

한국의 소아 청소년에서 인플루엔자 백신의 효능평가

원자력병원 소아청소년과, 인제대학교 일산백병원 소아청소년과*
가천의과학대학교 가천대길병원 소아청소년과†, 샘안양병원‡, 이웃사랑 소아청소년과 의원§
한별 소아청소년과의원||, 동국대학교 일산병원 소아청소년과¶

김승연 · 김남희* · 은병욱† · 김소희‡ · 박기원§ · 장현오|| · 강은경¶ · 김동호

Protective Field Efficacy Study of Influenza Vaccines for Korean Children and Adolescent in 2010-2011 Season

Seung Youn Kim, M.D., Nam Hee Kim, M.D.*, Byung Wook Eun, M.D.†, So Hee Kim, M.D.‡
Ki Won Park, M.D.§, Hyun Oh Jang, M.D.||, Eun Kyeong Kang, M.D.¶, and Dong Ho Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Korean Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Department of Pediatrics*, Inje University College of Medicine, Ilsan Paik Hospital, Goyang-si, Korea

Department of Pediatrics†, Graduate School of Medicine, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea

Department of Pediatrics‡, Samhospital, Anyang-si, Korea

Love Neighbor's Pediatric Clinic§, Seoul, Korea

Hanbyulsoa Pediatric Clinic||, Osan-si, Korea

Department of Pediatrics¶, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : We conducted a prospective comparative clinical study to determine the field efficacy of the 2010-2011 influenza vaccines [Influenza virus strains; A/California/7/2009 (H1N1), A/Perth/16/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/2008] in healthy Korean children under 18 years of age.

Methods : In this study, we enrolled subjects aged between 6 months and 18 years and divided them into 2 study groups: a group who received the influenza vaccines (407 subjects), and a control group who did not receive the influenza vaccines (230 subjects). Ours was a multicenter study that involved 7 hospitals, including the Korea Cancer Center Hospital. The study was conducted between September 2010 and February 2011. We collected nasal wash or throat swab samples from subjects who presented with acute febrile respiratory or influenza-like illnesses at the hospital. We used PCR to confirm the presence of the influenza virus in the respiratory samples and characterize the virus type.

Results : In this study, we collected 22 respiratory samples from the influenza-vaccinated group and found 3 cases of influenza virus infection. Similarly, we collected 21 samples from the control group and found 12 cases of influenza virus infection among 10 subjects during the study period. We determined the field efficacy of the 2010-2011 seasonal influenza vaccines to be 83.2% in healthy Korean children and adolescents.

Conclusion : In this study, we determined the field efficacy of the 2010-2011 seasonal influenza vaccines in healthy Korean children and adolescents. We found that the field efficacy of 2010-2011 seasonal influenza vaccines was adequate. (Korean J Pediatr Infect Dis 2012;19:149-156)

Key Words : Influenza vaccine, Field efficacy

서 론

접수 : 2012년 8월 21일, 수정 : 2012년 10월 2일

승인 : 2012년 10월 9일

책임저자 : 김동호, 원자력병원 소아청소년과

Tel : 02)970-1298, Fax : 02)970-1970

E-mail : kdh281920@gmail.com

인플루엔자는 소아, 임산부, 노인, 그리고 면역이 취약한 집단에서 치명적인 결과를 초래할 수 있는 호흡기질

환으로 고열, 두통, 근육통, 피로감, 기침, 콧물 등의 증상을 동반한다. 특히 학령기 전 소아에서 인플루엔자로 입원하는 비율이 노인에서와 비슷하게 높으며, 학령기 소아에서도 입원이 필요한 급성호흡기 질환의 중요한 원인이 되기 때문에 소아에서의 인플루엔자 유행 관리는 매우 중요하다¹⁻³⁾.

인플루엔자의 원인은 인플루엔자 바이러스로 사람에서는 A형, B형이 주로 유행한다. 일반적으로 계절적인 유행 양상을 띠며 북반구에서는 주로 겨울철에 유행한다. 우리나라 질병관리본부 인플루엔자 표본감시 결과를 통해 A형은 주로 12월에서 2월까지, B형은 주로 2월에서 5월까지 유행하는 것을 확인할 수 있다⁴⁾.

