

우리나라 영아에서 PRP-T(Hiberix™)백신의 면역원성 및 안전성에 대한 연구

정은희^{*,†,‡} · 김예진[†] · 김윤경[†] · 김동호[†] · 서정완[‡] · 이환중[†]

단국대학교 의과대학 소아과학교실^{*}, 서울대학교 의과대학 소아과학교실[†],
이화여자대학교 의과대학 소아과학교실[‡]

= Abstract =

Immunogenicity and Safety of a *Haemophilus influenzae* Type b Polysaccharide-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine (PRP-T; Hiberix™) in Korean Infants

Eun Hee Chung, M.D.^{*,†,‡}, Yae Jean Kim, M.D.[†], Yun Kyung Kim, M.D.[†]
Dong Ho Kim, M.D.[†], Jeong Wan Seo, M.D.[‡] and Hoan Jong Lee, M.D.[†]

Department of Pediatrics, College of Medicine, Dankook University^{*},
Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University[†],
Department of Pediatrics, College of Medicine, Ewha Womans University[‡], Seoul, Korea

Purpose : Four kinds of *Haemophilus influenzae* type b protein conjugate vaccines, PRP-D, PRP-T, PRP-OMP and PRP-CRM197, have been developed, and PRP-T vaccines are currently produced by two manufacturer, ActHib[®] by Aventis and Hiberix™ by GlaxoSmith-Kline Biologicals. The purpose of this study is to evaluate the immunogenicity and safety of Hiberix™ in Korean infants.

Methods : Seventy-three healthy infants(43 male infants) were recruited for this study after parental informed consent was obtained. Each infant was vaccinated at 2, 4 and 6 months of age with the study vaccine. At each visit, infants were also immunized with DTaP, trivalent oral polio vaccine and hepatitis B vaccine when indicated. The serum anti-PRP antibody was measured at prevaccination, 2 month later after the 2nd dose, and 1 month later after the 3rd dose by the ELISA method. The local and systemic adverse reactions of vaccination were monitored for 3 consecutive days after each immunization. Immunogenicity of vaccine was evaluated in infants who received all the scheduled immunization and the adverse reactions were evaluated for infants who received at least one dose of the study vaccine.

Results : Among seventy three infants, enrolled in this study; sixty three(37 male infants) completed all the scheduled immunizations. The geometric mean titer(GMT) of anti-PRP antibodies at prevaccination was 0.17 µg/mL(95% confidence interval[CI]; 0.13~0.22). The GMT of anti-PRP antibodies increased to 4.14 µg/mL(95% CI; 2.65~6.48) at 2 month later

본 연구는 2000년도 서울대학교병원 위탁임상연구비(번호 06-00-060, 의뢰 : 글락소스미스클라인)의 지원으로 이루어졌음.

책임저자 : 이환중, 서울대학교 소아병원 소아과

Tel : 02)760-3633, Fax : 02)745-4703, E-mail : hoanlee@plaza.snu.ac.kr

after the 2nd dose of PRP-T and 14.65 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI; 10.83~19.81) at 1 month later after the 3rd dose. Anti-PRP antibody $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$, was observed in 98.4%(95% CI; 91.8~100) after 2 doses and 100%(95% CI; 100~100) after 3 doses. Anti-PRP antibody $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$, was obtained in 77.8%(95% CI; 67.5~88.0) after 2 doses, and 98.4%(95% CI; 95.3~100) after 3 doses. Most of the adverse reaction after vaccination were mild. Irritability, the most common systemic reaction, was observed in 45.5%, followed by drowsiness(30.5%), poor feeding(26.7%) and fever(5.6%). Among the local reactions tenderness was observed in 7.9%, redness($\geq 5 \text{ mm}$) in 2.8% and swelling($\geq 5 \text{ mm}$) in 1.8%.

Conclusion : The PRP-T vaccine used in this study was highly immunogenic and safe in Korean young infants. The finding that high GMT and high frequency of infants with a protective titer achieved after 2 doses is consistent with the previous studies which were done with a PRP-T vaccine of other manufacturer. This study suggests that the immunization schedule of PRP-T vaccine for Korean infants may need re-evaluation.

Key Words : Immunogenicity, Safety, *Haemophilus influenzae* type b, Vaccine

서 론

*Haemophilus influenzae*는 호기성 또는 조건 무산소성 그람 음성의 간균(coccobacilli)으로 피막(capsule)의 항원성에 따라 a형부터 f형까지의 6가지 항원형과 비피막형(nonencapsulated) 등이 알려져 있다. 이중 영아 및 소아에서 뇌막염, 중이염, 부비동염, 후두개염, 화농성 관절염 및 폐렴과 같은 침습성 감염의 대부분은 b형(*H. influenzae* type b, Hib)에 의해 발생한다.

b형의 피막은 ribosyl과 ribitol phosphate의 중합체(polyribosylribitol phosphate; PRP)로 구성되어 Hib 감염의 발병 기전에 중요한 역할을 하고 이에 대한 적절한 농도 이상의 항체가 있으면 Hib 감염이 예방된다. 그러나 Hib 피막의 PRP에 대한 항체가는 연령에 따라 다르다. 보통 2개월까지의 영아에서는 방어 능력 이상의 항체치를 보유했으며, 3~6개월 이후에 항체가가 점점 감소하다가 2~5세부터는 다시 점진적인 증가를 보인다^{1, 2)}. 대한소아과 학회 감염위원회의 보고³⁾와 유 등⁴⁾의 보고에 의하면 우리나라 영아에서 Hib에 대한 항체가와 보유율은 서구의 보고와 비슷한 양상을 보여 우리나라 5세 이하 연령의 소아가 PRP에 대한 항체가로 평가할 때 Hib균에 감염되기 쉬울 것으로 추측되지만, 실제로 서구에 비해 우리나라의 Hib에 의한 뇌막염의 빈도는 낮다^{5, 6)}.

