

# 혼합백신

인하대학교 의과대학 소아과학교실

홍 영 진

## Combination Vaccines

Young Jin Hong, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

혼합백신은 2개 이상의 백신을 물리적으로 혼합하여 같은 해학적 부위에 같은 시간에 접종하는 백신을 말하며 지금까지 접종해 오고 있는 폴리오 백신, 개량 디피티(DTaP)나 홍역·볼거리·풍진(MMR) 백신 등도 혼합백신이다. 최근에 새로운 효과적인 백신이 계속 개발됨에 따라 접종이 필요한 백신의 수가 점점 늘어나고 있다. 현재도 국내에서 흔히 접종하는 기본 및 임의접종의 주사 횟수는 6세까지 36-37회에 달하고 있어(Table 1) 접종하는 횟수, 방문횟수, 백신의 안전성, 보관이 문제가 되고 있다. 실제로 병의원을 찾는 많은 아이와 보호자들은 아이의 주사나 통증에 대한 두려움과 입증되지 않은 안전성에 대한 걱정 때문에 한번 방문했을 때 2-3회 이상의 주사를 맞는 것을 꺼려한다. 그러나 앞으로 개발되는 백신을 전부 따로 접종한다면 8회의 주사를 맞아야된다(Table 2).

이러한 문제의 해결책으로 같은 때 접종하는 백신들을 한꺼번에 1회의 주사로 접종할 수 있는 혼합백신이 제안되고 개발되어 일부 사용되고 있으며 혼합백신을 사용하면 Table 3에서 보는 바와 같은 이점이 있다.

이외에도 혼합백신은 새로운 백신을 접종 스케줄에 첨가하는 것을 용이하게 하며, 경제적인 면에서 볼 때도 새로운 혼합백신의 가격이 각각의 백신보다 비쌀지 모르지만, 초과접종의 직접,

간접비용과 예방접종을 하지 않거나, 늦어지는 문제, 백신 취급과 저장의 문제를 생각해 볼 때는 오히려 더 경제적일 수 있다.

미국 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)에서도 1999년 8월 만장일치로 혼합백신의 사용을 추천한 바 있다.

혼합백신은 인플루엔자 백신, 폴리오 백신, 폐구균 백신처럼 한 가지 질환의 여러 다른 아형에 대한 항원으로 구성된 혼합백신과 DTaP 백신이나 MMR 백신처럼 다른 질환의 항원을 섞은 혼합백신으로 나눌 수 있으며, 최근에는 다른 질환의 항원을 섞은 혼합백신이 주로 활발하게 개발되고 사용되고 있다(Table 4, 5).

아직 미국은 혼합백신의 면역력이 개별 백신과 같을 경우에 한해서 접종 허가가 나는데 비해, 유럽이나 캐나다의 경우에는

**Table 1.** Doses of Parenterally Administered Vaccines in Korean Children Under 7 Years of Age

Routine vaccination (doses)		Vaccination as needed (doses)	
HB	3	Influenza	7
BCG	1	Varicella	1
DTaP	5	Hib	3-4
IPV	4	HA	2
JBE	4	PnC	4
MMR	2		
	19		17(18)

HB : hepatitis B vaccine, IPV : inactivated polio vaccine, JBE : Japanese B encephalitis vaccine, Hib : *Haemophilus influenzae* type b vaccine, HA : hepatitis A vaccine, PnC : pneumococcal conjugate vaccine

**Table 2.** The Future with and without Combination Vaccines

Without combination vaccines	With combination vaccines
HB	HB/DTaP /IPV/Hib/PnC/
DTaP	MnC/HA/RSV
IPV	
Hib	
PnC	
MnC	
HA	
RSV	
8 injections at a single visit	1 injection per visit

MnC : meningococcal conjugate vaccine, RSV : respiratory syncytial virus vaccine

**Table 3.** Benefit of Combination Vaccine

Benefit to patients and parents
Decreased number of injections
Decreased number of visits
Tangible public health benefits
Decreased cost of administration
Increased compliance
Ease of storage
Improved record keeping and tracking

