

로타바이러스 백신

대한소아과학회 감염위원회

박수은 · 김경효 · 김종현 · 신선희 · 오성희 · 이환중 · 조대선 · 최은화 · 허재균 · 홍영진

Rotavirus Vaccine

Su Eun Park, M.D., Kyung Hyo Kim, M.D., Jong-Hyun Kim, M.D., Seon Hee Shin, M.D.,
Sung Hee Oh, M.D., Hoan Jong Lee, M.D., Dae Sun Jo, M.D., Eun Hwa Choi, M.D.,
Jae Kyun Hur, M.D., Young Jin Hong, M.D.

The Committee on Infectious Diseases, The Korean Pediatric Society

1. 백신

5가 사람-소 로타바이러스 재배열 백신과 1가 사람 로타바이러스 백신이 있다.
우리나라에는 2007년 6월에 5가 로타바이러스 백신이 허가되었다.

2. 접종 대상 및 시기

로타바이러스 감염의 위험과 질병의 심한 정도, 백신 접종에 따른 효과와 비용 및 위험 등을 보호자와 상의한 후에 접종 여부를 결정한다.

접종을 할 경우에는 다음과 같은 방법으로 접종한다.

1) 5가 로타바이러스 백신 : 2, 4, 6개월

1차 접종 시기 : 생후 6-12주

* 생후 13주 이후의 영아에게는 접종을 시작해서는 안된다.

접종 완료 시기 : 출생 32주 이전

* 출생 후 32주가 지난 소아에게는 접종 횟수에 상관없이 접종을 해서는 안된다.

3. 접종 용량 및 방법

1) 5가 로타바이러스 백신 : 2 mL 경구 투여

4. 금기사항 및 주의 사항

- 1) 백신 성분에 대한 심한 알레르기 반응
- 2) 면역 기능 저하자
- 3) 항체가 함유된 혈액제제 투여
- 4) 급성 위장염
- 5) 중증 질환
- 6) 기존의 만성 위장관 질환
- 7) 장겹침증

5. 이상 반응

경미하다. 발열, 설사, 구토, 혈변 등

허가 전 임상연구에서 장겹침증 발생과 무관해 보이거나 향후 허가 후 자료가 더 필요하다.

본 글은 최근 국내에서 사용이 인가된 5가 로타바이러스 백신의 사용 가이드라인을 소아과 의사들에게 제공하기 위한 것으로 국내 자료를 포함하여 대부분 외국 자료에 기초하여 작성하였습니다.

원 인

로타바이러스는 70 nm의 비피막형 이중나선 RNA 바이러스로 *Reoviridae* 과에 속한다. 3개의 층으로 구성된 nucleocapsid가 11개의 RNA 분절을 둘러싸고 있다. 가운데 층의 nucleocapsid는 VP6 단백질로 혈청군(serogroup)을 결정하며, A부터 G까지 7개의 군으로 분류된다. A군이 주로 사람에서 감염을 일으킨다. 가장 바깥쪽의 nucleocapsid는 2개의 바이러스 구조단백인 VP4(protease-cleaved protein, P protein)와 VP7(glycoprotein, G protein)으로 구성되어 있다. VP4와 VP7에 대한 항체는 바이러스를 중화시키기 때문에, VP4와 VP7은 백신 개발에 중요한 단백질이다. 로타바이러스의 혈청형은 P형과 G형을 모두 반영하여 결정된다. 이러한 분류법은 인플루엔자 바이러스를 H 항원형과 N 항원형에 따라 분류하는 방법과 유사하다. G형은 혈청형과 염기 서열 분석에 기초한 유전형이 동일하기 때문에 'G1'과 같이 혈청형을 나타내는 숫자뿐만 아니라 유전형은 8에 속한다. 다양한 P형과 G형의 조합이 있지만, G1, G3, G4는 대부분 P1A[8]와 연관되어 있으며, G2는 P1B[4]와 결합되어 있다. 사람에서 발견되는 혈청형 중에서 G1P1A[8], G2P1B[4], G3P1A[8] 및 G4P1A[8], 이 4가지가 90-95%를 차지한다. 최근에 전 세계적으로 G9에 의한 감염이 증가하고 있으며 G9형의 대부분은 P[8]형과 연관되어 있다.

2005년 4월부터 2006년 3월까지 우리나라의 8개 병원에 급성 설사로 입원한 환자를 대상으로 로타바이러스의 혈청형을 분석하였다. 연구 기간 동안 3,260명의 환자가 급성 설사로 입원하였고, 이 중 838명(25.4%)에서 로타바이러스가 검출되었다. 로타바이러스의 유전형 분석은 693개의 검체에서 가능하였다. G1P1A[8], G2P1B[4] 및 G3P1A[8]가 각각 46.9%, 10.4% 및 15.7%를 차지하였다.

