

한국에서의 백일해 면역력에 대한 조사 연구

식품의약품안전청 독성연구소 병리부¹, 국립보건원 감염질환부², 식품의약품안전청
생물학평가부, 카톨릭대학교 의과대학 소아과³

민흥기¹ · 신광훈² · 김순남 · 이명숙 · 유시형 · 김지윤 · 강진한³

=Abstract=

Investigation on the Immunity to Pertussis in the Korea

Hong Ki Min¹, Kwang Hoon Shin², Soon Nam Kim, Myong Sook Lee,
Si Hyung Yoo, Ji Yun Kim and Jin Han Kang³

*Department of Pathology, National Institute of Toxicological Research, Korea Food and Drug Administration¹, Department of Epidemiology, National Institute of Health²,
Biologics Evaluation Department, Korea Food and Drug Administration, Department of Pediatrics, School of medicine, The Catholic University of Korea³*

Acellular pertussis vaccine has been used widely in Korea since 1984. However, because many of the former generations were not inoculated with pertussis vaccine, they may infect infants with pertussis.

With this background, we investigated the prevalence of pertussis antibodies in all age groups. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to assess IgG antibodies to pertussis toxin (PT) and filamentous hemagglutinin (FHA) and bacterial agglutination (BA) to assess antibodies to agglutigen were compared on 842 serum samples which were donated from 11 hospitals in Seoul area.

In comparison with age groups under 20 years, antibodies of adults against PT and FHA were maintained. But antibodies against agglutigen showed no pattern in all age groups. Antibodies to PT were correlated with antibodies to FHA. There was no significant difference in antibody levels between male and female ($p < 0.05$).

Key Words: *Bordetella pertussis*, Pertussis toxin, Filamentous hemagglutinin, Agglutigen

서 론

백일해는 그람음성간구균인 *Bordetella pertussis*에 의해 전염되어 주로 유아나 어린이에게 전염성이 높은 호흡기 감염 질환으로 심한 경련성 기침이 오랫동안 지속된다. 백일해는 모체로부터 수

동적으로 받는 경태반 면역을 기대할 수 없기 때문에 신생아기 때부터 이 병에 대한 감수성이 더욱 높다. 더욱이 영아에서의 발병은 중증을 나타내며 치명율도 높아 전체 사망자의 약 80%가 생후 1년 이내의 영유아이다. 백일해는 전염력이 강해 90% 이상의 발병율을 나타낸다²⁾.

백일해는 1954년에 전염병 예방법에 의하여 정

접수 : 2000년 1월 27일, 게재결정 : 2000년 1월 27일

Corresponding author: 민흥기, 122-704, 서울시 은평구 녹번동 5 식품의약품안전청 국립독성연구소 병리부,

Tel: 02) 388-0121, Fax: 02) 388-6451, E-mail: Honkimin@kfda.go.kr

기 기본 예방접종을 필요로 하는 질환으로 지정되었으며, 1958년부터는 국내에서 디프테리아, 파상풍, 백일해 혼합 백신 (DTP)의 사용이 시작되었다. 즉, 생후 2개월에 초회 접종 후 2개월 간격으로 총 3회의 기본접종을 실시하고 18개월과 4세에서 6세 사이에 걸쳐 2회 추가접종을 실시하는 접종 방법이 현재까지 시행되어지고 있다¹⁾.

한국에서의 백일해 이환율은 1984년 이전에는 인구 10만 명당 약 1.9~4.6이었으나, 1985년 이후부터는 1.9 이하로 감소되어 있는 것으로 나타나 있다²⁾. 그런데, 백일해 사백신이 포함된 이러한 DTP 백신은 1980년대 초까지 국내에서 광범위하게 사용되어졌는데 1960년 중반부터 이 백신 접종 후 발현되는 발열, 식욕감퇴, 심한 보챔, 경련 등과 같은 전신적 부작용 및 일부에서 뇌증에 의한 중증의 부작용이 점차 문제화되기 시작하였다³⁾.

이를 극복키 위한 여러 연구들이 진행되어, 1979년 성분백신이 포함된 Diphtheria-acellular Pertussis-Tetanus Vaccine (DaPT)가 일본에서 개발되어 1981년 일본에서 사용되기 시작하면서 국내에 도입되어 현재까지 전국적으로 사용되고 있다. 이런 정제백일해백신은 현재 Pertussis Toxin (PT), Filamentous Hemagglutinin (FHA)이 포함된 이원성 항원 백신이 국내에 유통되고 있다.

