

백일해에 대한 연령별 면역혈청학적 연구

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실*, 내과학교실†, 창원파티마병원 소아청소년과‡
순천향대학교 의과대학 소아과학교실§, 연세대학교 원주의과대학 소아과학교실||

이수영* · 최의윤* · 김주상† · 안중현† · 최정현† · 마상혁‡ · 박준수§ · 김황민|| · 강진한*

Immunoassay of Pertussis According to Ages

Soo Young Lee, M.D.*, Ui Yoon Choi, M.D.*, Ju Sang Kim, M.D.†
Joong Hyun Ahn, M.D.†, Jung Hyun Choi, M.D.†, Sang Hyuk Ma, M.D.‡
Joon Soo Park, M.D.§, Hwang Min Kim||, and Jin Han Kang, M.D.*

Departments of Pediatrics* and Internal Medicine†, The Catholic University of Korea, Seoul

Department of Pediatrics‡, Changwon Fatima Hospital, Changwon

Department of Pediatrics§, Soon Cheon Hyang University, Cheonan

Department of Pediatrics||, Wonju Yonsei University, Wonju, Korea

Purpose: We conducted the immunoassay of pertussis according to ages, in order to evaluate protective immunity against pertussis in Korean populations.

Methods: Healthy subjects were enrolled at four university hospitals in Korea. The subjects were grouped as seven age groups (every 10 years). Antibodies against pertussis toxin (PT) in sera were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kits. Geometric mean concentrations (GMC) of antibodies and the ratios of the subjects with seroprotective antibody levels were determined. The subjects with antibody titers ≥ 24.0 EU/mL were considered to seroprotective as the manufacturer's protocol.

Results: Total 1,605 subjects (age: 2 months–65 years) participated in this study, and their GMC was 56.16 ± 50.54 EU/mL. Among seven age groups, age group <11 year showed the highest GMC (64.78 ± 53.24 EU/mL) ($P < 0.001$). In the analysis of the ratios of the subjects with seroprotective antibody titers, 68.2% of the subjects were proven to seroprotective, and age group <11 year also showed the highest ratio (76.5%) ($P < 0.001$).

Conclusions: We found that adolescences or adults (age group ≥ 11 year) showed lower levels of antibody against pertussis and lower ratio of the subjects with seroprotective antibody titers than children (age group <11 year). (Korean J Pediatr Infect Dis 2012;19:55–60)

Key Words : Pertussis, Immunoassay, Immunization, Booster

서 론

백일해는 전 세계적으로 매년 2,000–4,000만 명의 환

자가 발생되며, 이 중 약 40만 명이 사망하게 되는 치명적인 감염성 질환이다¹⁾. 백일해의 예방을 위하여 많은 국가에서는 디프테리아 · 파상풍 · 백일해 (diphtheria · tetanus · pertussis, DTP) 혼합백신을 이용하고 있다^{1, 2)}. 국내에서 사용되는 모든 백일해 백신에는 pertussis toxin (PT)와 filamentous hemagglutinin (FHA)가 포함되어, 아직 표준화된 면역혈청학적 측정방법은 설정되지 못했으나 일반적으로 PT 혹은 FHA에 대한 혈청 항체가 일정 수준 이상일 때 백일해에 대하여 방어면역

*본 연구는 식품의약품안전청 용역사업 연구비로 이루어진 것임.

접수 : 2012년 1월 8일, 수정 : 2012년 2월 8일

승인 : 2012년 2월 16일

책임저자: 강진한, 가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02)2258-6183, Fax: 02)537-4544

E-mail: kjhan@catholic.ac.kr

이 존재하는 것으로 평가한다³⁻⁵⁾.

DTP 백신 도입 후 현재까지 그 발생률이 감소했던 백일해가 최근 여러 국가에서 사춘기 및 성인 연령에서 발생률의 증가가 보고되고 있다^{6, 7)}. 또한, 청소년 및 성인 연령의 백일해는 만성기침 등의 비전형적인 증상을 보이기 때문에, 가족 내 또는 지역사회에서 어린 영유아와 소아에게 백일해를 전파시키는 중요한 감염원이 된다¹⁻³⁾. 따라서, 최근 여러 선진국에서 Tdap (Tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis) 백신을 청소년 및 성인에게 접종하는 것을 권장하고 있는 추세이다^{6, 8)}.

