

일본뇌염 예방접종 후 면역원성 및 중화항체 지속률에 관한 조사: 전향적 다기관 코호트 연구

인하대학교 의학전문대학원 소아과학교실, 인하대학교 의학전문대학원 사회의학교실*

한양대학교 의과대학 예방의학교실[†], 순천향대학교 의과대학 소아과학교실[‡]

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실[§], 을지대학교 의과대학 소아과학교실^{||}, 국립보건연구원 신경계 바이러스과[¶]

김동현 · 홍영진 · 이훈재* · 최보율[†] · 김창휘[‡] · 박재옥[‡] · 강진한[§] · 최병준[§] · 김종현[§] · 안영민^{||}
주영란[¶] · 정영의[¶] · 한명국[¶]

Immunogenicity and Protective Effectiveness of Japanese Encephalitis Vaccine : A Prospective Multicenter Cohort Study

Dong Hyun Kim, M.D., Young-Jin Hong, M.D., Hoon-Jai Lee, M.D.*, Bo-Yul Choi, M.D.[†],
Chang Hwi Kim, M.D.[‡], Jae Ock Park, M.D.[‡], Jin Han Kang, M.D.[§],
Byung Joon Choi, M.D.[§], Jong Hyun Kim, M.D.[§], Young Min Ahn, M.D.^{||},
Young Ran Ju, Ph.D.[¶], Young Eui Jeong, Ph.D.[¶], and Myung Guk Han, Ph.D.[¶]

Department of Pediatrics, Inha University School of Medicine

Department of Social Medicine*, Inha University School of Medicine

Department of Preventive Medicine[†], Hanyang University Medical School

Department of Pediatrics[‡], Soonchunhyang University College of Medicine

Department of Pediatrics[§], College of Medicine, The Catholic University of Korea

Department of Pediatrics^{||}, Eulji University School of Medicine

Division of Arbovirus[¶], Center for Immunology and Pathology, Korea National Institute of Health

Purpose: This study aimed to study the antibody response of Japanese encephalitis vaccination in children using different kinds of vaccines (inactivated vaccine, live attenuated vaccine or interchanged) and evaluate the effectiveness of the vaccines to provide the basis of efficient immunization schedule of Japanese encephalitis.

Methods: Measurement of the neutralization antibody (NTAb) titers following Japanese encephalitis vaccination using different vaccines for 170 children, 2–6 year of age, who visited six university hospitals and are confirmed by immunization records.

Results: Among 170 children who were given primary immunization on Japanese encephalitis, 103 children were given inactivated vaccine, 64 children were given live attenuated vaccine and 3 children were given interchangeably. NTAbs titers were more than 1:10 in all children of three groups. The geographic mean antibody titer was 322 in inactivated vaccine group and 266 in live attenuated vaccine group. However, there was no significant difference between two groups. In both groups, the NTAbs titer showed the peak at 1–4 months after the third immunization and declined. The NTAbs titers of three children who were given two kinds of vaccines alternately were 1:135, 1:632, and 1:2511, respectively.

Conclusion: According to the results of this study in children younger than 6 years old, there is no significant difference in effectiveness between inactivated and live attenuated vaccines. However, further studies for the changes of antibody titers for a longer period of time on larger population are required. (Korean J Pediatr Infect Dis 2013;20:131–138)

Key Words: Japanese Encephalitis, Vaccination, Effectiveness, Neutralizing Antibody

*이 연구는 질병관리본부 예방접종관리과의 연구과제 지원으로 수행되었음.

