

## 우리나라 영아에서 3가 정제 백일해 항원 DTaP 백신의 면역원성 및 안전성

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, 인하대학교 의과대학 소아과학교실\*, 순천향대학교 의과대학 소아과학교실†

강진한 · 김종현 · 이정현 · 이수영 · 홍영진\* · 김창휘†

### The immunogenicity and safety of three-component DTaP vaccine in Korean infants

Jin Han Kang, M.D., Jong Hyun Kim, M.D., Jung Hyun Lee, M.D., Soo Young Lee, M.D.,  
Young Jin Hong, M.D.\* and Chang Hwi Kim, M.D.†

*Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul*

*Department of Pediatrics\*, College of Medicine, Inha University, Incheon*

*Department of Pediatrics†, College of Medicine, Sooncheonhyang University, Bucheon*

**Purpose :** We conducted the study to evaluate the immunogenicity and safety of three component DTaP vaccine (Infanrix®) in a group of Korean healthy infants on a three-dose primary vaccination. And we compared the immunogenicity of this DTaP vaccine with two component DTaP vaccine which has been widely used in Korea.

**Methods :** We enrolled one hundred fifty one healthy infants aged 8-9 weeks. These infants were vaccinated at age 2, 4 and 6 months of age with three component DTaP vaccine. Solicited adverse events were actively monitored for 72 hours following each vaccination, and all adverse events after each vaccination were observed for three weeks. Anti-diphtheria toxoid Ab., anti-tetanus toxoid Ab., anti-pertussis toxin Ab., anti-filamentous hemagglutinin Ab., and anti-pertactin Ab. were measured using ELISA for assessing immunogenicity of study vaccine in 60 infants. Immunogenicity analysis of two component DTaP vaccine was performed with same methods in 14 infants as control.

**Results :** The seroconversion rates of anti-diphtheria toxoid Ab, anti-tetanus toxoid Ab. anti-filamentous hemagglutinin Ab. were 100% in both group. Seroconversion rate of anti-pertactin Ab in study group was 100%, but the rate in control group was 50%. However, geometric mean concentration of anti-pertussis toxin Ab. was higher in control group. Mild local and systemic reactions were observed within three days after vaccination, and no serious adverse events related study vaccine were happened during study period.

**Conclusion :** Our study results suggest that three component DTaP vaccine (Infanrix®) is a well-tolerable and high immunogenic vaccine, especially anti-Pertactin Ab. of the study vaccine is very immunogenic. It can be available as routine DTaP vaccination in our infants. (**Korean J Pediatr** 2007;50:355-362)

**Key Words :** Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis vaccines, Pertussis toxin, Filamentous hemagglutinin, Pertactin, Immunogenicity, Safety, Infant

### 서 론

디프테리아 백신, 파상풍 백신, 전세포 백일해 사백신(whole cell pertussis vaccine, wP)이 혼합된 DTwP 백신의 사용이 1940년대 중반부터 확산됨에 따라 이 백신 대상 질환들의 전 세계적 유행은 소실되었다. 그러나 DTwP 백신의 wP 백신에 의

접수 : 2007년 3월 3일, 승인 : 2007년 3월 10일  
본 연구는 GSK사 연구비 지원에 의해 이루어졌음.  
책임저자 : 강진한, 가톨릭의대 성모자애병원 소아과  
Correspondence : Jin Han Kang, M.D.  
Tel : 032)510-5672 Fax : 032)503-9724  
E-mail : kjhan@olmh.cuk.ac.kr

한 중증 이상반응으로 인해 접종율이 저하되기 시작하여 보다 안전한 백신이 요구되어 정제 백일해 항원을 이용한 개량 정제 백일해 사백신(acellular pertussis vaccine, aP)이 포함된 DTaP 백신이 1970년대 말에 개발되었다<sup>1)</sup>.

1990년대에 들어와서 DTaP 백신에 대한 면역원성 및 안전성 연구가 DTwP 백신과 비교하여 체계적으로 이루어 졌다<sup>2, 3)</sup>. 이와 같은 연구에서 DTaP 백신이 DTwP 백신에 비해 국소, 전신 이상반응이 낮아 안전성이 있음이 밝혀졌고, 또한 면역원성도 백일해 항원에 따라 차이는 있으나 DTaP 백신이 같거나 높은 결과가 확인되었다. 그리고 역학적 배경을 고려한 야외 임상 연구(clinical field trial)에서 실질적 방어효과에 관한 비교 연구 결과<sup>1, 4, 5-10)</sup>에서도 DTaP 백신이 백일해에 대해 80% 이상의 방어 효과가 입증되었고, 이런 방어면역이 기초 접종 후 3년 이상 지속되고 추가 접종 후 더욱 장기간 지속된다는 연구 결과들이 보고 됨에 따라 많은 국가에서 DTaP 백신의 사용이 활성화 되고 있다.

우리나라에서는 1954년에 예방접종법으로 DTP 백신을 기본 접종으로 실시하도록 하였고, 1958년에 DTwP 백신이 도입되어 실제 접종이 이루어져 1960년대까지 높은 접종율을 유지하였으나 1970년대부터 DTwP 백신의 이상반응으로 인하여 접종율이 낮아지는 문제점이 역시 발생되었다. 그리고 DTwP 백신의 이상반응에 관한 문제점으로 인하여 이 백신의 용량을 감량하거나 wP 백신을 제외한 DT 백신을 접종하는 등의 변형된 접종이 만연되는 상황이 전개되었다. 1981년에 일본에서 pertussis toxin (PT)과 filamentous hemagglutinin(FHA)이 포함된 aP 백신이 개발되어 1982년에 국내 도입되면서 우리나라는 1997년까지 이 DTaP 백신으로 기초 접종 및 추가 접종을 실시하는 유일한 나라가 되었다. 이런 상황에서 1990년대 말에 PT, FHA 외에 pertactin(PRN)이 추가된 3가 항원 DTaP 백신이 국내에 도입되어 점차 접종율이 증가되는 상태에 있다. 그러나 이와 같이 장기간 2가 백일해 항원이 포함된 DTaP 백신의 사용에도 불구하고 DTaP 백신에 대한 면역원성 및 안전성에 관한 연구가 전혀 없으며, 더불어 최근에 도입된 3가 항원 DTaP 백신에 대한 면역원성 및 안전성 연구도 없는 실정에 있다. 이런 측면에서 저자들은 최근에 도입되어 접종율이 급격히 상승하고 있는 3가 항원 DTaP 백신의 가교임상 연구를 실시하여 이 백신을 3회 기초 접종 받은 건강한 영아에서 면역원성 및 안전성을 평가하고자 하였다.