소아의 인플루엔자에 대한 예방은 인플루엔자 백신접종이 최선인데 이는 인플루엔자에 대한 개인적인 방어뿐 아니라 인플루엔자의 집단 내 전파를 차단하는 데 있어서도 중요한 역할을 한다^{5, 6)}. 주로 9월부터 접종을 시작하여 12월까지 접종이 이루어진다. 인플루엔자 백신은 대부분 계란유래 불활화 3가 인플루엔자 백신이 사용되며 제조공정에 따라 분할백신, 아단위백신으로 나뉜다. 인플루엔자 백신이 3가인 이유는 현재 세계적으로 유행하고 있는 인플루엔자 바이러스가 A형 중 H3N2, H1N1의 아형과 B형 인플루엔자 바이러스 세 종류이기 때문이다^{1, 7, 8)}.

세계보건기구(World health organization)에서는 인플루엔자 유행 수개월 전에 그 해 유행할 인플루엔자 바이러스 종류를 예측하여 백신에 포함될 후보 인플루엔자 바이러스를 제시하고 있으며 각 백신 제조사는 이를 참조하여 백신을 생산하고 있다⁹⁾.

인플루엔자 백신의 효능에 가장 큰 영향을 주는 것이 그 해 유행할 인플루엔자 바이러스의 항원 형을 정확하게 예측하는 것인데 그 해 인플루엔자 바이러스 백신 주와 실제 유행주간 항원형의 불일치가 있으면 인플루엔자 백신의 효능은 낮아지게 된다. 일반적으로 인플루엔자 백신의 효능을 확인하는 가장 좋은 방법은 인플루엔자 백신을 접종한 인구와 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 인구 간 인플루엔자의 발생률을 비교하는 것이다^{10, 11)}.

인플루엔자 발생률을 알고자 할 때는 인플루엔자의 확

진이 필요한데 인플루엔자의 확진은 실험실적으로 호흡기검체에서 인플루엔자 바이러스를 증명하여야 한다. 과거 인플루엔자 바이러스를 실험실적으로 확인하는 것은 많은 시간과 수고가 필요하여 보편화되지 않았으나 최근에는 실시간 호흡기 검체 중합효소 연쇄 반응(Real Time Polymerase Chain Reaction, RT-PCR)을 통해 인플루엔자 바이러스를 확인하는 방법이 보편화되고 있다^{12, 13)}.

인플루엔자 백신의 면역원성을 확인하여 인플루엔자 백신의 효능을 간접적으로 평가하기도 하지만 이는 인플루엔자 백신이 실제 상황에서 얼마나 인플루엔자를 예방하는지를 정확하게 나타낼 수 없다. 최근 우리나라에서도 인플루엔자 백신의 면역원성을 확인하는 연구들이 많이 수행되고 있으나 아직 소아청소년에서 인플루엔자 백신의 야외 효능을 확인한 연구는 없었다^{14, 15)}. 이에 연구자들은 우리나라 소아청소년에서 인플루엔자 백신의 야외 효능을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

6개월부터 만 18세까지의 소아청소년을 대상으로 2010년 9월부터 2011년 2월까지 원자력병원, 일산백병원, 가천의대길병원, 샘안양병원, 일산동국대병원, 이웃사랑 소아청소년과 의원, 한별 소아청소년과 의원에서 인플루엔자 백신[Influenza virus strains; A/California/7/2009 (H1N1), A/Perth/16/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/2008]의 야외효능평가 임상시험에 참여하기를 원하는 피험자를 모집하였으며 서울시 노원구의 한 초등학교 학생들을 대상으로 보호자 설문 및 동의서를 통해 피험자를 모집하였다. 2010년 9월부터 11월까지의 의료기관에서 인플루엔자 백신을 접종한 시험 군을 모집하였으며 2010년 12월부터는 시험군과 대조군을 동시에 모집하였다. 임상시험 참여에 따른 타의적 미접종은 윤리적인 문제가 될 수 있기 때문에 이를 피하기 위해 인플루엔자 백신 미접종자는 인플루엔자 백신 접종권장기간이 지난

12월부터 대조군을 모집하였다. 특히 독감 유행기간인 2010년 12월부터 2011년 2월 동안 의료기관을 방문한 피험자의 등록은 등록할 당시 급성열성호흡기 증상이나 독감양 증상이 없을 경우에만 등록하였다. 문진과 설문 을 통하여 2010-2011 인플루엔자 백신 접종 여부를 확인하였다. 그리고 인플루엔자 백신을 접종한 피험자는 시험군, 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 피험자는 대조군으로 분류하였다.