접수: 2013년 5월 2일, 수정: 2013년 5월 29일, 승인: 2013년 5월 30일

교신저자: 홍영진, 인하대학교 의학전문대학원 소아과학교실

Tel: 032)890-2843, Fax: 032)890-2844, E-mail: hongyjin@inha.ac.kr

서 론

일본뇌염은 뇌염모기(*Culex tritaeniorhynchus*)에 의하여 매개되는 인수공통 감염병으로 플라비바이러스속(*Flavivirus genus*)의 일본뇌염 바이러스(Japanese encephalitis virus, JEV)가 원인 병원체이며, 아시아 지역에서 발생하는 소아기 뇌염의 주요한 원인으로 알려져 있다^{1, 2)}. 일본뇌염 바이러스는 자연계에서 주로 뇌염모기를 매개로 하여 돼지나 물새의 체내에서 증폭된 후 흡혈을 통하여 다른 모기에게 옮겨지거나 우연숙주인 사람이나 중대형 동물에게 전파된다³⁾. 일본뇌염은 감염된 환자의 대부분에서 불활성 감염이지만 약 0.4%의 환자에서 증상이 있는 뇌염의 형태로 나타나며 사망률은 5-30%로 알려져 있으나 일부 연구에서 72%까지 보고된 바 있고, 생존하여도 감염에서 회복된 후 첫 1년 이내에 29-76%, 10년까지 20-80%의 환자들이 후유 장애를 보인다⁴⁾.

1950년대 쥐 뇌조직 배양 일본 뇌염 불활성화 백신(inactivated mouse brain-derived vaccine)이 개발되기 이전에는 전세계적으로 매년 약 10만명 이상의 일본 뇌염 환자가 발생하였고 접종이 시작된 이후 수십년간 발생률이 지속적으로 감소하여 왔으나 현재까지도 백신 접종이 시행되지 않는 국가에서는 여전히 주요한 보건 문제로 남아 있다⁵⁾. 일본뇌염은 효과적인 백신으로 질병 발생을 통제할 수 있음이 입증된 질환이므로 한국, 일본, 대만, 싱가포르, 스리랑카, 네팔에서는 일본뇌염 백신을 기본접종(routine immunization program)에 포함시켜 일본뇌염 발생률을 퇴치 수준으로 유지하고자 노력하고 있다⁴⁾.

우리 나라의 경우 일본뇌염 접종이 2013년 5월 현재 국가필수예방접종으로 지정되어 있고 1971년 일본뇌염 불활성화 백신(Nakayama 주)이 생산되면서 접종을 시작한 이래 1994년까지 3세부터 기초 3회 접종과 15세까지 매년 추가접종(총 11회)을 권장하였으나, 이상반응 발생에 대한 우려로 인하여 추가접종 횟수를 6회로 변경하였고⁶⁾, 불활성화 백신으로 기초접종을 완료한 초등학교

때, 기초접종 후 3년 후에도 항체가 유지되는 결과를 보고, 2000년 보건복지부 예방접종심의위원회와 대한소아과학회 감염위원회에서 추가접종 시기를 6세, 12세로 결정하여 현재까지 시행하고 있다⁷⁾. 이와 더불어 중국에서 개발된 약독화 생백신인 SA14-14-2 백신이 국내 임상 시험을 거쳐 2001년부터 민간 병의원을 중심으로 함께 접종이 이루어지고 있는데, 국가필수예방접종에는 생백신이 포함되어 있지 않고 불활성화 백신과의 교차접종에 대한 기준도 마련되어 있지 않은 상황이다.

본 연구에서는 불활성화 백신 접종군, 생백신 접종군, 교차접종군에서 면역원성 및 중화항체 지속률을 전향적으로 조사하여 불활성화 백신의 접종 일정 변경에 따른 접종 횟수 감소가 일본 뇌염 항체 보유에 어떤 영향을 미치는지, 또한 생백신의 도입 이후 생백신 접종군 및 기존 불활성화 백신 접종군과 교차접종이 이루어진 군의 중화항체 수준을 분석함으로써 일본뇌염 예방 사업에 대한 체계적인 관리와 판단 및 접종 정책 수립을 위한 객관적 토대를 제공하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

일본뇌염 백신 예방접종 후 항체보유 및 중화항체 지속률을 조사하기 위하여 일본뇌염 중화항체 수준에 영향을 미칠 수 있는 임상적 상황, 즉 장기 이식 혹은 면역 억제 치료를 받은 환자, 선천성 혹은 후천성 면역 결핍 질환, 자가면역 질환이 없는 국내 수도권 지역 6개 대학병원 소아청소년과에 입원한 환자 중 기초접종을 완료한 2-6세의 소아들에서 예방접종카드를 조사하여 기초접종을 완료한 것을 확인하고 혈액검체에 대한 일본뇌염 중화항체가 검사에 동의한 자를 대상으로 하였고 인하대학교 의과대학 부속병원 및 각 임상기관의 연구윤리심사위원회의 심의를 통과하였다.

