건강한 소아와 청소년에 대한 A형 간염(VAQTA™) 2회 접종시 면역원성 및 안전성에 대한 연구

이진수 ·박지호 ·손영모

연세대학교 의과대학 소아과학교실

= Abstract =

Immunogenicity and Safety of a Two Doses of Hepatitis A Vaccine(VAQTA™) in Healthy Children and Adolescents

Jin Soo Lee, M.D., Ji Ho Park, M.D. and Young Mo Sohn, M.D.

Department of Pediatrics, Yongdong Severance Hospital, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose : To assess the immunogenicity, safety, and tolerability of hepatitis A vaccine (VAQTA™) in healthy children and adolescents.

Methods : Eligible subjects aged 2 to 17 years received 25 U/0.5 mL of VAQTA™ intramuscularly at 0 and 24 week schedule. Bleeds were obtained prior to vaccination and 4 weeks after the second dose to ascertain serostatus. To detect antibody to HAV after vaccination with an inactivated HA vaccine, a modification of the Abbott® HAVAB kit was used. Sample with titers ≥10 mIU/mL were considered seroconverted. Adverse experiences were monitored.

Results : 102 subjects(54 male, 48 female) were enrolled. The mean age was 6.8±3.5 years. Two subjects were seropositive, two were lost of follow up. 88 subjects were available for a per protocol analysis and 90 for all subjects with serology after the second dose, and ten withdral. All subjects(95% CI, 94.8 100) seroconverted. Geometric mean titers was 7,991.1(95% CI, 6,481.1 9,852.7) with very little difference in per protocol analysis and all subjects analysis. Adverse experiences to VAQTA™ were generally mild and transient.

Conclusion : The pediatric two-dose regimen of VAQTA™ was found to be highly immunogenic, generally well tolerated and resulted in 100% seroconversion. Regarding Korea is in transition from a high to low risk region resulting in a paradox increase of clinical disease and disease burden, routine vaccination should be considered in order to control hepatitis A effectively.

Key Words : Hepatitis A, Epidemiology, Hepatitis A vaccine, Immunogenicity, Safety

* 본 연구 논문은 MSD Korea의 임상연구비로 이루어졌으며 제 23차 국제소아과학회 학술대회 및 제 51차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

책임저자 : 손영모, 연세의대 영동세브란스병원 소아과
Tel : 02)3497-3354 Fax : 02)3641-9473

서 론

A형 간염은 신고를 요하는 법정질환이 아니므로

과거 유행 양상을 정확히 알 수는 없지만 1980년대 이전에는 소아에서의 산발적인 유행이 있었을 뿐 성인에서의 유행은 없었다. A형 간염 바이러스에 감염된 소아의 대부분은 무증상 또는 경증의 증상이 나타난 후 자연면역을 획득하지만 성인의 감염에서는 심한 증상과 함께 급성 전격성 간염으로 이행되어 사망할 수 있으며 그 위험도는 급격히 증가한다. 그러므로 감수성 있는 성인 인구 집단이 늘어나는 상황이 되면 A형 간염의 이환률이나 이로 인한 사망률이 증가하게 되고 이에 대한 특별한 통제 대책이 마련되지 않는다면 대규모 유행으로 인한 사회, 경제적 손실이 많아질 가능성이 있다[1]. 우리나라에서 지난 20여년간 조사된 혈청역학 조사를 보면 A형 간염의 국내 역학이 개발도상국가형에서 선진국형으로 변하였음을 보여주고 있다. 1982년에 대규모로 시행한 연령별 A형 간염 특이 항체 혈청역학 조사에 의하면 4 6세 연령군이 3%, 7 9세 연령군이 51.1%, 13 15세 연령군이 83.0%, 16 19세 연령군이 93.1%였다[2]. 1989년의 조사 결과는 5 10세 연령군이 30.2%, 10 15세 연령군이 64.7%, 15 20세 연령군이 29.3%로 항체 보유율이 감소하였다[3]. 1996년 조사에서는 1 5세 연령군이 8.7%, 11 15세 연령군이 1.8%, 16 20세 연령군이 29.3%로 급격한 감소를 보였으며[4], 1997년 비슷한 보고가 있었는데, 5 9세 연령군에서의 A형 간염 특이 항체 보유율이 0%였고 10 14세 연령군에서는 2.9%였으며 15 19세 연령군에서는 15.0%였다[5]. 이와 같은 혈청 역학 조사 결과는 국내 A형 간염 감수성 집단의 분포가 선진국 양상과 유사함을 보여주고 있다. 특히, 24개월 미만 영·유아 집단에서는 1996년 조사에 의하면 1 2개월에서 81.3%, 5 6개월에서 80.0%, 9 10개월에서 23.1%, 13 14개월에서 8.3%였고 15 16개월에서는 0%로 모체로부터 받은 수동 항체가 없어지는 15개월 이후에는 A형 간염의 감수성이 100%로 특별한 예방 대책이 없는 한 현재의 사회 경제적 여건이나 공중위생 상황으로 볼 때 청장년이 될 때까지 자연 감염의 기회는 극히 낮을 것으로 사료된다[4].

