

# 수두 백신 재접종 : Pros and Cons

한양대학교 의과대학 소아과학교실

오 성 희

## 서 론

수두는 누구나 한 번 앓고 지나가는 임상 증상이 비교적 경미한 질환으로, 청소년이나 성인이 이환되면 심한 임상증상을 발현하게 되어 과거에는 어린 나이에 이환되도록 소아들에게 파티를 열어 주기도 하였다. 그러나 수두에 한 번 걸린 후 회복하면 수두에 대해 평생 면역을 획득하기 때문에 백신 접종도 충분한 방어능을 도출할 수 있을 것이라 추정되어 백신 연구가 시작되었고 1974년 일본의 다카하시 팀이 환아의 검체물에서 확보한 Oka 주를 약독화시켜 수두백신을 개발하였으며, 지금 현재 세계적으로 사용되고 있는 백신 주의 거의 대부분을 차지하고 있다<sup>1)</sup>. 수두백신은 개발이 시작된 후 인가를 받기까지 오랜 시간이 걸렸으며 국내에서는 1980년대 후반부터 일본과 함께 수두 백신이 고위험군 및 일부 건강아를 대상으로 선별 접종되기 시작하였다. 북미 지역에서 1980년대부터 임상시험이 실시되어 미국 FDA는 1995년에 Oka주 수두백신을 인가하였으며 모든 정상 소아들을 대상으로 하는 접종스케줄을 도입하게 되었다. 현재 수두 백신이 접종되고 있는 국가는 20개국 미만이며, 수두 백신이 기본 접종군에 포함된 국가는 7개국 정도이다. 또한 아이러니컬하게도 수두백신의 개발 국인 일본도 기본 예방 접종에 포함시키지 않고 있다. 그러나 미국에서는 1회 접종을 시행 한 이후 수두 환자의 발생은 뚜렷하게 감소하였으나 수두의 집단 발생을 해결하고 수두바이러스의 전파를 막고자 2006년 2회 접종을 도입하기에 이르렀다. 이러한 대응에 대해 수두 백신 접종이 안고 있는 문제를 확인하며 수두 백신의 재접종을 국내 상황에서 어떻게 받아들이고 준비해야 하는지에 대해 언급하고자 한다.

## 수두 백신 : 1회 접종

### 1. 면역원성

여러 차례 시행된 수두백신 1회 접종의 임상 시험에

서 백신은 소아 및 성인에서 안전하고 효능이 있는 백신으로 확인되었으며 백신의 안전성은 인가 후 공공 및 사립 기관의 조사에서도 확인되었다. 국제적으로 판매되고 있는 Merk사와 GlaxoSmithKline사의 두 제품의 허가 전 임상 시험 보고에서 보면, 13세 미만의 소아에서 1회 접종 후 4-6주 후에 측정된 항체 양전율은 95-98%였으며 5-7년이 지난 후에도 항체는 지속되었다. 13세 이상의 청소년과 성인에서는 1회 접종 후 측정된 항체 양전율은 75-94%였으며, 4-6주 간격으로 2회 접종 후 항체 양전율은 100%에 가까웠고, 항체 지속율은 1-5년 후에 96-97%에 다다랐다<sup>2-4)</sup>.

그러나 면역 기능이 저하된 경우에는 면역원성이 떨어진다는 보고가 있는가 하면, 멕시코에서 실시된 조사에서 보면 건강한 아동과 면역이 저하된 환아를 비교하였을 때 항체 양전률 및 항체가 상승은 비슷하였고, 2년 후 추적한 결과 접종한 환아들 중 수두나 대상포진을 경험한 아동은 한명도 없어 수두백신은 건강한 아동뿐 아니라 면역저하자들에서도 안전하고 효과적이었음을 보여주었다<sup>5)</sup>.

백신 면역원성의 지속 기간에 대해서는 일본에서 접종 후 7-9년이 경과된 후에도 항체 양성률은 97%를 유지하였고, 20년 후에는 10년 후 보다 더 항체가가 더 높았으며, 미국에서는 7-10년간 조사결과 방어력이 감소하지 않았음이 보고되었다. 그러나 이러한 면역원성의 지속 효과는 일본과 미국에서 접종률이 높지 않았던 때에 자연 감염에 의한 추가면역 효과가 지속적으로 작용하였던 것으로 추정되었고, 야생 바이러스에 의한 추가면역 효과를 배제한 백신만에 의한 장기 면역원성은 백신 접종률이 높아져 유행이 중단 된 이후에야 추정이 가능하리라 여겨진다<sup>6)</sup>.

