

Haemophilus influenzae type b(Hib) 백신 접종의 현황과 전망

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

김 경 호

Present status and prospects of *Haemophilus influenzae* type b(Hib) immunization

Kyung Hyo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Ewha Woman's University, Seoul, Korea

Haemophilus influenzae type b(Hib) conjugate vaccines prevent Hib disease in individuals and reduce the carriage and transmission of the organism in the community. The incidence of Hib disease has been decreased dramatically in a diverse range of countries through the use of a variety of conjugate vaccines and vaccine schedules. In some countries, the vaccine has caused a near-disappearance of invasive Hib disease through a combination of direct protection and herd immunity. The effectiveness of the vaccine was not modified by the type of conjugate vaccine, the number of doses given(two, three or four), age at first vaccination(two months, 42 to 90 days, three months) and whether the vaccine was tested in an industrialized or developing country. Over 15 years of international experience with vaccines has also demonstrated that they are safe. In 2004, Hib vaccines were adapted in routine immunization in 92 countries in the world. Decisions regarding the use of the Hib vaccine in routine immunization schedules depend not only on the effectiveness and efficacy of the vaccine but also on factors such as burden of disease, vaccine cost, and competing priorities. In Korea, Hib disease burden seemed to be lower than other developed countries(~10/100,000). Moreover Hib vaccines showed excellent immunogenicity in Korean children in many studies. Therefore, a potential approach to economize the cost of Hib vaccines could be to explore the possibilities of using reduced vaccine doses for immunization as some other countries. (**Korean J Pediatr 2006;49: 242-250**)

Key Words : *Haemophilus influenzae* type b, Immunization

Hib 감염과 백신

인플루엔자 균(*Haemophilus influenzae*)에 의한 수막염과 패혈증 등의 침습성 질환의 95%는 b형에 의해 발생하며¹⁾ *H. influenzae* type b(Hib)는 폐구균(*Streptococcus pneumoniae*), 수막구균(*Neisseria meningitidis*)과 함께 소아에서의 세균성 수막염의 중요 원인 균이고 특히 6개월에서 5세의 소아에서 감염의 빈도가 가장 높다²⁾. 1933년 이미 Fothergill과 Wright는³⁾ 5세 이하 소아에게 인플루엔자 균 수막염의 위험이 높은 것은

살균(bactericidal) 항체가 없는 것과 관련되어 있음을 관찰하였고 그 이후 5세 이하 소아들은 Hib의 피막 다당질(capsular polysaccharide)인 polyribosylribitol phosphate(PRP)에 대한 항체 즉 감염으로부터 보호해 줄 수 있는 방어 항체를 생산하는 능력이 면역학적으로 미숙해 혈청 내 항체가가 매우 낮음이 연구되었다^{4,5)}.

Hib 질환의 빈도는 종족 또는 국가간에 다소 차이가 있다^{6,7)}. Hib에 대한 백신이 정기 접종으로 사용되기 전 미국에서는 5세 이하 소아 10만 명당 연 16-69명, 평균 54명이 Hib 수막염에 걸렸으며, 특히 6개월에서 11개월까지의 영아에서는 연 275/100,000명의 빈도로 수막염이 발생하였다. 스웨덴, 핀란드, 영국 등의 유럽 국가들에서는 Hib 수막염의 빈도가 5세 이하 소아에서 연 23/100,000명이었으며, 아시아 국가들에서 Hib 질환의 역학 보고는 드물지만 연 10/100,000명 내외의 빈도로 보고되고

접수 : 2006년 2월 8일, 승인 : 2006년 2월 10일

책임저자 : 김경호, 이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : Kyung Hyo Kim, M.D.

Tel : 02/760-5363 Fax : 02/765-3855

E-mail : kaykim@ewha.ac.kr

있다.

Hib에 대한 백신으로 다당질-단백 결합 백신(PRP-protein conjugate vaccine)이 개발되었고⁴⁾ 1986년 이 백신의 도입은 Hib 감염의 예방에 중요한 역할을 하게 되었다. 백신의 면역원성은 Hib 피막의 구성 성분인 PRP에 대한 항체 반응으로 평가한다. 몇 가지 종류의 백신 개발 후 영아에서 백신의 면역원성에 관한 비교 연구가 시행되었다⁸⁻¹⁴⁾. 그 결과 이들 결합 백신들은 영아에게 2, 4, 및 6개월 혹은 2, 4개월에 접종 시 혈청 내 항체 반응 양상에 다소 차이를 보였으나⁸⁻¹⁴⁾ Hib 감염에 대한 이들 백신의 효력(efficacy)은 매우 뛰어나임 입증되었다¹⁵⁾.

역학적인 면에서도 1986년 백신의 개발 이후 스칸디나비아 국가를 포함한 유럽 국가들, 미국, 캐나다, 칠레, 멕시코, 이스라엘 등 Hib 단백질 결합 백신이 정기 접종으로 도입된 국가에서는 백신 사용 후 Hib 질환의 발생 빈도가 현저히 감소하였다⁷⁾. Hib 수막염의 경우 미국, 캐나다, 스칸디나비아 국가, 및 이스라엘에서는 백신 사용 후 10만 명당 1명 이하, 독일에서는 0.9명, 영국에서는 0.6명으로 감소하였다^{6, 7, 16-19)}.

각 Hib 백신은 영아에게 2, 4, 6개월 접종 시 혈청 내 항체반응 양상에 차이가 있다⁸⁻¹¹⁾. PRP-OMP(outer membrane protein)는 2-4개월 영아에게 1회 접종으로도 비교적 좋은 항체반응을 보여 빨리 예방효과를 얻을 수 있는 반면, 2회 혹은 3회 접종에도 항체가의 증가가 많지 않다. *Haemophilus b oligosaccharide conjugate*(HbOC)와 PRP-tetanus toxoid conjugate(PRP-T)는 2-3회 접종 후에야 우수한 항체반응을 보이며 3회 접종 후에는 PRP-OMP를 2-3회 접종한 후보다 훨씬 높은 항체가를 보인다⁸⁾(Fig. 1). 항체의 지속기간은 백신 접종 후에 얻어지는 최고 농도에 비례한다^{20, 21)}. 2, 4개월에 2회의 PRP-OMP, 2, 4, 6개월에 3회의 HbOC 혹은 PRP-T를 접종한 후 항체가는 빨리 감소하여 생후 12개월에는 최고 농도의 1/3-