Hib 질환에 대한 예방에는 PRP에 대한 항체가가 제일 중요하나 절대적은 아니다. 최근에는 항원에 노출되었을 때 각 개체의 항체 반응력(antibody kinetics)이 더욱 중요할 것이라는 이론이 제기되었다^{7~9)}. 즉 유전적 소인이나 종족, 그리고 과거에 Hib에 노출되었거나, PRP 다당질과 유사한 항원성을 가진 항원에 노출된 경험의 여부에 따라서 Hib 질환의 예방력이 달라진다고 할 수 있다.

Hib 예방을 위한 Hib PRP 백신은 1970년대에 개발되었으나 Hib 뇌막염의 위험이 가장 큰 2세 이하 소아에서 항체 반응이 낮았다^{10, 11)}. 1980년대에 영아기에도 항체 반응을 유발하는 PRP 단백질 결합 백신(PRP-protein conjugate vaccine)이 개발되었다. 즉, PRP와 디프테리아 독소이드를 결합시킨 PRP-D, *Neisseria meningitidis*의 outer membrane protein과 결합시킨 PRP-OMP, *Corynebacterium diphtheriae*의 독소의 돌연변이 단백질인 CRM197 단백질과 결합시킨 HbOC, 및 파상풍 독소이드와 결합시킨 PRP-T 등이 있다. 이러한 백신들의 면역원성은 다당질의 구조 및 크기, 운반 단백질의 종류, 단백질과 다당질의 결합방법, 다당질대 단백질의 비 등 백신에 결합된 결합 단백질에 따라 차이가 있다. 또한 같은 방법으로 제조되었다 하더라도 생물학적 제제 이기에 제조회사에 따라서 그 효과 및 안전성에 차이가 있을 수 있고 유전적 요인 특히 인종에 따른 차이도 보여 알래스카 에스키모, 캐나다 이누이트족,

아메리칸 나바호족, 아파치족 인디언 및 흑인 등에서 비교적 낮은 항체 반응이 보고되고 있다.

우리나라 영아에서 PRP 단백 결합 백신의 면역원성에 대한 4개의 보고 중^{4, 12~14)}, 3개의 연구^{4, 12, 14)}는 PRP-T 백신(ActHib[®]; Aventis, 프랑스)으로 시행되었다. 김 등¹²⁾의 보고에서는 40명의 영아에게 생후 2, 4, 6개월에 접종시 6개월(2회 접종 2개월 후)과 8개월(3회 접종 2개월 후)에 혈청내 항 PRP 항체가가 장기적인 면역능력이 있다고 알려진 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 경우가 각각 83%, 96%였으며, 유 등⁴⁾의 보고에서도 2회 접종 후의 항 PRP 항체가가 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 경우가 모두 100%로 우수한 면역원성을 보였다.

이에 본 연구에서는 최근 국내에 도입되기 시작한 PRP-T 백신의 일종인 Hiberix[™](GlaxoSmithKline Biologicals, 벨기에)에 대하여 우리나라 영아에서 접종 전과 2회 접종 2개월 후, 그리고 3회 접종 1개월 후, 총 3회의 혈청내 항 PRP 항체가를 측정하여 면역원성을 평가하고, 매 접종시마다 이상반응을 관찰하여 안전성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2001년 3월부터 2002년 4월까지 서울대학교 어린이병원 소아과에 예방접종을 위해 내원한 생후 2개월의 영아를 대상으로 하였다. 정상분만으로 태어난 영아로서 내원시 열성 질환, 선천성 기형, 만성질환, 경련 등 일반적인 예방접종의 금기사항이 없고, 4주 이내 수혈의 과거력이 없는 경우로 하였으며, 보호자에게 본 연구의 목적과 방법 및 가능한 이상반응을 설명하고 이해시킨 후 서면으로 동의한 경우에 본 연구에 포함시켰다.

백신에 알레르기가 있거나 Hib 감염 질환, 급성 또는 만성질환, 진행성 신경질환, 선천적 또는 후천적 면역결핍질환이 있거나 면역억제 치료를 받는 소아, 면역글로불린 제제 또는 혈액제제를 사용한 경우에는 제외하였다. 백신 접종 후 아나필락시스(anaphylaxis)가 나타난 경우, 면역 결핍 질환으로 확진이 되었거나 의심되는 경우도 제외하였다.

2. 시험백신 및 접종방법

본 연구에 사용된 백신은 PRP-T 백신인 Hiberix[™](GlaxoSmithKline Biologicals, 벨기에)로, 0.5 mL vial에 Hib의 피막 다당질인 PRP 10 μg 와 tetanus toxoid 20~40 μg 함유한 접합체이며 안정제로 유당을 함유하고 있다.

시험백신은 2개월 간격으로 3회 접종하였고, 접종시에는 적어도 1인치(2.54 cm) 이상 되는 바늘을 사용하여 대퇴 전외측부에 근육주사 하였다.

3. 병용백신

본 연구시에 기본 접종프로그램에 포함되어 있는 다른 백신(DTaP 백신, 폴리오 경구용 생백신; 2, 4, 6개월에 접종, B형 간염 백신; 0, 1, 6개월에 접종)을 필요한 경우에는 함께 접종할 수 있도록 하였다.