### 2. 예방 효과

Merk 제품 수두백신 접종자에서 9년간 추적 조사한 결과 돌발 감염률은 매년 2.5%로 과거 비접종자에서의 노출 후 수두 발생률인 14.8% 보다 낮았으며 접종자에서 발생한 돌발 감염은 경미하여 피부병소가 50개 미만이었다. 가족내 노출된 경우에서는 접종자의 16%가 경

미한 수두를 앓았으며 이는 과거 비접종자에서의 경험적 발생률 87%에 비해 낮았다. 2회 접종받은 청소년 및 성인에서 가족 노출 후 돌발 감염률은 17%였고 발진의 수는 50개 미만이었다<sup>2,3)</sup>. GlaxoSmithKline사 제품 수두 백신 접종자에서 29개월 추적 조사한 결과 수두 방어율은 88%였으며, 30개 이상의 병소를 유발한 심한 수두 방어율은 100%였다<sup>4)</sup>. 이스라엘에서 실시된 Glaxo-SmithKline사 제품 수두 백신의 환자대조군 조사에서 백신의 수두 방어 효과는 88%였으며 심한 수두에 대해서는 100%였다<sup>7)</sup>. 일본에서 시행된 한 연구에서는 백신 접종 후 돌발 감염률이 6-12%였고, 백신을 접종 받은 사람에서 수두로 인한 입원이나 협진률이 각각 80%, 60% 감소하였다고 보고하였다<sup>8)</sup>.

### 3. 예방접종 사업 정책 수립

미국에서 수두백신이 인가된 후 예방 접종 권장 안이 결정될 때에 심한 질환에 걸릴 수 있는 수두에 감수성이 있는 청소년이나 성인을 대상으로 선택적으로 접종하는 방안이 대두되었으나 수두의 질병 부담률을 줄일 수 없기 때문에 채택되지 않았고, 따라서 모든 건강한 유아에게 접종하는 방법이 채택되었다. 결정된 권장안은 수두 과거력이 없는 12-18개월 된 모든 건강한 소아에 1회 접종하도록 하였으며, 1회 기본 접종으로 수두 바이러스의 전파가 감소하여 접종을 받지 못하는 면역결핍자나 백신 무반응자에서도 수두 발생률이 감소할 것으로 기대되었고, 1회 기본 접종은 의료 직접비와 직업 활동 관련 간접비를 포함한 비용 효과 분석에서 효과적인 것으로 확인되었다. 그밖에 12-18개월 이후의 소아에게는 수두에 감수성이 있을 때 1회 접종, 그리고 12세 이상 청소년 및 성인에게는 1개월 간격으로 2회 접종하도록 하였다. 처음에는 면역이 결핍된 사람에서는 접종을 하지 말도록 권장하였으나, 단지 체액 면역 결핍인 경우나 경미하거나 무증상 HIV 감염을 가진 소아(CDC stage 1, CD4 >25%)에서는 수두백신이 안전하기 때문에 3개월 간격으로 2회 접종할 것을 권장하였다<sup>9, 10)</sup>.

### 4. 수두 백신 접종에 따른 수두 역학의 변화

수두 예방 접종이 비교적 잘 이루어지고 있는 미국에서도 자국 내 수두의 전국적인 수두 보고 시스템이 구축되어 있지 않아 광범위한 예방접종에 따르는 역학의 변화를 정확히 파악할 방법은 없으나, 과거 몇 년간 접종이 잘 이루어지고 있는 지역에서는 수두 발생률이 크게 감소하였음이 들어나고 있다<sup>11, 12)</sup>. 1995년에 인가된 후

1998년부터 수두백신 사업이 활기를 띠었으며 2003년 19-35개월 소아에서의 접종률은 85%에 다다랐다. 미국 질병관리본부에서 1995년부터 2000년까지 몇 개의 지역 사회에서 실시한 인구집단 근거 감시보고 자료를 보면 19-35개월 사이 소아에서의 수두 백신 접종률이 74-84%까지 서서히 증가하는 추세를 보였는데, 수두발생은 71-84% 감소하였으며, 감소율은 1-4세 사이에서 제일 현저하였으며, 1세 미만의 영아와 고연령층에서의 발생도 의미 있게 감소하는 추세를 보여 수두 백신 접종이 군집 면역을 보여 질병이 전파되는 것이 감소하였다고 해석하였다. 이러한 결과는 학동기전 어린이 위탁시설에 보내지는 소아에서 시행된 전향적인 코호트 연구에서도 수두 백신이 확실한 군집면역 효과를 보이는 것으로 나타났다<sup>12)</sup> 수두로 인한 입원환자 수도 감소를 보였다<sup>12)</sup>. 수두 백신의 효능을 나타내는 또 다른 인자로는 수두로 인한 입원에 대한 통계자료가 있으며, 2002년 수두와 연관되어 입원한 예는 백신이 인가되기 전에 비해 88% 감소하였고 감소는 1-4세 군에서 제일 현저하였다<sup>13)</sup>.

