



COVID-19 예방접종과 집단면역

기현균

건국대학교 의과대학 건국대학교병원 감염내과

COVID-19 Vaccination and Herd Immunity

Hyun Kyun Ki

Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Konkuk University Hospital, Seoul, Korea

Abstract

Vaccination has been used for the prevention and eradication of communicable diseases such as smallpox, polio, and measles. Herd immunity and immunity threshold have already been conceptualized for the prevention of outbreaks and pandemics of these diseases. Coronavirus infectious disease-19 (COVID-19) is the second pandemic coronavirus disease of the 21st century. Vaccination has been conducted since December 2020 in an attempt to control the pandemic. The morbidity and incidence of COVID-19 has decreased since the initiation of the vaccination program within Israel, the United Kingdom, and the United States. However, irregular vaccine rollout and uneven distribution of vaccine is a major barrier to vaccine access. Moreover, genetic variants of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS CoV-2) could be a barrier to immunity.

Keywords: COVID-19; Immunity, herd; Pandemics; Vaccination

서론

코로나-19 감염증(coronavirus infectious disease-19,

COVID-19)으로 인한 팬데믹은 기원은 명확하지 않으나 인수 공통 감염병이고 인류에게 낯선 질환으로 규모뿐만 아니라 사망 및 합병증 발생 양상을 감안할 때 쉽게 해결되기 어

Correspondence author: Hyun Kyun Ki

Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Konkuk University Hospital, 120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea, E-mail: kihkdr@kuh.ac.kr

Received: Jul. 20, 2021; Accepted: Jul. 24, 2021

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2021 Korean Diabetes Association

려운 특성을 가지고 있다. 인류는 질병의 발생 초기부터 예방접종을 통하여 항체를 획득함으로써 감염증을 종식시키고자 노력해오고 있다. 백신으로 예방이 가능한 질환의 경우 유행을 줄이거나 유행을 종식시키기 위해서는 전체 인구 중 적절한 수준이 방어 항체를 가지고 있어야 한다. 인구 집단의 면역 수준을 백신 등으로 향상시킴으로써 집단의 감염성 질환에 대한 방어수준을 향상시켜 유행의 종식을 꾀하는 바 이를 집단면역(herd immunity)이라고 한다.

여기에서는 집단면역에 대한 개념과 함께 다른 감염성 질환에서의 집단면역이 예방접종을 통하여 감소하는 양상을 설명하고자 한다. 새로이 개발된 예방접종에 대한 소개와 더불어 COVID-19에 대한 예방접종이 진행 중인 상황에서 발생 빈도 및 사망에 미치는 영향 등에 대해 기존에 접종을 먼저 시행한 국가들의 사례들을 통하여 알아보고, 접종을 시행하는 데 영향을 주는 요소들이나 주의를 기울여야 하는 요소들에는 어떠한 것들이 있는지 설명하고자 한다. 또한 새로이 분리되는 변이주(variant)가 접종에 어떠한 영향을 줄 것인지에 대하여 간략히 소개하고자 한다.

COVID-19의 원인 병원체

사람의 코로나 바이러스는 alpha coronavirus에 속하며 동물의 코로나 바이러스는 beta coronavirus로 유전적으로도 50% 이상 차이를 보인다. MERS (Middle East respiratory syndrome) 및 SARS (severe acute respiratory syndrome), 현재의 COVID-19를 발생하게 한 코로나 바이러스는 모두 beta coronavirus에 속한다. 코로나 바이러스는 RNA 바이러스로 크기는 30,000 dalton 정도의 크기이다. 바이러스의 구조상 genomic RNA를 감싸고 있는 단백질 중 표면의 spike protein이 백신의 표적이 될 수 있는 단백질로 주목을 받아왔다. 이러한 코로나 바이러스에 대한 유전체 분석 결과가 공개된 후 치료 및 백신을 위한 표적을 찾기 위한 노력을 기울여 1년이 되지 않아 백신을 개발하였다. 이후 임상시험을 빠르게 진행하여 현재 사용 중인 백신을 개발하였고 각국의 보건 당국으로부터 긴급 사용 승인을 받을 수 있

었다.