4. 면역원성 평가

1회 백신 접종 전(생후 2개월), 2회 백신 접종 2개월 후(생후 6개월, 3회 접종 전), 3회 백신 접종 1개월 후(생후 7개월)에 정맥혈 3 mL 이상을 채취하여 혈청을 분리하였다. 분리된 혈청은 항 PRP 항체 검사를 위해 -20°C에 보관하였다.

항 PRP 항체가는 GlaxoSmithKline Biologicals (Clinical Immunology, R&D Dept. Bldg 44, Rue de l'Institut, 89, B-1330, Rixensart Belgium 소재)에서 효소 면역법(ELISA; lower detection limit 0.007 $\mu\text{g/mL}$)으로 측정하였다.

항 PRP 항체가의 기하 평균치(geometric mean titer)를 구하였으며, 백신 접종 후 항 PRP 항체가가 장기간 예방가능한 항체가로 알려진 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 대상자의 비율과 단기간 예방 가능한 항체가로 알려진 0.15 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 대상자의 비율을 구하였다^{15, 16)}. 면역원성 평가는 계획한대로 접종을 완료한 영아(per protocol analysis)를 대상으로 통계 분석하였다.

5. 안전성 평가

PRP-T 백신 접종 후 30분~1시간 동안 아나필락시스를 관찰하였으며, 접종 후 3일 동안 보호자

에 의해 국소적 반응으로는 발적(redness)과 부종(swelling)의 크기, 동통(tenderness)의 유무를 관찰, 기록하여 다음 방문시에 제출하도록 하였다. 전신적 반응으로는 거드랑이 체온을 측정하여, 37.5℃ 이상의 발열반응을 조사하였고 보챌(irritability), 졸음 혹은 늘어짐(drowsiness) 및 수유감소(poor feeding)를 관찰하도록 하였다. 안전성 평가는 1회 이상 접종받은 모든 영아(intention to treat analysis)를 대상으로 통계 분석하였다.

6. 통계분석

백신 접종 전후의 항 PRP 항체가의 기하 평균치와 95% 신뢰구간(confidence interval; CI)을 구하였다. 대상아들의 인구학적 기초자료(성별, 체중, 나이)의 따른 비교는 student t-test를 사용하여 *P*-value (<0.05)를 구하였다. 백신 접종군에서 백신 접종 후 항 PRP 항체가가 0.15 µg/mL, 1.0 µg/mL 이상인 대상자의 비율을 조사하였고 95% 신뢰구간을 구하였으며, 성별에 따른 분석은 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test를 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 연구대상의 인구학적 기초자료

1차 접종을 받은 대상은 73명이었고 이중에서 2차 접종을 받은 대상은 72명, 3차 접종을 받은 대상은 68명으로 총 213회 백신을 접종하였다. 그중에서 시험백신을 접종 받은 후 대상아의 부모나 법적대리인의 요청에 의하여 시험을 완료하지 못한 경우가 6명, 이주로 인하여 중도 탈락된 1명이 있었으며, 또한 임상시험을 종료하였으나 계획서의 병용백신 이외의 백신을 접종하여 탈락한 경우가 3명으로서, 시험백신을 계획서에 규정된 바와 같이 접종을 마친 대상 환아는 63명(남아 37명, 여아 26

명)이었다(Table 1). 대상아의 평균연령은 61.3±3.9 일(범위; 56~74일)로, 성별에 따른 유의한 차이는 없었다(*P*=0.6)(Table 1).

대상아들의 평균체중은 5.7±0.7 kg(범위; 4.3~7.3 kg)으로 남아의 평균체중은 6.0±0.6 kg, 여아의 평균체중은 5.4±0.7 kg으로 남아의 평균체중이 다소 높았으며, 유의한 차이를 나타내었다(*P*=0.0006)(Table 1). 이는 대한소아과학회에서 발표한 우리나라 소아 신체 발육 표준치¹⁷⁾에서, 남아의 평균체중이 다소 높게 나타난 결과와 일치한다.

2. 백신의 면역원성

백신 접종 전의 혈청 항 PRP 항체가의 기하 평균치는 0.17 µg/mL(95% CI; 0.13~0.22)이었으며, 남아는 0.18 µg/mL(95% CI; 0.12~0.27), 여아 0.14 µg/mL(95% CI; 0.10~0.20)로, 남아가 여아에 비해 백신 접종 전 항체가가 다소 높게 나타났다(Table 2).

접종 전(생후 2개월) 및 2회 백신 접종 2개월 후(생후 6개월), 그리고 3회 접종 1개월 후(생후 7개월)의 항체가의 기하 평균치는, 접종 전에 0.17 µg/mL에서 2회 접종 후에는 4.14 µg/mL, 3회 접종 후에는 14.65 µg/mL로, 접종 횟수에 따라 항체가가 뚜렷이 증가하였다. 남아에서는 0.18 µg/mL에서 2.91 µg/mL, 11.90 µg/mL으로 증가하였으며, 여아에서는 0.14 µg/mL에서 6.87 µg/mL, 19.68 µg/mL로 증가하였다(Table 2). 남아가 여아에 비해 백신 접종 후 항체가가 낮았다.