미국에서 수두로 인한 사망률에도 변화가 있었으며, 수두백신 접종률이 1996년에 15%, 1999년에 60%, 2001년에 76%로 증가하였는데 백신이 사용되기 전에 수두로 인한 사망자 수가 매년 105명이었던 것이 1999-2001년에는 매년 66건으로 보고되었으며 이러한 감소 현상은 전 연령층에서 나타났으며 1-4세에서 가장 컸다<sup>14, 15)</sup>.

### 5. 접종 후 대상포진

수두 백신이 접종되기 시작하면서 백신을 접종 받은 소아에서 접종 받지 않은 소아에 비해 더 이른 나이에 대상포진에 이환될 가능성에 대한 우려가 있어 왔으며, 이 우려는 인가 전 과 인가 후 조사에서 접종아에서 자연감염을 앓고 난 소아에 비해 대상포진의 발생률이 낮은 것이 확인되면서 해소되었다<sup>16)</sup>. 수두백신을 접종받은 건강한 소아에서 대상포진의 보고된 빈도는 13/100,000명-년 이었고 수두백신을 접종받지 않은 5-9세 소아에서의 대상포진 발생률은 30/100,000명-년이었다<sup>17)</sup>. Merk 수두백신제품의 postmarketing surveillance에서 16,000,000 도즈 접종 후 대상 포진은 56명에서 발견되었으며 22명에서는 백신주 10명에서는 야생주가 확인되었다<sup>18)</sup>.

### 6. 돌발 수두 감염

돌발 감염의 정의는 백신 접종을 받은 지 적어도 42일 후에 야생주에 의한 수두에 이환되었을 때를 일컬으

며, 자연 감염에서보다 대부분 경미하다. 백신 인가 전 임상 시험에서 수두 백신 접종아에서 돌발 수두 발생률은 3-4%로 추정되었으며, 가족내 접촉에서는 5-20%로 높게 추정되었다. 미국에서 1995년 인가된 후 수두 백신 접종률이 높은 지역에 위치한 어린이 관리 시설, 유치원 및 초등학교에서 낮은 백신 효과를 동반한 돌발 수두 집단 발생이 보고되면서 문제시되었다<sup>19-21)</sup>. 이러한 집단 돌발 감염은 15개월 이전에 접종을 받은 경우 접종 후 1년 동안 백신 실패가 더 높고, 백신 효과가 접종 후 첫 1년 동안은 높으나 2-8년이 지나면 그 효과가 떨어지는 것으로 기인한다고 여겨지고 있다<sup>22)</sup>.

최근 보고된 10년 동안 실시한 active surveillance 자료에서 보면 조사 대상자 350,000명 중 11,356명이 수두에 이환 되었으며 이중 9.5%가 돌파감염이었으며 접종받은 후 5년 이상이 경과된 경우가 그렇지 않은 경우보다 더 심한 수두에 걸렸으며 돌파감염 발생률도 백신 접종 후 시간이 더 경과 될수록 높았다(돌파감염율/1000환자-년: 1년 후 1.6, 5년 후 9.0, 9년 후 58.2)<sup>23)</sup>. 또 다른 연구에서는 돌발 감염이 접종 후 초기 면역 반응 정도와 역비례 하여 발생한다는 보고가 있으며, 수두 백신을 1회 접종한 후 6주 후에 측정한 항가 높은 군에서 낮은 군에 비해 접종 후 7년간 수두 돌발률이 유의하게 낮았다고 보고하였다<sup>24)</sup>. 또한 MMR 접종 시기도 돌파감염 발생과 연관이 있으며 MMR 접종후 30일 이내에 접종하면 30일 이후에 접종한 경우에 비해 돌파 감염 발생률이 2.5배였다<sup>25)</sup>. 그밖에도 돌발 수두감염의 원인으로 백신 접종 후 gpELISA 항체가 음성으로 나타나는 일차 백신 실패와 수두바이러스의 유전적인 변화가 주장되기도 하였다. 돌발 수두의 발진 수가 50개가 넘으면 50개 미만일 때보다 바이러스가 전파될 확률이 높으며, 이러한 사실은 학교 입학 시기에 추가 접종을 해야 할 필요가 있다는 주장이 제기되었다.

### 수두 백신 : 국내에서의 실태

수두 백신이 국내에서 사용되기 시작한 것은 일본과 함께 1980년대 후반부터 고위험군 및 일부 건강아를 대상으로 선별 접종되기 시작하였다. 처음에 사용되었던 일본 Biken사 백신은 그 이후 국내 생산 제품 및 다른 국가 제품으로 대체되어 사용되어오고 있다. 정식으로 보고 된 자료는 없지만 백신 접종 후 오히려 발진이 나타나는 등 수두백신 공급이 원활하지 않았던 과거 경험을 가지고 있다. 수두 백신 접종이 선별적으로 이루어져

왔던 상황에서 수두의 발생 양상이 지속되어 2005년에 대한소아과학회와 질병관리본부에서 수두 백신을 기본 예방접종에 포함시키게 되었다. 지금 현재 시판되고 있는 수두백신의 종류에는 네 가지(녹십자 제품, 제일제당 제품, GlaxoSmithKline 제품, Chinese National Biotech Group 제품)이 있다.

