Korean Journal of Pediatrics Vol. 51, No. 11, 2008
DOI : 10.3345/kjp.2008.51.11.1185
■ Original article : Clinical studies ■

국내 11-12세 소아에서 Td 백신 추가접종의 면역원성과 안전성 평가

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, 순천향대학교 의과대학 소아과학교실*,
창원파티마병원 소아청소년과†, 연세대학교 원주의과대학 소아과학교실‡

이수영 · 곽가영 · 목혜린 · 김종현 · 허재균 · 이경일 · 박준수* · 마상혁† · 김황민‡ · 강진한

= Abstract =

The immunogenicity and reactogenicity of Td booster vaccination in Korean preadolescents, aged with 11-12 years old

Soo Young Lee, M.D., Ga Young Kwak, M.D., Hye Rin Mok, M.D., Jong Hyun Kim, M.D., Jae Kyun Hur, M.D. Kyung Il Lee, M.D., Park Joon Su, M.D.*, Sang Hyuk Ma, M.D.†, Hwang Min Kim, M.D.‡ and Jin Han Kang, M.D.

Department of Pediatrics, The Catholic University of Korea, Soon Cheon Hyang University
Changwon Fatima Hospital†, WonJu Yonsei University‡

Purpose : This study was undertaken to evaluate the immunogenicity and reactogenicity of Td booster immunization in early preadolescents of Korea.
Methods : Healthy preadolescents, who had been vaccinated with 4 or 5 doses of DTaP vaccines until 6 years old age, were enrolled in this study from August 2006 to April 2007. Diphtheria and tetanus anti-toxoid antibodies in sera were measured by ELISA just before vaccination and 4 weeks after vaccination to evaluate immunogenicity. Local and systemic adverse reactions observed for 4 weeks after vaccination to access reactogenicity.
Results : 183 preadolescents were enrolled and mean age was 11.40±0.51 years old. All subjects achieved seroprotective diphtheria and tetanus anti-toxoid antibodies (titers ≥0.1 IU/mL) after Td booster vaccination. Among 183 vaccinees, 73.8% showed local adverse reactions and 37.2% systemic adverse reactions. Pain at injection site (66.1%) was the most common local reaction, and the most commonly shown systemic reaction was myalgia (17.5%). The adverse reactions were spontaneously relieved within three days after vaccination.
Conclusion : Td vaccine in this study was high immunogenic and showed an acceptable tolerance in Korean preadolescents. Td booster vaccination at 11-12 years old is the most effective method to increase compliance of the vaccination and to decrease the incidence of diphtheria and tetanus. **(Korean J Pediatr 2008;51:1185-1190)**

Key Words : Diphtheria-Tetanus vaccine, Immunization, Efficiency, Safety

서 론

전 세계적으로 파상풍 백신 접종의 중요성이 잘 알려져 있고 실제 접종을 하지 않은 지역에서 파상풍은 매년 수십만 명 이상이 발생되고 있어, 백신 접종을 통한 파상풍 예방의 중요성이 강조되고 있다[1-5]. 디프테리아 역시 유행이 소실된 일부 선진국에서 1980년대 이후 성인에서 디프테리아가 다시 발생되기 시작하였고[6], 1990년대 중반에 소련 연방이 붕괴 후 독립된 국가에서 소아의 DTP 백신 접종율이 저하되면서 성인 디프테리아가 반복적으로 돌발 유행되어 성인 연령에서 디프테리아 면역유지가 중요한 문제로 대두되었다[7,8]. 이와 같은 문제점을 개선하기 위해 Td 백신의 추가접종 필요성이 부각되었고, 실질적인 Td 백신의 접종율을 높이기 위한 대책으로 1990년대 후반부터 전세계적으로 Td 백신의 1차 추가접종을 14-16세 연령에서 중학교 입학 전 11-12세로 전환하는 추세가 확산되었다.

