

일본뇌염백신: 국제적 현황과 우리나라 현황

인하대학교 의과대학 소아과학교실

홍 영 진

The Japanese Encephalitis Vaccine: Worldwide and Korean Status

Young Jin Hong, M.D.

Department of Pediatrics, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Japanese encephalitis is the leading cause of viral encephalitis in Asia, where it accounts for up to 50,000 cases. Approximately 20% of affected patients die, and 30-50% of survivors have significant neurological sequelae.

Inactivated mouse-brain derived Japanese encephalitis vaccines has been effectively implemented to control the disease effectively in Korea and several other Asian countries. However, the vaccine is expensive and difficult to produce, requires multiple doses, and has been associated with hypersensitivity reactions and rare adverse neurological events. The live-attenuated SA14-14-2 vaccine derived from primary hamster kidney (PHK) cells was developed in China and has been used there since 1988. Outside China, it has been licensed and used in Korea and several other Asian countries. This vaccine is effective and inexpensive. However, the lack of precedence for using a PHK cell substrate in a live-attenuated vaccine is a special issue of concern. The WHO working group has recommended additional safety studies in selected high-risk groups, as well as ongoing post-marketing studies to ensure long-term safety. Recently, a new inactivated vaccine and live-attenuated chimeric vaccine have been developed from vero cells. With this background, this article summarized the current status of Japanese encephalitis vaccination worldwide and in Korea. (*Korean J Pediatr Infect Dis* 2008;15:108-114)

Key Words : Japanese encephalitis, Inactivated and live-attenuated vaccine

국제적 현황

1. 일본뇌염

일본뇌염이 풍토병인 지역에 3억명 이상이 살고 있으며, 이 중 매년 50,000명 정도의 환자가 발생하고 10,000명 정도가 사망하는 것으로 추산하고 있다.

일본뇌염은 중국, 베트남, 태국, 말레이시아, 미얀마, 인도, 네팔, 스리랑카를 포함한 아시아 국가에 매년 유행성이나 풍토병으로 발생하고 있다. 한국, 일본, 대만은 예전에는 유행성으로 발생하였으나 현재는 매년 10명

내외의 환자만 보고하고 있으며, 소아에서 발생은 거의 없고 노인 인구에서 발생하는 양상을 보인다. 이는 나이에 따른 면역의 감퇴나 다른 요소에 의한 생물학적인 요소에 의한 것을 암시한다.

열대지방과 같이 일 년 내내 쌀 경작을 하는 지역에서는 풍토병으로 일 년 내내 전파가 되며 온대지방에서는 5-6월에 시작하여 9-10월에 끝나는 유행성으로 발생한다. 한국, 일본, 대만에서는 예방접종, 쌀 경작 지역 및 돼지 사육 방법의 변화, 날씨의 변동 등에 의해서 일본뇌염 환자가 거의 발생하지 않고, 중국, 태국, 베트남에서는 환자 발생이 줄어들고 있으나, 인도, 네팔, 스리랑카 등에서는 아직도 많은 환자가 발생하고 있다. 한편으로는 풍토병 지역이 확산되어 파푸아 뉴기니와 호주 북부는 새로 풍토병화 되었다(Fig. 1).

책임저자 : 홍영진, 인하대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 032)890-3520, Fax : 032)885-6782
E-mail : hongyjin@inha.ac.kr

2. 일본뇌염 백신

1) 쥐뇌조직 유래 사백신(사백신)

1950년대 후반 이후로 아시아에서 사용된 사백신은 기본접종을 하고 있는 나라에서 일본 뇌염을 성공적으로 예방하고 있으며, 사백신 접종으로 인한 경증, 중증 이상반응의 보고가 있지만 중증 이상반응과 백신접종과의 직접적인 인과관계는 아직 입증되지 않은 상태이다.

또 사백신은 세계적으로 오랫동안 많이 사용해 온 백신이어서, 더 안전하고 좋은 백신이 개발되어 실용화 될 때까지는 계속 사용될 백신이다(Table 1).

