

위장관염에 대한 백신

부산대학교 의학전문대학원 소아과학교실

박수은

Vaccines for Diarrheal Diseases

Su Eun Park, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Pusan National University

Diarrhea is one of the most common causes of morbidity and mortality in children worldwide. Rotavirus is the most common cause of infectious diarrhea both in developed and developing countries. However, bacterial causes such as *Salmonella typhi* and *Vibrio cholerae* still play an important role in developing countries. Newly developed vaccines for rotavirus, *S. typhi*, and *V. cholerae* are highly immunogenic and safe in children. (Korea J Pediatr Infect Dis 2009;16:115-122)

Key Words : Diarrhea, Rotavirus vaccine, Typhoid vaccine, Cholera vaccine

서 론

매년 전 세계에서 설사로 200만 명이 사망하고 있으며, 급성 감염 위장관염은 감염에 의한 사망 중 3번째로 흔한 원인이다. 대부분의 사망은 5세 이하의 소아에게서 발생하고 있다. 또한 콜레라나 장티푸스 및 이질과 같은 질환도 여전히 몇몇 지역에서 토착화되어 있으면서 유행적 발생도 계속해서 일어나고 있으며 사망률 또한 여전히 높은 실정이다.

깨끗한 물의 공급, 위생 시설의 개선 및 영양 상태의 개선과 같은 노력으로 감염 설사의 발생률을 성공적으로 감소시킬 수 있으나, 백신은 짧은 기간 내에 설사 질환의 유병률을 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다. 그러나 감염 위장염의 원인은 세균, 바이러스, 기생충 등으로 매우 다양하고 장관에서 점막 면역을 유도할 수 있어야 한다는 점 등으로 백신 개발에 어려움이 있다.

바이러스 위장관염의 가장 흔한 원인은 로타바이러스로서

전 세계에서 소아 감염 설사의 가장 흔한 원인이다. 로타바이러스 백신이 개발되기 전에 매년 약 60만 명의 소아가 로타바이러스 위장관염으로 사망하였다. 그러나 이제 백신이 도입되면서 상황은 호전될 것으로 기대된다.

이번 강좌에서는 우리나라에도 도입되어 사용하고 있는 로타바이러스 백신을 중심으로 새로이 허가되어 사용 중인 장티푸스 백신과 콜레라 백신에 대해서 살펴보고, 그 외 위장관염에 대한 백신 개발 현황을 간단하게 살펴보고자 한다.

로타바이러스 백신

세계보건기구(WHO)는 전 세계 모든 나라에서 로타바이러스 백신을 국가필수예방접종(NIP)에 포함하도록 하였으며, 특히 설사 질환이 주요 사망 원인인 국가에서는 우선적으로 NIP에 포함시키는 것을 고려하여야 한다고 하였다. 다른 예방접종과 마찬가지로 로타바이러스 백신 또한 개발도상국에서 선진국보다 효과가 낮을 수 있지만, 예방접종으로 설사로 인한 사망률을 크게 감소시킬 수 있을 것으로 기대되기 때문이다. 미국과 라틴 아메리카의 일부 국가, 유럽연합의 일부 국가 및 호주에서 기본접종으로 실시하고 있다. 우리나라에서는 현재까지 기본접종에는 포함되어 있지 않으며 선택접종으로 실

접수 : 2009년 6월 30일, 수정 : 2009년 11월 15일

승인 : 2009년 12월 1일

책임저자 : 박수은, 부산대학교 어린이병원 소아청소년과

Tel : 055)360-2180, Fax : 055)360-2181

E-mail : psepse@naver.com

시하고 있다.

1. 안전성

1가 백신과 5가 백신 모두 안전하며 단독으로 투여하였을 때 반응원성은 매우 낮았으며 소아기에 접종하는 다른 백신과 동시에 접종하여도 반응원성이 증가하지 않았다.

5가 백신 임상 연구에서 발열, 구토, 설사 및 보챔 등이 관찰되었으나 대조군과 비교하여 발열과 보챔의 발생률은 유사하였으며 구토나 설사 등은 조금 더 관찰되었으나 증상이 경미하거나 치료가 필요하지는 않았다.

1가 백신 임상 연구에서 발열, 구토, 설사 및 보챔 등의 발생 빈도는 대조군과 비슷하였으며 사망이나 심각한 이상반응의 발생도 대조군과 비교하여 차이가 없었다.

