

한국 소아에서 7가 폐렴사슬알균 단백결합 백신의 추가접종 면역원성에 관한 연구

포천중문의과대학 소아과학교실*, 이화여자대학교 의과대학 소아과학교실[†],
이화여자대학교 의과대학 의과학연구소 백신효능 연구센터[‡]

박소은*·[‡], 이현주[†]·[‡], 임수영[‡], 김경효[†]·[‡]

= Abstract =

Immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine related to booster immunization in Korean children

So Eun Park, M.D.*[‡], Hyunju Lee, M.D.[†]·[‡], Soo Young Lim, B.A.[‡] and Kyung Hyo Kim, M.D.[†]·[‡]

Department of Pediatrics, College of Medicine, Pochon CHA University, Bundang, Korea
Department of Pediatrics[†], School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea
Center for Vaccine Evaluation and Study[‡], Ewha Medical Research Institute, Seoul, Korea*

Purpose : The purpose of this study was to evaluate the immunogenicity of the booster immunization with pneumococcal conjugate vaccine in Korean children.

Methods : Thirty-nine children aged 12-23 months who visited Kangnam CHA Hospital between September 2006 and December 2006 were enrolled. The children were divided into primary and booster groups depending on their vaccination status for the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. The anti-pneumococcal antibody levels of each serotype included in the vaccine (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) were determined by third-generation ELISA.

Results : The geometric mean titer (GMT) of antibodies to each pneumococcal serotype in the booster group was higher than in the primary group ($P<0.05$). The percentage of subjects with pneumococcal antibodies $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ was 90.5-100% for all serotypes in both the primary and booster groups. The percentage of subjects with pneumococcal antibodies $\geq 1.0 \text{ g/mL}$ in the booster group was 94.4-100%, which was higher than the primary group except for serotypes 6B and 14 ($P<0.05$). The percentage of subjects with pneumococcal antibodies $\geq 5.0 \mu\text{g/mL}$ in the booster group was 50.0-94.4% which was higher than the primary group for all serotypes ($P<0.05$).

Conclusion : The immunogenicity of a booster dose of the pneumococcal conjugate vaccine in Korean children was high and the immunogenicity of a primary series was also relatively high. To determine the feasibility of the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine and the appropriate schedule for Korean children, further prospective investigation of the immunogenicity of the booster immunization is needed. (Korean J Pediatr 2008;51:622-628)

Key Words : Pneumococcal vaccine, Immunization, Secondary

서 론

폐렴사슬알균은 전 세계적으로 영아와 소아에게 질병과 사망을 일으키는 주요 원인균이다. 1983년부터 사용되어온 폐렴사슬알균 다당질 백신은 T-세포 비의존성 면역 반응(T-cell inde-

pendent immune response)을 일으키므로 어린 소아에게는 면역원성이 낮다. 따라서 b형 인플루엔자균(Hib)의 경험을 살려, 폐렴사슬알균 피막 다당질을 운반체 단백질과 결합시킨 백신이 시도되었다. 운반체 단백질로는 디프테리아 독소이드, 파상풍 독소이드, 인플루엔자균의 D 단백질(Hib protein D), B군 수막알균의 외막 단백질, 디프테리아 독소의 돌연변이 단백질(nontoxic mutant diphtheria toxin(CRM₁₉₇)) 등에 대하여 임상연구가 진행되어 오고 있고¹⁻⁵⁾, 이 중에서 CRM₁₉₇을 사용한 7가의 폐렴사슬알균 단백결합 백신이 2000년에 미국에서 허가되어 사용되기 시작하였으며, 국내에는 2004년에 도입되어 선별적으로 사용되고 있다.

7가의 폐렴사슬알균 단백결합 백신에 포함되어 있는 혈청형은 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F로, 미국이나 캐나다 소아에서 분

Received : 21 April 2008, Accepted : 21 May 2008
Address for correspondence : Kyung Hyo Kim, M.D.
Department of Pediatrics, School of Medicine, Ewha Womans University,
Center for Vaccine Evaluation and Study, Ewha Medical Research Institute
911-1, Mok-dong, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea
Tel : +82-2-2650-5275, Fax : +82-2-2650-2561
E-mail : khykim@ewha.ac.kr

리되는 혈청형의 80% 이상을 차지한다. 그러나 유럽은 74%, 남미는 63%, 아시아는 국가마다 다르기는 하나 평균 43% 정도만이 이들 7가지 혈청형에 속한다⁶⁾. 이들 다양한 지역의 폐렴사슬알균에 의한 질병을 방어하기 위하여 현재는 9가, 10가, 13가 단백결합 백신이 개발되어 임상 시험 중에 있다.