그러나 가격이 비싸고, 만들기가 까다롭고, 여러 번 접종해야 하고 알레르기 이상 반응과 드물게 발생하는 신경계 이상반응 때문에 더 좋은 백신으로 대체되어야 할 백신이다. 이 이상반응의 원인은 확실히 밝혀져 있지는 않지만 연구자들은 젤라틴과 백신에 남아있는 쥐의 단백과 관계가 있을 것으로 생각하고 있다. 세계적인 요구를 다 충족시킬 만큼 생산할 수 없으며 주요 생산국의 하나인 일본은 더 이상 생산하지 않고 있다.

2) 1차 햄스터 신장세포 유래 SA14-14-2주 약독화 생백신(SA14-14-2 생백신)

SA14-14-2 생백신은 중국에서 개발된 백신으로 1954년 *Culex pipens* 유충에서 분리된 SA14주를 선조 바이러스로 하여 약독화 시킨 SA14-14-2주를 사용한다. 생

백신의 효능과 안전성에 대한 임상시험을 거친 후 1988년 중국에서 인가를 받았으며 현재 중국 외에 우리나라, 네팔, 인도, 스리랑카에서 인가를 받아 사용되고 있다.

그러나 SA14-14-2 생백신을 만드는데 사용되는 1차 햄스터 신장세포 기질은 일본 뇌염 사백신과 한타바이러스 사백신에는 사용이 허용되고 있지만, 생백신에는 이전에 사용 경험이 없어 안전성에 대한 우려가 남아 있는 상태이다. 그리고 단기적인 안전성은 인정되나 특히 신경계 이상반응 등의 드문 이상반응의 발생 여부를 확인을 위한 추가적인 연구가 필요하다.

현재 중국에서 10년 이상 많은 양의 사용 경험이 있고, 토착지역에서는 한 번 접종해도 효과가 있으며, 토착 및 유행 지역의 요구를 충족시킬 수 있는 생산 능력을 가지고 있어, PATH (Program for Appropriate Technology in Health)는 일본 뇌염 토착지역에서의 일본 뇌염 예방을 위한 공급 백신으로 현재 SA14-14-2주 생백신을 사용하고 있으며, 여러 나라에 백신이 공급되어 백신접종 촉진운동(Vaccination campaign)이 진행되고 있다. 해당 국가에서도 당장 일본뇌염 문제를 해결해야 할 상황이고 PATH의 지원이 이 백신으로 이루어지고 있기 때문에 토착 및 유행 지역에서의 SA14-14-2 생백신 사용은 더욱 늘어날 전망이다.

백신 기질의 1차 세포의 사용은 주의를 요하는데, 1차 세포라고 하면, 동물의 장기에서 세포를 채취한 직후

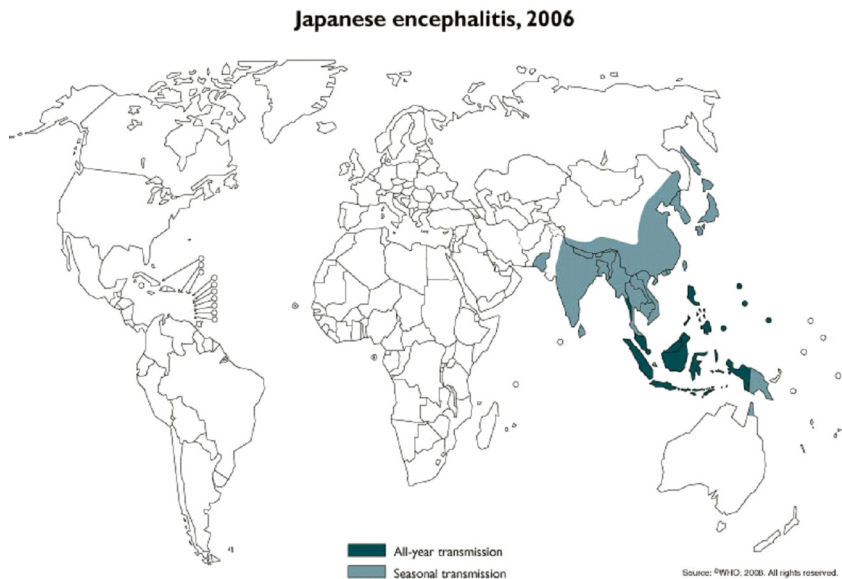


Fig. 1. Global distribution of Japanese encephalitis (Source: International travel and health, WHO, 2006).

