

# 국내 DTaP 백신 1차 및 2차 추가 접종 후 면역원성과 안전성 평가

최 의 윤<sup>1</sup> · 이 수 영<sup>1</sup> · 곽 가 영<sup>2</sup> · 마 상 혁<sup>2</sup> · 박 준 수<sup>3</sup> · 김 황 민<sup>4</sup> · 강 진 한<sup>1\*</sup> | <sup>1</sup>가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, <sup>2</sup>창원파티마 병원 소아청소년과, <sup>3</sup>순천향대학교 의과대학 소아과학교실, <sup>4</sup>연세대학교 원주의과대학 소아과학교실

## Immunogenicity and safety of primary and secondary DTaP booster vaccination

UiYoon Choi, MD<sup>1</sup> · Soo Young Lee, MD<sup>1</sup> · Ga Young Kwak, MD<sup>2</sup> · Sang Hyuk Ma, MD<sup>2</sup> · Joon Su Park, MD<sup>3</sup> · Hwang Min Kim, MD<sup>4</sup> · Jin Han Kang, MD<sup>1\*</sup>

Department of Pediatrics, <sup>1</sup>The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, <sup>2</sup>Changwon Fatima Hospital, Changwon, <sup>3</sup>Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, <sup>4</sup>Wonju Yonsei University School of Medicine, Wonju, Korea

\*Corresponding author: Jin Han Kang, E-mail: kjhan@catholic.ac.kr

Received May 26, 2011 · Accepted July 30, 2011

Diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) vaccination must currently be administered three times starting at 2 months of age, at intervals of two months, with the first and second boosters administered at 15 to 8 months and 4 to 6 years of age. A high rate of vaccination is maintained, but studies of the efficiency and safety of booster vaccination are lacking. This study evaluated the immunogenicity and safety of the DTaP booster vaccine. Seventy-two infants who had been vaccinated with the first booster and 78 children who had been vaccinated with the second booster were enrolled in this study. Local and systemic adverse reactions after vaccination were recorded. Sera obtained before and 1 month after booster vaccination were analyzed for antibodies to diphtheria and tetanus toxoid, and anti-pertussis toxin. Diphtheria: The GMT was increased. Tetanus: The geometric mean antibody titer (GMT) was increased. Pertussis: The GMT was increased by 13.72 times and 14.37 times after the first and the second additional vaccination, respectively. Although the seroconversion rate was low prior to the first booster, the average amount of anti-pertussis toxin antibodies before the first additional vaccination was 143.37 EU/mL, which rose to 261.88 EU/mL after the vaccination. The seroconversion rate also increased to 100%. Adverse reactions showed spontaneous resolution within a few days after vaccination. After the second additional vaccination, there was a statistically significant increase in the manifestation of myalgia compared to after the first additional vaccination. In conclusion, DTaP booster vaccination was effective in Korean children, demonstrating that modifications to the current regimen would be unnecessary.

**Keywords:** Diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines; Secondary immunization; Immunogenicity; Safety

## 서 론

1990년대에 들어와서 정제 백일해 사백신(acellular pertussis vaccine, aP)이 포함된 diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) 백신에 대한 면역원성 및 안전성 연구가 전세포 백일해 사백신(whole cell pertussis vaccine, wP)이 혼합된 diphtheria-tetanus-whole cell pertussis (DTwP) 백신과 비교하여 체계적으로 이루어 졌다 [1,2]. 이런 연구에서 DTaP 백신이 DTwP 백신에 비해 국소, 전신 이상반응이 낮아 안전성이 있음이 밝혀졌고, 또한 면역원성도 백일해 항원에 따라 차이는 있으나 DTwP 백신과 같거나 높은 결과가 확인되었다. 또한 역학적 배경을 고려한 야의 임상 연구(clinical field trial)에서 실질적 방어효과에 관한 비교 연구 결과에서도 동일하거나 우월한 결과가 있어 야 기존의 DTwP 백신에서 DTaP 백신으로 사용이 전환될 수 있는데 이런 관점으로 시행한 연구들에서도 DTaP 백신이 DTwP 백신과 같은 디프테리아 및 파상풍 방어면역 항체 생성이 동일하며 또한 백일해에 대해 80% 이상의 방어 효과가 입증되었고, 이런 방어면역이 기초 접종 후 3년 이상 지속되고 추가 접종 후 더욱 장기간 지속된다는 연구 결과들이 연속적으로 보고됨에 따라 많은 국가에서 DTaP 백신의 사용이 활성화 되고 있다[3-10].