**Table 4.** Combination Vaccines Licensed in the United States, Europe and Canada

Vaccines	Europe or Canada	United state
Td/IPV	PMC-Fr, PMC-CA	
DT/IPV	PMC-Ca	
DT/HB	PMC-Fr	
DTP/IPV	PMC-Ca, PMC-Fr	
DTP/Hib	PMC-Ca, PMC-Fr, SB, WL	
DTP/Hib/IPV	PMC-Ca, PMC-Fr	
DTP/HB	SB	
DTP/Hib/HB	SB	
DTaP/IPV	NAVA, PMC-Ca, PMC-Fr, SB	
DTaP/Hib	SB	
DTaP/IPV/Hib	PMC-Ca, PMC-Fr, SB	
DTaP/HB	SB	
DTaP/HB/IPV	SB	SB
HB/Hib		Merck
HA/HB	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline

PMC: Pasteur Merieux Connaught (-Ca: Canada, -Pr: France, -US: United States), SB: SmithKline Beecham, WL: Wyeth Lederle Vaccines and Pediatrics, NOVA: North American Vaccine

혼합백신이 개별 백신보다 면역력이 떨어지더라도 예방이 가능한 경우에는 접종 허가를 받을 수 있다. 유럽과 캐나다에서의 여러 가지 혼합백신의 사용 경험은 혼합백신의 예방 효과, 면역 기억 등에 대한 유용한 정보를 제공하고 있다. DTaP/Hib의 경우 Hib에 대한 항체 형성이 억제되어 미국에서의 허가가 늦춰지고 있는데, 독일에서의 DTaP/Hib 백신 사용 후의 역학 조사 결과를 보면 실제적으로는 효과적으로 침습성 Hib 질환을 막아주고 있다.

현재 국내에서는 미국 Merck사의 HB/Hib가 사용되고 있으며 6주 후부터 사용할 수 있게 되어 있다. 다른 혼합백신 도입도 예정되어 있으며 국내 회사에서의 개발도 진행 중에 있다.

**혼합백신의 생물학적 특성**

일부 연구 결과는 여러 가지 백신을 다른 백신과 같이 접종했을 때 면역반응의 변화를 가져오는 것으로 보고하고 있다. 그러나 일반적으로는 같은 연령에 접종하는 기본 백신을 같이 접종하였을 때에 면역 효과의 변화가 있다는 증거는 없다. 이상반응도 일반적으로 약간 증가하는 것으로 보고하고 있다. 그러므로 같은 시기에 접종하는 백신들을 혼합하여 한 주사기로 접종하면 좋을 것으로 생각할 수 있으나 백신은 단순히 항원을 섞어서 사용할 수 있는 것이 아니며, 다른 제품으로 나와 있는 백신들을 임의로 한 주사기에 섞어 접종해서는 안된다. 허가받지 않은 혼합 주사의 안전성, 면역효과, 효능은 각각 조사해 보기 전에는 알 수 없는데, 이는 백신을 함께 섞을 경우 다음과 같이 백신의

**Table 5.** Combination Vaccines under Development

Vaccines	Clinical trials conducted	Development plans accounted
DTaP/Hib/HB	SB	
DTaP/Hib/IPV/HB	PMC-Fr, PMC-US, SB	
DTaP/Hib/IPV/HB/HA		SB
MMRV	Merck, SB	
PnC/MnC	WL	
PnC/MnC/Hib	WL	
DTaP/IPV/Hib/PnC		
DTaP/IPV/Hib/PnC/MnC		

MMRV: measles, mumps, rubella, varicella vaccine

화학적 상호작용이나 면역학적 간섭에 의해 백신의 효능이 감소하고 이상반응이 증가할 수 있기 때문이다.

**1. 백신의 화학적 상호 작용**

주로 항원과 안정제(stabilizer), 면역보강제나 보존제 간의 문제이다. DTP 백신의 보존제로 사용되는 thimerosal은 IPV의 효능을 감소시킨다. 이 문제를 해결하기 위해서 유럽과 캐나다에서는 보존제로 neomycin을 사용하였다. 수두백신의 경우에도 MMR 백신과 혼합할 경우 MMR의 안정제나 보존제 때문에 수두백신의 면역력이 다소 떨어진다고 보고하고 있다.

**2. 면역학적 간섭**

상호작용이 개별적인 항원에 대한 면역반응을 증강시키기도 하는데, 이 예로서 전세포 백일해 백신은 디프테리아 독소이드와 함께 접종하면 면역을 증가시킨다. 그러나 일반적으로는 여러 항원을 함께 접종하면 별 효과가 없거나 면역반응을 억제한다. 아래와 같이 3가지 면역학적인 간섭 기전이 제시되고 있다.

**1) Antigen competition**

면역학적으로 우세한 항원이 이보다 약한 항원의 면역반응을 억제하는 작용을 한다.