녹십자 제품, 제일제당 제품 및 Chinese National Biotech Group 제품에 대한 면역원성 자료는 매우 제한적이다. 발표된 내용을 보면 수두백신TM(제일제당)의 경우 생후 1-15세에 1회 접종한 후 6주 후에 항체 양전이 되었거나 의미있는 항체가 상승을 보인 경우는 97.7%였고<sup>26)</sup>, MAV주로 만들어진 수두박스TM(녹십자)는 1-15세에 1회 접종 6주 후 100%에서 항체 양전이 되었거나 의미있는 항체가 상승을 보였다. 국내에서 처음으로 보고된 수두 예방 접종률은 2005년 2월부터 4월까지 12-35개월 소아 대상으로 실시한 지역 예방접종을 조사결과 73.1%로 보고되었다.

국내에서의 수두 발생에 대한 연구보고도 많지 않으며, 10여 년 전에 보고된 개원가를 방문한 소아를 대상으로 한 조사에서 보면 수두로 진단된 환자의 25% 정도가 백신을 접종받았으며, 합병증으로는 피부 감염(4.2%), 결막염(1.7%), 신경계 합병증 1례, 폐렴 1례였고, 종합병원에서 실시한 또 다른 조사에서도 수두로 진단된 환자에서 백신 접종률은 비슷하다고 보고하였다<sup>27, 28)</sup>.

질병관리본부에서 2001년 5월부터 수두 발생 현황에 대한 감시를 200여명의 소아과 개원의를 중심으로 실시를 운영하고 있으며 집계가 가능하였던 연간 자료를 분석한 결과 뚜렷한 감소 현상을 관찰할 수는 없었으며, 국민건강관리공단에서 보고한 수두환자의 집계에서도 2001년부터 2006년까지 뚜렷한 차이가 있는 것 같지는 않았다.

### 수두 백신 : 2회 접종

미국 예방접종자문위원회에서는 2006년 모든 소아가 4-6세(빠르게는 첫 접종 후 3개월 이후부터 가능)에 2차 수두 백신을 접종받을 것을 권장하였으며 그 배경은 아래와 같다.

1995년 미국에서 수두 백신을 기본접종으로 도입한 이후 수두로 인한 이병률 및 사망률은 급격히 감소한 바 있다<sup>12, 15)</sup>. 그러나 백신을 접종한 소아에서 발생하는 수두는 경미한 증상을 보이거나 면역결핍자 등을 포함한 다른 소아에게 야생주를 전파시킬 수 있다. 또한 접종을

받은 소아가 수두에 걸릴 수 있는 범위는 연구에 따라서는 그 가능성을 20%까지 보기도 하였으며, 수두 백신 접종률이 높은 지역에서는 수두로 진단받은 소아의 약 반이 백신을 접종한 경우로 보고되었다<sup>11)</sup>. 접종률이 높았던 한 초등학교에서 발생한 수두 유행을 조사 한 결과 접종률이 99%로 매우 높았어도 유행을 막지는 못하였던 것이 밝혀졌으며, 1회 접종이 수두의 유행을 방어할 수 없다는 결론으로 이어져 모든 소아에게 2회 접종을 하자는 주장에 힘을 실어 주게 되었다<sup>29, 30)</sup>.

2회 접종이 필요하다고 주장하는 배경에는 학교에 다니는 학생들에게는 수두환자가 발생하면 집중적으로 노출될 수 있는데 1회 접종으로 야기되는 군집면역이 충분하지 못하여 수두 유행을 예방할 수 없으며, 접종을 받은 소아도 수두에 걸리면 수두를 다른 사람에게 전파시킬 수 있고, 접종자에 발생한 수두는 경미하여 조기 진단이 쉽지 않아 결과적으로 유행에 초기 대응을 할 수 없게 된다는 것이 있다<sup>31, 32)</sup>.

상기한 이유로 수두 백신을 기본접종에 포함시킨 후에 발생하고 있던 수두 유행을 대처하기 위하여 미국에서는 2005년 수두 유행지역에 한하여 2차 접종을 하도록 권장하기 시작하였다. 그러나 이러한 조치가 성공적으로 이루어지기 위해서는 유행을 초기에 포착하는 것이 꼭 필요한 조건이어서 모든 소아에게 2회 접종을 하는 방법이 훨씬 효과 적일 것으로 여겨지게 되었다.