계획한대로 접종을 완료한 분석 대상자 가운데 백신 접종 후 혈청 항체가가 1.0 µg/mL 이상인 대상자의 비율은 2회 접종 2개월 후에는 77.7%(95% CI; 67.5~88.0), 3회 접종 후(생후 7개월)에는 98.4%(95% CI; 95.3~100)이었다(Table 3). 2회 접종 후에 1.0 µg/mL 이상인 영아는 남아 72.9%(27/

Table 1. Demographic Characteristics of the Subjects

	Male(n=43)	Female(n=30)	Total(n=73)	<i>P</i> -value
Age(day) Mean±SD*	61.4±4.0	61.1±3.7	61.3±3.9	0.6798
Body weight(kg) Mean±SD*	6.0±0.6	5.4±0.7	5.7±0.7	0.0006

*SD : standard deviation

37명), 여아 84.6%(22명/26명)이었다(χ^2 test; $P=0.2738$).

항체가 0.15 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 영아의 비율은 백신 2회 접종 후에는 98.4%(95% CI; 95.3~100), 3회 접종 후에는 100%이었다(Table 3).

3. 백신의 안전성

국소적 이상반응에는 접종부위의 동통이 접종 횟수에 따라 4.4~12.3%(평균; 7.9%), 발적(≥ 5 mm)이 1.4~4.1%(평균; 2.8%), 부종(≥ 5 mm)이 0~2.7%(평균; 1.8%)가 있었다(Table 4).

Table 2. Geometric Mean Titers of Anti-PRP Antibody before and after Immunization with a PRP-T Vaccine in 63 Subjects

Timing	Male(n=37)		Female(n=26)		Total(n=63)	
	GMT* ($\mu\text{g/mL}$)	95% CI†	GMT ($\mu\text{g/mL}$)	95% CI	GMT ($\mu\text{g/mL}$)	95% CI
Age 2 months (Pre-vaccination)	0.18	(0.12~0.27)	0.14	(0.10~0.20)	0.17	(0.13~0.22)
Age 6 months (After 2nd dose)	2.91	(1.62~5.21)	6.87	(3.44~13.72)	4.14	(2.65~6.48)
Age 7 months (After 3rd dose)	11.90	(7.85~18.05)	19.68	(12.72~30.43)	14.65	(10.83~19.81)

*GMT : geometric mean titer, †CI : confidence interval

Table 3. Numbers and Percentage of Subjects with Anti-PRP Antibody ≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$ and ≥ 1.0 $\mu\text{g/mL}$ in 63 infants immunized with a PRP-T Vaccine

Anti-PRP antibody	No. of vaccination(age)(N=63)			
	After 2nd dose n(%)	(Age 6 months) 95% CI	After 3rd dose n(%)	(Age 7 months) 95% CI
≥ 1.0 $\mu\text{g/mL}$ *	49(77.7%)	(67.5~88.0)	62(98.4%)	(95.3~100)
≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$ †	62(98.4%)	(95.3~100)	63(100%)	(100~100)

*Anti-PRP antibody ≥ 1.0 $\mu\text{g/mL}$, which has been accepted as a long-term protective value after immunization^{16, 17),} †Anti-PRP antibody ≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$, which has been considered as a minimal protective value after immunization^{16, 17)}

Table 4. Incidence of Adverse Reactions Reported for 3 Consecutive Days after Immunized with a PRP-T Vaccine

	1st dose(n=73) n(%)	2nd dose(n=72) n(%)	3rd dose(n=68) n(%)	Total(n=213) n(%)
Local reaction				
Redness(≥ 5 mm)	3(4.1%)	2(2.7%)	1(1.4%)	6(2.8%)
Tenderness	9(12.3%)	5(6.9%)	3(4.4%)	17(7.9%)
Swelling(≥ 5 mm)	2(2.7%)	2(2.7%)	0(0.0%)	4(1.8%)
Systemic reaction				
Irritability	38(52.0%)	33(45.8%)	26(38.2%)	97(45.5%)
Drowsiness	30(41.1%)	22(30.5%)	13(19.1%)	65(30.5%)
Poor feeding	22(30.1%)	18(25.0%)	17(25.0%)	57(26.7%)
Fever($\geq 37.5^\circ\text{C}$)	5(6.8%)	2(2.7%)	5(7.3%)	12(5.6%)

전신적 이상반응 중 가장 많이 발현된 이상반응은 보챔으로 접종횟수에 따라 38.2~52.0%(평균; 45.5%)가 발현되었으며, 졸음이 19.1~41.1%(평균; 30.5%), 수유감소가 25.0~30.1%(평균; 26.7%) 순이었으며, 발열이 2.7~7.3%(평균; 5.6%)에서 발현되었다(Table 4). 국소반응 중 발적과 동통, 전신적 이상반응 중 보챔, 졸음, 수유 감소는 초회 접종시 빈도가 높았으나 접종 횟수가 증가함에 따라 감소하는 경향을 보였다.

백신 접종 후에 나타난 국소적, 전신적 이상반응은 대부분 경증으로 모두 후유증 없이 회복되었다.

