

로타바이러스 백신 접종 유무 및 백신종류에 따른 창자겹침증 발병 연령의 비교: 단일기관 연구

이윤영, 이응빈, 최광해

영남대학교 의과대학 소아과학교실

Difference in the distribution of onset age of intussusception after rotavirus vaccination and according to the type of rotavirus vaccine: single medical center study

Yun Young Lee, Eung Bin Lee, Kwang Hae Choi

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Background: Rotavirus is the most common cause of severe gastroenteritis in children <5 years of age. The first vaccine, RotaShield was developed, but withdrawn because of its association with increased risk of intussusception. Then, RotaTeq and Rotarix were developed. Although in pre-licensure studies, they were not associated with an increased risk of intussusceptions, in recent studies, it has been controversial. Regarding increased risk of intussusception, we studied the difference in the age of intussusception after rotavirus vaccination.

Methods: A retrospective analysis was conducted on 136 patients diagnosed with intussusception at Yeungnam University Medical Center for 4 years in the pre-vaccination period (group A) and in the post vaccination period (group B). Sex, mean age and age distribution of intussusceptions were compared according to the type of rotavirus vaccine (group B-1, RotaTeq; group B-2, Rotarix).

Results: The median ages of group A and group B were 18.8±19.6 months and 15.5±10.2 months, with no significant differences ($p=0.23$). The median ages of group B-1 and group B-2 were 15.3±9.3 months and 15.6±10.8 months, with no significant differences ($p=0.91$). And No significant difference in the distribution of onset age was observed between groups, and only 6 patients were diagnosed with intussusceptions within 1 month after vaccination.

Conclusion: No difference was observed in the distribution of onset age of intussusception after rotavirus vaccination and according to the type of rotavirus vaccine. Our study has a limitation in that it was conducted in part of the Daegu area. Additional study is needed.

Keywords: Rotavirus vaccine; RotaTeq; Rotarix; Intussusception

서론

로타바이러스(rotavirus)는 5세 미만의 영유아에서 중증설사

질환을 일으키는 가장 흔한 원인바이러스이다. 전 세계적으로 로타바이러스 백신이 시행되기 전에는 5세 미만의 영유아 중 매년 약 578,000명이 위장관염으로 사망하였고, 이중 약 1/3이 로타바이러스 감염으로 인한 것이었다[1]. 이에 따라 로타바이러스 백신이 1998년에 개발되었으나 창자겹침증 발생이 증가하여 접종이 중단되었다[2,3]. 이후, 사람과 소에서 분리된 로타바이러스를 재배열하여 약독화시킨 5가 백신 (RV5; RotaTeq, Merck & Company, Inc, Whitehouse Station, NJ, USA)과 사람에게서 분리된 로타바이러스 G1P1를 약독화

Received: September 21, 2015, Revised: October 20, 2015
Accepted: October 28, 2015

Corresponding Author: Kwang Hae Choi, Department of Pediatrics, College of Medicine, Yeungnam University, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea
Tel: +82-53-620-3537, Fax: +82-53-629-2252
E-mail: ckh@med.yu.ac.kr

시켜 만든 1가 백신(RV1; Rotarix, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium)이 새로 개발되었고, 미국 식품의약국과 우리나라 식품의약품안전처의 접종허가를 받아 현재 접종되고 있다[4]. 하지만, 두 백신이 승인된 이후에 영유아들을 대상으로 한 최근의 연구들에서 두 백신의 접종은 창자겹침증의 위험성이 있는 것으로 보고되고 있다[3,5-10]. 로타바이러스 백신 접종 후 창자겹침증이 발병할 수 있는 위험성이 높은 시기에 대해서는 다양하게 보고되고 있다[3,5,11].