집단면역의 개념

개인의 면역은 선천적으로 가지고 있는 면역과 후천적으로 획득하게 되는 면역의 두 가지로 나누어 볼 수 있다. 사람이 경험하지 못한 신종 감염증의 경우 감염 이후 면역을 획득한다. 감염 질환의 원인이 되는 병원체가 체내에 들어와서 표적이 되는 장기나 세포에 감염되면 사람은 면역 획득을 위한 반응을 하게 되는데, 효율적인 면역반응이 나타나는 경우 무증상이나 경증으로 감염증은 별문제 없이 끝나게 된다. 그러나 면역반응이 너무 강하게 나타나거나 면역반응이 없는 경우에는 합병증으로 인하여 사망하거나 주요 장기의 손상이 나타나게 된다. 면역반응의 결과로 얻어지는 면역항체는 면역에 관여하는 면역 세포, 특히 T세포의 활동에 따라 면역은 과거의 감염증을 기억하고 동일한 감염증이 다시 발생하지 않도록 한다. 특정한 인구 집단에 감염증이 유입되면 감염증에 노출되어 면역항체가 발생하는 사람들이 일정 수준 이상인 경우에는 동일한 감염증에 다시 노출이 되더라도 감염증이 처음 도입되었던 상황과는 달리 감염증 발생의 규모가 작거나 일시적으로 소수의 사람에게만 발생하게 된다. 이렇듯 인구 집단의 감염에 대한 방어항체의 지속이 감염증의 발생에 저항할 수 있는 상태가 되어 감염증 유행의 위험을 낮추거나 발생하지 않도록 하는데 이를 집단면역이라고 하며 집단면역을 통하여 유행을 방지할 수 있는 최소의 면역도가 획득되는 인구 집단의 항체 역치를 면역역치(herd immunity threshold)라고 한다.

집단면역에 대한 개념은 문헌상으로 1923년 Topley와 Wilson [1]의 논문에 최초로 등장하게 되는데, 최초의 개념은 세균 감염증의 유행과 관련된 연구에서 나왔지만 홍역 등의 역학적인 연구가 진행되면서 널리 쓰이게 된 개념이다. 홍역의 경우 집단면역을 기대할 수 있는 대표적인 질환으로 홍역에 대한 면역도는 충분한 예방접종을 통하여 기대할 수 있는바 면역항체의 보유율이 95% 이상인 경우 홍역의 유행 위험이 낮아지게 되며 항체가 없는 경우라도 유행의 위험이 낮아짐을

기대할 수 있다. 홍역 외에도 풍진, 유행성 이하선염 등에서도 집단면역에 의한 효과가 있다.

최근 유행하는 SARS CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)에서 집단면역을 기대할 수 있을지에 대해서는 전 세계적으로 예방접종이 진행 중이며, 현재는 유행이 진행 중이라 아직은 명확한 답을 기대하기는 어려운 상태이다. 현재까지 접종을 먼저 시작한 영국과 미국 등의 상황을 감안할 때 사망률 및 합병증이 감소되는 효과를 기대할 수 있을 것으로 예상된다. 하지만 예방접종을 통해 얻어진 항체가 얼마나 오래 지속될 수 있을지에 대해서도 추후 과학적인 근거 자료가 필요한 상태이다.

기초감염재생산지수(R_0)

집단면역에서 중요한 개념 중 하나가 기초감염재생산지수(R_0)이다. 기초감염재생산지수의 기본적인 개념은 면역이 없는 집단에 감염증이 유입되었을 때 첫 감염자를 통해 추가적인 감염자가 몇 명이나 발생하는가를 개량화한 역학적인 수치로 R 값이 1보다 큰 경우 감염병이 집단으로 유행을 하게 되며 R 값이 1보다 작은 경우에는 감염증의 유행이 소규모로 되어 궁극적으로는 멈추게 되는 것을 기대할 수 있다.

기초감염재생산지수는 질환의 원인 병원체에 따라 서로 다른 고유한 특성이 있는 바 지금까지 인류가 경험한 감염증 중 가장 기초감염재생산지수가 높았던 질환은 홍역으로 추정되는데, R_0 는 12~18 이상이다[2,3]. 백일해의 경우 12 이상, 천연두의 경우 6~7 정도이며 21세기에 발생한 코로나 바이러스에 의한 SARS의 경우 3, 2015년도에 국내에서 유행하였던 MERS의 경우 0.9 정도였다. 기초감염재생산지수가 높을수록 일차 감염자에 의한 2차 감염자수는 많은 특성이 있는데 COVID-19의 경우 초기 우한 지역에서의 코로나 감염증으로 인한 R_0 는 Li 등[4]의 연구에 의하면 2.2 정도로 추정되었다.