모든 피험자에 대해서 급성발열성 호흡기 질환 증상 또는 인플루엔자양 증상이 있으면 임상시험기관에 방문 하여 콧물 또는 인후도찰을 통해 검체를 채취하도록 교육하였다. 급성발열성 호흡기 질환 증상 또는 인플루엔자양 증상이 있을 시 임상시험기관 방문 횟수를 높이기 위해 검체 채취에 대한 안내 문자 메시지를 임상시험기간 중 중간 시기에 1회 발송하였다. 급성발열성 호흡기 질환은 37.8℃ 이상의 발열과 더불어 콧물(코막힘), 인후통, 기침 증상 중 1개 이상의 증상이 있는 경우로 정의하였다. 그리고 인플루엔자양 증상은 발열과 함께 두통, 근육통, 관절통, 전신 쇠약감 중 한 가지 이상을 동반했을 때로 정의하였다. 급성발열성호흡기 질환(Acute febrile respiratory disease) 및 인플루엔자양 증상(Influenza like illness)을 인플루엔자 의심 증상(Influenza suspected illness)으로 간주하였다. 임상시험에 대해서는 원자력병원 및 각 임상기관의 임상시험심사위원회 심의를 통과하였다.

피험자 선정기준은 만 6개월-만 18세 사이의 건강한 소아청소년이었으며 제외기준은 항암치료를 받고 있는 혈액종양환자, 면역억제제를 2주간 이상 장기 복용하고 있는 환자로 하였다.

2. 인플루엔자 바이러스의 확인

피험자가 임상시험에 등록된 후부터 2011년 5월까지 급성 열성 호흡기 질환이나 인플루엔자양 증상이 있으면 피험자는 임상시험기관으로 방문하여 호흡기 검체를 채취하였다. 호흡기 검체 채취는 인후도찰 또는 콧물 채취로 하였고 얻어진 검체는 즉시 바이러스 전용 배지(BD

Universal Viral Transport for viruses, Becton, Dickinson and Company Sparks)에 심었다. 각 임상시험기관에서 채취된 검체는 냉장보관 및 냉장 이송을 통해 원자력병원 소아청소년과 연구실로 이송되었다. 검체는 -70℃의 냉동고에 보관한 후 일정 수의 검체가 모이면 꺼내 RNA를 뽑은 후 C-DNA를 만들어 multiplex PCR 방법을 통해 호흡기 바이러스를 확인하였다. influenza virus A, B, parainfluenza virus type 1, 2, 3, respiratory syncytial virus (RSV), adenovirus, human bocavirus, human metapneumovirus, human coronavirus NL/63 등을 확인하였다. influenza virus A가 나온 경우 Seeplex[®] Influenza A/B One Step Typing 제품을 사용하여 RT-PCR을 수행하여 신종플루, 계절인플루엔자 A (H1, H3)를 감별하였다.

3. 통 계

SPSS 17.0 프로그램을 사용하였으며 평균의 비교는 t-test를 사용하였다. 시험군과 대조군에서의 인플루엔자 발생률을 구해 상대위험도를 산출하였으며 95% 신뢰구간을 제시하였다. 상대위험도를 기초로 백신의 질병방어력을 산출하였고 이를 백신의 효능으로 정의하였다.

피험자 수의 산출은 다음과 같이 하였다. 인플루엔자의 발생률을 20%로 가정하고 인플루엔자 백신에 의한 인플루엔자의 감소비율을 15%로 즉 P 값을 0.15로 설정하였다. 이는 인플루엔자 백신의 효능이 일반적으로 70-90%인 것을 감안하여 설정한 수치이다. 유의수준을 0.05, 신뢰구간의 길이를 0.1로 하여 피험자를 구하는 공식 $Z_{\alpha}/22 \times p \times (1-p)/(d/2)^2$ 에 대입하면 모집할 최소 피험자는 195.92명이 되며 10% 피험자 탈락률을 고려하면 216명 이상의 피험자를 모집하면 된다. 연구자들은 시험군, 대조군 각각 216명 이상을 모집하고자 하였다.

