

건강한 소아에서의 47계대 Oka주 수두약독화 생백신의 면역원성 및 안전성에 관한 연구

강진한 · 김종현 · 서병규

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

〈한글 요약〉

목 적 : 국내 건강한 소아에서의 47계대 배양된 Oka주 수두 약독화 생백신의 단기간내 체액성 면역원성과 안전성 평가를 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 1997년 4월부터 1997년 8월까지 5개월간 가톨릭대학부속 성모자애병원 육아상담실을 방문한 소아와, 서울, 인천, 수원 지역에 있는 4곳의 보육원에 수용되고 있는 원아들 중 과거력상 수두에 이환되지 않았고, 수두백신 접종력이 없으며 중한 기저질환이나 약제 및 백신에 알레르기가 없는 12개월에서 15세 사이 연령의 건강한 소아를 대상으로 하였다. 백신의 접종은 1,400 PFU 용량의 47계대 Oka주 수두백신을 상완 삼각근에 1회 피하 주사하였다. 단기간(접종후 6주)의 체액성 면역원성을 평가하기 위해 모든 피접종아에서 접종전, 접종 6주 후에 채혈하여 FAMA법과 효소 면역법으로 수두 대상포진 바이러스의 세포막 항체와 IgG를 측정 비교하였다. 그리고 안전성 평가를 위해 접종 30분내 즉각반응, 접종 3일내 국소 및 전신반응, 접종 6주후까지의 백신에 의한 전신성 부작용 발생을 관찰하였다.

결 과 :

1) 총 99명의 소아에서 접종과 검사가 완료되었다(육아상담실; 33명, 보육원; 66명). 이들 중 49명은 접종전 대상포진 바이러스 항체 검사상 음성이었고 50명은 양성으로 판명되었다. 이 두군의 연령 및 성별분포는 유사하였다.

2) FAMA법으로 시행한 검사상 접종전 음성군에서 97.9%의 양전율을 보였고, 음성군 및 양성군 모두에서 유의있는 GMT 상승을 보였다.

3) 효소 면역법으로 시행한 결과에서는 접종전 음성군에서는 100%의 항체 양전율을 보였고, 그리고 양성군에서도 항체가는 접종후 유의하게 상승하였다.

4) 경한 주사부위의 발적, 동통, 부종, 경결 등의 국소반응과 보챔, 식욕부진 등의 전신반응이 있었으나 3일내에 소실되었고, 이후 6주간 백신에 의한 부작용은 전례에서 관찰되지 않았다.

결 론 : 이상의 결과로 볼 때에 47계대 배양된 Oka주 수두백신은 단기간내에 높은 체액성 면역원성이 유발되고 안전성이 있음을 알 수 있었다. 그러나 이 백신의 광범위한 사용을 위해서는 지속적으로 장기간의 체액성 및 세포 매개성 면역원성 검증과 야외임상 대조실험 등이 요구되어 진다.

서 론

1974년 Takahashi 등¹⁾이 개발한 Oka주 수두 약

독화 생백신은 장기간의 연구결과 정상 소아, 성인, 장기 이식자 및 혈액 종양 환자들에게 효율적 방어 면역력과 안전성이 인정되어^{2, 3)} 여러지역에서 1980년대 말경부터 사용되고 있다. 국내에서도 1988년

부터 이 백신이 도입되어 선별 접종으로 사용되고 있고, 그외에도 국내에서 개발된 MAV/06주 약독화 생백신도⁴⁾ 1994년 이후부터 사용되고 있으며 최근에 들어 다수의 유사 수두백신이 도입되어 사용되고 있다. 그러나 이와같이 장기간에 걸쳐 수두백신이 사용됨에도 불구하고 국내에서 수두 약독화 생백신에 관한 연구는 매우 부진한 실정이다.