국내에서도 DTP 백신이 도입되어 사용된 이후 백일해의 발생률이 크게 감소하였지만, 다른 선진국과 마찬가지로 최근 다시 증가추세를 보이고 있다²⁾. 국외 여러 국가에서 활발하게 백일해에 대한 연령별 면역 상태를 평가하기 위한 역학연구가 반복적으로 시행되는 것⁹⁻¹¹⁾에 비해, 국내의 연구는 매우 부족한 실정이다¹²⁻¹⁴⁾. 이에 저자들은 연령별 백일해에 대한 방어면역 상태를 평가하여 대략적인 국내 현황을 파악하고자 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2007년 7월부터 2008년 7월까지 가톨릭대학교 인천

성모병원, 창원 파티마병원, 순천향대학교 천안병원, 연세대학교 원주기독병원에 육아상담 및 건강진단을 위해 방문한 소아, 청소년 및 성인을 대상으로 하였다.

연구대상은 연령군별로 10년 간격으로 7개 연령군(11세 미만, 11-20세, 21-30세, 31-40세, 41-50세, 51-60세, 61세 이상)으로 분류하였고, 11세 미만 소아군은 연령별(1세 미만, 1-2세 미만, 2-3세 미만, 3-4세 미만, 4-5세 미만, 5-6세 미만, 6-7세 미만, 7-8세 미만, 8-9세 미만, 9-10세 미만, 10-11세 미만)로 세분하였다.

2. 방 법

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 잔여 혈청은 시험 전까지 -70°C 에서 보관하였다. ELISA kit (IBL, Hamburg, Germany)를 이용하여 백일해의 병원성 항원인 pertussis toxin (PT)에 대한 항체가(EU/mL)를 측정하였고, 제조사의 지침대로 항체가가 24.0 EU/mL 이상인 경우를 양성으로 간주하였다. 연령군별 백일해에 대한

Table 1. Study Subjects and Anti-Pertussis Toxin (PT) Antibody Concentrations by Age Group

Age group	N (male/female) of study subjects	N (%) of subjects with antibody titers		GMC [mean, SD] (EU/mL)
		< 24.0 EU/mL	≥ 24.0 EU/mL*	
≤ 10 yr	1,005 (587/418)	236 (23.5)	769 (76.5)	[64.78, 53.24]
11-20 yr	100 (50/50)	47 (47.0)	53 (53.0)	[46.91, 50.80]
21-30 yr	100 (50/50)	45 (45.0)	55 (55.0)	[40.34, 41.20]
31-40 yr	100 (50/50)	47 (47.0)	47 (47.0)	[38.52, 37.43]
41-50 yr	100 (50/50)	41 (41.0)	59 (59.0)	[42.57, 39.25]
51-60 yr	100 (50/50)	43 (43.0)	57 (57.0)	[44.65, 43.32]
≥ 61 yr	100 (50/50)	45 (45.0)	55 (55.0)	[43.59, 42.13]

*Seroprotective antibody concentrations

Abbreviations: GMC, geometric mean concentration; SD, standard deviation

기하 평균항체가(geometric mean concentration)와 각 군별 양성 항체가를 보이는 피험자의 비율을 확인하였다. SPSS for Windows (version 12.0, SPSS, Chicago, IL, USA)을 이용하여 통계 분석을 하였고, 연령군별 평균항체가의 비교에는 ANOVA를, 양성 항체가를 보이는 피험자의 비율 비교에는 χ^2 -test를 시행하였다.

결 과

1. 연령군별 기하 평균항체가

전체 1,605명이 연구에 참여하였고 백일해에 대한 기하 평균항체가는 56.16 ± 50.54 EU/mL였다. 연령군별 평균항체가는 11세 미만 연령군에서 64.78 ± 53.24 EU/mL로 다른 연령군보다 유의하게 높았다($P < 0.001$, Fig.

1A). 성별 비교에서, 전체 남자의 기하 평균 항체가는 56.01 ± 49.78 EU/mL이었고 전체 여자의 기하 평균 항체가는 56.30 ± 51.29 EU/mL로, 남녀 간의 유의한 차이는 없었다.

2. 소아 연령군(0-10세)의 기하 평균항체가

소아 연령군은 총 1,005명(0-1세 95명, 1-2세 미만 97명, 2-3세 미만 95명, 3-4세 미만 95명, 4-5세 미만 95명, 5-6세 미만 95명, 6-7세 미만 95명, 7-8세 미만 87명, 8-9세 미만 87명, 9-10세 미만 81명, 10-11세 미만 83명)이었다. 11세 미만 소아에서 각 연령별 백일해에 대한 기하 평균항체가는, 1세 미만 군을 제외하고, 전반적으로 고른 분포와 11세 이상의 청소년 및 성인 연령군보다 높은 값을 보였다(Fig. 1B).

