

건강한 한국 소아에서 HM175주 A형 간염 불활화 백신의 면역원성 및 이상반응에 관한 연구

김창휘 · 편복양 · 홍영진* · 강진한†

순천향대학교 의과대학 소아과학교실, 인하대학교 의과대학 소아과학교실*,
가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실†

= Abstract =

Immunogenicity and Reactogenicity of Inactivated HM175 Strain Hepatitis A Vaccine in Healthy Korean Children

Chang Hwi Kim, M.D., Bok Yang Pyun, M.D.
Young Jin Hong, M.D.* and Jin Han Kang, M.D.†

*Department of Pediatrics, Soonchunhyang University,
Inha University*, The Catholic University of Korea †, Seoul, Korea*

Purpose : Active immunization against hepatitis A with an inactivated vaccine reveals excellent immunogenicity, tolerability and protective efficacy. Inactivated hepatitis A vaccines have been selectively used since 1996 in Korea to prevent hepatitis A. This study was performed to assess the immunogenicity and reactogenicity after two doses of HM175 strain hepatitis A vaccine in healthy Korean children.

Methods : 128 healthy children(M/F; 65/63) aged 1 to 15 years, who were seronegative for hepatitis A, participated in this study. A alum-adsorbed vaccine containing 720 ELU of antigen from HM175 hepatitis A strain per 0.5 mL dose was injected intramuscularly on the deltoid area. The second dose was given 6 months later. Anti-HAV antibodies were measured by ELISA before and 1 month after each vaccination to assess the immunogenicity. Any local and general adverse events were reported by patients parents with the prepared questionnaire after each vaccination.

Results : 120 volunteers(M/F; 60/60) completed the whole series of the study. Seroconversion occurred in all cases after primary and booster vaccination. The mean anti-HAV antibody titer after primary vaccination was 389.2mIU/mL, and 3,609mIU/mL after booster vaccination. And levels of anti-HAV antibodies after booster immunization were significantly higher in female children. The most common local adverse event was soreness on the injection site, but it was mild and resolved within 3 days. Fever was not reported after booster vaccination.

Conclusion : Based on these data, we conclude that the inactivated HM175 strain

* 본 연구는 스미스클라인 비참사의 임상연구비 지원으로 실행되었음.

책임저자 : 강진한, 가톨릭의대 성모자애병원 소아과 Tel : 032)510-5672 Fax : 032)503-9724

hepatitis A vaccine is highly immunogenic and tolerable in healthy Korean children.

Key Words : Inactivated hepatitis A vaccine, Immunogenicity, Reactogenicity

서 론

오염된 식수, 음식물 및 분변 등에 의한 경구감염으로 주로 전파되는 A형 간염은 환경 및 위생상태의 개선으로 인하여 과거에 비해 발생이 현저히 감소되었으나 A형 간염 바이러스의 환경적 변화에 잘 적응되는 특성과 사람이 제일 주된 자연숙주인 특성으로 인하여 현재에도 전 세계적으로 연간 140만명 정도가 발생되고 있는 중요한 전염성 감염 질환이다^{1, 2)}. 국내에서는 1980년대 중반 이후부터 A형 간염 발생이 현저히 감소되었고, 최근 1990년대 중반 이후에 실시한 여러 국내 A형 간염 역학 연구³⁻⁵⁾에서 국내 도시지역의 15세 이하 소아에서 A형 간염 항체 양성률이 약 5% 이하로 밝혀져 낮은 유병률의 역학적 상태와 저 등도 발생 유행지역의 양상을 보여주고 있다.

A형 간염 항체 보유율이 낮아진 국내의 역학적 상태에서 A형 간염의 특성상 불현 감염 양상을 보이는 5세 이하의 연령에서 A형 간염이 노출되어 확산될 경우 이들 환자가 보이지 않는 A형 간염의 감염원으로서 작용하여 A형 간염에 방어항체가 없는 6세 이상의 연령에서 현증 A형 간염 환자 발생이 증가할 것으로 예측되었는데 1996년 이후부터 현재까지 국내에서 10세에서 20세 사이의 연령에서 A형 간염 환자의 발생이 현저히 상승되는 양상을 보임으로써^{6, 7)} 이러한 우려가 실제 현실적인 문제로 대두되었다. 최근 이러한 A형 간염의 역학적 변화에 대처하기 위하여 A형 간염 발생의 장기 예방적 조절 측면에서 도움이 될 수 있는 A형 간염 백신 접종을 방어항체가 없는 소아 및 젊은 성인과 A형 간염 발생과 연관된 고 위험군 및 A형 간염 발생이 높은 지역에 장기간 여행하는 사람을 대상으로 1997년부터 선별접종으로서 활용하고 있다. 특히 국내에서 A형 간염에 대한 방어항체가 매우 낮아진 1세에서 15세 사이 소아들이 A형 감염원에 노출될 경우 A형 간염 방어항체가 없는 상황이면

