

로타바이러스 백신

김 정 수

전북대학교 의과대학 소아과학교실

서 론

로타바이러스는 소아에서 탈수를 동반한 설사증의 가장 흔한 원인으로 생후 3~5세까지는 거의 모든 소아가 감염이 되는 것으로 알려져 있다. 전 세계적으로 유행하며 영양이나 위생상태가 나쁜 개발도상국은 물론 선진국에서도 소아 설사의 가장 흔한 원인이 되고 있다. 이는 로타바이러스 위장염이 다른 수인성질환과 달리 개인위생이나 환경위생 관리만으로는 질병발생을 억제할 수 없기 때문이다. 전 세계적으로 연간 1억명 이상이 발병하고 5세 이전 설사 입원환자의 20~60%를 차지하며, 미국에서도 전체 출생아의 60~80%(~270만명/년)가 로타바이러스 위장염에 이환되며 이중 약 15%가 병원에서 치료를 받은 것으로 알려져 있다. 경제적 손실도 막대하여 직접경비는 400만 달러 이상이며 간접경비는 10억 달러를 넘는 것으로 추정하고 있다.

호발연령은 개발도상국에서는 대부분 1세 이전에 발병하나 선진국에서는 2~3세로 약간 높다. 유행 시기도 온대지방을 비롯해 일반적으로 겨울철에 호발 하나 열대 지방에서는 연중 유행한다. 임상증세는 갑작스런 물설사와 함께 발열, 구토가 특징적이며 일부에서는 탈수, 전해질 소실, 대사성 산혈증 등이 올 수 있다. 일반적으로 구토나 발열은 2~3일, 설사는 4~5일 정도 지속된다. 건강한 성인에서는 감염되어도 질병발생이 거의 없으며 생후 3개월 이전의 신생아나 영아에서도 질병 발생이 드물고 증상도 경하다. 그러나 최근에는 일부 산후조리원을 중심으로 신생아감염이 문제가 되고 있으며 신생아실이나 면역결핍자에서의 유행은 대부분 G2 혈청형에 의한 것으로 알려져 있다. 전 세계적으로 연간 설사 사망자(240~320만명)의 약 20%인 45~60만명이 로타바이러스 감염증으로 사망하며, 사망

자의 대부분은 아프리카, 인도, 아시아지역에 집중되어있으며 미국에서도 연간 20~40명이 로타바이러스 위장염으로 사망하는 것으로 알려져 있다. 우리나라에서 최근 로타바이러스 감염에 의한 사망자의 공식 보고는 없다.

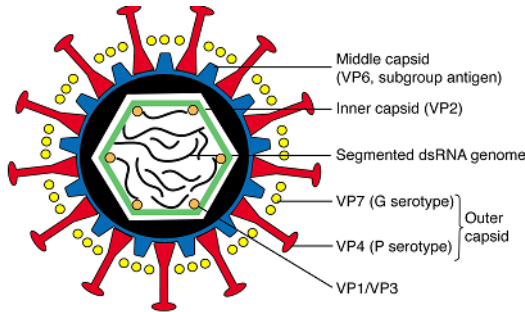
바이러스의 전파경로는 아직까지 확실하지는 않으나 개인위생이 좋은 선진국에서도 높은 유행률을 보이는 점으로 미루어 공기전파나 인체 접촉에 의한 전파의 가능성이 많다. 특히 계절적으로 겨울철에 호발하는 점으로 보아 호흡기 전파의 가능성이 높으며 동물 연구에서도 공기 감염이 확인된 바 있다.

로타바이러스의 특징

로타바이러스는 RNA 바이러스로 Reoviridae과에 속하며 outer capsid, middle capsid, inner capsid, core로 구성되어 있고 크기는 70 nm 정도이다. 가금류는 물론 야생 조류나 포유류에서도 광범위하게 발견되고 있으며 인간과 동물의 로타바이러스는 공동 항원인 group A를 가지고 있으며 다만 type 특이 표면항원에 의해 구분된다. 한편 동물주(animal strain)와 인간주(human strain) 간에는 증식 과정에서 서로 유전자 교환(reassortment)이 생기는 것으로 알려져 있으며, 이는 초기에 로타바이러스 백신 개발에 관심을 갖는 계기가 되었다. 그러나 동물은 인간 로타바이러스(rotavirus human strain)의 보유숙주가 될 수 없으며 전파에 관여하지도 않는다. Human strain은 오직 인간에서만 질병을 일으키며 동물주들이 인체에서 질병을 일으킨다는 근거도 아직은 없다.

