

현대에서의 생백신과 이에 대한 면역반응의 재평가

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

김경효

Reappraisal of Live Vaccines and Immunity in These Modern Days

Kyung Hyo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

The vaccines has been developed over the first two hundred years since Jenner's smallpox vaccination. In modern days, vaccination has had the largest impact on the incidence and persistence of infections. Although natural infection induces lifelong immunity, the assumption that the vaccine also confers permanent protection has been reconsidered following outbreaks of measles in students who had been vaccinated 15–20 years prior to infection in the US in the 1980s. Clinical studies have proposed several mechanisms such as vaccine failure in some individuals and the subsequent loss of immunity after vaccination. An ideal vaccine is relatively easy to define, but few real vaccines approach the ideal. Many difficulties account for the failure in producing these ideal vaccines. However, recent advances in methods for studying immune response to pathogens have provided a better understanding of immune mechanisms. Based on these findings, the development of good vaccine formulations allowing stimulation of optimal and prolonged protective immunity and immunization policies or schedules should lead to the introduction of vaccines for previously resistant organisms. (Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:24–30)

Key Words : Reappraisal, Live Vaccines, Immunity

서 론

예방접종(immunization)은 질병과 관련된 항원을 이용하여 인체 내에서 질병은 발생시키지 않으면서 방어적 능동 면역만 획득하게 하는 수단으로 특정 감염원에 자연 감염 후 회복기에 특이 면역(specific immunity)이 얻어진다는 면역학적 기전을 인간의 건강 증진에 적용한 가장 성공한 면역학의 응용 분야이다. 고대로부터 사람들은 한번 질병에 걸린 후 얼마 동안 또는 평생 그 질병에 최소한 치명적으로는 다시 걸리지 않게 된다는 것을 경험적으로 알았다. 기원전 430년 Thu-

cydides는 그 당시 발생한 아테네에서의 흑사병에 대해 "The same man was never attacked twice—at least fatally."라고 기술하였다. 인도에서는 고대로부터 나뭇대로의 천연두(smallpox)에 대한 대책이 있었고, 중국에서도 11세기경 천연두 환자의 발진에 난 딱지를 말려 뿔은 후 그 가루를 콧구멍에 집어넣는 방식으로 예방법을 폈다는 기록이 있고 혹은 인두접종법(variolation)으로 천연두 환자의 수포에서 뽑아낸 액체를 정상인의 피부에 소량 주입하는 방법을 사용하였다는 기록도 있다¹⁾. Edward Jenner는 1796년 5월 14일에 소의 천연두(우두, cowpox)에 걸린 일이 있는 사람들은 사람의 천연두에는 걸리지 않는다는 관찰에 근거를 두고 여덟 살짜리 소년에게 처음으로 우두 접종을 실시하여 우두를 사람의 천연두 예방에 사용하였다¹⁾. 100년 전 Pasteur는 미생물을 변형한 물질도 원래의 미생물에 대해 면역을 증가시킬 수 있음을 관찰하여 공수병(rabies) 사백신을 개발하였다¹⁾.

접수 : 2009년 5월 7일, 수정 : 2009년 5월 20일

승인 : 2009년 6월 5일

책임저자 : 김경효, 이화여자대학교부속 목동병원 소아청소년과

Tel : 02)2650-2758, Fax : 02)2650-2561

E-mail : kaykim@ewha.ac.kr

최근의 예방접종의 광범위한 활용은 과거에 대유행이 반복되었던 흑사병, 천연두, 폴리오, 디프테리아 및 백일해와 같은 감염병 발생을 현저히 감소시켰다. 특히 천연두는 1977년 소말리아의 Merka 지역에 거주하던 Ali Maow Maalin이라는 23세 남자가 마지막 자연 감염 환자로 진단 받은 후 전 세계에서 더 이상 발생이 없어 1979년 10월 26일 지구상에서의 박멸이 선언되어 백신을 통한 감염병의 박멸로서 역사적 발자취를 남기었다¹⁾.