2. 방법

예방접종수첩 기록상의 기본접종 방법을 확인하고 생백신 접종군, 불활성화 백신 접종군, 교차 접종군 별 기초접종 완료 경과 기간에 따른 중화항체가와 중화항체가의 변화 양상을 조사하였다. 각 병원에서 채혈된 혈액은 혈청 상태로 냉장 보관하였다가 매주 1회씩 일괄 취합하여 국립보건연구원 신경계 바이러스과에서 Lennette와 Schmidt가 제시한 방법에 따라 준비된 바이러스(Nakayama strain)를 1:5에서 1:2,560까지 2배수로 희석된 혈청과 1:1의 비율로 37°C에서 1시간동안 중화반응을 일으킨 후 중화반응액을 첨가하여 BHK-21 세포에 감염시켜 5일간 배양하였고 플라크를 50% 중화할 수 있는 최고 혈청 희석 배수를 혈청의 중화항체가로 결정하였다⁸⁾.

3. 통계분석

모든 통계분석은 SPSS 14.0 (Chicago, IL)을 이용하였다. 두 군간의 평균치 비교는 Chi-squared test, 세 군간의 비교는 ANOVA test를 이용하였으며, 모든 통계치는 P -value 0.05 미만인 경우에 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 중화항체 지속률 및 적기 접종률

170명에서 항체검사가 시행되었고 불활성화 백신을 접종한 소아가 103명, 생백신을 접종한 소아가 64명, 교차접종은 한 소아가 3명이었다. 교차접종의 경우 2차 접종을 사백신으로 접종 받은 후 3차 접종을 생백신으로 접종

받았다. 불활성화 백신 접종군 103명 중 99명이 1-4주 간격으로 1, 2차 접종을 받았으며 95명이 2차접종과 12-16개월의 간격으로 3차 접종을 받았다. 생백신 접종군 64명 중 55명이 1차접종과 12-16개월 간격으로 2차 접종을 받았다. 두 백신 접종군 모두 19개월 이내에 기초접종을 완료하였다.

2. 백신 종류별 기초접종 완료 후 항체 검사까지의 기간

기초접종 완료 후 항체 검사까지의 기간은 불활성화 백신 접종군이 평균 17.5개월(중앙값 12.1개월), 생백신 접종군이 평균 21.0개월(중앙값 12.4개월)로 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

3. 중화항체 양성률

검사한 모든 소아에서 일본뇌염 방어가 가능한 1:10 이상의 중화항체가를 가지고 있었으며 불활성화 백신과 생백신의 기하항체가는 각각 322, 266으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.353$) (Table 2). 교차접종을 받은 소아 3명의 중화항체가는 각각 1:135, 1:632, 1:2,511이었다.

4. 기초접종 완료 후 중화항체가의 변화양상

기초접종 완료 후 항체 검사 때까지의 기간에 따른 중화항체 역가 변화를 관찰한 결과 접종 후 1-4개월에 가장 높고 이후 서서히 떨어지는 경향을 보였으나 생백신의 경우만 통계적으로 유의한 시간 간 변화를 나타냈다(불활성화 백신 $P=0.134$, 생백신 $P=0.007$) (Table 3).

Table 1. Time Since Last Immunization Until Neutralizing Antibody Test

Vaccine type	Number of subjects (n)	Time since immunization (month)			P -value*
		Mean	Median	Standard deviation	
Inactivated	103	17.5	12.1	15.8	0.191
Live attenuated	64	2.1	12.4	17.5	($t=1.313$)

*Statistical significance was checked by chi-square test.