11-12세 연령에 Td 백신의 1차 추가접종을 하는 것은 디프테리아와 파상풍에 대한 가장 경제적인 방어 수단이며, Td 백신의 접종 순응도를 높일 수 있는 가장 효율적인 방법이다. 따라서 우리나라에서도 2005년부터 Td 백신의 1차 추가접종을 입학 후 필수 예방접종으로 법제화하여 11-12세 소아에 접종을 적극 권장하고 있다. 그러나 국내에는 2003년 이후에 Td 백신이 도입되어

Received : 5 October 2008, Accepted : 27 October 2008
Address for correspondence : Jin Han Kang, M.D.
Department of Pediatrics, The Catholic University of Korea, Incheon St. Mary's Hospital, #665 Pupyung 6dong, Pupyung-gu, 403-720, Incheon, Korea
Tel : +82-32-510-5672, Fax : +82-32-503-9724
E-mail : kjhan@catholic.ac.kr
This study was supported by research funds from Korea Food & Drug Administration (KFDA)

아직 많은 의료인들이 Td 백신 접종의 중요성을 인식하지 못하고 있으며, 조기 접종에 대한 안전성 및 효율성에 관한 이해부족으로 Td 백신 접종율이 높지 않다. 또한 Td 백신에 대한 면역원성 및 안전성에 대한 국내 연구 자료가 부족한 실정이어서 저자들은 이에 대한 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2006년 8월부터 2007년 4월까지 가톨릭대학교 인천성모병원, 순천향대학교 천안병원, 창원 파티마병원, 연세대학교 원주기독병원 소아청소년과 외래에 Td 백신 접종을 받기 위해 내원한 11-12세 연령의 소아 중 6세 전에 DTaP 백신을 4-5회 접종 받고 급만성 질환이 없는 건강한 소아를 대상으로 하였다. 파상풍 면역글로불린을 4주 간격으로 250 I.U. 2회 주사 받았거나, 5년 이내에 Td 백신 혹은 DTP 혼합백신 접종력이 있는 소아는 연구에서 제외시켰다.

2. Td 백신 접종

디프테리아 톡소이드(Park William #8 strain) 2 IU와 파상풍 톡소이드(Clostridium tetani Massachusettes F1 strain) 20 IU가 포함된 Td 백신(SK chemical pre-filled Td vaccine)을 상완 삼각근에 근육 주사하였다.

3. 면역원성 평가

Td 백신 접종 전 및 접종 4주 후에 5 mL의 혈액을 채취하여 혈청 분리 후 시험 전까지 -70℃에서 보관하였다. 디프테리아 항독소 항체(anti-diphtheria toxoid IgG antibody)를 ELISA (diphtheria fragment A & B contained kit; IBL, Hamburg, Germany)법으로 측정하였고 파상풍 항독소 항체가(anti-tetanus toxoid IgG antibody)도 ELISA (IBL, Hamburg, Germany)법으로 측정하여 접종 전후의 항체가를 비교하였다. 디프테리아 및 파상풍에 대한 항독소 항체가가 각각 0.1 IU/mL이상인 경우를 Td 백신 접종을 받지 않아도 되는 기본 방어면역 상태(=항체 양전)로 정의하였고 항체가가 1.0 IU/mL 이상인 경우를 매우 강한 방어면역 상태로 정의하였다.

4. 이상반응 평가

Td 백신 접종 후 4주간 국소 이상반응(발적, 부종, 동통, 경결, 소양감 등)과 전신 이상반응(발열, 두통, 근육통, 전신 피부 발진, 권태감 등)을 관찰하였다. 이상반응은 보호자가 관찰 일지(diary card)에 접종 후 7일간 매일 기록하였으며 이후에는 이상반응이 발생할 때 별도로 기록하였고, 중증의 이상반응이 발생하면 병원을 재방문 하기로 하였다. 이상반응의 발생과 백신과의 인과관계는 연구자가 평가하였다. 전체 연구계획서는 임상연구심사위원회(Institute Review Border, IRB)의 승인을 받았으며, 피험자의 부모나 보호자 동의를 서면으로 받은 후에 피험자 등록을 하였고, 피험자 혹은 보호자의 의사에 따라 자발적으로 연구 중에 불참할 수 있도록 하였다.

5. 통계분석

면역원성 평가를 위하여 Td 백신 접종 전후 디프테리아 및 파상풍에 대한 항독소 항체가의 양전율을 계산하고 그에 대한 95% 신뢰구간을 구하였다. 또한 백신 접종 후 4주 동안에 발현된 국소 및 전신 이상반응 발현율을 구하였다.