백신 접종 후에 면역반응은 나라마다 다르게 나타날 수 있는데, 이는 나라마다 접종 스케줄이 차이가 있거나, 각 지역의 고유의 병원균의 역학이 달라 균에 노출되는 시기나 집락형성 등에 차이가 있거나, 각 인종마다의 고유의 면역반응의 차이에 기인하는 것으로 여겨진다. Hib 백신의 경우와 마찬가지로⁷⁾, 폐렴사슬알균 단백결합 백신에 대해서도 나라와 인종에 따라 면역반응이 다양하게 나타나고 있다⁸⁾. 국내에서는 지금까지는 기초접종 이후의 면역원성에 관한 연구만 수행되었으며, 국내 소아에서의 폐렴사슬알균 피막다당질 항체가는 이전에 보고된 유럽이나 미국 소아보다 높았고, 타이완 소아에서보다도 높았다⁹⁾. 그러나 아직 국내의 추가접종의 면역원성에 대한 보고는 없다. 본 연구는 향후 폐렴사슬알균 단백결합 백신을 국가필수예방접종으로 도입하는데 있어서 추가접종의 면역원성에 대한 기초 자료로 활용하고자 수행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 9월부터 2006년 12월까지 강남 차병원에 내원하여 검사를 위해 혈액 채취의 기회가 있었던 12-23개월 사이의 소아 39명을 대상으로 하였다. 보호자에게 혈액 채취 및 사용에 대한 설명문의 설명 후 동의를 받았고, 혈액 검사 후 남은 혈청을 -20°C에 보관하였다. 각 소아들의 예방접종 수첩기록으로 7가 폐렴사슬알균 단백결합 백신의 접종력을 확인하여 기초접종을 완료한 군과 추가접종까지 완료한 군으로 나누었다. 각 소아들의 병력을 확인하여 면역 질환이 있거나 면역 억제제, 면역글로블린 제제 혹은 수혈을 받은 경력이 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

2. 폐렴사슬알균 피막다당질 항체 검사를 위한 효소면역측정법 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)

분리된 혈청에서 백신에 포함된 각각의 혈청형(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)의 폐렴사슬알균 피막다당질 항체가를 효소면역측정법으로 이화여자대학교 의과대학 의과학연구소 백신효능연구센터에서 측정하였다. 혈청형 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F에 대한 피막다당질 항원은 ATCC(American Type Culture Collection, Rockville, USA)로 부터 구입하여 준비하였다. 표준혈청은 Dr. C. Frasch(Food and Drug Administration, Bethesda, USA)에서 공급받은 US reference pneumococcal antiserum lot 89-SF를 사용하였다. 비특이적 반응을 제거하기 위한 항원으로 폐렴사슬알

균 cell wall polysaccharide(C-PS) (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark)와 폐렴사슬알균 혈청형 22F 피막다당질 항원을 사용하였다.

혈청형 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F에 대한 피막다당질 항원을 각각 미리 정해놓은 농도(1-10 µg/mL)에 맞추어 0.2% NaN₃가 포함된 인산완충용액인 코팅 완충액(coating buffer)으로 희석하였다. 코팅 완충액은 살균된 1급 물(Merck KGaA, Darmstadt, Germany)로 제조하였다. 96 well의 평평한 바닥의 polystyrene microtiter 평판(Corning & Costar, Corning, USA)의 각 well에 100 µL 씩 넣어 5시간 동안 37°C의 습한 보온기에 넣어 코팅(coating)하였다. 검사 혈청을 위한 흡수 용액(absorption solution)은 0.02% NaN₃와 0.05% Tween-20이 포함된 인산완충용액인 항체 완충액에 C-PS 5 µg/mL와 혈청형 22F 피막다당질 항원 5 µg/mL를 넣어 준비하였고, 표준 혈청을 위한 흡수 용액에는 C-PS 5 µg/mL만 넣어 준비하였다. 미리 정해놓은 템플릿에 따라 표준 혈청과 검사 혈청을 위한 흡수 용액을 희석 평판(dilution plate)의 각 well에 넣었다. 검사 혈청은 0.02% NaN₃와 0.05% Tween-20이 포함된 인산완충용액인 항체 완충액으로 1/5농도로 희석하였고, 표준혈청인 89-SF도 같은 항체 완충액으로 1/20 농도로 희석하여 미리 정해놓은 템플릿에 따라 희석 평판의 첫 줄의 각 well에 넣었다. 이를 2.5배로 연속 희석하여 30분간 실온에서 반응시켰다. 각 혈청형으로 코팅된 평판은 30초 동안 0.01%의 Brij 35가 포함된 pH 7.2의 tris 완충 용액으로 흠뻑 적신 후 같은 용액으로 총 5회 세척하였다. 희석 평판의 각 반응액을 50 µL씩 코팅된 평판의 각 well에 옮기고 공백(blank) well은 비특이 배경 결합(background binding)을 평가하기 위하여 항원은 넣지 않고 항체 완충액만 50 µL씩 넣었다. 평판의 뚜껑을 덮어 실온에서 2-18시간 동안 반응시켰다. 평판을 앞에서와 동일한 방법으로 세척한 뒤, 각 well에 100 µL의 희석된 goat anti-human IgG-alkaline phosphatase conjugate (Southern Biotech, Birmingham, USA)를 넣고 뚜껑을 덮어 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 평판을 다시 동일한 방법으로 세척한 뒤, 각 well에 발색을 위한 기질 용액인 1 mg/mL p-nitrophenyl phosphate in diethanolamine buffer (Sigma Chemical Company, St. Louis, USA)를 100 µL씩 넣고 뚜껑을 덮어 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 각 well에 50 µL의 3M NaOH를 넣어 반응을 정지시킨 후 405 nm와 690 nm에서 흡광도를 측정하였다.

