

한국 영아에서 B형 간염과 PRP-OMP의 혼합백신(Comvax™; MSD사)의 면역원성 및 안전성

정은희 · 마상혁* · 홍영진[†] · 김경효[‡] · 김종현[§] · 이진아^{||} · 이환중^{||}

단국대학교 의과대학 소아과학교실, 창원 파티마병원 소아과*
인하대학교 의과대학 소아과학교실[†], 이화여자대학교 의과대학 소아과학교실[‡]
가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실[§], 서울대학교 의과대학 소아과학교실^{||}

= Abstract =

Immunogenicity and Safety of a Combined Hepatitis B and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate(PRP-OMP) Vaccine(Comvax™; Merck & Co.) in Korean Infants

Eun Hee Chung, M.D., Sang Hyuck Ma, M.D.* , Young Jin Hong, M.D.[†]
Kyung Hyo Kim, M.D.[‡], Jong-Hyun Kim, M.D.[§], Jin A Lee, M.D.^{||}
and Hoan Jong Lee, M.D.^{||}

*Department of Pediatrics, College of Medicine, Dankook University, Cheonan
Changwon Fatima Hospital*, Masan
College of Medicine, Inha University[†], Incheon
College of Medicine, Ewha Womans University[‡] Seoul
St. Vincent's Hospital, College of Medicine The Catholic University of Korea[§] Suwon
College of Medicine, Seoul National University^{||}, Seoul, Korea*

Purpose : To reduce the number of injections necessary to vaccinate young infants, various combined vaccines have been developed. The Comvax™ manufactured by Merck & Co. is a combination of Hepatitis B and PRP-OMP conjugate *Haemophilus influenzae* Type b vaccine. The purpose of this study is to evaluate the immunogenicity and safety of Comvax™ in Korean infants.

Methods : The infants who were vaccinated at 0 months of age with Hepatitis B vaccine, were recruited for this study after parental informed consent was obtained. The subjects were vaccinated with Comvax™ at 2 and 4 months of age. At each visit, infants were also immunized with DTaP, inactivated poliovirus vaccine, and pneumococcal vaccine when indicated. The serum anti-PRP and anti-HBs were measured at 2 months after the 1st dose(4 months age), and the 2nd dose(6 months age) by the ELISA and chemiluminescent microparticle immunoassay method, respectively. The local and systemic adverse reactions of vaccination were monitored for 3 consecutive days after each immunization.

Results : Among sixty-five healthy infants(35 male infants) enrolled in this study; fifty eight(32 male infants) completed the scheduled immunizations. The geometric mean titers

본 연구는 한국소아감염병학회의 학술사업의 일환으로 이루어졌음.

책임저자 : 이환중, 서울의대 어린이병원 소아과학교실

Tel : 02)2072-3633, Fax : 02)745-4703, E-mail : hoanlee@snu.ac.kr

(GMTs) of anti-PRP at 2 months after the 1st dose and the 2nd dose were 1.96 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (95% CI; 1.38~2.78) and 10.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (95% CI; 7.04~14.26), respectively. Anti-PRP ≥ 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$, was obtained in 63.2%(95% CI; 53.75~72.65) after 1 dose, and 96.6%(95% CI; 93.05~100) after 2 doses. The GMTs of anti-HBs were 38.32 mIU/mL(95% CI; 22.42~65.51), and 101.17 mIU/mL(95% CI; 65.94~155.25) at 2 month after the 1st dose and 2nd dose of ComvaxTM, respectively. Anti-HBs ≥ 10 mIU/mL was observed in 73.7%(95% CI; 65.07~82.33) after 1 dose and 94.8%(95% CI; 90.45~99.15) after 2 doses. Most of the adverse reactions after vaccination were mild. Irritability, the most common systemic reaction, was observed in 24.8%, followed by drowsiness(19.2%), poor feeding(19.2%) and fever(7.2%). Among the local reactions tenderness was observed in 25.6%, redness(≥ 5 mm) in 19.2% and swelling(≥ 5 mm) in 4.8%.

Conclusion : The ComvaxTM vaccine was highly immunogenic for PRP and safe in Korean infants. Although the hepatitis B vaccine component was administered at 0, 2, 4 months, this study showed good immunogenicity against HBsAg.

Key Words : Immunogenicity, Safety, *Haemophilus influenzae* type b, Hepatitis B, Vaccine, Combined

서 론

최근에 영아에게 접종해야 할 백신의 종류가 증가함에 따라 1회 접종으로 여러가지 백신을 접종할 수 있는 혼합 백신(combination vaccine)의 개발이 활발하게 진행되고 있으며 일부는 임상적으로 사용되고 있다. 혼합 백신 중의 하나인 ComvaxTM (Merck & Co., West Point, Pennsylvania, USA)은 *Haemophilus influenzae* type b(Hib)에 대한 백신의 하나인 polyribosylribitol phosphate-*Neisseria meningitidis* outer membrane protein complex(PRP-OMP)와 유전자 재조합 B형 간염 백신의 혼합백신이다. Hib과 B형 간염에 대한 각 백신을 단독으로 접종할 경우에는 6~7회의 주사를 필요로 하나, ComvaxTM를 사용하면 생후 6주~2개월에 1차 접종, 2개월 후에 2차 접종하고 12~15개월에 3차 접종함으로써 3회의 접종으로 Hib과 B형 간염의 접종을 완료할 수 있다.