로타바이러스는 매우 안정하여 환경에서 수주에서 수개월 동안 생존할 수 있다.

로타바이러스의 감염과 위장염을 예방할 수 있는 면역체계에 대해서는 아직 연구 중에 있다. 혈청과 점막의 항체가 아마도 방어에 관여할 것으로 생각되며, 몇몇 연구에서 VP7와 VP4에 대한 항체가 방어력과 상관 관계를 보였다. 그러나 백신 연구를 포함한 다른 연구에서는 혈청 항체와 방어력 사이에는 상관 관계가

없었다. 로타바이러스에 처음 감염되면 감염된 그 바이러스에 특이적인 중화 항체(homotypic)가 주로 생성되지만, 이후 반복 감염되면 다른 혈청형에 대한 방어력(heterotypic)도 생기게 된다. 세포매개성 면역반응에 대해서는 잘 알려진 바 없지만 감염에서의 회복과 다음 감염의 방에 관여할 것으로 추정된다.

역 학

로타바이러스는 전세계 영유아에서 발생하는 심한 위장염의 가장 흔한 원인이다. 매년 전세계 5세 이하 어린이 중에서 약 1억명이 로타바이러스 위장염을 앓고 60만 명이 사망한다. 사망은 주로 개발도상국에서 발생하지만, 선진국이나 후진국에서의 로타바이러스 감염의 발생율은 비슷하며, 5세까지 95%의 소아가 적어도 한번은 감염된다. 우리나라 국립보건연구원은 2000년 부터 설사 환자로부터 대변 검체를 채취하여 바이러스 위장염의 원인을 분석하고 있는데, 로타바이러스가 원인이 밝혀진 바이러스 위장염의 60% 이상을 차지하였다.

로타바이러스 위장염을 앓고 있는 소아의 대변에 바이러스가 고농도로 존재한다. 바이러스는 설사 증상이 나타나기 2일 전부터 대변 검체에서 발견되기 시작하여 증상 발생 10일 후까지 대변으로 배설되며, 면역기능이 저하된 사람에서는 감염 30일 이후까지 발견되기도 한다. 사람의 감염은 대부분 사람과의 직·간접 접촉을 통해서 일어난다. 대변-구강 경로로 주로 전파되지만, 오염된 음식이나 물 또는 호흡기를 통해서도 감염이 전파될 수 있다. 어린이 집의 장난감이나 가구와 같은 딱딱한 표면에서도 발견되기 때문에 매개물을 통해서도 감염될 수 있다.

온대 지방에서는 겨울철에 유행하는데, 우리나라에서는 11월부터 환자 발생이 늘기 시작하여 1-3월에 정점에 도달하고 4-5월까지도 유행이 지속된다.

어린이 집에 다니는 경우와 같이 바이러스에 노출될 기회가 많으면 감염의 위험이 증가한다. 사회 경제적 수준이 낮거나 미숙아인 경우 위장염으로 입원할 위험이 증가하였다는 보고도 있다. 조혈모세포 이식 및 장기 이식과 같이 면역 기능이 저하된 소아나 성인은 위장염이 심하게 지속되어 사망할 수 있다.

임상적 특징

1-3일의 잠복기를 거쳐 갑자기 발열과 구토가 발생하고 이어서 설사를 하게 된다. 감염 환자의 약 50%에서 발열이 동반되며

대개는 미열이지만, 1/3에서 39°C 이상의 고열이 발생한다. 증상은 3-8일간 지속된다. 5세까지 건강한 소아의 대부분은 로타바이러스에 감염 되지만, 심한 증상은 주로 3-35개월 사이의 소아에서 발생한다. 면역 결핍증이 있는 경우 설사는 더 심하고 오래 지속될 수 있다.

대부분의 소아는 로타바이러스에 한번 이상 감염되지만, 첫 번째 감염되었을 때 가장 심한 위장염을 앓는다. 감염 후에 생긴 방어 면역으로 다음 감염에서는 증상이 경미하거나 무증상이다. 신생아는 태반을 통해서 전달된 항체가 심한 증상의 발생을 예방하기 때문에, 이 시기에 감염되면 대부분 증상이 없거나 경미하다. 미숙아는 태반을 통한 항체 전달이 제한되어 있기 때문에 만삭아에 비해서 심한 증상을 나타낼 수 있다.