3. 통계 분석

각 군의 항체 측정치의 기하 평균과 95% 신뢰구간을 나타내었다. 각 군별로 백신 접종 후에 침습성 감염에 방어력이 있다고 여겨지는 항체가인 0.2 µg/mL, 0.35 µg/mL, 0.5 µg/mL, 1.0 µg/mL와¹³⁻¹⁵⁾, 점막 감염에 방어력이 있다고 여겨지는 항체가인 5.0 µg/mL 이상인 개체의 수와 백분율을 구하였다¹⁶⁾. P 값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정하였다. 통계 프로그램은 SPSS 11.0을 사용하였다.

결 과

1. 연구 대상의 인구학적 특성 및 예방접종력

연구 대상 39명 중, 7가 폐렴사슬알균 단백결합 백신 기초접

종을 완료한 소아는 21명, 기초접종과 추가접종까지 모두 완료한 소아는 18명이었다.

평균 나이는 기초접종을 완료한 군은 13.9(12-16)개월, 추가접종까지 완료한 군은 18.8(16-23)개월이었다. 접종 후 채혈까지의 기간은 기초접종을 완료한 군은 7.2(4-9)개월, 추가접종까지 완료한 군은 3.3(1-7)개월이었다. 성별은 기초접종을 완료한 군이 남자 12명, 여자 9명이었고, 추가접종까지 완료한 군이 남자 12명, 여자 6명이었다. 추가접종까지 완료한 군의 평균 나이는 기초접종을 완료한 군의 평균 나이보다 높았다($P<0.05$). 군별의 성별 차이는 없었다(Table 1).

Table 1. Characteristics of Study Groups

	No.	M:F*	Age [†] (mo)	Interval ^{†, ‡} (mo)
Primary series without booster	21	12:9	13.9 (12-16)	7.2 (4-9)
Primary series with booster	18	12:6	18.8 (16-23)	3.3 (1-7)

*male : female

[†]numbers are average age and numbers in parentheses are range of age

[‡]interval between last vaccination and sampling

2. 백신의 면역원성

1) 각 혈청형에 따른 폐렴사슬알균 피막다당질 항체가

기초접종만 완료한 군의 폐렴사슬알균 피막다당질 항체의 기하평균은 0.90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (혈청형 18C)에서 4.96 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (혈청형 14) 사이였고, 추가접종까지 완료한 군의 기하평균은 4.68 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (혈청형 18C)에서 17.11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (혈청형 6B) 사이였다. 각 혈청형에 따른 폐렴사슬알균 피막다당질 항체의 기하평균은 각 혈청형에 따라 다양하게 나타났으며, 기초접종만 완료한 군보다 추가접종까지 완료한 군이 모든 혈청형에서 높았다($P<0.05$, Table 2).

2) 침습성 감염 및 점막 감염 예방 가능한 폐렴사슬알균 피막다당질 항체가를 보이는 비율

침습성 감염을 예방한다고 여겨지는 항체가인 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.35 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상인 비율을 비교하여 보았다. 기초접종만 완료한 군이나 추가접종까지 완료한 군 모두 90.5-100%가 0.35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상의 항체가를 보였으며 두 군 간의 차이는 없었다. 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상의 항체가를 보이는 비율도 혈청형 18C를 제외하고는 85.7-100%로 두 군 간의 차이는 없었다. 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상의 항체가를 보이는 경우는 기초접종만 완료한 군이 47.6-100%로 다양한 비율을 보였으며, 추가접종까지 완료한 군은 94.4-100%로, 혈청형 6B와 14를 제외하고는 추가접종