저자들은 기존의 Oka주 수두 약독화 생백신이 국내에서 장기간 사용되어 왔으나 이 백신에 대한 연구가 미약한 점과, 기존의 32계대 배양에서 35계대 배양된 Oka주 백신과 달리 인 2배체 세포에서 최종적으로 47계대 배양된 Oka주 백신이 국내에서 생산되므로서 국내 정상 소아에서의 1,400 PFU 용량의 47계대 배양된 Oka주 수두 약독화 생백신의 단기간의 체액성 면역원성과 안전성에 관한 연구를 시행하게 되었다.

대상 및 방법

1. 47계대 Oka주 수두 약독화 생백신

본 연구에서 사용한 47계대 Oka주 수두 약독화 생백신은 Takahashi가 1970년에 3세된 수두 환자의 수포에서 분리하여 인태아 폐세포(11계대), 기니아 피그 태아세포(12계대), 인 2배체 세포(WI-38 cell; 8계대) 및 인 2배체 세포(MRC-5; 6계대)에서 계대배양하여 약독화 된 37계대 Oka주를 MRC-5 인 2배체 세포에서 3계대하여 40계대 배양한 Oka주를 미국 A.T.C.C(American Type Culture Collection)으로부터 분주받아 백신주로 확보한 후 영국의 E.C.A.C.C(European Collection of Cell Culture)로부터 마이코플라즈마 부정 시험이 완료된 MRC-5-11계대 세포를 분주받아 이 세포에서 3계대 배양하여 시드 롯트(seed lot) 바이러스로 하여 이후 연속 4계대 배양하여 최종적으로 백신화하였다. 이러한 47 계대 Oka주 수두 약독화 생백신(제일 수두백신; 제일제당 제조)은 2.5W/V% 젤라틴 가수분해물, 5W/V% 정제백당, 0.2W/V% 젤라틴, 0.1W/V% L-글루타민산 나트륨과 50 µg 이상 역가의 황산 카나마이신과 15 µg 이상 역가의 락토비온 에리스로마이신의 안정제에 1/75M 돌베코 인산 완

충액을 희석하여 최종 원액화한 다음 한 바이알에 47 계대 Oka주 수두 약독화 생바이러스가 1,400 PFU(plaque forming unit)되도록 0.5ml 용량으로 분병하여 동결건조하고 질소가스로 충전 밀봉된 것이다. 본 연구에 사용된 백신은 Lot.7001으로 생산 세포주의 계대별 증식시험, 무균시험, 마이코플라즈마 부정시험, 외래성 바이러스 시험, 종양발생 부정시험, 염색체시험등과 DNA 열기서열 비교 확인시험 그리고 신경독력시험을 시행하여 최종 검인된 것이다.

2. 접종 대상 및 백신 접종

본 연구는 1997년 4월부터 1997년 8월까지 가톨릭대학부속 성모자애병원 육아상담실에 방문한 12개월에서 15세 이하의 기저질환이 없으며 과거력상 수두백신 접종력이나 수두 및 대상포진의 기왕력이 없는 건강한 소아와, 서울(한 곳), 인천(한 곳), 수원(두 곳)의 4개 보육원에 수용된 원아 중 부모나 보호자로부터 예방 접종력과 질병의 과거력이 명확히 파악된 건강한 소아에서 사전의 진찰소견을 통하여 피접종자로 적합하다고 판단된 경우를 대상으로 하였다. 단 본 연구에 참여하기 전에 연구의 목적, 접종 백신의 성상 등에 대하여 충분한 설명후 부모나 보호자의 서면 동의서에 자필 서명한 경우의 소아만 참여하였다. 그리고 진찰 당시 고열이 있거나 영양장애가 있는 경우, 급성 질환에 이환된 것으로 추정되는 경우, 최근 수두에 접촉력이 있는 경우, 수두백신의 접종력이 불확실한 경우, 사백신 접종이 14일 이내이거나 생백신 접종이 1개월 이내에 있었던 경우, 1개월내에 수혈이나 면역글로블린제 주사를 맞은 경우, 1년내에 경련이 있었던 경우와 가나마이신, 에리스로마이신 및 젤라틴에 과민반응이 있는 경우 그리고 어떤 약제나 백신에 알레르기 기왕력이 있는 경우를 제외기준으로 정하였다.