결 과

1. 연구 대상의 기본 특성

1세 이전에 3회의 DTaP 백신의 기초접종과 6세까지 1-2회의 DTaP 백신의 추가접종을 받은 총 183명이 연구에 참여하였다. 피험자는 남자 89명, 여자 94명이었고 평균 연령은 11.40± 0.51세이었으며 성별, 연령별 피험자에 관한 통계적 차이는 없었다.

2. 면역원성 평가

전체 183명의 Td 백신 접종 전 디프테리아 항독소의 평균 항체가(geometric mean antibody concentration; GMC)는 0.22 IU/mL이었고 파상풍 항독소의 GMC는 0.30 IU/mL이었다. Td 백신 접종 후에는 디프테리아의 GMC는 2.22 IU/mL로 10배 이상, 파상풍의 GMC는 7.97 IU/mL로 26배 이상 상승되었다. 또한 접종 후 디프테리아 혹은 파상풍에 대한 항독소 항체가가 0.1 IU/mL 미만인 피험자는 0명으로, 디프테리아에 대한 항체 양전율(항체가 ≥0.1 IU/mL 기준)은 100%이었고 파상풍에 대한 항체 양전율(항체가 ≥0.1 IU/mL 기준)도 100%이었다(Table 1, 2).

항체가의 분포를 0.1 IU/mL 미만, 0.1-0.9 IU/mL, 1.0 IU/mL 이상으로 구분할 때, 디프테리아의 접종 전 항독소 항체가가 0.1 IU/mL 이상의 기본 방어면역 상태에 해당하는 피험자는 142명(77.6%)이었고 접종 후 항체가가 1.0 IU/mL 이상의 매우 강한 방어면역 상태에 해당하는 피험자는 174명(95.1%)이었다(Table 1). 파상풍의 접종 전 항체가가 0.1 IU/mL 이상인 피험자는 146명(79.8%)이었고 접종 후 항체가가 1.0 IU/mL 이상인 피험자는 181명(98.9%)이었다(Table 2). Td 백신 접종 전후 디프테리아 및 파상풍에 대한 GMC는 남녀 모두에서 유사한 비율로 증가되었고 접종 전 혹은 접종 후 남녀 간의 항체가에 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 3).

3. 이상반응 평가

접종 후 국소 이상반응은 73.8%에서 관찰되었고 접종 부위의 동통(66.1%), 경결(53.6%), 발적(27.9%), 부종(20.8%), 발진(13.1

Table 1. Diphtheria Antibody Titers before and after Td Booster Vaccination

	Vaccinee with antibodies titers, n (%)			GMC (IU/mL)	95% CI (LL, UL)
	<0.1 IU/mL	0.1-0.9 IU/mL	≥1.0 IU/mL		
Pre-vaccination	41 (22.4)	126 (68.9)	16 (8.7)	0.22	(0.18, 0.28)
Post-vaccination	0 (0.0)	9 (4.9)	174 (95.1)	2.22	(2.04, 2.40)

≥0.1 IU/mL; Cut off value for seropositivity
Abbreviations : GMC, geometric mean antibody concentration; CI, confidential interval; LL, lower limit; UL, upper limit

Table 2. Tetanus Antibody Titers before and after Td booster Vaccination

	Vaccinee with antibodies titers, n (%)			GMC (IU/mL)	95% CI (LL, UL)
	<0.1 IU/mL	0.1-0.9 IU/mL	≥1.0 IU/mL		
Pre-vaccination	37 (20.2)	107 (58.5)	39 (21.3)	0.30	(0.22, 0.41)
Post-vaccination	0 (0.0)	2 (1.1)	181 (98,9)	7.97	(7.20, 8.81)

≥0.1 IU/mL; Cut off value for seropositivity
Abbreviations : GMC, geometric mean antibody concentration; CI, confidential interval; LL, lower limit; UL, upper limit

Table 3. Comparison of GMC Levels before and after Td booster Vaccination by Gender