로타바이러스 위장염은 임상 증상만으로는 다른 원인에 의한 위장염과 구별되지 않기 때문에 대변 검체를 이용하여 확인하는 검사가 필요하다. 검사를 통한 로타바이러스 감염의 확인은 병의 감시와 치료시 항생제 사용 여부를 결정하는데 유용하다. 대변에서 효소 면역 반응(enzyme immunoassay)을 이용하여 A군 로타바이러스의 VP6 항원을 검출하는 방법이 가장 많이 이용되고 있다.

백신

1. 로타바이러스 예방접종의 근거

영아에게 로타바이러스 예방접종을 실시하여 로타바이러스 위장염을 예방하거나 병의 경과를 완화시키고자 하는 근거는 다음과 같다. 첫째, 선진국과 후진국의 로타바이러스에 의한 질환의 발생율은 비슷하다. 이는 깨끗한 물을 공급하거나 위생 상태를 개선시켜도 바이러스의 전파에는 영향을 주지 않으며, 이런 노력으로는 로타바이러스 질환의 발생을 예방할 수 없다는 것을 의미한다. 둘째, 적절한 치료에도 불구하고 여전히 로타바이러스 감염에 의한 이환율은 높은 수준으로 유지되고 있다. 예를 들어 미국과 같이 경구 수액제의 사용이 용이한 나라에서도, 1979년에서 1995년까지 이 기간 동안 어린 소아 중에서 위장염으로 입원하는 비율이 16%만 감소하였다. 셋째, 로타바이러스에 처음 감염된 후 생긴 방어 면역은 다음 감염 시에 심한 증상이 발생하는 것을 예방한다. 따라서 어린 영아기에 예방접종을 해주면, 처음 자연 감염을 받은 것과 비슷하게 되어, 비록 이후에 재감염을 모두 예방할 수는 없다하더라도, 심한 로타바이러스 위장염의 대부분을 예방할 수 있게 된다.

2. 로타바이러스 백신 개발 배경

백신 개발의 초기에는 소나 원숭이에서 분리된 바이러스 주를 이용하여 1가 백신을 개발하였으나, 임상 연구에서 다양한 결과를 보여 개발이 중단되었다. 이후에 유전자 재배열(gene reassortment)을 이용하여 다가(multivalent)의 동물-사람 재배열 로타바이러스 백신이 개발되었다.

1998년에 원숭이에서 분리된 바이러스를 기초로 하여 개발된 4가 로타바이러스 백신인, RRV-TV(Rotashield[®], Wyeth-Lederle Vaccine and Pediatrics)가 미국에서 처음으로 사용이 허가되어 생후 2, 4, 6개월에 모든 소아에게 접종되었다. 그러나 기본 접종을 실시한지 1년 이내에 장겹침증(intussusception)과의 연관성 때문에 접종이 중단되었다. 미국에서 접종이 중단될 때 미국 이외의 다른 나라에서는 기본 접종에 포함되지 않았기 때문에, 더 이상의 사용 경험이나 자료는 없다. Murphy 등의 다기관 연구 자료 분석에 의하면, 장겹침증 발생의 위험은 1차 접종 3-14일 후에 가장 높으며(>20배), 2차 접종에서 다소 발생 위험이 낮았지만(5배), 역시 장겹침증은 접종 3-14일 후에 발생하였다. RRV-TV 백신 1차 접종 후 장겹침증 발생의 위험은 10,000백신 접종 당 1례이었다. Murphy 등은 접종시 나이를 비롯하여 어떤 요인도 장겹침증 발생과 연관되어 있지 않다고 하였다. 그러나, 다른 연구자들이 Murphy 등이 분석한 자료를 재분석하여 RRV-TV 백신에 의한 장겹침증 발생의 위험 요인으로 접종 연령이 중요하다고 하였다. 즉, 상대 위험도는 1차 접종을 받은 나이가 많을수록 증가하였다. RRV-TV 백신 사용 초기에 접종 권장 연령보다 나이가 많은 아이들에게 접종되어 장겹침증의 발생이 증가하였는데, 이들은 만일 권장하는 나이대로 접종한다면 장겹침증의 발생이 증가하지 않을 것이므로 RRV-TV 백신을 다시 허가해야 한다고 하였다. 그러나 WHO의 예방접종자문위원회(Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS)의 의견은 RRV-TV 백신을 생후 60일 이후에 1차 접종하면 장겹침증의 발생 위험이 높은 것은 명확하게 증명되나, 60일 이전에 접종한 대상자의 수가 적어, 출생 60일 이전에 1차 접종하면 장겹침증의 발생이 감소한다고 결론을 내기에는 자료가 부족하다고 하였다. GACVS는 로타바이러스 백신을 평가할 때에는 나이에 따른 장겹침증의 발생 위험이 증가할 수 있다는 사실에 주의할 것을 권고하였다.