우리나라에서는 1954년에 예방접종법으로 diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) 백신의 기본 접종 법령이 제정되었고, 1958년에 DTwP 백신이 도입되어 1960년대까지 높은 접종률을 유지하였으나 1970년대부터 DTwP 백신의 이상반응에 의한 접종률이 낮아지는 문제점이 역시 발생되었다. 그리고 DTwP 백신의 이상반응에 따른 문제점을 피하고자 이 백신의 용량을 감량하거나 wP 백신을 제외한 DT 백신을 접종하는 등의 변형된 접종이 만연되는 상황이 전개되었다. 1981년에 일본에서 개발된 anti-pertussis toxin (PT)과 filamentous hemagglutinin (FHA)가 포함된 2가 DTaP 백신이 1982년에 국내 도입되면서 우리나라에서는 이 DTaP 백신으로 기초접종 및 추가접종을 실시하는 유일한 나라가 되었다[11,12]. 이런 상황에서 1990년대 말에 PT, FHA 외에 pertactin (PRN)이 추가된 3가 항원 DTaP

백신이 국내에 도입되어 점차 접종률이 증가되는 상태에 있다. 이와 같이 장기간 2가 백일해 항원이 포함된 DTaP 백신의 사용에도 불구하고 DTaP 백신에 대한 면역원성 및 안전성에 관한 연구가 전혀 없었으며, 최근에 도입된 3가 항원 DTaP 백신 기초접종에 대한 면역원성 및 안전성 연구가 유일한 실정에 있다. 더불어 DTaP 백신 추가접종에 대한 면역원성 및 안전성 연구 또한 전혀 실시된 바가 없다. 이런 측면에서 저자들은 1세 전에 DTaP 백신으로 3회 기초접종을 받은 소아를 대상으로 DTaP 백신의 1차, 2차 추가접종 전후 방어면역력 지속 효과와 접종 차수별 이상반응을 평가하여 현재 국내에서 실시되고 있는 DTaP 백신의 추가접종의 유효성을 확인하고자 하였다.

## 방 법

### 1. 대상

2008년 8월부터 2009년 11월까지 가톨릭대학교 인천성모병원, 순천향대학교 천안병원, 창원 파티마병원, 연세대학교 원주기독병원 소아청소년과 외래에 DTaP 1차 또는 2차 추가접종을 받기 위해 내원한 소아 중 현재 급성 질환을 앓지 않고, 최근 2주 내에 다른 예방접종을 받지 않은 상태이며, 백신 접종에 따른 중증 이상반응 기왕력이 없고 본 연구에 피접종자의 부모나 보호자가 자발적 참여 의사가 있는 경우를 대상으로 하였다. 1차 추가접종 대상 피접종자의 연령은 생후 15-18개월 소아, 2차 추가접종 대상 피접종자의 연령은 4-6세 소아로 1세 전에 3회 DTaP 기초접종을 받은 접종기록이 확인된 경우만 선별하였다. 전체 연구계획서는 연구기관별로 임상연구심사위원회(Institute Review Board)의 승인을 받았으며, 피험자의 부모나 보호자 동의를 서면으로 받은 후에 피험자 등록을 하였고, 피험자 혹은 보호자의 의사에 따라 자발적으로 연구 중에 불참할 수 있도록 하였다.

### 2. DTaP 백신 접종

3가 DTaP백신(3 components DTaP; GSK, Rixensas, Belgium)을 상완 삼각근에 근육 주사하였다.

**Table 1.** Demographic characteristics of the 1st booster and 2nd booster groups

| Characteristics | Parameters/categories | 1st booster (n=72) | 2nd booster (n=78) |
|-----------------|-----------------------|--------------------|--------------------|
| Gender          | Male, n (%)           | 34 (47.2)          | 37 (47.4)          |
|                 | Female, n (%)         | 38 (52.8)          | 41 (52.6)          |
| Age (mo)        | Mean (SD)             | 16.56 (1.13)       | 59.76 (6.69)       |

SD, standard deviation.

### 3. 면역원성 평가

DTaP 백신 접종 전 및 접종 4주 후에 5 mL의 혈액을 채취하여 혈청 분리 후 시험 전까지 -70°C에서 보관하였다. 디프테리아 면역상태 측정은 다량의 검체에 대한 검사방법이 용이하고 디프테리아 방어 항체농도인 0.1 IU/mL 이상 농도 측정에 있어 기존의 세포배양법과 동일한 측정결과를 보이는 ELISA (diphtheria fragment A & B contained kit; IBL, Hamburg, Germany)법으로 측정하였고, 파상풍 항독소 항체가 측정은 파상풍 방어 항체농도인 0.1 IU/mL 이상의 농도 측정과, 파상풍의 최저 방어항체 농도인 0.01 IU/mL까지 측정이 가능하고 기존의 생체실험과 이 범위 내 농도에서 동일한 측정 결과를 보이는 ELISA법을 사용하였다. 백일해에 대한 방어항체가 평가는 현재까지 합의된 표준 항체가 측정법과 방어항체 기준이 없는 상태이어서 백일해 주항원인 anti-pertussis toxin에 대한 항체가만 ELISA법으로 측정하였다.

디프테리아 및 파상풍에 대한 항독소 항체가 각각 0.1 IU/mL이상인 경우를 디프테리아와 파상풍에 대해 방어면역이 있는 경우(항체 양전)로 정의하였고, anti-pertussis toxin에 대한 항체가 24.0 EU/mL 이상인 경우를 백일해에 대한 방어면역을 있는 항체 양전으로 정의하였다. 1차 및 2차 추가접종 전 디프테리아, 파상풍, 백일해 항체 측정 결과와 기하중양항체가(geometric mean antibody titer, GMT) 결과를 통해 각각 기초접종과 1차 추가접종 후 방어면역 유지 상태를 파악하였다. 그리고 1, 2차 추가접종 후 항체 측정 결과와 GMT 결과를 통해 접종 후 면역원성을 2차적으로 평가하였다.