본 연구에 사용된 백신은 사용전에 2~8℃에서 보관하였다. 백신 접종 직전에 0.7ml의 주사용체에 백신이 기포가 생기지 않도록 잘 용해하고, 주사부위를 알코올로 소독 후에 주사침 선단이 혈관에 들어가지 않았음을 확인하여 상완 삼각근에 1회 피하

주사하였다. 그리고 부모나 보호자에게 접종 당일 및 그 다음날까지 안정을 취할 것과 접종부위의 청결을 당부하였다.

3. 면역원성 측정

접종 대상자로 선정된 소아에서 수두백신 접종 전과 접종 4~6주 후에 혈액을 5ml를 채취하여 혈청분리후 -20℃ 냉동고에 검사전까지 보관하였다. 이들 접종전 혈청과 접종후 혈청에서 수두 대상포진 바이러스의 세포막 항원에 대한 항체는 FAMA(fluorescent antibody to membrane antigen) 법으로, 그리고 수두 대상포진 바이러스 IgG 항체는 효소 면역법(EIA; enzyme immunoassay)으로 측정 비교하여 면역원성을 평가하였다.

1) FAMA법

수두 바이러스의 항체 검출법 중 가장 민감도가 높은 검사법인 William 등⁵⁾이 기술한 FAMA법을 응용하였다. Oka주 바이러스를 MRC-5 세포에서 2일간 배양하여 80% 이상의 cytopathic effect를 확인한 후 박리하여 pH 7.2의 황인산 완충액(phosphate buffered solution)으로 1회 세척한 다음 감염 세포 20 μ l를 5mm 직경을 지닌 12-well 슬라이드의 각 well에 점적하여 습기있는 챔버에서 하룻밤 동안 방치한 후 무균상태에서 건조한 다음 냉아세트론으로 고정하고 세척과 건조하여 검사 항원 슬라이드를 만든후 -70℃에서 검사전까지 보관하였다. 실제 세포막 항체 측정은 검체 혈청을 56℃에서 30분간 방치하여 비등화 시킨다음 이 혈청 200 μ l를 황인산 완충액으로 4배에서 1024배까지 2배수로 희석하여 앞서 준비된 항원 슬라이드의 각 well에 한 방울씩 점적하여 37℃에서 30분간 반응시켜 시행하였다. 이때 동일 슬라이드에 음성 대조군 혈청과 양성 대조군 혈청을 동시에 반응시켰었다. 항원 항체반응이 완료된 후 pH 7.2 황인산 완충액으로 10분간 세척한 다음 증류수로 1:50배 희석한 anti-human IgG conjugated FITC(fluorescein isothiocyanate; KPL, U.S.A.)을 한 방울씩 점적하여 37℃에서 30분간 방치하고 이후 황인산 완충액으로 10분간 3회 세척한 다음 건조시킨 후 20% glycerol을 각 well위에 도포하고 cover glass로 덮어 현광

현미경하에서 관찰하였다. 황록색 막성 형광이 관찰된 경우를 양성반응으로 판정하였고 이와 같은 검사방법을 2회 이상 반복 시행하여 동일 희석배수의 혈청에서 양성반응이 관찰될 때에 그 희석배수를 최종 결과로 인정하였다. 단 희석배수가 1:4이하인 경우는 음성으로 판정하였다.

2) 효소 면역법(EIA; enzyme immunoassay)

수두 대상포진 바이러스 IgG 항체를 Denka Seiken varicella-zoster IgG(II) EIA Kit(Lot No. 32155)를 사용하여 측정하였다. 검사 혈청과 표준항체(I~IV)를 상온에서 plate well내의 항원과 1시간 동안 반응시킨 후 spectrophotometer에서 OD(optical density)가를 측정하여 각 표준항체 OD가로 참조곡선(reference graph line)을 설정한 후 각 검체의 OD가를 이에 대입하여 항체가를 측정하였다. 측정 결과 200 EIA 이하의 농도는 음성으로 판정하였다.