하지만 COVID-19의 R_0 수치가 2~2.5 정도인지에 대하여는 아직도 논란의 여지가 있다. 특히 중국의 초기 유행 당시에는 COVID-19에 대한 임상적인 진단 및 진단을 위한 정의가 현재와는 다르며, 특히 경증이나 무증상 감염증 등에 대한 정

의가 명확하지 않았던 상황임을 감안할 때 실제보다 더 낮게 추정되었을 가능성을 고려해야 하겠다. Sanche 등[5]에 의하면 추정되는 R_0 수치는 5.7 정도까지도 될 가능성을 제시한 바 있으며, Liu 등[6]이 기초감염재생산지수들에 대한 13개의 연구를 고찰한 바에 의하면 R_0 가 3 이상인 연구 결과도 5개 정도로 제시한 바 있어 초기의 기초감염재생산지수가 낮게 측정되었을 가능성도 반드시 고려해야 하겠다.

감염증의 집단 발병이나 팬데믹이 해결되기 위해서는 인구집단이 가지고 있는 면역의 정도가 일정 수준 이상을 유지하여야 한다. 전술한 면역 역치 이상의 면역도가 유지되는 상황에서 유행은 멈추게 되며 면역도는 기초감염재생산지수 R_0 와 밀접한 관계가 있다. 개념적으로 R_0 가 높을수록 집단면역에 필요한 면역항체 보유율은 높아야 하는데, 산술적으로 면역도는 $\{1 - (1/R_0)\} \times 100$ 으로 계산할 수 있다. 예를 들어 R_0 값이 3인 경우의 면역도는 $(1 - 1/3) \times 100$ 으로 66.7% 정도이며 이는 접종률이 아닌 항체 보유율을 기준으로 하므로 실제 접종률은 접종 효과로 이를 나누어 산출하게 된다.

코로나 감염증에 대한 백신 그리고 집단면역

코로나 감염증에 대한 백신은 여러 제약사에서 긴급 사용 승인을 받았는데 백신의 작용 기전이 서로 다르며 지금도 새로운 백신의 개발 및 임상 시험이 진행 중이다. 작용 기전에 따라서는 1) 전통적인 방식의 사백신(killed vaccine), 2) 운반체(백터)를 이용한 백신(vector vaccine), 3) 바이러스의 부착과 관련된 항원의 유전정보를 분석하여 만든 mRNA 백신, 4) 바이러스의 특정 부위의 단백질을 재조합하여 만든 백신(subunit vaccine), 5) 바이러스의 유전 정보를 분석하고 유전자를 편집하여 만든 DNA 백신 등으로 나누어 볼 수 있다. 이 중 vector를 이용한 백신과 mRNA 백신, 단백 재조합 백신이 현재 도입되어 사용하고 있거나 임상 시험 후 당국의 허가를 기다리고 있는 중이다.

운반체 백신의 경우 침팬지의 adenovirus나 사람의 adenovirus를 운반체로 사용하고 SARS CoV-2의 spike protein 유전자를 재조합한 후 운반체에 주입하여 제조한다.

즉, 외피는 adenovirus이며 내부의 유전자는 SARS CoV-2의 spike protein의 유전자를 가지게 된다. 제조한 백신을 접종하면 세포의 spike protein을 발현하게 하고 이를 인지한 면역세포가 항체를 생성하고 면역을 기억함으로써 SARS CoV-2에 대한 면역을 유도한다. 대표적으로 Oxford-AstraZeneca의 AZD 1222가 있으며, 사람의 아데노바이러스를 운반체로 사용하는 백신으로 Janssen사의 백신이 대표적이다[7].

mRNA를 이용하는 백신은 mRNA의 불안정성 때문에 벡터를 이용하는 백신과는 달리 mRNA를 운반할 수 있는 생물화학적으로 안정성이 있는 운반체에 주입하고 endocytosis를 통하여 mRNA가 세포 내로 들어가게 한다. mRNA 백신은 Pfizer-BioN Tech의 BNT162b2와 Moderna의 mRNA-1273 등이 현재 널리 사용 중에 있다[7].

단백 제조합 백신은 바이러스의 병원성을 제거한 항원을 면역 유도를 위하여 사용하게 된다. 항원으로는 단백질이나 peptide, 다당체 등을 사용하여 면역을 유도하며 면역 증강을 위하여 adjuvant를 사용하는데, Novavax사의 NVX-CoV2373이 대표적인 약제로 현재 임상 결과 확인 후 관계 당국의 긴급 사용 허가를 진행 중에 있다[7].

