

# DTaP 혼합백신의 개발 및 사용

강 진 한

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

## DTaP 백신

DTwP 백신 접종 후 지속적 발열, 저긴장성 저 반응, 경련, 뇌증 등의 중증 전신 이상반응이 1960년대 중반 이후부터 사회적으로 문제로 부각되기 시작하여 피접종자의 부모에 의한 접종기피와 이를 접종하는 의료인에 의한 기피 또한 심각한 문제로 대두되었다. 이런 문제 외에도 DTwP 백신은 제조사에 제조과정이 일률적이지 못하므로 효과 역시 일률적이지 못하다는 여러 연구 결과가 보고되면서 이상반응이 적으면서 일률적인 효과가 있는 새로운 백일해 백신을 포함하는 DTP 백신의 개발의 요구가 증대되어 백일해의 병인성 및 면역원성에 관여하는 항원을 이용한 정제 백일해 백신의 개발은 확산되기 시작하였다. 이런 배경에 의해 1977년 Sato 등에 의해 개발된 PT와 FHA가 포함된 2종의 항원을 지닌 DTaP 백신이 개발된 이후 현재까지 13종의 DTaP 백신이 개발되어 실제 사용되고 있다. 즉, PT와 FHA 외에 pertactin, fimbriae2, fimbriae3을 추가하여 제조한 3가, 4가, 5가 항원의 DTaP 백신들이 개발되었고, 더불어 성인을 대상으로 한 PT만을 이용한 단독 백신도 개발되었다. 그리고 DTaP 백신의 방어면역기전 연구에서 이들 백신에 포함된 PT, FHA, pertactin, fimbriae agglutinogens과 같은 면역원성 항원에 대해 체액성 면역획득이 전세포 백일해 사백신에서와 같이 동일하게 획득되고, Th1 cytokine profile에 의한 세포매개성 면역이 획득된다는 사실이 증명되었다. 한편 1990년부터 1997년까지 진행된 DTaP 백신의 임상연구 결과 PT항원에 의한 anti-PT가 제일 주된 방어면역 역할이 있음이 확인되었고, 임상적 유효성은 3가지 이상의 항원을 지닌 DTaP 백신이 더욱 높은 것으로 확인되었다. 또한 임상적 방어효과는 anti-pertactin, anti-FIM2/3, anti-PT 순으로 연관성이 있는 반면 anti-

FHA와는 연관성이 없으며, 2가 DTaP 백신의 경우 anti-PT, anti-FHA가 매우 높았으나 방어효과는 낮은 결과를 보여 이 두 항원에 대한 항체만 갖고는 완전한 방어효과를 기대할 수 없는 것으로 평가하였다.

1990년대부터 여러 국가에서 B형간염백신, 주사용 폴리오 백신, Hib 백신, 폐구균백신 등이 기본백신으로 접종되기 시작하면서 이들 백신과 접종시기가 동일한 DTaP 백신에 이들 백신을 포함한 혼합백신의 개발이 시작되었고 이 새로운 혼합백신에 기본백신인 DTaP 백신은 3가지 이상의 백일해 항원을 지닌 DTaP 백신이 기본적으로 사용되게 되었다.

## 혼합백신

### 1. 혼합백신의 정의

과거의 혼합백신의 의미는 다른 항원을 혼합한 백신을 총괄한 것으로서 3가 항원 인플루엔자 백신, DTwP, OPV, MMR, MR 등을 지칭하였고 이후 한 가지 이상의 백신을 접종 부위를 달리하여 동시접종을 시행하는 접종 방법(associated vaccination)으로 정의되었으나, 최근에는 한 가지 이상의 백신을 동시접종 함에 있어 백신을 동일 주사기에 넣고 접종할 수 있는 백신을 혼합백신으로 정의하고 있다. 이러한 혼합백신에는 동결건조 백신과 액상 백신을 혼합하여 접종하는 형태와 액상 상태로 혼합되어 접종하는 혼합백신이 있다. 실제 사용에 있어 혼합백신 제품 사용설명서에는 이런 혼합백신의 투여방법에 있어 동일 주사기로 투여하는 경우에는 - (예; DTaP-Hib)로 표기하고, 동시에 접종하나 접종부위가 다른 경우에는 + (예; DTaP+Hib)로 표기한다.