우리나라에서는 1960년 중반 이후, 백일해 사백신의 부작용에 따른 DPT 백신의 접종 기피가 1980년대 초까지 이어져왔고 이후 정제백일해백신 사용 후 이 백신에 의한 면역 효율성 평가가 없이 현재까지 사용되어왔으며, 유아의 조기 집단 생활화로 인하여 백일해 유행이 일어날 가능성이 있다. 또한, 최근에는 성인에서도 감염되어 비특이적인 기관지염이나, 상기도 감염이 증가되고 있다고 보고되고 있다. 연구자들에 따르면 경련성 기침 증상을 보이는 성인 환자들의 25% 이상이 백일해 환자들이라고 주장한다¹³⁾. 특히, 내원한 영아 환자들에 의한 의료진들의 감염과 그에 따른 이차적으로 가정, 학교, 공공기관 등 밀집한 곳에 전염되어 유행의 위험이 항상 내포되어 있다¹⁰⁾. 또한, 우리나라의 경우 현재 백일해 예방접종이 7세 이상에서는 시행하고 있지 않고 있기 때문에 성인에서도 백일해에 감염될 수 있고, 또한 정제백일해백신이 공급되기 전에 접종을 받은 소아 중 많은 수가 백일해 접종이 안 되었을 것으로 보여 이들이 성인이 되어 소아에게 백일해균

을 전파할 가능성이 있다.

이러한 관점에서, 본 논문은 서울시내 여러 종합병원들로부터 무작위로 검체를 채취하여, 백일해에 대한 연령별 면역상태를 평가하기 위하여 PT, FHA, AGG의 항체가를 측정하여 비교 분석하였다.

재료 및 방법

1. 실험 대상

본 연구의 대상은 1995년 2월부터 11월까지, 서울시내 11개 종합병원으로부터 842건의 혈청을 information sheet를 통하여 immunization history를 조사하여 감염병이나 소모성 전신 질환이 없는 환자군 또는 건강 검진을 위해서 내진한 건강한 사람을 대상으로 하여 5년 구간의 연령별, 성별로 무균조작으로 채혈한 후 혈청을 분리하고 실험할 때까지 냉동 보관하였다.

2. 효소면역측정법

영국의 NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control)로부터 Pertussis Toxin (PT), Filamentous Hemagglutinin (FHA)을 분양받아, 0.05 M carbonate buffer (pH 9.6)에 0.2 µg/ml의 농도로 희석하였다. Microtiter plate (Costar Co. U.S.A.) 각각의 well에 100 µl씩 PT 혹은 FHA 항원을 채운 후, 4℃에서 밤새 반응시켰다. 0.05% Tween 20을 포함한 phosphate buffered saline (PBS)로 microplate strip washer (ELP-40, Bio-Tek instruments)를 이용하여 plate를 3회에 걸쳐 수세한 후, 1% bovine serum albumin (BSA)을 포함한 PBS-Tween 20을 100 µl 첨가하고 37℃에서 1시간 반응시킨 후 blocking시켰다. Coating된 plate를 PBS-Tween 20으로 3회 세척 후, 영국의 NIBSC로부터 분양받은 pertussis antiserum, human을 reference serum으로 하여 2배수 계단 희석하였으며, 56℃에서 30분간 비동화시킨 검체 serum도 마찬가지로 계단 희석하였다. 항원 항체 반응은 37℃에서 2시간 하였고, PBS-Tween 20으로 3회 세척하였다. 각 well에 peroxidase-conjugated antibody (goat anti-human IgG, F(ab')₂ Sigma Co., U.S.A.)을 1:2,000의 비율로 희석된 것을 100 µl씩 넣고, 37℃에서 1시간 반응시켰다. 그 뒤 PBS-Tween 20으로 5회 세척 후, phosphate citric buffer (pH 5.0) 100 ml에 80 mg의 o-phenylenediamine dihydrochloride (OPD)와 40 µl의

30% H₂O₂를 넣은 substrate buffer 100 µl를 첨가하고 20분 동안 실온에서 반응시켰다. 그 후, 1 N H₂SO₄ 100 µl로 반응을 정지시키고 ELISA reader (ThermoMax, Molecular device Co. U.S.A.)로 492 nm에서 측정하였다. 참조혈청의 표준곡선을 잡기 위해 NIBSC로부터 분양받은 혈청 1 ample에 100 µl 증류수로 녹인 것을 1:100부터 시작하여 2배수 계단 희석한 것을 미리 coating된 plate에 반응시킨 후, 그 Optical Density (O.D.) 값으로 표준곡선을 잡았다. 이때, 1:800부터 시작하여 1:51,200까지 직선성을 나타냈다. 역가는 1: 800 희석배수 일 때를 100 ELISA UNIT/ml로 정하였고, 그 표현은 log₁₀ titer로 나타내었다.