Table 2. Geometric Mean Titer of Antibodies to Each Pneumococcal Serotype

Serotype	Geometric mean titer* [†] (95%CI [‡])	
	Primary series without Booster	Primary series with Booster
4	1.30 (0.90-1.88)	7.17 (5.26- 9.79)
6B	2.29 (1.64-3.20)	17.11 (10.25-28.55)
9V	1.14 (0.83-1.56)	4.86 (2.98- 7.91)
14	4.95 (3.47-7.07)	13.15 (9.82-17.62)
18C	0.90 (0.64-1.27)	4.68 (2.59- 8.48)
19F	1.50 (1.04-2.15)	10.68 (6.07-18.79)
23F	1.06 (0.72-1.55)	7.56 (4.88-11.70)

* $P<0.05$ in all serotypes (primary series without booster vs primary series with booster)

[†]unit of geometric mean titer is $\mu\text{g}/\text{mL}$

[‡]CI : confidence interval

Table 3. Percentage of Subjects with Antibody Titer $\geq 0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$, $0.35 \mu\text{g}/\text{mL}$, $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$, and $1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ to Each Pneumococcal Serotype

Serotype	% subject with $\geq 0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$		% subject with $\geq 0.35 \mu\text{g}/\text{mL}$		% subject with $\geq 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$		% subject with $\geq 1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$	
	Primary*	Booster [†]	Primary	Booster	Primary	Booster	Primary	Booster
4	100	100	100	100	90.5	100	57.1	100 [‡]
6B	100	100	100	100	100	100	85.7	100
9V	100	100	95.2	100	90.5	100	61.9	94.4 [‡]
14	100	100	100	100	100	100	100	100
18C	100	100	90.5	100	71.4	100 [‡]	47.6	94.4 [‡]
19F	100	100	100	100	95.2	100	61.9	100 [‡]
23F	100	100	90.5	100	85.7	100	61.9	100 [‡]

*Primary indicates primary series without booster

[†]Booster indicates primary series with booster

[‡] $P<0.05$ (primary series without booster vs primary series with booster)

까지 완료한 군에서 높은 비율을 보였다($P<0.05$, Table 3).

점막 감염을 예방한다고 여겨지는 항체가인 $5.0 \mu\text{g/mL}$ 이상의 항체를 보이는 비율은 기초접종을 완료한 군에서는 혈청형 14의 66.7%를 제외하면 0-14.3%정도에 불과하였고, 추가접종까지 완료한 군에서는 50.0-94.4%로 모든 혈청형에서 추가접종까지 완료한 군에서 높은 비율을 보였다($P<0.05$, Table 4).

3) 국내 소아에서 기초접종 및 추가접종 이후 항체가의 변화

국내에서 발표된 폐렴사슬알균 단백결합 백신의 기초접종에 대한 면역원성 연구와 비교하여 보면⁹⁾, 2, 4, 6개월의 기초접종 1개월 후인 7개월의 각 혈청형의 항체가의 기하평균에 비하여 생후 12개월 이후에 기하평균이 감소하였고, 추가접종 이후에는 다시 기하평균이 증가하였다(Fig. 1).

Table 4. Percentage of Subjects with Antibody Titer $\geq 5.0 \mu\text{g/mL}$ to Each Pneumococcal Serotype

Serotype	% subject with $\geq 5.0 \mu\text{g/mL}$ *	
	Primary series without Booster	Primary series with Booster
4	9.5	72.2
6B	14.3	94.4
9V	0.0	50.0
14	66.7	94.4
18C	0.0	50.0
19F	9.5	66.7
23F	9.5	72.2

* $P<0.05$ in all serotypes (primary series without booster vs primary series with booster)

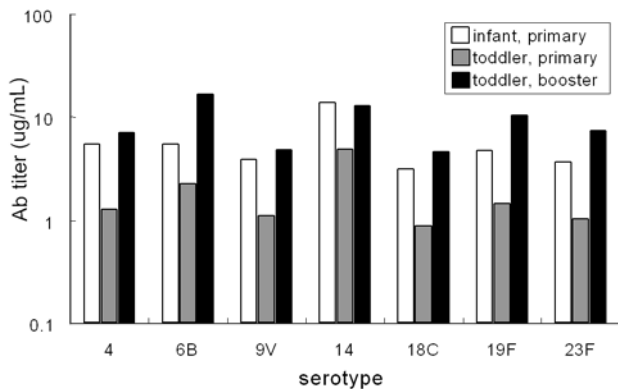


Fig. 1. Comparison of anti-pneumococcal antibody titers in Korean children according to immunization status. The white bar indicates the geometric mean titer (GMT) of 7-month-old infants, 1 month after a primary series of pneumococcal conjugate vaccination. These data are from a previous study on Korean infants. The gray bar indicates the GMT of toddlers vaccinated with a primary series without a booster (average 7.3 months after the primary series). The black bar indicates the GMT of toddlers previously vaccinated previously with a primary series and a booster dose. After a primary series, the GMT to each pneumococcal serotype decreases with time. After a booster dose, the GMTs increases again.