1-12세에 1회 접종을 한 경우 일부 소아에서는 유도되는 면역원성이 충분하지 않아 13세 이후에 하고 있는 것처럼 기본 접종으로 2회 접종이 필요하다는 증거들이 축적되어 왔다. 1984년 보고에 의하면 가족 내 접촉자에서의 수두 예방 효과가 100 %라고 보고하였으나 그 당시 백신에 포함된 바이러스 양은 17,000 plaque-forming units/dose로 지금 사용되고 있는 것의 12배 이상 많은 것이다. 그 당시 FAMA 법으로 측정된 혈청 전환율은 94%로 보고되었으며 돌파감염이 발생하지 않아 예방에 필요한 IgG 항체가를 규명할 수 없었다. 수두백신의 허가 전 및 허가 후 연구에서 항체검사법으로 사용된 것은 gpELISA 였으며 일부에서 IAHA를 사용하였다<sup>33)</sup>.

허가 전 조사에서 백신을 일회 접종받은 소아들을 장기간 추적한 결과 접종 6주 후 gpELISA 항체가와 접종 후 7년간의 수두 방어 효과를 비교하였을 때, 혈청 전환의 기준을 낮은 항체가로 기준하는 것은 질병 예방의 지표가 될 수 없으며 오히려 혈청 전환의 기준을 6주후 gpELISA 항체가 5 이상으로 높게 잡았을 때 예방과 연관성이 있었다<sup>24, 34)</sup>. 이렇게 높은 cutoff를 사용하면 혈

청 전환은 1,000-1,700 PFU/dose 백신을 일회접종자의 76%에서 있었던 것으로 나타났다. 따라서 미국 조절 기구에서는 gpELISA 항체가 5를 방어능을 보이는 수치로 인정하고 있으며 어떤 다른 검사도 장기간 면역원성과 예방효과를 연관지어 본 것은 없다. 즉, 낮은 수치의 항체가는 혈청전환지표를 의미하고 5 이상의 항체가는 혈청방어지표를 의미한다고 주장되어지고 있다. 즉, gpELISA 5 이상으로 높으면 면역원성 및 예방 효과를 가진다고 평가될 수 있다. 그러므로 문헌고찰을 할 때에 면역반응을 평가할 때에 이 두가지를 분별하여 고찰 할 필요가 있다. 이러한 판단 기준으로 1995년 이후 시행된 수두백신의 약효성 검사에서 일회 접종으로 수두 방어율은 71-86%였다<sup>12)</sup>.

그 이후 조사에서 1-12세 소아에서 저용량의 백신 (1,000-3,000 PFU/dose)을 접종한 후 gpELISA 검사법에 의한 혈청 전환율은 높았다. 그러나 이 조사에서 14%의 양성 반응자는 과거에 수두를 앓았던 경력은 없었던 것으로 나타나 gpELISA 검사법은 감수성자를 색출하지 못하고 오히려 높은 위양성 결과를 초래하였다는 견해가 있다<sup>34)</sup>. gpELISA 검사에 의하면 일차 백신 실패율은 2-4%이며, 유효성 검사에서 항체가가 5 gpELISA unit/mL로 낮은 경우에 돌파감염에 걸릴 위험이 높은 것으로 나타나 이는 이차 백신 실패도 있으리라는 것을 시사한다. 또한 저용량의 백신 접종 후 gpELISA가 낮은 수치의 위양성을 보이면 일차 백신 실패를 경험할 수 있을 것을 추측해 볼 수 있다. 저용량 백신 1회 접종 후 6주 후 항체가는 평균 약 15 gpELISA unit/mL로 이는 백신으로 인한 방어효과를 나타낸다고 여겨지는 5 gpELISA unit/mL의 약 2-3배에 불과한 것이다.

2회 접종 of 면역원성 및 방어 효과에 대한 자료는 2회 접종으로 수두의 이환율 및 사망률을 감소시킬 수 있다는 타당성에 힘을 실어 주게 되었다. 2회 접종 of 면역원성 및 유효성에 관한 연구 조사에서 보면 수두의 과거력이 없는 12개월부터 12세에 이르는 약 2,000명의 소아를 대상으로 1회 또는 3주 간격으로 2회 수두백신을 접종한 후 10년 동안 수두 및 수두 양 질환 또는 대상포진이 발생하였는지를, 수두 환자나 대상포진 환자에게 노출된 경력이 있는지를 조사하였으며 매년 9년째에는 항체검사를 실시하였다. 연구 결과 백신 접종자에 발생한 수두는 경미하였으며 접종 후 42일 후에 발생하는 돌파감염율은 2회 접종 받은 군에서 1회 접종 받은 군에 비해 3.3배 낮았다. 10년 동안 백신의 수두 예방 효

과는 1회 접종으로는 94.4%, 2회 접종으로는 98.3%였으며, 9년 후 항체검사 결과는 5 gpELISA 이상을 보인 경우는 1회 접종군에서는 95.3%, 2회 접종군에서는 97%였다. 결론으로 1회 또는 2회 접종이 장기간 수두에 대한 방어능을 제공하였으며 2회 접종이 1회 접종에 비해 더 효과 적이었다는 주장이었다<sup>35)</sup>.

