소에 대한 중화항체가에 의하여 평가될 수 있다. 즉 파상풍 독소에 대한 중화항체가가 0.1 IU/mL 이상인 경우는 파상풍에 대한 방어면역이 장기간 지속될 수 있는 상태, 0.1 IU/mL 미만 0.01 IU/mL 이상인 경우는 방어

Table 1. Percentage of Individuals with Tetanus Antibody Level under 0.1 IU/mL by Age

Age (yrs)	Percentage (%)
0~10	11.7
11~20	20.6
21~30	42.0
31~40	74.8
41~50	91.2
51~60	89.8
≥61	92.5

면역은 있으나 면역 유지가 장기간 지속되지 않아 면역 유지를 위한 백신 접종이 필요한 상태, 0.01 IU/mL 미만인 경우에는 방어면역이 없는 상태로 평가한다. 이러한 파상풍의 방어면역 상태는 파상풍 독소에 대한 특이항체를 측정하여 평가한다.

파상풍 백신을 4회 이상 접종받으면 약 30년간 방어 면역이 있는 것으로 추정하고 있다. 그러나 많은 연구에서 연령이 증가할수록 방어면역 항체가 감소되는 양상을 보이고 남성에 비해 여성의 방어력이 현저히 감소한다는 결과를 보고하고 있다(5, 10). 또한 연령이 증가할수록 백신 접종에 따른 면역원성도 낮아진다는 보고들이 있다. 그러나 DTP 백신 접종을 소아 연령에서 정상적으로 시행하고 이후 성인 연령에서 Td 백신을 통하여 방어면역 유지를 위하여 접종하면 파상풍을 예방하는 방어면역에는 문제가 없다. 국내에서는 DTaP 백신을 생후 2개월부터 2개월 간격으로 3회 접종하고 이후 18개월과 4~6세에 추가 접종을 실시하여 모두 5회의 접종을 실시한다. Kang 등이(11) 시행한 15세 전의 DTaP 백신 접종 상태에 따른 파상풍의 면역 상태의 결과를 보면 출생 후부터 기초 접종 전까지의 연령에서 파상풍 독소에 대한 평균 항체가가 0.164 IU/mL로 낮았으나 기초접종 후부터 통계적으로 매우 유의하게 상승하여 15세까지 높게 유지하는 것을 확인하였다. 그리고 이와 같은 높은 방어 항체는 20대까지 유지되는 것을 알 수 있었다. 한편 일부 유럽 국가에서 50대 이후 남성에서 여자에 비해 항체가 높이 증가한 이유는 이들 연령의 남성들이 2차 세계대전에 참전하면서 파상풍 접종을 집중적으로 받은 결과로 추정하고 있



다(7, 12). 최근에 일부 선진국에서 실시한 파상풍의 면역 역학 연구를 종합하여 볼 때에 독일의 경우 50세 이후 고연령에서 56%의 방어면역이 있는 것으로 밝혀졌고, 미국에서는 60세 이상의 고연령에서 50% 정도의 방어면역이 있고(13), 70세 이상의 고연령에서는 27.8%에서 방어면역이 있으며 종족 간에 파상풍에 대한 방어면역 차이를 보여 멕시코 미국인에서 제일 낮은 방어면역을 보였음을 보고하였다(5). 스웨덴의 경우에는 50세까지는 80% 이상에서 방어면역이 있으나 60세 이후 남자에서 50% 정도 방어면역이 있고 여자의 경우에는 30% 정도 방어면역이 있는 것으로 나타났다(12). Kang 등의(11) 연구 결과에서는 30세 이후부터 파상풍의 방어항체는 급속히 감소하여 방어면역 유지가 필요한 경우가 75% 이상 상승하는 결과를 보였다(Table 1). 이러한 결과는 국내에서 파상풍의 방어면역 유지를 위한 성인형 Td 백신 접종을 실시하지 않은 결과에 의한 것으로 추정된다. 그리고 남녀 간의 파상풍 항체의 비교 결과에서 40대까지는 성별 간에 차이가 없었으나 60대 이후부터는 파상풍 독소에 대한 항체가 유럽 및 북미 지역의 연구결과와 같이 남자가 여자에 비해 통계적으로 유의하게 높았다. 이러한 결과는 국내에서도 일부 남자가 2차 세계대전에 참여하고 또한 한국전쟁에 많은 남성들이 참전하면서 파상풍에 대한 집단접종을 받은 결과로 추정할 수 있다.