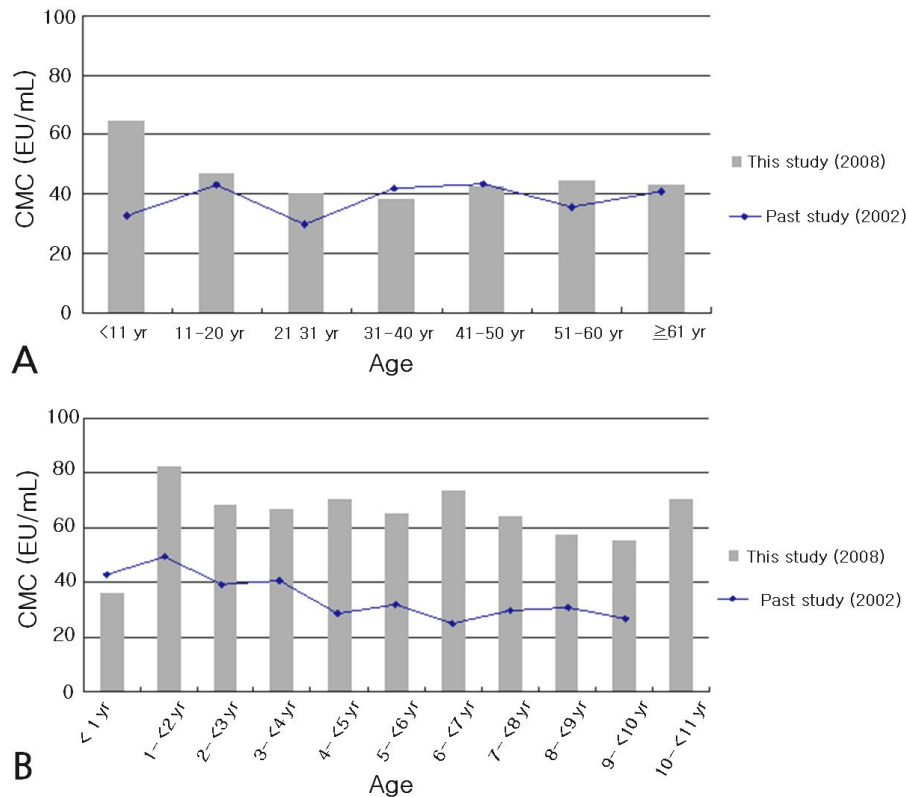


Fig. 1. Geometric mean concentrations (GMC) of subjects' antibodies against pertussis toxin (PT) are shown by age group and sex. (A) Adolescents and adults, and (B) children. Data of the past study performed in 2002¹⁴⁾ are also shown to compare the differences.

3. 양성 항체가(≥ 24.0 EU/mL)를 보이는 피험자의 비율

백일해에 대한 항체가가 24.0 EU/mL 이상인 피험자의 비율은 전체 연구대상의 68.2% (1,095/1,605명)이었으며, 연령군별로는 11세 미만 연령군이 76.5%로 11세 이상의 청소년 및 성인 연령군보다 높은 비율을 보였다 ($P < 0.001$, Table 1). 11세 미만 소아의 각 연령별 양성 항체가를 보이는 피험자의 비율은, 1세 미만 45.2%, 1-2세 미만 94.8%, 2-3세 미만 81.0%, 3-4세 미만 83.1%, 4-5세 미만 75.8%, 5-6세 미만 68.4%, 6-7세 미만 85.3%, 7-8세 미만 89.6%, 8-9세 미만 66.7%, 9-10세 미만 76.5%, 10-11세 미만 74.7%이었다.

고 찰

백일해 유행 양상을 조절하고자 세계보건기구 산하에 Global Pertussis Initiative (GPI)란 기구가 개설되어, 백일해의 발생률을 연간 10만 명당 1명 정도로 조절하는 것을 목표로 하였으나 실제 일본을 제외한 다른 선진국에서도 이 목표를 달성하지 못한 상태이다⁹⁾. 이런 이유는 나라마다 백일해 진단 기준, 보고 체계, 접종 방법 및 대상 등이 다르고 감염되는 백일해의 생물학적 진화 상태가 다르기 때문인 것으로 추정하고 있다^{12, 15)}. 과거 영아에 호발하던 백일해는 점차 좀 더 나이 많은 소아, 청소년 및 성인에서 그 발생이 증가하는 추세로 변화하고 있다. 이런 역학적 변화의 원인은 백신 및 자연 감염에 의해 획득된 방어면역이 점차 낮아졌기 때문인 이유, 자연 감염 기회가 적어 추가면역 획득 기회가 적어진 이유, 실제 백일해 추가접종이 이루어 지지 않고 있는 이유, 백신 접종률이 낮아진 이유, 백신 면역원성이 낮은 이유 및 백일해 군주가 변형된 이유 등의 다양한 가설이 있을 뿐 아직 정확한 원인 규명은 이루어 지지 않고 있다^{13, 14)}.