### 4. 이상반응 평가

DTaP 백신 접종 후 3주간 국소 예측 이상반응(solicted

adverse reactions; 발적, 부종, 동통, 경결, 소양감) 및 전신 예측 이상반응(solicted adverse reactions; 발열, 두통, 근육통, 전신 피부 발진, 권태감)과 동시에 예상치 못한 이상반응(unsolicted adverse reactions)까지 보호자가 관찰 일지에 접종 후 7일간 매일 기록하였으며, 이후 발생한 이상반응은 별도로 기록하여 채혈을 위한 2차 방문 시에 제출하도록 하였다. 중증 이상반응이 발생 시에는 즉시 전화로 연락을 하거나 병원을 방문하도록 하였다. 모든 이상반응의 백신과의 인과관계는 연구자가 평가하였다. 이런 내용을 통해 일차적으로 이상반응을 1차 및 2차 추가접종 차수별로 평가하였으며, 또한 차수별로 접종 전 항체 정도에 따라 비교하였다.

### 5. 통계분석

면역원성 평가를 위하여 DTaP 백신 접종 전후 디프테리아 및 파상풍에 대한 항독소 항체가의 양전율을 계산하고 그에 대한 95% 신뢰구간을 구하였다. 또한 백신 접종 후 4주 동안에 발현된 국소 및 전신 이상반응 발현율을 구하였다.

## 결 과

#### 1. 연구 피험자의 인구학적 특성

본 연구에 1차 추가접종 피험자는 72명, 2차 추가접종 피험자는 78명이 참여하였다. DTaP백신 1차 추가접종 대상자 72명 중 남아 34명(47.2%), 여아 38명(52.8%)으로 평균 연령은 16.56±1.13개월이었다. 2차 추가접종 대상자 78명 중 남아 37명(47.4%), 여아 41명(52.6%)으로 평균 연령은 59.76±6.69개월이었다(Table 1).

#### 2. 면역원성 평가

##### 1) 디프테리아 항독소 항체가

1차 추가접종군에서 접종 전 방어항체율은 95.8%, 접종 후 항체 양전율은 100%였고, GMT는 0.83 IU/mL에서 2.26 IU/mL로 2.73배 증가되었다. 2차 추가접종군에서는 접종 전 방어항체율은 88.4%, 접종 후 항체 양전율은 100%

**Table 2.** Anti-diphtheria antibody responses following booster immunization

| Group       | Time point | No. (%) of subjects with antibody titers |                          | GMT (IU/mL) | 95%CI (LL-UL) |
|-------------|------------|--|--------------------------|-------------|---------------|
|             |            | <0.1 IU/mL                               | ≥0.1 IU/mL <sup>a)</sup> |             |               |
| 1st booster | Pre        | 3 (4.2)                                  | 69 (95.8)                | 0.83        | (0.56-1.22)   |
|             | Post       | 0 (0.0)                                  | 72 (100.0)               | 2.26        | (2.06-2.48)   |
| 2nd booster | Pre        | 9 (11.5)                                 | 69 (88.4)                | 0.44        | (0.34-0.57)   |
|             | Post       | 0 (0.0)                                  | 78 (100.0)               | 2.05        | (1.92-2.19)   |

GMT, geometric mean antibody titer; CI, confidential interval; LL, lower limit; UL, upper limit.

<sup>a)</sup> Cut off value for seropositivity.

**Table 3.** Anti-tetanus antibody responses following booster immunization

| Group       | Time point | No. (%) of subjects with antibody titers |                          | GMT (IU/mL) | 95%CI (LL-UL) |
|-------------|------------|--|--------------------------|-------------|---------------|
|             |            | <0.1 IU/mL                               | ≥0.1 IU/mL <sup>a)</sup> |             |               |
| 1st booster | Pre        | 0 (0.0)                                  | 72 (100.0)               | 1.14        | (0.89-1.46)   |
|             | Post       | 0 (0.0)                                  | 72 (100.0)               | 2.47        | (2.34-2.62)   |
| 2nd booster | Pre        | 1 (1.3)                                  | 77 (98.7)                | 0.89        | (0.75-1.07)   |
|             | Post       | 4 (5.1)                                  | 77 (94.9)                | 1.83        | (1.51-2.22)   |

GMT, geometric mean antibody titer; CI, confidential interval; LL, lower limit; UL, upper limit.

<sup>a)</sup> Cut off value for seropositivity.

였고 GMT는 0.44 IU/mL 에서 2.05 IU/mL로 4.64 배 증가되었다(Table 2).

### 2) 파상풍 항독소 항체가

1차 추가 접종군에서 접종 전 방어항체율은 100%, 접종 후 항체 양전율은 100% 였고, GMT는 1.14 IU/mL에서 2.47 IU/mL로 2.17배 증가되었다. 2차 추가 접종군에서 접종 전 방어항체율은 98.7%, 접종 후 항체 양전율은 94.9% 였고 GMT는 0.89 IU/mL에서 1.83 IU/mL로 2.05 배 증가 되었다(Table 3).

### 3) Anti-pertussis toxin 항원에 대한 항체가

1차 추가 접종군에서 접종 전 방어항체율은 15.3%, 접종 후 항체 양전율은 100% 였고, GMT는 11.96 IU/mL에서 164.17 IU/mL로 13.72배 증가되었다. 2차 추가 접종군에서 접종 전 방어항체율은 80.7%, 접종 후 항체 양전율은 100% 였고 GMT는 13.95 IU/mL에서 200.6 IU/mL로 14.37배 증가되었다(Table 4).