미국에서 처음 수두 예방 접종 정책을 수립하였을 때에는, 1-12세 소아를 대상으로 2회 접종을 하면 더 강한 면역원성이 유도된다는 것을 알았지만, 그리고 1회 접종 만으로는 매년 1-3%의 돌파감염이 발생한다는 것을 예측하였지만, 몇몇 소규모의 연구에서 1회 접종 후 시간이 경과하여도 돌파감염율이 증가하지 않았고 수두가 발생하여도 증상이 경미하여 비용효과 분석에서 1회 접종을 하기로 결정되었다. 따라서 홍역 백신처럼, 최대의 효과를 얻기 위하여 2회 접종이 필요한 지에 대하여는 허가 후 연구에서 결정하기로 하였고, 결과적으로 수두백신이 사용되기 시작한 지 10년이 지난 후 2회 접종이 필요하다는 결론을 짓게 되었다. 2회 접종 of 근본적인 이유는 홍역에서처럼 일차백신 실패를 해결하기 위하여 필요하다. 만약 수두백신 접종자의 5%가 면역원성을 획득하지 못하게 되면 그만큼의 수가 매년 감수성자로 남게 되어 청소년 및 성인층에 다다르면 5%의 몇 배에 다다르는 인구가 수두에 감수성상태로 남게 되는 것이다.

상기한 배경으로 미국에서는 소아에 투여한 일차 접종이 백신 실패로 이어지거나 면역반응이 낮게 유도되는 경우가 발생하면 그들이 청소년이나 성인이 된 후에 감수성 상태로 존재하게 되는 것을 방지하기 위하여 건 강한 소아에게 2회 접종을 권장하게 되었다. 1회 접종 후 면역반응이 낮게 유도된 경우에 고용량의 백신을 1회 접종하는 것으로 해결할 수 있으나, 백신 실패가 발생하는 것이 문제라면 2회 접종이 택해야 할 방법이다. 그밖에도 백신 접종률이 증가하여 수두의 집단발생이 줄어들게되면 면역반응이 낮게 유도된 경우에 boosting 효과를 볼 수 없을 것이고, 비공식적인 주장이기는 하지만 고용량의 백신을 접종하더라도 면역반응이 비례적으로 상승하지 않고 일정 수준 이상으로는 증가하지 않는다는 주장 등은 2차 접종 of 필요성에 힘을 실어주고 있다. 또한 2차 접종을 하면 기하평균 항체가는 1차 접종 후에 비해 12배 오르며, 혈청방어능 이상 수준에 다다른 경우는 1차 접종 후의 87%에 비해 99%로 훨씬 증가한다고 한다.

미국에서 MMRV 혼합 백신의 출현은 수두 백신의 2

회 접종에 한 몫을 하고 있다. MMRV 1회 접종 후 gpELISA는 12-15 units/mL 로 일부 소아에서는 일회 접종으로 방어력을 나타내는 VZV memory 면역을 유발할 수 없을 것으로 추정된다. 더욱 4가 백신 1회 접종 후 혈청 양전율은 gpELISA로 측정된 결과 90% 정도였으며 방어 효과를 기대하는 충분한 면역원성을 유도하기 위하여는 2회 접종이 필요하다는 분석이다. 4가 백신의 2차 접종으로 gpELISA로 측정된 항체양전율은 99% 이고 기하 평균값은 469 unit/mL이었다<sup>36, 37)</sup>.

### 수두 백신 : 수두 백신 : Pros and Cons

수두 백신이 잘 이루어지고 있는 지역에서도 수두 백신으로 수두를 정복할 수 있기 위해서는 몇 가지 주의를 기울여야 하는 사항들이 거론되고 있다. 즉, 수두 백신 접종이 시작된 지가 오래지 않아 수두를 앓고 난 잠복 감염자들과 대상포진 환자들이 존재하여 야생 바이러스가 광범위하게 존재하고 있고, 수두 백신 접종률을 증진시키면 심한 수두에 걸릴 위험성을 가지고 있는 감수성을 가진 성인이 증가하게 된다. 그러므로 백신 접종률 증진과 함께 같이 염두에 두어야 하는 것은 바이러스 전파를 차단하기 위하여 수두에 걸릴 위험이 있는 감수성이 있는 사람을 찾아내어 백신 접종을 받도록 해야 하며, 수두 및 대상포진의 조기 진단 및 치료에도 힘을 기울여야 한다.