**대상 및 방법**

**1. 대상 및 예방접종**

가톨릭의대 성모자애병원, 성빈센트병원, 강남 성모병원, 순천향의대 부천병원, 인하의대병원 소아과에서 2004년 4월부터 2005년 4월까지 제태기간 32주 이상으로 태어난 영아에서 선천

성 및 만성 질환, 출산 이후 면역글로블린 및 혈액제제 투여력, 면역 결핍, 진행성 신경 질환, 스테로이드를 포함하여 면역억제 약제를 투여력, 고열을 동반한 급성 질환, 가족 내 실험 백신 구성성분에 대하여 알레르기 반응 가족력이 없는 건강한 영아를 대상으로 하였다. 생후 2, 4, 6개월에 3가 항원 DTaP 백신 (Infanrix<sup>®</sup>; GSK, Rixentat, Belgium)을 대퇴부 전외측에 접종 하여 다음과 같이 면역원성 및 안전성 평가를 실시하였다.

면역원성 평가는 50명 이상에서 실시하는 계획을 세웠고, 국내에서 가장 많이 접종 되고 있는 2가 DTaP 백신(Biken DTaP<sup>®</sup>; Biken, Osaka, Japan)을 생후 2, 4, 6개월에 접종 받은 14명의 영아를 대조군으로 하여 연구군과 동일한 면역원성 평가를 실시 하였다. 안전성 평가는 대조군 없이 140명 이상에서 실시하는 계획을 세웠다.

**2. 면역원성 평가**

접종 전 후에 3.5 mL의 정맥혈을 채혈하여 혈청을 분리하여 -70℃에서 보관 한 후 이들 검체를 GSK사 백신 중앙실험실 (Rixentat, Belgium)에서 디프테리아 항독소 항체와 파상풍의 항독소 항체는 동물실험 중화항체 측정법으로, PT, FHA, PRN 항원에 대한 항체가는 7단계 희석 ELISA법으로 측정하여 양전율과 기하평균항체가(geometric mean concentration, GMC)를 확인하여 면역원성을 평가하였다. 디프테리아 및 파상풍 항독소 항체가가 0.1 IU/mL 이상인 경우를 항체 양전으로 정의하였고, PT, FHA 및 PRN항원에 대한 항체가가 5.0 ELISA U/mL (E.U/mL)이상인 경우를 항체 양전으로 정의하였다.

**3. 안전성 평가**

접종 차수별로 접종 3일 후 까지 예상되는 국소(동통, 발적, 부종) 및 전신(발열, 권태감, 식욕부진, 보챔) 이상반응을 능동적으로 관찰하였고, 이 밖에 접종 후에 발생된 모든 이상반응도 3 주까지 관찰하여 안전성을 평가하였다. 예상되는 동통 이상반응은 접종부위를 건드리면 약하게 반응하는 정도(grade 1), 울거나 민감하게 반응하는 정도(grade 2), 건드리지 않아도 움직일 때마다 통증을 호소하는 정도(grade 3)로 분류하여 관찰하였고, 발적 및 부종은 자로 재어 20 mm 미만 또는 이상으로 분류하여 관찰하였다. 그리고 발열은 액와 체온을 측정하여 37.5℃이상 39℃ 미만 또는 39℃이상으로 분류하여 관찰하였고, 보챔은 일상생활에 지장을 주지 않는 정도(grade 1), 주는 정도(grade 2), 몹시 보챔은 경우(grade 3)로 분류하여 관찰하였으며, 권태감도 일상 생활에 영향을 주지 않는 경우(grade 1), 주는 경우(grade 2), 심하게 늘어지는 경우(grade 3)로 분류하여 관찰하였고, 식욕부진도 평소보다 다소 적은 경우(grade 1), 적은 경우(grade 2), 심한 경우(grade 3)로 분류하여 관찰하였다.

연구에 참여한 모든 기관에서 임상연구심사위원회(Institute Review Border, IRB) 승인을 받았으며, 피험자의 부모나 보호자 동의를 서면으로 받은 경우에만 피험자 등록을 실시하여 연

구에 참여 시켰고, 모든 피험자는 부모나 보호자의 의사에 따라 자발적으로 연구 중에 불참할 수 있도록 하였다.

**결 과**

**1. 면역원성 평가 결과**

면역원성 평가에 연구군은 60명이, 대조군은 14명이 참가하였다.

**1) 디프테리아 항독소 항체가**

대조군에서 접종 전 평균 항체가는 0.1 IU/mL이었으나 접종 후 평균 항체가는 2.0 IU/mL으로 상승하였고, 100%의 양전율을 보였다. 연구군에서 접종 전 평균 항체가는 0.05 IU/mL이었으나 접종 후 평균 항체가는 3.63 IU/mL으로 상승하였고, 역시 100%의 양전율을 보였다(Table 1).

**2) 파상풍 항독소 항체가**

대조군에서 접종 전 평균 항체가는 0.1 IU/mL이었으나 접종 후 평균 항체가는 9.5 IU/mL으로 상승하였고, 100%의 양전율을

을 보였다. 연구군에서 접종 전 평균 항체가는 0.06 IU/mL이었으나 접종 후 평균 항체가는 6.28 IU/mL으로 상승하였고, 역시 100%의 양전율을 보였다(Table 2).