고찰

일본뇌염 발생률을 낮출 수 있었던 요인들로는 예방접종 뿐만 아니라 생활 수준의 향상, 경작지의 감소, 농업용 살충제의 광범위한 사용, 중앙집중식 돼지 사육 등의 요

인들이 거론된다⁴⁾. 그렇지만 1954년 일본에서 쥐뇌조직 유래 불활성화 백신이 개발되어 사람에게 투여되기 시작한 이후 한국, 일본, 대만 등 아시아 선진 3개국에서 지난 수십년 동안 일본뇌염 발생이 감소하였고 태국, 네팔, 스리랑카에서 최근 5년간 일본뇌염의 발생이 감소해온 사실로 미루어 볼 때, 예방접종은 일본뇌염 발생률을 통제하는 가장 중요한 수단이자 효과적인 정책이라 할 수 있다⁴⁾. 예방접종이 우리나라의 일본뇌염 역학에 미친 영향을 살펴보면 1949년 5,616명의 환자가 발생하여 이 중 2,729명이 사망하였으며, 1958년에는 약 6,897명의 환자가 발생하여 이 중 2,177명이 사망하는 대유행이 있었고 1971년 백신 접종이 시작되면서 환자 발생이 급격히 감소하였으며, 1982년 1,197명의 환자가 발생하여 이 중 10명이 사망하는 마지막 유행이 있는 후부터 환자 발생이 감소하였다⁹⁾. 2000년 이후 매년 10명 이하의 발생률을 보이다가 2010년 26명의 환자 발생으로 일본뇌염 환자가 증가하는 것이 아닌가 하는 우려가 있었으나, 2011년에는 해외 유입 사례 1명을 포함하여 3명으로 예년 수준을 유지하

Table 2. Neutralizing Antibody Responses in Children Immunized with Inactivated- or Live Attenuated Vaccines Following Primary Series

	Inactivated	Live attenuated
No. of Cases	103	64
Geometric mean antibody titer (95% CI)*	322 (250, 416)	266 (195, 363)
Minimum	11	13
25 Percentiles	121	126
50 Percentiles (Median)	291	318
75 Percentiles	925	638
Maximum	5,120	2,560

*Statistically no differences of between geometric mean antibody titers ($P=0.353$, $t=0.931$).

Table 3. Persistence of Neutralizing Antidodies Against Japanese Encephalitis Vaccine Following Booster Immunization

Vaccine type	<Week 4	Month 1-4	Month 5-12	Year 1	Year 2	Year 3	≥Year 4
Inactivated							
No. of Cases	2	16	33	24	17	10	2
Geometric mean antibody titer (95% CI)*	91 (3, 3,240)	677 (267, 1,722)	369 (242, 564)	276 (175, 433)	289 (137, 608)	178 (59, 540)	201 (78, 518)
Minimum	69	29	40	45	11	20	187
25 Percentiles	69	140	145	122	92	46	187
50 Percentiles (Median)	91	1,026	307	222	378	204	201
75 Percentiles	121	2,560	912	657	945	505	217
Maximum	121	4,919	5,120	2,560	2,297	2,765	217
Live Attenuated							
No. of Cases	1	3	24	12	11	11	1
Geometric mean antibody titer (95% CI) [†]	-	604 (54, 6,810)	490 (322, 746)	144 (61, 340)	129 (62, 271)	207 (80, 539)	-
Minimum	-	305	38	13	20	16	-
25 Percentiles	-	305	240	47	57	99	-
50 Percentiles (Median)	-	391	481	215	121	167	-
75 Percentiles	-	1,845	965	375	300	675	-
Maximum	-	1,845	2,560	1,280	1,016	1,959	-

* $P=0.134$ and $F=1.805$ by analysis of variance test.

[†] $P=0.007$ and $F=3.975$ by analysis of variance test.

였다¹⁰⁾.

이렇듯 예방접종은 국내외 일본뇌염 예방에 가장 중요한 역할을 하여왔고, 앞으로도 효과적인 예방접종이 시행되어야 하기 때문에 현재의 예방접종 일정 및 접종 백신의 종류에 따른 방어면역 수준과 유지기간에 대한 전향적인 국내 연구 자료를 생산하기 위하여 본 연구가 수행되었다. 이번 연구를 통하여 불활성화 백신과 생백신 모두 접종 후 충분한 중화항체를 보유한 것을 알 수 있었고 중화항체의 기하평균치는 불활성화 백신 접종군에서 더 높은 것으로 나타났지만 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 그러므로 현재 시행하고 있는 접종 일정으로 효과적인 면역 획득이 이루어지고 있음을 전향적으로 확인할 수 있었다.