1/6로 감소하나, 12-15개월에 추가접종을 하면 다시 높은 항체가를 보이며, 추가접종 시에는 초기 접종한 백신의 종류와 상관없이 어느 것을 사용하더라도 좋은 항체반응을 보인다. 이와 같은 백신에 포함된 항원의 특성에 따른 각 백신의 항체반응의 차이 때문에 백신 종류에 따라 추천되는 접종 스케줄은 차이가 있다. PRP-OMP는 생후 2-6개월 사이에 기본접종으로 2회, 12-15개월에 추가접종을 하며, HbOC, PRP-T는 생후 2-6개월 사이에 기본접종으로 3회, 12-15개월에 추가접종을 시행한다. PRP-OMP는 한 번 접종한 후에도 단기간 방어가 가능한 항체가를 나타내므로 Hib 질환의 발생률이 생후 첫 6개월에 높은 지역에서 사용된다. 또한 일부 국가의 연구에서는 HbOC나 PRP-T를 2회 접종하여도 충분한 항체반응을 보이므로 이들 백신으로 기초 접종을 2회만 하는 국가들도 있으며²²⁾, 그러나 스케줄이 복잡해지고 DTP를 2회만 접종할 염려가 있기에 3회 접종하는 것을 아직도 계속 권장하고 있는 편이다. 최근에는 Hib 백신이 포함된 혼합 백신이 개발되어 유럽과 남아메리카의 많은 국가들에서 사용되고 있다. 한편 WHO의 백신 프로그램에서는 12-15개월에 시행하는 추가접종은 권장하고 있지 않기 때문에 대부분의 개발도상국에서는 추가접종을 실시하지 않는다²²⁾.

이와 같은 Hib 백신 종류에 따른 면역원성의 특징은 Hib 백신 개발 초기에 시행된 연구 결과를 바탕으로 확립된 것이다. 한 국가에서 Hib 백신의 기초 접종 도입 여부와 도입되는 경우 각 국가에 적절한 Hib 백신의 종류 및 접종 스케줄을 결정하기 위해서는 Hib 백신의 면역원성 연구와 함께 Hib 감염 질환의 종류, 발생 빈도, 발생이 많은 나이, 등의 유병률(질병 부담)과 역학적 특성, 백신의 효력, 접종 가격, 백신의 비용 대 편익 효과(cost benefit effectiveness)와 국가에서의 보건 정책 방향 등의 많은 요인들이 관여된다^{4, 7, 16)}.

세계 여러 국가들에서의 Hib 백신 접종 현황

2004년까지 전 세계적으로 92개 국가들에서 혼합 백신을 포함한 여러 가지 Hib 백신을 국가 백신 접종 정책에 다양한 스케줄로 적용하고 있다²²⁾.

미국은 Hib 백신을 처음으로 자국에서 개발하여 사용한 국가이며 따라서 Hib 백신과 접종 스케줄 등에 관한 많은 연구 자료가 있다. 미국에서는 백신 사용 전에 전국적으로 실시된 역학 조사는 없었지만 몇몇 지역에서 연구된 인구 대비 조사(population-based study)들을 통해서 Hib에 의한 침습성 감염의 유병률, 역학적 특성들을 알 수 있었다^{6, 7, 16)}. 6개월 이하의 영아에서는 침습성 Hib 감염이 상대적으로 적게 발생하여 전체 감염의 15% 미만이었다. 6-12개월 사이의 영아에서 침습성 Hib 감염이 가장 높은 비율로 발생하여 218-452/100,000명의 유병률을 보였다. Hib에 의한 수막염의 경우 6-9개월이 가장 빈번하게 감염되는 나이였으며 2세가 지나면 점차 감소하는 양상을 보였다^{4, 16, 23)}(Fig. 2). 미국에서는 Alaska와 Navajo 및 Apache 인디언에서

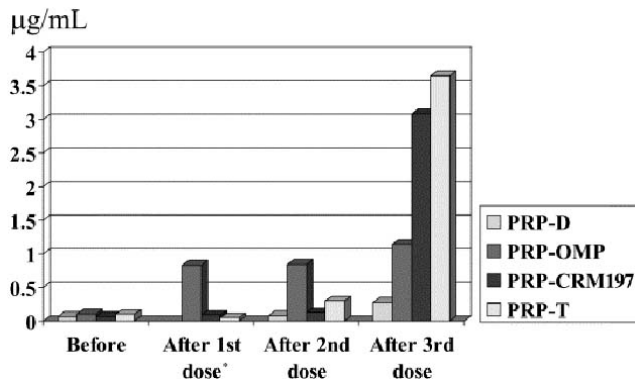


Fig. 1. Comparison of antibody responses of four Hib conjugate vaccines. Adapted from Decker MD, Edwards KM, Bradley R, Palmer P. Comparative trial in infants of four conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *J Pediatr* 1992;120:184-9. Abbreviations: PRP, polyribosylribitol phosphate; PRP-D, PRP-diphtheria toxoid conjugate; OMP, outer membrane protein; CRM197, diphtheria toxin mutant protein; PRP-T, PRP-tetanus toxoid conjugate.

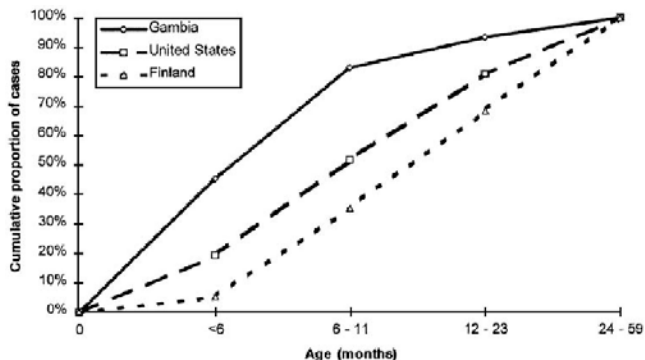


Fig. 2. Cumulative proportion of *H. influenzae* meningitis cases, by age, from The Gambia, United States and Finland. Adapted from Levine OS, Schwartz B, Pierce N, Kane M. Development, evaluation and implementation of *Haemophilus influenzae* type b vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(9 Suppl):S95-113.

Hib 감염의 유병률이 높았는데, 이들처럼 유병률이 높은 인종에서는 Hib에 의한 침습성 감염이 좀 더 어린 나이에 발생하는 경향을 보였다²⁴⁻²⁶. 따라서 나이에 따른 Hib에 의한 침습성 감염의 유병률을 고려하여 생후 6개월까지 Hib에 대한 방어 면역을 최대화하여야 하였다. 이와 같은 역학적 특성을 바탕으로 각종 Hib 백신의 면역원성과 효력 연구를 시행하였고²⁷⁻²⁹ 그 결과에 근거하여 미국에서는 1990년에 HbOC 백신을 2, 4, 6개월에 3회 접종하고 12-15개월에 추가 접종하도록, PRP-OMP 백신을 1990년에 2개월과 4개월에 2회 접종하고 12-15개월에 추가 접종하도록 허가하였다. 또한 PRP-T는 자국에서의 연구가 진행되는 동안 HbOC가 기본 접종에 도입되었으므로 더 이상 연구가 진행될 수 없어 그 동안의 결과와 외국의 연구 결과를 인정하여 1993년에 기초 접종은 2, 4, 6개월에, 12-15개월에는 추가 접종을 하는 스케줄로 허가하였다^{30, 31}.