3. Bacterial agglutination method

Bacterial agglutination (BA)은 standard method에 준하여 하였다¹¹⁾. 국립보건원으로부터 *Bordetella pertussis* tohama 균주 (serotype 1.2)를 분양받아 Bordet-Gengou 배지에 37℃에서 3~5일 배양한 후, 0.1% formalin으로 3일 동안 4℃에서 불활화시켰다. 생리식염수로 5회 세척한 후, spectrophotometer (coleman U.S.A.) 530 nm에서 표준탁도판을 기준으로 10 I.U의 탁도를 항원으로 사용하였다. 검체 serum을 56℃에서 30분간 비동화한 것을 생리식염수로 2배수 단계 희석한 것을 50 µl, 준비된 항원을 50 µl을 microtitration multi-well plate (U shape, Titertek, U.S.A.)에 첨가해 micromixer로 3분간 혼합하였다. 다음 35℃에서 24시간 방치 후, 응집 여부를 관찰하여 혈청의 최대 희석배수를 역가로 정하였다. 참조혈청은 *Bordetella pertussis* antiserum (Denka Seiken Co, Japan)를 사용하여 참조혈청의 역가시험이 전에 시험한 역가와 2배 이상 차이가 없을 때 유효한 것으로 정하였다.

4. 통계적 처리

PT, FHA에 대한 항체가는 log₁₀ titer로 표현하였다. 성별 유의성을 검증하기 위하여 t-test를, PT, FHA, AGG에 대한 상관관계를 보기 위하여 단회기분석을 하였다.

결 과

서울지역 11개 병원으로부터 검체를 5년 구간별로 연령별, 성별로 842건의 검체를 수거하였으며, 연령별 분포는 Table 1과 같다. 남녀 성별 분

Table 1. Age and Sex distribution of Subjects

Age group	Sex		
	Male	Female	Total
1~5	33	24	57
6~10	24	7	31
11~15	11	4	15
16~20	5	4	9
21~25	42	44	86
26~30	52	43	95
31~35	45	39	84
36~40	50	37	87
41~45	29	41	70
46~50	37	41	78
51~55	32	34	66
56~60	28	33	61
61~65	25	15	40
66 이상	33	30	63
Total	446	396	842

포에서는 남자 446건, 여자 396건으로 그 비율은 1.13:1이었다. 항체가 측정 방법은 ELISA 방법에 의하여 PT, FHA에 대한 IgG 항체가와, bacterial agglutination에 의한 AGG에 대한 항체가를 연령별로 측정하여 비교하였다.

백일해에 대한 항체가의 연령별 분포는 다음과 같다 (Table 2). PT에 대한 항체가는 소아인 1~5세 연령군의 log₁₀ titer가 2.485이며, 11~15세 연령군이 2.603, 31~35세 연령군이 2.73 등으로 소아군의 항체가가 성인군에서도 유지되었다. 또한, FHA에 대한 항체가는 소아인 1~5세 연령군의 log₁₀ titer가 3.195이며, 11~15세 연령군이 3.458, 31~35세 연령군이 3.27 등으로 PT와 마찬가지로 소아군의 항체가가 성인군에서도 유지되었다. 그러나, AGG에 대한 항체가는 최저 66세 이상에서 1:8.45, 최고 36~40세 연령군에서 1:48으로 항체가가 불규칙하게 나타났다.

백일해에 대한 항체가의 성별 분포를 본 결과, 전 연령군에서 성별에 따른 PT, FHA, AGG에 대한 항체가는 유의성은 없었다 (p<0.05).