1995년 이후 국내에서 청장년에서 A형 간염 환자가 증가하고 있다. 젊은 성인층에서 감수성이 있는 집단의 증가는 공중 보건학적 측면에서 중요한 보건 문제로 대두되고 있다. 어린 소아기의 A형 간염 바이러스의 자연 감염 기회가 줄어든 선진국에서는 성인층에서 감수성 집단이 증가하는 상황이며 이러한 경우 이에 대한 특별한 면역 대책이 도입되지 않는다면, 만약 어떤 이유로 해서 A형 간염이 유행할 경우 많은 성인들이 A형 간염에 이환될 것이다. 이러한 이유에서 2000년 미국 일부 지역에서는 A형 간염을 소아 기본 접종으로 도입하였다[6, 7]. 1997년 이후 국내에 A형 간염 백신이 도입된 이래 연간 150,000 도스가 접종되고 있지만, A형 간염 백신에 대한 면역원성이나 안전성 등에 대한 연구가 적으며 외국의 자료에 의존하고 있다. 본 저자들은 건강한 한국인 소아와 청소년을 대상으로 미국 MSD사에서 개발한 불활화 A형 간염 백신(VAQTA™)에 대한 면역원성과 안전성에 대한 제한적 연구를 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

임상시험 계획서는 연세대학교 영동세브란스병원 임상시험 심사위원회(Institutional Review Boards, IRB)와 보건복지부 중앙약사심의위원회의 검토를 거친 후 임상시험 지침서의 규정을 준수하였다. 1999년 8월부터 2000년 4월까지 공개, 단일 기관 임상 시험으로 시행하였다. 임상 시험 참가자를 모집하였으며 접종 전 대상아의 부모 및 법적 대리인으로부터 문서 동의를 받았다. 대상자 중 예방접종 전 A형 간염 특이 항체가 양성인 경우는 제외하였다. 그밖에 면역 저하자, 면역 억제 치료 중인 소아, 간질환이나 빈혈 등의 과거력 혹은 현 병력이 있는 소아, 만성 기저 질환자나 네오마이신과 티로메살 혹은 알루미늄 성분에 과민한 소아는 대상에서 제외하였다. 또한 최근 6개월 이내에 면역글로불린이나 어떠한 종류의 성분이라도 수혈을 받은 경우, 14일 이내에 타 백신이나 여하의 임상시험 중인 백신을 접종 받은 경우와 급성 감염증의 증상이 있는 경우도 제외하였다.

2. 백 신

A형 간염 백신은 한국엠에스디(주)에서 이미 시판 중인 VAQTA™로서, CR326F주이다. 단일 용량으로 각 병마다 0.6 mL에 25 U의 A형 간염 바이러스(HAV) 항원을 함유하고 있으며 바이러스 항원으로 400 ng을 함유한다. 문진과 이학적 검진을 마친 후 HAV 특이 항체가 음성인 대상에게 1차 접종을 시행하였다. 접종 방법은 0.5 mL를 삼각근에 근육 주사하였으며 1차 접종 후 24주 후에 2차 접종을 시행하였다.