그런데 최근의 홍역 발생의 경험으로^{2, 3)} 홍역 자연 감염은 평생 면역을 유지하지만⁴⁾, 백신에 의해서는 반드시 평생 면역이 유도되지 않은 다른 것을 알게 되었다. 임상 연구에 의해 이에 대한 설명으로 처음부터 면역 유도가 되지 않는 경우와 백신 접종 후 면역의 감소나 소실의 경우가 가능하다는 것을 알았다⁵⁻⁷⁾. Mossong 등^{5, 6)}은 홍역 백신에 의해 유도된 면역은 재노출이 없으면 약 25년간 지속될 수 있다고 보고하였다. 다른 연구에서도 전에는 생백신에 의해 유도된 면역은 평생 지속된다고 생각하였지만 그렇지 않고 면역이 감소한다고 보고하였다⁵⁻¹³⁾.

효과적인 백신

예방 접종은 특이 면역 반응과 관계되며 실질적으로는 병원균으로부터 방어 면역 반응을 유도하는 항원 물질을 밝혀 이를 예방 접종 백신으로 생산하는 것이 중요 관건이다. 예방접종에 사용되는 백신은 제조방법과 시행방법에 따라 그 종류를 나눌 수 있다. 제조방법에 따른 백신의 종류에는 약독화 생백신, 불활성화 사백신, 단백 결합 백신 및 유전자 재조합 백신 등이 있다. 약독화 생백신은 살아 있는 병원체를 약독화시킨 것이고, 불활성화 사백신은 배양된 병원체를 정제한 후 가열, 자외선 조사 또는 포르말린으로 처리하여 병원체를 불활성화시킨 것으로, 독성이 강한 병원체를 배양한 후 병원체는 제거하고 독소만을 정제하여 포르말린으로 처리한 독소이드와 균세포막을 정제하여 만든 다당질 백신 등이 이에 속한다. 이외 다당질을 단백질에 접합시켜 백신의 면역성을 높인 단백질 결합 백신, 그리고 유전자 재조합 백신 등이 있다(Table 1). 약독화 생백신과 불활화 백신의 특징과 차이는 Table 2에 설명되어

Table 1. Antigens for Immunization

Type of antigen	Examples	
attenuated living organisms	viruses	Oral polio (Sabin), measles, mumps, rubella, varicella, yellow fever
	bacteria	BCG (bacille Calmette-Guerin)
intact, non-living organisms	viruses	Salk polio, rabies, influenzae, hepatitis A
	bacteria	pertussis, typhoid, cholera
subcellular fragments	capsular polysaccharides	pneumococcus, meningococcus
	protein conjugate PS	Haemophilus influenzae, pneumococcus
	surface antigen	hepatitis B
toxoids		tetanus, diphtheria
recombinant DNA-based	gene cloned and expressed	hepatitis B
	genes expressed in vectors	experimental
	naked DNA	experimental
anti-idiotypic		experimental

Table 2. Characteristics of Inactivated Vaccine and Live Attenuated Vaccine

	Killed, inactivated vaccine	Live, attenuated vaccine
Proliferation of antigen	no	yes
Effect of passive immunity	no	yes
Duration of immunity	short	long
Immune mechanism	serum IgG	serum IgG, local IgA, cellular immunity
Causing diseases	no	possible

있다.

예방 접종을 위한 효과적인 백신은 몇 가지 중요한 요건을 필요로 한다. 첫째, 적절한 종류의 면역 반응을 일으킬 수 있어야 한다. 백신이 예방하고자 하는 감염성 질환이 국소성인지 전신 감염증인지 등 그 질환의 성질을 미리 고려하여야 한다. 국소성 질환은 국소에 균이 증식하여 염증 반응을 일으키는 질환으로 예를 들면 호흡기 바이러스나 장관 바이러스 등의 감염증에는 주된 염증 부위가 국소 부위이므로 국소 부위의 면역성이 일차적으로 중요하다. 전신성 질환은 국소 부위에서 균이 증식한 후 균 또는 독소가 전신으로 퍼지므로 혈청 내 항체와 전신의 세포면역 반응이 중요한 기능을 한다. 또한 항체 중에도 항독소, 중화 항체, 옵소닌 등의 기능적 종류에 따라 각 질환의 방어에 차이를 보이므로 적절한 기능을 가진 항체를 유발하는 백신이 필요하다. 과거 영아호흡기 감염의 중요 원인인 respiratory syncytial virus 감염의 예방을 위해 사용되어졌다가 오히려 백신을 투여 받은 영아에서 이 바이러스에 의한 감염 증상이 더 중하게 일어나 높은 치사율을 보인 respiratory syncytial virus 사백신은 감염의 방어에 필요한 면역을 유도하기보다는 오히려 감염되었을 경우 면역복합체를 형성하여 질환을 악화시키는 면역 반응을 유도하였음이 입증되었고 이로 인해 이 백신은 백신 개발의 역사에 큰 교훈과 상처를 주었던 것으로 기억되고 있다. 둘째, 백신의 요건으로 중요한 것은 안전하여 이상 반응이 적으며 충분한 면역원성을 가져야 한다는 것이다. 면역원성이 좋아도 안전하지 못한 백신은 사용할 수 없다. 과거 개발되어 사용되다가 다시 사용이 중단된 경구용 로타바이러스 백신은 백신을 접종 받은 영아에서 장증접종의 발생이 증가하여 사용이 중지된 것으로 안전성에서 문제를 보인 단적인 예이다. 그러나 이와 같은 문제점을 극복하여 최근에는 다른 종류의 경구용 로타바이러스 백신이 개발되었고 사용되고 있다.