ComvaxTM은 1990년대 중반부터 외국에서 사용되어 왔으며^{1,2)} 국내에서는 1999년부터 사용되고 있으나, 아직 우리나라 영아를 대상으로 ComvaxTM의 면역원성과 안전성을 평가한 자료가 없다. ComvaxTM는 생후 6주~2개월부터 접종을 시작한

다. 국내에서는 출생 직후에 대부분의 영아가 B형 간염 백신을 접종받고 있다. 그러므로, 본 연구에서는 출생 직후에 B형 간염 백신을 접종받은 영아를 대상으로 2, 4개월에 접종한 후 ComvaxTM의 면역 원성 및 안전성을 평가하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

2004년 1월부터 2005년 6월까지 인천 인하대학교병원 소아과, 천안 단국대학교병원 소아과, 창원 파티마병원 소아과에 예방접종을 위해 내원한 생후 2개월(42~84일)의 영아를 대상으로 하였다. HBsAg 음성인 모체에서 정상적인 임신기간(37~42주)을 거쳐서 태어났으며, 출생 3일 이내에 B형 간염 백신(유박스BTM 또는 헤파박스-진TM)을 맞은 영아로서, 내원시 열성 질환, 급성 질환, 경련 등 일반적인 예방접종의 금기사항이 없고, 수혈이나 2주 이내 예방접종의 과거력이 없는 경우로 하였다. 백신에 알레르기가 있거나 Hib 감염 질환, B형 간염, 급성 또는 만성질환, 진행성 신경질환, 선천적 또는 후천적 면역결핍질환이 있거나 면역억제 치료를 받는 소아, 면역글로불린 제제 또는 혈액제제를 사용한 경우, 미숙이는 제외하였다. 백신 접종 후 아나

필락시스(anaphylaxis)가 나타난 경우, 면역 결핍 질환으로 확진이 되었거나 의심되는 경우도 제외하였다.

보호자에게 본 연구의 목적과 방법 및 가능한 이상반응을 설명하고 이해시킨 후 서면으로 동의한 경우에 본 연구에 포함시켰다.

2. 시험백신 및 접종방법

본 연구에 사용하는 백신은 MSD사(Merck Sharp & Dohme Co., USA)의 Comvax™로서, Comvax™ 0.5 mL에는 *N. meningitidis*의 outer membrane protein 125 µg에 결합된 PRP 7.5 µg과 유전자 조합법으로 제조한 HBsAg 5 µg이 포함되어 있다. 선정된 대상자에게 생후 2개월(생후 42~84일) 및 4개월(첫 접종 후 42~84일)에 Comvax™ 1 바이알 0.5 mL를 각 1회씩 우측 또는 좌측 대퇴 전외측부에 근육 주사하였다. 본 연구에는 포함되지 않으나 백신 접종을 완료하기 위해 12~15개월에 1회 더 접종하였다.

3. 병용백신

본 연구시에 기본 접종프로그램에 포함되어 있는 다른 백신(DTaP 백신, 폴리오 경구용 생백신 또는 주사용 사백신; 2, 4, 6개월에 접종, 홍역 백신, 폐구균 단백 결합 백신; 2, 4, 6개월에 접종, 인플루엔자 백신) 등을 필요한 경우에는 함께 접종할 수 있도록 하였다.

4. 면역원성 평가

Comvax™를 생후 2, 4 개월에 접종하고 각 접종 2개월 후, 즉, 생후 4개월(1차 접종 후 42~84일) 및 생후 6개월(2차 접종 후 56~70일)에 각각 검사를 위한 혈액 채취를 시행하였다. 분리된 혈청은 항 PRP 항체와 anti-HBs 검사를 위해 -20°C에 보관하였다.

혈청 내 항 PRP 항체가는 ELISA(enzyme linked immunosorbent assay; lower detection limit 0.15 µg/mL)으로 측정하였고 anti-HBs는 CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay, ARCHITECT™ Anti-HBs; Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA)로 측정하였다.

예방에 필요한 항-PRP 항체가가 정확하지는 않으나, 비접합 PRP 백신에 대한 이전의 연구 결과에 따라 백신 접종 후 항 PRP 항체가가 장기간 예방 가능한 항체가로 알려진 1.0 µg/mL 이상인 대상자의 비율과 단기간 예방 가능한 항체가로 알려진 0.15 µg/mL 이상인 대상자의 비율을 구하였으며^{3,4)}, 항 PRP 항체가의 기하 평균치(geometric mean titer; GMP)를 구하였다. 또, B형 간염 예방접종 후 얻어진 항체가로서 장기적인 예방 효과가 있는 것으로 알려진 anti-HBs가 10 mIU/mL 이상인 경우를 B형 간염 항체 양성으로 정의하여 접종자 중에서 anti-HBs가 양성인 영아의 비율을 구하고 항체가의 기하 평균치를 구하였다. 면역원성 평가는 계획한대로 접종을 완료한 영아(per protocol analysis)를 대상으로 통계 분석하였다.

접종 전 항체가는 정상적인 생후 2개월 영아 58명의 항체가로 대신하였다.

5. 안전성 평가

매번 예방접종 후 이상반응을 관찰하였다. Comvax™ 백신 접종 후 30~60분 동안 아나필락시스를 관찰하였으며, 접종 후 3일 동안 보호자에 의해 국소적 반응으로는 발적(redness)과 부종(swelling)의 크기, 동통(tenderness)의 유무를 관찰, 기록하여 다음 방문시에 제출하도록 하였다. 전신적 반응으로는 겨드랑이 체온을 측정하여, 37.5°C 이상의 발열 반응을 조사하였고 보챔(irritability), 졸음 혹은 늘어짐(drowsiness) 및 수유감소(poor feeding)를 관찰하도록 하였다. 안전성 평가는 1회 이상 접종받은 모든 영아(intention to treat analysis)를 대상으로 통계 분석하였다.

6. 통계분석

대상아들의 인구학적 기초자료(성별, 체중, 나이)의 따른 비교는 student t-test를 사용하여 P-value(< 0.05)를 구하였다. 백신 접종 전후의 항 PRP 항체가와 B형 간염 항체가의 기하 평균치와 95% 신뢰구간(confidence interval; CI)을 구하였다. 백신 접종군에서 백신 접종후 항 PRP 항체가가 0.15 µg/mL, 1.0 µg/mL 이상인 대상자의 비율과 anti-HBs가 10 mIU/mL 이상인 대상자의 비율을 조사하였고 95%

신뢰구간을 구하였다.