백신의 효능을 연구하기 위해서는 백신 접종군이 자연 감염에 노출된 후 실제 이환율이 감소하는지에 대한 대단위 연구가 필요한데, 이를 알아보기 위한 이중 맹검법의 무작위 배정 임상시험 2례가 불활성화 백신 효능의 근거로 제시되어 왔다. 첫째, 1965년 대만의 연구를 보면 3-7세 사이의 소아 133,943명을 대상으로 일본뇌염 불활성화 백신을 접종하고, 131,865명에게 파상풍 독소를 주사한 후, 불활성화 백신 접종군과 위약군에 대해 각각 뇌염 발생률을 조사한 결과에 의하면, 1회 접종 시 50% (95% CI: 26-88%), 2회 접종 시 80% (95% CI: 71-93%)의 효능을 보였다¹¹⁾. 둘째, 1985년 태국에서 65,224명을 대상으로 1가 일본뇌염 불활성화 백신 (Nakayama 주) 2회 접종군 21,628명, 2가 일본뇌염 불활성화 백신 (Nakayama+Beijing 주) 2회 접종군 22,080명, 위약군으로 파상풍 백신 접종군 21,516명의 일본뇌염 발생률을 2년간 관찰한 결과 1가와 2가 일본뇌염 불활성화 백신 접종군 전체에서 91% (95% CI: 70-97%)의 효능을 나타냈고 두 군간의 유의한 차이는 없는 것으로 보고하였다¹²⁾.

이후의 불활성화 백신 효능 연구를 보면 대만에서 Nakayama 주 불활성화 백신을 접종한 1971년부터 2000년까지 30년간의 후향적 연구에서 일본뇌염 불활성화 백신을 최소 2번 이상 접종한 군에서 96.98%의 효능을 보

였다¹³⁾. 1-14세 소아를 1회 접종한 군, 2회 접종한 군, 3회 접종한 군으로 나누었을 때, 효능은 각각 85.59%, 91.07%, 98.51% 이었다. 또한 백신 접종 후 최소 25년 동안의 장기적인 방어 효과 조사에서는 1회 접종한 군이 86.79%, 2회 접종한 군이 88.10%, 3회 접종한 군이 95.54%로 나타났다¹³⁾. 기초접종의 횟수 2회와 3회를 비교한 다른 연구는 미국, 영국 등 일본뇌염의 토착지역이 아닌 국가에서 시행된 바 있는데 2회 접종한 경우 항체양성률 33-80%, 기하평균치 28-61이었고, 3회 접종한 경우 항체양성률 88-100%, 기하평균치 141-692로 나타나 3회 접종 시 항체양성률이 더 높았다¹⁴⁾. 국내의 연구에서도 일본뇌염 불활성화 백신 접종력, 접종 시기, 장소 및 횟수가 확인된 기본 2회 접종만 받은 3-4세 소아 46명 중 2회 기본 접종 4-6개월(평균 5.1개월) 후에 채혈한 소아 34명과 기본 2회 접종 후 3차 접종 없이 16개월이 경과한 소아 12명에서 채혈된 혈청으로 중화항체를 검사한 결과 기본 접종 후 4-6개월에 검사한 34명은 88.2% (30/34)의 항체 양성률을 보인 반면 3차 접종을 하지 않고 16개월이 경과한 12명에서는 50.0% (6/12)의 양성률을 보여 두 군간의 항체 양성률은 통계적으로 유의하게 차이가 있었다¹⁵⁾. 따라서 일본뇌염 불활성화 백신의 기본접종은 2회 접종 후 1년 후에 3차 접종을 하지 않는 경우 항체 양성률이 감소하는 것으로 확인되었으며 본 연구에서도 불활성화 백신으로 3회의 기초접종을 완료한 103명 모두가 중화항체를 보유한 것으로 나타나 현재 시행 중인 예방접종 일정의 타당성을 뒷받침할 수 있었다.