고 찰

Hib 뇌막염에 대한 위험은 종족간에 다소 차이가 있어서 북미에서는 5세 이하 소아 100,000명당 연 20~400명에 이르며, 유럽에서는 20~60명에 이른다^{18, 19)}. 백인보다도 북미대륙 원주민인 알래스카 에스키모, 캐나다 이누이트족, 아메리칸 나바호족 및 아파치족 인디언에서 더욱 빈발한다^{20, 21)}. 아시아에서의 보고는 많지 않지만 사우디아라비아, 카타르 등에서 10만명당 연 20명 내외의 빈도로 보고되고 있고 극동 아시아에 속하는 일본, 중국 및 홍콩내 중국인에서는 10만명당 연 10명 내외의 빈도로 보고되고 있다^{22~25)}. 우리나라에서는 세균성 뇌막염의 원인균으로서 *H. influenzae*가 차지하는 비율이 1960년부터 1980년까지는 1.6~10.1%로 보고되었고^{26~28)}, 1986년부터 1995년까지의 연구에서는 세균성 뇌막염에서 *H. influenzae*가 15~34.3%로 보고되었다^{29, 30)}. 또한 1996년부터 1998년까지 17례의 세균성 뇌막염 소아에서 Hib가 10례였다는 보고³¹⁾도 있었다. 그러나 최근에 우리나라에서 약 20% 미만의 백신 사용범위 내에서 시행된 Hib 질환의 역학 연구에서는 뇌막염의 빈도가 10만명당 4~5명으로 매우 낮게 보고되었다⁶⁾. 이렇게 우리나라 및 극동 지역의 소아에서는 Hib에 의한 침습성 질환의 빈도가 낮게 보고되는 원인이 실제로 Hib 질환의 빈도가 낮은 데에 기인하는 것인지, 또는 Hib 질환의 빈도는 서구와 차이가 없으나 배양하기 다소 까다로운 Hib 배양상의 문제나 입원 전 항생제의 치료로 인해 적게 발견되는 데에 기인하는지 알 수 없

다⁵⁾.

1985년 미국에서 b형 *H. influenzae*의 피막의 다당질로 구성된 PRP 백신이 개발되었으나 이 PRP 백신은 Hib 감염의 위험이 가장 큰 2세 이하 소아에서의 항체 반응이 낮아 24~59개월 소아에서 정기적인 사용이 권장되어졌다³²⁾. 다당질 항원은 T-림프구 비의존성 항원(T-cell independent antigen)으로서 영아에서는 면역원성이 약하여 IgM 항체가 소량 생산되며 재접종하여도 항체가가 증가하지 않으나, 이를 단백질 결합(conjugation)시킬 경우 T-림프구 의존성 항원(T-cell dependent antigen)으로 작용하여 영아에서도 면역성이 우수하여 충분한 양의 IgG 항체를 생산하고 재접종시 항체 반응이 증가한다는 점을 이용하여 영아기에도 항체반응을 유발하는 PRP-D, PRP-OMP, HbOC 및 PRP-T 등의 PRP 단백질 결합 백신이 개발되었다.

이들 백신들의 영아에서의 면역원성에 관한 비교연구 결과를 보면^{33~36)}, 각 결합백신은 영아에게 2, 4 및 6개월에 접종시 혈청내 항체 반응 양상에 다소 차이가 있다. PRP-OMP는 2~4개월 영아에게 1회 접종으로 비교적 좋은 항체반응을 보여 빨리 예방효과를 얻을 수 있었으나 2회 또는 3회 접종해도 항체가의 증가가 많지 않았다. HbOC와 PRP-T는 2~3회 접종 후에 항체가가 증가하기 시작하여, 3회 접종 후에는 PRP-OMP를 2~3회 접종한 후보다 훨씬 높은 항체가를 보인다. HbOC와 PRP-T의 2회 접종 후의 항체 반응은 보고에 따라 차이가 있다. 즉 PRP-T의 경우 2회 접종 후 항체가가 1.0 µg/mL 이상인 경우는 41~56% 정도를 보이고 있다. PRP-D는 영아에서 항원성이 가장 낮으나 15개월에 접종시 높은 항체반응을 보인다. 즉 이러한 백신들의 면역원성은 다당질의 구조 및 크기, 운반 단백질의 종류, 단백질과 다당질의 결합방법, 다당질대 단백질의 비 등 백신에 결합된 결합 단백질에 따라 차이가 있어 각기 다른 접종 스케줄을 갖는다. 미국에서는 HbOC, PRP-OMP는 1991년부터, PRP-T는 1993년부터 2개월 이상의 모든 영아에서의 사용이 인가되었으며, HbOC와 PRP-T는 생후 2개월부터 2개월 간격으로 3회 접종하고 이후 항체가의 감소를 방지하기 위해 12~15개월에 추가 접종한다. PRP-OMP는 2개월부터 2개월 간격으로 2회 접종하고

12~15개월에 추가 접종한다. PRP-D는 12개월 이상의 소아에게 초회 접종시 또는 추가 접종시 사용할 수 있다.

또한 Hib 질환의 역학에 차이가 있기 때문에 영아에서의 결합 백신의 접종 스케줄은 국가에 따라 다소 차이가 있다. Hib 질환의 빈도가 6개월에서 12개월 사이의 영아에서 높은 지역에서는 생후 2, 4, 6개월에 접종하여 6개월 전에 기본 접종을 끝마치며, 미국, 캐나다, 벨기에 등이 이러한 방법을 쓰고 있다. 영국(PRP-T)에서는 DTP백신의 접종 스케줄에 맞추기 위해 2, 3, 4개월에 접종하고 추가 접종은 하지 않는다. 프랑스(PRP-T)에서는 2, 4, 6개월에 접종 후 추가 접종이 없다. Hib 질환이 주로 생후 1년 이후의 소아에서 발생하는 핀란드 등의 스칸디나비아에서는 생후 5, 7개월에 접종 후 14~16개월에 추가 접종을 한다.