PT에 대한 항체가와 FHA에 대한 항체가는 상

Table 2. Antibody levels of each age groups to PT, FHA and AGG

연 령	Subjects tested NO.	AGG (GMT±SD)	ELISA (mean log ₁₀ titer±SD)	
			PT	FHA
1~5	57	41.8±2.87	2.485±0.374	3.195±0.572
6~10	31	26.6±2.07	2.454±0.445	3.222±0.429
11~15	15	42.22±2.18	2.603±0.26	3.458±0.32
16~20	9	37.33±2.13	2.773±0.329	3.469±0.299
21~25	86	25±5.892	2.779±0.625	3.303±0.616
26~30	95	24.84±5.08	2.614±0.706	3.24±0.632
31~35	84	32.8±6.02	2.73±0.654	3.27±0.693
36~40	87	48±6.96	2.653±0.69	3.139±0.54
41~45	70	30±6.43	2.669±0.808	3.22±0.624
46~50	78	21.1±5.42	2.648±0.756	3.275±0.654
51~55	66	15.78±4.65	2.821±0.604	3.282±0.631
56~60	61	20.4±3.73	2.657±0.606	3.047±0.593
61~65	40	10.37±3.19	2.5±0.618	3.02±0.688
66 이상	63	8.45±4.2	2.473±0.464	3.064±0.596

관관계가 있었으며 (R=0.671), F 분포에서 유의도 0.001 이하에서 선형관계에 대한 통계적 유의성이 있었다. 그러나, PT에 대한 항체가와 AGG에 대한 항체가, FHA에 대한 항체가와 AGG에 대한 항체가는 상관관계가 없었다.

고 찰

지난 수십년 동안의 연구를 통하여, *Bordetella pertussis*가 생산한 여러 기능을 가진 물질들과 그의 병리학적 역할 등이 확립되었다²²⁾. 또한, 정제 기술이 발전하면서 ELISA를 통하여 항체가 변동에 대한 측정을 가능하게 하였다¹¹⁾.

Pertussis Toxin (PT)는 lymphocytosis의 유발, histamine 감작, mitogenicity, adjuvants 효과, insulin 분비 자극 등 감염에 있어서 많은 역할을 함이 밝혀졌다²⁰⁾. 여러 연구자들에 따르면 PT에 대한 항체는 PT의 독성을 중화함으로써 면역학적 방어에 중요한 역할을 하며, 동물 실험에 의해서 PT에 의한 mouse 면역은 호흡기 감염과 백일해 균주에 의한 대뇌 공격에 대하여 방어 기전을 갖는 것으로 밝혀졌다¹⁶⁾.

FHA는 *Bordetella pertussis*의 표면 단백질로서 본 균주가 호흡기도의 ciliated epithelium의 점착에 관여하는 것으로 알려졌다²¹⁾. FHA에 대한 항체는 대뇌 공격에 방어 기전을 갖지 못하나 치명적인 호흡기 감염에 방어하는 것으로 알려졌다¹⁷⁾.

Serotype-specific AGG은 *Bordetella pertussis*의 표면 성분으로서 respiratory mucosa의 점착을 증대함으로써 면역성을 부여한다. 대부분 연구자들은 PT나 FHA가 백일해 면역성 부여에 주요한 역할을 한다고 생각하지만, 그 외의 항원들, 예를 들면, AGG, 69Kd-outer membrane protein (OMP) 등도 이상적인 면역을 갖기 위해 필요하다고 믿고 있다^{19,22)}.

균체 백일해 백신은 이들 PT, FHA, AGG, OMP 등에 대한 항체가를 증가시켜 전세계적으로 광범위하게 사용되고 있다⁸⁾. 균체 백일해 백신은 지역에 따라 각기 다른 균주에 의해 생산되고 있으나, WHO에서 권장하는 기본 역가용량을 준수하고 있다⁸⁾. 균체 백일해 백신에 비해 정제백일해백신의 잇점은 내독소인 lipopolysachride (LPS)를 정제과정 중 제거함으로써 발적, 구토, 보챔 등의 부작용을 감소시킨다는 것이다. 그러나, 아직도 많

은 나라는 균체 백일해 백신을 사용하고 있으며, 미국의 경우 추가접종에 한하여 정제백일해백신 사용을 허가하였고, 기본접종에는 균체 백일해 백신 사용을 권장하고 있는 실정이다⁹⁾. 균체 백일해 백신과 비교하여 그의 효능성 및 안전성에 대해 연구가 진행 중이다^{6,7,18)}.