	Pre-vaccination			Post-vaccination		
	n	GMC (IU/mL)	95% CI (LL, UL)	n	GMC (IU/mL)	95% CI (LL, UL)
Diphtheria						
Male	89	0.26	(0.19, 0.36)	89	2.32	(2.07, 2.60)
Female	94	0.20	(0.15, 0.27)	94	2.14	(1.91, 2.41)
Tetanus						
Male	89	0.39	(0.25, 0.61)	89	8.15	(7.02, 9.46)
Female	94	0.25	(0.16, 0.39)	94	7.84	(6.81, 9.01)

≥0.1 IU/mL; Cut off value for seropositivity
Abbreviations : GMC, geometric mean antibody concentration; CI, confidential interval; LL, lower limit; UL, upper limit

Table 4. Local and Systemic Adverse Reactions after Td booster Vaccination

	n (%)
Local adverse reactions (total)	135 (73.8)
tenderness	121 (66.1)
indurations	98 (53.6)
redness	51 (27.9)
swelling	38 (20.8)
skin rash	24 (13.1)
Systemic adverse reactions (total)	68 (37.2)
myalgia	32 (17.5)
arthralgia	16 (8.7)
fatigue	9 (4.9)
skin allergic reactions	5 (2.7)
fever	2 (1.1)
headache	1 (0.5)
nausea	1 (0.5)
bradycardia	1 (0.5)
hypotension	1 (0.5)

%) 순이었다. 이들 국소 이상반응의 정도는 대부분 경하였고 특별한 약물 투여나 조치 없이 3일 이내에 소실되었다(Table 4).

접종 후 전신 이상반응은 37.2%에서 관찰되었고 근육통(17.5%), 관절통(8.7%), 권태감(4.9%), 피부 알레르기 반응(2.7%), 발열(1.1%), 그 이외 두통, 구역, 서맥, 저혈압이 각 1명씩 나타났다. 이들 전신 이상반응에서 심한 알레르기 반응을 보인 2명은 항히스타민을 1일 복용하였고, 발열을 보인 1명은 해열제를 1일 복용하였다. 그러나 이들 전신 이상반응으로 인해 별도의 진료를 받았거나 입원이 필요한 경우는 없었고 대부분 3일 이내에 증상이 소실되었다(Table 4).

고 찰

파상풍 혹은 디프테리아를 일으킬 수 있는 균주는 자연계에 널리 존재하며 매우 소량의 외독소에 의해 증상을 유발시키고, 질병 회복 후에도 적절한 방어면역이 생성되지 않기 때문에, 예방접종을 시행하여 방어면역을 유지하는 것이 필수적이다[11-13]. 역학적으로 디프테리아는 지역 내에 군집 면역이 소실될 때 디프

테리아의 방어면역이 없는 사람에게 발병이 급증하는 특성이 있고, 파상풍은 방어면역이 없는 사람의 외상 부위로 균이 침투될 때 발병되는 특성이 있다. 우리나라는 1958년에 DTP 백신이 도입되어서 현재 49세 이상의 성인은 DTP 백신 접종을 전혀 받지 못하였고[14], 또한 Td 백신 역시 2003년 이후 국내에 도입되어 소아와 성인에서 모두 추가접종이 거의 이루어지지 않았다는 문제점이 있다. 70년대 후반부터 지금까지 유럽과 미국에서 발생된 성인 디프테리아 환자의 반수 정도는 디프테리아 항체가가 0.1 IU/mL 미만으로, 이 경우 적절한 방어항체 유지를 위해 추가접종을 고려하여야 한다. 파상풍의 경우에도 방어 항체가가 0.1 IU/mL 미만일 때, Td 백신의 추가접종을 권장한다[15-17]. 최근 국내에서 실시한 연령별 면역혈청학적 역학 연구에서 20세 이상 성인의 42.0-92.5%는 파상풍의 항독소 항체가가 0.1 IU/mL 미만이었고 48.0-73.0%는 디프테리아 항체가가 0.1 IU/mL 미만이었다[18, 19]. 또한 항체가가 0.01 IU/mL (최저 방어면역) 미만인 성인도 두 질환 모두에서 20%정도 나타나 해당 연령의 성인에 대한 Td 백신 접종 필요성이 확인되었다.