불활성화 백신의 면역원성에 대한 연구는 일본에서 뇌염 유행지역이 아닌 곳에 거주하는 소아를 대상으로 불활성화 백신接种의 효과를 보고한 것이 있는데, 불활성화 백신을 2회 접종한 후 Nakayama 주에 대한 중화항체 양성률은 100%였고, 기하평균치는 98이었다. 2회 접종 후 항체가는 1년이 경과하면 점차 감소하다가, 추가 접종 후 다시 급격히 증가하였다가 천천히 감소하였다. 중화항체가 1:10 이상을 방어 효능으로 인정할 때 이 연구에 의하면 추가 접종 후 3년간 지속되는 것으로 보인다¹⁶⁾. 면역학적 연구에서도 불활성화 백신 접종 후 일본뇌염 바이러스

스 특이 CD4+ T 림프구가 유도되는데, 접종 7개월 후에도 CD4+ T 림프구가 혈액 내에서 검출되었고 마지막 접종 3년 후에도 2차 면역 반응이 일어나는 것을 고려할 때, 일본뇌염 바이러스 특이 CD4+ T 림프구도 최소 3년간 유지되는 것으로 여겨지고 있다¹⁷⁾. 본 연구에서도 불활성화 백신 접종 후 3년과 4년까지도 방어 가능한 수준을 유지함을 알 수 있었으나 4년 이상의 중화항체 지속률을 평가하기에는 대상군의 숫자가 너무 적어 본 연구의 제한점으로 생각된다. 한편 프랑스에서 Nakayama주 일본뇌염 불활성화 백신의 효능 기간을 후향적으로 조사한 연구에서 접종 후 중앙값 4년까지는 69%의 대상군이 방어능력 이상의 중화항체를 유지하는 것으로 나타났다. 다변량 분석에서 장기간 효능을 유지하는 것과 유의한 상관 관계가 있는 인자는 총 접종 횟수 뿐이었으므로 반복 접종이 필요하며, 접종간 간격은 효능 유지와 상관 관계가 없음을 발표하였다¹⁸⁾.

SA14-14-2 백신의 경우 1988년부터 1999년까지 중국의 세 연구소에서 1세부터 10세 사이의 소아를 대상으로 한 5례의 대단위 연구가 진행된 결과를 종합하면 1회 접종군에서는 95-98%, 2회 접종군에서는 98-100%의 효능을 나타냈고 불활성화 백신에 비하여 축적된 연구가 적지만 2회 접종을 하였을 경우 접종 3년 후에도 85%에서 항체양성률을 보였고 이들의 기하평균치는 44였다⁴⁾. 1993년 농촌 지역인 중국의 Sichuan 지방에서 시행된 환자-대조군 연구는 혈청학적으로 확인된 일본뇌염 환자 56명과, 나이가 일치하며 동일 마을에 거주하는 1,299명의 주민을 대상으로 이루어졌는데, SA14-14-2 백신의 일본뇌염 방어 효과는 1회 접종 시 80% (95% CI: 44-93%), 2회 접종 시 97.5% (95% CI: 86-99.6%)로 보고되었다¹⁹⁾. 1979년부터 소규모 집단을 대상으로 SA14-14-2 백신의 면역원성에 대한 연구가 보고되어 왔는데, 1-12세 소아에게 1회 접종 후 항체 양성률은 85-100% 이었고, 이는 백신의 희석 정도에 비례하였다²⁰⁾. 이러한 1회 접종 후 다양한 면역 반응 때문에 SA14-14-2 백신은 2회 접종을 기본 접종으로 하고 있다. 1999년 한국에서 1-3세(평균 27개월) 사이의 소아 68명을

대상으로 SA14-14-2 백신을 1회 접종한 후 중화항체 양성률을 조사한 결과 96.9%, 기하평균치 188을 보였고 이 중 64%에서 일본뇌염 특이 IgM 양성을 보였고 이전에 Nakayama 주 불활성화 백신을 2회 또는 3회 접종한 10명의 소아에게 생백신을 접종한 결과 10명 모두 매우 높은 중화항체(기하평균치 3,378) 반응을 보여 생백신 추가 접종이 이차 면역 반응을 유도함을 나타내었다²¹⁾. 본 연구에서도 생백신 접종군 64명 모두에게 중화항체를 보유하고 있음을 확인하였으나 4년 이상의 항체보유 지속률을 평가하기에는 대상군의 숫자가 너무 적어 불활성화 백신의 경우와 마찬가지로 본 연구의 제한점으로 생각된다. 앞으로 더 큰 규모의 전향적인 조사를 통하여 현재 시행 중인 예방접종 일정의 면역원성을 평가하고 접종 간격과 추가접종 횟수에 대한 평가도 진행되어야 할 것으로 사료된다.