4. 안전성

백신 접종 30분내의 즉각적 반응을 연구자가 일차적으로 관찰하고, 이후 접종 3일내에 별지에 수록된 주사부위의 발적, 부종, 경결, 동통, 소양감 등의 국소반응과 발열, 발진, 수포, 구토, 식욕부진, 보챔, 무력감, 경련 등의 전신반응을 부모나 보호자가 관찰하게 하였다. 그리고 접종 10일후부터 6주 사이에는 연구자가 5일 간격으로 전화 연락 또는 직접 방문하여 부작용 발생여부나 전신 상태를 파악하고 이 기간 동안 발열이 3일 이상 지속되거나 발진 또는 수포가 발현될 경우에는 직접 방문토록 하였다. 그리고 이 때에는 증상 및 발현시기, 지속시간, 백신과의 연관성 등을 별도의 임상 기록지(CRF)에 기록하고 이에 대한 처치를 시행토록 하였다.

결 과

1997년 4월부터 1997년 8월까지 가톨릭대학부속 성모자애병원 육아상담실을 방문한 56명의 소아와, 보육원(성모자애 보육원외 3곳)에 수용된 79명의 소아들이 본 연구에 참여하였다. 육아상담실 방

문 소아 56명중 33명, 그리고 보육원 원아 79명중 66명의 총 99명이 최종적으로 예방 접종후 까지 모든 면역원성 측정과 접종후 임상경과 관찰이 완료된 경우로서, 이들중 49명(육아상담실 방문아; 31명, 보육원아; 18명)은 접종전 FAMA법과 효소 면역법 검사상 수두 대상포진 바이러스에 대한 면역상태가 두 검사에서 동일하게 음성으로 판정되었고 50명(육아상담실 방문아; 2명, 보육원아; 32명)은 접종전 두 검사상 양성으로 판정되었다. 혈청학적으로 음성인 소아들의 평균 연령은 4.1세(12개월~14세)이었고 남아가 24명, 여아가 25명이었으며 양성인 소아들의 평균 연령은 4.5세(13개월~13세), 남아가 29명, 여아가 21명이었다(Table 1).

1) 면역원성

FAMA법으로 시행한 항체검사 결과상 접종전 음성군에서 접종후 FAMA 항체 GMT가 64.0으로,

접종전 양성군에서는 접종전 FAMA 항체 GMT 9.2가 접종후 242.2로 두군에서 모두 높게 상승하였다. 그리고 이 검사상 접종전 음성군의 항체 양전율은 97.9%이었다(Table 2). 효소 면역법 검사에 의한 면역원성 결과에서는 접종전 음성군에서 접종전 EIA 항체 GMT 78.7이 접종후 EIA 항체 GMT 435.2로 상승하였고, 접종전 양성군에서 접종전 EIA 항체 GMT 419.7이 접종후 EIA 항체 GMT 769.9로 상승하였다. 또한 이 검사상 접종전 음성군에서는 100%의 항체 양전율을 보였다(Table 3).

2) 안전성

모든 연구가 완료된 99명의 피접종자에서 백신 접종 30분내의 즉각적 반응과 심각한 부작용은 관찰되지 않았고, 접종 6주 후까지 관찰된 백신에 의한 수두 발현도 전례에서 발생되지 않았다. 그러나 백신 접종 3일내에 주사 부위의 발적(15명), 부종(6

Table 1. Age and Sex Distribution of Study Vaccinees

	Number of vaccinees	Age		Sex	
		mean(yr)	range	male	female
seronegative group	49	4.1	12 mo. to 14 yr.	24	25
seropositive group	50	4.5	13 mo. to 13 yr.	29	21