## 3. 이상반응 평가

1차 추가접종군에서 예측 국소 이상반응이 발적(47.2%), 종창(47.2%), 경결(41.7%), 동통(29.2%) 순으로 발생되었고, 예측 전신 이상반응이 발진(11.1%), 알레르기 반응(11.1%), 발열(5.6%) 순으로 발생되었다. 2차 추가 접종군에서는 예측 국소 이상반응이 발적(47.4%), 종창(43.6%), 동통(38.5%), 경결(37.2%) 순으로 발생되었고, 예측 전신 이상반응이 근육통(14.1%), 발진(6.4%), 알레르기 반응(5.1%), 관절통(5.1%), 발열(3.9%), 권태감(3.9%) 순으로 발생되었다. 예상치 못한 이상반응과 중증 이상반응은 모든 군에서 발생하지 않았으며 위에 기술된 모든 이상반응은 특별한 치료 없이 5일 내에 자연 소실되었다. 한편 차수별 이상반응 비교에서 1차 추가 접종군에서 전신 이상반응인 근육통

발생이 없었으나 2차 추가 접종군에서는 14.1% 발생률을 보여 통계학적으로 유의한 차이가 있었으나( $P < 0.05$ ) 다른 이상 반응은 접종 차수별 발생률에 유의한 차이는 없었으며 (Table 5) 접종 전 항체가에 따른 이상반응 발생률의 차이도 없었다.

## 고 찰

현재 많은 국가에서 DTaP 백신의 기초접종은 생후 6주 이후에 3회 접종하는 방법을 사용하고 있는데 이는 모체로부터 받은 디프테리아 항독소 항체, 파상풍 항독소 항체와 백일해의 PT, FHA와 agglutination에 대한 항체가 소실되는 시기인 생후 6-8주에 접종하고 이후 1-3개월 간격으로 2회 접종하여 모두 3회의 기초접종을 실시하고 있다 [13,14]. 그리고 국가마다 차이는 있으나 대부분 3회 기초접종 후 추가접종을 1-2회 정도 실시하고 있다. 우리나라는 생

**Table 4.** Anti-pertussis toxin antibody responses following booster immunization

| Group       | Time point | No. (%) of subjects with antibody titers |             | GMT (IU/mL) | P-value | 95%CI (LL-UL)   |
|-------------|------------|--|-------------|-------------|---------|-----------------|
|             |            | <24.0 EU/mL                              | ≥24.0 EU/mL |             |         |                 |
| 1st booster | Pre        | 61 (84.7)                                | 11 (15.3)   | 11.96       |         | (6.53-21.92)    |
|             | Post       | 0 (0.0)                                  | 72 (100.0)  | 164.17      | 0.4271  | (114.66-235.06) |
| 2nd booster | Pre        | 15 (19.2)                                | 63 (80.8)   | 13.95       |         | (10.88-17.90)   |
|             | Post       | 0 (0.0)                                  | 78 (100.0)  | 200.60      | 0.0505  | (160.74-250.34) |

≥0.1 IU/mL: cut off value for seropositivity.

GMT, geometric mean antibody titer; CI, confidential interval; LL, lower limit; UL, upper limit.

**Table 5.** Incidence of solicited adverse events during 3-week follow-up period after booster immunization

| Adverse event         | No. (%) of subjects with adverse event |                    | P-value |
|-----------------------|--|--------------------|---------|
|                       | 1st booster (n=72)                     | 2nd booster (n=78) |         |
| <b>Local event</b>    |  |                    |         |
| Redness               | 34 (47.2)                              | 37 (47.4)          | 0.9791  |
| Swelling              | 34 (47.2)                              | 34 (43.6)          | 0.6553  |
| Indurations           | 30 (41.7)                              | 29 (37.2)          | 0.5741  |
| Pain                  | 21 (29.2)                              | 30 (38.5)          | 0.2299  |
| Severe pain           |  |                    |         |
| <b>Systemic event</b> |  |                    |         |
| Fever                 | 4 (5.6)                                | 3 (3.8)            | 0.7107  |
| Myalgia               | 0 (0.0)                                | 11 (14.1)          | 0.0009  |
| Rash                  | 8 (11.1)                               | 5 (6.4)            | 0.3066  |
| Allergic reactions    | 8 (11.1)                               | 4 (5.1)            | 0.1772  |
| Arthralgia            | 0 (0.0)                                | 4 (5.1)            | 0.1212  |
| Fatigue/malaise       | 0 (0.0)                                | 3 (3.8)            | 0.2462  |

후 2개월부터 기초접종을 실시하여 2개월 간격으로 4, 6개월에 실시하고 이후 15-18개월과 4-6세에 추가 접종을 실시하고 있다. 그러나 추가 접종에 대한 연구 부족으로 많은 의료인들은 추가 접종을 하고 있다. 이런 이유는 과거에 주로 사용되었던 DTwP 백신에 대한 기초접종 후 추가접종의 면역원성 및 안전성 연구는 1980년대까지 활발히 이루어졌으나 실제 DTaP 백신은 우리나라를 제외하고 대부분의 나라에서 1990년대 후반 이후부터 기초접종 및 추가접종에 DTaP 백신이 사용되기 시작하여 추가접종의 방어면역 유지 기간 및 차수별

안전성 연구는 매우 적다. 우리나라의 경우는 1982년부터 2가 DTaP 백신이 도입되어 기초 및 추가접종에 사용된 유일한 나라이나 추가접종과 연관된 연구는 전혀 없어 추가접종에 대한 기초 자료를 확보하기 위해 본 연구를 실시하게 되었다.