3. 새로 개발된 로타바이러스 백신

최근에 RRV-TV 백신과는 성분과 제조 방법이 다른 새로운 경구용 약독화 로타바이러스 생백신 2 종류가 개발되었다. 하나

는 사람에서 분리된 바이러스 G1P1A[8]을 약독화한 1가 백신 (Rotarix[®], GSK Biologicals, Belgium)이며, 다른 하나는 소와 사람에서 분리된 로타바이러스를 재배열하여 약독화한 5가 백신 (Rotateq[®], Merck & Co Inc, USA)이다. 우리나라에서는 2007년 6월에 5가 로타바이러스 백신이 허가되었다.

4. 5가 사람-소 로타바이러스 재배열 백신(Human-Bovine Reassortant Rotavirus Vaccine, RotaTeq[®])

5가 사람-소 로타바이러스 재배열 백신(5가 로타바이러스 백신)에는 소와 사람에서 분리된 로타바이러스 주의 RNA를 재배열하여 만든 5개의 재배열 로타바이러스 주가 포함되어있다. 소에서 분리된 로타바이러스 RNA 분절 중 10개와 사람에서 분리된 로타바이러스 RNA 분절 중 1개를 재배열하였으며, 4개의 재배열 바이러스 주의 G 혈청형은 사람에서 유래하여 각각 G1, G2, G3 및 G4를 발현하게 하였고, 나머지 1개는 P혈청형을 결정하는 RNA 분절이 사람에서 유래한 것으로 P1A[8]을 발현하게 하였다(Fig. 1). 모체인 소에서 분리된 Wistar Calf3 주(WC3, G6P7[5])는 설사를 하고 있는 소에서 분리되어 African green monkey kidney cell에서 12회 계대 배양되었다. 재배열 바이러스는 표준 조직 배양법으로 Vero cell에서 증식시킨다.

5가 로타바이러스 백신은 5개의 사람-소 재배열 로타바이러스 주 외에도 완충제로 sodium citrate와 phosphate를, 안정제로는 sucrose를 포함하고 있다. 용액 상태로 플라스틱 용기에 포장

되어 있으며, 2 mL 용량이다. 백신에는 5개의 재배열 바이러스 주가 각각 2×10^6 infectious units 이상 포함되어 있다. 치매로 살을 포함한 어떤 보존제도 들어 있지 않으며, 2-8°C에서 24개월 동안 보관할 수 있다. 냉장고에서 꺼낸 즉시 접종하도록 한다.

1) 5가 로타바이러스 백신의 면역원성

로타바이러스에 의한 감염 및 질환을 방어할 수 있는 면역 체계에 대해서는 명확하게 알려진 바가 없다. 5가 로타바이러스 백신 임상 연구에서는 로타바이러스 특이 혈청 IgA 항체가의 상승을 측정하여 백신의 면역원성을 평가하였다. 예방접종 전과 3번째 접종 2주 후에 검사하여 항체가가 3배 이상 상승하면 양성으로 전환되었다고 정의하였다. 로타바이러스 백신을 접종받은 439명과 대조군 397명의 항체 양전율은 각각 93-100%, 12-20%이었다. 우리나라에서 실시된 3상 다기관 무작위 배정 이중 맹검 위약 대조 임상 연구에는 178명의 건강한 영아가 참여하였는데, 접종군 115명과 대조군 63명의 항체 양전율은 94.7%와 13.5%이었다.

5가 로타바이러스 백신을 Hib 백신, 폴리오 사백신, B형 간염 백신, 폐구균-단백결합백신 및 DTaP 백신과 동시에 접종하였을 때 각각의 백신에 대한 면역 반응을 저하시키지 않았다. 현재까지 백일해에 대한 면역원성을 평가할 수 있는 믿을만한 검사 방법에 대해서는 논란이 있기 때문에, 5가 로타바이러스 백신이 백일해 백신의 면역원성에 영향을 주는지는 평가할 수 없다.