백신의 면역반응을 결정하는 요소로는 백신을 접종 받는 개인의 유전적 요인, 나이, 영양 상태, 성별, 동반하고 있는 질병 등이 중요한 역할을 한다. 특히 신생아, 영아, 어린 소아는 면역계의 생리적 미성숙으로 여러 가지 항원에 대한 질적, 양적 면역 반응에서 성인과 차이를 보인다. 이와 같은 예로는 다당질 항원을 이용한 백신이 가장 대표적인 예이다. Hib에

대한 백신으로 균 피막의 다당질을 정제한 다당질백신이 처음으로 개발되어 1970년대 예방 접종이 시작되었다¹⁴⁾. 그러나 이 다당질 백신은 실제 Hib 감염의 위험이 가장 큰 2세 이하의 소아에서는 항체 반응이 낮아 접종할 수 없었고 이는 다당질 항원이 T-림프구 비의존성 항원(T-cell independent antigen)으로서 영아에서는 면역성이 약하여 주로 IgM 항체가 소량 생산되며 재접종해도 항체가 증가하지 않는 면역학적 특성을 갖기 때문이다. 그러나 이를 단백질과 결합시키면 T-림프구 의존성 항원(T-cell dependent antigen)으로 작용하여 영아에서도 면역원성이 우수하며 충분한 양의 IgG 항체를 생산하고 재접종 시 항체 반응이 증가하는 면역학적 특성이 이용되어 1980년대에 비로소 다당질-단백 결합 백신(PRP-protein conjugate vaccine)이 개발되었다. 1986년 이 백신이 도입된 후에 영아와 소아에게 흔하고 중한 침습성 감염의 원인 중 하나인 Hib 감염을 예방하는데 중요한 역할을 하게 되었다. 또한 어린 영아는 태아 시 태반을 통해 모체에서 받은 IgG 항체의 존재로 생바이러스 백신 접종 시 항체 형성의 방해를 받게 되므로 주사로 투여되는 생바이러스 백신은 영아기를 지나 모체로부터 받은 항체가 사라지는 1세 이후에 접종하는 것을 원칙으로 하고 있다.

백신과 질병 방어 기전

1. 감염에 대한 방어

감염에 대한 방어와 관련 있는 면역반응은 그 종류가 다양하며 특히 림프구의 기능은 세포외 감염과 세포내 감염에 따라 다르다. 세포외 감염의 방어에는 항체가 매우 중요하며 감염의 저하나 감염의 조절에는 항체와 함께 CD4 Th1세포도 관여하나 CD8 Tc 세포는 전혀 관계가 없다. 세포내 감염에 대해서는 항체가 감염 방어에 중요한 역할을 하며 세균에 의한 세포내 감염 저하와 조절에는 CD4 Th1이 매우 큰 역할을 하지만 바이러스 감염에는 CD4 Th1의 역할은 세균에 의한 세포내 감염에 비해 미미하다(Table 3).