의 세포를 말한다. 이러한 세포에는 동물의 병원체가 오염되어 있을 위험이 있다. 이에 비해 동물에서 세포를 채취한 후 수십 차례 계대배양하여 확립된 세포(established cell line)는 계대배양하는 과정에서 동물에서 유래한 외래성 병원체의 오염 여부에 대해 평가를 할 수 있다. 더구나 생백신의 경우에는 비활성화하는 과정이 없기 때문에 세포를 얻는 동물에 인지되지 않은 병원체가 있을 경우 바로 접종자에게 투여될 수 있는 위험이 있다.

3) 새로 개발되어 임상시험 중인 백신

사백신은 예방효과 지속 기간이 제한적이고, 여러번 접종해야 되고, 백신의 가격 문제, 제한적인 생산량, 이상반응에 대한 우려 때문에, 현재 사용되고 있는 SA14-14-2주 생백신은 기질세포 문제 등에 의한 안전성에 대한 잠재성 위험에 따른 인가의 제한 가능성 때문에 새로운 백신이 개발되고 있다(Table 1).

(1) Vero cell 유래 SA14-14-2주 불활화 사백신

African green monkey의 신장세포에서 유래된 세포주인 Vero cell 유래 백신으로 Vero cell은 현재 폴리오 생백신 및 사백신과 광견병 백신 생산에 이용되고 있는 안전성이 잘 정립된 세포주이다. 기존의 SA14-14-2주를 사용해서 백신을 개발하는 것이 쉽고 경제적이라고 판단하여 SA14-14-2주를 이용해 백신을 개발하였다.

성인을 대상으로 3상 임상시험을 마쳤으며 소아를 대상으로 2상 임상시험 중이다. 현재 미국 FDA, 유럽과

호주에 인준을 신청 중에 있으며 우선 성인과 토착지역을 여행할 군인을 대상으로 하고 있다.

미국, 유럽, 일부 아시아와 라틴 아메리카에 판매할 계획을 가지고 있다.

(2) Vero cell 유래 Beijing-1주 불활화 사백신

Vero cell 유래 백신으로 Beijing-1주를 이용해 일본의 2개 회사에서 개발하고 있으며 3상 임상시험 중이다. 일본 내에서만 사용할 계획을 갖고 있다.

(3) Vero cell 유래 SA14-14-2 strain in Yellow fever 17D vector 유전자 재조합 생백신(Vero cell 유래 재조합 생백신)

황열 예방에 있어서 YF17D는 탁월한 안전성과 효능을 인정받고 거의 70년간을 사용해 온 약독화 생백신이다. 1회 접종으로 거의 100%에서 평생 면역을 얻는다. Chimeric 바이러스(ChimeriVax-JE)는 YF17D를 벡터로 해서 YF17D 바이러스의 prM과 E 단백을 encoding 하는 유전자를 SA14-14-2의 상응하는 유전자와 대체하며 만든다.

성인을 대상으로 3상 시험을 마쳤으며 소아를 대상으로 2상 시험 중이다. 전 세계적인 판매를 계획하고 있다.

3) 일본뇌염 백신 사용 현황

(1) 과거에는 일본 뇌염이 유행성으로 발생하였으나 현재는 거의 줄어 연간 10명 내외만 발생하는 국가는 한국, 일본, 대만이며, 일본, 대만은 쥐뇌조직 유래 사백

Table 1. Summary of Vaccines Against Japanese Encephalitis

종류	바이러스주	상품명	제조회사
불활화 사백신			
쥐뇌조직	Nakayama	Biken	일본, 비켄
쥐뇌조직	Nakayama	녹십자	한국, 녹십자
쥐뇌조직	Nakayama	보령바이오파마	한국, 보령바이오파마
쥐뇌조직	Beijing-1		일본
1차 햄스터 신장세포	P3		중국
Vero cell	P3		중국
약독화 생백신			
햄스터 신장세포	SA14-14-2		중국
햄스터 신장세포	SA14-5-3		중국
새로 개발되어 임상시험 중인 백신			
불활화 사백신			
Vero cell	Beijing-1	BK-VJE	일본, 비켄
Vero cell	Beijing-1	Kaketsuken	일본, 가케추켄
Vero cell	SA14-14-2	JE-PIV/IC51	WRAIR, Intercell
약독화 생백신			
Yellow fever 17D vectored	SA14-14-2	ChimeriVax-JE	Acambis