3. 접종 전 선별 검사와 항체 검사

1차 접종 1주 전, 2차 접종 4주 후에 정맥혈을 8 10 mL 채취하였다. 처음 방문에서는 HAV 특이 항체 여부와 헤모글로빈, 혈소판, ALT/AST를 시행하여 대상으로서의 적합성 여부를 판단하였다. 접종 전 HAV 특이 항체 검사는 영동세브란스병원에서 시행하는 HAV 특이 IgG(HAVAB EIA, Abbott Laboratories, IL, USA)로 선별 검사하였으며, 또 다른 시험관에 혈청 1 mL를 -70℃에서 보관하여 modified HAVAB IgG 검사를 위하여 Merck Research Laboratory(NJ, USA)로 수송하였다. 항체 양성 역가는 세계보건기구(WHO)의 표준 단위를 참고로 하여 10 mIU/mL 이상을 양성으로 판정하였다. 면역원성은 접종자의 항체 양전율 백분율로 나타내었으며, 기하평균(geometric mean titer, GMT)을 계산하였다. 항체 양전은 최초에 항체 음성이 백신 접종 후 양성 역가 범위 이상에 포함되는 경우로 정의하였다.

4. 이상반응

접종자들은 매 접종 후 30분간 즉각적인 알레르기 반응 유무를 관찰하였다. 접종 후 4시간, 이후 4일간 매일 구강 체온을 측정하였고, 접종 후 14일간 접종 부위의 국소 반응 및 전신 반응을 기록하도록 접종 보고표(case report form)를 주어 기록하도록 하였다. 접종 보고표가 회수되지 않은 경우에는 직접 전화로 추적 관찰하였다.

5. 자료 분석

모든 자료는 MS Window용 PC SAS version 6.12와 PROC STATXACT 3.11로 분석하였다. 면역원성 분석은 per-protocol analysis와 all subjects with serology analysis(혈청 검사 결과가 있는 모든 접종자의 분석)를 기준으로 평가하였다. 이상반응 평가는 1회만 접종한 경우라도 이상반응에 대한 보고를 한 경우에는 포함하여 분석하였다. 항체양전율은 95% 신뢰 구간에서 계산하였다. 통계 처리는 95% 신뢰 구간에서 이항확률분포에 의한 연산수행(iterative procedure)에 의하여 계산하였다[8]. 항체 역가는 기하 평균은 구하였다.

결 과

1. 대 상

9개월간 총 110명이 모집되었다. 초기 HAV IgG가 양성인 1명, AST/ALT 상승 3명, 채혈 거부 3명, 보호자 설명문을 들은 후 다시 방문하지 않은 1명 등 8명이 제외된 102명이 1차 접종을 시행하였고 추적이 되지 않은 2명을 제외한 100명이 2차 접종까지 완료하였다(Fig. 1). 2차 접종 후 항체 검사를 시행한 경우는 90명이었다(All subjects with serology analysis). 초기 선별 HAVAB 검사에서 항체 음성이었던 2명은 modified HAVAB 검사에서 양성으로 판정되어 Per-protocol analysis 대상은 88명이 되었다. 대상은 2 17세로 남자가 54명(52.9%), 여자가 48명(47.1%)이었고 평균 연령은 6.8세였다.

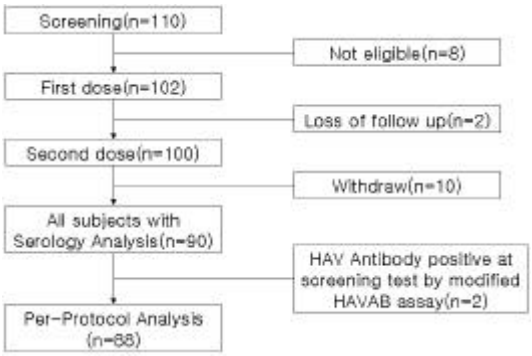

Fig. 1. Diagram for number of subjects.