소아, 청소년 및 성인 백일해가 영아 백일해의 감염원이라는 것에 대해 많은 국가가 인식하여 백일해에 대한 추가접종의 중요성이 강조되고 있다^{2, 6, 8)}. 특히, 이와 같

은 추세는 백일해 접종 후 방어면역은 7-8년 이상 지속되지 않는다는 연구 결과와 자연 감염 후에 획득된 방어면역도 백신 접종 후 획득된 방어면역 지속 기간 이상 유지되지 않는다는 연구 결과⁹⁾에 근거하여 청소년 및 성인에게 백일해 백신 추가접종을 권장하여야 한다는 정책에 많은 합의가 이루어졌기 때문이다. 즉, DTP 백신을 스케줄대로 접종하였더라도 백일해에 대한 방어면역은 10년 이상 지속되지 않으므로 청소년기 이후 연령에서 백일해 감염이 올 수 있고 이들 감염이 어린 영아 감염원으로 작용할 수 있는 악순환이 반복될 수 있다는 것이다^{10, 11)}.

국내의 과거 보고들¹²⁻¹⁴⁾ 중 본 연구의 방법과 가장 유사한 2002년 자료¹⁴⁾를 비교할 때, 공통적으로 소아 연령군과 비교하여 청소년 및 성인 연령군의 상대적으로 낮은 기하 평균항체가를 보여주고 있다. 하지만, 본 연구 결과의 청소년 및 성인 연령군의 기하 평균항체가가 2002년 자료와 큰 차이를 보이지 않는 반면(Fig. 1A), 소아 연령군의 기하 평균항체가는 2002년 자료보다, 1세 미만 연령을 제외한, 모든 연령에서 크게 증가한 것을 확인할 수 있다(Fig. 1B). 서로 다른 제조사의 ELISA를 사용하였으므로 단순히 두 연구의 항체가를 비교하는 것은 무리가 될 수도 있겠지만, 소아 연령군에서 증가된 항체가를 보인 반면, 청소년 및 성인 연령군에서 과거자료와 유사한 항체가를 보인 것은 해당 연령군의 백일해에 대한 추가접종 필요성을 간접적으로 시사한 소견이라고 할 수 있다.

백일해 항원에 대한 항체검사를 통한 역학연구에서 간과하지 말아야 할 중요한 사항은, 디프테리아 혹은 파상풍과 다르게, 백일해의 항체검사 결과의 편차가 크다는 점이다¹⁶⁾. 임상적으로 pertussis toxin (PT)나 filamentous hemagglutinin (FHA)에 대한 ELISA 항체가가 20-30 EU/mL 이상이면 백일해에 대한 방어력이 있는 것으로 간주되지만³⁻⁵⁾, 디프테리아 혹은 파상풍과 다르게, 백일해의 항체 측정방법은 표준화되어 있지 않아서 그 수치가 실험실마다 다를 수 있다는 것이다¹⁷⁾. 이러한 제한점에 도움이 될 수 있는 백일해의 항체가를 측정하여 백일해에 대한 방어면역 상태를 평가하거나 감염여부를

판단하는데 기준이 되는 지침들이 발표되기도 하였다^{7, 18)}. 가장 신뢰할 수 있는 항체 검사방법은 백일해 예방접종 혹은 감염 전, 후의 항체가가 4배 이상 증가하는 것을 확인하는 것이지만, 1,000명 이상의 피험자에게 1회 항체가를 측정하는 본 연구에서는 이 방법을 시행할 수 없었다. 본 연구는 이러한 아직 표준화되지 않은 백일해의 항체가를 토대로 결과를 분석하였다는 것 이외, 소아 연령군을 포함한 전체 피험자에 대한 예방접종력과 백일해 이환력 등의 개인 정보를 확인하지 못한 제한점을 지닌다.

요약하면, 본 연구에서 저자들은 11세 미만 소아 연령군에 비교하여, 11세 이상의 청소년과 성인 연령군에서 백일해에 대해 상대적으로 낮은 기하 평균항체가를 가지며, 양성 항체가를 갖는 피험자의 비율이 낮다는 것을 확인하였다. 이러한 결과는 현재 국내에서 DTP 백신을 이용하여 소아의 백일해를 예방하는 방법이 유효하다는 것을 간접적으로 지지해 주는 소견이며, 청소년과 성인 연령에서 백일해에 대한 추가접종 필요성을 시사하는 것이라고 할 수 있다. 향후 백일해의 실제적인 국내 역학을 반영하고 그 문제점을 해결할 수 있는 연구와 Tdap 백신의 필요성 및 적용대상에 관한 평가가 필요하다고 사료된다.