백일해의 진단, 면역력 조사, 백신의 효과에 대한 평가 등에는 표준화된 항체가 측정 방법이 필수 불가결하다. Bacterial agglutination test는 백일해 항체를 측정하기 위하여 최초로 개발되어 가장 널리 쓰이는 방법이며, phase I 상태의 *Bordetella pertussis*에서 존재하는 항원형인 AGG에 의해 유도되는 항체를 측정하는 방법이다. Miller와 Sako 등은 면역된 유아에서 agglutination 역가가 1:320 이상일 때 백일해 방어력이 있다고 제안했으나¹⁵⁾, 최근의 연구에 따르면, 역가가 높지 않은 유아들에게서도 백일해 방어력을 확인하여 방어 항체의 역할에 대해 의문을 제기하며⁶⁾, 역가는 AGG으로 사용되는 균주에 따라 많은 차이가 있다는 보고도 잇따르고 있어⁷⁾, 이 방법의 표준화, 방어력과의 연관성 등에 논란의 소지가 있는 실정이다. ELISA는 정제된 단백질 항원을 이용하여, 혈청의 IgG, IgM, IgA 반응을 측정한다. 이 방법은 민감하며 특이적이고 비교적 값싸고 적은 양의 혈청을 사용하나 항원의 정제 정도에 따라 variation이 심하다. Sato 등¹⁸⁾은 PT나 FHA에 대한 항체가 20이나 30 ELISA Unit 이상이면 백일해에 대한 방어력이 있다고 제안하나, 백일해에 대한 여러 항체가 측정 방법은 표준화가 안 되었으며, 실험실과 실험실 사이에 항체가의 variation이 심하다. 각 실험실에서 그들의 ELISA unit를 정하고 있으나 디프테리아, 파상풍처럼 international unit를 마련하지 못하고 있는 한계점이 있다⁹⁾. In vitro neutralization (NT)은 세포배양시 Chinese hamster ovary (CHO) 세포를 PT가 응집하게 하는 cytopathogenic 효과에 대하여 PT에 대한 항체의 중화반응으로 이의 역가를 측정하는 것이다. NT는 시간이 많이 걸리고, 주관적인 결과 판독에 의존하며, ELISA보다 덜 민감하다¹⁸⁾.

이처럼 백일해 진단이나 백신의 효과의 판단에 항체가의 측정이 사용되어지나 그 상관성이 항상 존재하지 않아 세포성 면역의 측정 등과 같은 방법과 병행하거나 표준화된 방법의 개발이 절실하다 하겠다.

호흡기성 전염병은 여아들보다 남아들에게서

높은 감염율을 나타내나, 백일해는 유일하게 여아들에게 보다 높은 감염율을 나타낸다⁹⁾. 이러한 관점에서 성별 항체가 변동 추이를 본 결과 유의한 차이가 없었다 ($p < 0.05$).

PT, FHA에 대한 항체가는 전연령군에서 고르게 분포하였으나, AGG에 대한 항체가는 불규칙하였다. PT에 대한 항체가와 FHA에 대한 항체가는 상관관계가 있었으나, PT나 FHA에 대한 항체가와 agglutinin에 대한 항체가는 상관관계가 없는 것으로 보아 백일해 면역력 부여에 PT와 FHA에 대한 항체가 주요하다고 생각되어진다. 정제 백일해백신 경험이 있는 20세 이하 연령군은 우리나라 유통백신이 PT, FHA를 함유한 two-component 백신이어서 PT, FHA에 대한 항체가는 유지되나, agglutinin 유발이 낮은 것으로 판단되며, 20세 이상 성인 연령군은 균체 백일해 백신에 대한 효과보다는, 자연면역이 되어서 항체가가 유지되는 것으로 판단된다. 왜냐하면, 예방접종에 대한 인식부족과 백신 접종 후의 부작용에 대한 공포 때문에 접종을 기피하여 DTP 예방접종율이 저조했고, 이에 따라 백일해가 호발하는 가운데 백일해균들에 노출되면서 자연면역을 획득했기 때문이다. 조 등의 보고에 따르면, 1973년 조사 대상 어린이의 84.8%가 DTP 백신을 한번도 접종한 적이 없었다고 하였으며³⁾, 1981년 조사에서도 44.5%가 예방접종 미실시하였다고 보고하였다⁴⁾. 이러한 미접종으로 인하여 1960년대 중반까지 연간 10,000에 이상, 1970년대 말까지 1,000에 이상 발생하였다. 이렇듯, 백일해가 만연하는 가운데 백일해균에 계속 노출되는 것이 booster 효과로 작용함으로써 지금의 성인 연령군의 항체가가 감소되지 않은 것으로 판단된다. 외국의 사례를 보면, 예방접종율이 높은 나라에서는 예방접종 시기에 가장 높은 항체가를 보이며, 연령이 높아질수록 면역스케줄에 따라 항체가가 다르게 감소한다고 보고하였으며, 예방접종율이 낮은 나라에서는 연령이 높아짐에 따라 항체가가 상승한다고 하였다¹⁴⁾.