출생 신생아의 제대혈 내 파상풍 항체는 산모의 항체보다 일반적으로 낮고 병적인 상태에서 더욱 낮은 것으로 알려져 있다(14, 15). 이러한 신생아의 파상풍에 대한 방어면역 취약점으로 인하여 산모에서의 파상풍에 대한 방어면역 유지는 신생아 파상풍 예방에 매우 중요한 인자가 된다. 이런 측면에서 세계보건기구에서는 신생아 파상풍을 예방하기 위하여 가임여성에게 가능한 5회 이상의 파상풍 백신을 맞도록 권장하고 있다. 이와 같은 세계보건기구의 신생아 파상풍 예방법은 4회의 파상풍 백신을 학동기까지 접종 받은 경우의 여성에게 첫 임신 때에 1회의 파상풍 추가접종을 시행하면 신생아 파상풍을 예방할 수 있는 정도의 방어면역이 20년 이상 장기간 유지할 수 있다는 여러 연구 결과에 의한 것으로서(16, 17) 이렇게 할 경우 결과적으로 1,000명

의 신생아당 1명 미만으로 파상풍 발생을 낮출 수 있다고 한다(18). 실제 포르투갈에서 DTP 백신 접종률이 불확실하거나 3회 미만인 산모에게 임신 4개월과 6개월에 각각 1회씩 파상풍 단독 백신을 접종한 결과 신생아 파상풍을 예방할 수 있는 방어면역이 획득된 연구 결과를 보고하였다(22). Kang 등의(11) 경우 연구대상 중에 포함된 산모 33명과 신생아 29명의 평균 항체를 구한 결과 산모의 평균 항체는 0.187 IU/mL이었고 신생아의 평균 항체는 0.104 IU/mL로 신생아가 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 그러나 이 결과는 국내 산모와 신생아의 파상풍 방어면역이 잘 유지되고 있음을 보고하였다.

파상풍은 자연 감염에 의한 면역 획득이 되지 않는 병 자체의 특성과 토양 및 동물의 장관에 지속적으로 파상풍균이 감염원으로 존재하는 특성에 의하여(19, 20) 파상풍의 발생은 예방접종에 의해서만 예방이 가능하다. DTP 백신이 장기적으로 활용되어 왔지만 아직도 이 질환이 계속 발생되고 있는 이유도 이런 파상풍균의 특성에 의한 것이다. 그러므로 특히 잘못 인식된 DTP 백신의 접종 금기사항이나 주의사항 그리고 민감함 사회 반응을 일으킬 수 있는 확인되지 않은 중증 이상반응의 과대보고 등이 DTP 백신의 접종률을 낮추게 될 경우 파상풍의 발생을 높이는 요인이 될 수 있으므로 이 백신에 대한 올바른 안전성, 효율성에 대한 내용을 적극 교육하여 접종률을 높이고 접종의 기회 상실을 예방하여야 할 것이다. 독일의 경우에도 DTP 백신과 Td 백신의 접종을 강화시키고 매체에서 이를 적극 홍보하여야만 이 질환을 예방할 수 있다는 것을 강조하고 있다(7). 그리고 고연령층의 파상풍 예방을 위해서는 성인 Td 백신을 접종하여 효과적으로 방어면역 유지를 해야 한다는 주장이(21) 있는데, 이런 방법으로는 DTP 백신의 기초 접종 후 15세 이후부터 매 10년 간격으로 파상풍 추가접종을 권장하는 경우와(12), 첫 추가 접종 후 매 20년마다 접종하자는 경우(23), 기초 접종을 한 경우에는 65세에 1회만 접종하자는 견해(24) 등이 있다. 여하튼 성인 Td 백신을 접종하여 장기 간의 방어면역을 유지하는 것이 DTP 백신의 접종이 제대로 이루어지고 있는 지역에서 제일 중요한 과제이다. 국내 연구 결과를 볼 때에 소아에서는 파상풍의 면역 상태가 양호

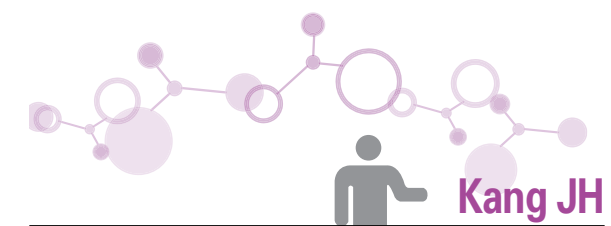


Table 2. Percentage of Individuals with Diphtheria Antibody Level under 0.1 IU/mL by Age

Age (yrs)	Percentage (%)
0~10	6.0
11~20	6.0
21~30	56.0
31~40	48.0
41~50	73.0
51~60	50.0
≥61	59.0

하게 유지되어 현재 국내에서 시행되고 있는 DTaP 백신의 접종 효율성이 있는 반면 성인 Td 백신이 거의 활용되지 않는 현재 우리나라의 상황에 의해 30대 이후 성인에서 방어면역 유지가 절실히 요구되고 있음을 확인할 수 있다.

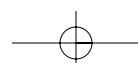
디프테리아 방어면역 역학 변화에 따른 백신의 필요성

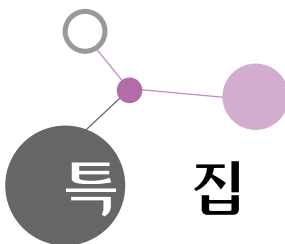
디프테리아 독소이드(toxoid)가 백신으로 활용될 수 있다는 가능성이 1920년대 초에 대두되어(25) 디프테리아 단독백신이 개발되고 이후 1940년대에는 DTP 혼합백신이 개발되어 전 세계적으로 사용이 확산되어 1970년대 이후부터는 디프테리아의 대유행이 소실되고 이 백신의 접종률이 높은 국가에서는 디프테리아의 발생이 현저히 낮아져 중요한 전염성 질환으로 인식되지 않았다. 그러나 1980년대부터 디프테리아 백신의 활용으로 인하여 디프테리아 발생이 소실되었던 선진 개발국가의 성인에서 디프테리아가 다시 발생되기 시작하여 성인 연령에서의 디프테리아 면역 유지가 중요한 문제로 대두되고 이에 따른 대책이(26) 고려되기 시작하였다. 더불어 소아에서 디프테리아 백신에 대한 효율적 접종 방안과 이에 따른 디프테리아의 면역의 장기간 유지에 관한 연구가 동시에 실시되었다.