**2) Carrier-induced epitope suppression**

과상풍 독소이드, 디프테리아 독소이드이나 CRM<sub>197</sub>과 같은 carrier protein 위에 존재하는 b형 헤모필루스 인플루엔자, 폐구균, 수막구균과 같은 hapten polysaccharide antigen epitope에 대한 항체반응은 이전에 특정한 운반체(carrier)가 부착된 백신을 접종받은 경험이 있는 경우에 면역 반응이 억제된다. 운반체의 양이 많거나 운반체에 대한 항체가 높을수록 억제되는 정도는 더 크다.

**3) Induction of interferon**

혼합 생바이러스 백신은 한 바이러스가 인터페론 생성에 의해 다른 바이러스의 복제를 억제함으로써 서로 방해할 수 있다. 경구용 폴리오 생백신의 초기 임상시험 단계에서 장에서 폴리오백신 바이러스의 복제에 의해 서로 억제하는 것으로 나타났다. 2형이 1형과 3형보다 빨리 복제되기 때문에 다른 두 바이러스를

억제하였다. 이를 해결하기 위하여 1형과 3형의 양을 증가시켰다. MMR 백신의 경우에도 더 면역력을 높이고 바이러스 양을 증가시켜서 그 간섭을 극복하였다.

그러므로 기존에 나와 있는 백신을 혼합하더라도 새로운 백신 개발과 같은 방법으로 평가를 하여야 하고, 백신에 포함되어 있는 구성요소와 각각 전향적이고 무작위 맹검으로 비교하여 안전성, 면역성과 효능이 평가되어야 한다.

가장 흔히 사용되는 방법은 예를 들어 4가지 백신(A, B, C, D)의 혼합백신(A/B/C/D)에 대해 조사를 한다고 하면 우선 A/B와 A+B를 비교해 보고 억제나 증가된 이상반응이 관찰되지 않으면 A/B/C와 A+B+C를 비교해보고 성공적이면 A/B/C/D와 A/B/C+D를 비교해 보는 방법이다.

### 백신의 교체접종

모든 소아에게 같은 백신으로 접종하기를 기대하는 것은 어려운 일이며, 모든 종류의 백신을 구입하여 비치해 놓고 접종하는 것은 불가능하므로 교체접종을 할 수 밖에 없다. 이 경우 교체접종 가능 여부는 임상 연구에 따라 판단할 수 있는데, 질병에 대한 면역효과가 혈청학적으로 알려져 있는 경우에 그렇지 않은 경우보다 더 쉽게 교체접종 여부를 알 수가 있다.

#### 1. 질병에 대한 면역효과가 혈청학적으로 밝혀져 있는 경우

A형간염, B형간염, Hib는 예방가능한 항체가 밝혀져 있으며, 각 백신들을 다른 회사의 제품들과 교체접종을 하여도 접종 후 예방 가능한 항체를 효과적으로 형성하는 것이 증명되어 있으므로 서로 교체 접종이 가능하다. 그러나 Hib 백신의 경우는 PRP-OMP의 경우 기초접종이 2회만 해도 되며, 다른 접종은 3회를 해야 되므로 이에 대한 고려가 필요하다.

#### 2. 질병에 대한 면역효과가 혈청학적으로 밝혀져 있지 않은 경우

예를 들어 백일해의 경우에는 광범위한 연구에도 불구하고 면역의 여부를 혈청학적으로 입증하기가 곤란하다. 이러한 경우에는 교체접종을 하여 항체가만 조사해 볼 수가 없으며 교체접종이 가능한지 각각에 대한 면역효과를 실제로 조사해 보아야 한다. DTaP는 2, 4, 6개월 접종 시 다른 회사의 백신과 교체접종에 대한 연구가 없기 때문에 적어도 기초접종 3회는 같은 회사의 백신으로 접종하여야 한다.

### 혼합백신 초과 항원(extra dose) 문제

혼합백신에는 여러 가지 항원이 들어 있고 혼합백신을 사용할 경우에는 일부 항원이 중복되어 추가로 더 접종이 될 수가 있다. 이 경우에 혼합백신으로 접종하는 하는 이점과 초과 항원에 의한 이상반응의 위험성을 검토하여 혼합백신을 접종할 지를 결정하여야 한다. 혼합백신은 혼합백신 중 일부가 접종 대상이 되고

다른 성분이 금기가 아니면 접종할 수 있다.