**3) PT 항원에 대한 항체가**

대조군에서 접종 전 평균 항체가는 4.2 E.U/mL이었으나 접종 후 평균 항체가는 123.5 E.U/mL으로 상승하였고, 100%의 양전율을 보였다. 연구군에서 접종 전 평균 항체가는 3.5 E.U/mL이었으나 접종 후 평균 항체가는 73.6 E.U/mL으로 상승하였고, 100%의 양전율을 보였다(Table 3).

**4) FHA 항원에 대한 항체가**

대조군에서 접종 전 평균 항체가는 8.1 E.U/mL이었으나 접종 후 평균 항체가는 173.1 E.U/mL으로 상승하였고, 100%의 양전율을 보였다. 연구군에서 접종 전 평균 항체가는 9.0 E.U/mL이었으나 접종 후 평균 항체가는 285.5 E.U/mL으로 상승하였고, 역시 100%의 양전율을 보였다(Table 4).

**5) PRN 항원에 대한 항체가**

대조군에서 접종 전 평균 항체가는 3.3 E.U/mL이었으나 접종 후 평균 항체가는 6.4 E.U/mL으로 상승하였고, 50%의 양전

**Table 1.** Seropositivity Rates and GMCs for Anti-Diphtheria Toxoid Antibodies in Control and Study Group

Timing Group	N	n	%	≥0.1 IU/mL		GMC (IU/mL)			
				LL	UL	Value	LL	UL	
Pre	Biken	14	2	14.3	1.8	42.8	0.1	0.0	0.1
Post	Infanrix	60	4	6.7	1.8	16.2	0.05	0.05	0.06
	Biken	14	14	100	76.8	100	2.0	1.1	3.8
	Infanrix	60	60	100	94.0	100	3.63	3.05	4.33

≥0.1 IU/mL; Cut off value for seropositivity  
Abbreviations : GMC, geometric mean antibody concentration; CI, confidential interval; N, number of subjects; n, number of subjects with concentration above the specified cut off; LL, lower limit; UL, upper limit; Pre, pre-vaccination; Post, post-vaccination (1 month after third vaccination)

**Table 2.** Seropositivity Rates and GMCs for Anti-Tetanus Toxoid Antibodies in Control and Study Group

Timing Group	N	n	%	≥0.1 IU/mL		GMC (IU/mL)			
				LL	UL	Value	LL	UL	
Pre	Biken	14	2	14.3	1.8	42.8	0.1	0.0	0.1
Post	Infanrix	60	7	11.7	4.8	22.6	0.06	0.05	0.07
	Biken	14	14	100	76.8	100	9.5	5.7	15.7
	Infanrix	60	60	100	94.0	100	6.28	5.31	7.43

≥0.1 IU/mL; Cut off value for seropositivity  
Abbreviations : GMC, geometric mean antibody concentration; CI, confidential interval; N, number of subjects; n, number of subjects with concentration above the specified cut off; LL, lower limit; UL, upper limit; Pre, pre-vaccination; Post, post-vaccination (1 month after third vaccination)

**Table 3.** Seropositivity Rates and GMCs for Anti-Pertussis Toxin Antibodies in Control and Study Group

Timing Group	N	n	%	≥5 E.U/mL		GMC (E.U/mL)			
				LL	UL	Value	LL	UL	
Pre	Biken	13	5	38.3	13.9	68.4	4.2	2.7	6.6
Post	Infanrix	60	15	25.7	14.7	37.9	3.5	3.0	4.2
	Biken	14	14	100	76.8	100	123.5	74.7	204.1
	Infanrix	60	60	100	94.0	100	73.6	64.4	84.2

≥5 E.U/mL; Cut off value for seropositivity  
Abbreviations : GMC, geometric mean antibody concentration; CI, confidential interval; N, number of subjects; n, number of subjects with concentration above the specified cut off; LL, lower limit; UL, upper limit; Pre, pre-vaccination; Post, post-vaccination (1 month after third vaccination)

**Table 4.** Seropositivity Rates and GMCs for Anti-Filamentous Hemagglutinin Antibodies in Control and Study Group

Timing Group	N	n	%	≥5 E.U/mL		GMC (E.U/mL)			
				LL	UL	Value	LL	UL	
Pre	Biken	14	7	50.0	23.0	77.0	8.1	3.4	19.0
Post	Infanrix	60	45	75.0	62.1	85.3	9.0	7.1	11.4
	Biken	14	14	100	76.8	100	173.1	102.7	291.9
	Infanrix	60	60	100	94.0	100	285.5	244.1	334.0

≥5 E.U/mL; Cut off value for seropositivity  
Abbreviations : GMC, geometric mean antibody concentration; CI, confidential interval; N, number of subjects; n, number of subjects with concentration above the specified cut off; LL, lower limit; UL, upper limit; Pre, pre-vaccination; Post, post-vaccination (1 month after third vaccination)

**Table 5.** Seropositivity Rates and GMCs for Anti-Pertactin Antibodies in Control and Study Group

Timing Group	N	n	%	≥5 E.U/mL		GMC (E.U/mL)		
				95%CI		Value	95%CI	
				LL	UL		LL	UL
Pre Biken	14	2	15.4	1.9	45.4	3.3	2.1	5.4
Post Infanrix	60	2	3.3	0.4	11.5	2.6	2.4	2.8
Biken	14	7	50.0	23.0	77.0	6.4	3.1	13.3
Infanrix	60	60	100	94.0	100	223.5	192.0	260.2

≥5 E.U/mL; Cut off value for seropositivity  
 Abbreviations: GMC, geometric mean antibody concentration; CI, confidential interval; N, number of subjects; n, number of subjects with concentration above the specified cut off; LL, lower limit; UL, upper limit; Pre, pre-vaccination; Post, post-vaccination (1 month after third vaccination)

율을 보였다. 연구군에서는 접종 전 평균 항체가가 2.6 E.U/mL 이었으나 접종 후 평균 항체가는 223.5 E.U/mL으로 상승하였으며 100%의 양전율을 보였다(Table 5).