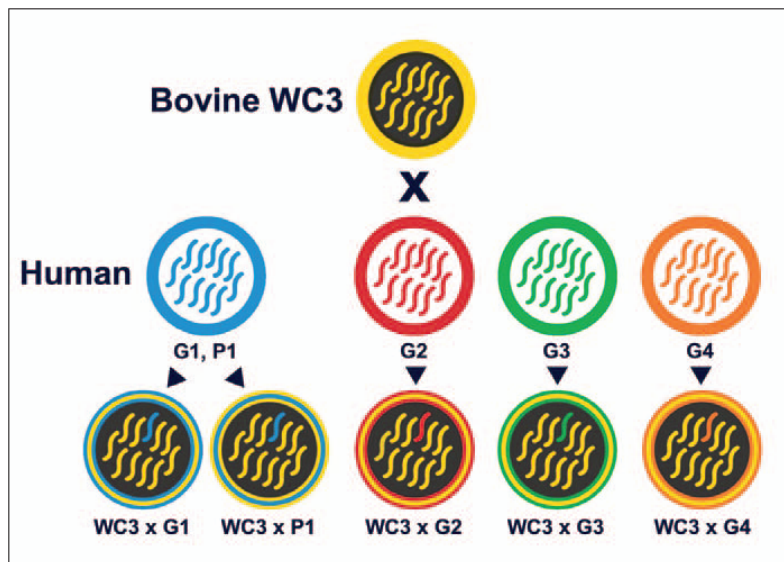


Fig. 1. The bovine-human reassortant rotavirus vaccine contains five different reassortant strains made by combining bovine strain WC3 with human strains representing serotypes P1, G1, G2, G3, G4. Reprinted with permission from Offit PA and Clark HF. Rotateq : A pentavalent bovine-human reassortant rotavirus vaccine. *Pediatr Ann* 2006;35:29-34.

2) 5가 로타바이러스 백신의 효능

5가 로타바이러스 백신의 효능을 평가하기 위한 이중 맹검 위약 대조 3상 연구는 11개국에서 생후 6-12주인 영아 70,301명을 대상으로 실시되었다. 3회 모두 접종 받은 경우 로타바이러스 위장염에 대한 예방 효과는 74%이었고, 심한 로타바이러스 위장염에 대한 예방 효과는 98%이었다. 각각의 G 혈청형에 대해서 예방 효과가 있었는데, G1, G2, G3, G4 및 G9에 대한 효과는 각각 75.0%, 63.4%, 55.6%, 48.1% 및 74.1%이었다. 연구 기간 동안 G1 이외의 혈청형에 의한 위장염의 발생 빈도가 상대적으로 적었다.

이 연구에 참여한 영아 중에서 5,673명을 대상으로 외래 방문의 감소 효과와 68,038명을 대상으로 생후 2년 동안 로타바이러스 위장염으로 응급실을 방문하거나 입원하는 것에 대한 예방 효과를 평가하였다. 5가 백신은 로타바이러스 위장염으로 외래를 방문하거나 응급실 방문 및 입원을 각각 86%, 94% 및 96% 감소시켰다. 위장염의 원인에 상관없이 위장염으로 인한 입원은 59% 감소되었다. 5가 백신 접종 후 두번째 유행 시기에 로타바이러스 위장염과 심한 로타바이러스 위장염에 대한 방어효과는 각각 63%와 88%이었다. 3회 미만으로 접종한 경우 백신 효능에 대한 자료는 부족하다.

모유 수유 및 동시에 접종한 다른 백신은 5가 로타바이러스 백신의 효능에 영향을 주지 않았다. 전적으로 모유만 수유한 1,566명과 모유를 전혀 수유하지 않은 1,632명을 대상으로 로타바이러스 위장염의 예방 효과를 비교했을 때, 모유 수유군의 예방 효과는 68%, 대조군 68%이었다.

37주 미만으로 출생한 미숙아 204명에 대한 로타 바이러스 위장염의 예방 효과는 70%로 만삭아와 비슷하였지만 대조군 숫자가 적어 신뢰구간이 매우 넓었다(CI=-15%-95%).

3) 5가 로타바이러스 백신의 이상 반응

① 장겹침증

3상 임상 연구에 참여한 약 70,000명의 영아를 대상으로 장겹침증의 발생을 조사하였다. 예방접종 후 42일 동안 장겹침증은 접종군에서 6명 대조군에서 5명이 발생하였다. RRV-TV 백신 접종 후 장겹침증의 발생이 가장 많았던 접종 7일 이내 또는 14일 이내에 장겹침증이 집단적으로 발생한 경우는 없었다. 또한 5가 로타바이러스 백신 접종군에서 발생한 장겹침증은 접종 횟수와 무관하였다. 1차 접종 후 1년 동안 관찰하였을 때 접종군에서는 장겹침증이 13명, 대조군에서는 15명이 발생하였다.

우리나라에서 실시된 3상 임상 연구에서는 접종 후 42일 이내

에 장겹침증이 발생한 경우는 없었다.