로타바이러스에 함유된 단백질은 outer capsid의 VP4, VP7, middle capsid의 VP6(group 및 subgroup antigen), inner capsid의 VP1, 2, 3가 있으며, 이중

outer capsid에 있는 VP4(P type)와 VP7(G type)이 특이 중화항체 생성과 방어 면역에 관여하는 것으로 알려져 있다. 따라서 로타바이러스는 P 및 G type에 따라서 다양하게 구분되며 전체적으로 G1P8



Schematic Representation of Rotavirus Virion

Fig. 1. Rotavirus-Structure & Genome.

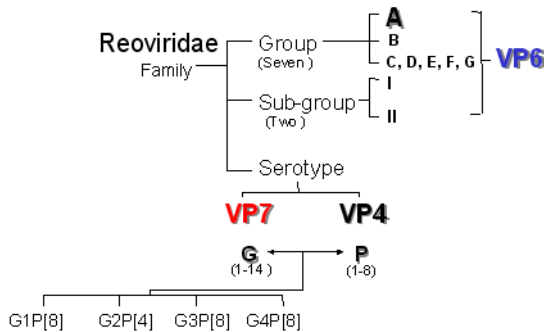


Fig. 2. Rotavirus-Classification.

type이 60% 이상으로 가장 많고 다음이 G2P4, G4P8의 순이다(Fig. 1, 2).

로타바이러스는 성숙한 소장의 상피세포에서 증식하여(근위부에서 원위부로 이동) 형태학적 및 생리학적 변화를 초래한다. 주요 변화로는 나트륨, 포도당 및 수분의 흡수 저하, 장내 lactase 저하 및 Cl 분비촉진으로 설사를 일으키고 수분 및 전해질 손실을 초래한다. 그러나 villous crypt나 M cell 등 미성숙 상피세포에서는 증식하지 않으며 장과 멀리 떨어진 조직이나 혈액에서는 로타바이러스가 거의 발견되지 않는다. 또한 환자의 장 조직검사에서 염증 소견을 보이지 않아 장 상피세포 손상이 숙주의 면역 반응에 기인하지 않음을 알 수 있다(Fig. 3).

면역반응과 방어기전

로타바이러스의 전파경로나 병인은 아직까지 확실하지 않으며, 따라서 감염에 따른 숙주면역반응이나 방어기전도 규명되어 있지 않다. 다만 발병 연령이 5세 이하로 제한되어 있고 생후 3개월 미만의 신생아나 영아에선 상대적으로 발생률이 낮고 증세도 심하지 않은 점은 모체로부터의 수동면역과 연령증가에 따른 자연 면역 획득의 가능성을 보여준다고 하겠다. 한편 일차감염 후에는 같은 유행시기에는 재감염이 거의 없고 감염된 경우에도 증세가 경미한 점으로 보아, 비록 로타바이러스 감염이

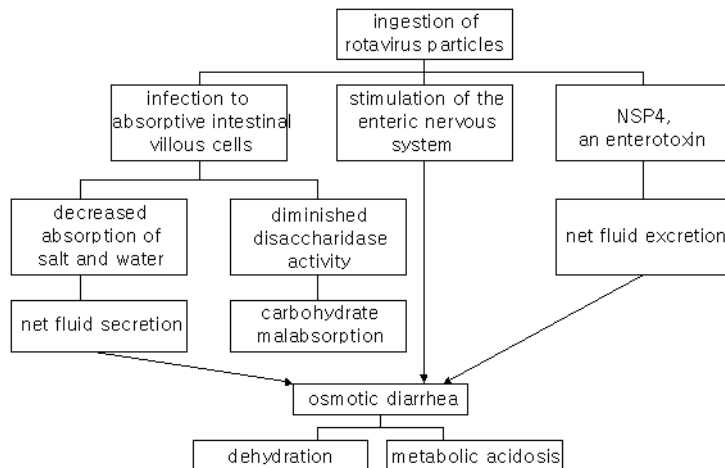


Fig. 3. Pathophysiology of rotavirus gastroenteritis.