백일해 면역력 부여에 관련이 된다는 AGG는 3가지의 주요한 항원으로서 AGG1, AGG2, AGG3가 있다. 이 항원은 자연상태로서는 1-2, 1-3, 1-2-3 등으로 존재하며, AGG4,5,6도 있지만, 이들 AGG는 면역원으로서 중요하지 않게 여겨왔다. 균체 백신의 AGG1,2,3의 존재가 방어력을 부여한다고 여겨져 WHO 권고사항으로 생산균주를 선택시 이들 항원의 존재 여부를 test 하는 것을 권고하고 있다.

본 연구에서 사용된 균주는 tohama 균주 (serotype 1.2.)이며, 우리나라에서 1972년에 분리된 균주의 혈청형이 1-2-3-4-6, 1-3-6과 1967년에 1-2-3-4-6과 주요항원이 공통되는 혈청형을 포함하고 있으나³⁾, 전체적으로 Sato 등이 제시한 1:320 보다 낮은 것은 BA test가 AGG에 대한 항체가를 측정하는데 사용되는 균주에 따라 역가가 현저히 차이가 난다는 것⁷⁾에 기인된 것으로 사료된다. 따라서, AGG에 대한 항체가를 측정하기 위해서 현재 분리 가능한 국내분리주의 확보가 필요하다.

84년부터 예방접종이 고르게 시행되기 전에는, 백일해의 이환율이 높았다. 지금의 20세 이상 연령층은 유아시절 감염을 경험해서 자연면역을 획득하고 그 후 계속적으로 노출로 인하여 면역력을 계속 상승하였다. 그러나, 백신의 예방접종이 정착화되어 백일해에 대한 역학 변화를 가져왔다. 백신에 의한 면역은 자연면역에 비해 방어력이 완전하지 못하며, 높은 접종율로 인하여 집단 사이에서의 이환율은 급격히 떨어져, 각 개인들은 백일해에 대한 노출이나 booster 효과가 결여되었다¹²⁾. 이러한 집단의 감수성 때문에 성인들의 백일해 이환율은 증가될 것으로 보인다. 이러한 이유 때문에 외국의 경우 성인들에게도 추가접종에 대한 논의가 있는 실정이어서 정제백일해백신을 경험한 지금의 아동이나 청소년 연령군이 성인이 되어서도 항체가를 그대로 유지하는지 지속적인 관찰이 필요하다.

결 론

서울지역 11개 병원에서 5년의 연령별, 성별로 842건의 혈청을 수거하여 PT, FHA에 대한 IgG 항체가를 효소면역측정법으로, agglutininogen에 대한 항체가를 bacterial agglutination에 의하여 측정하였으며, 결과는 다음과 같다.

1. PT, FHA에 대한 항체가는 전연령군에서 고르게 분포하였다.
2. AGG에 대한 항체가는 전연령군에서 불규칙하게 나타났다.
3. 전연령군에서 성별에 따른 PT, FHA, AGG에 대한 항체가는 유의성은 없었다 ($p < 0.05$).
4. PT에 대한 항체가와 FHA에 대한 항체가는 상관관계가 있으며 ($R = 0.671$), F 분포에서 유의도 0.001 이하에서 선형관계에 대한 통계적 유의성이 있었다. 그러나, PT에 대한 항체가와 AGG에 대한

항체가, FHA에 대한 항체가와 AGG에 대한 항체가는 상관관계가 없었다.

감사의 말씀

We thank Dr. Stephen Poole, National Institute for Biological Standards and Control, United Kingdom, for donation of reference sera and antigens.