② 장겹침증 이외의 이상 반응

3상 임상 연구에 참여한 약 70,000명의 영아를 대상으로 사망을 포함한 중증 이상 반응의 발생을 조사하였다. 중증 이상 반응의 발생율은 접종군에서 2.4%, 대조군에서 2.6%이었으며, 사망은 각각 25명과 27명으로 비슷하였다. 예방접종으로 인한 사망은 없었다. 가장 흔한 사망 원인은 영아 급사 증후군이었으며, 접종군에서 8명, 대조군에서 9명이었다. 3상 임상 연구에 참여한 영아 중에서 약 10,000명을 대상으로 발열, 설사, 구토 등의 이상반응 발생에 대해서 분석하였다. 예방접종 후 42일 동안 구토(15% vs. 14%), 설사(24% vs. 21%), 인두염(7% vs. 6%), 중이염(25% vs. 13%), 기관지경련(1.1% vs. 0.7%)과 같은 이상 반응의 발생율은 접종군에서 의미있게 더 높았다. 접종군과 대조군에서 발열(43% vs. 43%)과 혈변(0.5% vs. 0.3%)의 발생율은 비슷하였다.

예방접종 후 7일 동안 설사의 발생은 접종군에서 의미있게 높았다. 설사의 발생율은 접종군에서 1차 접종 후 1%(10% vs. 9%), 2차 접종 후 3%(9% vs. 6%), 3차 접종 후 3%(18% vs. 15%) 더 높았다. 마찬가지로 구토의 발생을 또한 접종군에서 의미있게 높았는데, 1차 접종 후 접종군에서 2%(7% vs. 5%), 2차 접종 후 2%(12% vs. 10%) 더 발생하였다. 접종 후 7일 이내에 발열과 보챌의 발생은 비슷하였다.

③ 미숙아에서의 이상 반응

3상 임상 연구에 참여한 영아 중에서 2,072명은 재태 주수 25-36주(중간값 34주)의 미숙아이었으며, 이들에게 로타 바이러스 백신 또는 위약이 투여되었다. 이들 중에서 장겹침증이 발생한 경우는 없었다. 중증 이상 반응의 발생은 접종군과 대조군에서 비슷하였다(5.5% vs. 5.8%).

④ 백신 바이러스의 배설 및 전파

3상 연구에 참여한 약 300명을 대상으로 하여 백신 바이러스가 대변으로 배설되는지 조사하였다. 각각의 예방접종 후 4-6일에 대변 검체를 얻도록 하였으나, 예정된 날짜를 지나서 채변한 경우도 포함하였다. 또한 연구 기간 중에 위장염의 증상이 있어 로타바이러스 항원 검출 검사(EIA)를 하여 양성으로 판명된 대변 검체도 검사하였다. 1차 접종 360명중 32명에서 백신 바이러스가 검출되었으며, 2차 접종 249명 중에서는 0명, 3차 접종 385명 중 1명에서 검출되었다. 백신 바이러스는 대부분 1차 접종 후 7일 이내에 발견되었으며, 1명에서는 1차 접종 후 15일에 검출되었다.

로타바이러스 백신의 접종 대상 및 방법

미국은 5가 로타바이러스 백신을 2006년부터 기본 접종으로 실시하고 있고, 라틴 아메리카의 일부 국가들은 1가 로타바이러스 백신을 기본 접종에 포함하고 있다. 우리나라에서는 2007년 6월에 5가 로타바이러스 백신이 허가되었다.

우리나라에서도 로타바이러스는 영유아 위장염의 가장 흔한 원인이다. 그러나 접종 여부는 보호자에게 질병의 위험과 백신 접종으로 얻을 수 있는 이점과 비용 등에 대해서 충분히 설명한 후에 결정하도록 한다. 로타바이러스 백신을 접종하기로 한 경우에는 다음의 방법에 따라서 실시한다.

1. 접종 방법

5가 로타바이러스 백신은 2, 4, 6개월에 3회 접종 한다. 생후 6-12주에 1차 접종을 하며, 2개월 간격으로 3회 접종한다. 3회 접종은 생후 32주 이전에 이루어지도록 한다. 최소 접종 간격은 4주이다. 접종을 시작할 수 있는 최소 연령은 6주이다. 생후 13주 이후의 영아에게는 접종을 시작해서는 안된다. 실수로 출생 13주 이상 된 영아에게 1차 접종을 한 경우에는 추천하는 접종 간격에 따라 나머지 접종을 실시한다. 출생 후 32주가 지난 소아에서는 접종 횟수에 상관없이 접종을 해서는 안된다. 접종 후에 토하거나 뱀어 내어도 다시 접종하지 않는다.

예방접종을 시작하기 전 또는 3회의 접종을 끝내기 전에 로타바이러스에 의한 위장염을 앓은 경우에 자연 감염에 의한 면역은 부분적이므로, 접종을 시작하거나 나머지 접종을 모두 실시한다. 모유 수유가 로타바이러스 백신의 면역 반응을 억제하지 않기 때문에 모유 수유를 하는 경우 접종할 수 있다. 다른 백신과 마찬가지로 미열이 동반되거나 경한 질환이 있는 경우에도 접종할 수 있다

로타바이러스 백신은 DTaP, Hib, IPV, B형 간염 백신 및 폐구균-단백결합 백신과 동시에 접종할 수 있다.