### 2. 혼합백신의 개발동기와 이점

새로운 백신의 개발이 급속도로 확장되면서 기본적으로 접종해야 하는 백신의 종류가 늘었고 또한 접종 방법이 변화하면서 예방 접종이 점차 복잡화하는 경향이 있다. 이러한 문제점을 해결하는 방법으로 혼합백신의 사용 요구가 팽대되고 있다. 이는 혼합백신은 접종횟수를 줄여 과다한 접종에 의한 주사 횟수를 줄일 수 있고, 복잡한 백신 접종스케줄을 단순화하여 결과적으로 접종률을 높일 수 있으며, 개별백신 접종에 의한 방문횟수가 감소하고 제조원가의 감소에 따라 접종가격 인하의 효과가 있고, 백신 보관에 공간과 편이성이 있는 이점이 있기 때문이다.

### 3. 혼합백신 개발의 문제점

혼합백신은 제조과정이 개별 백신에 비해 복잡하고 다양한 면역보강제, 보존제, 안정제, pH 조건 등에 의해 접종 후 면역원성이 개별 백신에 비해 감소 될 수 있는 우려와 이상반응 증가에 대한 우려가 있고, 약독화 혼합생백신의 경우에는 생백신 내 포함된 생균간의 접착부위(binding sites)의 경쟁 유발과 한 생백신에 의해 유발된 면역반응(예; 인터페론 생성)이 다른 생백신의 면역원성을 방해할 수 있는 문제점 등이 있으며, 백신 제조 및 허가사항에 의한 회사간의 문제점(patent, proprietary issues)에 의해 서로 다른 백신제조사간의 협조가 있어야 새로운 혼합백신이 개발될 수 있는 다양한 문제점이 있다. 그리고 궁극적으로 백신 효율성 지속 기간의 감소에 관한 우려가 있어 이런 문제점을 개별 백신과 임상적으로 모두 비교 검증한 다음 실제 사용이 가능하다. 예를 들어 DTaP-Hib-IPV 백신의 면역원성을 검증하기 위하여는 DTaP-Hib와 IPV, DTaP-IPV와 Hib, 그리고 각각 DTaP, Hib, IPV에 대한 면역원성을 최소한 200에서 500명 정도의 연구 대상아를 통하여 결과를 얻어야 하고, 또한 생산 번호별 비교 면역원성 연구를 역시 200~500명에서 실시하여 최종적으로 평가하여야 하므로 결과적으로 혼합백신이 실제 사용되기까지는 단독 백신에 비해 많은 어려움이 있다.

### 4. 혼합백신의 접종 원칙

백신 대상 감염질환에 대한 역학적 배경을 토대로 일차적으로 혼합백신의 접종 간격과 접종 횟수에 대한 검증을 통하여 최종 결정을 하여야 하는데 일반적으로 항원이나 독신을 이용한 불활화 사백신은 기초접종으로 3회 접종하고 추가 접종을 1회 하는 원칙을 혼합백신에도 적용하고 있으며, 적합한 접종 간격을 비교 연구 하여 결정한다. 현재까지 혼합백신의 접종 간격에 관한 연구 결과를 종합하여 보면 기초접종에 있어 최소한 2개월 이상의 간격을 유지하여야 좋은 면역원성을 얻을 수 있고 필요에 따라 3회 기초 접종보다 1회 더 접종할 경우 뚜렷한 방어면역이 획득된다는 보고들이 있다. 그리고 1세 이전에 이런 접종이 이루어지는 것이 제일 적합한 접종 방법임이 확인된 바 있다.

### 5. 혼합백신에 의한 중복접종

혼합백신으로 접종을 실시할 경우 이미 접종하여 면역을 획득한 상태이나 다른 질환의 예방을 위하여 중복접종으로 인하여 초과 투여되는 경우가 발생할 수밖에 없고, 또한 접종력이 불명확하여 초과 투여하는 경우가 발생된다. 혼합백신 접종에 있어 이러한 초과 투여를 피할 수가 없는 경우 접종 적응에 부합되거나 접종 후 초과 투여에 의한 부작용보다 효과가 더 큰 경우에 접종을 원하는 것을 원칙으로 하고 있다. 현재까지 중복접종에 따른 초과투여에 관하여 알려진 사항을 살펴보면 다음과 같다. MMR, 경구 소아마비 백신, 수두백신과 같은 생백신의 초과투여의 경우 현재까지 특이할 만한 이상반응이나 면역원성의 변형이 보고된 바 없어 중복접종에 따른 초과 투여에 문제가 없는 것으로 인지되고 있고, 대부분의 사백신의 중복접종에 의한 초과 투여는 역시 별다른 문제점이 없는 것으로 인지되고 있으나 diphtheria toxoid 및 tetanus toxoid의 경우에는 초과 투여 할 경우 심각한 과민반응이 발생할 수 있으므로 상당한 주의가 요구된다.