로 A형 간염이 발생할 수 밖에 없을 것이고, 또한 불현 감염된 소아들의 발생에 따라 이들이 감염원으로서 작용하여 적합한 조치와 대비가 없는 상태에서는 A형 간염 발생이 확산될 위험이 있다. A형 간염 백신의 접종을 기본적으로 확대하는 것에는 백신 접종의 경제적 문제와 질병 발생에 따른 문제들에 대한 득실에 관한 여러 사항을 신중히 고려하여야 할 것이나 A형 간염 백신 접종은 점차 활성화되고 있는 추세이다.

이러한 상황에서 저자들은 1세에서 15세 사이의 건강한 소아를 대상으로 1997년부터 국내에서 사용되고 있는 HM175주 A형 간염 백신에 대하여 면역원성 및 이상반응에 관한 기본적 임상연구를 실시하게 되었다.

대상 및 방법

1. 연구 백신(HM175주 A형 간염 불활화 백신)

A형 간염 환자로부터 분리된 HM175주 A형 간염 바이러스를 인 이배체세포(MRC5 human diploid cells)에서 배양한 다음 바이러스를 순수 분리하여 formaldehyde로 완전하게 불활성화 시키고 aluminum염으로 흡착한 720 ELISA unit(EL.U) 농도를 지닌 백신(Havrix[®]; SmithKline Beecham사 제조)을 본 연구에 사용하였다.

2. 접종 대상 및 백신 접종

본 연구는 1999년 2월부터 1999년 3월까지 가톨릭대학교 성모자애병원, 인하대학병원 및 순천향대학병원 소아과를 방문한 1세에서 15세 사이의 소아 중 기저질환이 없으며 과거력상 A형 간염의 기왕력이나 A형 간염백신의 접종력이 없고 진찰상 건강한 소아들중 본 연구의 목적과 연구 백신의 성상에 관한 내용을 충분히 이해하여 부모나 보호자가 서면동의한 소아만을 대상으로 하였다. 그리고 이들 대상 소아들은 접종 전에 최근 급성질환의 병

력, 최근 15일 이내에 사백신 접종력과 1개월 이내에 생백신 접종력, 1개월 이내에 수혈 또는 면역글로블린 투여 경력, 1년 이내에 경련의 유무, 과거에 어떤 약제나 백신 접종과 연관된 부작용 및 그 외 알레르기에 관한 기왕력이 있는 경우를 대상에서 제외되는 기준으로 정하여 철저한 문진을 시행하였다. 접종 전에 기본 말초혈액검사(routine CBC), 간기능검사(total bilirubin, ALT, AST, γ -GTP), A형 간염항체 검사를 시행하여 이상 소견을 보였거나 A형 간염 항체 양성반응을 보인 경우에도 역시 대상에서 제외하였다.

본 연구에 사용된 HM175주 A형 간염 불활화 백신(Lot No.: VHA588B9, VHA604A9)은 720EL.U (0.5mL)의 농도를 지닌 백신으로서 사용 전에 2~8℃에서 보관하였다. 백신 접종은 주사부위를 알코올로 소독하고 주사침 신단이 혈관에 들어가지 않음을 확인하여 상완 삼각근에 근육 주사하였다. 일차 백신 접종 6개월 후에 이차 접종을 실시하였다. 백신 접종 당일과 그 다음날까지 부모나 보호자에게 접종아가 안정을 취할 것과 접종부위를 청결하게 유지할 것을 당부하였다.

3. 면역원성 측정

접종 대상아로부터 HM175주 A형 간염 백신 접종에 따른 면역원성 검사를 위하여 일차 접종 1개월 후 및 6개월 후에 시행된 2차 접종 1개월 후에 혈액 5mL를 채취하여 혈청분리 후 -20℃에서 검사 전까지 보관하였다. 이들 검체를 ELISA법(Anti-HAV Enzymun-Test Kit; Boehringer mannheim, Germany)으로 A형 간염항체를 측정하여 HM175주 A형 간염 백신의 면역원성을 평가하였다. 즉, 검사 혈청 100 μ L를 취하여 일차적으로 상온에서 60분간 A형 간염항원과 면역반응을 시킨 후 biotinylated anti-HAV monoclonal antibody가 포함된 conjugate buffer와 이차적으로 상온에서 60분간 반응하게 하고 5회 세척한 다음 일정 시간동안 발색을 유발하게 한 후 422nm로 spectrophotometer에서 optical density(OD)를 측정하여 kit내 표준항체 검체로부터 동일 방법으로 얻어진 참조곡선(reference curve)에 대입하여 A형 간염 항체가를 측정하였다. 측정 결

과 33mIU/mL 이상의 항체 농도를 양성으로 판정하였다.