스칸디나비아 국가들은 Hib 다당질 백신을 다른 국가들에 비해서 비교적 일찍부터 사용하였다^{12, 32-34}. Hib 백신 사용 전인 1986년 이전에는 Hib 질환의 발생률이 0-4세 군에선 49/100,000명이었다^{6, 17}. 백신을 투여하고 10년간을 관찰한 결과 영아에서의 Hib 백신은 백신의 종류, 기본접종의 횟수(2번 혹은 3번), 첫 백신의 접종 시작 시기와 상관없이 약 95%의 효력이 있음이 증명되었고, 집단면역이 생김으로서 연장층에도 질환이 감소되는 효과를 증명하였다^{12, 34-39}. 이러한 스칸디나비아 국가들의 경험은 기본접종으로 3회가 반드시 필요하지는 않다는 것을 시사하는데, 이를 토대로 경제적으로 취약한 국가에서는 비용 절감 면에서 접종횟수를 줄이는 것이 Hib 백신의 사용을 효과적으로 촉진시킬 수 있는 방법으로 제시되었다. 특히 핀란드에서는 전 세계에서 가장 일찍 다수를 대상으로 하는 Hib 백신 연구가 시행되었다³². 단백 결합백신에 대한 연구에서는 생후 3-4개월과 6개월에 2회 기본접종을 하고 14개월에 추가접종을 하면 충분한 면역반응이 형성된다는 것이 증명되었고⁴⁰, DTaP와 Hib 백신을

같은 주사기에 섞어서 접종하면 따로 접종하는 것보다 Hib에 대한 항체 반응이 의미 있게 낮다는 사실도 관찰되었다⁴¹. 백신에 따라 스케줄은 다를 수 있지만 생후 4, 14개월에 2회 접종하였던 군과 4, 6, 14개월에 3회 접종하였던 군 모두에서 방어력 이상의 항체가 형성됨이 관찰되었다. 생후 4, 6개월에 기본접종을 2회 실시하고 14-18개월에 추가접종을 실시하게 된 근거는 기본접종을 2회만 실시한 경우에는 침습성 Hib 질환이 발생한 예가 있었으나 추가접종을 실시한 경우에는 Hib 질환이 발생한 예가 없었기 때문이었다. 스웨덴에서도 생후 3, 5개월에서의 2회 접종으로 95% 이상에서 방어항체가 이상의 항체 양전율이 생김을 증명하였다⁴². 최근에는 5가 혼합백신(DTaP-IPV-Hib)을 생후 2, 4, 6개월에 접종한 군과 생후 3, 5개월에 접종한 군을 비교한 결과 항체가는 2, 4, 6개월 군이 높았으나 방어항체가 이상을 나타낸 비율에는 두 군간 차이가 없었고, 생후 12-13개월에 추가 접종했을 때에도 두 군간에 차이가 없음을 보고하였다⁴³. 요약하면 핀란드는 Hib 단독 백신을 생후 4, 6개월에 2회 기본접종하고 생후 14-18개월에 추가 접종하여 총 3회를 접종한다. DTP 스케줄과 같은 시기에 Hib 백신 스케줄을 도입하고 있는 다른 많은 국가들과는 달리 DTP 스케줄과는 생후 4개월을 제외하고는 별도로 정하였다. 스웨덴과 노르웨이는 DTaP-Hib-(HepB)-IPV의 혼합 백신을, 덴마크는 DTwP-Hib-IPV 백신을 3, 5, 12개월에 접종한다²².

프랑스는 DTwP-Hib-IPV 백신을 2, 3, 4, 18개월 총 4회 접종을 실시한다²². 영국은 DTwP-Hib를 2, 3, 4개월에 3회 접종하고 추가접종은 실시하지 않는다²². 최근 많은 유럽 국가들에서는 Hib 백신을 DTwP-Hib, DTaP-Hib, DTaP-Hib-IPV, DTaP-Hib-HBV-IPV 등의 혼합 백신으로 접종하고 있다²².

이스라엘에서는 소아 침습성 질환의 역학과 질병 부담을 1988년부터 전향적으로 연구하였고 1990년까지 2년간의 역학 자료를 바탕으로 Hib 백신 도입 결정이 이루어졌다⁴⁴. 연구 결과 5세 미만 소아에서 전체적인 Hib 질환의 빈도(34/100,000명)는 미국 보다는 다소 낮으며 다른 서유럽 국가의 빈도(20.8-60.2/100,000명)와 비슷하였고 수막염의 빈도(18/100,000명)도 다른 서유럽 국가의 빈도(13.5-31/100,000명)와 비슷하였다. 한편, 후두개염의 빈도가 매우 낮고 연령 면에서는 2세 이하의 영아가 차지하는 비율이 높아 이 면에서는 발병 빈도가 높은 개발도상국의 역학과 비슷한 독특한 역학 양상을 보였다. 이러한 결과를 근거로 1991년 이스라엘에서 Hib 단백 결합 백신이 허가되었고, 1994년부터 Hib 백신을 무료로 접종하고 있다. 백신은 PRP-OMP를 선택하여 2, 4 및 12개월에 접종하였으며, 신생아의 90% 이상이 접종을 받는다⁴⁵. 현재는 2, 4, 6개월 및 12개월에 Hib 단독 백신을 접종하고 있다²².

호주에서의 Hib 백신 접종은, 1993년부터 1999년까지와 2000년부터 현재까지의 접종 방법이 다르다. 백신 도입 후 2000년 전까지는 Hib 질환의 빈도가 높은 원주민은 PRP-OMP를 2, 4개월, 추가 12개월에 접종하고 비원주민은 PRP-T 혹은 HbOC를

2, 4, 6개월, 추가 12개월에 접종하였다. 그러나 2000년 이후 원주민과 비원주민 구분 없이 모든 영아에게 PRP-OMP를 2, 4개월, 추가 12개월 접종한다^{7, 22)}. 뉴질랜드는 1994년 첫 도입이후 2000년 8월부터 PRP-OMP와 B형 간염 혼합백신(ComvaxTM)을 출생 6주, 3개월에 접종하고, 추가 접종은 Hib와 DTaP 혼합백신(DTPH)을 15개월에 접종한다²²⁾.