Table 1. DT & DTwP Combination Vaccines Licensed in at Least One Country

Licensed	Company
Td-IPV	AP, MSD
DT-IPV	AP
DT-HB	AP
DTwP-Hib(PRP-T)	AP
DTwP-Hib(HbOC)	Wyeth
DTwP-eIPV	AP
DTwP-HB	gsk
DTwP-HB-Hib(PRP-OMP)	MSD
DTwP-eIPV-Hib(PRP-T)	AP

Table 2. DTaP Combination Vaccines Licensed in at Least One Country

Licensed	Company
DTaP(3)-HB	gsk
DTaP(3)-IPV	gsk
DTaP(2)-IPV	AP
DTaP(5)-IPV	AP
DTaP(1)-IPV	North American Vaccines
DTaP(2)-Hib(PRP-T)	AP
DTaP(2)-Hib(PRP-T)-IPV	AP
DTaP(3)-Hib(PRP-T)-IPV	gsk
DTaP(5)-Hib(PRP-T)-IPV	AP
DTaP(4)-Hib(HbOC)	Wyeth
DTaP(3)-Hib(PRP-T)-HB	gsk
DTaP(2)-Hib(PRP-T)-IPV-HB	AP
DTaP(3)-Hib(PRP-T)-IPV-HB	gsk
Tdap*	gsk

\*성인형 DTP 백신으로 현재 접종시기와 유효성 평가에 관한 4상 연구가 진행 중에 있다

Table 3. Summary of Serologic Assay Methods, Units, Levels of Quantification and Protective Level for each Vaccine

Antigen	Assay	Units	Minimal level of quantification	Protective level
Polio 1,2,3	microneutralization	Titer dilution	1 : 8	≥ 1:8
Diphtheria	ELISA-IgG	IU/mL	0.04	≥ 0.1 IU/mL
Tetanus	ELISA-IgG	IU/mL	0.04	≥ 0.1 IU/mL
PT	ELISA-IgG	EU/mL	4	*
FHA	ELISA-IgG	EU/mL	3	*
Pertactin	ELISA-IgG	EU/mL	5	*
Hib	ELISA-total Ab.	μg/mL	0.10	≥ 1.0 μg/mL
HB	RIA-total Ab	mIU/mL	10	≥ 10 mIU/mL

\*No protective level has been established

## DTaP 혼합백신

### 1. 새로운 DTaP 혼합백신의 개발 현황

새로운 DTP 혼합백신의 개발 원칙은 1세 이전에 시행되는 기본 백신을 DTP백신과 혼합하여 복잡한 접종 스케줄을 단순화하여 접종을 위해 방문하는 횟수와 주사로 접종하는 횟수를 줄이므로 접종률을 높이는 방향으로 이루어지고 있다. 즉, DTP 백신에 1세 이전에 접종하는 B형 간염 백신, 폴리오 백신(주사용), Hib 백신, 폐구균 백신 등을 혼합하는 것으로서 현재까지 개발된 DTP 포함 혼합백신은 다음 Table 1, 2와 같다. 그리고 DTP를 포함하지 않은 혼합백신으로는 대표적으로 MMR 백신이 있고 최근에 HB-Hib 백신, HB-HA 백신이 일부 지역에서 사용되고 있으며, MMR 백신에 수두백신이 혼합된 MMR-V 백신의 개발되어 실제 사용이 이루어 질 전망이다.

### 2. 새로운 DTaP 혼합백신의 면역원성과 이상 반응

B형 간염백신, Hib 백신, 주사용 폴리오 백신을 혼합하여 새로이 개발된 DTaP 혼합백신들의 면역원성은 결과적으로 이들을 개별적으로 접종했을 때와 같거나 아니면 최소 방어면역 이상의 항체 (Table 3)가 접종 후 생성되고 연속적인 추가접종에서 면역기억의 있음이 반드시 입증되어야 실제 사용이 가능하다.

**1) Hib 포함 DTaP 혼합백신**

PRP-T, PRP-D, PRP-OMP의 Hib 백신 모두 DTaP 백신과 혼합한 상태로 접종할 경우 aluminum adsorbed DTaP백신이 물리화학적으로 Hib 백신에 영향을 주어 기초접종 후 개별 접종 때와 달리 항체생성이 감소된 결과를 보였으나, 이때 얻어진 항체는 방어면역이 있는 항체(anti-PRP titer가  $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$ )이고 12~15개월에 Hib 추가접종 때까지 이 방어면역이 유지되며 추가접종을 실시할 경우 면역 기억반응(immunogenic memory response)에 의해 개별접종 때와 같은 면역항체가 생성되므로 어느 조합의 DTP-Hib 혼합백신이든지 1세 전에 생후 2개월 이후부터 2개월 이상의 간격으로 3회 접종하고, 생후 12~15개월에 Hib 백신을 추가접종하면 기존의 DTaP와 Hib 백신을 개별적으로 접종한 경우와 동일한 방어면역 효과를 얻을 수 있다. 그리고 많은 연구 결과 이런 형태의 혼합백신은 개별백신과 비교하여 접종 후 이상반응에 차이가 없음이 확인되어 가장 활발히 사용되고 있다.