Table 1. Seropositivity Rate and Geometric Mean Titers

Week 28	SPR	GMT(titer)
PP(n=88)	100%(94.8 100.0)	7,991.1(6,481.2 9,852.7) mIU/mL
AS(n=90)	100%(94.9 100.0)	7,906.4(6,437.2 9,710.8) mIU/mL

PP : Per-protocol analysis, AS : All subjects with serology analysis, SPR : Seropositivity rate, GMT : Geometric mean titer

Table 2. Summary of Adverse Experiences

	Number of subjects
Subjects Entered	102
Subjects follow-up	102(100.0%)
Subjects without adverse experience	0(0.0%)
Subjects with adverse experiences	14(13.7%)
Subjects with vaccine-related adverse experiences	8(7.8%)
Subjects with serious adverse experiences	0(0.0%)
Subjects discontinued due to adverse experiences	0(0.0%)
Subjects died	0(0.0%)

Table 3. Number(%) of Reported Vaccine-related Adverse Experiences(AE) by 14 Days after Injection

	Number of reported subjects(%)		
	First dose	Second dose	Total
Number of subjects	102	100	102
Local reactions	0(0.0%)	3(3.0%)	3(2.9%)
Pain	0(0.0%)	2(2.0%)	2(2.0%)
Pruritus	0(0.0%)	1(1.0%)	1(1.0%)
Systemic reactions	4(3.9%)	2(2.0%)	5(4.9%)
Tinnitus	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Diarrhea	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Nausea	1(0.9%)	1(1.0%)	2(2.0%)
Vomiting	1(0.9%)	0(0.0%)	1(1.0%)
Cough, Sore throat	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Fatigue	3(2.9%)	1(1.0%)	3(2.9%)
Asthenia	1(0.9%)	1(1.0%)	1(1.0%)
Headache	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

2. 면역원성

2차 접종 4주 후(1차 접종 28주 후)의 항체 양전율은 HAVAB 검사와 modified HAVAB 검사에서 모두, per-protocol analysis와 all subjects with serology analysis 모두에서 100%였다. GMT는 per-protocol analysis에서 7,991.1 mIU/mL(95% 신뢰 구간, 6,481.1 9,852.7)이었다(Table 1).

3. 이상반응

이상반응을 경험한 경우는 14례로서 13.7%였다. 이 중 백신과 연관되는 이상반응은 8례로서 7.8%였다(Table 2). 국소 이상반응은 3례(2.9%)에서 관찰되었다. 주사 부위의 통증이 2례(2.0%), 소양감이 1례(1.0%)였으며 모두 2차 접종 후에 발생하였고 접종 당일부터 2일간 지속되었으며 경미하였다. 두드러기나 아나필락시스는 없었다. 전신 이상반응은 5례(4.9%)에서 관찰되었는데, 피로감이 3례(2.9%)로서 빈도가 가장 많았고, 구역이 2례(2.0%)였으며 구토와 무력감이 각각 1례(1.0%)였다(Table 3). 1차 접종 후 중등도의 전신 이상반응을 보인 1명은 2차 접종을 시행하지 않았다. 이들은 모두 특별한 치료 없이 수일 만에 회복되었다. 그 밖의 심각한 이상반응은 없었다.

고 찰

국내 A형 간염의 혈청 역학적 자료에 의하면 80년대 이전에는 우리나라 성인층에서의 A형 간염 발병 위험성은 극히 낮았으며 이는 이미 유·소아기 시기에 자연 감염으로 인한 면역 획득 때문이었다. 그러므로 성인에서 A형 간염은 심각하지 않은 질병으로 인식되어 왔다. 연령에 따른 A형 간염 특

이 항체 보유율의 변화는, 한 도시의 예를 보면 진주에서 1997년에는 4세 미만에서 18%였으나 1988년의 조사에서는 7%, 5 9세에서는 20%에서 2%, 10 14세에서는 53%에서 4%, 15 19세에서는 77%에서 26%로 10년 사이에 많은 감소가 있었다[9]. 1993년부터 1996년까지 3년간에 걸쳐 경기도 교외지역 8개 초등학교 학생 584명을 대상으로 A형 간염 특이 항체를 추적 조사한 결과 항체 양성율은 0.5%(3/584)였다. 3명 중 1명은 이미 특이 항체가 있었으며, 2명은 3년 사이에 양전되었다. 이 결과로 보아 초등학교 학생들의 A형 간염에 대한 자연 감염 기회가 매우 낮을 것으로 추측되고 있다[5]. 이러한 결과들은 지난 20년간 국내 청장년층들이 소아기에 A형 간염 바이러스의 노출 기회가 감소됨에 따라 자연 면역의 획득을 기대하기 어렵게 되어 결국은 성인에서의 감수성 집단이 늘어남을 의미한다. 연령별 혈청 역학 조사 자료인 특이 항체 보유율로 볼 때 우리 나라는 저유행 지역으로 이행하는 국가에 속하게 되었다.