1) 장겹침증

장겹침증은 로타바이러스 백신의 안전성을 이야기할 때 가장 중요한 논점이다.

5가와 1가 백신의 효능과 안전성을 평가하기 위해 시행되었던 두 임상 연구는 장겹침증 발생의 위험성 평가도 실시하였다. 두 백신 모두 대조군과 비교하여 장겹침증의 발생이 증가하지 않았다. 1가 백신의 경우 각각의 접종 31일까지 접종군 31,673명 중에서 6명이 대조군 31,552명 중 7명에서 장겹침증이 발생하였으며 접종 후 1년까지 관찰하였을 때 접종군에서 4명, 대조군에서 14명 발생하였다. 5가 백신은 각 접종 후 42일까지 접종군 28,038명 중 6명, 대조군 27,965명 중 5명에서 장겹침증이 발생하였으며 각 접종 후 1년까지 관찰하였을 때 접종군에서 12명 대조군에서 15명 발생하였다.

미국에서 5가 백신을 정기 접종으로 실시한 이후에 시행된 시판 후 조사에서 장겹침증의 보고는 백신 접종 전 6-35주 소아의 장겹침증 유병률인 18-43/100,000/year를 넘지 않았다. 2006년 3월부터 2007년 8월까지 9,1백만 도스당 160례의 장겹침증이 보고되었으며, 이는 장겹침증 예상 발생률보다 낮은 것이었다.

이상에서 최근에 새로이 도입된 두 로타바이러스 백신은 안전하고 장겹침증 발생과도 무관하게 보이지만 허가 후 감시 체계를 계속해서 운영하여야 하겠다. 미국에서 1가 백신의 허가 후 안전성에 대한 자료는 현재까지 없으나, 멕시코에서 능

동 감시체계를 운영하고 있어 향후 결과를 알 수 있을 것으로 기대된다.

2. 백신 바이러스의 배출과 전파

두 백신 모두 대변으로 백신 바이러스가 배출된다. 1가 백신은 첫 번째 접종 7일에 백신 바이러스 배출이 최고조에 이르며 약 25%의 접종자에서 검출된다. 접종자와 접촉한 사람에게로의 전파는 매우 드물지만 증명되었다. 그러나 증상이 있는 경우는 없었다. 5가 백신은 첫 번째 접종의 약 9%에서 백신 바이러스가 검출되었지만, 접촉자에게 전파는 보고되지 않았다. 이는 약독화 생백신의 특성으로 여겨지며 백신 바이러스의 대변 검출과 전파는 백신 안전성에 대한 중요 우려 사항은 아니라고 생각된다.

3. 교차 접종

현재까지 로타바이러스 백신의 교차 접종에 대한 연구는 없다. 미국의 ACIP는 불가피하거나 먼저 접종한 백신의 종류를 알 수 없는 경우에는 접종 가능한 제품으로 접종을 하도록 하였다. 이는 이론적으로 2개의 백신을 교차 접종하였다고 하여 이상반응이 더 발생할 가능성은 없으며, 한 제품으로 접종 횟수를 채우지 못하는 것보다 두 제품일지라도 접종 회수를 채우는 쪽이 백신의 효과를 기대할 수 있기 때문이다. 그러나 유럽 연합에서는 교차 접종의 효능과 안전성에 대한 연구가 없어 원칙적으로 교차 접종을 허용하고 있지 않다.

대한소아과학회 감염위원회는 우리나라에서 로타바이러스 백신은 선택접종이며, 교차접종에 대한 자료가 없기 때문에 교차 접종을 허용하지 않았다. 이런 상황을 미연에 방지하기 위하여 접종 수첩에 반드시 제품명을 기록하도록 하여야겠다.