구 소련이 붕괴되면서 신생 독립국가로 전환되는 과정에서 사회 경제적 문제에 따른 백신의 원활한 공급이 이루어지지 않은 것과 디프테리아에 대한 중요 인식도의 감소에 따른 접종률이 저하되면서 1990년대 초부터 러시아 및 주

변 신생 독립국가에서 디프테리아가 다발되어 확산되기 시작하여 심각한 문제로 인식되기 시작하였다(27, 28). 국내에서는 1951년 디프테리아 단독백신이 접종되기 시작하였고, 1956년 이후부터 DTP 혼합백신이 사용되어지고 1982년부터 pertussis toxin과 filamentous hemagglutinin의 백일해 항원이 포함된 정제 백일해백신(acellular pertussis vaccine, AP)에 의한 DTaP 혼합백신이 도입되어 현재까지 90% 이상의 접종률을 보이고 있다. 이러한 디프테리아 백신이 활용되어진 국내에서는 디프테리아의 유행이 소실되었고 1987년 이후부터는 디프테리아 환자 발생이 없다(29). 그러나 최근 Yun 등이 디프테리아 감염이 원인인 것으로 추정되는 다발성 신경병증 1예를 보고한 바 있다(30).

디프테리아의 발생을 백신 접종에 의하여 예방하였던 국가들에서 성인들에게 디프테리아 발생이 야기되어 디프테리아 면역상태 평가에 따른 면역 유지에 관한 연구가 활발히 진행되었다. 이들 연구 결과를 종합하여 보면 20세 이후에 디프테리아의 방어면역이 급격히 감소되었다가 40세대 중반 이후 연령에서 다시 상승되는 양상을 보이는 경우와(31) 10세 이후부터 지속적으로 낮아지는 양상으로(32~36) 대별되고 있다. 전자에 경우는 디프테리아의 자연 감염에 노출되어 면역이 장기간 지속된 고연령층이 있는 것으로 추정되고, 후자에 경우는 장기간에 걸쳐 디프테리아의 자연 발생이 없어 자연 획득이 소실된 것으로 추정된다. 그러나 이러한 모든 연구 결과에서 공통적으로 밝혀진 것은 효과적인 DTP 백신의 기초 및 추가 접종을 소아연령에서 실시하여도 20대 이후부터는 디프테리아의 방어면역이 지속되지 않는 것이 확인된 것이다. 그리고 이와 같은 상황에서는 20대 이후 연령 성인에서 디프테리아가 발생될 수 있다는 것을 의미한다. 미국의 경우에는 이러한 점을 개선하기 위하여 성인형 Td 백신을 통한 적극적인 예방 정책이 수립되었고(26) 이외의 여러 선진국에서도 성인형 Td 백신의 활용이 확산되고 있다(32, 33, 38, 39). 한편 일부 연구에서는 성인에서 디프테리아의 면역력이 동일연령에서 성별에 따른 차이가 있음을 보고하고 있다. 즉 가임연령의 여자가 이 연령에 있는 남자에 비해 방어면역이 낮다는 보고도(32,





33) 있고, 오히려 성인 남자가 여자에 비해 방어면역이 낮다는 보고도(39) 있다. 한편 1996년에 Lee 등이(40) 세포배양중화항체측정법을 이용하여 국내에서 시행한 연구 결과에 의하면 10대 중반 이후부터 방어면역이 급격히 감소되어 30대 후반에 제일 방어면역이 낮고 이후부터는 다소 방어면역이 높은 양상이 있음과 동시에 남녀간의 방어력 차이는 없음을 보고한 바 있다. ELISA법으로 디프테리아의 면역상태를 평가한 Kang 등의(41) 경우에는 20대 이후부터 디프테리아 방어면역이 급격히 낮아지고 이후 연령에서도 지속적으로 낮은 상태를 보여 이 등의 결과와는 다소 다른 결과를 보였다(Table 2). 그러나 가임연령에서 비교한 남녀간의 면역력 평가에서는 성별간의 차이가 없는 동일한 결과를 보였다.