결 과

1. 연구대상의 인구학적 기초자료

생후 1개월에 내원하여 연구에 참여하기로 한 대상아는 총 65명(남아 35명)이었으며 이중에서 2명은 계획서에 규정된 날짜에 접종을 하지 않아 탈락되어 생후 2개월에 1차 접종을 받은 대상은 63명(남아 34명)이었다. 1차 접종을 받은 63명 중 1명은 계획서에 규정된 날짜에 접종을 하지 않아 탈락되어 62명이 규정된 날짜에 2차 예방접종을 받았다. 모두 125회의 접종이 계획된 시기에 이루어졌다. 2차 접종을 완료한 62명 중 4명은 2차 접종 2개월 후 채혈이 되지 않아서 계획된 접종 및 채혈을 완료한 영아는 58명이었다. 1, 2차 접종과 2차 채혈이 시행된 58명중 1명에서는 1차 채혈이 되지 않은 1예가 있었으나 이 예는 면역성의 per protocol

analysis에 포함시켰다.

생후 1개월에 내원시 연구에 참여하기로 한 대상아들의 평균체중은 4.67 ± 1.13 kg(범위; 3.54~5.80 kg)으로 남아의 평균체중은 4.70 ± 1.30 kg, 여아의 평균체중은 4.55 ± 0.98 kg으로 남아의 평균체중이 다소 높았으나, 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$, Table 1).

계획된 시험을 완료한 연구 대상아 58명의 1차, 2차 시험 백신 접종시의 평균연령은 각각 64.72 ± 5.81 일(범위; 59일~71일), 127.78 ± 7.35 일(범위; 120~135일)로, 성별에 따른 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$, Table 1).

2. 백신의 면역원성

생후 2개월의 백신 접종 전의 혈청 항 PRP 항체의 기하 평균치는 $0.10 \mu\text{g/mL}$ (95% 신뢰구간[CI]; 0.03~0.31 $\mu\text{g/mL}$)이었고, 계획한대로 접종을 완료한 분석 대상자 58명 가운데 백신 1회 접종 후 항체의 기하 평균치는 $1.96 \mu\text{g/mL}$ (95% CI 1.38~

Table 1. Demographic Characteristics of the 58 Subjects Who Finished the Study per Protocol*

	Male(n=32)	Female(n=26)	Total(n=58)	P-value
Body weight(kg) at enrollment(1 mon of age)(Mean ± SD)	4.70 ± 1.30	4.55 ± 0.98	4.67 ± 1.13	0.50
Age(day) at 1st dose(Mean ± SD)	63.35 ± 3.36	65.39 ± 6.07	64.72 ± 5.81	0.44
Age(day) at 2nd dose(Mean ± SD)	127.54 ± 5.19	127.85 ± 8.24	127.78 ± 7.35	0.95
Age(day) at 2 months after 2nd dose(Mean ± SD)	191.65 ± 7.85	191.92 ± 11.50	190.47 ± 10.08	0.34

*Includes one subject who received all the scheduled study vaccine and whose 2nd blood sample was obtained but the 1st sample was not obtained
Abbreviation : SD, standard deviation

Table 2. Geometric Mean Titers of Anti-PRP Antibody before and after Immunization with Comvax™(PRP-OMP + Hepatitis B Vaccine) Vaccine

Timing	Male (n=32)		Female (n=26)		Total	
	GMT ($\mu\text{g/mL}$)	95% CI	GMT ($\mu\text{g/mL}$)	95% CI	GMT ($\mu\text{g/mL}$)	95% CI
Age 2 months(Pre-vaccination)(n=58*)	-	-	-	-	0.10	0.03~0.31
Age 4 months(After 1st dose)(n=57s†)	1.59	1.02~2.49	2.53	1.47~4.34	1.96	1.38~2.78
Age 6 months(After 2nd dose)(n=58)	8.97	5.73~14.04	11.48	6.51~20.23	10.02	7.04~14.26

*Prevaccination blood sample was obtained from normal infants of 2 months of age who were not included in the study. †Data of 31 male and 26 female infants, excluding one infants whose blood was not obtained at 4 months of age
Abbreviations : GMT, geometric mean titer; CI, confidence interval

Table 3. Numbers and Percentage of Subjects with Anti-PRP Antibody $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$ and $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$ in Infants Immunized with Comvax™(PRP-OMP+Hepatitis B Vaccine)

Anti-PRP Antibody	At 2 months after 1st dose (Age 4 months)(Total vaccinee=57*)		At 2 months after 2nd dose (Age 6 months)(Total vaccinee=58)	
	Number of Vaccinee	%(95% CI)	Number of Vaccinee	%(95% CI)
$\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$	36	63.2(53.75~72.65)	56	96.6(93.05~100)
$\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$	57	100 (100~100)	58	100 (100~100)

*Blood sample was not obtained from 1 infant at 4 month of age
Abbreviation : CI, confidence interval

Table 4. Numbers and Percentage of Subjects with Anti-HBs $\geq 10 \text{ mIU/mL}$ and Geometric Mean Titers in 58 Infants Immunized with a Hepatitis B Vaccine at Birth and Comvax™(PRP-OMP+Hepatitis B Vaccine) at 2 and 4 Months of Age

Anti-HBs	At 2 months after 1st dose(4 months of age)*		At 2 months after 2nd dose(6 months of age)	
	No.	% (95% CI)	No.	%(95% CI)
$\geq 10 \text{ mIU/mL}$	42	73.7(65.07~82.33)	55	94.8(90.45~99.15)
GMT mIU/mL	38.32	22.53~65.20	101.17	65.94~155.25

*Data of 57 subjects, excluding 1 infant whose blood was not obtained at 4 month of age.
Abbreviations : CI, confidence interval; GMT, geometric mean titer

2.78), 2회 접종 후의 기하 평균치는 $10.02 \mu\text{g/mL}$ (95% CI 7.04~14.26)이었다(Table 2). 남아가 여아에 비해 백신 접종 후 항체가 낮았다. 항체가 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 이상인 비율은 1회 접종 후 63.2%(95% CI 53.75~72.65), 2회 접종 후 96.6%(95% CI 93.05~100)이었다(Table 3). 항체가 $0.15 \mu\text{g/mL}$ 이상인 비율은 1회 접종 후 100%(95% CI 100~100), 2회 접종 후 100%(95% CI 100~100)이었다(Table 3).