결 과

2010-2011년 시즌 인플루엔자 백신을 접종한 407명의 시험군과 인플루엔자 백신 접종을 하지 않은 대조군

230명을 코호트로 설정하여 인플루엔자 발생여부를 추적 관찰하였다. 시험군의 평균연령은 9.03세(표준편차 4.23)였으며, 남녀 비는 198/209였다. 대조군의 평균연령은 9.45세(표준편차 7.36)였으며 남녀 비는 117/113이었다. 통계적으로 시험군, 대조군의 연령, 남녀비 차이는 없었다. 시험군에서 접종한 인플루엔자 백신의 종류는 3가 불활화백신 및 생백신(플루미스트®)이었으며 각각 401명, 6명이었다. 불활화백신을 접종한 401명의 피험자 중 분할백신(에스케이 인플루엔자나인백신®)을 접종한 피험자는 204명, 아단위백신(베르나 인플렉살브이 프리필드 시린지주®)을 접종한 피험자는 197명이었다(Table 1).

1. 인플루엔자 의심 증상 및 호흡기 검체의 채취

연구기간 동안 시험군 407명 중 22명에서 25건의 급성열성호흡기질환 증상 또는 인플루엔자양 증상이 있었고, 25개의 호흡기 검체를 채취하였다. 그리고 대조군 230명 중 19명에서 21건의 급성열성호흡기질환 증상 또는 인플루엔자양 증상이 있어 21개의 호흡기 검체를 채

취하였다(Fig. 1).

즉 시험군에 있어 인플루엔자 의심 증상을 경험한 피험자비율은 5.41%, 대조군에서 인플루엔자 의심 증상을 경험한 피험자비율은 8.26%였다. 즉 대조군에 대한 시험군의 상대위험도는 0.644이었으며 인플루엔자양 증상 또는 급성열성호흡기 질환을 종료점(end point)으로 둔 인플루엔자 백신의 효능은 35.6%였다(Table 2).

시험군에서 인플루엔자 의심 증상을 가진 피험자의 평균연령은 6.48세(표준편차 3.89세)이었고 대조군에서 인플루엔자 의심 증상을 가진 피험자의 평균연령은 5.04세(표준편차 3.62세)였다(Table 1). 그리고 시험군에서 피험자 등록시점에서 호흡기 검체 채취까지의 평균 일수는 55.6일(표준편차 28.77일)이었다. 그리고 대조군에서 피험자 등록시점에서 호흡기 검체 채취까지의 평균 일수는 27.7일(표준편차 18.6일)이었다.

2. 확인된 호흡기바이러스

시험군, 대조군 모두에서 총 46건의 인플루엔자양 증

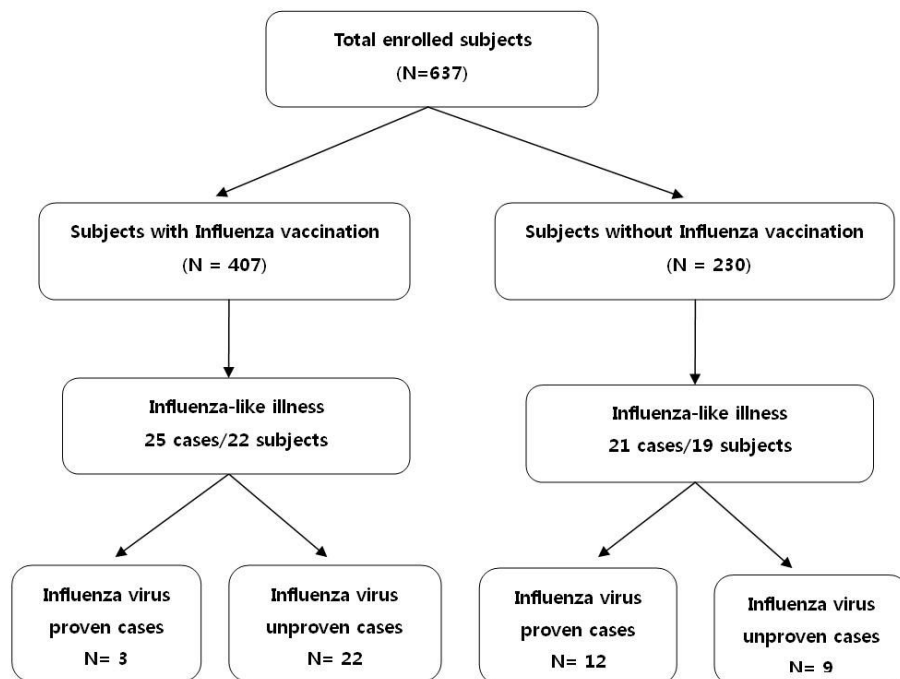


Fig. 1. The flow diagram of the study: comparison of influenza incidence between influenza vaccinated group and unvaccinated group.