소아에서 생후 6개월 이내에 생후 1개월 이후 연령에서 DTP 백신을 1개월 이상의 간격으로 3회 기초 접종하면 디프테리아의 방어면역이 장기간에 걸쳐 지속되는 것이 알려져 있다. 이후 1회 또는 2회의 추가접종이 이루어질 경우 이 방어력은 10년 이상 지속되는 것으로 알려져 있다(42, 43). 그러므로 이러한 DTP 백신 접종방법이 전 세계적으로 활용되고 있다. 국내에서도 DTaP 백신을 생후 2개월부터 접종하여 2개월 간격으로 3회 기초 접종하고 이후 생후 18개월에, 학동전 연령인 4세에서 6세 사이에 추가접종을 실시하고 있다. Kang 등이(41) 시행한 DTaP 백신의 접종 상태에 따른 군 분류에 의한 국내 소아의 면역 상태 연구에서는 기초접종이 이루어지지 않은 군에서 디프테리아의 평균 항체농도는 0.075 IU/mL로 DTaP 백신을 실시한 다른 군에 비해 현저히 낮았으나($p < 0.001$) 방어력은 있는 정도임을 알 수 있었고, 국내 DTaP 백신 접종법으로 접종을 실시할 경우 15세까지 디프테리아 면역이 높게 유지되는 것을 알 수 있었다.

국내 디프테리아 면역혈청 연구 결과를 종합하여 보면 현재 활용되고 있는 DTaP 백신 접종방법으로 디프테리아의 방어면역은 소아연령에서 잘 유지되다가 20대 이후부터 현저히 감소되어 낮은 방어력 상태가 이후 연령에도 지속되고 남녀간의 면역력 차이는 없는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과를 볼 때에 소아의 현 DTaP 백신 활용을 잘 유지하고 디프테리아의 자연면역획득의 기회가 없는 현 상황에서 디프

테리아의 면역을 유지하기 위하여는 성인형 Td 백신의 활용이 적극 고려되어야 할 것이다.

Td 백신의 접종

올바른 성인형 Td 백신의 접종 시기와 방법은 DTP 백신 접종 상황에 따라 구분하여 다룰 수 있다. 과거에 DTP 백신을 접종하지 않은 7세 이상의 소아에서는 Td 백신을 3회 접종한다. 즉, 1차와 2차 접종은 최소 4~8주 간격으로 접종하고 이후 3차는 2차 접종 6~12개월 후에 실시한다. 이후 10년 간격으로 Td 백신을 추가접종한다. 우리나라에서 Td 백신과 관련하여 제일 문제가 되었던 것은 신경 질환에 의해 DTP 백신을 접종하지 않은 소아가 DT 백신으로 접종하지 못하였던 경우가 많은데, 이런 소아가 7세 이후에도 Td 백신이 2002년까지 국내에 도입되지 않아 이 백신을 접종하지 못하였던 경우로서 우선적으로 이런 환아를 대상으로 적극적인 Td 백신 접종이 이루어져야 할 것이다. 과거에 DTP 백신을 접종하지 않은 18세 이상의 성인에서도 원칙적으로는 7세 이상의 소아와 같은 방법으로 Td 백신을 3회 접종한다. 이런 근거는 러시아와 우크라이나, 발틱 국가 등에서 실행된 연구에서 과거에 DTP 백신에 대한 기초 접종을 실시하지 않은 성인에서 디프테리아 1회 접종 후 방어항체 생성이 되지 않는 경우가 있음을 확인한 연구 결과와(44), 파상풍 독소이드 백신을 65세 이상의 연령 성인에 접종하여 면역원성을 연구한 결과에서 과거에 전혀 접종을 받지 않은 경우에는 항체 생성이 매우 낮은 반면, 1회라도 접종한 경우에는 방어 면역이 어느 정도 생기는 보고 등이 있기 때문이다(45~47). 그러나 일부 선진국에서는 50세 이상의 연령에서 Td 백신 접종률을 높이기 위한 방법으로 1회 Td 백신을 접종하려는 시도가 있으나 아직 합의된 상태는 아니므로 국내에서도 이와 같은 연구 결과가 확실히 밝혀질 때까지는 원칙적으로 DTP 백신을 전혀 접종받지 않은 성인에서는 3차 접종을 원칙으로 하여야 할 것이다. 이런 후부터 10년 간격으로 추가접종을 실시한다. 정상적으로 DTP 백신을 접종받은 소아에서의 Td 백신 접종은 최초 Td 백신 접종은 마지막 DTP 백신 접종 5년 이후부터 시작하는 것이 Td 백

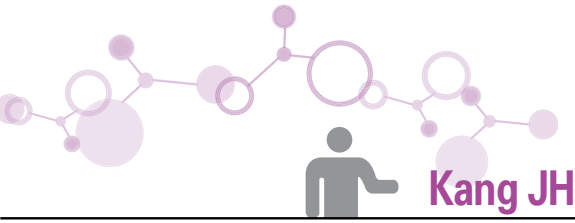
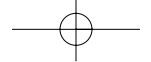


Table 3. Diphtheria antibody titers (IU/mL) before and after Td booster administration in pre-adolescents

Study Vaccinee	Number of vaccinee with diphtheria antitoxoid Ab. (IU/mL)			GMT (95% CI)
	<0.1	0.1~0.9	≥0.1	
Pre-adolescent ages				
Pre-booster	41	126	16	0.22 (0.18~0.28)
Post-booster		9	174	2.22 (2.04~2.40)

Table 4. Tetanus antibody titers (IU/mL) before and after Td booster administration in pre-adolescents