**2. 이상반응 평가 결과**

이상반응 평가는 1차 접종에 147명이, 2차 접종에는 5명이 탈락한 142명이, 3차 접종까지 참가한 경우는 140명이였다.

**1) 국소 이상반응**

접종 후 동통에 관한 관찰에 있어 1차 접종 3일 후 까지 동통을 호소한 경우는 모두 23.1%이었으나 움직일 때마다 통증을 호소(grade 3)하는 경우는 2.7%이었고, 2차 접종의 경우에는 동통을 호소한 모든 경우는 26.8%, 움직일 때마다 통증을 호소(grade 3)하는 경우는 0.0%이었으며, 3차 접종의 경우에는 동통을 호소한 모든 경우는 22.1%, 움직일 때마다 통증을 호소(grade 3)하는 경우는 1.4%이었다. 그리고 접종 후 발적에 관한 관찰에 있어 1차 접종 3일 후 까지 발적을 보인 경우는 모두 28.6%이었으나 >20 mm(grade 3)인 경우는 2.7%이었고, 2차 접종의 경우에는 발적을 보인 모든 경우는 31.7%, >20 mm(grade 3)인 경우는 4.2%이었으며, 3차 접종의 경우에는 발적을 보인 모든 경우가 32.9%, >20 mm(grade 3)인 경우는 5.7%이었다. 한편 접종 후 부종에 관한 관찰에 있어 1차 접종 3일 후 까지 부종을 보인 경우는 모두 19.0%이었으나 >20 mm(grade 3)인 경우는 4.8%이었고, 2차 접종의 경우에서 부종을 보인 모든 경우는 30.3%, >20 mm(grade 3)인 경우는 7.0%이었으며, 3차 접종의 경우에 부종을 보인 모든 경우가 25.7%, >20 mm(grade 3)인 경우는 5.7%이었다(Table 6). 한편 접종 후 30일 내에 접종 부위에 5명에서 낭종이 생겼으나 특별한 조치 없이 회복되었다.

**2) 전신 이상반응**

접종 후 권태감에 관한 관찰에 있어 1차 접종 3일 후 까지 권태감을 보인 경우는 모두 31.3%이었으나 심하게 늘어지는 경우(grade 3)는 경우는 1.4%이었고, 2차 접종의 경우에는 권태감을

**Table 6.** Incidence of Solicited Local Symptoms Reported during The 4-day Post Vaccination Period Following Each Dose in Study Group

Symptom	Type	N	n	%	95% CI	
					LL	UL
Pain	Dose 1					
	All	147	34	23.1	16.6	30.8
	Grade 3	147	4	2.7	0.7	6.8
	Dose 2					
	All	142	38	26.8	19.7	34.8
	Grade 3	142	0	0.0	0.0	2.6
	Dose 3					
	All	140	31	22.1	15.6	29.9
	Grade 3	140	2	1.4	0.2	5.1
Redness	Dose 1					
	All	147	42	28.6	21.4	36.6
	>20 mm	147	4	2.7	0.7	6.8
	Dose 2					
	All	142	45	31.7	24.1	40.0
	>20 mm	142	6	4.2	1.6	9.0
	Dose 3					
	All	140	46	32.9	25.2	41.3
	>20 mm	140	8	5.7	2.5	10.9
Swelling	Dose 1					
	All	147	28	19.0	13.0	26.3
	>20 mm	147	7	4.8	1.9	9.6
	Dose 2					
	All	142	43	30.3	22.9	38.5
	>20 mm	142	10	7.0	3.4	12.6
	Dose 3					
	All	140	36	25.7	18.7	33.8
	>20 mm	140	8	5.7	2.5	10.9

Abbreviations: CI, confidential interval; N, number of subjects; n, number of subjects reporting at least one type of Symptoms; LL, lower limit; UL, upper limit

보인 모든 경우가 22.5%, 심하게 늘어지는 경우(grade 3)가 0.7%이었으며, 3차 접종의 경우에는 권태감을 보인 모든 경우는 15.0%, 심하게 늘어지는 경우(grade 3)는 없었다. 보챔에 관한 관찰에 있어 1차 접종 3일 후 까지 보챔을 호소한 경우는 모두 36.7%이었으나 몹시 보챔은 경우(grade 3)는 1.4%이었고, 2차 접종의 경우에 보챔을 보인 모든 경우가 28.2%, 심한 보챔(grade 3)이 보인 1.4%이었으며, 3차 접종에서 보챔이 관찰된 모든 경우는 20.7%, 몹시 보챔은 경우(grade 3)는 역시 1.4%이었다. 식욕부진에 관한 관찰에 있어 1차 접종 3일 후 까지 식욕이 감소한 경우는 모두 27.2%이었으나 심한 경우(grade 3)는 0.7%이었고, 2차 접종의 경우에는 식욕부진을 보인 모든 경우가 20.4%, 심한 경우(grade 3)가 경우는 0.7%이었으며, 3차 접종의 경우에서 식욕부진을 호소한 모든 경우는 15.7%, 심한 경우(grade 3)는 없었다. 발열에 있어 1차 접종 3일 후 까지 37.5℃ 이상인 경우가 9.5%, 39℃ 보다 높은 경우는 없었고, 2차 접종에서 37.5℃ 이상인 경우가 4.2%, 39℃ 보다 높은 경우는 역시

**Table 7.** Incidence of Solicited General Symptoms (Vaccine Related) Reported during The 4-day Post Vaccination period Following Each Dose in Study Group