고 찰

본 연구는 우리나라의 생후 12-23개월 소아에서 폐렴사슬알균 단백결합 백신의 추가접종 유무에 따른 면역원성을 비교하였다.

국내에서는 7가 폐렴사슬알균 단백결합 백신이 2004년 도입되어 선별적으로 사용되고 있으며 2, 4, 6개월에 기초접종과 12-15개월에 추가접종을 시행하고 있다. 본 연구는 한 소아에서 추가접종 전후의 항체가를 비교한 것은 아니지만, 기초접종만 완료한 군은 기초접종 후 평균 7.2(4-9)개월이 지난 12-16개월의 소아이고, 추가접종까지 완료한 군은 추가접종 후 평균 3.3(1-7)개월이 지난 16-23개월의 소아에서 시행한 결과였다. 기초접종만 완료한 군에서 기초접종 완료 후 6개월 미만이 경과한 경우는 세 경우(14.8%)로 이들 항체가를 제외하고 분석하여도 유사한 결과를 보였다. 따라서 다른 연구와 비교해 본다면, 같은 백신과 같은 스케줄(2, 4, 6, 12-15개월)로 접종한 경우의 추가접종 전(기초접종 완료 후 6-9개월 후)과 추가접종 1개월 후의 항체가와 비교해 보는 데에는 큰 무리는 없으리라 생각된다. 본 연구에서의 국내 소아에서 폐렴사슬알균 피막다당질 항체의 기하평균은 기초접종만 완료한 군은 $0.90-4.95 \mu\text{g/mL}$ 이었으며, 추가접종까지 완료한 군은 $4.68-17.11 \mu\text{g/mL}$ 이었다. 기초접종만 완료한 경우(추가접종 전) 기하평균은 미국 소아는 $0.31-1.48 \mu\text{g/mL}$ 혹은 $0.20-1.81 \mu\text{g/mL}$, 핀란드 소아는 $0.42-2.63 \mu\text{g/mL}$, 타이완 소아는 $0.31-1.63 \mu\text{g/mL}$ 로^{3, 14-16)}, 직접적인 비교는 할 수 없으나 전반적으로 국내 소아에서 높은 항체가를 보인다고 생각된다. 추가접종 완료 1개월 후의 기하평균은 미국 소아는 $2.54-8.27 \mu\text{g/mL}$ 혹은 $2.39-9.74 \mu\text{g/mL}$, 핀란드 소아는 $2.55-10.80 \mu\text{g/mL}$, 타이완 소아는 $4.22-24.03 \mu\text{g/mL}$ 이었다^{3, 14-16)}. 본 연구는 추가접종 후 1-7개월의 항체가를 측정했으므로 일반적으로 접종 이후 시간이 경과하면서 항체가가 감소하는 것을 감안한다면, 전반적으로 국내 소아에서는 미국이나 핀란드보다 높은 항체가를 보이고, 타이완 소아와는 비슷한 항체가를 보인다고 생각된다.

폐렴사슬알균 단백결합 백신의 효과를 판정하는데 있어서 어느 수준의 항체가가 방어력이 있는지에 대해서는 아직 논란이 있다. 침습성 감염을 예방하는 항체가는 각각의 혈청형마다 차이가 있을 수는 있지만, 일반적으로 제시되고 있는 항체가는 $0.2 \mu\text{g/mL}$, $0.35 \mu\text{g/mL}$, $0.5 \mu\text{g/mL}$, $1.0 \mu\text{g/mL}$ 등이 있다¹⁰⁻¹²⁾. 비인두 집락이나 중이염과 같은 점막 감염을 방어할 수 있다고 제시된 항체가는 $5.0 \mu\text{g/mL}$ 이며¹³⁾, 이는 Hib 백신 접종 후에 비인두 집락을 예방한다고 여겨지는 항체가인 $5.0 \mu\text{g/mL}$ 와 동일하다¹⁷⁾. 본 연구에서 기초접종 이후에도 90.5-100%에서 $0.35 \mu\text{g/mL}$ 이상의 항체가를 보이고 있었고, 47.6-100%에서 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 이상의 항체를 보여, 국내 소아에서는 기초접종 완료 이후에도 상당수가 침습성 감염에 대하여 예방 가능한 항체가를 보였다. 이는 추가접종 직전의 항체가가 타이완의 경우 $0.2 \mu\text{g/mL}$ 이상은