1994년 이후 최근 몇년간 젊은 성인층에서 수차례의 A형 간염 유행이 발생하였다. 아직 이 유행의 원인이 밝혀지지 않고 있지만 현재와 같이 동남아시아 등 A형 간염이 만연한 지역으로의 여행이 활발하고 음식이나 상품 등의 교류가 많으며, 인력의 출입이 잦은 상태에서는 자국민들이 A형 간염에 대한 노출 위험성의 기회가 증가할 것으로 사료되며 언제든지 유행이 발생할 가능성이 있음을 시사한다. 또한 IMF 이후의 지속되는 경기 침체로 인해 몇몇 집단에서의 위생 여건의 악화가 이러한 감염의 위험성을 좀 더 높일 수도 있을 것이다. 이러한 배경에서 A형 간염의 능동 면역에 대한 관심과 필요성이 검토되고 있다. A형 간염 사백신은 국내에서 1997년 접종을 시작한 이래 연간 150,000도스 이상이 매년 접종되고 있다. 미국에서는 1999년까지 고위험군에 속하는 몇몇 군에 한해서 접종을 권장하였으나 일부 지역에서 2000년부터 기본 접종을 시작하였다[6]. 국내에서도 다발생 지역 및 다발생 가능 지역의 소아, 혈우병 환자, 식품 취급자, 청소부, 의료인, 다발생 지역으로의 여행자, 군인을 대상으로 접종이 권장되고 있다.

1992년 유럽에서 A형 간염 백신 HAVRIX™의 상용이 허가되면서 미국에서는 1995년 인가되었다. 두번째 백신인 VAQTA™는 1996에 인가되었으며 VAQTA™에 대한 이전의 연구에 의하면 백신의 면역원성과 효과, 안전성 및 내약성이 모두 우수한 것으로 조사되었다[8, 10 14]. HAVRIX™와 VAQTA™는 모두 불활화 사백신으로 이들의 제조 방법은 유사하며, HAVRIX™는 보존제로 2-phenoxyethanol을 첨가하였으며 VAQTA™는 첨가하지 않았다. VAQTA™는 2가지 처방 포장으로 인가되어 2 17세 대상은 25 U 함량으로 2회 접종, 18세 이상은 50 U 함량으로 2회 접종을 권장하고 있다. A형 간염을 예방할 수 있는 최소의 항체가는 확인되지 않았으나 세포 배양 유래 바이러스를 이용한 생체 연구에서 20 mIU/mL 이하의 낮은 항체가로도 바이러스를 중화시킬 수 있었다[6]. 침팬지를 이용한 실험적 연구[15]와 임상 시험[8, 14]에서도 이미 A형 간염에 면역이 되어있는 개체로부터 수동적으로 다른 개체에 10 mIU/mL 이하의 소량의 항체가 전달되었을 때, 바이러스 감염 자체는 예방하지 못하였지만 간염의 증상과 바이러스의 분비를 예방할 수 있었다. VAQTA™를 이용한 이전의 대부분의 연구에서 항체가는 modified immunoassay로 최소 농도는 10 mIU/mL 이상이었다. 성인에서 백신 접종 후 면역원성은 1회 접종만으로도 한달 후 94 100%에서 방어 항체가 생성되며[16], 소아 및 청소년에 있어서도 백신 접종 후 2 18세에 1회 접종 1개월 후 97 100%, 2회 접종(6, 12, 18개월군 모두) 1개월 후 100%에서 항체가 형성되었다[17]. 2세 이하의 영아에 있어서의 백신 접종 후 면역원성은 다양한 것으로 조사되었고[18] 모체로 인한 수동 면역이 관여하고 있는 것으로 생각한다[19].