Modified from reference 5, Expert Opin Biol Ther 2008;8:95-106

신(사백신)만 사용하고 한국은 사백신과 1차 햄스터 신장세포 유래 SA14-14-2주 약독화 생백신(SA14-14-2 생백신)을 사용하고 있다.

(2) 과거에는 일본 뇌염이 유행성으로 발생하였으나 현재는 줄어들고 있는 국가로 중국, 태국, 베트남 등이 있으며 중국은 성(省)에 따라 사백신과 SA14-14-2 생백신을 사용하고 태국과 베트남은 사백신만 사용하고 있다.

(3) 현재 일본 뇌염 환자가 많이 발생하고 있는 국가로는 인도, 네팔, 스리랑카 등이 있으며 인도와 스리랑카는 사백신과 SA14-14-2 생백신을 사용하고 네팔은 SA14-14-2 생백신만 사용하고 있다.

(4) 일본 뇌염 유행 지역이 아니며 위험 지역으로 여행할 때 백신을 추천하는 국가에는 대개 선진국들이 포함되며 이들 국가에서는 사백신만 사용하고 있다.

4) 나라에 따른 일본뇌염 백신의 사용 현황

(1) 일본

1950년대에는 매년 수천명씩 주로 소아에서 발생하다가 1965년에는 1,000명 이하로 감소하였다. 그러나 1966년에는 2,000명 이상이 발생하였고 이 중 많은 수가 55세 이상이었다. 이에 따라 1967년부터 1976년까지 소아와 노령인구를 포함한 성인에게 접종을 시행하여 1980년대는 수십명으로 감소하였으며, 1990년 이후로는 10명 미만의 환자가 보고되고 있으며 주로 노인층에서 발생하고 있다(Fig 2.).

예방접종은 1954년 Nakayama주 사백신이 인가되면서 임의 접종을 시작하였고, 1967년부터 1976년까지 소아와 노령인구를 포함한 성인에서 접종을 하였다가, 1976년부터 1995년까지(1988년에는 백신의 효능을 높이기 위해 Beijing주 사백신으로 바꿈) 소아에게 집단접종을 하였고 1995년부터는 소아에게 개별적으로 접종을 하였다.

그러나 보건성은 2005년 일본 뇌염 백신 접종 후 몇례의 급성 파종성 뇌척수염이 발생한 이후 생물학적인 증거와 과학적인 확증은 없으나 이론적인 위험성이 있다고 판단하여 2005년 5월부터 새로운 백신이 나올 때까지 고위험군 외에 기본접종으로 실시하는 것을 보류하였다.

(2) 인도

1980년대에는 일본뇌염 환자가 증가하다가 그 이후 의미 있게 감소하며 1995년까지 그 상태로 유지되다가 1995년부터 여러 지역에서 돌발적인 증가가 보고되었다. 1998-2004년 동안은 연평균 2,316명의 일본 뇌염 환자 발생이 보고되었고 2005년에는 급격히 증가하여 6,594명의 환자 발생 보고가 있었다.