아프리카의 Hib 질병 부담 연구를 통해 이 지역은 세계 어느 지역보다 높은 Hib 질병 발생이 있음을 알게 되었다⁴⁶⁾. 특히 Gambia에서는 역학 연구와 백신의 면역원성 및 효력 연구가 매우 활발히 진행되었다. 인구를 기초로 한 수막염 빈도도 5세 이하 소아에서 32-60/100,000명이었고 침습성 감염도 5세 이하의 소아에서 100/100,000명 이상으로 매우 높은 편이었으며⁴⁶⁾ 핀란드나 미국에 비해 6개월 미만의 어린 영아에서 빈도가 매우 높았다(Fig. 2). 여러 가지 백신 종류에 따른 면역원성 연구 결과 모든 종류의 백신에서 적절한 면역 반응이 형성됨이 보고되었으나 Gambia에서는 일찍부터 DTwP 용액으로 lyophilized PRP-T 백신을 녹여 같은 주사기에 섞어 사용하는 방법이 연구되었으며 DTwP를 PRP-OMP 용액과 섞는 것에 비해 1회 접종 양이 적은 이점이 있어 PRP-T 백신(DTwP-Hib)이 국가 백신으로 채택되었다⁴⁷⁻⁵⁰⁾. 접종 스케줄은 2, 3, 4개월에 3회 접종하며 백신은 원조를 받고 있다²²⁾.

캐나다에서는 1979년부터 Hib 수막염에 대한 전국적인 보고 조사를 하였다. 매년 2,000례의 Hib 질환의 발생이 추정되었고 이 중 반 정도가 수막염이었다⁵¹⁾. 다당질 백신을 1986년부터 1988년까지 2세 이후의 소아에게 사용하였고 PRP-D는 1988년부터 1992년까지 18개월 이후의 소아에게 사용하였으며 PRP-D와 HbOC를 1992년부터 영아에게 사용하였다. Hib 백신이 1992년부터 기본접종이 되었고 1995년부터는 모든 지역에서 같은 Hib 백신(PRP-T)을 사용하고 있다. 1995년부터 1997년까지는 DTP와의 혼합백신으로, 1998년부터는 DTaP와의 혼합백신으로 사용해 오고 있다. 현재는 DTaP-Hib-IPV를 2, 4, 6, 18개월에 접종한다²²⁾.

남아메리카 국가들에서는 Hib 백신(PRP-T)을 DTaP 혹은 DTwP와의 혼합백신으로 기본접종을 하고 있으며 접종 스케줄은 1회부터 4회까지 다양하다²²⁾. 아르헨티나는 DTwP-Hib를 2, 4, 6, 18개월에, 브라질은 Hib 단독, DTwP-Hib, 혹은 DTwP-Hib-Hep를 2, 4, 6개월에 접종하며 칠레는 Hib 단독 백신을 2, 4, 6개월에 접종한다²²⁾.

아시아 지역은 연구 결과, 미국이나 유럽 및 아프리카 지역에 비해 Hib 감염의 유행률이 낮은 것으로 알려져 있다⁷⁾. 이는 실제로 유행률이 낮은 가능성과 함께 검사실이나 의료 수준을 비롯한 연구 능력의 차이, 항생제의 남용, 및 한방치료 등 의료 형태의 다양성 등도 영향을 주었을 것으로 생각된다. 2004년까지 우리나라를 비롯한 일본, 싱가포르, 태국, 인도, 인도네시아, 중국, 필리핀 등은 Hib 질환의 중요성에 비해 백신이 비교적 고가이므로 비용 대 편익 효과 면에서 Hib 백신을 정기 접종으로

도입하고 있지 않으며 말레이시아에서만 DTwP-Hib를 2, 3, 5개월에 접종하고 있다²²⁾.

우리나라에서의 Hib 백신 연구 현황

우리나라에서 Hib 질환에 관한 연구는 Hib 백신이 도입되기 전에는 대부분 입원 환자를 대상으로 이루어져서 2개월-5세 소아에서 세균성 수막염의 원인균으로서 Hib가 차지하는 비율은 5-50%로 보고되고 있었다⁵²⁻⁵⁴⁾. 또한 1986년부터 1995년까지 10년간 서울 지역의 14개 대학병원에서 시행한 세균성 수막염 환아에 대한 후향적 연구에서 인플루엔자 균이 폐구균과 함께 각각 41%의 원인을 차지하였고 수막구균은 8%였다고 보고되었다⁵⁵⁾.

1999-2001년에 국내 최초로 인구를 기초로 한(population based) 세균성 수막염에 대한 전향적 연구가 전라북도에서 이루어졌다⁵⁶⁾. 5세 미만 소아를 대상으로 하였으며, 백신이 이미 도입되어 사용되고 있어 당시 연구 지역에서의 Hib 백신 접종률은 15.7%였다. Hib 수막염의 발생률은 5세 미만 소아 10만 명당 6.0(2.9-12.4)명이었고, 24-35개월이 12.7(4.3-37.5)명으로 가장 높았으며, 대부분(86%) 36개월 미만이었다. 따라서 우리나라의 침습성 Hib 질환의 빈도는 다른 아시아 국가들과 마찬가지로 약 10/100,000명 정도라고 추정된다⁷⁾.

우리나라에서는 HbOC가 2, 4, 6개월의 초기 접종과 15개월의 추가 접종으로, PRP-OMP는 2, 4개월에 초기 접종과 12개월에 추가 접종하는 미국의 방법으로 인가되었다. PRP-T는 2, 4, 6개월에 접종하는 방법으로 인가 되었으나, 백신 제조사에 의하면 12-15개월에 추가 접종이 권장된다⁵⁷⁾. 우리나라 표준 예방접종지침에서는 Hib 감염의 빈도가 서구보다 낮을 것으로 추측된다는 점과 아직 국내에서는 백신이 매우 고가인 것을 고려하여 백신 접종에 따른 비용 대 편익 효과 면에서 모든 영아에게 접종하도록 추천하지는 않는다. 한편 대한소아과학회에서는 Hib 백신을 기본 접종 스케줄에 넣지는 않았으나 적극 접종이 권장되어야 할 백신으로 추천하고 있다⁵⁷⁾.

예방접종의 대상 질환은 국가나 지역에 따른 역학적 차이, 질병에 대한 사회적 인식의 차이, 경제적 차이에 의해 달라질 수 있다. 과거에는 사망률과 후유증이 심각한 감염병들이 주된 예방접종 대상 질환들이었으나 최근에 와서는 발생 빈도는 낮으나 심한 합병증이 올 수 있는 질환들도 예방접종의 주된 대상 질환들이다. Hib 질환은 국내에서 발생 빈도는 외국에 비해 낮으나 심한 합병증이 올 수 있고 치명률도 높은 질환이다. 또한 이미 다른 국가들에서 보여준 대로 Hib 백신의 효력이 아주 우수하며 중증 이상 반응을 보이지 않는 안전한 백신임을 고려할 때, 그동안 선별 백신으로서 접종하였던 Hib 백신을 기본 예방접종에 포함시키는 것도 고려할 수 있다.