## 면역원성 평가

DTwP 백신으로 1세 전에 3회 기초접종을 실시할 경우 디프테리아 및 파상풍 방어항체가 8세 전까지 유지되어 초등학교 입학 전 연령에 DTwP 백신의 추가접종이 필요하다는 보고가 있었으나 반면에 이 연구에서 백일해에 대한 방어효과는 56% 정도로 낮아 3회 DTwP 백신 기초접종만으로는 유효한 방어효과를 기대할 수 없음을 보고하였다[15]. 한편 Pichichero 등[16]이 DTaP 백신을 1세 전에 3회 기초접종하고 15-24개월에 1차 추가접종 후 면역원성을 연구한 바에 의하면 1차 추가접종 전에 채취한 혈액에서 측정된 디프테리아 항체는 모든 백신에서 100%의 방어항체를 갖고 있었고, 접종 후에

는 2가 DTaP 백신의 경우에는 평균 GMT가 2.0-2.5, 3가 DTaP 백신의 경우에는 1.3-2.6으로 유의하게 상승하였으며, 파상풍 항체도 모든 백신에서 접종 전에 100%의 방어항체를 갖고 있었으며 접종 후에는 2가 DTaP 백신의 경우에는 평균 GMT가 0.9-1.7, 3가의 경우에는 0.7-2.0로 유의하게 상승됨을 보고하였다. 또한 이 연구에서는 백일해 PT 항원에 대한 항체기는 추가접종 전후에 2가 DTaP 백신의 경우에 접종 전 항체가가 접종 후에 4배 이상 상승한 경우는 48.8%에서 100%의 분포를 보였고, FHA 항원에 대한 항체는 80%에서 접종 후에 4배 이상 상승한 결과를 보였으며,

PRN은 4배 이상 상승된 경우가 78.1%에서 97.7%의 분포를 보인다고 보고하였으며 이런 추가접종 후 항체가 상승은 과거 DTwP 백신의 추가접종 후 보다 높은 결과이다. 또한 2가 DTaP 백신과 3가 DTaP 백신으로 기초접종을 2, 4, 6개월에 실시한 군과 DTwP 백신으로 동일하게 기초접종을 실시한 군에게 동일한 DTP 백신으로 15-20개월에 추가접종을 실시하여 면역원성 및 안전성을 비교한 한 연구에서도 DTaP 백신이 과상품 항체만 제외하고 모두 DTwP 백신보다 방어항체 면역원성 유지력이 높음을 보고하였다[17]. 저자들이 시행한 연구에서도 디프테리아의 경우 1차 추가접종 전에 0.1 IU/mL 방어항체율이 95.8%에서 접종 후 100%로 상승되었고 GMT는 0.83에서 2.26으로 유의하게 상승되었다(Table 2). 과상품의 경우에도 1차 추가접종 전에 0.1 IU/mL 방어항체율도 100%, 접종 후에도 100%이었고, GMT는 1.14에서 2.48로 유의하게 상승되었다(Table 3). 한편 백일해 PT 항원에 대한 항체가는 1차 추가접종 전 방어항체율이 15.28%으로 낮았으나 접종 후에는 100%으로 상승되었고 4배 이상 상승률이 98.61%이었고, GMT가 11.96에서 164.17로 유의하게 상승되었다(Table 4). 이런 결과를 볼 때에 국내에서 실시하고 있는 DTaP 백신 기초접종이 1차 추가접종 전 까지 디프테리아와 과상품에 대해 방어항체가 잘 유지되고 있으며 추가접종 후에는 매우 높은 방어항체가 유지될 수 있음을 확인한 결과이다. 그러나 백일해의 경우는 1차 추가접종 전에 방어항체율이 낮았으나 추가접종 후에는 역시 매우 높은 방어 항체를 얻는 것을 확인하였다. 추가접종 전 백일해 방어항체 양전율이 낮은 이유는 PT 항원에 대한 항체가만 측정된 상황에서 정확히 알 수 없으나 GMT가 11.96 IU/mL로 높아 개인별 면역반응의 차이에 의한 것이나 또는 종족 간 차이로 추정된다. 그러나 기초접종 DTaP 백신의 백일해 면역원성 및 기초접종 후 1차 추가접종의 시기에 관한 문제에 대한 고려가 필요하여 향후 더욱 큰 규모의 구체적인 연구가 진행되어야 할 것이다.