시험백신 1차 접종 후 즉, B형 간염 백신 2차 접종(0, 2개월)후 생후 4개월에 측정한 anti-HBs가 10 mIU/mL 이상인 영아의 비율은 73.7%(95% CI 65.07~82.33)이었으며, 기하 평균치는 38.32 mIU/mL (95% CI; 22.53~65.20)이었다(Table 4). 시험백신 2차 접종 후 즉, B형 간염 백신 3차 접종(0, 2, 4개월)후 생후 6개월에 측정한 anti-HBs가 10 mIU/mL 이상인 영아의 비율은 94.8%(95% CI 90.45~99.15)%이었으며, 기하 평균치는 101.17 mIU/mL (95% CI; 65.94~155.25)이었다(Table 4).

3. 백신의 안전성

이상반응의 유무는 intention to treat로 분석하여 규정된 연령에 1차 접종을 실시한 63명에 대한 이

상반응 데이터와 2차 접종을 받은 62명에서 이상반응 데이터를 얻어 총 125회 Comvax™ 접종에 대한 이상반응 여부를 분석하였다.

백신 접종 후 15~30분 이내에 발진, 가려움증, 아나필락시스 반응 등을 보인 영아는 없었으며 접종 후 국소적 이상반응에는 접종부위의 압통이 접종 횟수에 따라 21.0~30.2%(평균; 25.6%), 발적($\geq 5 \text{ mm}$)이 16.1~22.2%(평균; 19.2%), 부종($\geq 5 \text{ mm}$)이 1.6~7.9%(평균; 4.8%)가 있었다(Table 5).

전신적 이상반응 중 가장 많이 발현된 이상반응은 보챔으로 접종횟수에 따라 19.4~30.2%(평균; 24.8%)가 발현되었으며, 졸음이 14.5~23.8%(평균; 19.2%), 수유감소가 14.5~23.8%(평균; 19.2%)순이었으며, 발열(겨드랑이 체온 $\geq 37.5^\circ\text{C}$)이 1.7~12.7%(평균; 7.3%)에서 발현되었다(Table 5). 발열의 경우 39.0°C 이상의 고열은 총 9예 중 3예에서 동반되어 2.4%(3/125)의 빈도를 보였다. 국소반응 및 전신적 이상반응은 초회 접종시 빈도가 높았으나 2차 접종시 그 빈도가 감소하는 경향을 보였다. 이외의 특이 이상반응은 없었으며 백신 접종 후에 나타난 국소적, 전신적 이상반응은 대부분 경증으로 모두 특이 치료를 요하지 않고 후유증 없이 회복되었다.

Table 5. Incidence of Adverse Reactions Reported for 3 Consecutive Days after Immunization with Comvax™ (PRP-OMP + Hepatitis B Vaccine)

	1st dose(n=63)	2nd dose(n=62)	Total(n=125)
	Number with indicated reaction(%)	Number with indicated reaction(%)	Number with indicated reaction(%)
Local reaction			
Tenderness	19 [‡] (30.2)	13 (21.0)	32(25.6)
Redness(≥5 mm)	14 (22.2)	10 (16.1)	24(19.2)
Swelling(≥5 mm)	5 (7.9)	1 (1.6)	6(4.8)
Systemic reaction			
Irritability	19 (30.2)	12 (19.4)	31(24.8)
Drowsiness	15 (23.8)	9 (14.5)	24(19.2)
Poor feeding	15 (23.8)	9 (14.5)	24(19.2)
Fever(≥ 37.5°C)	8 [†] (12.7)	1 [‡] (1.6)	9(7.2)

*only 2 cases showed severe tenderness(persistent pain and crying without touch) and the others showed mild tenderness(presence of pain only with touch).

†included 3 cases of high fever(≥39.0°C)

‡there was no case with high fever

고 찰

1985년 미국에서 b형 *H. influenzae*의 피막의 다당질로 구성된 PRP 백신이 개발되었으나 이 PRP 백신은 Hib 감염의 위험이 가장 큰 2세 이하 소아에서의 항체 반응이 낮아 24~59개월 소아에서 정기적인 사용이 권장되어졌다⁵⁾. 다당질 항원은 T-림프구 비의존성(T-cell independent) 항원으로서 영아에서는 면역원성이 약하여 IgM 항체가 소량 생산되며 재접종하여도 항체가 증가하지 않으나, 이를 단백질과 결합(conjugation)시킬 경우 T-림프구의 의존성(T-cell dependent) 항원으로 작용하여 영아에서도 면역성이 우수하여 충분한 양의 IgG 항체를 생산하고 재접종시 항체 반응이 증가한다는 점을 이용하여 영아기에도 항체반응을 유발하는 PRP-D, PRP-OMP, HbOC 및 PRP-T 등의 PRP 단백질 결합 백신이 개발되었다. PRP 단백질 결합 백신에는 PRP와 디프테리아 독소이드를 결합시킨 PRP-D, *Neisseria meningitidis*의 outer membrane protein과 결합시킨 PRP-OMP, *Corynebacterium diphtheriae*의 독소의 돌연변이 단백질인 CRM₁₉₇ 단백질과 결합시킨 HbOC 및 파상풍 독소이드와 결합시킨 PRP-T 등이 있다.