Symptom	Type	N	n	%	95% CI	
					LL	UL
Drowsiness	Dose 1					
	All	147	46	31.3	23.9	39.5
	Grade 3	147	2	1.4	0.2	4.8
	Dose 2					
	All	142	32	22.5	16.0	30.3
	Grade 3	142	1	0.7	0.0	3.9
Irritability	Dose 3					
	All	140	21	15.0	9.5	22.0
	Grade 3	140	0	0.0	0.0	2.6
	Dose 1					
	All	147	54	36.7	28.9	45.1
	Grade 3	147	2	1.4	0.2	4.8
Loss ofappetites	Dose 2					
	All	142	40	28.2	20.9	36.3
	Grade 3	142	2	1.4	0.2	5.0
	Dose 3					
	All	140	29	20.7	14.3	28.4
	Grade 3	140	2	1.4	0.2	5.1
Fever	Dose 1					
	All ( $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ )	147	14	9.5	5.3	15.5
	>39.0 $^{\circ}\text{C}$	147	0	0.0	0.0	2.5
	Dose 2					
	All ( $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ )	142	6	4.2	1.6	9.0
	>39.0 $^{\circ}\text{C}$	142	0	0.0	0.0	2.6
	Dose 3					
	All ( $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ )	140	4	2.9	0.8	7.2
	>39.0 $^{\circ}\text{C}$	140	1	0.7	0.0	3.9

Abbreviations: CI, confidential interval N, number of subjects n, number of subjects reporting at least one type of Symptoms; LL, lower limit UL, upper limit.

없었으며, 3차 접종에서 37.5 $^{\circ}\text{C}$  이상인 경우가 2.9%, 39 $^{\circ}\text{C}$  보다 높은 경우가 0.7%이었다(Table 7). 전신 이상반응으로 인하여 약물이 투여 된 경우는 8명에서 발열로 인한 해열제 투여가 있었으며 이외 약물 투여 및 입원 치료된 경우는 없었다.

**고 찰**

wP 백신의 중증 이상반응과 연관된 문제점에 의해 DTwP 백신의 접종율이 1970년대부터 많이 저하되기 시작하여 일부 국가에서는 등록이 취소되는 사태까지 진행되었고 이로 인하여 오히려 백일해는 창궐 되기 시작하였다<sup>11-16)</sup>. 그리고 DTwP 백신 접종율이 낮아진 국가에서도 동일한 문제가 발생하였다. 이런 상황에서 더욱 안전하면서도 방외효과가 DTwP와 같거나 보다 우수한 새로운 백신의 개발의 요구가 높게 되었다.

일본의 Sato 연구팀이 최초로 aP 백신을 개발하였고 이런 DTaP 백신이 1981년 일본에서부터 사용되기 시작하였다<sup>17, 18)</sup>. 이후 aP 백신은 포함된 백일해 항원의 수에 따라 PT, FHA만 포함된 2가 DTaP, 2가에 PRN이 추가된 3가 DTaP, 3가에 1개의 agglutinin(fimbrial antigen)이 추가된 4가 DTaP, 4가에 또 다른 agglutinin이 더 추가된 5가 DTaP 백신까지 개발이 되었고 이런 백신들은 여러 국가에서 효과와 안전성에 대한 기본적인 표준화 작업을 위해 대규모 야외 임상 연구가 1990년대 초부터 시작하여 1996년에 종결되었다. 이와 같은 연구가 종결되고 1997년부터 여러 국가에서 DTaP 백신을 기본 접종 백신으로 활용하기 시작하였고 이런 흐름에 따라 국내에는 기존의 2가 DTaP 백신이 이미 1980년대에 정착된 상황에서 3가의 DTaP 백신만 1999년에 도입되어 현재까지 2가의 DTaP 백신과 함께 사용되고 있다.

약 40년 전부터 DTP 백신 접종이 이루어지고 있으나 백일해는 현재 국지적으로 3-5년 간격으로 소유행이 지속되고 있으며, B형 간염, 홍역, 파상풍, b형 인플루엔자균 감염 다음으로 5번째 사망률을 보이는 중요한 감염 질환이다<sup>19-21)</sup>. 또한 이 질환은 단 순히 어린 영아에만 발생하는 질환이 아니라 청소년 및 성인에서도 만성 기침 환자의 12-26%가 백일해 감염에 의한 것으로 밝혀져 있어<sup>22)</sup>, 보다 효과적인 백신의 개발 및 사용과, 성인까지 접종을 확대 하는 문제가 심도 있게 고려되고 있다.

**Table 8.** The Previous Study Results of Immunogenicity of 3 Component DTaP (Infanrix<sup>®</sup>) in Infants

Reference	No. of evaluated vaccine recipients	GMC (ELISA units/mL)			Seroconversion rate (%)		
		PT	FHA	Pertactin	PT	FHA	Pertactin
Berstein et al. <sup>34)</sup>	366	69.4	217.9	139.5	96.7	99.5	99.2
Edwards et al. <sup>3)</sup>	107	54	103	185	90.7	83.2	85.0
Greco et al. <sup>8)</sup>	479	51.3	147	274.2	94.5	85.1	96.6
Pichichero et al. <sup>35)</sup>	48	42	176	121	ND	ND	ND
Schmitt et al. <sup>36)</sup>	175	33	43	112	ND	ND	ND