불활성화 백신과 생백신이 함께 사용되는 현 상황에서 교차접종은 언제든 일어날 개연성이 있다. 과거 예방접종 수첩에만 접종력을 의존하던 상황에서 2000년 이후 질병관리본부 예방접종도우미(<http://nip.cdc.go.kr>), 질병보건통합관리시스템(<http://is.cdc.go.kr>)과 같은 전산망이 구축되어 예전보다는 불가피한 교차접종의 경우는 많이 줄었으나 의료진 임의로 입력이 가능한 시스템으로 접종력이 부정확하거나 심지어 누락될 가능성이 있다. 본 연구를 수행하면서 170명의 중화항체 검사 소아에서도 3명의 교차접종 소아가 있어 대략 1-2% 정도의 교차접종이 있다고 추측된다. 교차접종의 실태를 확인하고 정상(비교차)접종군과 교차접종 군의 중화항체를 확인하려면 광범위한 대상을 조사하여 확실히 확인된 교차접종 소아를 선정하고 이에 상응하는 정상(비교차)접종 소아와 비교를 하여 조사하는 것이 필요하며 예방접종 등록을 위한 질병보건통합관리시스템의 정확한 입력을 위하여 해당 접종을 필수 기재항목을 만들거나 접종약의 바코드를 인식하여 입력을 수월하게 하는 등의 개선 작업 역시 필요하다고 생각된다.

본 연구를 통해서 불활성화 백신과 생백신의 면역원성과 중화항체 지속률에는 뚜렷한 차이가 없음이 확인되었

다. 그러나 장기적인 안전성과 관련한 근거는 오랜 기간 동안 사용해온 불활성화 백신의 경우 더욱 명확하다고 할 수 있다. 따라서 불활성화 백신을 표준 국가필수예방접종으로 채택하고 있는 것은 합리적 판단이라 할 수 있다. 향후 일본뇌염 국가예방접종사업의 효율화를 위해서는 대규모 표본을 대상으로 접종양상과 시간경과에 따른 중화항체가 차이가 평가되어야 하며, 교차접종의 명확하고 과학적인 기준이 설정될 때까지 이를 줄이기 위한 노력이 있어야 할 것으로 생각한다.

요 약

목적: 일본뇌염 백신의 면역원성 및 중화항체 지속률을 평가하여 일본뇌염 예방 사업을 위한 토대를 제공하고자 하였다

방법: 국내 6개 대학병원에 입원한 2-6세의 어린이 중 기초접종력이 확인된 170명을 대상으로 기초접종 완료 경과 기간에 따른 중화항체를 조사하였다.

결과: 총 170명 중 불활성화 백신 접종군 103명, 생백신 접종군 64명, 교차접종군 3명이었다. 항체검사까지의 기간은 불활성화 백신 17.5개월, 생백신 21.0개월이었고 모두 일본뇌염 방어가 가능한 항체가를 보여 불활성화 백신 322, 생백신 266이었다. 추가접종 후 항체역가 변화는 1-4개월에 가장 높았고 이후 서서히 떨어지는 경향을 보였다.

결론: 불활성화 백신과 생백신의 면역원성과 중화항체 지속률에는 차이가 없고 두 백신 모두 일본뇌염 예방을 위한 적절한 수준의 면역원성을 갖고 있었다. 향후 대규모 표본을 대상으로 더 많은 연구가 필요하다.