상이 발생하여 각 피험자로부터 호흡기 검체 46개를 채취하였고 인플루엔자 바이러스에 대한 PCR 검사를 시행하였다. 총 15건의 인플루엔자 바이러스를 확인하였고 이중 12건은 신종 H1N1 인플루엔자 바이러스였으며 3건은 H3N2 인플루엔자 바이러스였다. 그리고 4건의 adenovirus, 2건의 RSV (respiratory syncytial virus), 2건의 human bocavirus (HBoV)를 확인하였다. adenovirus와 human bocavirus의 중복감염이 1건 있었다. PCR 검사의 바이러스 검출률은 47.8%였다(Table 3).

3. 인플루엔자 바이러스 확인에 근거한 인플루엔자 백신의 효능

각 군에 있어서 인플루엔자 바이러스 확인 건수는 다음과 같다. 시험군 407명 중 3명(0.74%)에서 3건의 신종 H1N1 인플루엔자 바이러스가 검출되었고, 대조군 230명 중 10명(4.35%)에서 인플루엔자바이러스 12건을 검출하였으며 9명(3.91%)에서 9건의 신종 H1N1 인플루엔자 바이러스를, 3명(1.30%)에서 3건의 H3N2 인플루엔자 바이러스를 검출하였다. 2명은 신종 H1N1, H3N2 2가지 아형의 A형 인플루엔자에 모두 감염되었다.

즉 시험군에서의 인플루엔자 발생률은 0.74%, 대조군

Table 1. Clinical Characteristics and Demographic Features of 637 Subjects Enrolled During 2010-2011 Influenza Season

Characteristics	Influenza vaccinated group	Influenza unvaccinated group	<i>P</i> -value
Subjects enrolled			
Total (number)	407	230	
Age group			
0-3 years (number)	35	21	
3-9 years (number)	155	88	
9-18 years (number)	217	121	
Sex (Male/Female)	198/209	117/113	0.674
Age of subjects enrolled (mean±SD, median)	9.03±4.23, 9.3	9.45±7.36, 9.2	0.434
Age of subjects with influenza like illness (mean±SD, median)	6.48±3.89, 7.0	5.04±3.62, 5.0	0.835
Age of subjects with influenza infection (mean±SD, median)	7.44±2.96, 9.0	5.36±3.38, 5.1	0.962

Abbreviations: SD, standard deviation

Table 2. Comparison of Influenza Incidence between Influenza Vaccinated Group and Unvaccinated Group

	Influenza vaccinated group (n/N)	%	Influenza unvaccinated group (n/N)	%	RR (95% CI)
Subjects with ILI or AFRI	22/407	5.41	19/230	8.26	0.644 (0.356-1.166)
0-3 years	4/35	11.43	6/21	28.57	0.4 (0.127-1.255)
3-9 years	13/155	8.39	10/88	11.36	0.738 (0.338-1.613)
9-18 years	5/217	2.30	3/121	2.48	0.929 (0.226-3.822)
Subjects with proven influenza	3/407	0.74	10/230	4.35	0.168 (0.047-0.604)
0-3 years	0/35	0	3/21	14.29	0
3-9 years	1/155	0.65	6/88	6.82	0.095 (0.012-0.773)
9-18 years	2/217	0.92	1/121	0.83	1.115 (0.102-12.173)
Subjects with H1N1	3/407	0.74	9/230	3.91	0.190 (0.051-0.680)
Subjects with H3N2	0/407	0	3/230	1.30	0

Abbreviations: ILI, influenza like illness; AFRI, acute febrile respiratory illness; RR, relative risk; 95% CI: 95% confidence interval; n, number of subjects with event; N, number of total subjects

에서 4.35%였다. 이를 토대로 인플루엔자 백신의 효능은 $[1-0.74/4.35] \times 100 = 83.2\%$ 였다. 그리고 신종 H1N1에 대한 인플루엔자 백신의 효능은 82.1%였다(Table 2).