HAV 백신 접종 후 일반적인 항체 검사 방법으로는 IgM을 검출하는 일은 드물며 이번 연구에서도 항체가 측정은 HAVAB 검사와 modified HAVAB를 시행하여 IgG를 측정하였다. 백신에 대한 혈청학적 반응의 평가는 HAVAB 검사보다 약 10배 이상의 민감도를 보이는 modified HAVAB 검사를 시행하였으며 접종 전 선별 검사로는 HAVAB를 이용하였다. 본원에서 시행한 HAVAB 검사에서

항체 음성이었던 어린이 중 2명은 Merck 연구소에서 시행한 modified HAVAB 검사에서는 양성으로 측정되었다. 이 2명의 어린이를 포함하여 2차 접종 4주 후에 모든 접종자에서 100%의 항체 양전율을 보였고 역가도 높게 증가되었다. 그러나 1차 접종 후 28주가 지나서 검사하였기 때문에 집단 발병시 바이러스의 배출을 막을 수 있는지에 대한 증거는 제시하지 못하였다. 2차 접종 시기에 대해서는 6, 12, 18개월의 다양한 접종 간격으로 연구한 보고가 있었으며[17], 6개월 간격으로 2차 접종을 시행한 이번 연구에서도 훌륭한 면역원성 뿐 아니라 내약성에도 12, 18개월 간격보다 좋은 것으로 사료된다. VAQTA™의 성인에 대한 결과는 매우 효과적이지만[16, 20] 소아에서의 기본 예방접종 스케줄은 아직 18개월 미만의 영아에서 모체 항체에 대한 인종별 역학 조사가 충분히 검토되지 않아 좀 더 정확한 조사가 필요하다. 즉 소아에서 A형 간염에 대한 접종 시작 시기에 대한 감염의 위험도와 최고의 면역력 획득 시기를 고려한 적절한 시기가 아직 확실하지 않다. 우리 나라 일부 영아에서 조사된 제한된 모체 항체 조사 결과에 의하면 13 16개월에서 8.3 16.7%가 항체를 보유한 것으로 조사되었으나[5] 좀 더 많은 집단에서 결과가 있어야 하겠다.

접종 후 백신 부작용에 대한 연구에 의하면 두 종류 백신 모두 주사 부위의 통증이나 발적이 대부분으로 20 50%에서 나타났다[6, 21]. 이번 연구에서 주사 부위의 국소 부작용이 2.9%로 소수에서만 나타났는데 1차 접종 때에는 없었고 2차 접종 후에만 모두 나타났다. 나타난 3명의 접종자에서도 경미하고 일시적이었으며 아무런 치료 없이 곧 소실되었다. 이렇게 국소 부위 부작용이 적은 이유는 VAQTA™가 보존제로 HAVRIX™처럼 2-phenoxyethanol을 사용하지 않고 보존제를 사용하지 않았기 때문으로 생각된다. 전신 이상반응은 10% 이하에서 보고되었다. 인과 관계를 배제한 백신 접종 후 이상반응으로는 아나필락시스, Guillian-Barre 증후군, 횡단성 척수염, 다발성 경화증, 뇌증, 다형 홍반 등이 보고되었다[22]. 이번 연구에서는 4.9%의 접종자에서 나타났는데 피로감이 가장 많았고 구역이 2명 구토, 무기력이 각각 1명씩으로 다른 연구에 비교해 볼 때 이상 반응이 적은 것으로 나타났으며 모두 일시적인 경미한 소견으로 특별한 치료 없이 회복되었다. 백신과 연관이 적을 것으로 판단되는 항목으로는 설사, 감기 증상이 있었으나, 그 시기나 동반된 다른 증상 등을 보아 백신 접종과의 연관이 있다고 보기가 어려웠다. 이상의 결과로 VAQTA™는 2회 접종으로 면역원성과 내약성이 훌륭하고 소아에게 안전하게 사용될 수 있다.