이들 백신들의 영아에서의 면역원성에 관한 비교연구 결과를 보면^{6~9)}, 각 결합백신은 영아에게 2, 4 및 6개월에 접종시 혈청 내 항체 반응 양상에 다소 차이가 있다. PRP-OMP는 2~4개월 영아에게 1회 접종으로 비교적 좋은 항체반응을 보여 빨리 예방효과를 얻을 수 있었으나 2회 또는 3회 접종해도 항체가의 증가가 많지 않았다. PRP-OMP가 영아에서 1회 접종으로 항체 반응을 일으키는 정확한 기전은 알 수 없으나, 이의 운반체 단백질이 T-세포 의존성 및 T-세포 비의존성에 의한 면역 보강 역할 두 가지 모두 가지고 있기 때문인 것으로 추측된다. 한편 HbOC와 PRP-T는 주로 T-세포 의존성 기전에 의해 항 PRP 항체를 유발하는 것으로 생각된다. 현재까지 시행된 대부분의 면역성에 관한 연구는 결합 백신과 동시에 또는 결합 백신 접종 전에 DTP를 접종하였다. 동물 실험^{10, 11)} 및 영아¹²⁾를 대상으로 연구한 결과에 의하면 DTP를 결합 백신 접종 전에 또는 동시에 접종하지 않으면 운반 단백질에 대한 항체 반응이 충분하지 않다. 또는 PRP-OMP를 제외한 결합 백신, 즉 PRP-T, HbOC 및 PRP-D 접종 후 최대의 항 PRP 항체 반응을 유발하기 위해서는 DTP를 미리 또는 동시에 접종해야 한다. 그러므로, DTP 또는 DT 접종을 연기하는 영아에서 Hib 단백질 결합 백신을 접종할 경우에는 PRP-

OMP를 접종하는 것이 좋다.

HbOC와 PRP-T는 2~3회 접종 후에 항체가 증가하기 시작하여, 3회 접종 후에는 PRP-OMP를 2~3회 접종한 후보다 훨씬 높은 항체를 보인다. PRP-D는 영아에서 항원성이 가장 낮으나 15개월에 접종시 높은 항체반응을 보인다. 즉, 이러한 백신들의 면역원성은 다당질의 구조 및 크기, 운반 단백질의 종류, 단백질과 다당질의 결합방법, 다당질대 단백질의 비 등 백신에 결합된 결합 단백질에 따라 차이가 있어 각기 다른 접종 스케줄을 갖는다. 미국에서는 HbOC, PRP-OMP는 1991년부터, PRP-T는 1993년부터 2개월 이상의 모든 영아에서의 사용이 인가되었으며, HbOC와 PRP-T는 생후 2개월부터 2개월 간격으로 3회 접종하고 이후 항체의 감소를 방지하기 위해 12~15개월에 추가 접종한다. PRP-OMP는 2개월부터 2개월 간격으로 2회 접종하고 12~15개월에 추가 접종한다. PRP-D는 12개월 이상의 소아에게 초회 접종시 또는 추가 접종시 사용할 수 있다.

우리나라 영아에서 PRP 단백질 결합 백신의 면역원성에 대한 5개의 보고 중^{13~17)}, 4개의 연구^{13, 14, 16, 17)}는 PRP-T 백신(ActHib[®]; Aventis, 프랑스, Hiberix[™]; GlaxoSmithKline Biologicals, 벨기에)으로 시행되었고, 최 등¹⁵⁾의 연구는 PRP-D 결합 백신으로 시행되었다. 김 등¹⁴⁾의 보고에서는 ActHib[®]을 40명의 영아에게 생후 2, 4, 6개월에 접종시 6개월(2회 접종 2개월 후)과 8개월(3회 접종 2개월 후)에 혈청 내 항 PRP 항체가 장기적인 면역능력이 있다고 알려진 1.0 µg/mL 이상인 경우가 각각 83%, 96%였으며 기하 항체는 2회 접종 후 7.77 µg/mL, 3회 접종 후에는 13.07 µg/mL로 다른 서구의 보고들에 비해 현저히 높은 항체를 보였다. 유 등¹³⁾의 보고에서도 2회 접종 후의 항 PRP 항체의 기하 항체가 6.62 µg/mL, 1.0 µg/mL 이상인 경우가 100%로 우수한 항체반응을 보였다. Hiberix[™]로 연구한 정 등¹⁷⁾의 연구 결과에서도 다른 PRP-T 백신(ActHib[®])으로 시행한 연구 결과^{13, 14)}와 비슷한 결과를 보여 서구의 연구보다 높은 항체 반응력을 확인하였다.

우리나라 영아에게 PRP-D 결합 백신으로 시행된 연구¹⁵⁾에서는 2개월 간격으로 3회 접종 후 항체

의 기하 평균치가 1.38 µg/mL로, 60% 이상의 영아에서 항체가 1.0 µg/mL 이상이었다. 이러한 결과는 PRP-D 결합 백신으로는 영아에서 항체반응이 거의 일어나지 않는다는 서구의 보고와 비교하면, 우리나라 소아에서는 PRP-D 결합 백신에 대한 항체 반응이 매우 우수하다고 볼 수 있다.