4. 접종 스케줄

1가 백신은 2, 4개월에 2회 접종하고 5가 백신은 2, 4, 6개월에 3회 접종한다. 접종을 시작할 수 있는 최소 연령은 생후 6주이며 최소 접종 간격은 4주이다. 5가 백신의 경우 1차 접종 상한 연령은 미국에서 처음 허가될 때 생후 12주 6일이었다. 반면 1가 백신은 2번 접종하기 때문에 연구에 따라 1차 접종의 상한 연령이 14주에서 17주까지였으며, 장겹침증과의 연관성

은 보이지 않아 2004년에 제조회사는 1차 접종을 상한 연령을 14주 6일까지로 하였다. 미국에서 두 백신이 모두 사용되면서 1차 접종을 상한 연령이 백신마다 달라 혼선이 발생할 우려가 있고 1차 접종 가능 연령을 더 연장한다고 하여 장겹침증 발생의 위험에 영향을 미칠 가능성이 낮기 때문에, 1차 접종 상한 연령을 생후 14주 6일로 통일하였다.

마지막 접종을 상한 연령 또한 두 제품이 서로 달랐는데, 1가 백신은 두 번 접종하기 때문에 2차 접종을 24주 6일까지, 5가 백신은 32주 0일까지이었다. 일선에서 접종 스케줄에 혼선이 있을 가능성이 있어 미국 ACIP는 두 제품 모두 8개월 0일까지 접종을 완료하도록 통일하였다.

유럽 연합은 로타바이러스를 접종 받은 영아 중에서 생후 3개월 이후에 1차 접종한 경우에 장겹침증의 발생이 높았다는 사실에 기초하여 1차 접종 연령은 6-12주 접종 완료는 6개월까지 제한하고 있다.

대한 소아과학회 감염위원회는 미국과 같이 두 제품의 접종 연령 제한을 통일하는 것이 실제적이라고 판단하여 두 제품 모두 1차 접종은 생후 14주 6일까지, 접종 완료는 8개월 0일까지로 하였다. 생후 15주 이상에서 1차 접종을 시작해서는 안되며 8개월 0일이 지나면 접종 횟수에 상관없이 접종을 해서는 안된다.

5. 접종 금기

이전 접종에서 아나필락시스와 같은 심한 이상반응을 경험하였을 때에 다음 접종을 해서는 안된다.

라텍스에 심한 알레르기 반응이 있는 경우 1가 백신은 접종할 수 없으며 5가 백신은 접종 가능하다.

6. Precautions

1) 면역기능저하

선천성 면역 결핍증 환자, 조혈모세포 이식 환자 및 장기 이식 환자는 로타바이러스 감염으로 심한 위장염을 앓을 수 있으며, 때로는 치명적일 수 있다. 그러나 면역 기능이 저하된 영아를 대상으로 로타바이러스 백신 접종을 안전성과 효능을 입증한 임상 연구가 없어, 현재는 예방접종을 추천하지 않는다.

반면, HIV에 노출되었거나 HIV 감염된 영아에게는 로타바

이러스 백신접종을 고려할 수 있다. HIV에 노출된 영아의 소수만 HIV에 감염되며 약독화 백신이므로 위험성은 크지 않을 것으로 추정된다.

2) 급성 위장관염

중등도 또는 심한 급성 위장관염을 앓고 있는 경우에는 회복되면 접종한다. 경한 위장관염을 앓고 있는 경우에 특히 접종을 연기하였을 때 생후 15주가 지나게 되는 경우에는 접종을 할 수 있다. 그러나 급성 위장관염을 앓고 있는 영아에게 접종하였을 때 폴리오 생백신의 경험에 비추어 면역원성과 효과가 감소할 가능성이 있다.

3) 기존의 만성 위장관 질환

선천 흡수장애 증후군, 선천 거대 결장 및 단장 증후군 등을 대상으로 로타바이러스 백신의 안전성과 효과를 살펴 본 연구는 없으나, 면역 억제 상태가 아니라면 예방접종이 도움이 될 수 있다.

4) 장겹침증의 이전 병력

현재까지 5가 백신과 1가 백신은 장겹침증 발생과 관련이 없어 보인다. 그러나 장겹침증을 앓은 적이 없는 영아와 비교하여 장겹침증의 병력이 있는 경우에 재발할 위험성이 높다. 또한 장겹침증의 병력이 있는 소아에게 예방접종의 안전성을 검증한 연구도 없다. 따라서 대한소아과학회 감염위원회는 장겹침증의 병력이 있는 영아에게 로타바이러스 접종을 권장하지 않는다.