4. 인플루엔자양 또는 급성열성호흡기 질환의 증상의 종류 및 빈도

인플루엔자양 증상 또는 급성열성호흡기 질환이 있어 인플루엔자 감염이 의심되었던 46건의 증례 중 당시 증상을 확인할 수 있었던 증례는 모두 43건이었고 당시 제일 많았던 증상은 발열(41, 95.3%)이었으며, 기침, 콧물, 인후통, 두통, 근육통, 복통, 전신쇠약감 등의 순이었다. 독감이 확진된 경우의 증상빈도는 발열, 기침, 콧물, 인후통, 두통, 근육통, 복통, 전신쇠약감의 순이었다. 인플루엔자 감염이 확진된 경우 임상시험기간 방문 당시의 평균 체온은 39.1도였다(Table 4).

고 찰

이번 연구를 통해 한국의 건강한 소아청소년을 대상으로 우리나라에서 유통되는 인플루엔자 백신의 야외효능을 확인할 수 있었다. 실험실적으로 인플루엔자 바이러스를 확인한 인플루엔자에 대한 백신의 효능을 83.2% 확인하였으며 이는 2010-2011시즌 사용된 인플루엔자 백신의 효능이 우수하였음을 나타낸다. 일반적으로 인플루엔자 백신의 야외 효능은 그 해 유행하는 인플루엔자 바이러스와 인플루엔자 백신에 사용된 바이러스 주와 혈청학적으로 얼마나 일치되느냐와 인플루엔자 백신의 면역원성이 얼마나 좋은가에 의해 결정이 된다. 우리나라 질

병관리본부의 2010-2011년 계절 인플루엔자 표본감시 자료에 따르면 혈구응집억제시험법(Hemagglutination inhibition test; HI)을 이용하여 2010-2011년 절기 동안 국내에서 유행한 인플루엔자 바이러스의 항원 형을 분석한 결과, A(H1N1)pdm09의 경우 2010-2011년 계절 백신주인 A/California/07/2009와 항원 형이 유사하였다. A(H3N2)형 분리 주는 2010-2011년 계절 백신주인 A/Perth/16/2009와 유사한 것으로 나타났으며, B형 분리 주는 2010-2011년 계절 인플루엔자 백신주인 B/Brisbane/60/2008 (Victoria계열)과 B/Florida/4/2006 (Yamagata계열)이 동시에 유행한 것으로 나타났다. 즉 A형 인플루엔자와 연관해서 인플루엔자 바이러스의 백신주와 유행주의 항원 형은 잘 일치하였다⁴⁾. 그리고 12-59개월 소아를 대상으로 한 2010-2011년 인플루엔자 백신의 면역원성에 관한 외국의 한 연구에 의하면 신종 H1N1, H3N2에 대한 혈구응집억제 항체 1:40 이상을 보인 피험자 비율이 전체적으로 90-100%를 나타내

Table 4. Incidence of Influenza Suspected Illness Symptoms

Symptom	No. of symptoms (incidence rate%) Total case N=43
Fever	41 (95.3)
Cough	32 (74.4)
Chilling	28 (65.1)
Rhinorrhea	27 (62.8)
Sore throat	12 (27.9)
Headache	10 (23.3)
Myalgia	7 (16.3)
Abdominal pain	5 (11.6)
Fatigue	2 (4.7)

Table 3. Isolated Viruses from Patients with Influenza Suspected Illness in Study

	Numbers of isolated virus(% of total detected virus)					
	INF		ADV	hBoV	RSV	Total
	H1N1	H3N2				
Influenza vaccinated group (N=407)	3 (13.0)	0	3 (13.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	8 (34.8)
Influenza unvaccinated group (N=230)	9 (39.1)	3 (13.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	15 (65.2)
Total (N=637)	12 (52.2)	3 (13.0)	4 (17.4)	2 (8.7)	2 (8.7)	23 (100.0)

Abbreviations: ADV, adenovirus; RSV, respiratory syncytial virus; INF, influenza virus; hRV, Human rhinovirus; hBoV, Human bocavirus

었다¹⁶⁾. 이 두 가지 사실은 2010-2011년 인플루엔자 백신의 효능이 우수하였다고 평가한 이번 연구결과의 좋은 근거 자료가 된다.