Td 백신의 접종 시기와 방법은 DTP 백신 접종 상황에 따라 구분하여 다룰 수 있다. 과거에 DTP 백신을 접종하지 않은 7세 이상의 소아는 Td 백신을 3회 접종하고 이후 10년 간격으로 Td 백신을 추가 접종하는 것이 필요하다. 과거에 DTP 백신을 접종하지 않은 18세 이상의 성인도 원칙적으로는 7세 이상의 소아와 같은 방법으로 Td 백신을 3회 접종하고 이후 10년 간격으로 추가 접종을 해야 한다[20-23]. 정상적으로 DTP 백신을 접종 받은 소아의 Td 백신 1차 추가접종은 마지막 DTP 백신 접종 5년 이후부터 시작하는 것이 Td 백신 접종률을 높이는 방법이기 때문에, 많은 국가에서 과거에 14-16세에 Td 백신을 접종했던 스케쥴을 11-12세로 변경하여 실시하고 있으며[24], 2005년 대한소아과학회도 11-12세에 Td 백신 1차 추가접종을 적극 권장한다.

Td 백신에 대한 면역원성에 관한 연구, 특히 11-12세를 대상으로 하는 자료는 부족한 상황이다. 과거 DTP 백신 접종력 상황에 따라 Td 백신 접종 후 면역원성은 다르게 나타날 수 있지만, 일반적으로 DTP 백신을 스케쥴대로 접종 받은 소아에게 Td 백신을 접종 할 경우 디프테리아에 대한 항독소 양전율은 95% 정도이며 임상적 효율성은 97% 정도이고 파상풍의 경우에는 접종 후 100%의 양전율과 임상적 효율성이 있는 것으로 알려져 있다[25, 26]. 본 연구 결과, 183명의 11-12세 소아에서 Td 백신 접종 전후의 평균 디프테리아 항독소 항체가는 10배 이상 상승되었고, 파상풍의 경우 추가접종 전후 평균 파상풍 항독소 항체가는 26배 이상 상승되어 Td 백신 1회 추가접종 후 디프테리아 및 파상풍 항독소 항체 양전율은 100%임을 확인하였다(Table 1, 2). Td 백신 접종 후 디프테리아 항독소 항체가가 매우 강한 방어면역을 의미하는 1.0 IU/mL 이상인 경우가 95.1% (174명), 파상풍의 경우에는 98.9% (181명)로 미국의 자료와 유사하였다. 미국의 연구에서는 6세 전에 전 세포 백일해(whole cell pertussis)가 포함된 DTwP백신을 접종 받았고, 본 연구에서는 정제 백일해(acellular pertussis)가 포함된 DTaP백신을 접종 받았다는 차이점이 있지만, Td 백신 추가접종 후 항체 양전율 및 항체가는 거의 동일한 결과를 보여 DTwP 백신을 접종 한 경우와 DTaP 백신을 접종한 경우 모두에서 디프테리아 및 파상풍의 방어면역 유지 수준은 유사한 면이 있음을 추정할 수 있었다. 한편 본 연구에서는 Td 백신 접종 전 디프테리아에 항독소 항체가 분포에서 0.1 IU/mL 이상으로 Td 백신 접종을 받지 않아도 되는 기본 방어면역 상태가 77.6% (142명)이었고, 파상풍의 항체가가 0.1 IU/mL 이상인 경우는 79.8% (146명)이었다(Table 1, 2). 이는 국내에서 DTaP 접종을 6세 전에 4-5회 정도 실시할 경우 디프테리아 및 파상풍의 방어면역이 5년까지 잘 유지하고 있음을 확인할 수 있었고 현재의 DTaP 백신 접종이 매우 유용한 접종 방법임을 간접적으로 평가할 수 있었다. 연구 결과에서 남녀간의 디프테리아 및 파상풍에 대한 면역원성을 비교하였으나 통계적으로 유의한 면역원성 차이는 없었다(Table 3).