우리나라에서 PRP 단백 결합 백신의 면역원성에 대한 연구^{4, 12~14)} 중 최 등¹³⁾의 연구는 PRP-D 결합 백신으로 시행되었고, 유 등⁴⁾, 김 등¹²⁾과 양 등¹⁴⁾의 연구는 PRP-T 백신(ActHib[®])으로 시행되었다. 우리나라 영아에게 PRP-D 결합 백신으로 시행된 연구¹³⁾에서 2개월 간격으로 3회 접종 후 항체가의 기하 평균치가 1.38 $\mu\text{g/mL}$ 로, 60% 이상의 영아에서 항체가가 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 이상이였다. 이러한 결과는 PRP-D 결합 백신으로는 영아에서 항체반응이 거의 일어나지 않는다는 서구의 보고와 비교하면, 우리나라 소아에서는 PRP-D 결합 백신에 대한 항체 반응이 매우 우수하다고 볼 수 있다. 또한 김 등¹²⁾의 연구에서는 40명의 영아에게 생후 2, 4개월에 접종 후 6개월에 혈청내 항 PRP 항체가를 측정하였을 때 장기적인 면역능력이 있다고 알려져 있는 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 경우가 85%이었으며, 기하 항체가는 2회 접종 후 7.77 $\mu\text{g/mL}$, 3회 접종 후에는 13.07 $\mu\text{g/mL}$ 로 다른 서구의 보고들에 비해 현저히 높은 항체가를 보였다. 다른 PRP-T 백신연구⁴⁾에서도 2회 접종 후의 항 PRP 항체가의 기하 항체가가 6.62 $\mu\text{g/mL}$, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 경우가 100%로 우수한 항체반응을 보였다. 백신들의 면역원성은 같은 방법으로 제조되었다 하더라도 생물학적 제제에 기에 제조회사에 따라서 그 효과 및 안전성에 차이가 있을 수 있어 본 연구에서는 가장 최근에 도입

된 PRP-T 백신인 Hiberix[™]로 연구하였고 그 결과 2회 접종 후 항체가의 GMT가 4.14 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI; 2.65~6.48), 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 경우는 77.7%(95% CI; 67.5~88.0)이었으며, 3회 접종 후 항체가의 기하 항체가는 14.65 $\mu\text{g/mL}$, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 비율은 98.4%로, PRP-T 백신(ActHib[®])으로 시행한 연구 결과^{4, 12)}와 비슷한 결과를 보여 서구의 연구에서 보다 높은 항체 반응력을 확인하였다.

백신의 안전성에 대한 결과를 보면 국소반응으로는 동통이 7.9%로 가장 많았고 그 다음 발적, 부종 순이었다. 전신적 반응으로는 보챔이 45.5%로 가장 많았고, 졸음, 수유감소, 발열 순이었으며, 전신적 이상반응 중 보챔, 졸음, 수유감소는 초회 접종시 가장 빈도가 높았으나 접종 횟수가 증가함에 따라 감소하는 경향을 보였다. DTaP 접종과 동시에 시행되었기에 예방접종후의 전신적 반응이 어떤 백신과 연관성이 있는지는 구별할 수 없었다. 이러한 접종 후 이상반응에 대한 연구는 수가 적고 제한적이지만 현재 개발되어 사용되고 있는 4종류의 단백 결합 백신의 비교연구³³⁾에서, 4종류의 백신의 이상반응은 모두 경미하였고, PRP-T를 초회 접종 받은 대상에서 보챔이 의미있게 많았다고 하여 본 연구와 같은 결과를 보였다. 우리나라에서 ActHib[®]의 경우 이상반응 중 전신적 반응으로 고열이 11.3%, 그 다음으로 설사, 보챔의 순이었고, 국소적 반응은 발적과 경결이 1.5%로 보고하였다¹²⁾. 또한 외국의 ActHib[®]과의 비교연구^{37, 38)}에서 백신 접종후의 이상반응증 Hiberix[™] 백신의 국소반응이 의미있게 적었다. 본 연구 중에 발생된 국소적, 전신적 이상반응은 경미한 증상으로 모두 회복되어, 우리나라 영아에서도 Hiberix[™] 백신이 안전한 백신임을 보여주었다.

그동안 대한소아과학회에서는, 최근의 전라북도 지역에서의 역학 조사⁶⁾ 전에는 우리나라에서 Hib 질환의 정확한 빈도가 알려진 바가 없지만 빈도가 서구보다 훨씬 낮을 것으로 추측된다는 점과 국내에서는 백신이 매우 고가인 사실을 고려하여 백신 접종에 따른 비용 대 편익 효과(cost benefit effectiveness)면에서 정상적인 소아에게 Hib 백신을 정기 접종으로 추천하지 않았었다. 그러나 대한소아과학회 감염위원회는 소아에서 중대한 침습성 질환

의 원인인 Hib 질환에 대해 이미 다른 국가들에서 보여준 바와 같이 백신의 효과가 아주 우수하며 중대한 이상반응을 보이지 않는 비교적 안전한 백신이므로 Hib 백신을 의무접종 백신에는 포함하지 않았으나 가능하면 접종하도록 권장하였다³⁹⁾.

본 연구를 포함하여 지금까지 연구결과를 보면 우리나라 소아에서는 PRP 단백 결합 백신에 대한 항체반응이 아주 우수하여, PRP-T의 경우에 많은 영아에서 생후 2개월과 4개월에 2회 접종으로도 혈청내 항 PRP 항체가의 장기적인 예방 효과가 있다고 인정되는 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 이상으로 상승한다. 향후 접종 방법에 대한 재검토가 이루어져서 Hib 백신의 접종 횟수를 줄일 수 있다면 기본 예방접종에 포함시 비용 대 편익 효과의 문제를 완화시키는데 도움이 되리라 생각된다.