현재 우리나라에서 승인되어 접종되고 있는 로타바이러스 백신인 RotaTeq과 Rotarix는 각각 2007년 8월과 2008년 8월부터 접종되기 시작하였으나, 우리나라 영유아를 대상으로 한 로타바이러스 백신 접종 후 창자겹침증 발생의 위험성에 대한 연구는 없는 실정이다. 이 연구에서는 후향적으로 창자겹침증으로 진단받은 영유아들의 로타바이러스 예방 접종 유무와 백신 종류별로 창자겹침증의 평균 발병 연령 및 연령 분포를 비교하여, 로타바이러스 백신 접종이 창자겹침증 발생에 영향을 미치는지를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

영남대학교 의료원에서 로타바이러스 백신 접종이 도입되기 전 4년 동안(2003년 1월-2006년 12월) 창자겹침증으로 진단받은 환아와 로타바이러스 백신 접종이 도입된 후 4년 동안(2011년 1월-2014년 12월) 창자겹침증으로 진단받은 환아 중 로타바이러스 백신 접종을 받은 경우를 대상으로 하였다. 창자겹침증이 2번 이상 재발한 경우에는 처음 발생한 연령만 포함하였으며, 창자겹침증의 선두가 될 수 있는 림프종, 맥켈 게실, 용종, 창자 중복과 같은 기저질환이 있는 경우는 제외하였다. 창자겹침증의 진단은 병력과 진찰소견이 창자겹침증이 의심되는 경우에 복부초음파로 확진하였다.

로타바이러스 예방 접종력은 병원정보전산시스템과 국가 예방접종도우미 사이트를 이용하여 각 환아들의 로타바이러스 백신 접종 유무와 종류를 조사하였고, 로타바이러스 백신 접종 확인이 불확실한 경우는 제외하였다.

2. 방법

우리나라에 로타바이러스 백신이 출시되기 전 창자겹침증을 진단받은 군(A군)과 로타바이러스 백신 출시된 후 진단받은 군(B군)으로 나누었다. 또한 B군을 로타바이러스 백신 종류에 따라 Rotarix 접종군(B-1군), RotaTeq 접종군(B-2군)으

로 나누어 창자겹침증의 평균 발병 연령과 분포를 비교 분석하였다.

3. 통계

SPSS (version 22.0)를 이용하였으며, Pearson 카이제곱 검정, Fisher의 정확한 검정, T 검정, Mann-Whitney 검정을 통해 *p*-value가 0.05 미만인 경우를 유의 수준으로 정의하였다. 이 연구는 영남대학교병원 임상연구윤리위원회의 승인을 받았다(YUMC-2015-09-010-002).

결 과

1. 로타바이러스 백신 접종 전과 후의 창자겹침증의 성별, 발병 연령 및 연령 분포

2003년부터 2006년까지 영남대학교 의료원에서 창자겹침증으로 진단된 환아는 남자 44명(65.7%), 여자 23명(34.3%)으로 총 67명(A군)이었다. 2011년부터 2014년까지 진단된 환아들 중 림프종으로 진단된 환아 1명을 제외하고, 총 69명(B군)이었으며, 이중 남자는 48명(69.6%), 여자는 21명(30.4%)이었다. 두 군의 성별분포에는 차이가 없었고(*p*=0.63), A군의 평균 발병 연령은 18.8±19.6개월, B군의 평균 발병 연령은 15.5±10.2개월로 두 군 간의 평균 발병 연령은 통계적으로 유의한 차이는 없었다(*p*=0.23, Table 1).

창자겹침증의 발병 연령분포는 A군에서는 7-12개월(37.3%), 13-18개월(17.9%), 5-6개월(10.4%) 순이었고, B군에서는 13-18개월(27.5%), 7-12개월(21.7%), 3-4개월(13.0%) 순이었으며, 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(*p*=0.20, Table 2, Fig. 1).

2. 로타바이러스 백신 종류에 따른 창자겹침증의 성별, 발병 연령 및 연령 분포

Rotarix를 접종한 군(B-1군)과 RotaTeq을 접종한 군(B-2

Table 1. Comparison of sex and mean age between group A and group B

	Group A	Group B	<i>p</i> -value
Sex			
Male	44	48	0.63 ^{a)}
Female	23	21	
Mean age (month)	18.8±19.6	15.5±10.2	0.23 ^{b)}

^{a)}Pearson Chi-Square test, *p*<0.05, ^{b)}T-test, *p*<0.05.