A형 간염으로 인한 경제적인 손실은 상황에 따라 다양한 만큼 다양한 집단에서 조사되었는데 의료 종사자[23], 여행이 빈번한 사람[24], 군인들[25]에게 경제적으로 효과적이었다. A형 간염을 통제하는 데에는 3가지 전략이 가능하다. 첫번째로서 모든 소아에게 백신을 접종하는 것이다. 두번째로는 항체 선별 검사 후 감수성이 있는 소아에게 접종하는 것이다. 세번째로는 아예 백신을 접종하지 않는 것이다. 이 중에서 두번째가 현재 백신으로 드는 비용 등을 감안할 때 가장 현실적이고 효과적인 것이다. 그러나 백신 접종 비용이 낮추어진다면 첫번째 전략이 좀 더 효과적이며, 이는 개발도상국에서 더 효과적일 것으로 생각된다[26].

2001년부터 바이러스성 간염에 대한 국가적인 조사가 진행 중에 있다. 소아에서 A형 간염은 증상이 없기 때문에 감염 지역에서 바이러스 전파의 숙주 역할을 하게 되며, 성인층에게 전염되어 유행의 근원이 될 수도 있다. 국내에서도 기본 접종은 아니지만 일부 개원가에서는 1세부터 접종을 권장하고 있는 실정이다. A형 간염 백신 접종은 각 국가마다 처한 환경이 다양하기 때문에 기본 접종에 대한 입장이 다를 수 있다. A형 간염유행에 대한 질병 부담 조사가 전국적으로 시행되어, 이에 대한 체계적인 조사가 이루어져야 하겠고, 국내에서도 비용 대비 효과에 대한 확실한 연구가 있다면 소아에게 기본 접종을 고려해야 할 것이다.

결론적으로 VAQTA™의 6개월 간격 2회 접종은 건강한 2 17세 소아 연령에서 뛰어난 면역원성을 가지며 소아에서의 무증상 감염 기회와 대변으로의 바이러스 배출을 막아 유행을 억제할 것이다. 비용 대비 효과 측면을 고려한 후 고위험군 뿐 만 아니라 소아 기본 접종으로 도입 여부를 신중히 검토하

여 A형 간염의 유행 통제와 더 나아가 A형 간염 퇴치에 노력하여야 할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 : A형 간염의 항체보유율의 감소와 이에 따른 질병 부담이 커진 최근, 건강한 2 17세 소아, 청소년에게 2회에 걸친 A형 간염 백신 접종 후 면역원성과 안전성 및 내약성을 조사하여 기본 접종으로의 적합성을 알아보고자 하였다.

방 법 : 총 110명의 대상자를 통한 공개, 단일 기관 임상시험으로서, 대상에 적합한 건강한 소아, 청소년에게 24주 간격으로 2회 A형 간염(VAQTA™) 백신을 투여하였다. 2차 접종 4주 후에 modified HAVAB 검사법으로 면역원성을 평가하였고, 매회 접종마다 30분간의 즉각적인 알레르기 반응, 4일간의 발열 반응, 14일간의 국소, 전신 이상반응을 평가하였다.

결 과 : 총 110명 중 대상에 적합한 102명이 1차 접종을, 100명이 2차 접종을 완료하였다. 채혈은 90명에서 실시되었고 2차 접종 4주 후 100%의 면역원성을 나타냈다. 기하평균은 Per-protocol analysis에서 7,991.1 mIU/mL이었다. 이상반응으로는 국소 이상 반응이 2.9%로 주사 부위의 통증이 2%, 소양감이 1%였다. 전신 이상반응은 4.2%였으며 피로감이 가장 많아 2.9%였고, 구토와 구역, 무력감 등이 관찰되었다. 아나필락시스나 중대한 이상반응은 없이 모두 경미하고 일시적이었다.

결 론 : 소아용 A형 간염 백신(VAQTA™)을 6개월 간격으로 2회 접종 후 100% 면역원성 관찰하였으며 접종자에서 우수한 내약성과 안전성을 확인하였다. 최근 성인에서 A형 간염의 중요성이 강조되고 있는 상황에서 소아에서 적극적인 예방접종의 필요성이 검토되어야 한다.