Amanna IJ 등¹⁵⁾은 감염이나 예방 접종 후 항체가 얼마나 지속되는지에 대한 연구로 다양한 항원에 대한 특이 항체가를

Table 3. Functions of Lymphocyte Following Infection

	Stages of Infectious Process		
	Prevent	Reduce	Clear/Control
Extracellular infection			
Ab	+++	+++	+++
CD4 Th1	-	++	++
CD8 Tc	-	-	-
Intracellular infection			
Ab	+++	++	+/-
CD4 Th1			
Bacterial infection	-	+++	+++
Viral infection	-	++	+
CD8 Tc	-	+++	+++

Table 4. Duration of Antigen-specific Serum Antibody Production

Antigen	Protective Titer IU/mL	Subjects Protected No (%)	Antibody Half Life year (95 % CI)
VZV	NA	NA	50 (30-153)
Vaccinia	3.8	28 (62)	92 (46-∞)
Rubella	10.0	39 (87)	114 (48-∞)
EBV	NA	NA	11,552 (63-∞)
Mumps	NA	NA	542 (90-∞)
Measles	0.2	41 (91)	3,014 (104-∞)
Tetanus	0.01	42 (93)	11 (10-14)
Diphtheria	0.01	40 (89)	19 (14-33)

Abbreviations : EU, ELISA units; IU, international units
IU standards were not available for mumps, EBV, and VZV

지속적으로 측정하여 총 26년 간 45명을 대상으로 매년 채혈을 하여 630개의 혈청을 채취, 추적하였다. 이들은 어린 시절 자연 감염이 있는 후 면역을 획득한 사람들이었다. 특히 항체가 측정은 vaccinia (WR strain), measles (Edmonston strain, Biodesign), mumps (Enders strain, Biodesign), rubella (HPV77 strain, Viral Antigens), varicella-zoster virus (Rod strain, Biodesign), Epstein-Barr virus gp125 viral antigens, tetanus toxin (C-fragment), Diphtheria toxin (EMD Biosciences) 등의 항원을 사용하였다. 그 결과 바이러스에 감염 후 항체는 50년 이상 지속된다는 것을 알 수 있었다(Table 4). 그러나 백신 접종 후 유도된 면역에 의한 항체 지속이 자연 감염 후와 같이 평생을 지속할지에 대해서는 알 수 없다고 하였다. 또한 현대와 같이 wild viruses 등에

의한 무증상 감염이 없는 시대에서 백신에 의한 면역의 지속 효과에 대한 연구와 정보는 매우 필수적임을 강조하였다.

2. 예방접종에 의한 면역 반응

예방접종에 의해서 유발되는 방어적 면역반응은 혈청 내 항체로서 중화항체, 비중화항체, opsonin작용 및 탐식작용을 하는 항체 등이 있고, 점막 항체로는 국소적으로 생산되는 IgA 항체와 혈청에서 확산되는 IgG 항체가 있다. DTP에 포함된 파상풍, 백일해와 디프테리아는 세균 독소에 대한 항독소 항체로서의 기능을, 피막을 가진 세균인 *Haemophilus influenzae* type b, *Streptococcus pneumoniae* 감염에 대해서는 세균에 대한 옵소닌 항체 기능을, 그리고 홍역, 천연두, 공수병, A형과 B형 간염, respiratory syncytial virus, varicella zoster virus 등의 감염에 대해서는 중화 항체로서의 기능을 함으로써 백신에 의해 유도된 항체가 방어 기능을 담당하게 된다¹⁶⁾.

항체가 방어에 중요한 요소라는 것은 수동적으로 항체들을 투여함으로써 증명되었고 또한 신생아가 모체로부터 얻은 항체의 방어효과를 본다는 것으로 항체가 방어력을 가진다는 것을 볼 수 있다. 이와 같은 효과를 보이는 백신으로는 천연두, 디프테리아, 파상풍, 백일해, HIV감염, 폐구균감염, A형 간염, B형 간염, 수두, 홍역, 풍진, 폴리오 및 광견병 등이 있다. 표에는 각각의 질병에 대해서 방어능력을 갖게 되는 항체의 양이 나와 있다¹⁷⁾(Table 5).

그러나 T 세포 면역이 백신에 의해 유도된 방어 면역에서 중요한 역할을 하는 백신은 많이 알려지거나 밝혀지지 않았다. 현재 유일하게 확실히 밝혀진 것은 BCG 백신에 의한 세포 면역 유도이며 그 밖에 백일해, 홍역, 인플루엔자 등이 세포 면역에 의해 백신 역할이 중요함이 알려지고 있지만 정확한 기전은 아직 규명되어야 한다.