Abbreviations: GMC, geometric mean antibody concentration

장기간 백신의 사용에도 불구하고 백일해가 소멸되지 않은 이유는 백일해균 내 PRN 항원의 다양한 변형(polymorphism)에 의한 것으로 추정되어<sup>23-26)</sup> 이 항원이 포함된 백신이 이런 유행을 차단 할 수 있을 것으로 기대하고 있다. 실제 PRN 항원에 의해 생성된 항체(anti-pertactin antibody)는 PT, FHA, agglutinogens 항원에 의해 생성된 항체들과 달리 오프소닌 항체(opsonic antibody)를 생성하여 단순히 백일해균의 부착(adhesion)만을 차단하는 것이 아니라 백일해균에 대한 식균작용(opsonic induced phagocytosis)을 통해 호흡기에 감염된 백일해균을 제거하는 기전을 지니고 있고<sup>27, 28)</sup>, PRN 항원이 포함된 3가 DTaP 백신은 백일해에 자연 감염된 소아 환자의 회복기에 발현된 특이 세포매개면역과 동일한 면역이 접종 후 획득될 수 있음이 밝혀졌으며<sup>29, 30)</sup>, 현재까지 진행된 많은 야외 임상 연구를 종합하여 볼 때에 PT, 또는 PT, FHA에만 지닌 1가 또는 2가 항원 DTaP 백신도 방어 효과가 있으나 3가 이상의 항원을 지닌 DTaP 백신이 임상 방어 효과가 높은 것으로 확인되었고<sup>5-10, 31)</sup> 독일과 이태리에서 시행된 두개의 큰 다기관 연구 결과 3가 DTaP 백신이 DTwP보다 높은 방어효과가 입증되어 기본 접종 백신으로 사용이 권장되고 있다. 국내에도 이런 측면에서 1999년부터 3가 DTaP 백신이 도입되어 접종되고 있다.

백일해 백신 내 항원에 대한 항체가 측정의 표준화가 이루어지지 않고 있으며 더불어 이런 항체가와 임상적 방어효과의 상관관계가 아직 정확히 밝혀지지 않고 있어 단순히 항체의 GMC만 갖고 방어효과를 평가하기는 어렵다. 실제 여러 연구에서 PT와 FHA의 항체가와 방어효과가 소아에서 일치하지 않음이 밝혀졌고<sup>8, 32)</sup>, 종족에 따라 면역원성이 다르다는 보고도 있었다. 본 연구 백신인 3가 DTaP 백신(Infanrix<sup>®</sup>)은 Tohama phase I strain(백신 백일해 종자균)으로부터 PT, FHA, PRN 항원을 분리 정제한 후 약독화 시킨 백신이다. 이 백신을 생후 2개월에서 2개월 간격으로 3회 접종 후 실시한 여러 면역원성 연구 결과를 보면, PT 항원에 대한 GMC는 33-69.4 ELISA units/mL, FHA 항원에 대한 GMC는 43-217.9 ELISA units/mL, PRN에 대한 GMC는 112-274.2 ELISA units/mL의 분포를 보였다. 그리고 PT 항원에 대한 항체 양전율은 90.7-96.7%, FHA 항원에 대한 항체 양전율은 83.2-99.5%, PRN 항원에 대한 항체 양전율은 85.0-99.2%의 결과를 보였다(Table 8)<sup>3, 8, 34-36)</sup>. 본 저자들의 연구에서는 PT, FHA, PRN 항원에 대한 GMC는 이들 연구 결과와 유사하였고, 항체 양전율은 숫자적으로 더 높았다(Table 3, 4, 5). 그리고 이들 연구에서 디프테리아, 파상풍에 대한 항체는 98-100%으로 높은 양전율을 보였다. 본 연구에서도 디프테리아와 파상풍에 대한 항체가는 연구군 및 대조군에서 모두 100%의 양전율을 보였다(Table 1, 2).

한편 Greco 등<sup>8)</sup>의 연구에서 PT, FHA, PRN에 대한 접종 전 후 방어항체가가 85-97%에서 4배 이상 높게 상승되었음이 보고되었는데, 본 연구에서도 PT 항원에 대한 접종 항체가와 접종 후 항체가는 93.3%에서, FHA의 경우는 98.1%에서, PRN의 경

우는 100%에서 4배 이상 상승되었음을 확인하였다. 한편 본 연구에서 대조군인 2가 DTaP 백신 접종군에서 PT 항원에 대한 GMC는 123.5 ELISA U/mL로 연구군의 PT GMC 보다 높았는데(Table 3) 이는 2가 DTaP 백신에 비해 3가 DTaP 백신의 PT 항원에 대한 GMC가 낮았다는 보고와<sup>3)</sup> 동일한 결과를 보였다. 그러나 FHA 항원에 대한 GMC와 양전율은 연구군과 유사하였으며(Table 4), PRN의 경우는 대조군은 매우 낮은 GMC와 양전율을 보여(Table 5) 큰 차이를 보였다.

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<sup>37-39)</sup>. 그리고 DTaP 백신과 DTwP 백신 안전성 비교 연구에서 DTaP 백신은 DTwP 백신에 비해 40°C 이상의 고열, 심한 보챔, 경련, 저긴장성 저반응(hypotonic hyporesponsiveness)의 발생이 통계적으로 유의하게 낮아 안전성이 좋은 것으로 확인되었다<sup>8-10)</sup>. 그러나 이와 같은 중증 이상반응 외에 과거 wP 백신의 중증 이상반응인 아나필락시스 반응, 뇌증 등과 매우 드물게 발생하는 예외적인 이상반응이 aP 백신에서 발현되는지에 관한 정확한 통계적 자료는 기록을 통한 광범위 시판 후 이상반응에 관한 연구가 지속적으로 요구되고 있다<sup>1)</sup>.