**2) IPV 포함 DTaP 혼합백신**

DTaP와 IPV가 혼합된 백신을 1세 이전에 생후 2개월부터 최소 2개월 이상의 간격으로 3회 접종할 경우 D,T,P의 면역원성과 IPV의 면역원성은 개별 접종 때와 동일함이 입증되었고, 생후 2세 또는 4~6세 사이에 추가접종을 실시했을 경우에도 모두 개별접종 때와 같은 면역원성이 획득이 이루어진다. 그리고 이상반응 역시 개별접종 때와 차이가 없다. 1998년부터 이런 혼합백신이 전 세계적으로 광범위하게 사용되고 있다.

**3) HB 포함 DTaP 혼합백신**

이 혼합백신에 포함된 B형 간염백신은 유전자재조합 B형 항원이고, 이 혼합백신으로 생후 2, 4, 6개월 접종한 결과 D,T,P 면역원성에 영향을 주지 않으며 B형 간염 백신을 0, 1, 6개월에 접종한 경우와 비교하여 본 결과 98~100% 정도로 거의 동일한 면역원성이 있음이 확인되어 수직감염의 위험이 없는 소아에게 적용하는 방법이 추천되고 있으며, 역시 개별접종과 비교해 볼 때에 이상반응에도 차이점이 없다. 최근 출생 직후에 B형 간염 백신을 접종한 영아에게 연속적으로 B형 간염 포함 DTP 혼합백신을 2, 4, 6개월 간격으로 접종한 군과, 출

생 직후 B형 간염 백신을 접종하지 않은 군의 면역원성과 안전성을 비교한 결과 두 군에서 B형 간염 면역항체 획득에도 문제가 없었고 출생 직후 B형 간염 백신 접종을 맞은 경우에서 이상반응이 비교군과 차이점이 없음을 확인하여 이런 유형의 혼합백신 활용 폭이 넓어졌다. 그리고 DTaP-HB-IPV/Hib(DTaP-HB-IPV혼합백신을 주전에 Hib와 혼합하여 주사)로 생후 2, 4, 6개월에 기초접종하여도 이들 백신의 개별적 접종과 비교하여 면역원성과 안전성에 차이가 없으며, 출생 직후에 HB 백신 접종한 경우에도 B형 간염 항체 생성에 영향을 주지 않음이 확인되었다.

**4) Hib, HB, IPV가 혼합된 DTaP 백신**

앞서 설명한 내용의 Hib, HB, IPV와 포함된 DTP 혼합백신의 경우와 동일하게 D,T,P의 면역원성과 Hib, HB, IPV의 면역원성이 동일하고, 이상반응에 관한 연구 결과도 특이한 차이점이 없어 DTaP-HB-Hib, DTaP-IPV-Hib, DTaP-IPV-HB/Hib 백신이 현재 1개국 이상에서 사용되고 있다. 특히 현재 DTaP-IPV-HB 백신의 면역원성과 이상반응에 관한 임상연구가 모두 종료되어 이 백신으로 기초접종을 실시하는 국가가 점차 증가하고 있다.

**5) 새로운 성인형 DTaP 백신**

현재 DTP 백신을 소아에게 접종하고 성인에서 디프테리아와 파상풍의 방어면역을 유지하기 위하여 성인형 Td 백신을 10~12세부터 10년 간격으로 접종하는 것을 권장하고 있다. 국내의 경우 이런 접종법을 90년대부터 접종지침으로 결정하였으나 실제 Td 백신의 국내 도입이 이루어지지 않아 실행되고 있지는 못하고 있다. 그러나 디프테리아와 파상풍의 연령별 면역역학 연구 결과 디프테리아는 30대부터, 파상풍은 20대부터 방어면역의 유지가 필요한 정도(예방접종이 필요한 정도)로 방어면역 항체가 급격히 낮아지는 것이 확인되어 이 Td 백신의 도입이 시급한 실정에 있고 이로 인하여 Td 백신의 도입이 곧 이루어질 것으로 예상된다. 그러나 백일해의 경우 최근 소아 백일해의 원인이 되는 성인 백일해의 유병률이 높다는 것을 많은 역학 연구에서 밝힌 바 있어 aP 백신을 통한 성인 예방접종의 필요성이 대두되고 있다. 이런 측면에서 최근에 TdaP와 같은 성인형 DTP 백신을 6세 또는 10