보통 백신에 대한 항체 반응의 정도는 개인에 따라 큰 차이가 있고 항체들의 항원에 대한 친화성이나 균으로부터 개인을

방어해 주는 능력도 차이를 보인다는 연구들이 있다. 이에 관여하는 요인에는 개인의 유전적 성향, 백신의 종류와 특성, 나이, 종족 등이 관여하는데 아직 정확히 어떤 요인이 어떻게 항체 형성에 직접적으로 관련되는지는 모른다⁵⁸⁻⁶³.

특히 민족마다 Hib 질환의 발생 빈도가 다르고 인종에 따라 백신에 대한 반응도 다르다고 보고되는 바 Hib 백신에 대한 연구가 외국인에서 행해진 것이므로 한국인에서 여러 Hib 백신에 대한 면역 반응과 각 항체들의 표현이 어떤 결과를 보일지는 연구해 보아야 한다. 우리나라 영아와 소아 308명을 대상으로 시행한 Hib 감염에 대한 방어력이 있는 혈청의 자연 항체가 (>0.15 µg/mL)의 보유율은 0-3개월에 25.0%에서 12-17개월에 13.6%로 최저로 감소하였다가 이후 서서히 증가하여 60개월 이상에서는 90% 이상에 달하여 외국의 연구와 차이가 없음이 보고되었다⁶⁴. 한편 백신 접종 후의 항체 반응에 관해서는 몇몇 국내 임상 연구에서 우리나라 소아는 PRP-T나 PRP-D를 접종 시 서구인에 비해 대체로 높은 항체 반응을 보이는 것으로 보고되었다⁶⁵⁻⁶⁹. PRP-OMP 백신에 대한 면역원성 연구는 우리나라 소아에서 시행되지 않았다.

최근 국내에서 수행된 Hib 백신의 면역원성 연구

최근 전국 9개 대학병원에서 Hib 백신 중 PRP-T와 PRP-OMP의 기초 접종 후 면역원성과 안전성 연구가 수행되었다⁷⁰.

연구 결과 PRP-T 백신 접종아(총 150명)의 항체가의 평균은 백신 접종 전 측정 한계이하로 검출이 되지 않았다가 1회 접종 후 0.53(95% CI 0.36-0.77) µg/mL, 2회 접종 후 4.36(95% CI 2.84-6.71) µg/mL, 및 3회 접종 후 18.18(95% CI 13.80-23.44) µg/mL로 접종 횟수에 따라 항체가가 뚜렷이 증가하였다. PRP-OMP 백신 접종아(총 104명)의 항체가의 평균도 백신 접종 전 검출이 되지 않았다가 1회 접종 후 0.74(95% CI 0.55-1.01) µg/mL, 2회 접종 후 8.04(95% CI 5.42-11.94) µg/mL로, 접종 횟수에 따라 항체가가 뚜렷이 증가하였다. PRP-T 백신 접종아의 백신 접종 후 혈청 항체가가 1.0 µg/mL 이상인 대상자의 비율은 1회 접종 2개월 후 35(95% CI 27.9-46.7)%, 2회 접종 2개월 후 77.5(95% CI 65.5-82.7)%, 3회 접종 후 96.0(95% CI 91.8-99.6)%이었다. 항체가가 0.15 µg/mL 이상인 영아의 비율은 1회 접종 2개월 후 70.0%, 2회 접종 후 87.3%, 3회 접종 후 100%이었다. PRP-OMP 백신 접종아의 백신 접종 후 혈청 항체가가 1.0 µg/mL 이상인 대상자의 비율은 1회 접종 2개월 후 49.1(95% CI 40.2-59.8)%, 2회 접종 후 86.9(95% CI 95.6-100)%이었다. 항체가가 0.15 µg/mL 이상인 영아의 비율은 1회 접종 2개월 후 77.27%, 2회 접종 후 97.6%이었다(Fig. 3).

그동안 국외에서 PRP-T의 면역원성을 연구한 논문들에 따르면 3회 접종 후 항체가가 1.0 µg/mL이 되는 대상자의 비율이 75-94%로 알려져 있다^{8, 30, 31}. 또한 PRP-OMP의 면역원성의 연구에 대한 두 가지 논문에 의하면 2회 접종 후 항체가가 1.0

µg/mL이 되는 대상자의 비율이 각각 59%, 79%이었으며^{27, 28}, 백신의 접종 스케줄이 결정되기 전 PRP-OMP의 3회 접종 스케줄로 시행된 연구에서 55%의 항체 양전율이 보고되었다⁸.

따라서 이와 같은 결과는 외국의 항체 양전율(최종 항체가가 1.0 µg/mL 이상 되는 대상자의 비율)이 평균적으로 PRP-T의 경우 3회 접종 후 80%, PedHIB의 경우 60%임을 볼 때 이를 크게 초과하는 결과이었다. 또한 PRP-T 2회 접종 후의 항체 양전율이 70%가 되면 적절하다고 간주할 때, 본 연구에서는 2회 접종 2개월 후 77.5(95% CI 65.5-82.7)%여서 적절한 결과가 관찰되었다.

이번 국내 결과는 그동안 국내 일개 병원을 중심으로 시행된 몇몇 PRP-T 백신의 면역원성 연구 결과와 일치되는 것이며, 그동안 연구된 바 없던 PRP-OMP 백신에 대한 우리나라 영아에서의 면역원성 결과가 추가되었고, PRP-OMP에 대해서도 우리나라 영아는 외국의 영아에 비해 항체 반응이 높음을 알 수 있었다.