참 고 문 헌

- 1) 보건복지부: 우리나라 예방접종사업의 평가 연구: DPT접종의 평가. 105-132, 1995.
- 2) 손영모: 예방접종 (디프테리아, 파상풍, 백일해). 대한의학협회지 **34(3)**: 242-246, 1991.
- 3) 조민기, 정삼규, 장영호: 1973년 서울지방에서 유행한 백일해균에 관한 역학적 조사 연구. 국립보건연구원보 **10**: 101-107, 1973.
- 4) 조민기, 민홍기, 오희복, 김순남: 한국아동의 백일해 면역력 수준에 관한 조사 연구 (1981). 국립보건원보 **18**: 481-485, 1981.
- 5) Barkin RM, Pichichero ME: Diphtheria-pertussis-tetanus vaccine: reactogenicity of commercial products. *Pediatrics* **63**: 265-260, 1991.
- 6) Blumberg DA, et al.: Comparison of acellular and whole-cell pertussis-component diphtheria-tetanus-pertussis vaccines in infants. *J Pediatrics* **119**: 194-204, 1991.
- 7) Blumberg DA, et al.: The agglutinin response to whole cell and acellular pertussis vaccines is *Bordetella pertussis* strain dependent. *Am J Dis Child* **146**: 1148-1150, 1992.
- 8) Julie BM, Bruce GG, Mark K, Akira H: Global DTP manufacturing capacity and capability. Status report: January 1995. *Vaccine* **14(4)**: 313-320, 1996.
- 9) Larry JB, Erik H: The past, present and future of pertussis- The role of adults in epidemiology and future control. (Specialty conference). *West J Med* **150**: 319-328, 1989.
- 10) Linnemann CC, Jr Ramundo N, Peristein PH, Minton SD, Engler GS: Use of pertussis vaccine in an epidemic involving hospital staff. *Lancet* **2**: 540-543, 1975.
- 11) Manclark CR, Meade BD, Burstyn DG: Serological response to *Bordetella pertussis*. In: Rose

- NR, Friedman H, Fahey JL, eds. Manual of clinical laboratory immunology. 3rd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 388-394, 1986.
- 12) Mortimer EA, et al.: Protective efficacy of the takeda acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids following household exposure of Japanese children. *Am J Dis child* **144**: 899-904, 1990.
- 13) Mink CM, Cherry J, Christenson P, et al.: A search for *Bordetella pertussis* infection in university students. *Clin Infect Dis* **14**: 464-471, 1992.
- 14) Nagel J, Poot-Scholtens E: Serum IgA antibody to *Bordetella pertussis* as an indicator of infection. *J Med Microbiol* **16**: 417-426, 1983.
- 15) Sako W: Studies on pertussis immunization. *J Pediatr* **30**: 29-40, 1947.
- 16) Sato Y, Izumiya K, Sato H, Cowell JL, Manclark CR: Protective activities of the filamentous hemagglutinin and the lymphocytosis-promoting factor of *Bordetella pertussis* in mice. *J Infect Dis* **31**: 1223-1231, 1984.
- 17) Sato Y, Izumiya K, Sato H, Cowell JL, Manclark CR: Role of antibody to leukocytosis-promoting factor hemagglutinin and to filamentous hemagglutinin in immunity to pertussis. *Infect Immun* **31**: 1223-1231, 1981.
- 18) Sato Y, Sato H: Anti-pertussis toxin IgG and anti-filamentous hemagglutinin IgG production in children immunized with pertussis acellular vaccine and comparison of these titers with the sera of pertussis convalescent children. *Dev Biol Stand* **151**: 646-649, 1985.
- 19) Takashi T, Hido O, Takanobu K: Immune responses to *Bordetella pertussis* Infection and Vaccination. *J Infect Dis* **163**: 559-563, 1991.
- 20) Tamura M, Nogimori K, Murai S, Yajima M, Ito K, Katada T, Ui M, Ishii S: Subunit structure of islet-activating protein, pertussis toxin, in conformity with the A-B model. *Biochemistry* **21**: 5516-5522, 1982.
- 21) Urisu A, Cowell JL, Manclark CR: Filamentous hemagglutinin has a major role in mediating adherence of *Bordetella pertussis* to human Widr cells. *Infect Immun* **52**: 695-701, 1986.
- 22) Weiss AA, Hewlett EL: Virulence factors of *Bordetella pertussis*. *Annu Rev Microbiol* **40**: 661-686, 1986.
-