일반적으로 Td 백신은 DT 백신보다 접종 후 국소 및 전신 이상반응이 적은 안전한 백신으로 알려져 있다[26]. 특히 접종 후 발열은 적은 편이며 권태감, 두통, 림프선 종대 등이 보일 수 있으나 대부분 2-3일 내에 자연적으로 소실된다. 그러나 접종 부위에 동통은 상대적으로 많이 발생된다. 현재까지 Td 백신 추가접종 후 이상반응에 관한 연구 결과들을 종합하면 젊은 연령, 여성, 접종 전 파상풍 항독소 항체가 높은 경우, 다른 예방접종을 동시에 접종 할 경우 이상반응이 더 많이 발현될 수 있는 것으로 알려져 있다[27]. David 등[9]의 조기청소년 및 청소년의 비교 연구에서 11-12세의 연령206명과 14세 이후 연령 204명에게 Td 백신 접종 후 이상반응을 비교한 결과, 14세 이후 고연령층과 비교하여, 11-12세 연령층에서 접종 부위의 동통에 의한 운동장애가 많이 동반되었고 접종 부위 발적과 부종도 저연령층에서 많이 발생하였다. 하지만 이러한 국소 이상반응은 접종 48시간 이후 저연령층 96.4%, 고연령층 90.3%에서 회복되었다. 따라서, 접종 후 이상반응은 Td 백신 접종을 제한하는 요소가 되지 않으므로, 11-12세에 Td 백신 접종을 권장하여야 한다[9]고 주장하였다. Michael 등[26]은 10-18세 연령 소아 및 청소년에게 Td 백신 추가접종 후 72시간 내의 국소 이상반응으로 주사부위 동통(71.4%), 발적(19.5%), 부종(19.8%)이 발현되었으며 전신 이상반응으로 발열(5.4%), 두통(30.9%), 권태감(30.6%), 위장관 증상(17.4%)이 관찰되었고, 이들 국소 및 전신 이상반응이 접종 15일까지도 지속되었으나 특별한 약물 투여나 조치가 필요하지 않았다고 보고하였다. 본 연구에서는 Td 백신 추가접종 후 국소 이상반응이 73.7%에서 발현되었으나 국소 이상반응의 정도는 대부분 경한 경우로서 특별한 약물 투여나 조치 없이 3일 내에 소실되었고, 전신 이상반응은 37.16%에서 관찰되었으나, 이들 전신 이상반응으로 인해 별도의 진료를 받았거나 입원한 경우는 없었고 대부분 증상이 3일 이내에 소실되었다(Table 4). 국외 연구결과[9, 26, 27]에서 두통과 발열의 발생빈도가 상대적으로 높았고 증상이 15일까지 지속되기도 하였는데, 이러한 차이는 이 연구 결과만으로

는 알 수 없으나 종족간의 차이, 6세 전 DTwP 백신 혹은 DTaP 백신을 접종 및 제조사가 다른 Td 백신 접종 등이 원인이라고 추정할 수 있다.

Td 백신의 가장 심각한 중증 이상반응은 아나필락시스이다. 파상풍과 디프테리아 톡소이드는 알려진 아나필락시스 항원이므로 체질적으로 중증의 아나필락시스 또는 아나필락시스양 전신반응이 나타날 수 있어(1.4/1,000,000명) 반드시 접종 20분 이상 관찰하여 접종 후 중증 이상반응 발현 여부를 확인하는 원칙을 준수하여야 한다[28, 29]. 이외 중증 이상반응으로 Td 백신을 불필요하게 자주 접종하거나 최소 접종 간격 이내(특히 파상풍 백신의 마지막 접종이 5년 이내인 경우, 단 TIG와는 상관이 없음)에 접종을 할 경우 체내에 있는 항독소 항체와 Td 백신의 톡소이드가 항원으로 작용하여 면역복합체(immune complex)를 형성하여 이에 따라 중증 이상반응이 발현될 수 있다. 즉, 접종 부위에 아르투스양 반응(arthus-like reaction)이 발현되어 삼각근에서 상완까지 심한 부종과 발적이 접종 2시간에서 8시간 후부터 나타나 수일 간 지속될 수 있고, 신경염이 수일 후부터 나타날 수 있는데 특히 상완 신경염(brachial neuritis)이 가장 많이(0.5-1/100,000명) 나타난다. 일반적으로 아르투스양 반응이나 신경염은 대증적 치료로 후유증 없이 대부분 완전히 회복된다. 그 이외 Guillain-Barré 증후군이 매우 적은 빈도(0.4/1,000,000명)로 발생되기도 한다. 본 연구에서 이와 같은 중증 이상반응은 발생되지 않았다.