중앙 연구소에서는 매년 200만 dose의 Nakayama주 사백신을 생산해서 일본뇌염 발생지역에 공급했으나 일부 주에서 그 금액을 지불하지 않아 몇 년간 생산이 중단되었다가 수년전에 생산이 재개되었다. 그러나 2005년에 환자 수가 급격히 증가하게 되자 인도 정부는 PATH (Program for Appropriate Technology in

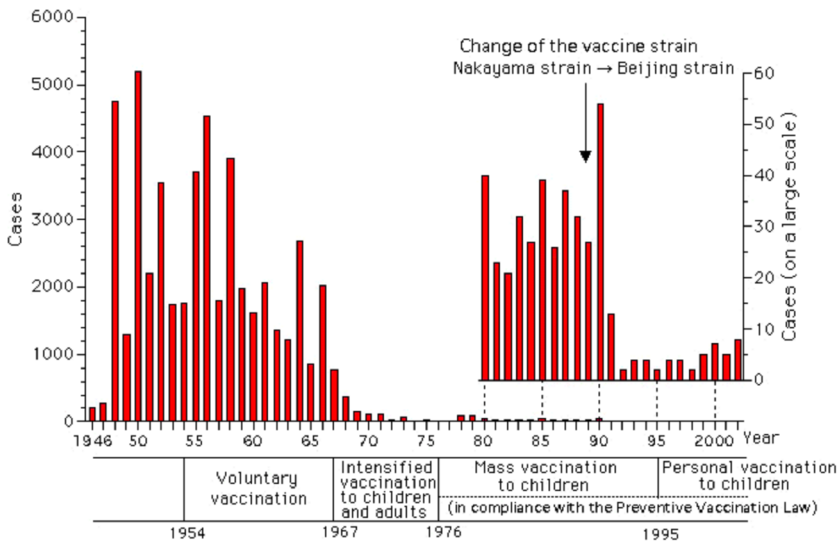


Fig. 2. Incidence of Japanese encephalitis in Japan, 1946-2002 (Modified from reference 7, Infectious Agents Surveillance Report 2003;24:149-150).

Health), WHO, UNICEF의 도움을 받아 백신접종 촉진 운동을 벌여 SA14-14-2 생백신을 11개 지역에 930만 dose를 접종하였고 항 후 4년간 더 백신 접종 촉진 운동을 벌여 나가기로 하였다. 접종 후 10만명 당 0.7명의 심한 이상 반응이 보고되었으나 백신과의 인과관계가 없다고 결론을 내리고 접종을 지속하기로 하였다. 인도의 프로그램 책임자는 백신이 WHO의 prequalified vaccine이 아닌 것에 대해 우려를 나타내기도 하였다.

(3) 미국

일본뇌염의 토착지역이나 유행지역으로 여행할 때나 거주하게 될 때 백신 접종이 필요하여 1992년 Nakayama주 사백신이 인가되어 사용되기 시작하였다. 1980년대 후반부터 1990년대 중반까지 새로운 양상의 알레르기 이상반응이 보고되기 시작하였고, 유럽, 미국, 호주에서 보고된 이상반응은 두드러기와 맥관부종의 형태를 보이며, 예방접종 후 수일이나 경우에 따라서는 수주 후에 나타났다. 그리고 이전에 미군을 대상으로 조사한 결과보다 빈도가 높았다. 이에 따라 2000년 미국 백신이상반응 조사연구 그룹이 미국과 일본에서 시판 후 이상반응 조사를 하였는데 이상반응 발생 빈도는 일본이 2.8/100,000 dose, 미국이 15.0/100,000 dose로 보고하였고, 1993년부터 1999년까지 수동적으로 보고된 전신성 지연형 과민반응은 일본에서 0.8/100,000 dose, 미국이 6.3/100,000 dose의 빈도로 발생하였다. 일본뇌염 백신과 잠정적으로 연관이 된다고 생각되는 중증 신경계 이상반응은 일본에서는 0.2/100,000 dose, 미국에서는 보고가

없었다. 이 결과를 토대로 연구자들은 사백신 접종을 감염의 위험이 높은 여행객에게 한정해서 사용하도록 권하고 있다.

국내 현황

1. 역학과 백신 접종

국내에서 일본뇌염은 1949년 5,548명(사망 2,429명), 1963년 6,897명의 환자가 보고되는 등 1950-60년대에는 2-3년을 주기로 수천 명의 환자가 발생하였으며 약 40%의 치사율을 보였다. 그러나 1982년 1,197명의 환자가 발생하여 40명이 사망하는 한차례 유행이후 국가적인 예방접종 확대 사업을 시행하였고 보건위생 및 환경이 개선되고 예방접종 확대 사업의 성과로 인해 1984년 이후 환자 발생이 현저히 줄어 연간 1-4명이 발생하였다 (Fig 3.). 2000년 이후에는 2000년 0명, 2001년 1명, 2002년 6명으로 다소 증가하였으나 2003년 1명, 2004년 0명, 2005년 1명이 보고 되었고, 이들 9명 중 15세 미만은 1례만 있었고 나머지 8례는 성인에서 발생하였다.