4. 이상반응 평가

일차 및 이차 백신 접종 때마다 백신 접종 30분 내에 즉각적 이상반응을 연구자가 직접 일차적으로 확인하고, 이후 접종 3일 이내에 별지에 수록된 주사부위의 동통, 발적, 부종, 소양감, 발열감 등의 국소반응과 발열, 두통, 발진, 권태감, 식욕부진, 오심, 구토, 경련 등의 전신반응을 부모나 보호자가 관찰하여 방문 시에 제출토록 하였다. 그리고 이후부터는 연구자가 전화로 다른 이상반응을 수시로 확인하고 만약 심한 이상반응을 호소하거나 부작용에 의한 것인지의 확인을 요구할 경우 직접 방문토록 하였다. 모든 이상반응은 별도의 임상 기록지에 기록하고 백신과의 연관성을 평가하였으며 또한 연구 기간 내에 연구 대상아에게 투여된 약제가 있는 경우를 개별적으로 파악하여 어떤 영향을 주었는지 확인하였다.

5. 통계

일차 접종 및 이차 접종 1개월 후에 채취된 검체로부터 측정된 A형 간염항체의 양전율 및 평균 농도(기하평균가 포함)를 확인하고, 전체 대상아의 일차 접종 후 항체가와 이차 접종 후 항체가, 남녀 간의 일차 접종 후 항체가와 이차 접종 후 항체가의 통계적 비교 검정은 Wilcoxon's rank sum test로 시행하였다. 그리고 연령과 항체가 간의 관련성을 검정하기 위하여 Spearman 상관계수를 구하였다.

결 과

선정 기준에 준하고 제외기준에 해당되지 않은 1세에서 15세 사이의 건강한 소아 128명(남아 65명, 여아 63명; 평균 연령, 6.0세)이 최초로 참여하여 일차 기초 접종 후 면역원성 및 이상반응에 대한 연구를 실시하였다. 그리고 이차 추가 접종 후(기초접종 6개월 후) 연구종료까지 8명이 이사, 추가 방문되지 않은 등의 이유로 중도 탈락되어 120명(남아 60명, 여아 60명; 평균 연령, 6.0세)이 모든

연구과정을 종료하였다.

1. 면역원성 결과

일차 접종 1개월 후 검사 혈청에서 측정된 A형 간염항체는 연구 대상아 전체에서 양성으로 전환되었으며 평균 농도는 389.2±392.7mIU/mL, 기하평균가(geometric mean titer, GMT)는 266.4이었다. 또한 이차 접종 1개월 후 검사 혈청에서 측정된 A형 간염항체 역시 연구 대상아 전체에서 양성을 보였으며 평균 농도가 3,609±3,270mIU/mL, GMT가 2,502로 일차 접종 때보다 상승됨을 알 수 있었다 (Table 1).

한편 일차 접종 1개월후 면역검사에서 측정된 남아의 평균 A형 간염항체 농도는 417.8±432.0 mIU/mL, GMT는 359.8이었고, 여아의 경우에는 A형 간염항체 평균 농도가 359.8±348.7mIU/mL, GMT가 348.7로서 남녀간의 농도차이는 없었다. 그

리나 이차 접종 1개월후 면역검사에서 남아의 A형 간염항체 평균 농도는 2,762±2,429mIU/mL, GMT는 1,896이었고 여아의 평균 A형 간염항체가는 4,455±3,770mIU/mL, GMT는 3,302로서 남아의 평균 농도보다 유의하게(P=0.0017) 높음을 알 수 있었다(Table 2).

한편 본 연구에 참여 대상아의 연령분포는 1세에서부터 15세까지 고르게 분포되어 있었으며 1세에서 2세 사이의 접종대상아(12명)와 2세에서 15세

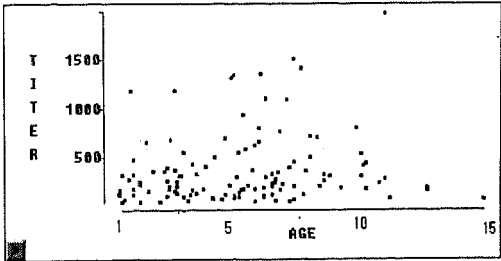


Fig. 1A. Profiles of immune responses in study subjects after 1st post vaccination of inactivated HM175 hepatitis A vaccine.