전 망

2회 접종이 기본 접종인 PRP-OMP는 우리나라 영아에게 접종 시 제조사에서 추천하는 2회 접종으로 항체가의 기하 평균치가 장기적인 방어 수준으로 상승하였고 PRP-T도 제조사에서 추천하는 3회 접종으로 항체가의 기하 평균치가 장기적인 방어 수준으로 상승하였다. 특히 PRP-T는 2회 접종으로도 항체가의 기하 평균치가 장기적인 방어수준으로 상승하였으며 이 결과는 과거의 우리나라 일부 소아에서 시행한 연구 결과들과 일치하는

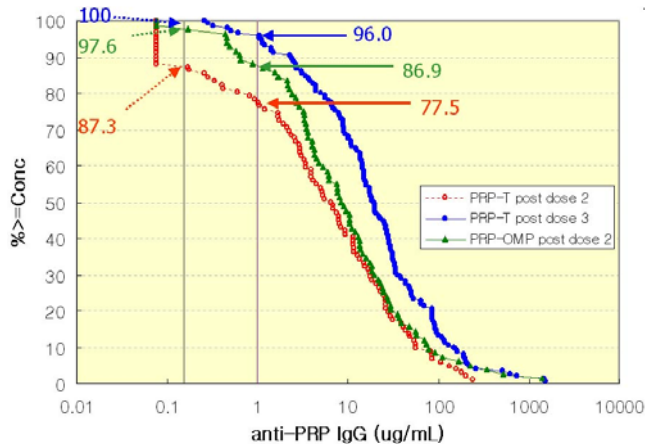


Fig. 3. Reverse cumulative distribution curves of antibody concentrations post PRP-T dose 2 and 3 and post PRP-OMP dose 2 in vaccine groups. In PRP-T group, 77.5% of children had antibody levels ≥ 1.0 µg/mL and 87.3% ≥ 0.15 µg/mL after the 2nd dose. After the 3rd dose, 96% of children had antibody levels ≥ 1.0 µg/mL and 100% ≥ 0.15 µg/mL. In PRP-OMP group, 86.9% of children had antibody levels ≥ 1.0 µg/mL and 97.6% ≥ 0.15 µg/mL after the 2nd dose. Abbreviation : Conc, concentration.

소견이다. 이는 PRP-T의 경우 기존의 각 백신 회사에서 정한 지침보다 적은 백신 접종 횟수로도 우리나라 영아에게 적절한 항체 반응이 유도됨을 의미한다. 따라서 향후 국내에서 Hib 백신 특히 PRP-T 백신의 접종 시 몇몇 외국의 경우처럼 접종 횟수의 감소를 고려해 볼 수 있고 이런 경우 Hib 백신 접종 시 나타날 수 있는 비용 대 편익 효과의 문제를 완화시키는데 큰 도움이 되리라 생각한다. Hib 백신의 접종 스케줄을 결정하는데에는 Hib 질환의 종류, 발생 빈도, 발생이 많은 나이, 등의 역학적 특성, 백신의 면역원성과 효력, 접종 가격, Hib 백신의 비용 대 편익 효과 및 한 국가에서의 보건 정책 등의 요인들이 관여된다. 이와 같은 요인들이 참고되어 국내의 Hib 백신의 기본 접종 도입 여부와 도입되는 경우 Hib 백신의 종류 및 스케줄이 선택되므로 이번에 시행된 다기관 연구의 결과는 향후 국내의 Hib 백신의 정기 접종 도입 결정에 매우 중요한 참고가 될 것으로 생각된다.

현재 전 세계적으로는 이미 92개 국가에서 Hib 백신을 정기 접종으로 도입하여 영아에게 기본 접종하고 있으며 WHO에서도 영아들이 접종 받아야 하는 필수 백신으로 Hib 백신을 넣고 있다. 이미 외국에서는 Hib 백신의 면역원성, 효력 및 안전성이 인정되어 있고¹⁵⁾ 최근에는 Hib 단독 백신에 대한 연구보다는 Hib와 다른 백신을 혼합한 혼합 백신이 이미 사용되고 있거나 연구 중인 실정이다⁷²⁻⁷⁶⁾.

감사의 글

각 국의 Hib 백신 접종 스케줄에 관한 연구와 국내 소아에서의 Hib 백신의 면역원성 연구를 함께 수행해 주셔서 본 특집 종설을 쓸 수 있게 해 주신 전북대학교 소아과 김정수 교수, 한양대학교 소아과 오성희 교수, 가톨릭대학교 소아과 강진한, 김종현 교수, 서울대학교 소아과 이환중 교수, 인하대학교 소아과 홍영진 교수, 부산대학교 소아과 박수는 교수, 이화여자대학교 소아과 박은애 교수, 단국대학교 소아과 정은희 교수께 감사드립니다. 또한 이와 같은 연구를 수행할 수 있도록 도움을 주신 질병관리본부와 식품의약품안전청에 감사드립니다.

References

- 1) Pittman M. Variation and type specificity in the bacterial species *H. influenzae*. *J Exp Med* 1931;53:471-95.
- 2) Winslow CE, Broadhurst J, Buchanan RE. The families and genera of the bacteria: Final report of the committee of the Society of American Bacteriologists on characterization and classification of bacterial types. In: Plotkin SA, Mortimer EA, editors. *Vaccines*. 2nd ed, Philadelphia: WB Saunders Co, 1994:337-86.
- 3) Fothergill LD, Wright J. Influenzal meningitis: The regulation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism. *J Immunol* 1933;24:273-84.

- 4) Wenger JD, Ward JI. *Haemophilus influenzae* vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004:229-68.
- 5) American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* infections. In: Pickering LK, editor. 2003 Red book: Report of the Committee on infectious diseases. 26th ed. Elk Grove Village, 2003:293-301.
- 6) Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:302-17.
- 7) Watt JP, Levine OS, Santosham M. Global reduction of Hib disease: what are the next steps? Proceedings of the meeting Scottsdale, Arizona, September 22-25, 2002. *J Pediatr* 2003;143(6 Suppl):S163-87.
- 8) Decker MD, Edwards KM, Bradley R, Palmer P. Comparative trial in infants of four conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *J Pediatr* 1992;120:184-9.
- 9) Granoff DM, Anderson EL, Osterholm MT, Holmes SJ, McHugh JE, Belshe RB, et al. Differences in the immunogenicity of three *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in infants. *J Pediatr* 1992;121:187-94.
- 10) Kayhty H, Eskola J, Peltola H, Ronnberg PR, Kela E, Karanko V, et al. Antibody responses to four *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Am J Dis Child* 1991; 145:223-7.
- 11) Bulkow LR, Wainwright RB, Letson GW, Chang SJ, Ward JI. Comparative immunogenicity of four *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in Alaska Native infants. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:484-92.
- 12) Eskola J, Kayhty H, Takala AK, Peltola H, Ronnberg PR, Kela E, et al. A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *N Engl J Med* 1990;323:1381-7.
- 13) Eskola J, Takala AK, Kayhty H. *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-protein conjugate vaccines in children. *Curr Opin Pediatr* 1993;5:55-9.
- 14) Ramsay ME, McVernon J, Andrews NJ, Heath PT, Slack MP. Estimating *Haemophilus influenzae* type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *J Infect Dis* 2003;188:481-5.
- 15) Swingler G, Fransman D, Hussey G. Conjugate vaccines for preventing *Haemophilus influenzae* type b infections. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD001729. DOI: 10.1002/14651858.CD001729.
- 16) Broome CV. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b infections in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:779-82.
- 17) Makela PH, Takala AK, Peltola H, Eskola J. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *J Infect Dis* 1992;165(Suppl 1):S2-6.
- 18) Gervais A, Suter S. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b infections in Geneva, Switzerland, 1976 to 1989. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:370-4.
- 19) Gilbert GL, Clements DA, Broughton SJ. *Haemophilus influenzae* type b infections in Victoria, Australia, 1985 to 1987. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:252-7.