5) 이분 척추증 또는 방광 외반증(bladder extrophy)

1가 백신의 용기에 라텍스가 포함되어 있어 이분 척추증 또는 방광 외반증과 같이 라텍스에 대한 알레르기가 획득될 가능성이 높은 환자에게는 일부 전문가들은 5가 백신 접종을 추천하고 있다. 그러나 1가 백신만 사용 가능한 경우에는 알레르기 발생가능성 보다는 접종으로 얻어지는 이점이 더 크므로 1가 백신으로 접종한다.

7. 특수 상황

1) 미숙아

37주 미만으로 출생한 미숙아는 로타바이러스 감염으로 입원할 위험성이 높다. 임상연구에서 미숙아에게 로타바이러스 백신을 접종하였을 때 만삭으로 출생한 영아와 비슷한 이상반

응의 빈도를 보였으며 효과도 유사하였다. 미숙아가 신생아 중환자실에서 퇴원하였거나 퇴원하는 당일에 나이가 생후 6-14주 6일이면 접종을 시작할 수 있다.

2) 로타바이러스 위장관염을 앓은 경우

접종 전 또는 접종 중에 로타바이러스 위장관염을 앓았더라도 자연 감염에 의한 면역 획득이 부분적이므로 나머지 접종 횟수대로 예방접종을 실시한다.

3) 혈액제제를 투여 받았거나 투여 예정인 경우

혈액 제제를 투여 받은 환자를 대상으로 로타바이러스 백신의 면역원성을 살펴 본 연구는 없다. 이론적으로 항체를 포함하는 혈액제제는 경구용 로타바이러스 백신의 면역반응을 감소시킬 수 있다. 이에 미국 예방접종자문위원회는 혈액제제를 투여 6주 후에 예방접종을 하도록 하였다가 2번 또는 3회의 접종을 모두 한다면 문제가 없을 것으로 판단하여 혈액제제 투여와 백신접종의 간격 고려없이 계획된 스케줄대로 접종하도록 하였다.

4) 면역기능이 저하된 환자와 백신 접종자가 접촉할 경우

백신 접종 1주일 이내에 백신 바이러스의 배출 가능성이 높아 이 기간 동안 접종자에게서 배출된 백신 바이러스가 면역 저하환자에게 감염될 수 있는 이론적 위험성이 있다. 따라서 접종자의 기저귀 갈 때 반드시 손을 씻도록 한다.

5) 접종자가 입원할 경우

격리 등의 조치는 필요 없으며 백신바이러스의 전파를 예방하는 표준 감염관리 지침에 따라 간호한다.

장티푸스 백신

장티푸스(typhoid fever)는 *Salmonella enterica* serovar *Typhi* (*S. typhi*) 감염으로 발생하는 심각한 전신 질환이다. 선진국에서는 그 발생률이 현저하게 감소하였으나 아시아, 아프리카, 남아메리카에서는 계속해서 환자가 발생하고 있다. 매년 전 세계에서 2천 2백만명의 환자가 발생하고 있고 22만 명이 사망하고 있는데 이는 인유두종바이러스 감염에 의한 자궁경부암의 사망률과 비슷하다. 정확한 자료는 없지만 대부분의 사망은 아시아 지역에서 발생하고 있다. 아시아와 같이

장티푸스가 토착화 되어 있는 지역에서는 주로 5-15세의 학동기 소아에서 발생하지만 일부 지역에서는 5세 미만에서도 학동기 연령과 비슷한 빈도로 발생한다. 다제 내성 *S. typhi*의 증가로 효과적인 치료 약제가 제한되어 있고, 치료 비용이 증가하며 심한 합병증의 빈도도 증가하고 사망률도 증가하고 있다.

장티푸스는 오염된 음식이나 물을 통해서 전염되기 때문에 위생 환경과 상수도 시설 등의 개선을 통하여 병의 발생을 예방할 수 있다. 많은 나라에서 이와 같은 노력으로 장티푸스의 발생이 점차 감소하고 있는 추세이다. 예방접종 또한 장티푸스를 예방하는 방법으로 이용되어 왔다. 열 또는 아세트산으로 불활화한 전세포 백신을 소아와 청년에게 접종하였을 때 51-88%의 예방 효과를 보여, 1890년대부터 군인에게 접종하였으며 20세기에도 일부 국가에서 사용하였다. 그러나 발열과 같은 전신 이상 반응의 빈도가 높아 접종자의 10%가 학교를 결석하거나 결근하게 되어 현재는 더 이상 사용하고 있지 않다.