그런데 이러한 항체 등 백신에 의해서 유발되는 면역반응은 감염, 질병, 입원할 정도의 중등도 유무 혹은 사망에 대한 방어와 관련이 있을 수 있다. 이러한 방어 정도는 같은 백신에서도 매우 다를 수 있다. 예를 들면, 천연두백신에 의해서 만들어지는 항체는 감염에 대해서 방어를 하지만 파종성 질환에 대해서는 항체와 T세포가 다 있어야 방어가 가능하다^{10, 17)}.

Table 5. Quantitative Correlates of Protection after Vaccination

Antigen	Test	Correlate
Hib PS	ELISA	1.0 µg/mL
Conjugate Hib	ELISA	0.15 µg/mL
Pneumococcus	ELISA; opsonophagocytosis	0.35 mcg/mL; 1:8
Measles	microneutralization	120 mIU/mL
Rubella	immunoprecipitation	10–15 mIU/mL
Varicella	Serum neutralization; gpELISA	≥1/64 dilution; ≥5 IU/mL
Diphtheria	Toxin neutralization/ELISA IgG	0.01–0.1 IU/mL
Tetanus	Toxin neutralization/ELISA IgG	0.1 IU/mL
Hepatitis A	ELISA	10 mIU/mL
Hepatitis B	sAgELISA IgG	10 mIU/mL
Polio	Serum neutralization	1:8 dilution

또한 백신은 백신의 용량에 따라서 면역반응의 질이나 양이 영향을 받을 수 있다. 비활성화 폴리오백신에서는 적은 양의 바이러스에 노출될 때는 약 80%정도가 바이러스의 장 배출이 차단된다. 그러나 고용량의 바이러스가 들어갈 경우에는 단지 30%정도만 방어가 된다¹⁸⁾. 거대세포 바이러스에서의 연구에서도 바이러스가 적게 들어갈 경우에는 자연감염과 백신에 의한 면역반응에 대해 같은 정도의 방어를 보이지만, 많은 양의 바이러스에 노출될 경우에는 백신에 의해 유도된 면역반응은 자연 감염을 제어하지 못한다¹⁹⁾. 또한 백일해의 경우에서는 가족 내 접촉에 의한 감염에 대한 방어에 비가족 내 접촉에 대한 방어를 위해서 일 때보다 더 많은 양의 백일해 항독소가 필요하다²⁰⁾.

예방접종에 의해서 유도되는 방어는 감염을 차단하는데 필요한 정도와 반드시 같지는 않다. 홍역백신에서는 예방접종 후에 항체가가 200 mIU/mL 이상일 경우 감염에 대해 방어를 하지만 항체가가 120–200 mIU/mL 사이에서는 감염에 대해서는 방어하지 못하고 질병의 임상증상에 대해서만 방어가 가능하다. 항체가가 120 mIU/mL 미만일 경우에는 어떤 것에도 방어력이 없다²¹⁾. 그럼에도 불구하고 홍역에서 회복중인 경우 세포면역이 매우 중요하며 약독화 백신 바이러스의 복제를 차단하는 데에도 세포면역은 중요하다. 실제로 B세포 결핍증이 있는 사람은 홍역에서 회복될 수 있지만 T세포 결핍증이 있는 경우에는 매우 중하고 치명적인 질환으로 갈 수 있다. 원숭이를 이용한 연구에서도 감염에 대한 방어에는 항체가 필요 하지만 일단 감염이 생기면 CD8+세포가 바이러스 혈증

과 이에 따른 장기의 감염을 조절하는 데 필요하다는 것이 밝혀졌다^{22–25)}.

대부분의 백신은 항체를 유도함으로써 방어력을 갖는다. 왜냐하면 대부분의 병원성 미생물들은 세포 외의 상태에서 혈액을 따라 목적하는 장기에 도달하기 때문이다²⁶⁾. 또 다른 병원성 미생물들은 독소를 내는데 이런 경우는 백신에 의해서 형성되는 항독소에 의해 중화될 수 있고, 또 어떤 경우는 점막에서 번식하는데 이 경우에는 국소적으로 생성되는 항체나 혈청으로부터 확산된 항체에 의해서 방어될 수 있다.