- 20) Phipps DC, West J, Eby R, Koster M, Madore DV, Quartaert SA. An ELISA employing a *Haemophilus influenzae* type b oligosaccharide-human serum albumin conjugate correlates with the radioantigen binding assay. *Immunol Methods* 1990;135:121-8.
- 21) Madore DV, Anderson P, Baxter BD, Carlone GM, Edwards KM, Hamilton RG, et al. Interlaboratory study evaluating quantitation of antibodies to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide by enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996;3:84-8.
- 22) Vaccine Assessment Monitoring Team. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system, 2004 global summary. WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. WHO document production services, Geneva, Switzerland.
- 23) Cochi SL, Fleming DW, Hightower AW, Limpakarnjanarat K, Facklam RR, Smith JD, et al. Primary invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: a population-based assessment of risk factors. *J Pediatr* 1986;108:887-96.
- 24) Coulehan JL, Michaels RH, Hollowell C, Schults R, Welty TK, Kuo JS. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type B disease among Navajo Indians. *Public Health Rep* 1984; 99:404-9.
- 25) Losonsky GA, Santosham M, Sehgal VM, Zwahlen A, Moxon ER. *Haemophilus influenzae* disease in the White Mountain Apaches: molecular epidemiology of a high risk population. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:539-47.
- 26) Ward JI, Lum MK, Hall DB, Silimperi DR, Bender TR. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in Alaska: background epidemiology for a vaccine efficacy trial. *J Infect Dis* 1986;153:17-26.
- 27) Santosham M, Wolff M, Reid R, Wolff M, Reid R, Hohenboken M, et al. The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide and *Neisseria meningitidis* outer-membrane protein complex. *N Engl J Med* 1991;324:1767-72.
- 28) Harrison LH, Tajkowsky C, Croll J, Reid R, Hu D, Breneman G, et al. Post licensure effectiveness of the *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-*Neisseria meningitidis* outer-membrane protein complex conjugate vaccine among Navajo children. *J Pediatr* 1994;125:571-6.
- 29) Black SB, Shinefield HE, Fireman B, Hiatt R, Polen M, Vittinghof E, The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Pediatrics Group. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61,080 children. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:97-104.
- 30) Fritzell B, Plotkin S. Efficacy and safety of a *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine. *J Pediatr* 1992;121:355-62.
- 31) Booy R, Hodgson S, Carpenter L, Mayon-White RT, Slack MP, Macfarlane JA, et al. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine PRP-T. *Lancet* 1994;344: 362-6.
- 32) Makela PH, Peltola H, Kayhty H, Jousimies H, Pettay O, Ruoslahti E, et al. Polysaccharide vaccines of group A *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type b: a field trial in Finland. *J Infect Dis* 1977;136 Suppl:S43-50.
- 33) Kayhty H, Peltola H, Karanko V, Makela PH. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1983;147:1100.
- 34) Makela PH, Eskola J, Peltola H, Takala AK, Kayhty H. Clinical experience with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Pediatrics* 1990;85:651-3.
- 35) Eskola J, Peltola H, Takala AK, Kayhty H, Hakulinen M, Karanko V, et al. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy. *N Engl J Med* 1987;317:717-22.
- 36) Peltola H, Eskola J, Kayhty H, Takala AK, Makela H. Clinical comparison of the *Haemophilus influenzae* type B polysaccharide-diphtheria toxoid and the oligosaccharide-CRM197 protein vaccines in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:620-5.
- 37) Peltola H, Kilpi T, Anttila M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunization with conjugate vaccines. *Lancet* 1992; 340:592-4.
- 38) Takala AK, Eskola J, Leinonen M, Kayhty H, Nissinen A, Pekkanen E, et al. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1991;164:982-6.
- 39) Peltola H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Europe: lessons learned. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(9 Suppl):S126-32.
- 40) Eskola J, Takala A, Kayhty H, Peltola H, Makela PH. Experience in Finland with *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Vaccine* 1991;9 Suppl:S14-6.
- 41) Schmitt HJ, Zepp F, Muschenborn S, Sumenicht G, Schuind A, Beutel K, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b tetanus conjugate vaccine when administered separately or mixed with concomitant diphtheria-tetanus-toxoid and acellular pertussis vaccine for primary and for booster immunizations. *Eur J Pediatr* 1998;157:208-14.
- 42) Claesson BA, Schneerson R, Robbins JB, Johansson J, Lagergard T, Taranger J, et al. Protective levels of serum antibodies stimulated in infants by two injections of *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate. *J Pediatr* 1989;114:97-100.
- 43) Knutsson N, Trollfors B, Taranger J, Bergfors E, Sundh V, Lagergard T, et al. Immunogenicity and reactogenicity of diphtheria, tetanus and pertussis toxoids combined with inactivated polio vaccine, when administered concomitantly with or as a diluent for a Hib conjugate vaccine. *Vaccine* 2001;19:4396-403.
- 44) Dagan R. A two-year prospective, nationwide study to determine the epidemiology and impact of invasive childhood *Haemophilus influenzae* type b infection in Israel. The Israeli Pediatric Bacteremia and Meningitis Group. *Clin Infect Dis* 1992;15:720-5.
- 45) Dagan R, Fraser D, Roitman M, Slater P, Anis E, Ashkenazi S, et al. Effectiveness of a nationwide infant immunization program against *Haemophilus influenzae* b. The Israeli Pediatric Bacteremia and Meningitis Group. *Vaccine* 1999;17:134-41.