본 연구의 결과를 요약하면, 6세 전에 4-5회 DTaP 백신을 접종 받은 건강한 11-12세 소아에게 Td 백신을 추가접종 했을 경우 첫째, 디프테리아 및 파상풍에 대한 면역원성이 매우 높아서 방어면역이 장기간 지속될 것으로 추정되며, 둘째, 추가접종 후 이상반응은 일상생활이나 학교생활에 지장을 주지 않을 정도의 안전성이 있음을 확인할 수 있었다. 그리고 6세 이전의 DTaP 백신 접종 후 디프테리아 및 파상풍에 대한 방어면역이 5년 이상 잘 유지되고 있어 현재 국내에서 시행되고 있는 DTaP 백신의 유효성도 간접적으로 평가할 수 있었다. 따라서 향후 Td 백신을 11-12세에 적극 권장하여 디프테리아와 파상풍 예방에 가장 경제적이고 효율적인 방어 수단으로 활용하여야 하며, DTaP 백신의 현재 접종 방법도 잘 유지하여야 할 것이다.

요 약

목 적 : 11-12세 연령에 Td 백신 1차 추가접종을 하는 방법에 대한 면역원성과 안전성을 평가하기 위해 연구를 계획하였다.

방 법 : 2006년 8월부터 2007년 4월까지 연구병원 소아청소년과 외래에 Td 백신 접종을 받기 위해 내원한 11-12세의 소아를 대상으로 하였다. 면역원성을 평가하기 위하여 접종 전 및 접종 4주 후에 혈액을 채취하여 디프테리아 및 파상풍에 대한 항독소 항체가를 측정하였고 이상반응을 평가하기 위해 관찰 일지에 국소 및 전신 이상반응을 기록하였다.

결 과 : 총 183명이 연구에 참여하였고 이들의 평균 연령은 11.40± 0.51세이었다. Td 백신 접종 전후의 GMC는 디프테리아에 대해서는 10배, 파상풍에 대해서는 26배 이상 증가하였고, 접종 후 디프테리아와 파상풍에 대한 항체 양전율(항체가 ≥0.1 IU/mL 기준)은 100%이었다. 디프테리아의 접종 전 항체가가 0.1 IU/mL 이상인 피험자는 142명(77.6%)이었고 접종 후 항체가가 1.0 IU/mL 이상인 피험자는 174명(95.1%)이었다. 파상풍의 접종 전 항체가가 0.1 IU/mL 이상인 피험자는 146명(79.8%)이었고 접종 후 항체가가 1.0 IU/mL 이상인 피험자는 181명(98.9%)이었다. 접종 후 국소 이상반응이 73.8%, 전신 이상반응은 37.2%에서 발생하였으나 대부분 3일 이내 소실되었다.

결 론 : 매우 높은 면역원성과 심하지 않은 이상반응을 고려할 때, Td 백신의 접종을 11-12세 시행하는 것은 디프테리아와 파상풍에 대한 가장 경제적인 방어 수단이며, 접종 순응도를 효율적으로 높일 수 있는 방법이다.

References

1) Williams WW, Hickson MA, Kane MA, Kendal AP, Spika JS, Hinman AR. Immunization policies and vaccine coverage among adults. The risk for missed opportunities. Ann Intern Med 1988;108:616-25.
2) Centers for Diseases Control and Prevention. Impact of missed opportunities to vaccinate preschool-aged children on vaccination coverage levels-selected U.S. sites, 1991-1992. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1994;43:709-18.
3) Vetter RT, Johnson GM. Vaccination update. Diphtheria, tetanus, pertussis, mumps, rubella, measles. Postgrad Med 1995;98:133-7, 141-2, 144-5.
4) Prevots R, Sutter RW, Strebel PM, Cochi SL, Hadler S. Tetanus surveillance- United States, 1989-1990. MMWR CDC Surveill Summ 1992;41:1-9.
5) Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, Ezzati-Rice TM, Sutter RW, Virella G. A population based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. N Engl J Med 1995;332:761-6.
6) No authors listed. Diphtheria, tetanus, and pertussis: Guidelines for vaccine prophylaxis and other preventive measures. Immunization Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control. Ann Intern Med 1981;95:723-8.
7) No authors listed. Expanded programme on immunization. Outbreak of diphtheria, update. Wkly Epidemiol Rec 1993; 68:134-40.
8) Hardy IR, Dittmann S, Sutter RW. Current situation and control strategies for resurgence of diphtheria in newly independent states of the former Soviet Union. Lancet 1996; 347:1739-44.
9) Scheifele DW, Dobson S, Kallos A, Bjornson G, Ochnio JJ. Comparative safety of a tetanus-diphtheria toxoids booster immunization in students in Grade 6 and 9. Pediatr Infect Dis J 1998;17:1121-6.
10) Relyveld EH, Bizzini B, Gupta RK. Rational approaches to reduce adverse reactions in man to vaccines containing