#### 1. 생백신

이미 자연 감염이나 백신 접종으로 면역을 획득한 정상적인 소아의 경우에는 생백신을 추가로 더 투여하였을 때 이상반응을 증가시킨다는 보고는 없다. MMR, 수두, 경구용 폴리오 백신이 이에 속한다.

#### 2. 사백신

Aluminum salt와 같은 면역보강제에 흡착시킨 사백신을 사용할 경우에는 추가로 항원을 더 투여하였을 때의 이점과 위험성을 고려하여 판단하여야 한다. 임상적인 연구 결과가 이상반응이 심하지 않은 Hib나 B형 간염의 경우에는 혼합백신의 일부로서 다른 성분의 접종이 필요한 경우에는 초과 항원을 투여 할 수도 있다.

과상풍 특소이드의 경우에는 추가 접종을 정해진 기간보다 일찍 접종할 경우에는 과민반응의 위험성이 증가할 수 있다. 이에 해당하는 백신들에는 DTaP, DTaP-Hib, DT, Td, 과상풍 특소이드가 있다.

과상풍 특소이드의 초과 항원투여는 이전에 DT 접종을 하였고 백일해 예방이 필요한 경우 DTaP로 접종할 수 있다.

### 혼합백신 사용시 추가적인 고려사항

혼합백신이 도입되면 접종 스케줄이 복잡해지고 기존에 사용하던 접종 기록 방식에 혼란을 가져다 줄 수 있으므로 혼합백신이 도입되어 광범위하게 사용되기 이전에 기존의 접종 기록 방법의 미비점이 개선되고 접종기록카드의 관리가 개선되고 통일되어야 한다. 우선 환자가 외래로 올 때 백신의 상품명까지 정확히 기입하도록 하고, 꼭 접종기록카드를 지참하게 하여야 한다.

또한 접종기록을 원활히 하기 위해서 앞으로는 상품명, 제조일, 제조회사, 제조번호, 유효기간이 백신 포장에 bar-code 형태나 스티커로 준비되어 손쉽게 기록될 수 있는 방법을 마련하는 것도 필요하다.

한편 DPT/IPV/Hib 혼합백신을 사용하고 있는 캐나다와 같이 MMR 백신과 함께 한 백신 회사의 제품을 사용하고 있는 상황에서는 회사에 문제가 발생하면 바로 백신의 부족현상이 생기거나 백신에 대한 연구의욕의 감소 우려가 있어 이에 대한 것도 정책적으로 생각해 봐야 할 과제이다.

### 새로 개발될 혼합백신

앞으로 새로 개발되는 혼합백신은 “naked” DNA 기법으로 이용하거나, 병원성이 없는 vector(Salmonella sp, Escherichia coli, adenovirus)를 이용하거나 diodegradable microsphere, 먹을 수 있는 transgenic plants를 이용한 백신들이 있고, 또 re-

cominant bacterial ghost system에 기초한 혼합백신이 개발 될 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

- 1) 대한소아과학회. 예방접종지침서. 제5판, 의학문화사, 2002.
- 2) Glodé MP. Combination vaccine: Practical considerations for public health and private practice. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(11 Suppl):19S-22S.
- 3) Rennels MB. Combination vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:255-7.
- 4) 김창휘. 혼합백신. *소아과* 2000;43:322-6.
- 5) Decker MD, Edward KM. Combination vaccines. In Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1999:508-30.
- 6) Pichichero ME. New combination vaccines. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:407-26.
- 7) Combination vaccines for childhood immunization: recommendations of the advisory Committee(ACIP), the American Academy of Pediatrics(AAP), and the American Academy of Family Physicians(AAFP). *Pediatrics*. 1999;103:1064-77.
- 8) Anderson P, Ingram DL, Pichichero ME, Peter G. A high degree of natural immunologic priming to the capsular polysaccharide may not prevent *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:589-91.
- 9) Choo S, Fin A. Pediatric combination vaccines. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:14-20.
- 10) Peter G, des Vignes-Kendrick M, Eickhoff TC, Fine A, Galvin V, Levine MM, et al. Lessons learned from a review of the development of selected vaccines. National Vaccine Advisory Committee. *Pediatrics* 1999;104:942-50.
- 11) Ellis RW. Development of combination vaccines. *Vaccine* 1999;17:1635-42.
- 12) Halsey NA. A perspective on combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:653-4.
- 13) Eko FO, Witte A, Huter V, Kuen B, Furst-Ladani S, Haslberger A, et al. New strategies for combination vaccines based on the extended recombinant bacterial ghost system. *Vaccine* 1999;17:1643-9.