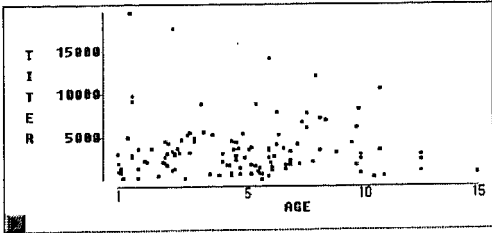


Fig. 1B. Profiles of immune responses in study subjects after 2nd post vaccination of inactivated HM 175 hepatitis A vaccine.

Table 1. Immune Responses of Study Subjects after Inactivated HM175 Hepatitis A Vaccination

Responses	after 1st Vaccination	after 2nd Vaccination
Number of Seropositive Subjects(%)	128/128 (100)	120/120 (100)
Antibody Titers(mIU/mL)		
Mean±SD	389.2±392.7	3,609±3,270
GMT	266.4	2,502

GMT: Geometric Mean Titer, SD: Standard Deviation

Table 2. Comparison of Immune Responses Between Male and Female Children of Study Subjects after Inactivated HM175 Hepatitis A Vaccination

Responses	after 1st Vaccination	after 2nd Vaccination*
Number of Male/Female Seropositive Subjects	65/63	65/63
Antibody Titers(mIU/mL)		
Mean±SD; M/F	417.8±432.0/359.8±348.7	2,762±2,429/4,455±3,770
GMT; M/F	359.8/348.7	1,896/3,302

GMT; Geometric Mean Titer, SD; Standard Deviation, M; male, F; female, * (P=0.0017) Wilcoxon's rank sum test

Table 3. Incidence of Local Reactions within 3 Days After Inactivated HM175 Hepatitis A Vaccination

Local Reactions	1st Post-vaccination (Total Subjects 128); No.(%) of Subjects	2nd Post-vaccination (Total Subjects 120); No.(%) of Subjects
Soreness	36(24.3)	27(21.1)
Erythema	10(6.8)	9(7.0)
Swelling	8(5.4)	9(7.0)
Pruritus	7(4.7)	8(6.3)
Burning sense	4(2.7)	6(4.7)

Table 4. Incidence of Systemic Reactions within 3 Days After Inactivated HM-175 Hepatitis A Vaccination

Systemic Reactions	1st Post-vaccination (Total Subjects 128); No.(%) of Subjects	2nd Post-vaccination (Total Subjects 120); No.(%) of Subjects
Fever	3(2.0)	0(0.0)
Headache	5(3.4)	5(3.9)
Malaise	12(8.1)	5(3.9)
Poor appetite	7(4.7)	5(3.9)
Nausea	3(2.0)	2(1.6)
Vomiting	0(0.0)	1(0.8)
Rash	0(0.0)	1(0.8)

사이의 접종대상아 간에 항체가에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 연령과 항체가 간에 어떠한 관련성이 있는지를 검정하기 위해 Spearman 상관계수를 구하고 이를 유의 수준 5%하에서 검정한 결과 연령과 항체가 간에는 통계적으로 유의한 관련성을 보이지 않았다(Fig. 1).

2. 이상반응 결과

일차 및 이차 백신 접종시 접종 후 30분 내에 즉각반응은 전 대상아에서 보이지 않았고, 접종 3일 이내에 관찰된 국소반응에서는 일차 및 이차 접종에서 모두 주사부위의 동통, 발적, 부종, 소양감, 발열감의 순으로 나타났다(Table 3). 전신반응을 관

찰한 결과 일차 접종 후에는 권태감, 식욕부진, 두통, 발열, 오심의 순으로 이상반응이 나타났으며, 이차 접종 후에는 발열이 관찰된 예는 없었고 권태감, 두통, 식욕부진이 모두 5명에서, 오심이 2명에서, 구토, 발진이 각각 1명에서 관찰되었다(Table 4). 이러한 국소적, 전신적 이상반응들은 모두 3일 이내에 특별한 조치없이 소실되었다.

고 찰

Hepadnavirus genus에 속하는 A형 간염 바이러스는 분자학적으로 4개의 종류로 분류되나 혈청학적으로는 단일형으로서 사람이 주된 자연숙주이므로 환경 및 위생개선과 적절한 예방조치를 통하여 발생조절이 가능하나, 이 바이러스는 고온 및 저온, 그리고 산에 강한 물리적 특성으로 인하여 자연 내에서 이 바이러스를 근본적으로 제거할 수 없어 완전히 발생을 저지하는 것은 불가능하다¹⁾.