요 약

목 적 : b형 *Haemophilus influenzae*(Hib)의 피막 다당질인 polyribosyl -ribitol-phosphate(PRP)가 Hib 질환의 발병기전에 중요한 역할을 하며, 이에 대한 항체가 있으면 Hib 질환을 예방할 수 있다. Hib 질환을 예방하기 위해 개발된 단백 결합 백신에는 PRP-D, PRP-T, PRP-OMP 및 PRP-CRM197 등이 있다. Hib 피막 다당질에 대한 항체 반응은 백신에 사용된 결합 단백질의 종류에 따라 다르지만 인종이나 제조 회사에 따라서 유효성 및 안전성에 차이가 있을 수 있다. PRP-T에는 기존에 국내에 공급되던 ActHib[®](Aventis)와 최근에 국내에 도입되기 시작한 Hiberix[™](GlaxoSmithKline Biologicals)가 있다. 본 연구에서는 우리나라 영아에서 PRP-T 백신인 Hiberix[™]의 면역원성 및 안전성을 평가하고자 하였다.

방 법 : 2001년 3월부터 2002년 4월까지 소아과에 예방접종을 위해 내원한 건강한 생후 2개월 이상의 영아 73명(남아 43명)을 대상으로 하였다. 생후 2, 4, 6개월에 PRP-T 백신(Hiberix[™])을 필요한 경우에 DTaP, TOPV, B형 간염백신과 같이 접종하였고, 1회 접종 전(2개월), 2회 접종 2개월 후(생후 6개월) 그리고 3회 접종 1개월 후(생후 7개월)에 혈청내 항 PRP 항체가를 효소면역법(ELISA)으로

측정하였다. 매 접종 후 72시간내에 발생하는 국소적, 전신적 이상반응을 관찰하였다. 면역원성은 계획한대로 접종을 완료한 영아에 대하여 분석하였으며, 이상반응은 1회 이상 접종받은 모든 영아에 대하여 분석하였다.

결 과 : 73명 중 63명(남아 37명)이 계획한대로 접종을 완료하였다. 생후 2개월에 측정한 접종 전 항 PRP 항체가의 기하 평균치는 0.17 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI; 0.13~0.22)이었다. 2회 접종 후(생후 6개월) 항체가의 기하 평균치는 4.14 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI; 2.65~6.48), 3회 접종 후(생후 7개월)의 기하 평균치는 14.65 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI; 10.83~19.81)이었다. 항체가가 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 비율은 2회 접종 후 77.8%(95% CI; 67.5~88.0), 3회 접종 후 98.4%(95% CI; 95.3~100)이었다. 백신 접종 후 발생한 이상반응중 전신반응으로서 보챔(45.5%)이 가장 많았고 졸음(30.5%), 수유감소(26.7%), 발열(5.6%) 순이었다. 국소반응으로서 동통이 7.9%, 발적(≥ 5 mm) 2.8%, 부종(≥ 5 mm) 1.8% 순이었다. 이러한 이상반응은 대부분 경증으로 모두 회복되었다.

결 론 : 결론적으로, PRP-T 백신인 Hiberix[™]는 우리나라 영아에서 우수한 면역원성과 안전성을 보였으며, 특히 2회 접종으로도 항체가의 기하 평균치가 장기적인 방어 수준으로 상승함은 과거의 다른 PRP-T 백신(ActHib[®])의 연구 결과들과 일치하는 소견으로 향후 국내에서 PRP-T 백신의 접종 방법에 대한 재고가 필요하다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Anderson P, Smith DH, Ingram DL, Wilkins J, Wehrle PF, Howie VM. Antibody of polyribophosphate of *Haemophilus influenzae* type b in infants and children : effect of immunization with polyribophosphate. J Infect Dis 1977;136: S57-S62.
- 2) Peltola H, Kayhty H, Sivenon A, Makela H. *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine in children : a double blind-field study of 100,000 vaccinees 3 months to 5 years of age in Finland. Pediatrics 1977;60:730-7.