Study Vaccinee	Number of vaccinee with tetanus antitoxoid Ab. (IU/mL)			GMT (95% CI)
	<0.1	0.1~0.9	≥0.1	
Pre-adolescent ages				
Pre-booster	37	107	39	0.30 (0.22~0.41)
Post-booster		2	181	7.97 (7.20~8.81)

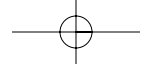
신 접종률을 높이는 방법이므로 과거에 14세에서 16세에 Td 백신을 접종했던 스케줄을 11~12세부터 실시하는 경향으로 많은 국가에서 전환하여 실시하고 있으며, 국내에서도 2005년 대한소아과학회 예방접종지침서에서 이 방법으로 접종하는 것으로 전환하였다. 이후 파상풍과 디프테리아 백신 접종 후 획득된 항독소는 10년 정도 지속되므로 10년 간격으로 추가접종을 시행한다. 그리고 질병관리본부에서는 특히 과거 DTP 백신을 전혀 접종받지 않은 성인(1958년 전 출생자), 직업 환경적으로 파상풍균에 노출 위험이 높은 농어업 및 산업 근로자 및 군인들에게 Td 백신의 접종을 적극 권장하고 있다.

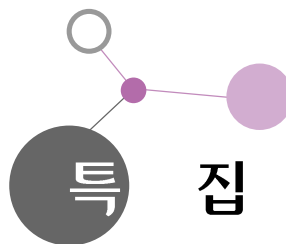
면역원성이 낮은 상태의 환자와 산모에서의 Td 백신 접종은 면역 결함이 있는 환자에서도 접종을 실시할 수 있다 그러나 이런 환자들에서는 접종 후 면역원성이 낮아 접종 후 면역 상태를 추적하여 접종하여야 하므로 1차 진료에서는 이런 환자들의 Td 백신 접종은 적합하지 않다. 한편 산모에게 접종할 경우에는 가능한 2nd trimester 이후에 접종하는 것이 안전하다. 실제 Td 백신 접종은 접종 전에 충분히 흔들어 주고 근육 주사를 하는 것이 원칙이다. 경우에 따라 피하 접종도 가능하다.

Td 백신에 대한 면역원성에 관한 연구는 매우 적어 이에 대한 자료는 전 세계적으로 매우 제한되어 있다. 특히 11~12세를 대상으로 실시한 Td 백신의 면역원성 자료는 극히 적

은 상황이다. 과거 DTP 백신 접종력 상황에 따라 Td 백신 접종 후 면역원성은 다를 수 있다는 것이 매우 특징적이다. 일반적으로 DTP 백신을 정상적으로 받은 소아에게 Td 백신을 접종할 경우, 디프테리아에 대한 항독소 양전율은 95% 정도이고 임상적 효율성은 97% 정도로 보고되었다. 그리고 파상풍의 경우에는 접종 후 100%의 방어면역 획득과 효율성이 보고되었다. 최근의 연구에 의하면 DTP 백신 접종을 6세 전까지 4~5회 받은 10~18세 청소년에서 1차 Td 백신 추가접종 후 디프테리아에 대한 항체 양전율(0.1 IU/mL 이상 양전 기준시)은 99.9%, 파상풍의 경우에는 100%의 양전율(0.1 IU/mL 이상 양전 기준시)이 보고되었다(48).

국내에서 Kang 등이(49) 11~12세 연령의 소아 183명을 대상으로 1차 Td 백신 추가접종에 따른 면역원성을 연구한 결과에서는 연구 대상 183명의 소아에 있어 Td 백신 1차 추가접종 전 평균 디프테리아 항독소 항체가는 0.22 IU/mL이었고, 추가접종 후에는 2.22 IU/mL로 약 10배 정도 상승되었고(Table 3), 파상풍의 경우 추가접종 전 평균 파상풍 항독소 항체가는 0.30 IU/mL이었으며, 추가접종 후에는 7.97 IU/mL로 약 26배 정도 상승하여 접종 후 디프테리아 및 파상풍 항독소 항체 양전율은 100%임을 확인하였다(Table 4). 그리고 Td 백신 1차 추가접종 후에 디프테리아 항독소 항체가 분포에서 매우 강한 방어면역을 의미하는 기준 항체가인 1 IU/mL 인경우가 174명(95.1%; Table 3), 파상풍의





경우에는 181명(98.9%; Table 4)이었으며, Td 백신 1차 추가접종 전 디프테리아에 항독소 항체가 분포에서 0.1 IU/mL 이상으로 Td 백신 접종을 받지 않아도 되는 경우가 142명으로 77.6%를 차지하였고(Table 3), 파상풍 항독소 항체가 분포에서는 0.1 IU/mL 이상으로 Td 백신 접종을 받지 않아도 되는 경우가 146명으로 79.8%를 차지하여(Table 4) DTaP 접종을 6세 전에 4~5회 정도 실시할 경우 디프테리아 및 파상풍의 방어면역이 5년까지는 잘 유지하고 있어 현재 국내의 DTaP 백신 접종은 매우 유용한 접종 방법임을 간접적으로 평가하였다. 일반적으로 성인형 Td 백신은 접종 후 국소 반응 및 전신 반응이 DT 백신보다 적을 정도로 안전한 백신이다. 특히 접종 후 발열이 적고, 권태감, 두통, 림프선 종괴 등이 보일 수 있으나 모두 2~3일 내에 자연적으로 소실된다(50). 그러나 국소 반응으로 접종 부위의 동통 발현은 높다. 현재까지 Td 백신 추가접종 후 이상반응에 관한 연구 결과들을 종합하여 보면 젊은 연령, 여성, 접종 전 파상풍 항독소 항체가 높은 경우, 다른 예방접종을 동시에 접종할 경우 이상반응이 더 많이 발현될 수 있는 것으로 알려져 있다(51). 국내에서 Kang 등의(49) 연구에서도 Td 백신 접종 후 이상반응은 대부분 경하고 자연 소실됨을 보고하였다.