2. 접종시 주의 및 금기사항

로타바이러스 백신에 포함된 어떤 성분에 대해서 심한 과민 반응이 있거나, 이전 접종 후에 심한 알레르기 반응을 경험한 경우는 접종 금기이다.

일반적으로 아래에 기술한 상황에서는 접종에 따른 이점이 백신의 위험보다 크지 않으면 예방접종을 실시하지 않는다.

1) 면역기능저하

선천성 면역 결핍증 환자, 조혈모세포 이식 환자 및 장기 이식 환자는 로타바이러스 감염으로 심한 위장염을 앓을 수 있으며, 때로는 치명적일 수 있다. 그러나 면역 기능이 저하(HIV 감염, 2주 이상 고용량 전신 스테로이드 사용 등)된 영아를 대상으로 로타바이러스 백신 접종의 안전성과 효능을 입증한 임상 연구가 없어, 현재로서는 이들에게 예방접종을 추천하지 않는다.

2) 항체를 함유하고 있는 혈액제제를 투여받은 경우

항체를 함유한 혈액제제를 투여받은 경우에 로타바이러스 백신의 효능에 대해 연구된 바는 없다. 그러나 미국의 예방접종자문위원회는 로타바이러스 백신 접종을 항체가 포함된 혈액제제를 투여받은 후 6주간 연기하도록 하였다. 6주간 접종을 연기하였을 때 1차 접종하는 나이가 출생 13주가 지나게 될 때에는 13주가 되기 전에 예방접종할 수 있다.

3) 급성 위장염

일반적으로 급성, 중등도 및 중증 위장염을 앓고 있는 경우에는 예방접종을 연기한다. 그러나 접종을 연기하면 1차 접종하는 나이가 출생 13주가 지나게 될 때에, 경한 위장염이라면, 13주가 되기 전에 예방접종할 수 있다.

급성 위장염을 앓고 있는 환자에게 로타바이러스 백신을 접종할 수 있는지에 대한 연구는 없다. 경구용 폴리오 백신을 위장염을 앓고 있는 소아에게 투여하였을 때 항체가 감소하기도 하는데, 이를 근거로 급성 위장염이 로타바이러스의 면역원성을 저하시킬 가능성이 있다고 본다.

4) 중등도 또는 중증 질환(moderate to severe illness)

중증 질환에서 회복되면 가능한 빨리 접종하도록 한다.

5) 기존의 만성 위장관 질환

만성 위장관 질환이 있는 영아에게 로타바이러스 백신을 접종하고자 할 때에는 접종에 따른 이익과 위험을 고려하여야 한다. 현재까지 만성 위장관 질환(선천성 흡수 장애 증후군, 선천성 거대결장증, 짧은 창자 증후군, 원인 불명의 만성 구토 질환 등) 환자를 대상으로 로타바이러스 백신의 안전성과 효능을 검증한 연구가 없다.

6) 장경침증

허가 전 임상 연구에서 새로 개발된 로타바이러스 백신은 장

접침증의 발생과 무관하였다. 그러나 로타바이러스 백신이 장겹침증과 무관하다고 확정하려면 허가 후 안전성 자료가 뒷받침 되어야한다. 또한 장겹침증이 재발할 위험은 장겹침증의 과거력이 있는 경우에 더 높을 수 있다. 그러므로 백신 허가 후의 안전성에 대한 자료가 나올 때까지는 장겹침증의 병력이 있는 영아에게는 접종하지 않는다.

3. 특수상황에서의 로타바이러스 백신 접종

1) 미숙아

미숙아에게 접종을 고려할 때 접종에 따른 이점과 이론적인 위험을 고려하여야 한다. 자료가 제한적이긴 하지만 미숙아는 생후 1년 동안에 로타바이러스 위장염으로 입원할 위험이 높다. 비록 대상아 수가 작았지만, 미숙아에게 접종한 경우 만삭아와 비슷한 안전성과 효능을 보였다. 미숙아는 산모에서 넘어온 항-로타바이러스 항체가 만삭아 보다 낮기 때문에, 이론적으로는 로타바이러스 백신 접종 후 이상 반응이 발생할 가능성이 높다. 미국 예방접종자문위원회는 미숙아에게 로타바이러스 예방접종은 이론적인 위험보다 이점이 더 많다고 간주하여, 미숙아가 출생한 지 적어도 6주가 지났고 신생아실에서 퇴원하였거나 퇴원 예정이면서 임상적으로 안정되어 있으면 접종하도록 하였다.