유럽에서의 수두의 역학을 살펴보면 생후 10-12년간 90% 이상의 소아가 수두에 이환되었다는 보고가 있는가 하면, 영국에서는 13개월 간 입원한 수두환자를 대상으로 한 조사에서 수두와 연관된 사망례가 7건이었으며 균혈증/패혈증성쇼크 폐렴 뇌염이 가장 흔한 합병증이었다고 보고하는 등 수두는 지정확상 비슷한 다른 지역에서와 큰 차이가 없는 것 같다. 유럽에서도 수두백신은 미국에 이어 과거 5-10년 사이에 인가되었으나 거의 대부분의 국가에서 기본 접종이 아닌 선택 접종에 포함시키고 있으며(수두 백신이 접종되고 있는 국가는 20개국 미만이며, 수두 백신이 기본 접종군에 포함된 국가는 7개국 정도) 기본 접종에 포함시키려는 차원에서의 경제적 및 의학적인 절정부담률에 대한 논의가 진행 중에 있다. 그러한 이유는 수두백신이 기본 접종에 포함되면 수두바이러스에 감염되는 연령이 늦어져 성인이 더 심한 수두에 이환될 수 있으며, 접종 시작 후 5-25년 후 청소년 및 성인층에서 대상포진의 환자수가 증가할 수 있다는 추론이 나오고 있으며, 기본 접종에 포함되어야

하는 백신의 우선순위에 있어 B형 간염 및 폐구균백신에 더 무게를 두어야 한다는 주장이 있는 것처럼 국내에서는 헤모필루스 인플루엔자균 백신이나 폐구균백신이 고려 대상에 포함되어야 할 것이다. 또한 접종한 후 3년 이상이 지나면 돌발 감염이 발생할 수 있는 등 접종으로 인한 수두 및 대상포진의 역학의 변화 대한 의문이 해결되지 않은 상태에서, 영국과 캐나다에서 실시한 조사에서 비용 절감 효과가 없는 것으로 나타나 수두 백신 도입은 주춤한 상태에 있다<sup>38-41)</sup>. 그러나 최근 Society of Independent European Vaccination Experts는 이미 접종이 권장되고 있는 고위험군 환자 및 그 접촉자 중 감수성자 그리고 감수성이 있는 의료종사자 이외에 감수성이 있는 청소년에게 접종할 것을 강력하게 권고하고 있으며, 수두백신을 기본 접종 정책에 포함시키고 2회 접종을 하므로써 수두의 부담을 줄일 수 있을 것으로 예견하면서 그러한 정책이 곧 현실화 될 것을 추천하고 있다<sup>41)</sup>.

국내에서 “수두 백신 재접종을 도입할 것인가?”에 대한 논의는 좀 더 시간을 두고 연구 분석을 통해 이루어져야 한다고 생각한다. 즉 재접종을 논의하기 전에 먼저 “1회 접종이 수두 환자를 감소시키는가?”에 대한 평가를 하는 것이 필요하다고 본다. 미국에서도 기본접종에 포함시킨 후 10여년 동안 확보한 면역원성 및 예방 효과 자료를 바탕으로 기본접종으로의 재접종이 결정된 바 있으며 다른 백신과는 달리 대상포진의 연계성이 있어 이에 대한 분석도 같이 진행된 바 있다. 국내에서의 현황은 1990년 경부터 수두 백신이 선별적으로 사용되어 2005년 초에는 이미 접종률이 70%를 넘는 수준이었지만 과거 몇 년간의 소아 전염병 표본감시체계 및 국민건강관리공단 자료는 수두 환자의 발생이 감소하고 있다는 것을 보여주지 못하고 있다. 즉, 재접종에 대한 논의를 하기 전 먼저 하여야 할 일은 객관적인 수두 백신의 예방 효과를 확보하는 것이며, 기본 접종으로의 수두 백신에 대한 효과 관정은 앞으로 수 년 간에 걸쳐 진행할 필요가 있다고 본다. 즉, 1회 접종에 대하여 수두의 돌파감염 및 집단 발생 등을 포함한 수두 역학의 변화 및 장기적으로 대상포진의 역학의 변화의 추이가 확인되어야 하고, 특히 국내에서는 4종류 백신이 시판되고 있어 이들 각각의 백신에 대한 면역원성 안전성 및 예방 효과 등에 대한 자료가 충분히 검토되어야 한다고 여겨진다.