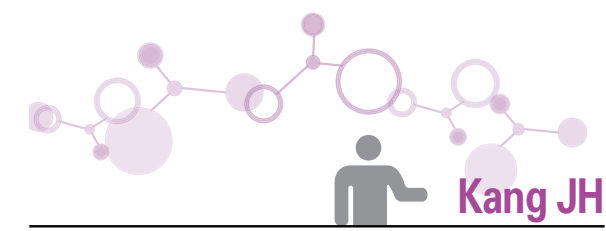
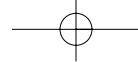
한편 최근에 들어 청소년 및 성인 백일해 유병률이 상승되는 역학적 변화에 따라 일부 선진국에서는 성인형 Td 백신에 정제 백일해 백신을 추가한 Tdap 백신 접종을 적극 권장하고 있으며(52, 53), Td 백신이 성인 백신의 가장 기본 백신으로 소아 및 청소년 시기에 누락된 백신을 추가하여 접종하는 corner stone 역할을 강조하여 폴리오 불활화 사 백신이 포함된 Td-IPV 백신도 개발된 상황이다(54).

이와 같이 파상풍, 디프테리아의 미생물학적 특성과 방어 항체가 변화에 따른 발병 위험을 볼 때에 성인형 Td 백신의 접종은 필수적인 것으로 향후 우리나라에서 이 백신의 접종의 활용이 적극 요구되어 진다.

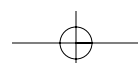
그러나 이와 같은 Td 백신 접종 실행에 있어 반드시 접종 기록을 하고 보관하여야 하며 응급상황에서 Td 백신 접종 여부를 확인할 필요가 있어 접종 증명서 발급도 병행되어야 할 것이다.

참고문헌

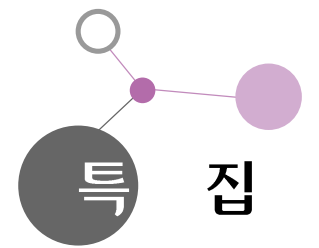
- Williams WW, Hikson MA, Kane MA, Kendal AP, Spika JS, Hinman AR. Immunization policies and vaccine coverage among adults; the missed opportunities. *Ann Intern Med* 1988; 108: 616-625.
- Centers for Diseases Control. Impact of missed opportunities to vaccinate preschool aged children on vaccination coverage levels. *MMWR* 1994; 43: 709-718.
- RT Vetter, GM Johnson: Vaccination update. *Vaccines* 1995; 98: 1433-1449.
- 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: 761-766.
- Christenson B, Bottiger M. Epidemiology and immunity to tetanus in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 429-435.
- K Stark, C Schonfeld, J Barg, B Molz, A Vornwald, U Bienzle. Seroprevalence and determinants of diphtheria, tetanus and poliomyelitis antibodies among adults in Berlin, Germany. *Vaccine* 1999; 17: 844-850.
- Shin DH, Yu HS, Park JH, Shin JH, Kim SJ. Recently occurring adult tetanus in Korea: emphasis on immunization and awareness of tetanus. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 11-16.
- Ake Svesson, M Bottiger, O Gustavsson. Immunity in the Swedish population: diphtheria, tetanus and poliomyelitis. *Intern J Epidemiol* 1998; 27: 909-915.
- Rix BA, Zhobakas A, Wachmann CH, Bakasenas V, Ronne T. Immunity from diphtheria, tetanus, poliomyelitis, measles, mumps and rubella among adults in Luthuania. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 459-467.
- 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 population. *Korean J Infect Dis* 2001; 33: 104-111.
- Margareta Bottiger, O Gustavsson, A Svensson. Immunity to tetanus, diphtheria and poliomyelitis in the adult population of Swedish in 1991. *Intern J Epidemiol* 1998; 27: 916-925.
- Weiss BP, Strassburg MA, Feeley JC. Tetanus and diphtheria immunity in an elderly population in Los Angeles County. *Am J Public Health* 1983; 73: 802-804.
- G Goncalves, MA Santos, FT Cutts, H Barros. Susceptibility to tetanus and missed vaccination opportunities in Portuguese women. *Vaccines* 1999; 17: 1820-1825.
- Brair ME, Brabin BJ, Milligan P, Maxwell S, Hart CA. Reduced transfer of tetanus antibodies with placental malaria. *Lancet*