일반적으로 건강한 소아를 대상으로 불활화 인플루엔자 사백신을 투여한 임상연구들에서 배양 확진된 인플루엔자에 대한 예방 효능은 2세 이상의 소아에서는 50-95% 정도로 다양하며 백신주와 유행주가 잘 일치되었을 때 높은 예방 효과를 보인다¹⁷⁾. 2세 미만의 어린 소아들에 대한 자료는 충분치 않지만 2세 이상의 소아에서보다 낮은 예방 효과를 보인다고 여겨진다¹⁸⁾. 항원성의 일치도가 인플루엔자 예방에서 얼마나 중요한지는 이미 Neuzil 등의 연구에서 밝혀진 바 있으며, 1985-1990년 동안 16세 미만의 소아를 대상으로 3가 불활화 인플루엔자 사백신을 접종하였을 때 배양으로 증명된 H1N1과 H3N2 인플루엔자를 예방하는 효능은 각각 91.4% (95% CI 64-98%) 및 77.3% (95% CI 20-94%)이었다¹⁹⁾. 또한 Gruber 등의 연구에 의하면 1985년도에 시행된 3-18세의 유아원 또는 학교를 다니는 소아를 대상으로 1회의 3가 불활화 인플루엔자 사백신을 접종하였을 때 위약군에 비해 인플루엔자에 대해 62%의 예방효과가 있었다고 보고하였다²⁰⁾.

과거 젊은 성인을 대상으로 한 대조군 비교 연구들에서 인플루엔자 불활성화 사백신은 인플루엔자 A의 예방에 효과적이며 백신 바이러스와 유행주 바이러스의 항원성이 일치될 경우 70-90% 정도의 예방효과를 보여 주었다^{21, 22)}.

이번 연구에서 인플루엔자 백신의 H1N1에 대한 효능은 파악이 되었으나 연구에 필요할 정도의 H3N2, B 인플루엔자 유행이 없었기 때문에 H3N2, B형 인플루엔자에 대한 효능을 파악하기는 어려웠다. 일반적으로 인플루엔자 백신 야외 효능을 확인하는 데 가장 좋은 조건은 높은 인플루엔자 발생률이다. 발생률이 낮았을 때는 효능을 확인하기 힘들기 때문이다. 그리고 이번 연구에서 생백신을 사용한 피험자의 수가 매우 적었기 때문에 생백신의 효능을 파악하기 위해서는 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다. 그리고 인플루엔자 백신의 야외 효능을 정확하

게 파악하기 위해서는 이중맹검 무작위 위약대조군 임상시험을 수행해야 하지만 이번 연구에서는 수행하지 못했다. 또한 피험자의 모집기간이 2011년 2월까지로 인플루엔자 유행기간과 겹치기 때문에 늦게 모집된 피험자는 이미 인플루엔자를 앓고 지나갔을 가능성이 있다는 것도 이 연구의 제한점이다. 그리고 이번 연구에서는 인플루엔자에 대한 철저한 피험자 감시 활동이 부족했기 때문에 인플루엔자양 증상이나 급성 발열성 호흡기 질환 증상이 있었을 경우에도 임상시험기관에 방문하지 않은 피험자가 많았을 것으로 추측되며 이는 결과의 해석에 주의해야 할 점으로 여겨진다.

결론적으로 한국의 건강한 소아청소년을 대상으로 2010-2011시즌 우리나라에서 유통된 인플루엔자 백신의 야외효능은 좋았던 것으로 확인할 수 있었다.

감사의 글

이 연구는 식품의약품안전청의 연구비 지원을 통해 수행되었다(10172백신평322).

요 약

목 적: 소아청소년을 대상으로 2010-2011 인플루엔자 백신의 야외 효능을 확인하고자 하였다.

방 법: 2010년 9월에서 2011년 2월까지 소아 청소년을 대상으로 서울 경기지역의 7개 병원과 1개 초등학교에서 인플루엔자 백신을 접종한 시험군과 접종하지 않은 대조군을 모집하였다. 급성 발열성 호흡기 질환 증상이 있을시 임상시험기관에 방문하도록 하여 검체를 채취하여 감염여부를 확인하였다.