A형 간염 발생은 환경 및 위생의 개선으로 인하여 과거에 비하여 현저히 감소하였으나 현재에도 전 세계적으로 연간 140만명 정도 발생하는 것으로 보고²⁾되고 있으며 더욱이 무증상 불현 감염과 혈청학적 진단이 용이하지 않은 지역의 존재 및 진단되어도 보고하지 않는 등의 이유로 실제 발생률은 더욱 높을 것으로 추정하고 있다⁸⁾. 국내에서의 A형 간염의 발생은 1980년대 중반 이후부터 현저히 감소되어져 1세에서 15세 사이의 소아에서 항체 보유율이 저등도 발생지역에 준하는 정도로 감소된 상태이다. 그러나 1996년도부터 현재까지 10세 이후 연령의 소아와 젊은 성인에서 현증 A형 간염의 발생이 과거에 비해 증가하였고 이러한 양상이 지속되는 경향을 보이고 있다.

A형 간염은 선택적 특수 치료제가 없으므로 A형 간염의 근본적인 발생 조절은 환경과 위생의 개선과 함께 수동 또는 능동면역 등을 통한 예방이 가장 중요하다. 이중 환경과 위생개선에는 많은 경제적 지원과 함께 시일이 요구되어 단 시간 내에 이루어질 수 없는 어려움이 있어 수동 또는 능동면역을 통한 A형 간염의 예방이 현실적인 방안으로 인식되고 있다.

수동면역에 의한 A형 간염의 예방은 A형 간염의 감염원에 노출된 지 2주 내에 또는 A형 간염 다발생 지역에 장기간 여행을 해야 하는 경우에 면역글로블린을 상황에 따라 0.02~0.06mL/kg의 용량으로 근육 주사하는 방법이 과거에서부터 사용되고 있다. 그러나 이 방법은 방어면역이 1개월 후부터 소실되기 시작하여 장기적인 예방법이 될 수 없고 또한 A형 간염 발생이 점차 감소함에 따라 방어항체 보유율이 낮아지고 있어 방어항체 농도에 문제가 제기될 수도 있는 제한점으로 인하여 근본적인 A형 간염 예방법으로는 부적합한 문제점이 제기되고 있다. 이러한 상황에서 1978년 동물을 대상으로 formalin으로 불활화시킨 A형 간염 바이러스가 A형 간염 백신으로서의 효율성이 입증되어 장기적인 예방효과를 기대할 수 있는 능동면역에 의한 A형 간염의 백신개발이 시작되었고⁹⁾, 선택적으로 A형 간염 바이러스를 분리하여 빠른 시간 내에 많은 양의 백신 바이러스를 생산하는 방법이 개선되어져 1980년대 말부터 실제 사용이 가능한 백신이 개발되기 시작하였다. 이러한 A형 간염 백신은 HM175주, CR326F주, GBM주 불활화 백신과 H2주 약독화 생백신이 개발되어져 1991년 이후부터 실제 사용되고 있다¹⁰⁾. 국내에서는 1997년부터 HM175주 불활화 백신이, 1998년부터 CR326F주 불활화 백신이 도입되어져 1회 기초 접종 후 6개월에서 12개월 사이에 추가 접종하는 방법으로 사용되고 있다. 본 연구에서도 이와 동일한 방법으로 대상아에게 접종하였다.

A형 간염은 소아에서 임상적으로 불현 감염을 보이거나 경미한 경과를 보이고 만성형이 발생되지 않는 임상적 특성이 있으나 성인에서는 중증의 급성간염 소견을 보이고, 생명을 위협하는 전격성 간염으로 전환되는 경우도 있으며 장기간에 걸쳐 재발되는 양상도 보일 수 있고 자가면역성 만성 간염이나 B형 만성 간염 같은 기존의 만성 간염을 악화시키는 임상적 특성이 있어¹¹⁾ A형 간염 다발생 지역에 장기간 여행을 해야하는 여행자, 군대와 같은 집단 수용소 내의 거주자, 탁아소 및 유아원의 종사자¹²⁾, 식품을 다루는 곳의 종사자, 오물을 다루는 곳의 종사자, 동성연애자 및 약물중독자, 장기간

에 걸쳐 수혈 및 혈액제제를 투여 받는 환자 등과 같은 고 위험군에서 A형 간염백신의 접종이 권장되고 있다. 그리고 방어면역이 없는 소아나 성인에서도 질병 예방을 위한 목적으로 접종될 수 있는데 특히, 방어면역이 없는 소아의 접종은 A형 감염원의 근본적 조절이란 측면에서 도움이 될 수 있다.