세부터 접종하여 근본적으로 이들 질환을 예방하고자 하는 움직임이 있고, 실제 핀란드의 경우 Tdap 백신을 6세부터 접종하는 임상연구가 실시되고 있는 데 이 지역에서는 이러한 Tdap 백신 접종을 통한 백일해균에 대한 조절이 근본적인 백일해의 근절 방안임에 기초하여 접종을 기본적으로 실시할 예정이라 한다. 이 Tdap 백신은 현재의 Td 백신에 소아 접종량보다 적은 양의 aP 백신을 혼합한 백신이다.

### 3. DTaP 혼합백신의 교차접종

DTaP 백신의 경우 제조사에 따라 생산 *B. pertussis*의 균주가 다르고 백신 내 포함된 항원의 종류와 용량도 다르며 불활화 공정 및 순수분리법 등이 달라 임상연구를 통한 교차접종의 가능성을 입증하기 전까지는 무분별한 교차접종은 자제하고 가능한 한 제조사의 DTaP 백신으로 3회의 기초접종을 실시하는 것을 원칙으로 하고 있으며, 단 이전의 기초접종 백신의 종류를 모르는 소아에게 기초접종을 해야할 경우에는 임의로 교차접종을 할 수 있다. 이런 DTaP 백신에 HB, Hib, IPV 등과 같은 다양한 백신을 혼합한 백신인 DTaP 혼합백신은 더욱 교차접종에 관한 근거를 밝히는 것은 불가능하여 DTaP 백신의 경우와 같이 기초접종에 있어 동일 제조사의 DTaP 혼합백신을 접종하는 것을 원칙으로 하고, 만약 DTaP 혼합백신으로 접종한 소아가 이전의 접종한 백신의 종류를 알지 못하는 경우에는 피접종아의 현재 접종에 부합되는 필요한 백신을 접종하는 것을 권장하고 있다.

### 참 고 문 헌

- 1) KM, Edwards and MD, Decker. Combination vaccines. Infect Dis Clin N Am 2001;15:209-30.
- 2) Dan M, Granoff. Assessing efficacy of *H. influenzae* type b combination vaccines. CID 2001;33(Suppl 4):S278-87.
- 3) Beggs NT, et al. Antibody responses and symptoms after DTP and either tetanus or diphtheria *Haemophilus influenzae* type B conjugate vaccines given for primary immunization by separate or mixed injection. Vaccine 1995;13:1547-50.
- 4) Nolan T, et al. Immunogenicity and reactogenicity in infants immunized with a new pentavalent vaccine(DTwP-Hib-HB). Pediatr Res 1996;39:1071.
- 5) Vidor E, Caudrelier, and Plotkin S. The place of DTP/eIPV vaccine in routine pediatric vaccination. Rev Med Virol 1994;4:261-77.
- 6) Kanra et al. Primary vaccination of infants with a combined DTaP-HB. Pediatr Infect Dis 1995;14:998-1000.
- 7) MM. Levine, GC. Woodrow, JB. Kaper and GC. Cobon. New generation vaccines. Marcel Dekker, Inc. 2nd ed. 1997:387-406.
- 8) Peter McIntyre, et al. Pertussis vaccines : past, present and future in Australia. CDI 1998;22: 125-32.
- 9) Emmanuel Vidor, Agnes Hoffenbach, and Stanley Plotkin. Pediatric combination vaccines; in Combination Vaccines, Human Press. 1999:1-34.
- 10) DP, Greenberg, et al. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type B-tetanus toxoid conjugate vaccine when mixed with a DTaP-HB combination vaccine. Pediatr Infect Dis J 2000; 19:1135-40.
- 11) SH, Yeh, et al. Safety and immunogenicity of a pentavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and polio combination vaccine in infants. Pediatr Infect Dis J 2001;20:973-80.
- 12) Olin P, Hallender HO, Gustaffson L, Barreto L, Podda A. Measuring protection: A case study of pertussis vaccines-Swedish Trial II: Secondary non-randomized comparison between two schedules of infant vaccination. Dev Biol Stand Basel, Karger 1998;95:211-20.
- 13) Storsaeter J, Hallender HO, Gustaffson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *B. pertussis*. Vaccine 1998;16:1907-16.
- 14) Greenberg DP, Pickering LK, Senders SD, Bissett JD, Howard RA, Blatter MM, et al. Interchangeability of 2 DTaP vaccines in infancy. Pediatrics 2002;109:666-72.