## References

- 1) Takahashi M. Effectiveness of live varicella vaccine. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:199-216.
- 2) White CJ, Kuter BJ, Hilderbrand CS, Isganitis KL, Matthews H, Miller WJ, Provost PJ, et al. Varicella vaccine(Varivax) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987-89. *Pediatrics* 1991; 87:604-10.
- 3) Weibel RE, Kuter BJ, Neff BJ, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ, Connor KA, et al. Live Oka/ Merck varicella vaccine in healthy children. Further clinical and laboratory assessment. *JAMA* 1985;254:2435-9.
- 4) Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996;174 Suppl 3:S330-4.
- 5) Morales-Castillo ME, Alvarez-Muñoz MT, Solórzano-Santos F, González-Robledo R, Jasso-Gutiérrez L, Muñoz-Hernández O. Live Varicella Vaccine in Both Immunocompromised and Healthy Children. *Arch Med Res* 2002;31:85-7.
- 6) Johnson CE, Stancin T, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 1997;100:761-6.
- 7) Sheffer R, Segal D, Rahamani S, Datal H, Linhart Y, Stein M, et al. Effectiveness of the Oka/GSK attenuated varicella vaccine for the prevention of chickenpox in clinical practice in Israel. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:434-7.
- 8) Katsushima N, Yazaki N, Sakamoto M. Effect and follow-up study on varicella vaccine. *Biken J* 1984; 27:51-8.
- 9) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). *MMWR* 1996;45(RR11):1-25.
- 10) Committees on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* 1995;95:791-6.
- 11) Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Niccolai LM, Nuehlenbein CE, Steinberg SP, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004;291:851-5.
- 12) Seward J, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002;287:606-11.
- 13) Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA* 2005;294:797-802.
- 14) Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure

- in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis* 2000; 182:383-90.
- 15) Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005;352:450-8.
- 16) Guess HA, Melton LJ 3rd, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics* 1985;76:512-7.
- 17) White CJ. Clinical trials of varicella vaccine in healthy children. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10: 595-608.
- 18) Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, Steinberg SP, Sweet AR, Keatley RM, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine* 2000;19: 916-23.
- 19) Lee BR, Feaver SL, Miller CA, Hedberg CW, Ehresmann KR. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implications. *J Infect Dis* 2004;190:477-83.
- 20) Galil K, Lee B, Strine T, Carraher C, Baughman AL, Eaton M, et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med* 2002;347:1909-15.
- 21) Lee BR, Feaver SL, Miller CA, Hedberg CW, Ehresmann KR. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implications. *J Infect Dis* 2004;190:477-83.
- 22) Galil K, Fair E, Mountcastle N, Britz P, Seward J. Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. *J Infect Dis* 2002; 186: 102-5.
- 23) Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Guris D, Mascola L, Seward JF. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 2007;356:1121-9.
- 24) Li, Shu, Chan ISF, Matthews H, Heyse J, Chan CY. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:337-42.
- 25) T Verstraeten, AO Jumaan, JP Mullooly, JF Seward, HS Izurieta, F DeStefano, SB Black and RT Chen. Vaccine Safety Datalink Research Group. A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2003;112:e98-e103.
- 26) Kang JH, Kim JH, Suh BK. The Immunogenicity and Safety Study of 47 Passaged Oka Strain Live Attenuated Varicella Vaccine in Healthy Children. *Korean J Pediatr Infect Dis* 1997;4:257-64.
- 27) Kim DJ, Park HS, Lee SY, Park KS, Kim TK, Song YH, et al. Epidemiology of Varicella in Korea based on pediatrician's office practice. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40:73-81.
- 28) Kim MR, Park JS, Kim DH, Lee HR Park CY. A Clinical and Epidemiologic Study on Varicella in Children. *Korean J Pediatr Inf Dis* 1998;5:88-95.
- 29) Centers for Diseases Control and Prevention. ACIP Provisional Recommendations for Prevention of Varicella. August 2006. ACIP web site.
- 30) Lopez AS, Guris D, Zimmerman L, Gladden L, Moore T, Haselow DT, et al. One dose of varicella vaccine does not prevent school outbreaks: is it time for a second dose? *Pediatrics* 2006;117:e1070-7.
- 31) Arvin A, Gershon A. Control of varicella: why is a two-dose schedule necessary? *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:475-6.
- 32) Kuter B, Schodel F. Second varicella vaccine dose. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:193-4.
- 33) Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, Guess HA, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ, et al. Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med* 1984;310:1409-15.
- 34) Provost PJ, Krah DL, Kuter BJ, Morton DH, Schofield TL, Wasmuth EH, et al. Antibody assays suitable for assessing immune responses to live varicella vaccine. *Vaccine* 1991;9:111-6.
- 35) Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, et al. The study group for varivax. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:132-37.
- 36) Shinefield H, Black S, Digilio L, Reisinger K, Blatter M, Gress JO, et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:665-9.
- 37) Shinefield H, Black S, Williams WR, Marchant C, Reisinger K, Stewart T, et al. Dose-response study of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:670-5.
- 38) Brisson M, Edmunds WJ. Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis. *Arch Dis Child* 2003;88:862-9.
- 39) Brisson and Edmunds The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada. *Vaccine* 2002;20: 1113-25.
- 40) Health Canada. Proceedings of the national varicella consensus conference. *CCDR* 1999;25:1-29.
- 41) Sengupta N, Booy R, Schmitt HJ, Peltola H, Vandamme P, Schumacher RF, et al. Varicella vaccination in Europe: are we ready for a universal childhood programme? *Eur J Pediatr* 2007;3: [Epub ahead of print]