1988년에 HM175주 A형 간염 불활화 백신이 개발되어져 1991년에 임상시험이 시작되면서 1992년까지 18개국에서 HM175주 A형 간염 백신에 관한 67개의 임상 및 기초연구가 실시되었다¹³⁾. 이들 연구에서 ELISA 또는 radioimmunoassay(RIA)의 방법을 통한 A형 간염 바이러스에 대한 항체를 측정하여 다음과 같은 HM175주 A형 간염 백신의 면역원성과 연관된 사항들이 밝혀졌다. 즉, HM175주 A형 간염 백신의 면역원성은 HM175주 A형 간염 백신의 항원 용량에 비례하여 면역원성이 증가하며 360 EL.U 이상의 항원 용량에서 효과적인 방어항체를 기대할 수 있는 것이 확인되었다. 그리고 360EL.U 이상의 항원이 포함된 HM175주 A형 간염 백신을 기초접종(1회 또는 2회) 하였을 경우 95~97% 정도에서 20mIU/mL 이상의 방어항체가 생성되는 항체 양전율을 보였고 추가 접종후(1회; 기초 접종 2개월 또는 6개월 후)에는 100%에서 항체 양전율을 보였으며 평균적으로 1회 접종후 항체가는 약 300 mIU/mL, 2회 접종후 항체가는 약 500mIU/mL, 추가 접종후 항체가는 약 4,000mIU/mL 정도로 추가 접종후 항체가 매우 높게 상승되는 것이 확인되었다. 이후에 실시되었던 HM175주 A형 간염 백신의 면역원성 연구들^{14, 15)}에서도 동일한 결과를 보였다. 그리고 HM175주 A형 간염 백신의 야외임상 대조 연구에서 97%의 높은 방어율이 보고되었다¹⁶⁾.

저자들의 경우 720EL.U 농도의 백신을 1회 기초 접종하고 6개월 후에 추가 접종한 결과 일차 접종 1개월후 검사 혈청에서 A형 간염항체가 연구 대상아 전체에서 양전되었으며 평균 농도는 389.2mIU/mL, 기하평균치(GMT)는 266.4이었고, 추가 접종 1개월 후 검사 혈청에서 측정된 A형 간염항체 역시 전체에서 양성을 보였으며 평균 농도가 3,609mIU/mL, 기하평균치가 2,502로 유의하게 상승되어(Table 1) 현재까지의 여러 연구와 대체적으로 같은 결과

를 보였다.

이렇게 HM175주 A형 간염 백신 접종으로 획득되어진 A형 간염 항체의 GMT가 연차적으로 25% 정도씩 감소되어 산술적으로 추가 접종 후부터 약 10년 이상 방어항체가 유지될 것으로 추정되며¹⁴⁾, 그 이후에도 A형 간염 바이러스에 대한 기억반응이 유지되어 그 이상의 기간까지 장기간 방어력이 유지될 것으로 추정하고 있다¹⁵⁾. 이 외에 면역원성에 관련된 연구 결과에서 추가 접종 후 성인 여성에서 남성보다 면역원성 반응이 높게 나타나 이러한 양상이 약 2년 이상 지속된다는 보고가 있다^{17, 18)}. 저자들의 경우 연구 대상이 모두 15세 이하의 소아이었으나 추가 접종 후 면역검사에서 남아의 A형 간염항체 평균 농도는 2,762mIU/mL, 기하평균치는 1,896이었고 여아의 평균 A형 간염항체기는 4,455mIU/mL, 기하평균치는 3,302로서 남아의 평균 농도보다 유의하게($P=0.0017$) 높아(Table 2) 이들의 연구 결과와 유사한 결과를 보였다.

HM175주 A형 간염 백신의 면역원형은 A형 간염을 단기적으로 예방하기 위하여 면역글로불린을 다른 주사로 다른 부위에 동시에 투여하는 경우나 B형 간염을 예방하기 위하여 B형 간염 백신을 주사부위를 다르게 하여 동시에 투여할 경우 영향을 받지 않으며 또한 HM175주 A형 간염백신의 면역글로불린의 단기 예방효과나 B형 간염 백신의 면역원성에도 영향을 주지 않는다는 보고^{19, 20)}가 있다.