References

- 1) Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annu Rev Microbiol* 1990;44:649-88.
- 2) Erlanger TE, Weiss S, Keiser J, Utzinger J, Wiedenmayer K. Past, present, and future of Japanese encephalitis. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1-7.
- 3) Endy TP, Nisalak A. Japanese encephalitis virus: ecology and epidemiology. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002; 267:11-48.
- 4) Halstead SB, Jacobson J, Dubischar-Kastner. Japanese encephalitis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Co, 2013:312-51.
- 5) Department of Health. Japanese encephalitis. In: Salisbury D, Ramsay M, Noakes K, editors. *Immunisation against infectious disease*. 3rd ed. London: TSO Co, 2013:201-8.
- 6) Hong YJ. The Japanese encephalitis vaccine: worldwide and Korean status. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2008;15: 108-14.
- 7) Sohn YM. The background and changes of inactivated Japanese encephalitis vaccine schedule. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2000;7:56-70.
- 8) Calisher CH, Monath TP. Togaviridae and Flaviviridae: the alphaviruses and Flaviviruses. In: Lennette EH, Halonen P, Murphy FA, editors. *Laboratory diagnosis of infectious diseases*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1988:414-34.
- 9) Korea Center for Disease Control and Prevention. Japanese encephalitis in Korea since 2001. *Public Health Weekly Report* 2008;1:289-92.
- 10) Korea Center for Disease Control and Prevention. Activity of Japanese encephalitis virus in the Republic of Korea 2012 [Internet]. Osong: Division of Arbovirus; c2013 [Cited 2013 Apr 25]. Available from: <http://www.cdc.go.kr/CDC/cms/cmsFileDownload.jsp?fid=31&cid=20762&fieldName=attach1&index=1>
- 11) Hsu TC, Chow LP, Wei HY, Chen CL, Hsu ST. A completed field trial for an evaluation of the effectiveness of mouse-brain Japanese encephalitis vaccine. In: Hammon WMcD, Kitaoka M, Downs WG, editors. *Immunization for Japanese Encephalitis*. Amsterdam: Excerpta Medica 1972:285-91.
- 12) Hoke CH, Nisalak A, Sangawhipa N, Jatanasen S, Laorakapongse T, Innis BL, et al. Protection against Japanese encephalitis by inactivated vaccines. *N Eng J Med* 1988; 319:608-14.
- 13) Yang SE, Pan MJ, Tseng HF, Liao MY. The efficacy of mouse-brain inactivated Nakayama strain Japanese encephalitis vaccine—results from 30 years experience in Taiwan. *Vaccine* 2006;24:2669-73.
- 14) Poland JD, Cropp CB, Craven RB, Monath TP. Evaluation of the potency and safety of inactivated Japanese encephalitis vaccine in US inhabitants. *J Infect Dis* 1990;161:

- 878-82.
- 15) Sohn YM, Pyun BY, Lee HJ, Kang JH, Hong YJ, Oh SH, et al. Report of study result regarding effective level of antibody persistence rate after Japanese B encephalitis vaccination. *Korean J Pediatr* 1995;38:730-1.
 - 16) Oya A. Japanese encephalitis vaccine. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30:175-84.
 - 17) Aihara H, Takasaki T, Matsutani T, Suzuki R, Kurane I. Establishment and characterization of Japanese encephalitis virus-specific, human CD4(+) T-cell clones: flavivirus cross-reactivity, protein recognition, and cytotoxic activity. *J Virol* 1998;72:8032-6.
 - 18) Van der Vliet D, Simon de Fanti A, Murri S, Lapidus N, Goujon C, Zeller H, et al. Long-term seroprotection against Japanese encephalitis using an inactivated vaccine (Jevax). *Med Trop (Mars)* 2010;70:155-7.
 - 19) Ku CC, King CC, Lin CY, Hsu HC, Chen LY, Yueh YY, et al. Homologous and heterologous neutralization antibody responses after immunization with Japanese encephalitis vaccine among Taiwan children. *J Med Virol* 1994; 44:122-31.
 - 20) Hennessy S, Liu Z, Tsai TF, Strom BL, Wan CM, Liu HL, et al. Effectiveness of live-attenuated Japanese encephalitis vaccine (SA 14-14-2): a case-control study. *Lancet* 1996;347:1583-6.
 - 21) Sohn YM, Park MS, Rho HO, Chandler LJ, Shope RE, Tsai TF. Primary and booster immune responses to SA 14-14-2 Japanese encephalitis vaccine in Korean infants. *Vaccine* 1999;17:2259-64.