경구용 Ty21a 생백신과 비경구용 Vi 다당질백신이 새로이 개발되어 현재 장티푸스 예방에 사용할 수 있다. Ty21a 백신은 *S. typhi*의 여러 유전자를 화학적 방법으로 변화시킨 돌연변이 주로서 약독화 경구용 생백신이다. 장용 캡슐과 액체 부유액(liquid suspension)의 두 가지 종류가 있다. 장용 캡슐은 주로 토착 지역으로 여행하는 사람에게 장티푸스를 예방하기 위해 사용되고 있으며 액체부유액은 토착 지역에 살고 있는 소아에게 사용된다. *Salmonella enterica* serovar *Typhi*의 capsular polysaccharide Vi항원을 정제하여 만든 Vi 다당질 백신은 1980년대에 개발되었는데, 다른 다당질 백신과 마찬가지로 T-세포 독립 항원이기 때문에 2세 이하의 소아에게서는 면역원성이 없으며 면역 기억반응이 형성되지 않기 때문에 반복 접종하여도 booster 효과도 없다.

1. Vi 다당질 백신

Vi 다당질은 필수 독성 요인으로 이에 대한 항체는 장티푸스의 발생을 예방한다. 고도로 정제되어, 전세포 백신에서 이상반응의 원인인 lipopolysaccharides가 포함되어 있지 않아 전신 이상반응의 빈도가 낮다.

2세 이상의 소아와 성인에게 접종하였을 때 85-95%의 항

체 양전율을 나타내었다. Vi에 대한 항체가 1.0 µg/mL 이상은 장티푸스에 대한 방어력을 나타낸다. 남아프리카에서 11,000 이상의 소아를 대상으로 이중맹검 대조 연구를 실시하였다. 접종 21개월 후 까지 장티푸스 발생을 64% 예방하였고 접종 후 3년에는 55%의 예방률을 보였다. 네팔에서 5-44세 피험자 6,900명을 대상으로 실시한 무작위 배정 대조군 연구에서 접종 17개월 후까지 72%의 질병 방어율을 보였다. 중국에서 5-30세 피험자 131,000명(72%가 학동기)을 대상으로 접종 당 Vi 항원의 농도가 30 µg인 백신으로 이중 맹검, 무작위 배정 실시시험 연구(field trial)를 실시하였다. 접종 후 19개월까지 혈액배양 양성인 장티푸스를 69% 예방하였다. 접종 후 3년까지 관찰하였을 때 접종자의 약 50%는 임상적으로 예방되었다.

장티푸스가 토착되어 있으면서 또한 유행적으로 발생하고 있는 중국의 한 지역에서 Vi 다당질 백신의 효능(effectiveness)에 대한 연구가 실시되었다. 학생과 음식 종사자 및 유행적으로 발생한 지역의 주민에게 1995년부터 예방접종을 실시하였으며 2006년까지 3년마다 재접종하였다. 학생의 접종률은 60-70%이었으며 그 외의 접종률은 80-85%이었다. 예방접종을 실시하기 전의 장티푸스 발생률은 일반 인구와 학생에서 각각 47/100,000, 61/100,000이었으나 2006년에는 모든 연령군에서 0.2-4.5/100,000으로 감소하였다. 이 기간 동안 *S. paratyphi* A에 의한 장열의 발생은 증가하였기 때문에 위생 개선이나 식수의 개선 등에 의한 효과는 미약하였을 것으로 판단된다.

중국에서 Vi 다당질 백신을 유행적 발생 초기에 유행 차단 목적으로 접종하였을 때 71%의 효능을 나타내었다.

남아프리카와 네팔 및 중국 등에서 실시되었던 임상 연구에서 심각한 이상반응의 발생은 보고되지 않았다.

Vi 다당질 백신은 2세 이상의 소아에게 접종하도록 허가되었다. 1회 접종 7일 후부터 방어력이 획득되며 방어력을 유지하기 위해 3년마다 재접종의 권고된다. 여행자에게 권고하는 A형 간염백신 및 황열 백신과 동시에 접종할 수 있으며 소아의 필수 예방접종 백신과 동시 접종 할 수 있다.