Table 2. Serologic Responses after Vaccination Measured by The FAMA

	No. of vaccinees	GMT ± SD		seroconversion rate
		pre.	post.	
In seronegative group	49	pre. N	post. 64.0 ± 26.2	97.9%
In seropositive group	50	pre. 9.2 ± 9.4	post. 242.2 ± 43.4	
Total	99			97.9%

N : Negative

Table 3. Serologic Responses after Vaccination Measured by The EIA

	No. of vaccinees	GMT ± SD		seroconversion rate
		pre.	post.	
In seronegative group	49	pre. 78.7 ± 40.0	post. 435.2 ± 28.3	100%
In seropositive group	50	pre. 419.7 ± 167.2	post. 769.9 ± 130.1	
Total	99			100%

Table 4. Local and Systemic Complaints after Vaccination(Based on Parents and Guardian Reporting)

	complaints	No. of subjects(%)
Injection sites(0~3 days after vaccination)	redness	15(15.2)
	hardness	7(7.1)
	swelling	6(6.1)
	tenderness	6(6.1)
	itching	2(2.0)
Systemic reactions(0~3 days after vaccination)	irritability	11(11.1)
	lethargy	6(6.1)
	poor appetites	4(4.0)
	rash	2(2.0)

명), 경결(7명), 동통(6명), 소양감(2명)과 같은 국소 반응과 발진(2명), 식욕부진(4명), 보챔(11명), 무력감(6명)의 전신반응이 부모나 보육원 보호자에 의해 관찰되었다. 이러한 부작용들은 경미하여 이로 인해 진료를 요한 경우는 없었고 이들 소견은 모두 3일내에 소실되었다(Table 4). 이들 피접종자 중 3명에서 발열이 접종 10일에서 6주사이에 관찰되어 직접 방문하여 진찰한 결과 모두 급성 상기도염에 의한 것으로 판명되었고 백신과의 연관성은 없었다.

고 찰

정상아가 수두에 이환될 경우 일반적으로 피부에 세균성 이차감염과 같은 경한 합병증외에 별다른 심각한 합병증없이 경한 경과를 보인다. 그러나 정상아에서도 드물게 중증의 전신성 피부감염, 뇌염과 같은 치명적 합병증을 보이는 경우도 있고, 백혈병과 같은 혈액 종양 환이나 장기이식을 받은 경우 그리고 인 면역결핍 바이러스에 감염된 경우에서는 수두에 의한 만성적 감염이나 전격성 감염에 의한 문제가 심각하고 성인 특히 임신부에서의 수두감염은 소아에 비해 중한 경과를 밟는 문제점이 있어 예방 접종에 의한 근본적인 병발생 차단이 중요하다⁹⁾. 1974년에 일본의 Takahashi가 Oka주 수두 약독화 생백신을 개발하여 수두 예방 접종의 활용은 시작되었으나 수두백신의 방어면역의 지속성 문제, 수두백신 바이러스에 의한 이차적 대상포

진 발생의 문제 및 경제성 문제 등의 이유로 수두백신의 적극적 사용은 이루어지지 않았다⁶⁾. 그러나 이후 장기간의 연구결과 수두백신의 방어 면역력은 10년 이상 장기간 지속될 수 있고⁷⁾ 이러한 방어면역은 정상아에서는 물론 성인과 앞서 설명한 고위험군에서도 의의있는 방어능이 확인되고^{8, 9)}, 수두백신 바이러스에 의해 이차적인 대상포진 발생이 정상인에서는 문제되지 않고 혈액 종양환아에서도 수두백신 접종한 경우가 접종하지 않은 경우보다 현저히 대상포진 발생이 적다는 보고가 있으며⁶⁾, 성인에서도 수두백신의 효율성이⁹⁾ 인정되어 1980년대 말에서부터 일본, 한국, 유럽지역, 미국 등의 여러국가에서 수두백신의 사용이 활발해지기 시작하였다.