백신을 통해 면역을 획득할 수 있는지에 대한 장기간의 자료는 아직 기다려야 하겠지만 여러 긴급 승인을 얻은 약제들의 접종을 먼저 시작한 미국, 영국, 이스라엘 등의 접종 후 SARS CoV-2의 진행 양상을 보면 접종 후 항체 획득을 통해 중증 감염증이나 사망하는 사례들이 줄어드는 양상을 보이고 있다[8] 예방접종 후 대유행의 감소 및 사망률 감소 등을 기대할 수 있으리라 생각되며, 궁극적으로는 대유행이 종식되는 상황까지 기대할 수 있으리라 생각된다.

백신과 관련된 면역 획득에 위협이 될 수 있는 위험 요소들

백신과 관련된 위험 요소는 여러 가지가 있지만 여기에서는 그 중에서 가장 문제가 될 수 있는 백신의 부족에 관한 부분과 변이주의 발생에 대한 부분을 논의하도록 하겠다.

1. 백신 부족

백신 사용과 관련되어 면역 획득에 장애가 되는 요소들 중 가장 현실적인 것은 수요에 비하여 부족한 백신 공급일 것이다. 또한 면역 획득에 장애가 될 수 있는 변이의 출현으로 인하여 항체 형성률이 낮아지거나 항체 보유 기간이 단축되는 상황이 문제가 될 수 있으리라 예상된다. 특히 백신 공급 부족으로 인하여, 먼저 백신을 접종한 국가의 경우 유행이 줄어드는 효과를 기대할 수 있지만 접종률이 낮거나 접종을 하지 못한 나라에서의 유행이 다시 접종을 마친 나라로 재유행되는 상황이 반복되면 대유행이 끝나지 않고 지속될 위험이 크다. 국가별로 접종에 대한 접근성의 차이를 줄이는 부분이 전 세계적인 유행의 종식에 중요한 요소가 될 수 있다.

2. 변이주의 유행

백신의 부족과 함께 현실적인 위험 요소 중의 하나가 백신에 대한 효과를 낮게 하거나 전파 속도가 빠른 내성의 파급이다. 변이주의 경우(Table 1) 2020년도 중반 이후 점차 문제가 되는 변이에 대한 분류는 PANGO (Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak) lineage에 의한 계통적 분류, GISAID (Global initiative on sharing all influenza data)에 의한 clade와 주요 변이 유전자에 의한 분류, 발생 시기와 유전적 유사성에 따른 Nextstrain clade 분류 등을 사용하여 왔으나 세계보건기구(World Health Organization)에서는 분류 체계를 간략하게 하고자 관심주(VOI, variant of interest)와 우려주(VOC, variant of concern)로 나누고 이를 그리스 문자 배열 순서에 따라 명명하고 있다[9]. 최근까지 12번째 변이인 Mu 변이까지 보고되었다. 여기에서는 우려주에 대한 부분만 기술한다.

우려주(VOC)는 변이주로서 유행이 확인되었으며 확인된 변이가 다른 나라에 파급된 상황이 확인된 균주로서 alpha (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P1), delta (B.1.617.2)의 4가지 변이가 현재까지 지정되어 있다. 최근 전 세계적인 유행을 보이는 변이는 delta 변이로서 직전까지 유행 중이었던 alpha

Table 1. Type of variant of concern

| WHO label | PANGO lineage | GISAID clade/lineage | Nextstrain clade | Earliest document | Date of designation |
|-----------|---------------|---------------------------|------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Alpha | B.1.1.7 | GRY (formerly GR/501Y.V1) | 20I (V1) | UK, Sep-2020 | 18-Dec-2020 |
| Beta | B.1.351 | GH/501Y.V2 | 20H (V2) | South Africa, May-2020 | 18-Dec-2020 |
| Gamma | P.1 | GR/501Y.V3 | 20J (V3) | Brazil, Nov-2020 | 11-Jan-2021 |
| Delta | B.1.617.2 | G/478K.V1 | 21A | India, Oct-2020 | VOI: 4-Apr-2021 VOC: 11-May-2021 |

Adapted from the content of WHO's website [9].

WHO, World Health Organization; VOI, variant of interest; VOC, variant of concern.

변이에 비하여 전염성이 높고 2021년 발견자인 인도에서의 유행 이후 전 세계적으로 전파되는 균주이다[9].