- 3) 이환중, 김창휘, 박종영, 손영모, 오성희, 전정식 등. 우리나라 소아의 *Haemophilus influenzae* b형(Hib)에 대한 항 PRP항체의 역가 및 그 보유율에 관한 연구. 소아과 1993;36:1471-6.
- 4) 유은선, 박은애, 김경희. 소아에서의 *Haemophilus influenzae* b형에 대한 능동항체가 및 Hib 예방접종 후 항체가 변화에 대한 연구. 소아과 1995;38:1201-8.
- 5) 이환중. 우리나라에서의 *H. influenzae*에 의한 침습성 감염의 역학과 백신 접종에 관한 고리. 소아감염 1999;6:53-68.
- 6) 김정수. Population-based epidemiologic studies of invasive bacterial infections in Korea. 소아감염 2001;8:285-7.
- 7) Siber GR, Santosham M, Reid GR, Thompson C, Almeida-Hill J, Morell A, et al. Impaired antibody response to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide and low IgG2 and IgG4 concentrations in Apache children. N Engl J Med 1990;323:1387-92.
- 8) Smith DH, Hann S, Howie VM, Ploussard JH, Harding AL, Anderson P. Studies on the prevalence of antibodies to *Haemophilus influenzae* type b. In: Sell SH, Karzon DT, eds. *Haemophilus influenzae*. Nashville: Vanderbilt Press, 1973:175-85.
- 9) Granoff DM, Holmes SJ. Comparative immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-protein conjugate vaccines. Vaccine 1991;9(Suppl):30-4.
- 10) Peltola H, Kayhty H, Virtanen M, Makela P H. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. N Engl J Med 1984;310:1561-6.
- 11) Moxon ER, Rappuoli R. *Haemophilus influenzae* infections and whooping cough. Lancet 1990;335:1324-9.
- 12) 김정수, 조석범, 이흥로, 박선규, 황평한. 영아에서의 *Haemophilus influenzae* type b 백신 (PRP-T)의 항체 생성효과 및 안전성에 대한 연구. 감염 1996;28:225-32.
- 13) 최수영, 김희택, 김연우, 강운중, 정연정, 장진근 등. 영아에서의 *Haemophilus influenzae* (PRP-D)백신의 면역원성에 관한 연구. 소아과 1999;42:771-7.
- 14) 양필순, 서정일, 노규태, 류재호, 황광수, 황규근. *Haemophilus influenzae*(PRP-T) 백신 접종 후 항체가의 변동에 관한 연구. 소아과 2002;45:987-93.
- 15) Kayhty H, Peltola H, Karanko V, Makela PH. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. J Infect Dis 1983;147:1100.
- 16) Anderson P. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. J Infect Dis 1984;149:1034-5.
- 17) 대한소아과학회 보건통계위원회. 한국 소아 발육 표준치. 1998년 한국 소아 및 청소년 신체 발육 표준치. 서울: 대한소아과학회 1999:7.
- 18) Broome CV. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b infections in the United States. Pediatr Infect Dis J 1987;6:779-82.
- 19) Wilfert CM. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b infections. Pediatrics 1990;85:631-5.
- 20) Ward JJ, Lum MK, Hall DB, Silimperi DR, Bender DR. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in Alaska: background epidemiology for a vaccine efficacy trial. J Infect Dis 1986;153:17-26.
- 21) Coulehan JL, Michaels RH, Hallowell C, Schults R, Welty TK, Kuo JS. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b disease among Navajo Indians. Public Health Rep 1984;99:404-9.
- 22) Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev 2000;13:302-17.
- 23) Lau YL, Low LC, Yung R, Ng KW, Leung CW, Lee WH, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* type b infections in children hospitalized in Hong Kong, 1986~1990. Hong Kong

- Hib Study Group. Acta Paediatr 1995;84:173-6.
- 24) Yang Y, Leng Z, Shen X, Lu D, Jiang Z, Rao J, et al. Acute bacterial meningitis in children in Hefei, China 1990-1992. Chin Med J 1996; 109:385-8.
- 25) Ishikawa T, Asano Y, Morishima T, Nagashima M, Sobue G, Watanabe K, et al. Epidemiology of bacterial meningitis in children: Aichi Prefecture, Japan, 1984~1993. Pediatr Neurol 1996;14:244-50.
- 26) 조재보, 장신행, 금동혁, 강진무, 신동학. 소아 화농성 뇌막염의 임상적 고찰. 소아과 1973;15: 1126-34.
- 27) 이순희. 소아의 화농성 뇌막염의 임상적 관찰. 소아과 1976;18:568-76.
- 28) 장성호, 김영진, 임백진, 김종수. 소아 화농성 뇌막염의 임상적 고찰. 소아과 1983;25:304-14.
- 29) 이운주, 이원성, 김경심, 김기복. 뇌척수액 균배양 유무에 따른 세균성 뇌막염의 예후에 대한 고찰. 소아과 1998;41:614-21.
- 30) Kim KH, Sohn YM, Kang JH, Kim KN, Kim DS, Kim JH, et al. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children. J Korean Med Sci 1998;13:60-4.
- 31) 이승민, 박은애, 이승주. 세균성 뇌막염에서 소변 Latex 검사의 진단적 가치. 소아과 2000;43: 55-9.
- 32) American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Disease: Haemophilus type b polysaccharide vaccine. Pediatrics 1985;76:322-4.
- 33) Decker MD, Edwards KM, Bradley R, Palmer P. Comparative trial in infants of four conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. J Pediatr 1992;120:184-9.
- 34) Granoff DM, Anderson EL, Osterholm MT, Holmes SJ, McHugh JE, Belshe RB, et al. Differences in the immunogenicity of three *Haemophilus influenzae* type b vaccines in infants. J Pediatr 1992;121:187-94.
- 35) Kayhty H, Eskola J, Peltola H, Ronnberg PR, Kela E, Karanko V, et al. Antibody responses to four *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. Am J Dis Child 1991;145:223-7.
- 36) Bulkow LR, Wainwright RB, Letson GW, Chang SJ, Ward JI. Comparative immunogenicity of four *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in Alaska Native infants. Pediatr Infect Dis J 1993;12:484-92.
- 37) Schmitt HJ, Zepp F, Muschenborn S, Sumenicht G, Schuind A, Beutel K, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b tetanus conjugate vaccine when administered separately or mixed with concomitant diphtheria-tetanus-toxoid and acellular pertussis vaccine for primary and for booster immunizations. Eur J Pediatr 1998;157:208-14.
- 38) Usonis V, Bakasenas V. Does concomitant injection of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus vaccine influence the reactogenicity and immunogenicity of commercial *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines? Eur J Pediatr 1999;158:398-402.
- 39) 대한소아과학회 감염위원회. b형 헤모필루스 인플루엔자(히브). 예방접종지침서 제 5판. 서울: 대한소아과학회 2002:163-80.