현재 세계 여러지역에서 사용되고 있는 수두백신은 Oka주를 인태아 폐세포(human embryonic lung cell)에서 11계대 배양하고 기니아 피그 태아 세포(Guineapig embryonic cell)에서 12계대 배양 후 WI-38, MRC-5의 두 종류의 인 2배체 세포(human diploid cell)에서 9~12배 더 계대 배양하여 약독화한 생바이러스가 한 바이알에 1,400 PFU 이상 유지되도록 동결 건조한 것이 대부분이다. 그러나 국내에서는 독자적으로 MAV/06주를 약독화한 수두 생백신도 개발되어 사용되고 있다⁴⁾. 본 연구에 사용된 수두백신은 Oka주 바이러스를 인태아 폐세포와 기니아 피그 태아세포에서 23계대 배양 후 WI-38, MRC-5의 인 2배체세포에서 연속적으로 24계대 배양하여 총 47계대 배양된 약독화 수두 생백

신이다.

수두백신의 면역원성 측정은 FAMA법, 효소 면역법(EIA), 중화항체 측정법, latex agglutination법, immune adherence hemagglutination법 등과 같은 면역법을 활용한 체액성 면역원성 평가와¹⁰⁾ 약독화 수두 생바이러스의 배양액에서 부터 분리한 용해성 항원을 피하주사하여 피부반응을 통한 세포 매개 면역원성 평가가 있다⁷⁾. 체액성 면역원성 평가의 광범위 연구에서는 주로 효소 면역법이 활용되어지고 있으나 다소 민감도가 떨어지는 문제점이 있고¹⁰⁾, 소수의 연구에서는 FAMA법 같이 민감도가 높은 방법이 많이 사용되고 있다. 본 연구에서는 FAMA법과 효소 면역법을 이용하여 단기간(4~6주)의 47계대 Oka주 수두백신의 체액성 면역원성을 평가하였다.

Oka주 수두 약독화 생백신은 여러 연구 결과 백신 접종후 95~100%의 항체 양전율의 높은 면역원성이 알려져 있다⁶⁾. 즉 연구백신의 바이러스 용량과 면역원성 검사법에 따른 차이는 있으나 건강한 소아에서는 90~100%의 항체 양전율과 95% 이상의 실제 방어력 결과가 알려져 있고¹¹⁾, 백혈병 같은 혈액 중앙 환아와 건강한 성인에서도 80~90%의 항체 양전율과 50~75%의 실제 방어력이 보고되고 있다^{6, 8, 9)}. 본 연구에서는 백신 접종후 항체 양전율이 FAMA법 검사상 97.9%, 효소 면역법상 100%의 결과를 보였는데 이 결과는 White 등¹²⁾이 Oka주를 35계대 배양한 1,000 PFU, 1,140 PFU, 1,145 PFU, 1,460 PFU, 1,625 PFU용량 백신으로 연구한 결과 93~98%의 항체 양전율을 보고한 경우, 그리고 Takao Ozaki 등¹³⁾이 Oka주를 33계대 배양한 250 PFU, 500 PFU 용량 백신으로 시행하여 얻은 97~100%의 항체 양전율과 유사하였다. 반면 안 등¹⁴⁾이 Oka주를 32계대 배양한 1,000 PFU 백신 연구에서 90%의 항체 양전율을 보인 경우와 Allan 등¹⁵⁾이 33계대 배양 Oka주 1,700 PFU 용량 백신 연구 결과 얻은 93%의 항체 양전율보다는 다소 높은 결과이었다. 그러나 이들 결과는 항체 측정법의 차이와 연구 대상의 접종전 수두 바이러스에 대한 면역상태, 그리고 피접종자의 연령의 차이에 따라 다소 차이가 있을 수 있