참 고 문 헌

1) Barzaga NG. Hepatitis A shifting epidemiology in South-East Asia and China. Vaccine 2000; 18:S61-S4.
2) 김태운, 이광주. 소아기 A형 간염 항원에 대한 항체의 양성 빈도. 소아과 1982;25:36-40.
3) 임동석, 조규혜, 김학철. 1989년 전북 서북부 지역에서의 A형 바이러스성 간염의 역학적 조사. 대한내과학회잡지 1992;43:57-65.
4) 이경일, 송기헌, 강진한. 1996년 대전 지역에서의 A형 간염에 대한 혈청학적 연구. 소아과 1998;41:53-61.
5) Shon YM, Rho HO, Park MS, Choi BY, Ki M, Jang WI. The changing epidemiology of hepatitis A in children and the consideration of active immunization in Korea. Yonsei Med J 2000;41:34-9.
6) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999;48:1.
7) Sheila M, Karen T, Larry IL. Current update of pediatric hepatitis vaccine use. In : Larry IT, Lorry GR, editors. The pediatric clinics of north America. Philadelphia : W.B. Saunders Co., 2000:395-406.
8) Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. N Engl J Med 1992;327:453-7.
9) 최진욱, 이경일, 이동준, 한지환, 황성수, 이경수. 1996년 대전시 서북부에서 발생한 A형 급성 간염. 소아감염 1997;4:90-6.
10) Block SL, Hedrick JA, Tyler RD, Smith RA, Calandra G, Patterson C, et al. Safety, tolerability and immunogenecity of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine(VAQTA) in rural Kentucky children. Pediatr Infect Dis J 1993; 12:976-80.
11) Shouval D, Ashur Y, Adler R, Lewis JA, Armstrong ME, Davide JP, et al. Single and booster dose responses to an inactivated hepatitis A virus vaccine : comparison with immune serum globulin prophylaxis. Vaccine 1993;11:S9-14.
12) Ellerbeck EF, Lewis JA, Nalin D, Gershman K, Miller W, Armstrong M, et al. Safety pro-

file and immunogenicity of an inactivated vaccine derived from an attenuated strain of hepatitis A. Vaccine 1992;10:668-71.
13) Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F, Safary A, D'Hondt E, Delem A. Inactivated hepatitis A vaccine : long-term antibody persistence. Vaccine 1997;15:612-5.
14) Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, Laorakpongse I, Poopatanankool W, Kozik CA, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. JAMA 1994;271:1328-84.
15) Robertson BH, D'Hondt EH, Spelbring J, Tian H, Krawczynski K, Margolis HS. Effect of postexposure vaccination in a chimpanzee model of hepatitis A virus infection. J Med Virol 1994;43:249-51.
16) Clemens R, Safary A, Hepburn A, Roche C, Stanbury WJ, Andre FE. Clinical experience with hepatitis A virus vaccine. J Infect Dis 1995;171(suppl 1):S44-9.
17) Nalin DR. VAQTA, Hepatitis A vaccine, purified inactivated. Drugs of the future 1995;20:24-9.
18) Lieberman JM, Marcy SM, Patridge S, et al. Hepatitis A vaccine in infants : Effect of maternal antibodies on the antibody response. Presented at the 36th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America. Denver, October, 1998.
19) McMahon BJ, Beller M, Williams J, Schloss M, Households T, Bulkow L. A program to control and outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine. Arch Pediatr Adolesc Med 1996;150:733-9.
20) Ashur Y, Adler R, Rowe M, Shouval D. Comparison of immunogenicity of two hepatitis A vaccines-VAQTA and HAVRIX- in young adults. Vaccine 1999;17:2290-7.
21) Braconier JH, Wennerholm S, Norrby SR. Comparative immunogenicity and tolerance of VaqtaTM and HavrixTM. Vaccine 1999;17:2181-4.
22) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996;45:20.
23) Smith S, Weber S, Wiblin T, Nettleman M. Cost effectiveness of hepatitis A vaccination in healthcare workers. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:688-91.
24) Fenn P, McGuire A, Gray A. An economic evaluation of vaccination against hepatitis A for frequent travelers. J Infect 1998;36:17-22.
25) Buma AH, Tormans G, Beutels P, VanDoorslaer E, Damme P, Leentvaar-Kuijpers A. An economic evaluation of hepatitis A vaccination in Dutch military personnel. Military Medicine 1998;163:564-7.
26) Das A. An economic analysis of different strategies of immunization against hepatitis A virus in developed countries. Hepatology 1999;29:548-52.