Comvax[™]의 구성 성분인 PRP-OMP와 똑같은 성분과 양을 가지고 있는 백신이 현재 국내에서 유통되고 있는 Liquid PedHIB[®](MSD사)이다. 그동안 국내에서 PRP-OMP 결합백신으로 시행된 면역원성 연구는 없었으나 최근 연구 발표된 바로는¹⁸⁾ PRP-OMP 결합백신 접종 후의 항체의 기하평균은 1회 접종 후 0.54 µg/mL(95% CI 0.36~0.79), 2회 접종 후 7.5 µg/mL(95% CI 4.91~11.46)로, 본 연구에서의 결과인 1.96 µg/mL(95% CI 1.38~2.78), 2회 접종 후 10.02 µg/mL(95% CI 7.04~14.26)보다 다소 적게 항체가 측정되었다. 또한 백신 접종 후 혈청 항체가 1.0 µg/mL 이상인 경우를 김 등¹⁸⁾은 1회 접종 2개월 후 50%, 2회 접종 후 98.15%로 보고하였고, 본 연구에서는 63.2%, 2회 접종 후 96.6%이었다. 항체가 0.15 µg/mL 이상인 경우는 김 등¹⁸⁾은 1회 접종 2개월 후 73.33%, 2회 접종 후 98.15%로 보고하였고, 본 연구에서는 100%, 2회 접종 후 100%로 본 연구 결과에서 1회 접종 후의 항체가 좀 더 높게 측정되었다.

6주와 15개월 사이의 882명의 영아를 대상으로 Comvax[™]를 접종한 경우와 Comvax[™]의 구성 성분 백신인 B형 간염 백신(RECOMBIVAX HB[®])과 PRP-OMP 백신(PedHIB[®])을 동시에 접종한 경우를 비교한 임상시험²⁾에서 두 군간의 면역원성의 차이는 없었다. Comvax[™]를 1차, 2차 접종한 후에 임상적으로 유의성이 있는 항 PRP 항체가 0.15 µg/mL 이상인 경우는 각각 88.9%, 94.8%, 1.0 µg/mL 이상인 경우는 각각 51.5%, 72.4%이었으며, 기하 항체는 각각 1.0, 2.5 µg/mL로 본 연구에서의 결과가 더 높게 측정되었다. 또한 미국에서 111명을 대상으로 Comvax[™]로 면역원성을 연구한 결과¹⁹⁾와 비교해보면 2회 접종 2개월 후인 생후 6개월에 측정된 혈청 항체가 1.0 µg/mL 이상인 경우가 81.1%, 기하 항체가 3.3 µg/mL로 본 연구에서의 결과인 96.6%와 10.02 µg/mL보다 적게 측정되어 본 연구의 결

과가 서구의 연구^{2, 19, 20)}에서 보다 높은 항체 반응력을 보였다.

B형 간염 백신이 포함되어 있는 ComvaxTM은 HBsAg 양성인 모체 혹은 간염 항원 보유의 여부를 모르는 모체에서 태어난 영아에서의 연구가 되어져 있지 않기에 HBsAg 음성인 모체에서 태어난 영아에게 투여하도록 하고 있다¹⁾. 그러나 HBsAg 양성인 모체에서 태어나자마자 B형 간염 예방을 위해 B형 간염 면역 글로불린과 B형 간염 백신을 투여 받은 후에 6~10주에 PedvaxHIB과 RECOMBIVAX HB를 투여시 노출 후의 예방효과가 감소한다는 증거는 없다¹⁾.

B형 간염 예방접종은 모체가 HBsAg 양성인 경우는 반드시 0, 1, 6개월 방법으로 접종하고, 모체가 HBsAg 음성인 경우는 B형 간염 백신 제품에 따라 0, 1, 6 또는 0, 1, 2개월 방법으로 접종하며 초회 접종을 2개월부터 접종하여도 좋다²¹⁾. 본 연구에서는 B형 간염백신을 0, 2, 4개월에 접종을 하여 장기적인 예방 효과가 있는 것으로 알려진 10 mIU/mL 이상인 경우를 조사한 결과 2회 접종 후 73.7%, 3회 접종 후 94.8%의 양성율을 보였다. 본 연구와 같이 ComvaxTM를 2, 4개월에 투여하여 B형 간염 백신을 0, 2, 4개월에 접종한 다른 연구에서의 결과¹⁹⁾를 보면 3회 접종 2개월 후인 생후 6개월에 측정한 anti-HBs가 10 mIU/mL 이상인 경우는 98.2%(기하 항체가 417 mIU/mL)로 본 연구보다 약간 더 높게 나왔다. ComvaxTM를 접종한 경우와 ComvaxTM의 구성 성분 백신인 B형 간염 백신 (RECOMBIVAX HB[®])과 PRP-OMP 백신(PedHIB[®])을 동시에 접종한 경우를 비교한 임상시험²⁾에서 2, 4, 12 혹은 15개월에 각각의 백신이 투여되었는데 anti-HBs가 10 mIU/mL 이상인 경우는 3차 접종 후 두 군에서 각각 98.4%, 100%의 높은 양성율을 보여 우수한 면역원성을 나타냈다.

ComvaxTM를 다른 백신과 교체 접종시의 면역원성에 대한 연구는 없으나 ComvaxTM의 구성 성분 백신인 B형 간염 및 Hib 백신은 서로 다른 회사의 백신과 교체접종 할 수 있어^{23, 24)} ComvaxTM를 다른 회사의 백신(Hib 단백 결합 백신, B형 간염 백신)과 교체 접종이 가능하다¹⁾. Hib 백신의 경우 PRP-OMP는 2회 기초접종을 하나 서로 다른 제조 회사

의 백신을 교체 접종할 경우에는 기초접종을 3번 하여야 한다¹⁾. 또한 부위를 달리하여 다른 백신(DTP, DTaP, 경구용 혹은 주사용 소아마비백신, MMR, 수두백신)과 동시에 접종시 백신과 연관된 이상반응은 보고 되지 않았고 면역반응에도 영향을 끼치지 않는다^{1, 19)}.