결 과: 시험 군 407명 중 3명(0.74%)에서 3건의 신종 H1N1 인플루엔자 바이러스가 검출되었고, 대조군 230명 중 10명(4.35%)에서 12건을 검출하여 9명(3.91%)에서 9건의 신종 H1N1, 3명(1.30%)에서 3건의 H3N2 인플루엔자 바이러스를 검출하였다. 시험군에서의 인플루엔자 발생률은 0.74%, 대조군에서 4.35%였다. 백신의 야외

효능은 83.2%였다.

결론: 소아청소년을 대상으로 2010-2011년 인플루엔자 백신의 야외효능은 우수하였음을 확인하였다.

References

- 1) Glezen WP. Influenza viruses. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, editors. Textbook of pediatric infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2009:2395-413.
- 2) Izurieta HS, Thompson WW, Karamarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232-9.
- 3) Glezen WP, Decker M, Joseph SW, Mercready Jr. RG. Acute respiratory disease associated with influenza epidemics in Houston, 1981-1983. *J Infect Dis* 1987;155:1119-26.
- 4) Ki HO, Kwon DH. Korean influenza surveillance report, 2010-2011. *PHWR* 2011;4:1-20.
- 5) Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating school children against influenza. *N Engl J Med* 2001;344:889-96.
- 6) Monto AS, Davenport FM, Napier JA, Francis T Jr. Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan, by vaccination of school children. *J Infect Dis* 1970;122:16-25.
- 7) Ruben FL. Inactivated influenza virus vaccines in children. *Clin Infect Dis* 2004;38:678-88.
- 8) Hickling J, D'Hondt E. A review of production technologies for influenza virus vaccines, and their suitability for deployment in developing countries for influenza pandemic preparedness. *World Health Organization Initiative for Vaccine Research* 2006:1-34.
- 9) Fedson DS. Pandemic influenza and the global vaccine supply. *Clin Infect Dis* 2003;36:1552-61.
- 10) Fedson DS. Measuring protection: efficacy versus effectiveness. *Dev Biol Stand* 1998;95:195-201.
- 11) Osterholm MT, Kelly NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:36-44.
- 12) HK Chang, JH Park, MS Song, TK Oh, SY Kim, CJ Kim, et al. Development of multiplex rt-PCR assays for rapid detection and subtyping of influenza type A viruses from clinical specimens. *J Microbiol Biotechnol* 2008;18:1164-9.
- 13) Dwyer DE, Smith DW, Catton MG, Barr IG. Laboratory diagnosis of human seasonal and pandemic influenza virus infection. *Med J Aust* 2006;185:S48-53.
- 14) Song JY, Cheong HJ, Woo HJ, Wie SH, Lee JS, Chung MH, et al. Immunogenicity and safety of trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, double-blind, multi-center, phase 3 clinical trial in a vaccine-limited country. *J Korean Med Sci* 2011;26:191-5.
- 15) Song JY, Cheong HJ, Hwang IS, Choi WS, Jo YM, Park DW, et al. Long-term immunogenicity of influenza vaccine among the elderly: risk factors for poor immune response and persistence. *Vaccine* 2010;28:3929-35.
- 16) Langley JM, Scheifele DW, Quach C, Vanderkooi OG, Ward B, McNeil S, et al. Safety and immunogenicity of 2010-2011 H1N12009-containing trivalent inactivated influenza vaccine in children 12-59 months of age previously given AS03-adjuvanted H1N12009 pandemic vaccine: A PHAC/CIHR Influenza Research Network (PCIRN) study. *Vaccine* 2012;30:3389-94.
- 17) Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-42.
- 18) Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1608-16.
- 19) Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, Edwards KM. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:733-40.
- 20) Gruber WC, Taber LH, Glezen WP, Clover RD, Abell TD, Demmler RW, et al. Live attenuated and inactivated influenza vaccine in school-age children. *Am J Dis Child* 1990;144:595-600.
- 21) Ruben FL. Prevention and control of influenza. Role of vaccine. *Am J Med* 1987;82:31-4.
- 22) Meiklejohn G. Viral respiratory disease at Lowry Air Force Base in Denver, 1952-1982. *J Infect Dis* 1983;148:775-84.