므로 이에 대한 절대 평가는 불가하고 단지 32계대에서 35계대 배양한 기존의 Oka주의 단기간내(4~6주) 면역원성 결과가 본 연구에서 사용한 47계대 배양 Oka주의 단기간내(4~6주) 면역원성 결과가 유사하였다는 사실에 의의가 있다고 할 수 있다. 실제 이들 연구에서 피접종자의 접종전 수두 대상포진 바이러스의 항체가 양성으로 확인된 경우가 10~45%정도이었고^{12, 14, 15)} 본 연구에서는 연구 대상의 58%에서 접종전 수두 대상포진 바이러스 항체가 양성이었다. 이러한 경우는 어린 연령의 경우 모체로부터 전달된 항체의 잔류에 의하거나 수두 대상포진 바이러스에 자연 노출되었으나 그 정도가 미약하여 임상발현이 안된 경우로 추정되어지고 이들은 수두백신 접종후 접종전 대상포진 바이러스 항체 음성인 경우보다 높은 항체획득이 된다한다¹²⁾. 본 연구에서 대상아의 60%정도가 보육원 원아인 사실이 접종전 항체가 양성인 많은 원인으로 사료되고, 실제 이들에게서 항체 양전율과 접종후 항체가는 높았으나 통계적으로 음성인 경우와 유의하지는 않았다($r^2=0.31$, $p<0.17$). 또한 어린 12~18개월의 연령에서는 접종후 항체생성이 높은 반면 13~17세연령에서는 항체 양전율이 낮다는 보고를¹²⁾ 미루어 보아 연령에 따른 면역원성에 차이가 있으나 본 연구에서는 연구 대상자수가 적어 연령에 따른 면역원성 비교는 불가하였다.

수두백신 접종후 3일 이내에 관찰되는 주된 부작용은 여러 연구결과 주사부위의 동통이고, 그외에 접종부위의 부종, 경결, 주사부위의 발진 등이 보일 수 있으며 1%내에서 발열이 발현될 수 있으나 이들 부작용은 경미하여 수일내에 소실되고 별다른 처치가 필요없다. 본 연구에서도 이와 유사한 국소부작용이 관찰되었다. 그리고 접종후 2~4주사이에 정상아 및 고위험군에서는 주사부위와 관계없이 전신성 또는 국소적으로 대상포진양 수포성 발진이 발현될 수 있다고 한다^{6, 12)}. 그러나 본 연구 대상아에서는 전례에서 수포성 발진이 발현된 경우는 관찰되지 않았다.

본 연구결과를 종합하여 볼 때에 47계대 배양된 Oka주 수두 약독화 생백신은 국내 정상아의 건강한 소아에서 기존의 32~35계대 배양 Oka주 수두백신