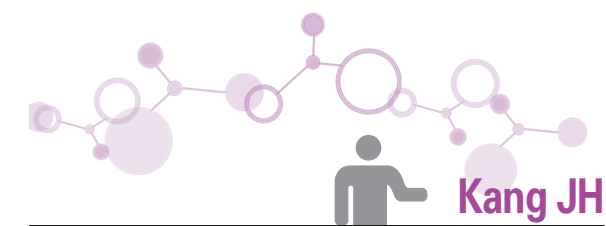
- 1994; 343: 208-209.
16. Goldsmith S, Rosenberg E, Pollaczek EH. A study of the antibody response to a booster dose of tetanus toxoid. *N Engl J Med* 1967; 267: 485-487.
 17. Abacioglu YH, Eskisar T, Yulug N. Concentration and avidity of antitetanus antibodies in mother-infant pairs; relation to immunization time. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 1995; 11: 273-278.
 18. Galazka A, Gasse F. The present status of tetanus and tetanus vaccination. *Current topics in Microbiology & Immunology* 1995; 195: 31-53.
 19. Turner TB, Velasco-Joven EA, Prudovsky S. Studies on the prophylaxis and treatment of tetanus. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1958; 102: 71-84.
 20. Cain HD, Falco FG. Recurrent tetanus. *Calif Med* 1962; 97: 31-33.
 21. Alagappan K, Rennie W, Kwiatkowski T, Falck J, Silverstone F, Silverman R. Seroprevalence of tetanus antibodies among adults older than 65 years. *Annals of Emergency Medicine* 1996; 28: 18-21.
 22. General recommendations on immunization: recommendations of the ACIP. *MMWR* 1994; 43: 1-38.
 23. Simonsen O, Badsberg JH, Kjeldsen K, Moller Madsen B, Heron I. The fall-off in serum concentration of tetanus antitoxin after primary and booster vaccination. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1986; 94: 77-82.
 24. Balestra DJ, Littenberg B. Should adult tetanus immunization be given as a single vaccination at age 65? A cost effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 1993; 8: 405-412.
 25. Perera VY, Corbel MJ. Human antibody to fragments A and B of diphtheria toxin and a synthetic peptide of amino acid residues 141-157 of fragment A. *Epidemiol Infect* 1990; 105: 457-468.
 26. Anonymous. Diphtheria, tetanus and pertussis. Guidelines for vaccine prophylaxis and other preventive measures. Immunization Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control. *Ann Int Med* 1981; 95: 723-728.
 27. Expanded Programme on Immunization: Outbreak of diphtheria, update, Russian Federation *Wkly Epidemiol Rev.* 1993; 8: 134-138.
 28. Dittmann S. The diphtheria situation in the Newly Independent States and the WHO/Unicef strategy to control diphtheria. Presented at the WHO/UNICEF Satellite Meeting on Diphtheria Control in European Countries participating in MICACAR. Ankara, Turkey, 31 January-1 February, 1995.
 29. Lee DH. The past, present and future of nation immunization in Korea. *Korean J Infect Dis* 1995; 27: 213-219.
 30. Yun YH, Park HJ, Yu SW, Kwon SB, Minn YK, Cho SJ, Kwon KH. A case of polyneuropathy suggesting diphtheritic neuropathy. *J Korean Neurol Assoc* 2005; 23: 288-289.
 31. Galazka AM, Robertson SE. Immunization against diphtheria with special emphasis on immunization of adults. *Vaccine* 1996; 14: 845-847.
 32. Christenson B, Bottiger M. Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984. *Scand J Infect Dis* 1986; 18: 227-233.
 33. Galazka A, Keja J. Diphtheria: Incidence trends and age-wise changes of immunity. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 355-356.
 34. 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: 417-420.
 35. Christenson B. Is diphtheria coming back? *Ann Clin Res* 1986; 18: 69-70.
 36. Kwantes W. Diphtheria in Europe. *J Hyg Camb* 1984; 93: 433-437.
 37. Maple PA, Efstratiou A, Geroje RC, Andrews NJ, Sesardic D. Diphtheria immunity in UK blood donors. *Lancet* 1995; 345: 963-965.
 38. Khuri-Bulos N, Hamzah Y, Sammerrai SM, Shehabi A, Hamed R, Arnaout MA, Turk J, Qubain H. The changing epidemiology of diphtheria in Jordan. *Bulletin of the WHO* 1988; 66: 65-68.
 39. 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: 417-420.
 40. Lee BK, Park JK, Yoo JI, Shin KH, Shon YM, Park KD, Lee CG, Kim JS. Serological immunity to diphtheria among Korean population. *Korean J Infect Dis* 1998; 30: 278-283.
 41. Kang JH, Hur JK, Kim JH, Lee KI, Park SE, Ma SH, Lee MS, Bark SY, Hong SH, Min HK. Age related seroepidemiological study of diphtheria among Koreans. *Korean J Infect Dis* 2000; 32: 1-7.
 42. Cellesi C, Michelangeli C, Rossolini GM, Giovannoni F, Rossolini A. Immunity to diphtheria, six to 15 years after a basic three-dose immunization schedule. *J Biol Stand* 1989; 17: 29-34.
 43. Ramsay MEB, Corbel MJ, Keith R, Ashworth LAE, Norman TB. Persistence of antibody after accelerated immunisation with diphtheria/tetanus/pertussis vaccine. *BMJ* 1991; 302: 1489-1491.
 44. Golaz A, Hardy IR, Glushkevich TG, Areytchiuk EK, Deforest A, Strebel P, Wharton M, Sutter RW. Evaluation of a single dose of diphtheria-tetanus toxoids among adults in Odessa, Ukraine, 1995: immunogenicity and adverse reactions. *J Infect Dis* 2000; 181: S203-207.
 45. Balestra DJ, Littenberg B. Should adult tetanus immunization be given as a single vaccination at age 65? A cost effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 1993; 8: 405-412.
 46. Bayas JM, Vilella A, Bertran MJ, Vidal J, Batalla J, Asenjo MA, Salleras LL. Immunogenicity and reactogenicity of the adult