2) 면역 기능이 저하된 환자와 접촉하는 영아에 대한 접종

면역 기능 저하가 의심되거나 면역 기능이 저하된 환자와 같이 살고 있는 영아에게 로타바이러스 백신을 접종할 수 있다. 대부분의 전문가들은 면역 기능 저하 환자와 같이 살고 있는 영아에게 접종하여 백신 바이러스가 면역 기능 저하 환자에게 전파되어 발생할 수 있는 이론적 위험보다 예방접종으로 인해 면역 기능 저하 환자들이 보호받는 이점이 더 많다고 믿고 있다. 백신 바이러스의 전파를 최소화하기 위해서 모든 가족들은 예방접종한 아기의 대변에 노출(예; 기저귀 갈기)되었을 때 손을 잘 씻도록 한다.

3) 임신부와 접촉하는 영아에 대한 접종

임신부와 같이 살고 있는 영아에게 예방접종을 할 수 있다. 대부분의 가임기 여성은 이미 로타바이러스에 대한 면역을 가지고 있으므로 예방접종을 받은 아이로부터 백신 바이러스가 전파되어 병을 앓을 가능성은 낮다. 그리고 임신부가 로타바이러스에 감염되거나 로타바이러스에 의한 질환을 앓는다고 해서 태아가 영향을 받았다는 증거도 없다. 또한 영아가 예방접종을 하지 않아 로타바이러스 질환을 앓게 되면 야생 로타바이러스에 임신부

가 노출되게 되는데, 접종을 함으로써 이와 같은 상황을 예방할 수 있다.

4) 백신 접종 후 구토

로타바이러스 백신을 뱉거나, 토하였을 때 다시 접종하지 않는다. 나머지 접종은 권고하는 나이에 맞게 모두 접종한다. 토한 후 다시 접종하였을 때의 안전성과 다시 접종하지 않았을 경우의 효능에 대한 연구 자료는 없다.

5) 접종후 입원

최근에 로타바이러스 백신을 접종한 아기가 어떤 이유로 입원하게 되었을 경우에 백신 바이러스의 전파를 예방하기 위한 다른 조치는 필요 없다. 다른 경우와 마찬가지로 일반 주의(universal precaution) 지침에 따른다.

허가 후 이상 반응 감시 보고의 강화

로타바이러스 백신 허가 전 임상 연구에서 장겹침증을 비롯해서 어떤 중증 이상 반응도 보고되지 않았다. 그러나 이전의 RRV-TV 백신의 경험에 미루어 볼 때, 로타바이러스 백신을 기본 접종으로 실시하게 되면 이후에 발생하는 이상 반응을 지속적으로 감시하여야 한다. 미국의 경우 자연적 장겹침증은 영아 100,000명 당 25-38명의 빈도로 발생하는데, 많은 영아들이 예방접종을 받게 되면 실제 예방접종과는 무관하더라도 우연히 접종 후에 장겹침증이 발생한 경우가 있을 것이다. 따라서 장겹침증과 같이 드문 질환에 대해서 로타바이러스 백신의 안전성을 평가하기 위해서는 허가 후 감시 체계를 철저히 운영해야 한다.

References

- 1) 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.
- 2) Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez R, 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.
- 3) CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. *MMWR* 2006;55(RR-12).
- 4) Clark HF, Offit PA, Poltkin SA, Heaton PM. The new pentavalent rotavirus vaccine composed of Bovine(strain

- WC3)-human rotavirus reassortants. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:577-83.
- 5) Jee YM. Epidemiological study of viral gastroenteritis in Korea. *J Korean Pediatr Infect Dis* 2003;10:26-36.
 - 6) Kang JH. Epidemiological profile of rotavirus infection in Korea. 24th Annual meeting of the European Society for Pediatric Infectious Disease; 2006 May 3-5;Basel. Switzerland
 - 7) Dennehy PH. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:S103-5.
 - 8) Buttery JP, Kirkwood C. Rotavirus vaccines in developed countries. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:253-8.
 - 9) Velasques FR, Matson DO, Calva JJ, Guerreri L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infection. *N Engl J Med* 1996;335:1022-8.
 - 10) Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006;12:304-6.
 - 11) Rothman KJ, Young-Xu Y, Arellano F. Age dependence of the relation between reassortant rotavirus vaccine (Rotashield) and intussusception. *J Infect Dis* 2006;193:898.
 - 12) WHO. Report of the Global Advisory Committee on Vaccine safety, December 1-2, 2005. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;2:13-20.