HM175주 A형 간염 백신은 A형 간염 바이러스를 formaldehyde로 완전 불활화시키고 순수 분리하였으므로 일반적으로 백신에 의한 외인적 안전성에 문제가 없어 백신의 항원량의 증가에 따른 이상반응의 증가는 없는 것으로 알려져 있다²¹⁾. 그리고 B형 유전자 재조합 백신의 이상반응과 유사한 것으로 알려져 있다²²⁾. 현재까지 시행된 HM175주 A형 간염 백신의 이상반응에 관한 연구 결과 접종후 단기간 내에 국소적 이상반응이 주사부 동통, 발적, 부종의 순으로 발현되고, 전신적 이상반응이 권태 및 피로감, 두통, 식욕부진, 발열, 오심, 구토의 순으로 나타나는 것으로 밝혀졌다. 저자들의 경우에도 주사부위 동통이 기초접종 시에는 23%, 추가

접종시에는 21% 정도에서 나타났으나 그 정도는 경미하였다(Table 3). 이 외의 국소 또는 전신 이상반응들은 대체적으로 경미한 정도로서 발생 1일에서 3일 사이에 특별한 조치 없이 소실되며^{13, 18)}, 기초 접종 때보다 추가 접종 때에 이러한 이상반응은 점차 감소하는 경향이 있다 한다. 저자들의 경우 전신 이상반응에 있어서 일차 접종시에 발열을 보였던 경우 이차 접종에서 모두 발열이 없었고 다른 전신 이상반응이 추가접종 때에 덜 발생되었으며(Table 4), 모든 이상반응은 역시 특별한 문제없이 접종 3일 이내에 소실되었다.

요 약

목 적 : 환경적 변화에 잘 적응되는 특성을 지닌 A형 간염 바이러스는 환경과 위생이 개선된 현재에도 전 세계적으로 연간 140만명 정도가 발생되고 있는 중요한 전염성 감염 질환으로서 국내에서도 A형 간염 항체 보유율이 역학적 변화 상태에서 1996년 이후부터 10세에서 20세 사이의 연령에서 발생이 현저히 상승되는 양상을 보이고 있다.

국내에서 1996년부터 A형 간염 발생의 장기적 조절을 위하여 A형 간염 백신이 선별접종으로서 활용되고 있는 상황에서 저자들은 1세에서 15세 사이의 건강한 소아를 대상으로 A형 간염 백신에 대하여 면역원성 및 이상반응에 관한 기본적 임상연구를 실시하게 되었다.

대상 및 방법 : 본 연구는 1999년 2월부터 1999년 3월까지 가톨릭대학 성모자애병원, 인하대학병원, 순천향대학병원 소아과를 방문한 1세에서 15세 사이의 기저질환이 없으며 과거력상 A형 간염의 기왕력이나 A형 간염백신의 접종력이 없고 진찰상 건강한 소아들을 대상으로 국내에서 1997년부터 사용되고 있는 HM175주 A형 간염 백신(Havrix)을 1회 기초 접종하고 6개월 후에 추가 접종하여 접종 때마다 단기간 내의 국소 및 전신적 이상반응을 확인하고 각 접종 1개월 후에 채혈 분리된 혈청에서 A형 간염 항체를 ELISA법으로 측정하여 면역원성을 평가하였다.

결 과 : 128명(남아 65명, 여아 63명; 평균 연령,

6.0세)이 1차 접종시부터 면역원성 및 이상반응에 대한 연구 대상으로 참여되었고 120명(남아 60명, 여아 60명; 평균 연령 6.0세)이 최종 연구기간까지 참여하였다. 면역원성 연구 결과 일차 접종 1개월 후 A형 간염 항체가 전체에서 양성으로 전환되었으며 평균 농도는 $389.2 \pm 392.7 \text{ mIU/mL}$, 기하평균치(GMT)는 266.4이었다. 추가 접종 1개월 후 면역혈청검사에서 역시 대상아 전체에서 양성을 보였으며 평균 농도가 $3,709 \pm 3,270 \text{ mIU/mL}$, 기하평균치가 2,502로 일차 접종 때보다 상승되었다. 한편 이차 접종 1개월 후 면역검사에서 여아의 평균 A형 간염항체가는 남아의 평균 농도보다 유의하게($P=0.0017$) 높았다. 이상반응 평가에서는 주사부위의 동통, 발적, 부종, 소양감, 발열감의 순으로 국소적 이상반응이 나타났고 권태감, 식욕부진, 두통, 발열, 오심의 순으로 이상반응이 일차 접종 후에 발현되었고 이차 접종 후에 발열은 전례에서 관찰되지 않았으며 권태감, 두통, 식욕부진, 오심, 구토, 발진이 관찰되었다. 이러한 이상반응들은 모두 3일 이내에 특별한 조치없이 소실되었다.