장 점막에 국한 되어있고 감염에 따른 숙주의 전신 면역반응이 뚜렷하지는 않지만 일차 감염 후에는 어느 정도 방어면역이 형성된 것으로 추정할 수 있다. 다만 동일한 유행시기에도 서로 다른 혈청형은 물론 같은 혈청형에 의한 재감염도 보고되는 것으로 보아 숙주의 면역 반응은 감염 형태나 개인의 따라 차이가 있을 것으로 생각된다. 많은 연구 결과 장 점막의 분비형 면역글로불린(SIgA)이 방어에 관여하는 것으로 알려졌으며 그 정도는 혈청 내 중화항체와 비례하는 것으로 생각되고 있다. 질병의 예방이나 예후에 관여하는 인자로는 모체로부터의 수동면역, 모유수유, 영양상태, 조기의 적절한 치료, 나이 등이 있으며 개인위생이나 환경위생의 개선 등은 별다른 영향이 없는 것으로 알려져 있다. 따라서 로타바이러스 위장염을 줄이기 위한 효과적인 백신의 개발에 많은 관심을 갖게 되었다. 혈청 내 중화항체 생성에 관여하는 대표적인 인자로는 VP7 (G type)와 VP4(P type)가 있다.

로타바이러스 백신

로타바이러스백신에 대한 연구는 1970년대부터 시작되었다. 초기에는 여러 가지 동물 로타바이러스주를 약독화 시켜 백신을 개발하였으며, 그 후에는 개발된 동물 백신 주에 인간 로타바이러스주 (human rotavirus strain)의 유전자를 넣어 유전자 재조합 백신을 개발하였고, 최근에는 인간 로타바이러스주를 약독화 시킨 백신을 개발하게 되었다.

1. 약독화 동물바이러스 백신

Bovine RIT4237, Bovine WC3, Simian RRV, Lamb LLR이 있으며, 이들은 모두 인체에서 어느 정도 면역원성이 확인되었으나 Lamb LLR(중국에서 허가됨)을 제외하고는 연구 목적 이외에는 사용되지 못하고 인간 로타바이러스주와 함께 유전자 재조합 백신 개발에 사용되었다.

2. 유전자 재조합 백신

약독화된 동물 로타바이러스 주에 인간 로타바이러스주의 단백유전자 VP7을 넣어서 만든 약독화 생백신으로 인형 G type 항원성분과 동물주의 유전

자를 포함하고 있다. 동물주로는 원숭이(RRV)와 소(WC3 and UK) 로타바이러스주가 사용되고 있다.

1) RRV-Human reassortant 백신

미국 NIH에서 개발하여 Wyeth-Lederle사에서 생산한 백신으로 RRV주에서 G유전자를 제외한 10개의 유전자와 인형 G1, 2, 4를 함유하는 최초의 유전자 재조합 약독화 생백신(Rotashield[®], Wyeth)으로 1998년 미국에서 처음으로 허가를 받았다. 면역원성 검사에서 RRV에 대한 면역원성의 증가는 확인되었으나 인형 G type 단백에 대한 면역반응은 상대적으로 낮았다. 유효성 검사에서 중증 로타바이러스 질환에 대한 예방 효과는 61~91%였고 전체 로타바이러스 질환에 대해서는 48~68%였으며 그 효과는 개발도상국에서 상대적으로 더 낮았다. 이상반응으로는 발열(39℃ 이상 1~2%), 설사가 있었으며 장중첩증(접종자 만명당 1례)이 문제가 되어 1999년 자진하여 생산을 중단하였다.