방어의 정도는 절대적이기도 하지만 상대적이기도 하다¹⁷⁾. 절대적인 방어력을 보이는 것으로는 어떤 정도의 반응이 항상 방어를 보장해준다는 것을 의미하는데, 여기에는 디프테리아, 파상풍, 홍역 및 풍진이 있다. 그러나 간혹 방어가 어느 수준의 면역반응으로 대체적으로 얻어지기는 하지만 이와 같은 방어수준이라고 하는 경우에도 "Breakthroughs"가 일어날 수 있다. 여기에 해당하는 것으로는 탄저병백신에서 연구된 바 있다^{27–29)}. 또한 인플루엔자백신에서도 같은 유형을 보여준다³⁰⁾. 따라서 방어를 위한 항체가와 질병에 대한 방어력의 관계는 항체가가 어느 수준 이상으로 있으면 질병이 방어된다는 개념인 "threshold"라기 보다는 항체가의 수준에 따라 감염 및 질병의 정도가 달라지는 "curve"의 양상으로 설명할 수 있다¹⁷⁾.

백신에 의해 유도된 항체라도 모든 항체가 같은 것은 아니다. 세균에 대한 옵소닌 항체와 바이러스에 대한 중화 항체는 ELISA 등에 의해 같은 정도로 유도된다 하더라도 기능적 면

에서 다른 것이 증명되고 있다. Hib 백신, 폐구균 백신 및 수막구균 백신에 의해 유도된 항체의 기능이 다른 것이 증명되고 있다. 바이러스 백신에서는 1970년도에 수행된 풍진 백신의 비교 연구에서 증명되었는데 HPV-77과 RA27/3 주가 모두 혈구응집 항체를 유도하지만 중화 항체 농도는 RA27/3 주에 의한 백신에서 높고 이 경우 야생 풍진 바이러스에 감염되었을 때 큰 방어 효과를 보였다^{32, 33)}.

접막을 통해 감염이 되는 미생물의 경우 백신이 접막에 대한 항체 등을 유도하여 이를 통해 처음부터 호흡기에 감염되지 않도록 방어한다면 전신적으로 미생물이 침입하지 않도록 처음부터 방어하는 "sterile immunity" 를 가지는 백신이 될 수 있다¹⁷⁾. 접막에는 국소적으로 분비된 IgA 항체와 혈청에서 이동된 IgG 항체가 존재하여 국소적 방어 기능을 담당한다. 비강으로 투여되는 인플루엔자 생백신, 폴리오 생백신 등이 좋은 예이다. 또한 홍역, 풍진, Hib, 폐구균, 수막구균, 인유두종 바이러스 백신 등도 백신에 의해 항체가 충분히 유도된다면 접막에서부터 감염을 방어할 수 있다.

맺 음 말

생백신은 한 번 접종으로 평생 면역이 된다는 일반적인 개념이 현대에는 이미 깨지고 있다. 임상에서 생백신 접종에도 불구하고 감염병에 이환되는 경우를 많이 경험하면서 백신의 효능과 효과에 대한 연구와 함께 백신의 접종 스케줄도 변화하고 있다. 이를 설명할 수 있는 면역학 및 감염학적 개념에 대해 알아보았다. 이에 대한 지속적인 연구를 통해 백신 접종에 의한 질병의 퇴치가 더욱 가능하게 될 것이다.

References

- Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. Vaccines. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004:1-16.
- Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P. Measles antibodies: re-evaluation of protective titers. J Infect Dis 1990;162:1036-62.
- Gustafson TL, Lievens AW, Brunell PA, Moellenberg RG, Buttery CM, Schulster LM. Measles outbreak in a fully immunized secondary-school population. N Engl J Med. 1987;316:771-4.
- Whittle HC, Aaby P, Samb B, Jensen H, Bennet J, Simondon F. Effect of subclinical infection on maintaining immunity against measles in vaccinated children in West Africa. Lancet 1999;353:98-102.
- Mossong J, Muller CP. Modelling measles re-emergence as a result of waning of immunity in vaccinated population. Vaccine 2003;21:4597-603.
- Mossong J, Nokes J, Edmunds DJ, Cox WJ, Ratman MJ, Muller CP. Modelling the impact of subclinical measles transmission in vaccinated populations with waning immunity. Am J Epidemiol 1999;150:1238-49.
- Rouderfer V, Becker NG, Hethcote HW. Waning immunity and its effect on vaccination schedules. Math Biosci 1994;124:59-82.
- Galazka AM, Robertson SE, Oblapenko GP. Resurgence of diphtheria. Eur J Epidemiol 1995;11:95-105.
- Teitelbaum MA, Edmunds M. Immunization and vaccine-preventable illness, United States, 1992-1997. Stat Bull Metrop Insur Co 1999;80:13-20.
- Wright SW. Pertussis infection in adults. South Med J 1998;91:702-8.
- Whittle HC, Aaby P, Samb B, Jensen H, Bennet J, Simondon F. Effect of subclinical infection on maintaining immunity against measles in vaccinated children in West Africa. Lancet 1999;353:98-102.
- Pelletier L, Chung P, Duclos P, Manga P, Scott J. A benefit-cost analysis of two dose measles immunization in Canada. Vaccine 1998;16:989-96.
- Janaszek W, Gay NJ, Gut W. Measles vaccine efficacy during an epidemic in 1998 in the highly vaccinated population in Poland. Vaccine 2003;21:473-8.
- Wenger JD, Ward JI: Haemophilus influenzae vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. Vaccines. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004:229-68.
- Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. N Engl J Med 2007;357:1903-15.
- Plotkin SA. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. Pediatr Infect Dis J 2001;20:63-75.
- Plotkin S. Correlates of vaccine-induced immunity. Clin Infect Dis 2008;47:401.
- Onorato IM, Modlin JF, McBean AM, Thoms ML, Losonski GA, Bernier RH. Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines. J Infect Dis 1991;163:1-6.