이런 변이주의 경우 기존의 예방접종 효과를 무력화하거나 치료제의 효과를 무력화할 가능성이 높아 관심을 가지고 있는데 아직까지 기존 접종에 대한 효과의 차이는 있으며 일부 효과가 낮아진 백신도 있으나 기존에 허가된 백신을 사용하지 못하는 수준까지 변이가 일어나지는 않은 것으로 알려진다[7]. 하지만 변이의 특성상 특정한 백신 및 치료제의 지속 사용으로 인한 선택압(selective pressure)의 작용으로 내성을 유발하거나 내성의 파급을 일으킬 수 있어 향후 새로운 변이 및 기존의 변이주에 대한 유전적 감시(genetic surveillance)가 중요하겠다.

그럼에도 집단면역에 도달할 수 있을 것인가?

집단면역에 도달하여 유행의 종식뿐만 아니라 SARS-CoV-2가 없어지는 것을 집단면역을 통해 기대하기는 어려울 가능성이 높다. 우선 접종률을 매우 높게 유지하는 것이 쉽지 않고, 접종률의 국가별, 지역별 차이가 있어 접종률이 낮은 지역에서 유행이 지속되거나 산발적인 감염증이 있을 가능성이 높다. 또한 현재까지 항체의 지속 및 면역의 지속 기간이 어느 정도일 것인가에 대한 과학적인 근거는 아직은 많지 않고 6~8개월 정도 항체가 유지되는 상황까지는 확인이 되지만 향후 추가적인 연구가 필요하다.

집단면역에 도달하기 위해서는 효과적인 예방접종뿐만 아니라 면역을 감소시킬 위험이 있는 변이에 대한 감시 체계 구축 및 공조, 접종 및 예방적 수단의 접근에 장애가 될 수 있는 사회적 위험 요소에 대한 보완, 그리고 예방접종을 할 수 없거나 접종이 어려운 사람들에게 대하여 사용할 수 있는 예방 수단 및 예방 목적의 항바이러스 제제 개발 등 여러 부분에 대한 다학제적 접근이 필요하다. 또한 집단면역은 개인의 접종에 의존하는 부분이 많은 만큼 접종에 적극적으로 참여하는 것도 반드시 필요하다.

결론

지난 1년 반 이상 인류는 새로운 감염질환을 만나 바이러스의 유전체 분석, 예방접종과 치료 약제 개발을 1년도 되지 않아 상용화하였고 일정 정도 성과를 거두었으나 아직 접종에 대한 접근은 어려움이 많아 앞으로도 상당 기간 SARS-CoV-2에 의한 감염질환의 유행은 불가피하다. 따라서 아직은 집단면역에 어떠한 정도로 방어 항체를 가지고 있어야 하는지, 면역의 지속 기간은 어느 정도이며 접종을 추가로 해야 하는지에 대한 정보는 충분하지 않으며 추가적인 연구를 필요로 한다. 또한 예방접종을 통해 접종을 하지 않은 사람들까지도 방어할 수 있는 효과를 기대할 수 있는지에 대해서는 현재의 시점에서는 결론을 내릴 수 없다. 이러한 현재까지의 한계점에도 불구하고 통상적으로 10년 정도의 시간을 필요

로 하는 예방접종 약제 개발부터 임상 도입 및 사용까지 바 이러스가 인류에게 알려진 시점을 기준으로 1년 내에 하였고, 돌연변이에 대한 감시 체계 강화 등의 성과도 얻을 수 있었음을 감안할 때 향후 과학적인 근거를 확보하는 것이 SARS CoV-2 감염증에서의 집단면역에 대한 답을 줄 수 있으리라 생각한다.

REFERENCES

1. Topley WW, Wilson GS. The spread of bacterial infection. The problem of herd-immunity. *J Hyg (Lond)* 1923;21:243-9.
2. Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev* 1993;15:265-302.
3. Omer SB, Yildirim I, Forman HP. Herd immunity and implications for SARS-CoV-2 control. *JAMA* 2020;324:2095-6.
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207.
5. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1470-7.
6. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020;27:taaa021.
7. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). COVID-19 vaccine efficacy summary. Available from: <http://www.healthdata.org/covid/covid-19-vaccine-eficacy-summary> (updated 2021 Aug 9).
8. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) vaccinations. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?fbclid=IwAR3jW1cCGIQohswzrliPJqqYtKZBrYTCNsYjwmDWqyMQcZQCY0sPrFwwlBU>
9. World Health Organization (HWO): Tracking SARS-CoV-2 variants. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (updated 2021 Aug 13).