DTaP 백신으로 1세 전에 3회 기초접종 후 연속적으로 동일한 DTaP 백신으로 15-24개월에 1차 추가접종을 실시하고 4-6세에 2차 추가접종을 실시하여 2차 추가접종의 면역원성을 연구한 경우는 매우 적다. 이런 연구를 Liese 등[18]

이 Biken사에서 제조한 2가의 DTaP 백신 접종을 생후 2, 4, 6개월에 접종하고 15-20개월에 1차 추가 접종한 소아를 대상으로 4-6세에 2차 추가접종을 실시하여 면역원성 및 안전성을 확인한 연구에서 2차 추가접종 전에 디프테리아는 0.01 IU/mL 이상인 경우가 98.7%, 0.1 IU/mL인 경우가 90.3%이었으며 접종 후에는 모두 0.1 IU/mL 이상의 항체를 보였으며 과상품의 경우에는 접종 전에 0.01 IU/mL 이상인 경우가 98.7%, 0.1 IU/mL인 경우가 41.9%이었으며 접종 후에는 모두 0.1 IU/mL 이상의 항체를 보였다. PT 항원에 대한 항체가는 GMT가 7.6로 매우 낮았으나 접종 후에는 123.1로 증가하여 97%에서 항체 양전율을 보였고, FHA 항원에 대한 항체가는 82%에서 4배 이상 증가하여 높은 면역원성이 있음을 보고하였다. 저자들이 시행한 연구에서도 디프테리아의 경우 2차 추가접종 전에 0.1 IU/mL 방어항체율이 88.6%에서 접종 후 100%로 상승되었고 GMT는 0.44에서 2.05으로 유의하게 상승되었다(Table 2). 과상품의 경우에도 2차 추가접종 전에 0.1 IU/mL 방어항체율이 98.72%, 접종 후에는 100%이었고 GMT는 0.89에서 1.83로 유의하게 상승되었다(Table 3). 백일해 PT 항원에 대한 항체가는 2차 추가접종 전 방어항체율이 80.77%으로 낮았으나 접종 후에는 100%으로 상승되었고 4배 이상 상승률이 96.15%이었다. 그리고 GMT가 13.96에서 200.60로 유의하게 상승되었다(Table 4). 이런 결과를 볼 때에 국내에서 실시하고 있는 DTaP 백신 1차 추가접종에 의해 2차 추가접종 전 까지 디프테리아, 과상품 및 백일해에 대한 방어항체는 잘 유지되고 있으며 추가접종 후에는 매우 높은 면역원성에 의해 지속적인 방어항체 유지를 기대할 수 있는 결과이다. 특히, 2차 추가접종에서 백일해의 경우는 1차 추가접종 후에 방어항체율이 1차 때와 달리 잘 유지되고 있으며 위에 기술한 다른 국가에서의 연구보다 높아 역시 개인차에 의한 것이나 또는 종족 간 차이에 의한 것으로 추정되며 향후 이에 대한 연구가 더욱 구체적으로 진행되어야 할 것이다.

## 이상반응 평가

일반적으로 DTP 백신 접종 후 이상반응은 종족에 따른

차이를 보일 수 있고, aP 백신을 3회 기초 접종하고 4회, 5회 추가 접종을 할 경우 전신 이상반응에는 별다른 차이가 없으나 국소 이상반응이 기초 접종 때보다 더욱 심하게 발현되는 것으로 알려져 있다[19]. 그리고 DTaP 백신과 DTwP 백신 안전성 비교 연구에서 DTaP 백신은 DTwP 백신에 비해 40도 이상의 고열, 심한 보챔, 경련, 저긴장성 저반응(hypotonic hyporesponsiveness)의 발생이 통계적으로 유의하게 낮아 안전성이 좋은 것으로 확인되었다[8-10]. 그러나 이와 같은 중증 이상반응 외에 과거 wP 백신의 중증 이상반응인 아나필락시스 반응, 뇌증 등과 매우 드물게 발생하는 예외적인 이상반응이 aP 백신에서 발현되는 지에 관한 정확한 통계적 자료는 기록을 통한 광범위 시판 후 이상반응에 관한 연구가 지속적으로 요구되고 있다[3].

일반적으로 DTwP 백신을 0-6세에게 시행할 경우 접종 차수에 따라 국소 및 전신 이상반응이 증가한다는 보고가 있다[20,21]. 그러나 DTaP 백신의 경우에는 기초접종 시 차수에 따른 이상반응은 증가하지 않는 것으로 알려져 있고 국내의 경우 Kang 등[22]이 발표한 연구에서도 동일한 연구 결과를 보고한 바 있다. DTaP 백신으로 기초접종을 마치고 DTaP 백신으로 1차 추가접종을 한 연구에서는 1차 추가접종 발적 및 부종 발현율이 기초접종 때보다 유의하게 높은 것으로 확인되었고 이상반응과 접종 전 항체가와 연관성이 없다는 보고가 있다[19,23]. 한편 DTaP 백신으로 기초접종 및 추가접종을 받은 경우에는 DTwP 백신으로 기초접종을 받고 DTaP 또는 DTwP 백신으로 추가접종을 받은 연구군보다 이상반응은 적은 것으로 확인되었다. 그리고 DTwP 백신으로 기초접종을 받고 DTaP 또는 DTwP 백신으로 추가접종을 받은 연구 군에서는 전신 이상반응인 발열과 보챔이 추가접종 후 높게 발현되었고 역시 국소 이상반응도 추가접종 후 높게 발현될 수 있다고 한다. 또한 National Institute of Allergy and Infectious Diseases가 주관한 DTaP 백신에 관한 추가접종 연구에서 13 종류의 DTaP 백신 중 10 종류의 DTaP 백신에서 1차 추가접종 후 이상반응이 DTaP 백신 3회 기초접종 시보다 국소반응이 증가하는 것으로 보고되었다[23].