3가 DTaP 백신에 대한 이상반응 연구에서 Decker 등<sup>2)</sup>은 3가 DTaP 백신 접종 후 이상반응으로 경한 발열(>37.7°C)은 2.5%에서, 고열(>38.9°C)은 0.8%, 심한 보챔은 5-10%에서 발적(>10 mm)은 4.2%, 부종(>10 mm)은 5.8%, 접종 부위 동통은 10.8% 정도에서 발현되었음을 보고하였고, 다른 여러 임상 연구에서도 이와 유사한 연구가 보고 되었다<sup>8, 33, 34)</sup>. 이와 같은 연구에서 이상반응은 역시 다른 aP 백신들과 유사하였고, DTwP 백신 보다는 국소 부종 및 동통의 발현 정도와 전신 반응인 보챔 및 발열의 발현율이 통계적으로 유의하게 낮음이 확인되었다. 그러나 일부 연구에서 3가 DTaP 백신의 접종 차수별 이상반응에서 발열 및 보챔이 접종 차수가 증가함에 따라 심해진다는 보고가<sup>2)</sup> 있었다. 본 연구에서는 접종 차수별 이상반응은 통계적으로 유의하지 않았으며, 국소(접종 부위 발적, 부종, 동통) 및 전신(발열, 식욕부진, 보챔, 권태감) 이상반응은 이전의 연구와 유사한 결과를 보였고(Table 6, 7), 이러한 이상반응으로 약물 투여와 처치를 요한 경우는 8명에게 해열제를 투여한 것 외에는 없었으며 모두 3일 내에 소실되었고 중증 이상반응은 보이지 않았다.

이상의 저자들의 연구 결과를 종합하여 볼 때에 3가 항원 DTaP 백신(Infanrix<sup>®</sup>)은 우리나라 영아에게 3회 접종 후 백신 내 디프테리아, 파상풍, 백일해 항원에 대한 면역원성 반응이 높고, 별다른 치료나 처치가 요구되지 않은 경한 이상반응을 보여 국내 영아 기초 접종에 유효한 백신임을 확인할 수 있었고, 국내에서 가장 많이 사용되고 있는 2가 DTaP 백신에 비해 PRN 항원에 대한 항체의 면역원성이 높은 이점이 있음을 확인하였다.

그러나 야외 임상 연구를 실시할 수 없는 우리나라 상황에서는 향후 더욱 많은 대상을 통한 면역원성, 안전성 연구가 이루어져 이런 결과를 재입증하여야 할 것이고, 추가 접종에 있어서도 동일한 방법의 연구가 필요하다.

**요 약**

**목적** : 3가 항원 DTaP 백신을 3회 기초 접종 받은 건강한 국내 영아에서 면역원성 및 안전성을 평가하고자 하였다.

**방법** : 2004년 4월부터 2005년 4월까지 5개 연구 참여 대학 병원에서 제태기간 32주 이상에서 태어난 건강한 영아에게 생후 2, 4, 6개월에 3가 항원 DTaP 백신(Infanrix<sup>®</sup>)을 대퇴부 전외측에 접종하여 접종 전 혈청과 3차 접종 1개월 후 혈청에서 디프테리아, 파상풍, PT, FHA, PRN 항원에 대한 항체를 측정하여 면역원성을 평가하였고, 접종 후 3일 내에 발생이 예상되는 국소 및 전신 이상반응을 적극 관찰하였고 3주내에 발생한 모든 이상반응을 관찰하여 안전성 평가를 실시하였다. 한편, 2가 항원 DTaP 백신을 접종 받은 14명을 대조군으로 설정하여 연구군과 동일한 방법으로 면역원성을 평가하여 비교하였다.

**결과** : 60명에서 실시된 연구군의 면역원성 평가에서 디프테리아, 파상풍, FHA, PRN 항원에 대한 항체 양진율은 100%이었고, PT 항원에 대한 항체 양진율은 98.3%이었다. 한편 대조군에서 디프테리아, 파상풍, PT, FHA 항원에 대한 항체 양진율은 100%이었으나 PRN 항원에 대한 항체 양진율은 50%이었다. 147명에서 확인된 이상반응 평가에서 연구 기간동안 연구 백신과 인과관계가 있는 중증 이상반응은 없었고, 3일 내에 특이한 치료 및 처치가 없이 자연 소멸되는 국소 및 전신 이상반응만 관찰되었으며 접종 차수별 이상반응의 증가도 없었다.

**결론** : 이상의 결과를 볼 때에 3가 항원 DTaP 백신(Infanrix<sup>®</sup>)은 국내 영아 기초 접종에 유효한 백신임을 확인할 수 있었고, 국내에서 가장 많이 사용되고 있는 2가 DTaP 백신에 비해 PRN항원에 대한 항체의 면역원성이 높은 이점이 있음을 확인하였다. 그러나 향후 더욱 많은 대상을 통한 연구가 이루어져 이런 결과를 재입증하여야 할 것이고, 추가 접종에 대한 동일한 연구도 요구된다.

**References**

- 1) Miller E. Overview of recent clinical trials of acellular pertussis vaccines. *Biologicals* 1999;27:79-86.
- 2) Decker MD, Edwards K, Steinhoff MC, Rennels MB, Pichichero ME, Englund JA, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics* 1995; 96:557-66.
- 3) Edwards KM, Meade BD, Decker MD, Reed GF, Rennels MB, Steinhoff MC, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic responses. *Pediatrics* 1995;96:548-57.