2. Ty21a 경구용 생백신

*S. typhi*를 화학적으로 처리하여 만든 돌연변이 주인 Ty2

는 Vi를 코딩하는 유전자를 포함한 다수의 유전자가 변이된 약독화 생백신이다. 동결 건조된 백신은 장용 캡슐 또는 액체 부유액의 두가지 형태로 공급된다. 방어력은 접종 횟수와 접종 간격에 영향을 크게 받는다.

이집트에서 6-7세 소아를 대상으로 실시한 이중맹검 위약-대조 무작위 배정 실시 임상 시험에는 각각 16,000명의 피험자가 참여하였다. 백신은 액체 부유액 형태로 격일 간격으로 3회 접종하였으며, 접종 후 3년 동안 접종 군에서는 배양 양성인 환자가 1명 발생하였으나 대조군에서는 22명이 발생하여 96%의 방어력을 보였다. 이후 백신 형태와 접종 횟수 및 간격을 평가하기 위한 임상 연구가 칠레의 산티아고와 인도네시아에서 시행되었다. 칠레에서 시행된 4개의 임상연구에는 6-19세 소아 550,000명이 참여하였으며, 인도네시아 연구에는 3-44세 20,543명이 참가하였다. 액체 부유액 형태로 격일로 3일간 투여한 군에서 3년간 관찰하였을 때 백신 효과는 77%이었다. 장용 캡슐은 접종 후 3년까지 67%의 방어력을 보였다. 군집 면역효과도 관찰되어 위약군에서도 3년 동안 장티푸스 발생이 약 30% 감소하였다.

칠레에서 진행된 한 연구에서 액체 부유액 형태의 백신을 3회 접종하였을 때 접종 3년까지 방어력은 77%이었으며, 장용 캡슐 형태의 백신은 3회 접종하였을 때 접종 후 3년까지 방어력은 67%이었다.

접종 후 설사, 구토, 발열 등과 같은 이상반응이 발생할 수 있으나 대조군과 비교하여 그 발생률은 비슷하였으며, 칠레와 이집트 등에서 시행되었던 임상 연구에서 보고된 심각한 이상은 없었다.

황열, 콜레라, 경구용 폴리오 백신 및 MMR 등과 동시에 접종 가능하다.

장용 캡슐은 5세 이상의 소아에서 사용이 허가되었으며, 액체 부유액은 2세 이상에서 접종할 수 있다. 캐나다와 미국에서는 두 형태 모두 격일 간격으로 3회 접종하지만, 캡슐은 4회, 액체 부유액은 3회 접종하도록 한다. 방어력은 3회 접종 7일 후부터 형성된다.

3. 장티푸스 백신에 대한 WHO 입장

WHO는 장티푸스가 지속적으로 발생하고 있고 다제내성

균의 발생이 증가하고 있는 지역에서는 안전하고 효과가 증명된 Vi 다당질 백신 또는 Ty21a 경구용 생백신을 정기 예방접종으로 실시할 것을 권장하고 있다. 장티푸스가 잘 조절되고 있는 지역이나 국가는 고위험군에게만 접종을 실시한다. 그러나 두 백신 모두 2세미만의 소아에게 효과가 증명되지 않았기 때문에 이 연령에서는 사용할 수 없다. 장티푸스 예방접종을 실시할 때에는 위생 교육, 위생 시설 개선 및 정확한 진단과 치료에 대한 교육 등을 병행하여야 한다.

장티푸스 토착 지역에서 1개월 이상 머물거나 다제내성의 빈도가 높은 지역으로 여행하는 경우에 예방접종을 고려할 수 있다.

4. 새로이 개발 중인 장티푸스 백신

Vi 다당질 백신과 Ty21a 경구용 생백신은 안전하고 효과적이지만 2세 미만에서는 접종할 수 없고 추가 접종이 필요하다는 단점이 있어 새로운 종류의 백신 개발이 현재 진행되고 있다.

1) Vi-단백결합 백신

Hib와 폐구균 단백결합 백신의 성공으로 Vi 단백결합 백신은 Vi 다당질 백신의 단점을 극복할 수 있을 것으로 기대된다.