68-100%¹⁵⁾, 핀란드의 경우 0.35 µg/mL 이상은 57-100%¹⁴⁾, 1.0 µg/mL 이상은 5-72%¹⁸⁾ 정도에 그치는 것과 비교하여 보면 매우 높은 수준이라 생각된다. 본 연구에서 추가접종을 완료한 군에서는 94.4-100%가 침습성 감염을 예방하는 항체가인 1.0 µg/mL 이상을 보이고 있으며, 외국의 경우와 비교하면 추가접종 1개월 후의 항체가가 핀란드의 경우 98-100%에서 0.35 µg/mL 이상, 미국의 경우 84-100%에서 1.0 µg/mL 이상을 보이고 있어^{14, 16)}, 외국과 마찬가지로 국내 소아에서도 추가접종에 대한 면역원성은 매우 좋았다.

그러나 점막 감염을 방어하는 항체가인 5.0 µg/mL 이상에 대해 살펴보면, 추가접종까지 완료한 군에서는 혈청형에 따라 50-94.4%에서, 기초접종만 완료한 군에서는 혈청형 14(66%)를 제외하고는 0-14.3%만이 5.0 µg/mL 이상의 항체가를 보였다. 국내 소아에서 기초접종만 완료한 경우에는 침습성 감염에 대한 예방은 가능하나, 비인두 보균이나 중이염 같은 점막 감염까지 예방하기 위해서는 추가접종이 필요하다고 생각된다.

Kim 등⁹⁾은 국내 소아의 기초접종 이후 폐렴사슬알균 피막다당질 항체가는 이전에 보고된 유럽이나 미국 소아보다 높았고 타이완 소아에서보다도 높아 면역원성이 좋다고 하였다. 본 연구에서는 접종 후 채혈시기에 차이가 있었지만, 이를 감안하더라도 기초접종 및 추가접종 이후 면역원성이 좋았다. 국내에서 시행된 연구가 아직은 적기는 하지만 두 연구 모두 우리나라 소아에서 면역원성이 좋은 것은 인종에 따른 차이가 중요한 요인 중 하나로 생각된다.

비록 같은 군을 대상으로 한 연구는 아니지만, 국내에서 발표된 폐렴사슬알균 단백질백신 백신의 기초접종에 대한 면역원성 연구와 비교하면⁹⁾, 기초접종 1개월 후의 각 혈청형의 항체가의 기하평균에 비하여 생후 12개월 이후에 기하평균이 감소하였고, 추가접종 이후에는 다시 기하평균이 증가함을 볼 수 있었다. 이는 위에서 비교하였던 미국이나 핀란드, 타이완의 경우도 같은 추세를 보였다^{3, 14, 15)}. 12-15개월에 추가접종을 하고 9-12개월 후에 항체를 측정하여 전반적인 항체가의 변화에 대해 연구한 미국과 핀란드의 보고들을 살펴보면, 이들 연구에서도 기초접종 이후 추가접종 전까지는 항체가가 감소하다가 추가접종 이후에 증가하는 추세를 보였고, 추가접종 이후에도 다시 시간이 지나면 항체가가 감소하는 양상을 보였다^{14, 18, 19)}. 이들의 연구에서 O'Brien 등¹⁹⁾은 이와 같이 시간이 지나면서 항체가가 감소하는 데에도 불구하고 오랜 시간동안 비인두 보균이 감소하는 것에 대하여 국소 및 전신 면역 반응에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각하였고, Ekstrom 등¹⁴⁾은 혈청형 6B, 19F, 23F에 대하여 시행한 친화력(avidity) 결과로 미루어 시간이 지나면서 항체가가 감소하더라도 항체의 기능은 좋게 유지된다고 생각하였다.

추가접종의 필요성에 대한 부분은 해당 병원균의 특성에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어 독소이드 백신인 경우에는 독소(toxin)에 노출 당시의 항독소 항체(antitoxin antibody)의 양이 충분히 있어야 하므로 추가접종이 필요하다²⁰⁾. 그러나 B형 간염

의 경우에는 노출 당시에 충분한 양의 항체가 없더라도, B형 간염 특이 기억세포를 활성화시키는 데 걸리는 시간보다 B형간염 바이러스의 잠복기가 길어서 추가접종이 필요하지 않다²¹⁾. Hib의 경우에는 면역 기억이 있는 소아에서도 침습성 감염이 발생하기도 하여 군에 노출 당시에 충분한 양의 항체가 존재하는 것이 세균의 침입을 막는 데에 중요하리라고 여겨지고 있다. 특히, Hib, 폐렴사슬알균, 수막알균 같은 경우는 영아에서 침습성 질환을 일으키므로 매우 이른 나이에 접종을 시작하게 된다. 그러나 매우 어린 나이에 접종을 하는 경우에는 백신에 의해 생성된 항체가 빠르게 감소하기 때문에 영아시기에 기초접종을 시작하는 경우(neonatal priming)에는 유아시기에 추가접종(infant boosting)을 하는 것이 이들 감염을 예방하는 데에 효과적인 방법이라고 생각되고 있다²²⁾.