그러나 1994년 불활화 사백신 접종 후 사망하는 경우가 연속으로 발생하여 사회적 문제가 됨에 따라 매년 시행하고 있는 추가접종의 간격과 횟수에 대한 논의가 이루어졌고 1994년 손 등이 일본뇌염 예방접종 과거력 여부와 항체보유율을 조사해 본 결과 추가접종 시기가 1년 차이가 있어도 두군 간의 HI 항체 양성률에는 차이

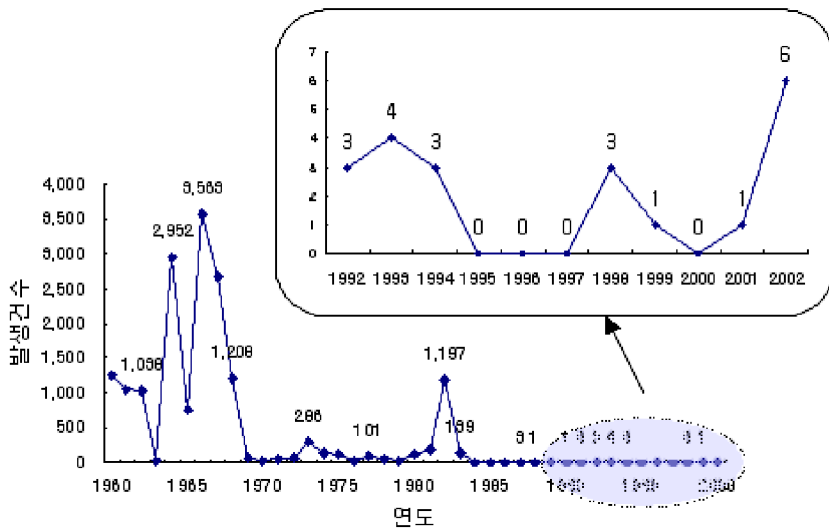


Fig. 3. Incidence of Japanese encephalitis in Korea (Source: KCDC).

가 없음을 보고하여, 이 자료를 근거로 잠정적으로 1995년 추가접종 방법을 매년에서 2년마다로 바꾸었다.

그후 1998년 손 등이 다시 추가접종 여부가 확인된 311명을 대상으로 마지막 추가 접종 후 경과 시간에 따라 4군으로 분류 하여 6개월 경과군, 18개월 경과군, 30개월 경과군, 42개월 경과군에서 각각 중화항체 양성률을 비교한 결과 6개월 경과군이 98.1% (95% CI 94.5-99.6%), 18개월 경과군이 99.0% (95% CI 94.8-99.9%), 30개월 경과군이 95.6% (95% CI 84.9-99.5%), 42개월 경과군이 71.4% (95% CI 20.3-96.3%)로 최소 36개월 이내에서는 95% 이상의 항체양성률을 보였으며 세 군간에 차이가 없었다.

또한 유행시기에는 1세 이하에서도 발생하였고 생후 6개월 이후 모체로부터 받은 수동면역의 효과가 감소하며 세계보건기구의 일본뇌염 전문가위원회의 의견도 일본뇌염 접종시기를 생후 12개월로 권장하고 있기 때문에 2000년 보건복지부 예방접종심의위원회와 대한소아과학회 감염분과위원회에서는 일본뇌염 사백신 접종 스케줄을 기초접종을 12-35개월에 시작하여 1-2주 간격으로 2회, 1년 후 1회로 하였고 추가접종은 6, 12세에 하도록 하여 지속적으로 접종 스케줄이 변경되었다