Table 2. Comparison of distribution of age between group A and group B

Age (month)	Group A			Group B			p-value
	Male	Female	%	Male	Female	%	
0-2	0	0	0.0	0	1	1.4	0.20 ^{a)}
3-4	2	2	6.0	8	1	13	
5-6	4	3	10.4	2	2	5.8	
7-12	16	9	37.3	8	7	21.7	
13-18	7	5	17.9	13	6	27.5	
19-24	4	1	7.5	6	2	11.6	
25-30	2	0	3.0	6	1	10.1	
31-36	3	1	6.0	4	0	5.8	
37-42	0	0	0.0	0	0	0.0	
43-48	2	0	3.0	0	1	1.4	
49-54	1	0	1.5	1	0	1.4	
55-60	1	1	3.0	0	0	0	
61-	2	1	4.5	0	0	0	
Total	44	23	100.0	48	21	100	

^{a)}Pearson Chi-Square test, $p < 0.05$.

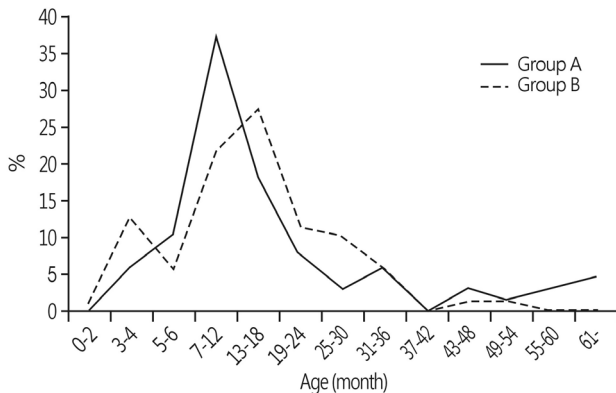


Fig. 1. Comparison of distribution of age between group A and group B.

군), 이 두 군의 성별분포에는 차이는 없었으며($p=0.91$), 평균 발병 연령은 B-1군 15.3±9.3개월, B-2군 15.6±10.8개월로 유의한 차이는 없었다($p=0.25$, Table 3). 연령 분포는 B-1군에서는 7-12개월(25%), 13-18개월(20.8%) 순이고, B-2군에서는 13-18개월(31.1%), 7-12개월(20.0%) 순이었으며, 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($p=0.25$, Table 4, Fig. 2).

3. 로타바이러스 백신 접종 후 30일 이내에 창자검침증이 발생한 경우

2011년부터 2014년까지 창자검침증 진단을 받은 총 69명

Table 3. Comparison of sex and mean age between group B-1 and group B-2

	Group B-1	Group B-2	p-value
Sex			
Male	17	31	0.91 ^{a)}
Female	7	14	
Mean age (month)	15.3±9.3	15.6±10.8	0.93 ^{b)}

^{a)}Pearson Chi-Square test, $p < 0.05$, ^{b)}Mann-Whitney test, $p < 0.05$.

의 환자 중 6명이 로타바이러스 백신 접종 후 30일 이내에 발생하였다. 이 중 B-1군이 2명이었으며, 1차 접종 후 4일과 21일에 발생하였다. B-2군에서는 4명이 발생하였으며 2차 접종 후 2명, 3차 접종 후 2명이 발생하였다(Table 5).

고 찰

로타바이러스는 5세 미만의 영유아에서 발생하는 중증 설사질환의 주원인이지만, 그 유행률은 개인위생과 환경위생의 개선으로도 감소되지는 않았다[2]. 따라서 백신을 통해 자연 감염과 같은 면역원성을 얻어 중등도 또는 중증의 로타바이러스 감염을 예방하는 것이 최선의 방법이었다. 1998년 미국 Wyeth-Lederle사에서 4가 원숭이-사람 유전자 재배열 백신 (RRV-TV; RotaShield, Wyeth Laboratories, Inc., Marietta, PA, USA)을 개발하였고, 미국 식품의약국의 접종 허가를 받아 2, 4, 6개월에 경구접종 하였다. 이후 로타바이러스 감염

Table 4. Comparison of distribution of age between group B-1 and group B-2

Age (month)	Group B-1			Group B-2			p-value
	Male	Female	%	Male	Female	%	
0-2	0	1	4.2	0	0	0	0.25 ^{a)}
3-4	1	0	4.2	7	1	17.8	
5-6	2	1	12.5	0	1	2.2	
7-12	3	3	25.0	5	4	20	
13-18	4	1	20.8	9	5	31.1	
19-24	2	1	12.5	4	1	11.1	
25-30	2	0	8.3	4	1	11.1	
31-36	3	0	12.5	1	0	2.2	
37-42	0	0	0.0	0	0	0.0	
43-48	0	0	0.0	0	1	2.2	
49-54	0	0	0.0	1	0	2.2	
55-60	0	0	0.0	0	0	0	
61-	0	0	0.0	0	0	0	
Total	17	7	100.0	31	14	100	

^{a)}Fisher's exact test, $p < 0.05$.