DTaP 백신으로 기초접종 및 1차 추가접종을 받은 소아를

대상으로 실시한 2차 추가접종 후 이상반응 연구에서 Liese 등[18]은 DTaP 백신 2차 추가접종 후 국소 이상반응이 76.8%에서 발현되었고 이런 국소반응은 1명을 제외하고는 모두 3일 내에 소멸되는 양상을 보였으며 주사부위 국소 부종이 61.4%, 발적이 59.8%, 동통이 58.8%에서 발현되었고, 전신 이상반응에서는 발열이 3.8%에서 나타났으며 fussiness가 19.7%, 기면이 15.5%, 식욕감퇴가 7.3%, 구토가 2.2% 발현됨을 보고하였다. 이런 결과는 1차 추가접종에 비해 국소 이상반응이 2배정도 증가한 것이고 반면 전신 이상반응은 감소한 것으로 이런 연구결과는 지역 내 백일해 자연감염원의 노출이 많은 결과로 추정하였으며 이 외에도 국소 이상반응이 증가하는 것은 접종 전 디프테리아 및 파상풍 독소이드 항체가 및 PT에 대한 항체가 높은 것과 연관성이 있는 것으로 설명하였다. 결과적으로 이 연구자들은 향후 백신 2차 추가접종에 사용되는 DTaP 백신은 디프테리아 및 파상풍 독소이드 양을 줄인 것을 사용하는 것을 고려하여야 할 것을 주장하였다. 저자들의 연구에서는 과거 Kang 등[22]이 실시한 연구에서 기초접종 3차 접종 후 이상반응과 1차 추가접종 후 이상반응을 비교할 경우 국소 이상반응에서 발적 및 종창이 유의하게 증가였고 전신 이상반응에서는 권태감이 유의하게 증가하는 것을 알 수 있었다. 반면 본 연구에서 1차 추가접종 후 국소 이상반응은 발적(47.2%), 종창(47.2%), 경결(41.8), 동통(29.2%) 순으로 발현되었고, 전신 이상반응은 발진(11.1%), 알레르기 반응(11.1%), 발열(5.6%) 순으로 발현되었다. 그리고 2차 추가접종 후 국소 이상반응은 발적(47.4%), 종창(43.6%), 동통(38.5%), 경결(37.2%) 순으로 발현되었고, 전신 이상반응은 근육통(14.1%), 발진(6.4%), 알레르기 반응(5.1%), 관절통(5.1%), 발열(3.9%), 권태감(3.9%) 순으로 발현되었다(Table 5). 그리고 1차 추가접종 후 이상반응과 2차 추가접종 이상반응의 차수별 비교에서는 근육통만 유의한 차이를 보였는데 소아의 언어 표현 능력에 한계가 있고 보호자에 의해 주관적으로 측정했다는 제한점이 있다. 그리고 접종 전 항체가에 따른 이상반응 발생률의 차이도 없었다. 이와 같은 이상반응은 모두 수일 내에 별다른 치료 및 조치 없이 소멸되었고 본 연구 피험자에서는 중증 이상반응은 발현되지 않았다.

## 결 론

결론적으로 본 연구결과를 볼 때에 국내에서 실시하고 있는 DTaP 백신의 1차 추가접종 및 2차 추가접종으로 디프테리아, 파상풍 및 백일해에 대한 방어항체가 생성 및 유지는 유효하고 1차 추가접종 전 백일해 방어항체를 제외하고는 추가접종 전 모든 방어항체가 잘 유지됨을 알 수 있었다. 그리고 각 추가접종 후 발생하는 이상반응의 경우에도 중증 이상반응이 없이 경미한 이상반응이며 차수별로 특이하게 증가하는 성향이 없고 접종 전 항체가에 따른 영향도 없어 접종 차수별 백신 용량의 변화를 고려할 필요성이 없음을 확인할 수 있었다.

## Acknowledgement

This work was funded by grant from the Korea Food & Drug Administration.