백신의 안전성에 대한 연구 결과를 보면 국소반응으로는 동통이 25.6%로 가장 많았고 그 다음 발적, 부종 순이었다. 전신적 반응으로는 보챔이 24.8%로 가장 많았고, 졸음, 수유감소, 발열 순이었다. DTaP, 폴리오 경구용 생백신 또는 주사용 사백신, 폐구균 단백 결합 백신과 동시에 시행되었기에 예방접종후의 전신적 반응이 어떤 백신과 연관성이 있는지는 구별할 수 없었다. 미국에서 111명을 대상으로 한 ComvaxTM연구¹⁹⁾에서도 국소반응으로 동통이 39~53%로 제일 많았고 전신반응으로 보챔이 57~58%로 제일 많았으나 모두 경미하고 일시적인 반응들이었다.

현재 사용되고 있는 4종류의 단백 결합 백신의 비교연구⁶⁾에서, 4종류의 백신의 이상반응 중 국소반응인 동통이 PRP-OMP 백신이 다른 3종류의 백신과 비교시 약간 많았으나 모두 경미하였고, PRP-T를 초회 접종 받은 대상에서 전신 반응중 보챔이 의미있게 많았다고 하였다. 본 연구 중에 발생된 국소적, 전신적 이상반응은 경미한 증상으로 모두 회복되어, 우리나라 영아에서도 ComvaxTM 백신이 안전한 백신임을 보여주었다.

최근에 새로운 효과적인 백신이 계속 개발됨에 따라 접종이 필요한 백신의 수가 점점 늘어나 접종하는 횟수, 방문횟수, 백신의 안전성, 보관이 문제가 되고 있다. 이러한 문제의 해결책으로 같은 때 접종하는 백신들을 한꺼번에 1회의 주사로 접종할 수 있는 혼합백신이 제안되고 개발되어 일부 사용되고 있다. 혼합백신의 장점은 접종받은 소아와 부모, 의사 그리고 사회적인 측면에서 보면 우선 접종받은 소아에게는 여러 가지 질환에 대한 항원을 포함한 백신을 한번에 접종할 수 있어 여러 번 주사하는 것을 막을 수 있으며, 주사 바늘이나 통증에 대한 공포감을 줄일 수 있고, 부모들에게는 예방 접종을 하러 여러 번 병원에 내원하는 횟수를 줄일 수 있어 시간적으로나 경제적으로 도움이 될

수 있다. 또한 혼합백신은 새로운 백신을 접종 스케줄에 첨가하는 것을 용이하게 하며, 경제적인 면에서 볼 때도 새로운 혼합백신의 가격이 각각의 백신보다 비쌀지 모르지만, 초과접종의 직접, 간접비용과 예방접종을 하지 않거나, 늦어지는 문제, 백신 취급과 저장의 문제를 생각해 볼 때는 오히려 더 경제적인 수 있다. 의사의 입장에서 보면 접종 간격을 지키는 문제라던가, 많은 백신을 취급하고 보관하여야 하는 번거러움과 접종 횟수를 줄일 수 있고, 사회적인 측면에서는 예방 접종률을 높일 수 있으며, 접종이 늦어지거나 빠지는 경우를 줄일 수 있는 장점이 있어 효과적으로 군집면역을 얻음으로써 감염성 질환의 발생이나 유행을 예방할 수 있고, 이에 따른 병원비 지출 등을 줄일 수 있게 된다. 미국 Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP)에서도 혼합백신의 사용을 추천한 바 있고²⁵⁾ 향후 혼합백신의 개발과 그 사용이 주목되고 있다. 본 연구에서 사용한 Comvax™ 백신도 혼합백신으로 6~7회의 접종을 3회로 줄임으로 혼합백신의 장점과 함께 백신의 효용성을 기대할 수 있을 것이다.

본 연구를 통하여, 우리나라 영아에서 Hib과 B형 간염 백신의 혼합 백신인 Comvax™를 투여한 결과 안전하고 매우 우수한 면역원성을 보였으며, 본 연구에서 B형 간염은 아쉽게도 아직 표준화되지 않은 스케줄로 접종되었으나 우수한 항체 양성을 보였으므로 B형 간염에 대해서도 우수한 면역원성을 지녔을 것으로 추측된다.

요 약

목적 : 근래에 영아 백신의 숫자가 증가하면서 동시에 접종하는 혼합백신의 개발이 증가하고 있다. 본 연구에서는 우리나라 영아에서 b형 *H. influenzae*에 대한 단백 결합 백신(PRP-OMP)과 B형 간염 백신의 혼합백신인 Comvax™(Merck & Co.)의 면역원성 및 안전성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법 : 생후 직후 B형 간염 백신(유박스 B™ 또는 헤파박스-진™)을 접종받은 영아를 대상으로 Comvax™를 단독으로 또는 DTaP, IPV, Prevenar 등과 2, 4개월에 접종한 후, 2회 접종 전(4개

월 연령) 및 2회 접종 2개월 후(6개월 연령)에 혈청 내 항 PRP 항체와 anti-HBs를 효소면역법과 chemiluminescent microparticle immunoassay로 측정하였다.

결과 : 총 65명(남아 35명)이 포함되었으며, 58명이 계획된 접종을 완료하였다. 1회 접종 후 항 PRP 항체가의 기하 평균치는 1.96 µg/mL(95% CI 1.38~2.78), 2회 접종 후의 기하평균치는 10.02 µg/mL(95% CI 7.04~14.26)이었다. 항체가가 1.0 µg/mL 이상인 비율은 1회 접종 후 63.2%(95% CI 53.75~72.65), 2회 접종 후 96.6%(95% CI 93.05~100)이었다. 한편 anti-HBs가 10 mIU/mL 이상인 영아의 비율은 4개월에 73.7%(95% CI 65.07~82.33), 6개월에 94.8%(95% CI 90.45~99.15)이었으며, 기하 평균치는 4개월에 38.32 mIU/mL(95% CI 22.42~65.51), 6개월에 101.17 mIU/mL(95% CI; 65.94~155.25)이었다. 백신 접종 후 발생한 이상반응 중 전신 증세로서 보챔(24.8%)이 가장 많았고 졸음(19.2%), 식욕부진(19.2%) 그리고 발열(7.2%) 등이 있었다. 국소 증세로는 동통이 25.6%, 발적이 19.2%, 부종이 4.8%에서 관찰되었다. 이러한 이상반응은 대부분 경증에 속하는 것으로 모두 회복되었다.