- 19) Plotkin SA, Starr SE, Friedman HM, Gonczol E, Weibel RE. Protective effects of Towne cytomegalovirus vaccine against low-passage cytomegalovirus administered as a challenge. *J Infect Dis* 1989;159:860-5.
- 20) Taranger J, Trollfors B, Lagergård T, Sundh V, Bryla DA, Schneerson R, et al. Correlation between pertussis toxin IgG antibodies in postvaccination sera and subsequent protection against pertussis. *J Infect Dis* 2000;181:1010-3.
- 21) Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P, Stewart JA, Mofenson LM, Preblud SR, et al. Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J Infect Dis* 1990;162:1036-42.
- 22) Permar SR, Klumpp SA, Mansfield KG, Kim WK, Gorgone DA, Lifton MA, et al. Role of CD8+ lymphocytes in control and clearance of measles virus infection of rhesus monkeys. *J Virol* 2003;77:4396-400.
- 23) Permar SR, Klumpp SA, Mansfield KG, Carville AA, Gorgone DA, Lifton MA, et al. Limited contribution of humoral immunity to the clearance of measles viremia in rhesus monkeys. *J Infect Dis* 2004;190:998-1005.
- 24) Pan CH, Valsamakis A, Colella T, Nair N, Adams RJ, Polack FP, et al. Inaugural article: modulation of disease, T cell responses, and measles virus clearance in monkeys vaccinated with H encoding alphavirus replicon particles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:11581-8.
- 25) Polack FP, Lee SH, Permar S, Manyara E, Nousari HG, Jeng Y, et al. Successful DNA immunization against measles: neutralizing antibody against either the hemagglutinin or fusion glycoprotein protects rhesus macaques without evidence of atypical measles. *Nat Med* 2000;6:776-81.
- 26) Plotkin SA. Vaccination against the major infectious diseases. *C R Acad Sci III* 1999;322:943-51.
- 27) Kobiler D, Weiss S, Levy H, Fisher M, Mechaly A, Pass A, et al. Protective antigen as a correlative marker for anthrax in animal models. *Infect Immun* 2006;74:5871-6.
- 28) Pitt ML, Little SF, Ivins BE, Fellows P, Barth J, Hewetson J, et al. In vitro correlate of immunity in a rabbit model of inhalational anthrax. *Vaccine* 2001;19:4768-73.
- 29) Reuveny S, White MD, Adar YY, Kafri Y, Altboum Z, Gozes Y, et al. Search for correlates of protective immunity conferred by anthrax vaccine. *Infect Immun* 2001;69:2888-93.
- 30) Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg(Lond)* 1972;70:767-77.
- 31) Lee H, Nahm MH, Burton R, Kim KH. Immune response in infants of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-related serotypes 6A and 19A. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16:376-81.
- 32) Horstmann DM. Viral vaccines and their ways. *Rev Infect Dis* 1979;1:502-16.
- 33) Plotkin SA, Farquhar JD, Ogra PL. Immunologic properties of RA27-3 rubella virus vaccine: a comparison with strains presently licensed in the United States. *JAMA* 1973;225:585-90.