**핵심용어:** DTaP 백신; 추가접종; 면역원성; 안전성

## REFERENCES

1. Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, Rennels MB, Pichichero ME, Englund JA, Anderson EL, Deloria MA, Reed GF. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics* 1995;96(3 Pt 2):557-566.
2. Edwards KM, Meade BD, Decker MD, Reed GF, Rennels MB, Steinhoff MC, Anderson EL, Englund JA, Pichichero ME, Deloria MA. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response. *Pediatrics* 1995;96(3 Pt 2): 548-557.
3. Miller E. Overview of recent clinical trials of acellular pertussis vaccines. *Biologicals* 1999;27:79-86.
4. Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, Giammanco A; Stage III Working Group. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics* 2001;108:E81.
5. Liese JG, Meschivitz CK, Harzer E, Froeschle J, Hosbach P, Hoppe JE, Porter F, Stojanov S, Niinivaara K, Walker AM, Belohradsky BH. Efficacy of a two-component acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1038-1044.
6. Schmitt HJ, von Konig CH, Neiss A, Bogaerts H, Bock HL, Schulte-Wissermann H, Gahr M, Schult R, Folkens JU, Rauh W, Clemens R. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA* 1996;275:37-41.
7. Simondon F, Preziosi MP, Yam A, Kane CT, Chabirand L, Iteban I, Sanden G, Mboup S, Hoffenbach A, Knudsen K, Guiso N, Wassilak S, Cadoz M. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine* 1997;15:1606-1612.
8. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, Ciofidegli Atti ML, Giammanco A, Panei P, Blackwelder WC, Klein DL, Wassilak SG. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med* 1996; 334:341-348.
9. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996;334:349-355.
10. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet* 1997;350:1569-1577.
11. Sato Y, Sato H. Acellular pertussis vaccine as a solution to the prevention of whooping cough. *Curr Opin Infect Dis* 1992; 5:399-405.
12. Noble GR, Bernier RH, Esber EC, Hardegree MC, Hinman AR, Klein D, Saah AJ. Acellular and whole-cell pertussis vaccines in Japan. Report of a visit by US scientists. *JAMA* 1987;257: 1351-1356.
13. Edwards KM, Decker MD. Acellular pertussis vaccines for infants. *N Engl J Med* 1996;334:391-392.
14. 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.
15. Swartz TA, Saliou P, Catznelson E, Blondeau C, Gil I, Peled T, Havkin O, Fletcher M. Immune response to a diphtheria and tetanus toxoid administration in a three-dose diphtheria tetanus whole-cell pertussis/enhanced inactivated poliovirus vaccination schedule: a 7-year follow up. *Eur J Epidemiol* 2003;18:827-833.
16. Pichichero ME, Deloria MA, Rennels MB, Anderson EL, Edwards KM, Decker MD, Englund JA, Steinhoff MC, Deforest A, Meade BD. A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15- to 20-month-old children. *Pediatrics* 1997;100:772-788.
17. Pichichero ME, Green JL, Francis AB, Marsocci SM, Murphy AM, Buscarino C. Antibody response and reactions to completion of a four-dose series with a two-or three-component acellular pertussis vaccine compared to whole cell pertussis vaccine. *Scand J Infect Dis* 1996;28:159-163.



18. Liese JG, Stojanov S, Zink TH, Froeschle J, Klepadlo R, Kronwitter A, Harzer E, Jow S, Belohradsky BH. Safety and immunogenicity of Biken acellular pertussis vaccine in combination with diphtheria and tetanus toxoid as a fifth dose at four to six years of age. Munich Vaccine Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:981-988.
19. Pichichero ME, Edwards KM, Anderson EL, Rennels MB, Englund JA, Yerg DE, Blackwelder WC, Jansen DL, Meade BD. Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four- to six-year-old children. *Pediatrics* 2000;105:e11.
20. Baraff LJ, Cherry JD, Cody CL, Marcy SM, Manclark CR. DTP vaccine reactions: effect of prior reactions on rate of subsequent reactions. *Dev Biol Stand* 1985;61:423-428.
21. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981; 68:650-660.
22. Kang JH, Kim JH, Lee JH, Lee SY, Hong YJ, Kim CH. The immunogenicity and safety of three-component DTaP vaccine in Korean infants. *Korean J Pediatr* 2007;50:355-362.
23. Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, Losonsky GA, Englund JA, Meade BD, Anderson EL, Steinhoff MC, Edwards KM. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics* 2000; 105:e12.



### Peer Reviewers' Commentary

디프테리아, 파상풍, 백일해 예방접종이 우리나라 기본접종의 중요한 한 축을 이루고 있음에도 불구하고 그간 전향적인 면역원성과 안전성 연구가 이루어지지 않았다. 또한 최근에 백일해 환자가 증가한다고 보고되고 있어, 백일해 예방에 대한 연구가 꼭 필요한 시점이라고 할 수 있다. 1970년대 백일해 전세포 백신 성분에 의해서 백신 접종 후 발열, 심한 보챔, 경련등과 같은 전신적 이상반응이 나타나고, 일부에서 뇌증과 같은 중증 이상반응으로 접종 기피 현상이 일어났던 백신으로 그 후 개량 백일해 백신이 도입되면서 이상반응이 감소하였으나, 전향적인 연구로 확인이 필요한 부분이다. 디프테리아, 파상풍은 예방접종 후 환자의 발생이 거의 없어 예방이 효과적으로 되고 있으나, 방어면역이 얼마나 지속되는지 여부가 중요하다. 본 연구에서 15-18개월과 4-6세 추가접종 전후의 면역원성 결과와 접종 후 이상반응에 대한 연구를 통하여, 1차 추가접종 전 백일해 방어항체를 제외하고는 추가접종 전 방어항체가 잘 유지되고 있고, 경미한 이상반응만을 보고하고 있어, 이 결과로 볼 때 현재 시행되고 있는 DTaP 백신 일정과 용량이 적절하다고 판단이 된다. 그러나 백일해의 경우 면역원성의 결과도 중요하지만, 실제로 백일해 예방이 얼마나 되고 있는 지에 대한 관찰이 필요하며, DTaP 백신의 11-12세의 추가접종과 그 후 매 10년마다 추가접종에 대해서도 연구가 필요하다고 하겠다.

[정리:편집위원회]