요 약

목적: 우리나라의 백일해에 대한 연령별 방어면역 상태를 평가하고자 면역혈청학적 연구를 시행하였다.

방법: 국내 4개 대학병원에 방문한 건강한 소아, 청소년 및 성인을 대상으로 하였다. 대상을 연령에 따라 7개 연령군으로 구분하였고 ELISA 방법을 이용하여 백일해의 항체가를 측정하였다. 연령군별 기하 평균항체가와 각 연령군별 양성 항체가를 보이는 피험자의 비율을 조사하였다. 제조사의 지침대로, 항체가가 24.0 EU/mL 이상인 경우를 양성으로 판정하였다.

결과: 전체 1,605명의 피험자가 연구에 참여하였고, 기하 평균항체가는 56.16 ± 50.54 EU/mL였다. 연령군별로는 11세 미만 소아 연령군(64.78 ± 53.24 EU/mL)이 가장 높은 기하 평균항체가를 보였다($P < 0.001$). 양성 항체

가를 보인 피험자의 비율은 전체 대상의 68.2%였고, 11세 미만 소아 연령군(76.5%)이 가장 높은 비율을 보였다($P < 0.001$).

결론: 소아 연령군과 비교하여, 청소년과 성인 연령군에서 백일해에 대한 낮은 기하 평균항체가를 나타냈으며 양성 항체가를 갖는 피험자의 비율이 낮다는 것을 확인하였다.

References

- 1) Cherry JD, Heininger U. Pertussis and other Bordetella infections. In : Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, editors. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 6th ed. Philadelphia : Saunders Co, 2009:1683-706.
- 2) The Korean Pediatric Society. Diphtheria, pertussis, tetanus vaccines. In: Lee HJ, ed. Immunization guideline. 6th ed. Seoul: The Korean Pediatric Society; 2008. p. 75-90.
- 3) Sato Y, Sato H. Anti-pertussis toxin IgG and anti-filamentous hemagglutinin IgG production in children immunized with pertussis acellular vaccine and comparison of these titers with the sera of pertussis convalescent children. Dev Biol Stand 1985;61:367-72.
- 4) Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, et al.: A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. N Engl J Med 1996;334:341-8.
- 5) Liese JG, Meschievitz CK, Harzer E, Froeschle J, Hosbach P, Hoppe JE, et al.: Efficacy of a two-component acellular pertussis vaccine in infants. Pediatr Infect Dis J 1997;16: 1038-44.
- 6) Hewlett EL, Edwards KM. Clinical practice. Pertussis—not just for kids. N Engl J Med 2005;352:1215-22.
- 7) Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. Pediatr Infect Dis J 2005;24: S25-34.
- 8) Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2006;

- 55(RR-3):1-34.
- 9) Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S10-8.
- 10) Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:612-4.
- 11) Domínguez A, Vidal J, Plans P, Salleras L. The seroepidemiology of *B. pertussis* infection in Catalonia, Spain. *Epidemiol Infect* 2001;126:205-10.
- 12) Kim HH, Shin KH, Kim SN, Lee MS, Yoo SH, Kim JY, et al. Investigation on the immunity to pertussis in the Korea. *J Korean Soc Microbiol* 1999;34:583-9.
- 13) Kang JH, Hur JK, Kim JH, Lee KI, Park SE, Ma SH. Age related seroepidemiological study to tetanus and pertussis in Korean population, Korea Food and Drug Administration. 2001.
- 14) Kang JH, Hur JK, Kim JH, Lee KI, Park SE, Ma SH. Age related seroepidemiological study to pertussis via standardization of pertussis immunoassay among Koreans, Korea Food and Drug Administration. 2002.
- 15) Jung SO, Moon YM, Sung HY, Kang YH, Yu JY. Serotype variations of agglutinin and fimbriae in the Korean isolates of *Bordetella Pertussis*. *Kor J Microbiol* 2008;44:221-7.
- 16) Reizenstein E, Hallander HO, Blackwelder WC, Kühn I, Ljungman M, Möllby R. Comparison of five calculation modes for antibody ELISA procedures using pertussis serology as a model. *J Immunol Methods* 1995;183:279-90.
- 17) Plotkin SA. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:63-75.
- 18) Senzilet LD, Halperin SA, Spika JS, Alagaratnam M, Morris A, Smith B. Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. *Clin Infect Dis* 2001;32:1691-7.