2) Bovine WC3-Human reassortant 백신

미국 Merck사에서 개발한 백신으로 Bovine WC3 주에 인형 G1, 2, 3, 4 및 P8형 유전자가 포함된 5개 유전자 재조합 생백신(RotaTeq[™], Merck)이다. 생후 6주 후에 4~12주 간격으로 3회 경구 투여한다. 대규모 임상 연구결과 3회 접종 후 혈청 내 중화항체 양전율은 G1은 76%, G4와 P8은 55%, G2는 35%, G3는 25% 정도였으며, 유효성 검사에서 전체 로타바이러스 위장염에 대해서는 48~75%, 심한 위장염에 대해서는 100% 방어효과를 보였으며 특히 입원 및 응급실 방문횟수 감소율은 G1: 95.1%, G2: 57.6%, G3: 93.4%, G4: 89.1%, G9: 12: 100%로 백신에 포함되지 않은 G9이나 G12형에 대해서도 높은 예방효과를 보였다. 이상반응 평가 결과 Rotashield[®]에서 문제가 되었던 장중첩증은 위약군에 비해 전혀 문제가 되지 않았으며, 발열이나 구토, 설사 등의 발생빈도도 위약군에 비해 같거나 오히려 낮았다. 따라서 RotaTeq[™]은 로타바이러스 위장염을 줄이기 위한 효과적이고 안전한 백신으로 평가되어 최근 미국 식품의약품안전청(FDA)의 승인을 얻었으며 우리나라에서도 임상시험을 마친 상태이다.

3) Bovine UK-Human reassortant 백신

Bovine rotavirus 주를 WC3 대신 UK주로 바꾸었

을 뿐 인형 로타바이러스 유전자 성분은 WC3 재조합백신과 동일한 5가 유전자재조합 생백신이다. 면역원성은 WC3 백신에 비해 약간 낮아 G1~G4 중화항체 양전율은 28~37%이며 fecal shedding은 10~64%이다. 기타 백신의 효과나 이상반응은 Bovine WC3-Human reassortant 백신과 유사하다.

3. Attenuated Human Rotavirus Vaccines

신생아 로타바이러스주인 M37과 RV3 (P6G3)가 있으며 야생 로타바이러스주를 계대 배양하여 약독화 시킨 Strain 89~12와 RIX4414가 있다.

1) Strain M37 및 Strain RV3

Newborn stain(Melbourne, New Delhi)을 약독화시켜 만든 백신이다. 신생아 바이러스주를 사용하는 이유는 우선 높은 유병률과 함께 전체적으로 독성이 낮고 위장염 증세가 비교적 경하며, 많은 나라에서 분리된 바이러스들이 서로 비슷한 VP4 구조를 가지고 있다는 점 등 백신 바이러스 주로 적절한 면이 많기 때문이다. Strain M37과 Strain RV3은 현재 연구가 진행 중이며 혈청 내 중화항체 생성이나 예방효과 및 안전성에대한 자료가 아직은 미흡한

실정이다.

2) Strain 89~12 백신

P1AG1 야생 인형로타바이러스주를 33회 계대 배양하여 만든 약독화 생백신으로 생후 4개월 이하 소아에서 2회 접종 후 2년 동안 관찰한 결과 전체 로타바이러스 위장염에 대해서는 76%, 중등증(severe) 위장염에 대해서는 84%, 그리고 중증(very severe) 위장염에 대해서는 100%의 방어효과를 보였다. 그러나 2년간의 연구기간 동안 G1 혈청형의 대유행이 있어 상대적으로 다른 혈청형에 대한 방어효과는 평가할 수 없었다. 이상 반응도 약간의 발열을 제외하고는 별 문제가 없는 것으로 평가되었다. 그 후 Strain 89~12는 순수 정제과정을 거쳐 보다 안전한 RIX 4414 백신주로 변하게 되었다.

3) RIX 4414 백신

Strain 89~12를 end-point dilution을 통해 순수 정제하여 만든 monovalent 생백신(Rotarix™, GSK)이다. 생후 6~14주에 접종을 시작하며 1~2개월 간격으로 2회 경구 투여한다. 2회 접종 후 2년 동안 관찰한 결과 중증(Vesikari score 11점 이상, Table 1) 위장염에 대한 방어효과는 95~100%, 모든

Table 1. Vesikari Scale to Assess GE Intensity

Adverse experience	Points	Adverse experience	Point
duration of looser than normal stools (days)		fever measured rectally (axilla)	
1-4	1	37.1-38.4 °C (36.6-37.9 °C)	1
5	2	38.5-38.9 °C (38-38.4 °C)	2
≥ 6	3	≥ 39 °C (≥ 38.5 °C)	3
maximum number of looser than normal stools/24 hours		treatment	
1-3	1	rehydration	1
4-5	2	hospitalization	2
≥ 6	3		
duration of vomiting (days)		dehydration	
1	1	1-5 %	2
2	2	≥ 6 %	3
≥ 3	3		
maximum number of episodes of vomiting/24 hours			
1	1		
2-4	2		
≥ 5	3		

* The highest temperature recorder during the episode was scored. Subjects with fever only did not receive a score.