결 론 : 건강한 소아를 대상으로 국내에서 사용되고 있는 HM175주 A형 간염 백신에 대한 면역원성 및 이상반응에 관한 연구를 실시한 결과 1회 기초 접종 후 전례에서 방어항체가로 양전되고, 추가 접종 후 방어 항체가가 매우 유의하게 상승되는 면역원성을 확인하였고, 국소 및 전신 이상반응은 모두 경미한 정도로 별다른 조치 없이 3일 내에 소실되어 안전한 백신임을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Ballegay M, Gust ID and Feinstone SM. Hepatitis A virus, in principles and practice of infectious diseases; eds, GL Madall, JE Bennett and R Dolin, New York, Churchill Livingstone. 1995:1636-56.
- 2) Hadler, SC. Global impact of hepatitis A virus infection; changing patterns, in viral hepatitis and liver disease. eds. FB Hollinger, SM Lemon, and H Margolis. Baltimore, Williams & Wilkins, 1991:14-9.
- 3) 이경일, 송기현, 강진한. 1996년 대전지역에서의 A형 간염에 대한 혈청학적 연구. 소아과 1998;41:53-61.
- 4) 노혜옥, 손영모, 박민수, 최보울, 방금녀, 기모란, 김지희. 경기도 지역의 건강한 소아와 청소년에서 A형 간염 바이러스의 항체 보유율에 대한 역학 조사. 소아감염 1997;4:232-8.
- 5) 권영세, 홍영진, 최연호, 김순기, 손병관, 강문수, 배수환, 홍광선. 경인 지역 소아의 A형 간염 항체 보유율. 소아감염 1998;5:239-44.
- 6) 최진옥, 이경일, 이동준, 한지환, 황성수, 이경수. 1996년 대전시 서북부에서 발생한 A형 급성 간염. 소아감염 1997;4:90-6.
- 7) 김 현, 김종현, 김동언, 허재균, 이원배, 서병규, 강진한. 최근 10년간(1988-1998) 경기지역 소아에서 A형 간염의 역학적 변화 및 임상에 관한 연구. 소아감염 1998;5:230-238.
- 8) Melnick JL., History and epidemiology of hepatitis A virus. J Infect Dis 1995;17 Suppl 1: S52-8.
- 9) Felhmig B., Heinrich U. and Pfisterer M. Prospects for a hepatitis A virus vaccine. Prog Med Virol 1990;37:56-71.
- 10) Feinstone SM. and Gust ID. Hepatitis A vaccine, in Vaccines; eds, Plotkin SA. and Orenstein WA., WB Saunders Company, 1999:650-71.
- 11) Anthea JT, Sara JP, Susan B, Keith RP, Helen T, Safary A, Jangu EB. Clinical trial with inactivated hepatitis A vaccine and recommendations for its use. BMJ 1992;304:1272-5.
- 12) Halder SC, Erben JJ, Francis DP, et al. Risk factors for hepatitis A in day-care centers. J Infect Dis 1982;145:255-61.
- 13) Andre FE, Hondt ED, Delem A Safary A. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine: rationale and summary of findings. Vaccine 1992;10:160-8.
- 14) Ambrosh F, Wiedermann G, Andre FE, et al. Comparison of HAV antibodies induced by vaccination, passive immunization and natural infection. In: Viral Hepatitis and Liver Disease, Williams & Wilkins, Baltimore. 1991:98-100.

- 15) Van Damme A, Tholene S, Cramm M, De Goote K, Safary A, Meheus A. Inactivated hepatitis vaccine: reactogenicity, immunogenicity and long-term antibody persistence. *J Med Virol* 1994;44:446-51.
- 16) Innis B, Snitbhan R, Kunasol P, et al. A field efficacy trial of inactivated hepatitis A vaccine among children in Thailand. *Vaccine* 1992;10 Suppl 1:159.
- 17) Sandman L, Davidson M, Krugman S. Inactivated hepatitis A vaccine: a safety and immunogenicity study in health professionals. *J Infect Dis* 1995;171 Suppl 1:S50.
- 18) Maiwald H, Jilg W, Bock HL, Loscher T, Sonnenburg Fv. Long-term persistence of anti-HAV antibodies following active immunization with hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1997;15:346-8.
- 19) Leentvaar-Kuijpers, PA, Coutinho RA, Brulein V, Safary A. Simultaneous passive and active immunization against hepatitis A. *Vaccine* 1992; 10 Suppl 1:S138-S41
- 20) Ambrosch F, Andre F, Delem A, D'Hondt E, Jonas S, Kunz C, Safary A, Wiedermann G. Simultaneous vaccination against hepatitis A and B: results of a controlled study. *Vaccine* 1992;10Suppl 1:S142-S5.
- 21) Goubau P, Van Gerven V, Safary A, et al. Effects of virus strain and antigen dose on reactogenicity and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1992;10 Suppl 1:S114-S8.
- 22) Andre FE. Overview of a five-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1990;8:74-8.