본 연구의 제한점으로는 한 소아에게 추가접종 전과 후의 항체가를 비교한 연구가 아니고 여러 소아에서 추가접종 유무에 따른 항체가 비교 연구라는 점이 있다. 하지만 지금까지 추가접종에 관한 우리나라 소아들의 면역원성 연구가 없었기 때문에, 본 연구는 추가접종에 대한 기초 자료로서 의미가 있다고 생각된다. 또한 본 연구에서는 효소면역측정법만 시행하고 opsonophagocytosis assay(OPA)를 시행하지는 못하였다. 폐렴사슬알균 단백질백신 백신의 효과를 판정하는데 효소면역측정법보다는 OPA로 평가하는 것이 실제 백신의 효능을 더 잘 반영한다는 보고들이 있으므로^{23, 24)} 향후 OPA를 시행하는 것이 좋을 것이라 생각된다.

Hib 백신과 더불어 폐렴사슬알균 단백질백신이 국가필수 예방접종이 되기 위해서는 우리나라 소아들의 면역원성을 바탕으로 실정에 맞는 백신과 스케줄을 정해야 한다. 폐렴사슬알균 백신의 접종 스케줄을 결정하는 데에는 폐렴사슬알균 질환의 역학, 백신의 면역원성, 백신의 비용 대 편익 효과 및 한 국가에서의 보건 정책 등의 요인들이 관여 된다. 본 연구의 결과 국내 소아에서 기초접종만 완료하고 추가접종을 시행하지 않은 경우에도 침습성 감염을 예방하는 항체가를 보이는 경우가 많기는 하였으나, 백신의 효능을 판정하는데 있어서 침습성 감염 뿐 아니라 중이염이나 비인두 보균에 대한 효능도 고려한다면 추가접종을 하는 것이 좋으리라 생각된다. 또한 Kim 등⁹⁾의 연구에서 국내 소아에서 기초접종의 횟수를 3회에서 2회로 줄이는 것을 제시하였는데, 이런 경우에는 추가접종의 역할이 더 크리라 생각되므로 추가접종에 대한 진향적 연구가 더 필요하리라 생각된다.

요 약

목적 : 본 연구는 우리나라 소아에서 면역원성에 근거한 추가접종의 필요성 여부를 확인하고자 하였다.

방법 : 2006년 9월부터 2006년 12월까지 강남 차병원에 내원하여 검사를 위해 혈액 채취의 기회가 있었던 12-23개월 사이의 소아 39명을 대상으로 하였다. 7가 폐렴사슬알균 단백질백신의 접종력에 따라 기초접종 군과 추가접종 군으로 나누었다. 백

신에 포함된 혈청형(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)에 대하여 각각의 폐렴사슬알균 피막다당질 항체를 3세대 효소면역측정법으로 측정하였다.

결 과 : 각 혈청형에 대한 폐렴사슬알균 피막다당질 항체의 기하평균은 기초접종만 완료한 군보다 추가접종을 완료한 군에서 높았다($P < 0.05$). 폐렴사슬알균 피막다당질 항체가가 $0.35 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이상인 비율은 기초접종과 추가접종 군 모두에서 90.5-100%였다. 폐렴사슬알균 피막다당질 항체가가 $1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이상인 비율은 추가접종 군에서 94.4-100%로 혈청형 6B와 14를 제외하고는 기초접종 군 보다 높았다($P < 0.05$). 폐렴사슬알균 피막다당질 항체가가 $5.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이상인 비율은 추가접종 군에서 50.0-94.4%로 모든 혈청형에서 기초접종 군 보다 높았다($P < 0.05$).

결 론 : 우리나라 소아에서 추가접종 후의 면역원성은 매우 좋았고 기초접종 이후에도 비교적 좋음을 알 수 있었다. 우리나라에 폐렴사슬알균 단백질백신 도입과 접종 횟수를 결정하기 위해서는 전향적인 면역원성 연구가 지속되어야 할 것이라 생각된다.