* Severe = GE episode with a score of ≥ 11 points in 20-point Vesikari scale (Scand, J Infect, Dis, 199;22:259267)

로타바이러스 위장염에 대해서는 72%였다. 또한 G1 혈청형에 대한 방어효과(88~92%) 뿐만 아니라 G2(67%), G3(88%) 및 G9(77~91%)에 대해서도 높은 방어효과를 보여 백신주의 항원 성분이 다른 혈청형과도 교차면역반응을 갖는 neutralizing epitope을 가지고 있음을 알 수 있었다. 광범위 임상 연구 결과 장중첩증이나 발열, 설사, 구토 등의 이상 반응은 위약군과 차이가 없었으며, 폴리오(OPV와 IPV)를 비롯한 DTP, Hib, HepB 등 다른 예방접종과 동시에 접종한 경우에도 서로의 면역반응이나 이상반응에 별다른 영향이 없어 소아의 기본예방접종과 함께 접종이 가능할 것으로 생각된다. 현재 RIX 4414 백신은 중남미와 유럽 및 아시아 일부국가에서 허가되었고 북미, 남미, 유럽, 아시아 지역의 30여 나라에서 활발하게 연구가 진행되고 있다. 우리나라에서도 2상 임상연구가 완료된 상태이다.

많은 연구에도 불구하고 현재 사용되고 있는 모든 로타바이러스 백신들은 장 점막에서의 특이 IgA 생성은 물론 혈청 내 중화 항체 생성도 비교적 낮으며, 예방효과 역시 중증 위장염을 제외하면 다른 예방접종에 비해 낮은 상태이다. 이러한 문제들은 로타바이러스 감염이 국소 점막에만 감염을 일으켜 전신 면역반응이 활발하게 관여하지 않을 뿐만 아니라 다른 경구용 생백신과 마찬가지로 위장관 내에서 활발한 증식이 어려운 점도 있기 때문이다. 다행히 최근 위산이나 모유의 영향을 최소화하기 위한 anionic polymer와 aqueous amines을 이용한 microencapsulation 시도, 주사용 백신의 개발, 로타바이러스의 순수단백이나 DNA를 이용한 백신의 개발 등은 장 면역을 획기적으로 증가시킬 수 있는 새로운 방법이 될 수 있으리라 기대한다.

참 고 문 헌

- 1) Clark HF, Offit PA, Glass RI, Ward RL. Rotavirus vaccines. In : Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Vaccines. 4th ed, Saunders Co, Philadelphia, 2005:1327-45.
- 2) Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72.
- 3) Bishop R, Barnes G, Cipriani E, et al. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection : a prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 1983;309:72-6.
- 4) Bernstein DI, Sander DS, Smith VE, et al. Protection from rotavirus reinfection : 2-year prospective study. *J Infect Dis* 1991;164:277-83.
- 5) Ward RL, Bernstein D. Protection against rotavirus disease after natural infection. *J Infect Dis* 1994;169:900-4.
- 6) Matson DO, O'Rayn ML, Herrera I, et al. Fecal antibody responses to symptomatic and asymptomatic rotavirus infections. *J Infect Dis* 1993;167:577-83.
- 7) Coulson B, Grimwood K, Hudson I, et al. Role of coproantibody in clinical protection of children during reinfection with rotavirus. *J Clin Microbiol* 1992;30:1678-84.
- 8) Tranor J, Clark HF, Pichichero M, et al. Evaluation of the protective efficacy of a serotype I human-bovine rotavirus reassortant vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:301-7.
- 9) Clark HF, Borian FE, Plotkin SA. Immune protection of infants against rotavirus gastroenteritis by a serotype 1 reassortant of bovine rotavirus WC3. *J Infect Dis* 1990;161:1099-104.
- 10) Bernstein DI, Smith DE, Sherwood JR, et al. Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12. *Vaccine* 1998; 16:381-7.
- 11) Vesikari T, Karvonen A, Espo M, et al. Efficacy of live, attenuated human rotavirus vaccine(HRV), given as primary vaccination to healthy infants aged 6~12 weeks. Presented at the Conference on Vaccines for Enteric Disease VED 2001, Temper, Finland, September 12-14, 2001.