The Need of Td Vaccination According to the Changes of Tetanus and Diphtheria Immunity



- tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary? Epidemiol Infect 2001; 127: 451-460.
47. Sesardic D, Corbel MJ. Testing for neutralising potential of serum antibodies to tetanus and diphtheria toxin. Lancet 1992; 340: 737-738.
 48. Southern J, Andrews N, Burrage M, Miller E. Immunogenicity and reactogenicity of combined acellular pertussis / tetanus / low dose diphtheria vaccines given as a booster to UK teenagers. Vaccine 2005; 31: 3829-3835.
 49. Kang JH, Lee SY, Kim HM, Park JS, Ma SH. The assessment of adult Td vaccine usefulness. KFDA 2007; 32-33.
 50. Scheifele DW, Dobson S, Kallos A, Bjornson G, Ochnio JJ. Comparative safety of a tetanus-diphtheria toxoids booster immunization in students in Grade 6 and 9. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 1121-1126.
 51. Vilella A, Dal-Ré R, Simó D, García-Corbeira P, Diego P, Bayas JM. Reactogenicity profile of tetanus-diphtheria (adult-type) vaccine: results of a naturalistic study performed at an adult vaccination center. J Clin Pharmacol 2000; 40: 1267-1273.
 52. Michael EP, Mark MB, William AK, James H, Dominique D, Leonard RF. Acellualr pertussis vaccine booster combined with diphtheria and tetanus toxoids for adolescents. Pediatrics 2006; 117: 1084-1093.
 53. Chan SH, Tan PT, Han HH, Bock HL. Immunogenicity and reactogenicity of a reduced antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine as a single-dose booster in Singaporean adults. Singapore Med J 2006; 47: 286-290.
 54. Laroche P, Barrand M, Wood SC, Van Hasbrouck K, Lang J, Harzer E, Hessel L. The immunogenicity and safety of a new combined diphtheria, tetanus and poliomyelitis booster vaccine. Infection 1999; 27: 49-56.



Peer Reviewer Commentary

홍 영 진 (인하의대 소아과)

본 논문은 국내외에서의 파상풍과 디프테리아의 역학과 면역원성에 대한 연구 결과와 Td 백신에 대해 기술하고 있다. 2003년부터 도입하여 사용을 시작한 Td 백신은 그 중요성에 비해 아직 널리 알려져 있지 않은 상태이다. 필자는 Td 백신이 왜 사용되어야 하는지에 대해 학문적인 연구 결과를 통해 잘 설명해 주고 있다. 논문의 마지막 부분에 잠깐 언급은 했지만 소아의 기본접종으로는 백일해가 포함되는 DTaP 백신을 접종하므로, 청소년 및 성인에서의 백일해에 대한 부분도 함께 추가하여 다루고 추후 Td 백신과 TdaP 백신에 대한 비교 검토가 추가적으로 필요할 것으로 생각된다.

차 성 호 (경희의대 소아청소년과)

감염병 역학의 필요성은 그 질환의 발병 빈도와 연령별 분포 및 항체가를 평가함으로써 그 질병의 예방과 치료에 대한 정책을 결정하는 데 필수적이라고 말할 수 있다. 예방접종을 이용하여 예방할 수 있는 감염성 질환의 역학을 파악하는 것이 예방접종의 시기와 그 당위성을 결정하는 중요한 요소가 되는 것이다. 우리나라 예방접종의 필요성과 접종 시기의 결정은 외국의 문헌 결과를 이용하여 연령별 면역원성에 따라 그 정책을 결정하는 것이 일반적인 추세였다. 필자가 권장하는 성인형 Td 백신의 접종 시기와 접종의 필요성은 지금까지 우리나라의 역학적 임상 결과로 만들어진 접종 권장이며, 필자가 기술하였듯이 성인용 Td 접종을 시작하더라도 앞으로 주기적인 항체가 검사를 통해 역학의 변화를 추적하는 것이 필요하며, 더불어 시간 및 경제적인 효율을 높이기 위해 성인에서의 항체가 감소가 우려되는 백일해의 역학 조사도 함께 시행하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 아울러 예방접종의 필요성과 시기가 결정되면 국가적인 홍보 사업의 필요성도 강조해야 할 것으로 사료된다.