References

- Ahman H, Kayhty H, Lehtonen H, Leroy O, Froeschle J, Eskola J. Streptococcus pneumoniae capsular polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine is immunogenic in early infancy and able to induce immunologic memory. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:211-6.
- Ahman H, Kayhty H, Vuorela A, Leroy O, Eskola J. Dose dependency of antibody response in infants and children to pneumococcal polysaccharides conjugated to tetanus toxoid. *Vaccine* 1999;17:2726-32.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
- Miernyk KM, Parkinson AJ, Rudolph KM, Petersen KM, Bulkow LR, Greenberg DP, et al. Immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Apache and Navajo Indian, Alaska native, and non-native American children aged <2 years. *Clin Infect Dis* 2000;31:34-41.
- Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both Streptococcus pneumoniae and non-typable Haemophilus influenzae: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006;367:740-8.
- Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000;30:100-21.
- Hoppenbrouwers K, Kanra G, Roelants M, Ceyhan M, Vandermeulen C, Yurdakok K, et al. Priming effect, immunogenicity and safety of an Haemophilus influenzae type b tetanus toxoid conjugate (PRP-T) and diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) combination vaccine administered to infants in Belgium and Turkey. *Vaccine* 1999;17:875-86.
- Puumalainen T, Dagan R, Wuorimaa T, Zeta-Capeding R, Lucero M, Ollgren J, et al. Greater antibody responses to an eleven valent mixed carrier diphtheria- or tetanus-conjugated pneumococcal vaccine in Filipino than in Finnish or Israeli infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:141-9.
- Kim NH, Lee J, Lee SJ, Lee H, Kim KH, Park SE, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (diphtheria CRM(197) protein conjugate; Prevenar) in Korean infants: differences that are found in Asian children. *Vaccine* 2007;25:7858-65.
- WHO. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Technical Report Series 2005:927:1-29.
- Jodar L, Butler J, Carlone G, Dagan R, Goldblatt D, Kayhty H, et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine* 2003;21:3265-72.
- Siber GR, Chang I, Baker S, Fernsten P, O'Brien KL, Santosham M, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine* 2007;25:3816-26.
- Goldblatt D, Hussain M, Andrews N, Ashton L, Virta C, Melegaro A, et al. Antibody responses to nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in adults: a longitudinal household study. *J Infect Dis* 2005;192:387-93.
- Ekstrom N, Ahman H, Verho J, Jokinen J, Vakevainen M, Kilpi T, et al. Kinetics and avidity of antibodies evoked by heptavalent pneumococcal conjugate vaccines PncCRM and PncOMPc in the Finnish Otitis Media Vaccine Trial. *Infect Immun* 2005;73:369-77.
- Shao PL, Lu CY, Chang LY, Huang FY, Lee CY, Hsueh PR, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine booster in Taiwanese toddlers. *J Formos Med Assoc* 2006;105:542-9.
- Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger KS, Hogerman DA, Madore DV, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 1998;101:604-11.
- Fernandez J, Levine OS, Sanchez J, Balter S, LaClaire L, Feris J, et al. Prevention of Haemophilus influenzae type b colonization by vaccination: correlation with serum anti-capsular IgG concentration. *J Infect Dis* 2000;182:1553-6.
- Nurkka A, Ahman H, Korkeila M, Jantti V, Kayhty H, Eskola J. Serum and salivary anti-capsular antibodies in infants and children immunized with the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:25-33.
- O'Brien KL, Moisi J, Moulton LH, Madore D, Eick A, Reid R, et al. Predictors of pneumococcal conjugate vaccine immunogenicity among infants and toddlers in an American Indian PnCRM7 efficacy trial. *J Infect Dis* 2007;196:104-14.
- Golaz A, Hardy IR, Glushkevich TG, Areytchiuk EK, Deforest A, Strebel P, et al. Evaluation of a single dose of

- diphtheria-tetanus toxoids among adults in Odessa, Ukraine, 1995: immunogenicity and adverse reactions. *J Infect Dis* 2000;181 Suppl 1:S203-7.
- 21) Banatvala J, Van Damme P, Van Hattum J. Boosters for hepatitis B. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet* 2000;356:337-8.
- 22) Lambert PH, Liu M, Siegrist CA. Can successful vaccines teach us how to induce efficient protective immune responses? *Nat Med* 2005;11:S54-62.
- 23) Schuerman L, Prymula R, Henckaerts I, Poolman J. ELISA IgG concentrations and opsonophagocytic activity following pneumococcal protein D conjugate vaccination and relationship to efficacy against acute otitis media. *Vaccine* 2007; 25:1962-8.
- 24) Henckaerts I, Durant N, De Grave D, Schuerman L, Poolman J. Validation of a routine opsonophagocytosis assay to predict invasive pneumococcal disease efficacy of conjugate vaccine in children. *Vaccine* 2007;25:2518-27.