Vi 다당질은 분자량이 크고 구부러지지 않아 테타누스 독소이드와의 결합은 기술적으로 쉽지 않았다. *P. aeruginosa*의 exotoxin A 단백질과 결합한 Vi 단백질 결합 백신이 1994년에 개발되었다. 베트남에서 2-5세 소아 11,091명을 대상으로 시행된 무작위배당 대조군 임상연구에서 6주 간격으로 2회 접종한 후 27개월 까지 91.1%의 방어력을 나타내었으며 이후 16개월 후까지 더 관찰하였을 때 89%의 방어력을 보였다. 심각한 이상반응의 보고는 없었다. 어린 영아를 대상으로 면역원성과 안전성을 살펴보는 연구가 계획 중이다.

2) 약독화 생백신

장티푸스 병인에 대한 이해가 넓어지면서 다양한 유전자를 불활화한 여러 종류의 약독화 경구용 생백신이 새로이 개발되어 1상 또는 2상 임상시험이 실시되었다. 아시아 지역에서 2상 또는 3상 연구가 계획 중에 있다.

콜레라 백신

콜레라는 2002년에 52개국에서 142,311명의 환자가 발생하였고 이 중 4,564명이 사망하였다. 이는 WHO에 보고된 자료에 근거한 것으로 실제로는 이 보다 더 많은 환자가 발생하고 있을 것으로 추정된다.

콜레라의 유행적 발생은 *Vibrio cholerae* O1에 의해서 발생한다고 여겨졌으나 1990년대에 들어서 새로운 혈청군인 O139에 의한 유행이 아시아에서 새로이 발생하고 있다. 콜레라의 발생을 예방하기 위해서는 위생적인 물과 음식의 공급, 위생시설의 개선 및 개인과 공중위생의 개선이 중요하다. 그러나 콜레라가 토착되어 있는 지역이나 전쟁이나 천재지변으로 콜레라가 유행적으로 발생할 가능성이 있는 지역에서 향후 위생시설 등이 개선될 가능성은 매우 낮다. 따라서 효과적인 백신이 있다면 콜레라의 발생 예방에 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

콜레라의 lipopolysaccharide (LPS)에 대한 점막 분비항체가 콜레라에 대한 방어력을 부여하는 것으로 여겨지고 있다. 항-LPS 항체는 다른 생물형(biotypes, eg. El Tor와 classical) 또는 O1의 다른 혈청형(Ogawa와 Inaba)에 대한 부분적인 교차 면역을 제공하지만 O1과 O139간에는 교차면역력이 없다. O1 콜레라에 대한 면역력을 예측할 수 있는 유일한 검사법은 vibriocidal assay이다.

1. 새로이 허가된 백신

1) 경구용 생백신

백신 균주는 classical Inaba *V. cholerae* O1 569B의 ctxA subunit을 제거하고 수은에 저항하게 하는 유전자를 삽입하여 야생균주와 구별할 수 있게 하였다. 안전성과 면역원성이 광범위하게 검증된 첫 번째 경구용 생백신으로 태국, 인도네시아, 페루, 칠레 및 말리의 지원자를 대상으로 시행된 연구에서 만족할 만한 안전성과 면역원성을 보였다. 북미의 지원자를 대상으로 *V. cholerae* O1로 시험하였을 때 방어력을 보였다. 마이크로네시아에서 시행된 비-무작위배정(non-rando-

mised) 연구에서 79%의 방어력을 나타내었으나, 인도네시아에서 진행된 무작위 배당 연구에서는 낮은 방어력을 보여 상반된 결과를 보였다.

2) 경구용 사백신

백신에는 4종의 불화화 전세포 균주(Inaba와 Ogawa 및 El Tor와 calssical)와 *cholera* toxin B subunit (CTB)가 포함되어 있다. 면역반응을 위해서 2번 경구로 접종하여야하며 소아에게는 3번 접종이 필요하다. 스웨덴과 브라질, 영국 및 케냐에서 HIV 감염자를 대상으로 실시된 연구에서 이상 반응의 빈도는 HIV 비 감염자와 비슷하였고 HIV의 진행도 일으키지 않았다.

모잠비크에서 시행된 실제 임상 시험에서 심한 설사와 탈수는 89%, 경한 질환은 77% 예방하였다.

2. 적응증

WHO는 콜레라의 유행이 반복하고 있는 지역이나 난민촌과 같이 유행적 발생의 위험이 높은 곳에 거주하는 주민에게 새로 허가된 경구용 콜레라 백신의 접종을 고려하여야 한다고 하였다.