과 유사한 단기간내 체액성 면역원성과 안전성이 있음을 알 수 있었다. 그러나 이 수두백신의 광범위한 사용을 위해서는 적합한 백신용량에 관한 연구가 보강되어야 하겠고 세포 매개성 면역원성을 포함한 장기간의 면역원성 연구와 야외임상 대조실험 등이 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Takahashi M, Okuno Y, Otsuka T et al.: *Development of live attenuated varicella vaccine. Biken J* 18:25, 1975
- 2) Asano Y, Suga S, Yoshikawa T et al.: *Experience and reason: Twenty-year follow-up of protective immunity of Oka strain live varicella vaccine. Pediatrics* 94:524-526, 1994
- 3) Gershon AA, LaRussa P, Hardy I, Steinberg S, Silverstein S: *Varicella vaccine: The American experience. J Infect Dis* 166:S63-S68, 1992
- 4) 손영모, 박종영, 황규제, 우규진, 박송영: 수두약독화 생백신(MAV/06)의 면역원성 및 안정성에 대한 연구. *소아과* 37:1405-1413, 1994
- 5) William V, Gershon A, Bruncli P: *Serologic response to varicella-zoster membrane antigens measured by indirect immunofluorescence. J Infect Dis* 130:669-672, 1974
- 6) Gershon AA: *Varicella vaccine: Still at the crossroads. Pediatrics* 90:144-147, 1992
- 7) Yoshizo A, Takao N, Takao M et al: *Longterm protective immunity of recipients of the Oka strain of live varicella vaccine. Pediatrics* 75:667-671, 1985
- 8) Gershon AA, Steinberg S: *Persistency of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. N Engl J Med* 320:892-897, 1989
- 9) Gershon AA, Steinberg S: *Live attenuated varicella vaccine in healthy adults in comparison to leukemic children. J Infect Dis* 161:661-666, 1990
- 10) Sharon P, Steinberg S, Gershon AA: *Measurement of antibodies to varicella zoster virus by using a latex agglutination test. J Clin Micro* 29:1527-1529, 1991
- 11) Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA: *Varicella vaccine studies in healthy children and adults. Pediatrics* 78(suppl):S748-S756, 1986
- 12) White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS et al: *Varicella vaccine in healthy children and adolescents: Results from clinical trials, 1987 to 1989. Pediatrics* 87:604-610, 1991
- 13) Ozaki T, Matsui T, Asano et al: *Clinical trial of the Oka strain of live attenuated varicella vaccine on healthy children. Biken J* 27:39-42, 1984
- 14) 안효섭, 김중곤: 약독화된 생수두백신 접종에 따른 급성 림프구성 백혈병 환자에서의 면역학적 반응. *소아과* 34:1255-1258, 1991
- 15) Arbeter AM, Starr SE, Weibel RE and Plotkin SA: *Live attenuated varicella vaccine: Immunization of healthy children with Oka strain. J Pediatr* 100:886-893, 1982

= Abstract =

The Immunogenicity and Safety Study of 47 Passaged Oka Strain Live Attenuated Varicella Vaccine in Healthy Children

Jin Han Kang, M.D., Jong Hyun Kim, M.D. and Byung Kyu Suh, M.D.

Department of Pediatrics, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Purpose : We performed this study to find out short period humoral immunogenicity and safety of 47 passaged Oka strain live attenuated varicella vaccine(1,400PFU) in 12 months to 15 years aged healthy children.

Methods : Ninety nine healthy children, who have no histories of varicella vaccination, recent chicken pox illness and contact, allergy to other vaccines and underlying severe diseases, were involved in this study from April 1997 to August 1997. 5ml blood were collected before vaccination and after vaccination from all vaccinees to measure varicella membrane antibody by FAMA, and varicella IgG antibody by EIA. And immediate reactions within 30 minutes after vaccination, local and systemic reactions within 3 days after vaccination and vaccine induced systemic illness during 6 weeks postvaccination period were observed in all vaccinees to identify side effects of study vaccine.

Results :

1) 49 seronegative and 50 seropositive vaccinees were identified in both prevaccination serologic tests.

2) Serologic responses after vaccination measured by the FAMA in seronegative group showed that the mean GMT level revealed 64.0, and seroconversion rate was 97.9%. And serologic responses after vaccination measured by the FAMA in seropositive group showed that the mean GMT level(242.2) was markedly elevated comparing with the mean GMT level(9.2) of prevaccination.

3) The results of EIA in seronegative group revealed that postvaccination mean GMT was 435.2(prevaccination GMT; 78.7), and 100% seroconversion rate. Also, the results of EIA in seropositive group showed that the mean GMT level(769.9) of postvaccination was almostly two fold higher than the mean GMT level(419.7) of prevaccination.

4) Observed local reactions like injection sites redness, pain, hardness and itching sense were mild and disappeared within 3 days, also shorterm systemic reactions like irritability, lethargy, poor appetites and rash were not remarkable. And there were no remarkable side effects due to vaccine during study period in all vaccinees.

Conclusion : We confirmed that 47 passaged Oka strain live attenuated varicella vaccine has high shorterm humoral immunogenicity and safety. However, we need more detail and longterm humoral and cell mediated immunogenicity studies of this vaccine including clinical field trials.

Key Words : Live attenuated varicella vaccine, Immunogenicity, Safety, Oka strain