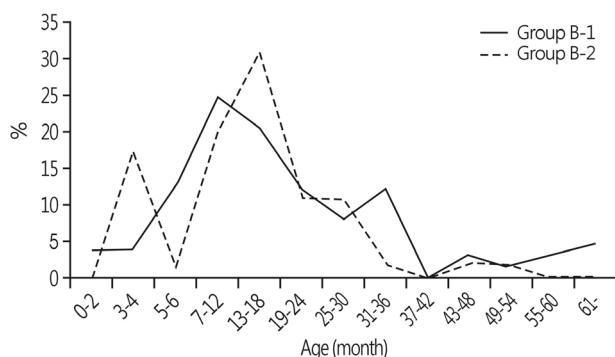


Fig. 2. Comparison of distribution of age between group B-1 and group B-2.

으로 인한 중증 설사질환에 약 80% 이상의 매우 높은 예방효과를 보였다[2,12]. 하지만 접종 후 창자꺾침증 발생 증가로 인해 1999년 10월 생산이 중단되었다[2]. 이후, 사람과 소에서 분리된 로타바이러스를 재배열하여 약독화시킨 5가 백신과 사람에게서 분리된 로타바이러스 G1P1A를 약독화시켜 만든 1가 백신이 2세대 로타바이러스 백신으로 새로 개발되었고, 미국 식품의약국과 우리나라 식품의약품안전처의 접종허가를 받아 현재 접종되고 있다[4]. 2006년, 이 두 백신에 대한 대규모 임상 연구에서 백신의 효과와 접종 후 창자꺾침증 발생에 대한 안정성이 보고되었다[3,13-15]. 이후 2009년, WHO에서는 전세계적으로 국가 예방접종 프로그램에 두 로타바이러스 백신으로 예방접종을 시행하도록 권장하였다[16]. 하지만 이 두 백신에 대해서 접종 후 창자꺾침증 발생 위험

Table 5. The onset period of intussusception after rotavirus vaccination

Patient No.	Age (month)	Vaccine type	Onset day
1	2	Rotarix	4 days after 1st dose
2	3	Rotarix	21 days after 1st dose
3	4	RotaTeq	2 days after 2nd dose
4	4	RotaTeq	15 days after 2nd dose
5	6	RotaTeq	18 days after 3rd dose
6	8	RotaTeq	24 days after 3rd dose

성 증가에 대해서는 아직까지도 많은 연구들이 진행되고 있고, RotaTeq 접종 후 이루어진 연구에서도 그 위험성 증가는 계속 보고되고 있다[3,5-8]. 2012년 멕시코에서 이루어진 Velazquez 등[9]의 연구에서는 Rotarix 접종 후 31일 이내 창자꺾침증의 상대적 발생률이 1.75배, 1주일 내에는 6.49배로 높았다. 2015년 Yung 등[10]이 2005년에서 2012년 사이 12개월 미만의 싱가포르 영아들을 대상으로 한 연구에서 Rotarix 백신 접종 후 7일 이내에 창자꺾침증의 위험도는 접종하지 않은 환아에 비해 약 8배 높았다. 미국에서 Yih 등[5]이 2004년부터 2011년까지 U.S. health insurance plans 3곳에 등록된 영아들을 대상으로 한 연구에서는 RotaTeq 백신 첫 접종 후 7일 이내에는 창자꺾침증 발생 위험도가 9.1배, 첫 접종 후 21일 이내에는 4.2배로 높았다.