- 46) Bijlmer HA, van Alphen L, Greenwood BM, Brown J, Schneider G, Hughes A, et al. The epidemiology of Haemophilus influenzae meningitis in children under five years of age in The Gambia, West Africa. *J Infect Dis* 1990;161:1210-5.
- 47) Mulholland EK, Byass P, Campbell H, Fritzell B, Greenwood AM, Todd J, et al. The immunogenicity and safety of Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate vaccine in Gambian infants. *Ann Trop Paediatr* 1994;14:183-8.
- 48) Mulholland EK, Ahonkhai VI, Greenwood AM, Jonas LC, Lukacs LJ, Mink CM, et al. Safety and immunogenicity of Haemophilus influenzae type B-Neisseria meningitidis group B outer membrane protein complex conjugate vaccine mixed in the syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in young Gambian infants. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:632-7.
- 49) Mulholland EK, Hoestermann A, Ward JI, Maine N, Ethenaux C, Greenwood BM. The use of Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate vaccine mixed with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in Gambian infants. *Vaccine* 1996;14:905-9.
- 50) Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, Usen S, Oparaugo A, Omosigho C, et al. Randomised trial of Haemophilus influenzae type-b tetanus protein conjugate vaccine for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 1997;349:1191-7.
- 51) Wenger JD. Epidemiology of Haemophilus influenzae type b disease and impact of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines in the United States and Canada. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(9 Suppl):S132-6.
- 52) Cho JB, Chang SH, Kum DH, Kang JM, Shin DH. A clinical observation on purulent meningitis in infancy and childhood. *J Korean Pediatr Soc* 1972;15:54-62.
- 53) Lee SH, Yun DJ. Clinical studies of purulent meningitis in infants and children. *J Korean Pediatr Soc* 1976;18:36-43.
- 54) Chang SH, Kim YG, Lim BK, Kim JS. Clinical studies of purulent meningitis in infant and children. *J Korean Pediatr Soc* 1983;25:304-14.
- 55) Kim KH, Sohn YM, Kang JH, Kim KN, Kim DS, Kim JH, et al. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children, 1986-1995. *J Korean Med Sci* 1998;13:60-4.
- 56) Kim JS, Jang YT, Kim JD, Park TH, Park JM, Kilgore PE, et al. Incidence of Haemophilus influenzae type b and other invasive diseases in South Korean children. *Vaccine* 2004;22:3952-62.
- 57) Committee on Infectious Diseases, Korean Pediatric Association. Haemophilus influenzae type b(Hib). Recommendations of the advisory committee on immunization practices. 5th ed, Korean Pediatric Association, 2002:163-80.
- 58) Ward J, Brenneman G, Letson GW, Heyward WL, The Alaska H. influenzae Vaccine Study Group. Limited efficacy of a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Alaska native infants. *N Engl J Med* 1990;323:1393-401.
- 59) Granoff DM, Holmes SJ. G2m(23) immunoglobulin allotype and immunity to Haemophilus influenzae type b. *J Infect Dis* 1992;165:S66-7.
- 60) Granoff DM, Suarez BK, Pandey JP, Shackelford PG. Genes associated with the G2m(23) immunoglobulin allotype regulate the IgG subclass responses to Haemophilus influenzae type b polysaccharide vaccine. *J Infect Dis* 1988;157:1142-9.
- 61) Pwrwesen GM, Silimperi DR, Rotter JI, Terasaki PI, Schanfield MS, Park MS, et al. Genetic factors in Haemophilus influenzae type b disease susceptibility and antibody acquisition. *J Pediatr* 1987;110:228-33.
- 62) Anderson P, Insel RA. Prospects for overcoming maturational and genetic barriers to the human antibody response to the capsular polysaccharide of Haemophilus influenzae type b. *Vaccine* 1988;6:188-91.
- 63) Cryz J, Furer E, Fredeking T, Cross AS, Sadoff JC, Que JU. Effect of race and blood group on the immune response to bacterial polysaccharide and conjugate vaccines. *Lancet* 1989;23:1533-4.
- 64) Lee HJ, Kim CH, Park CY, Shon YM, Oh SH, Chun CS, et al. Natural antibody against Haemophilus influenzae type b in a sample population of Korean children. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:1471-7.
- 65) Yoo ES, Park EA, Kim GH. Natural anti-PRP antibody level to Haemophilus influenza type b(hib) and change of antibody level after three doses of vaccination. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:1201-9.
- 66) Kim JS, Cho SB, Lee HR, Park SK, Hwang PH. Immunogenicity and safety of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T) in Korean infants. *Korean J Infect Dis* 1996;28:225-32.
- 67) Choi SY, Kim HT, Kim YW, Kang YJ, Chung YC, Chang JK, et al. Immunogenicity of Haemophilus influenzae PRP-D conjugate vaccine in Korean infants. *J Korean Pediatr Soc* 1999;42:771-7.
- 68) Yang PS, Seo JI, Noh KT, Yoo JH, Hwang KS, Hwang KG. Studies of the change of antibody titers after vaccination of Haemophilus influenzae PRP-T conjugate vaccine. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:987-93.
- 69) Chung EH, Kim YJ, Kim YK, Kim DH, Seo JW, Lee HJ. Immunogenicity and safety of a Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T; HiberixTM) in Korean infants. *J Korean Pediatr Infect Dis* 2003;10:71-80.
- 70) Kim KH, Kang JH, Kim JS, Kim JH, Park SE, Park EA, et al. A study for immunization schedule assessment of Hib vaccine in Korea. Program and Abstract. the 55th Annual Fall Meeting of the Korean Pediatric Society; 2005 Oct 21-22; Seoul. Seoul: The Korean Pediatric Society, 2005:68.
- 71) Lagos R, Valenzuela MT, Levine OS, Losonsky GA, Erazo A, Wasserman SS, et al. Economisation of vaccination against Haemophilus influenzae type b: a randomised trial of immunogenicity of fractional-dose and two-dose regimens. *Lancet* 1998;351:1472-6.
- 72) Black SB, Shinefield HR, Ray P, Lewis EM, Fireman B, Hiatt R, et al. Safety of combined oligosaccharide conjugate Haemophilus influenzae type b(HbOC) and whole cell diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine in infancy. The Kaiser Permanente Pediatric Vaccine Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:981-5.

- 73) Pichichero ME, Latiolais T, Bernstein DI, Hosbach P, Christian E, Vidor E, et al. Vaccine antigen interactions after a combination diphtheria-tetanus toxoid-acellular pertussis/purified capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid vaccine in two-, four- and six-month-old infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:863-70.
- 74) West DJ, Hesley TM, Jonas LC, Feeley LK, Bird SR, Burke P, et al. Safety and immunogenicity of a bivalent *Haemophilus influenzae* type b/hepatitis B vaccine in healthy infants. Hib-HB Vaccine Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:593-9.
- 75) Fagnani F, Le Fur C, Durand I, Gibergy M. Economic evaluation of a combined DTPa, hepatitis B, polio, Hib vaccine. Potential impact of the introduction of Infanrix-Hexa in the French childhood immunisation schedule. *Eur J Health Econ* 2004;5:143-9.
- 76) Nolan T, Altmann A, Skeljo M, Streeton C, Schuerman L. Antibody persistence, PRP-specific immune memory, and booster responses in infants immunised with a combination DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine. *Vaccine* 2004;23:14-20.