유행지역으로 여행하는 사람에게 새로 허가된 경구용 콜레라 백신을 접종할 수 있다.

Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC)

*V. cholerae*의 CT는 *E. coli*의 LT와 교차방응을 일으키기 때문에 콜레라 경구용 사백신에 포함된 CTB는 ETEC에 의한 설사도 일부 예방할 수 있을 것으로 여겨졌다. 핀란드에서 모로코를 방문할 여행객에게 콜레라 사백신을 투여하였을 때 모든 설사 질환은 23% 감소하였으며 특히 ETEC에 의한 설사는 52% 예방하였다. 그러나 예방력은 단지 수개월간만 지속되었다.

ETEC의 fimbriae가 장 점막 세포의 수용체에 부착하여 설사 질환을 일으킨다. Fimbriae에 대한 항체는 방어력을 제공하지만 혈청형에 특이적이며, 현재까지 'colonization factor antigen (CFA)'로도 알려진 fimbriae 항원은 20 종 이상이다.

CTB를 포함하는 ETEC 경구용 사백신과 CFA/II를 발현하

는 두 종류의 경구용 생백신이 개발되어 현대 임상 연구 중에 있다.

Norovirus

Norovirus는 27-35 nm의 비피막 single stranded RNA virus로 전 세계에서 바이러스 위장염의 주요 원인 중 하나이다. 세포배양법으로 배양할 수 없으며 임상에서 쉽게 진단할 수 있는 방법이 개발되어 있지 않다. 주로 겨울에 소아와 성인에게서 유행적으로 발생하며 구토, 복통, 설사, 두통 및 발열 등의 증상이 특징으로 'stomach flu'로도 불린다.

캡시드 단백질 VP1 또는 VP2를 baculovirus에서 발현시키면 바이러스 유사체(virus-like particles, VLP)를 형성하게 되며, 자연 바이러스와 모양이나 항원성이 유사하다. 노로 바이러스 유사체(NoV VLP)를 쥐의 코나 구강으로 접종하였을 때 혈청 항체 반응이 있었으며 또한 변에서 IgA항체가 발견되었다. 건강한 성인 지원자를 대상으로 한 1상 연구에서 모든 대상자에게서 IgG1과 IgA항체가 4배 이상 상승하였다. 포함할 수 있는 혈청형의 종류나 수에 대해서는 현재까지 연구된 바가 없다.

References

- 1) Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez R, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
- 2) Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
- 3) CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory committee on immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2009;58(RR-02).
- 4) Buttery JP, Kirkwood C. Rotavirus vaccines in developed countries. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:253-8.
- 5) Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Gray J, Mrukowicz J, Dagan R, et al. European society for paediatric infectious disease/European society for paediatric gast-

- roenterology, hepatology, and nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46:615-8.
- 6) Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:304-6.
- 7) Rothman KJ, Young-Xu Y, Arellano F. Age dependence of the relation between reassortant rotavirus vaccine (Rotashield) and intussusception. *J Infect Dis* 2006;193: 898.
- 8) Bernstein DI. Live attenuated human rotavirus vaccine, RotarixTM. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006;17:188-94.
- 9) Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, Itzler RF, Boslego JW, Heaton PM, et al. REST Study Team. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:1099-104.
- 10) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Post-marketing monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination--United States, February 1, 2006-February 15, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56: 218-22.
- 11) Vesikari T. Rotavirus vaccine. *Scand J Infect Dis* 2008; 40:691-5.
- 12) WHO. Typhoid vaccines: WHO position paper. WHO 2008;6:49-60. <http://www.who.int/wer>
- 13) Fraser A, Paul M, Goldberg E, Ascota CJ, Leibovici L. Typhoid fever vaccines: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine* 2007; 25:7848-57.
- 14) DeRoeck D, Ochiai RL, Yang J, Anh DD, Alag V, Clemens JD. Typhoid vaccination: the Asian experience. *Expert Rev Vaccines* 2008;7:547-60.
- 15) Acosta CJ, Galindo CM, Deen JL, Ochiai RL, Lee HJ, von Seidlein L, et al. Vaccines against cholera, typhoid fever and shigellosis for developing countries. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:1939-51.
- 16) Levine MM. Typhoid fever vaccines. In : Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2004:1057-93.
- 17) Sack DA, Lang DR. Cholera vaccines. In : Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2004:905-17.