tetanus and diphtheria toxoids. Vaccine 1998;16:1016-23.
11) Turner TB, Velasco-Joven EA, Prudovsky S. Studies on the prophylaxis andtreatment of tetanus. II. Studies pertaining to treatment. Bull Johns Hopkins Hosp 1958;102:71-84.
12) Cain HD, Falco FG. Recurrent tetanus. Calif Med 1962;97: 31-3.
13) Galazka AM, Robertson SE. Immunization against diphtheria with special emphasis on immunization of adults. Vaccine 1996;14:845-57.
14) Lee DH. Past, present and future of the national immunization program. Korean J Infect Dis 1995;27:213-9.
15) Bottiger M, Gustavsson O, Svensson A. Immunity to tetanus, diphtheria andpoliomyelitis in the adult population of Swedish in 1991. Int J Epidemiol 1998;27:916-25.
16) Galazka A, Gasse F. The present status of tetanus and tetanus vaccination. Curr Top Microbiol Immunol 1995;195:31-53.
17) No authors listed. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1994;43: 1-38.
18) Kang JH, Hur JK, Kim JH, Lee KI, Park SE, Ma SH, et al. Age related serosurvey of immunity to tetanus in Korean populations. Korean J Infect Dis 2001;33:104-11.
19) Kang JH, Hur JK, Kim JH, Lee KI, Park SE, Ma SH, et al. Age related seroepidemiological study of diphtheria among Koreans. Korean J Infect Dis 2000;32:1-7.
20) Golaz A, Hardy IR, Glushkevich TG, Areytchiuk EK, Deforest A, Strebel P, et al. Evaluation of a single dose of diphtheria-tetanus toxoids among adults in Odessa, Ukraine, 1995: immunogenicity and adverse reactions. J Infect Dis 2000;181 Suppl 1:S203-7.
21) Balestra DJ, Littenberg B. Should adult tetanus immunization be given as a single vaccination at age 65? A cost effectiveness analysis. J Gen Intern Med 1993;8:405-12.
22) Bayas JM, Vilella A, Bertran MJ, Vidal J, Batalla J, Asenjo MA, et al. Immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary? Epidemiol Infect 2001;127:451-60.
23) Sesardic D, Corbel MJ. Testing for neutralising potential of serum antibodies to tetanus and diphtheria toxin. Lancet 1992;340:737-8
24) No authors listed. Immunization of adolescents. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the American Medical Association. MMWR Recomm Rep 1996;45:1-16.
25) Larche P, Barrand M, Wood SC, Van Hasbrouck K, Lang J, Harzer E, et al. The immunogenicity and safety of a new combined diphtheria, tetanus and poliomyelitis booster vaccine (Td-eIPV). Infection 1999;27:49-56.
26) Pichichero ME, Blatter MM, Kennedy WA, Hedrick J, Descamps D, Friedland LR. Acellular pertussis vaccine booster combined with diphtheria and tetanus toxoids for adolescents. Pediatrics 2006;117:1084-93.
27) Vilella A, Dal-Ré R, Simó D, García-Corbeira P, Diego P, Bayas JM. Reactogenicity profile of tetanus-diphtheria (adult-type) vaccine: results of a naturalistic study performed at an adult vaccination center. J Clin Pharmacol 2000; 40:1267-73.
28) Vitek CR, Wharton M. Diphtheria toxoid. In : Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 5th ed. Philadelphia : WB Saunders Co., 2008:139-56.
29) Wassilak SGF, Roper MH, Kretsinger K, Orenstein WA. Tetanus toxoid. In : Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 5th ed. Philadelphia : WB Saunders Co., 2008:805-40.