결론 : Comvax™는 우리나라 영아에서 안전하고, 매우 우수한 항-PRP 항체 반응을 보였으며, 본 연구에서 B형 간염에 대해서는 아직 표준화되지 않은 방법으로 접종되었으나 비교적 우수한 항체 반응을 보여 B형 간염에 대해서도 우수한 면역원성을 지녔을 것으로 추측된다.

참 고 문 헌

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers. FDA approval for infants of a *Haemophilus influenzae* type b conjugate and hepatitis B(recombinant) combined vaccine. MMWR 1997;46:107-9.
- 2) West DJ, Hesley TM, Jonas LC, Feeley LK, Bird SR, Burke P, et al. Safety and immunogenicity of a bivalent *Haemophilus influenzae* type b/hepatitis B vaccine in healthy infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:593-9.

- 3) Kayhty H, Peltola H, Karanko V, Makela PH. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. J Infect Dis 1983;147:1100.
- 4) Anderson P. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. J Infect Dis 1984;149:1034-5.
- 5) American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Disease : *Haemophilus* type b polysaccharide vaccine. Pediatrics 1985;76:322-4.
- 6) Decker MD, Edwards KM, Bradley R, Palmer P. Comparative trial in infants of four conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. J Pediatr 1992;120:184-9.
- 7) Granoff DM, Anderson EL, Osterholm MT, Holmes SJ, McHugh JE, Belshe RB, et al. Differences in the immunogenicity of three *Haemophilus influenzae* type b vaccines in infants. J Pediatr 1992;121:187-94.
- 8) Kayhty H, Eskola J, Peltola H, Ronnberg PR, Kela E, Karanko V, et al. Antibody responses to four *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. Am J Dis Child 1991;145:223-7.
- 9) Bulkow LR, Wainwright RB, Letson GW, Chang SJ, Ward JI. Comparative immunogenicity of four *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in Alaska Native infants. Pediatr Infect Dis J 1993;12:484-92.
- 10) Schneerson R, Robbins JB, Chu C, Sutton A, Vann W, Vickers JC, et al. Serum antibody responses of juvenile and infant rhesus monkeys injected with *Haemophilus influenzae* type b and pneumococcal type 6A capsular polysaccharide-protein conjugates. Infect Immun 1984;45:582-91.
- 11) Vella PA, Ellis RW. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in infant rhesus monkeys. Pediatr Res 1991;29:10-3.
- 12) Granoff DM, Rathore MH, Holmes SJ, Granoff PD, Lucas AH. Effect of immunity to the carrier protein on antibody response to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. Vaccine 1993;11:S46-S51.
- 13) 유은선, 박은애, 김경희. 소아에서의 *Haemophilus influenzae* b형에 대한 능동항체가 및 Hib 예방접종 후 항체가 변화에 대한 연구. 소아과 1995;38:1201-8.
- 14) 김정수, 조석범, 이홍로, 박선규, 황평한. 영아에서의 *Haemophilus influenzae* type b 백신 (PRP-T)의 항체 생성효과 및 안전성에 대한 연구. 감염 1996;28:225-32.
- 15) 최수영, 김희택, 김연우, 강운중, 정연정, 장진근 등. 영아에서의 *Haemophilus influenzae*(PRP-D)백신의 면역원성에 관한 연구. 소아과 1999;42:771-7.
- 16) 양필순, 서정일, 노규태, 류재호, 황광수, 황규근. *Haemophilus influenzae*(PRP-T) 백신 접종 후 항체가의 변동에 관한 연구. 소아과 2002;45:987-93.
- 17) 정은희, 김예진, 김윤경, 김동호, 서정완, 이환중. 우리나라 영아에서 PRP-T(Hiberix™) 백신의 면역원성 및 안전성에 대한 연구. 소아감염 2003;10:71-80.
- 18) 김경효, 강진한, 김정수, 김종현, 박수은, 박은애, 등. 헤모필루스 인플루엔자 b(Hib) 백신의 국내 접종 스케줄 평가에 대한 연구. 대한소아과학회, 제 55차 대한소아과학회 추계학술대회 초록집, 2005.
- 19) West DJ, Rabalais GP, Watson B, Keyserling HL, Matthews H, Hesley TMI. Antibody responses of healthy infants to concurrent administration of a bivalent *Haemophilus influenzae* type b-hepatitis B vaccine with diphtheria-tetanus-pertussis, polio and measles-mumps-rubella vaccines. BioDrugs 2001;15:413-8.
- 20) Petersen K, Bulkow L, McMahon B, Wainwright R, Peters H. Immunogenicity of a combined hepatitis B and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in Alaska Native infants. Int J Circumpolar Health 1998;57 Suppl 1:285-92.
- 21) 소아 예방접종표(2005년 : 기본접종 및 권장접종). 소아과학회. 소아과 2005;48(3).
- 22) West DJ, Calandra GB, Hesley TM, Ioli V, Miller WJ. Control of hepatitis B through routine immunization of infants: the need for flexible schedules and new combination vaccine

- formulations. *Vaccine* 1993;11:S21-7.
- 23) CDC. Recommendations for use of Haemophilus b conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis, and Haemophilus b vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). *MMWR* 1993;42(no. RR-13).
- 24) Greenberg DP, Leberman JM, Marcy SM, Wong VK, Partridge S, Chang SJ, et al. Enhanced antibody responses in infants given different sequences of heterogenous *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *J Pediatr* 1995;126: 206-11.
- 25) Combination vaccines for childhood immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP), the American Academy of Pediatrics(AAP), and the American Academy of Family Physicians(AAFP). *Pediatrics* 1999;103:1064-77.