다른 연구들처럼 로타바이러스 백신으로 인한 창자꺾침증의 발생 위험도는 모집단의 로타바이러스 접종률과 창자꺾침증의 발생률 등이 필요하다. 하지만, 본 연구는 단일 기관

의 연구라는 점에 한계가 있어, 본원에 내원한 창자점막증 환자들을 대상으로 로타바이러스 백신 접종 유무에 따라 연령 분포의 차이를 비교하여 간접적으로 로타바이러스 백신이 창자점막증에 영향을 미치는지 알아보려고 하였다. 로타바이러스 백신 접종을 하지 않은 군과 접종을 한 군 간에 창자점막증의 평균 발병 연령에는 유의한 차이가 없었다. 또한 연령별로 군을 나누어 접종 전과 후의 연령분포를 비교해보아도 통계적으로는 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 1차 접종과 2차 접종 사이의 시기이면서 창자점막증의 호발연령이 아닌 4개월 이하 군에서 비교해봤을 때 접종군은 전체의 14.4%, 비 접종군은 전체의 6%로 통계적으로 유의하지는 않았지만 로타바이러스 백신 접종군이 더 많았다. 현재까지 이루어진 여러 연구들의 결과로 보면, 로타바이러스 백신 접종이 호발연령이 아닌 시기의 창자점막증의 발병을 증가시키는 데 영향이 있을 것으로 추정해 볼 수 있지만, 본 연구의 규모가 작아 우리나라 영아 전체를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

여러 연구에서 2세대 로타바이러스 백신 접종 후에도 창자점막증의 유병률이 가장 높아지는 시기는 첫 접종 후 7일 이내 또는 30일 이내였다[3,5,17]. 본 연구에서는 로타바이러스 백신 접종을 한 환자 총 69명 중 6명인 약 9%의 환자에서 백신 접종 후 30일 이내에 발병하였다. 이 중 Rotarix를 접종한 환자 2명이 1차 접종 후 4일, 21일에 발생하였고, RotaTeq를 접종한 환자 4명이 2차 접종 후 각각 2일과 15일, 3차 접종 후 18일과 24일에 창자점막증이 발생하였다.

결론적으로 로타바이러스 백신 접종 전과 후에 창자점막증의 평균 발병연령과 연령분포에 통계적으로는 유의한 차이가 없었다. 하지만 본 연구는 단일기관연구이어서 연구대상이 제한적이었고, 후향적 연구로 예방접종력이 정확하지 않아 제외된 대상이 많았다는데 제한점이 있다. 추후 우리나라 영아들 전체를 대상으로 한 조사가 더 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Parashar UD, Cortese MM, Payne DC, Lopman B, Yen C, Tate JE. Value of post-licensure data on benefits and risks of vaccination to inform vaccine policy: the example of rotavirus vaccines. *Vaccine* 2015;33(Suppl 4):D55-9.
2. Dennehy PH. Rotavirus vaccines--an update. *Vaccine* 2007; 25:3137-41.
3. Rha B, Tate JE, Weintraub E, Haber P, Yen C, Patel M, et al. Intussusception following rotavirus vaccination: an updated review of the available evidence. *Expert Rev Vaccines* 2014; 13:1339-48.
4. Kim CH. Up-to-date knowledge of rotavirus vaccine. *J Soonchunhyang Med Sci*;14:143-52. Korean.
5. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D, McMahon-Walraven CN, Platt R, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med* 2014;370:503-12.
6. Escolano S, Farrington CP, Hill C, Tubert-Bitter P. Intussusception after rotavirus vaccination--spontaneous reports. *N Engl J Med* 2011;365:2139.
7. Escolano S, Hill C, Tubert-Bitter P. Intussusception risk after RotaTeq vaccination: evaluation from worldwide spontaneous reporting data using a self-controlled case series approach. *Vaccine* 2015;33:1017-20.
8. Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, Vellozzi C, Belongia EA, Irving S, et al. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med* 2014;370:513-9.
9. Velázquez FR, Colindres RE, Grajales C, Hernández MT, Mercadillo MG, Torres FJ, et al. Postmarketing surveillance of intussusception following mass introduction of the attenuated human rotavirus vaccine in Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:736-44.
10. Yung CF, Chan SP, Soh S, Tan A, Thoon KC. Intussusception and monovalent rotavirus vaccination in Singapore: self-controlled case series and risk-benefit study. *J Pediatr* 2015;167: 163-8.e1.
11. Clark A, Jit M, Andrews N, Atchison C, Edmunds WJ, Sanderson C. Evaluating the potential risks and benefits of infant rotavirus vaccination in England. *Vaccine* 2014;32: 3604-10.
12. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-72.
13. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
14. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370(9601):1757-63.
15. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
16. Rotavirus vaccines: an update. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84: 533-40.
17. Anderson EJ, Sederdahl BK. Intussusception risk increased after rotavirus vaccination but outweighed by benefits. *Evid Based Med* 2014;19:191-2.