- 4) Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics* 2001;108(5):E81.
- 5) Liese JG, Meschievitz CK, Harzer E, Froeschle J, Hosbach P, Hoppe JE, et al. Efficacy of two component acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis* 1997;16: 1038-44.
- 6) Schmitt HJ, von Konig CHW, Neiss A, Bogaerts H, Bock HL, Schulte-Wissermann H, et al. 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, Iteman I, et al. A randomized double blind trial comparing a two-component acellular to a whole cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine* 1997;15:1606-12.
- 8) Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 1996;334:341-8
- 9) Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Stor-saeter J. A controlled trial of a two component acellular, a five component acellular, and a whole cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996;334:349-55.
- 10) Olin P, Ramussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomised controlled trial two component, three component, and five component acellular pertussis vaccine compared with whole cell pertussis vaccine. *Lancet* 1997; 350:1569-77.
- 11) Halsey NA, Peter G. New developments with pertussis vaccines. *Clin Immunother* 1995;96:970-1.
- 12) Fine PE, Clarkson JA. Reflections on the efficacy of pertussis vaccines. *Rev Infect Dis* 1987;9:866-83.
- 13) Edwards KM, Decker MD. Acellular pertussis vaccines for infants [editorial]. *N Engl J Med* 1996;334:391-2.
- 14) Romanus V, Jonsell R, Bergquist S-O. Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:367-71.
- 15) Isacson J, Trollfors B, Taranger J, Zackrisson G, Laergard T. How common is whooping cough in a non-vaccinating country? *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:284-8.
- 16) Kanai K. Japan's experience in pertussis epidemiology and vaccination in the past thirty years. *Jpn J Med Sci Biol* 1980;33:107-43.
- 17) Sato Y, Sato H. Developments of acellular pertussis vaccines. *Biologicals* 1999;27:61-9.
- 18) Noble GR, Bernier RH, Esber EC, Hardegree MC, Hinman AR, Klein D, et al. Acellular and whole cell pertussis vaccines in Japan. Report of a visit by US scientist. *JAMA* 1987;257:1351-6.
- 19) Ulmer JB, Liu MA. Ethical issues for vaccines and immunization. *Nat Rev Immunol* 2002;2:291-6.
- 20) Mooi FR, van Loo IH, King AJ. Adaptation of Bordetella pertussis to vaccination: a cause for its reemergence? *Emerg Infect Dis* 2001;7(3 Suppl):526S-528S.
- 21) de Melker HE, Schellekens JF, Neppelenbroek SE, Mooi FR, Rumke HC, Conyn-van Spaendonck MA. Reemergence

- of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observation on surveillance data. *Emerg Infect Dis* 2000;6:348-57.
- 22) Senzilet LD, Halperin SA, Spika JS, Alagaratnam M, Morris A, Smith B. Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. *Clin Infect Dis* 2001;32:1691-7.
  - 23) Mooi FR, van Oirschot H, Heuvelman K, van der Heide HG, Gaastra W, Willems RJ. Polymorphism in the *Bordetella pertussis* virulence factors p.69/pertactin and pertussis toxin in the Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution. *Infect Immun* 1998;66:670-5.
  - 24) Mooi FR, He Q, van Oirschot H, Mertsola J. Variation in the *Bordetella pertussis* virulence factors pertussis toxin and pertactin in vaccine strains and clinical isolates in Finland. *Infect Immun* 1999;67:3133-4.
  - 25) Cassiday P, Sanden G, Heuvelman K, Mooi F, Bisgard KM, Popovic T. Polymorphism in *Bordetella pertussis* pertactin and pertussis toxin virulence factors in the United States, 1935-1999. *J Infect Dis* 2000;182:1402-8.
  - 26) Njamkepo E, Rimlinger F, Thiberge S, Guiso N, Thirty five years experience with the whole-cell pertussis vaccine in France: vaccine strains analysis and immunogenicity. *Vaccine* 2002;20:1290-4.
  - 27) Repp R, Valerius T, Sendler A, Gramatzki M, Iro H, Kalden JR, et al. Neutrophils express the high affinity receptor for IgG (Fc gamma RI, CD64) after in vivo application of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1991;78:885-9.
  - 28) Hellwig SMM, van Oirschot HF, Hazenbos WI, van Spruiel AB, Mooi FR, van De Winkel JGJ. Targeting to Fc gamma receptors, but not CR3(CD11b/CD18), increases clearance of *Bordetella pertussis*. *J Infect Dis* 2001;183:871-9.
  - 29) Zepp F, Knuf M, Habermehl P, Schmitt HJ, Meyer C, Clemens R, et al. Cell-mediated immunity after pertussis vaccination and after natural infection. *Dev Biol Stand* 1997; 89:307-14.
  - 30) Zepp F, Knuf M, Harbermel P, Schmitt HJ, Rebsch C, Schmidtke P, et al. Pertussis specific cell mediated immunity in infants after vaccination with a tri-component acellular pertussis vaccine. *Infect Immun* 1996;64:4078-84.
  - 31) Storsaeter J, Hallander H, Farrington CP, Olin P, Mollby R, Miller E. Secondary analyses of the efficacy of two acellular pertussis vaccines evaluated in a Swedish phase III trial. *Vaccine* 1990;8:457-61.
  - 32) Ad Hoc group for the study of pertussis vaccines. Placebo-controlled trial of two acellular pertussis vaccines in Sweden-protective efficacy and adverse events. *Lancet* 1988; 30:955-60.
  - 33) Christy C, Picheichero ME, Reed GF, Decker MD, Anderson EL, Rennels MB, et al. Effect of gender, race, and parental education on immunogenicity and reported reactogenicity of acellular and whole cell pertussis vaccines. *Pediatrics* 1995;96:584-7.
  - 34) Bernstein HH, Rothstein EP, Pichichero ME, Green JL, Reisinger KS, Blatter MM, et al. Reactogenicity and immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered as the primary series to 2,4 and 6 month old infants in the United States. *Vaccine* 1995;13:1631-5.
  - 35) Pichichero ME, Green JL, Francis AB, Marsocci SM, Lynd AM, Litteer T. Comparison of a three-component acellular pertussis vaccine with whole cell pertussis vaccine in two-month-old children. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:193-6.
  - 36) Schmitt HJ, Schuind A, Knuf M, Zepp F, Beutel K, Wirsing von Konig CH, et al. Acellular pertussis vaccine: the rationale for an efficacy trial in Germany. *J Infect Dis* 1996;174 Suppl 3:S287-90.
  - 37) Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, Losonsky GA, Englund JA, Meade BD, et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis tetanus diphtheria vaccines. *Pediatrics* 2000;105:e12.
  - 38) Pichichero ME, Edwards KM, Anderson EL, Rennels MB, Englund JA, Yerg DE, et al. 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.
  - 39) Liese JG, Stojanov S, Zink TH, Froeschle J, Klepadlo R, Kronwitter A, et al. 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;20:981-8.