2008년에는 불활화 사백신의 기초접종을 국립보건원 표준예방지침서와 통일을 하기 위해 12-23개월에 기초접종을 시작하여 1-2주 간격으로 2회, 1년 후 1회로 하였고 추가접종은 6, 12세에 하도록 접종 스케줄을 변경하였다. 2000년에 변경된 접종 스케줄로 국내에서 2006년 홍 등이 조사한 12-35개월에 기초접종(3회 접종)을 시행한 소아 103명에서 모두 중화항체가 1:10 이상이었고 GMT는 322이었다. 이상반응은 425명에서 조사하였으며 평균연령은 1.4세였고 3.3%에서 발적, 동통, 두통 등 국소 이상반응이 나타났으며, 발열 등의 전신반응의 경우 5.2%에서 나타났으나 두드러기는 0.9%에서 나타났다.

중국 이외에는 세계에서 처음 인가를 받은 SA14-14-2주 생백신은 2000년부터 사용하기 시작하였으며, 1회 접종 후 항체면역반응이 lot 별로 다양하게 나타날 수 있고 간혹 접종자 중 소수에서 항체획득에 실패하는 경우 및 항체가 급속히 소실되는 경우를 고려하여 1년 후 접종을 권장하고 있으며, 5년 후 추가접종은 사백신의 결과를 근거로 해서 접종하고 있다. 2006년 홍 등이 조사한 12-23개월에 기초접종(2회 접종)을 시행한 소아 64명에서 모두 중화항체는 1:10 이상이었고 GMT는 266이었다. 이상반응은 233명에서 조사하였으며 평균연

령은 1.7세였고 2.6%에서 발적, 동통, 두통 등 국소 이상반응이 나타났으며, 발열 등의 전신반응의 경우 8.2%에서 나타났으나 두드러기는 0.9%에서 나타났다.

2. 특수한 상황에서의 접종

1) 사백신

다른 백신과 동시 접종이 가능하다.

접종하다가 늦진 경우에 처음부터 다시 접종할 필요는 없고 남은 횟수를 접종하면 된다. 1회 접종 후 대부분은 1:10 이상의 항체가를 보이며, 1회 접종만 한 경우도 1년 후 접종 시 2차 면역반응을 나타내므로 1차 접종부터 다시 할 필요는 없고 이어서 접종하면 된다. 1회만 접종한 경우에도 예방효과를 보이지만 일본뇌염의 발생이 줄어든 상황에서 예방효과에 대한 결과가 없으므로 부족한 일정을 다 채우도록 한다. 3회 기초접종을 한 후에는 5-6년 후에 1차 추가접종을 하며, 다시 5-6년 후에 2차 추가접종을 시행한다. 5세 이후에 3회 기초접종을 한 경우에는 1회 추가접종만 한다.

2) 생백신

SA14-14-2주 생백신과 홍역 백신과 동시접종에 대한 필리핀의 연구 결과를 보면 생후 8개월에 SA14-14-2주 생백신 접종 후 한 달 후에 홍역 백신 접종한 그룹(100명), 생후 9개월에 동시 접종한 그룹(236명), 생후 9개월에 홍역 백신 접종 후 1달 후에 SA14-14-2주 생백신을 접종한 그룹(235명)을 1달 후에 항체검사 한 결과 3 그룹 모두 높은 항체가를 보였지만 동시에 접종한 그룹이 따로 접종한 그룹보다 홍역에 대한 항체 양성률이 조금 낮았으며 항체가도 의미 있게 낮았다. 이는 SA14-14-2주 생백신이 홍역 백신에 대한 반응에 약간의 방해한다는 것을 의미한다. 그러나 한 달 후 검사에서 항체가 양성을 보인 소아들을 1년 후 검사를 하였을 때 두 그룹 간에 기하평균치가 비슷한 것을 볼 때 그 방해는 일시적인 것으로 생각되며 SA14-14-2주 생백신과 홍역 백신을 동시에 접종하는 것은 가능하다. 그러나 일본뇌염 생백신과 MMR이나 수두와 동시접종에 대한 축적된 연구결과가 없으므로, 생백신간의 접종 간격을 4-6주 이상 유지하고 접종한다.

접종하다가 늦어진 경우에 처음부터 다시 접종할 필요는 없고 남은 횟수만 접종하면 된다.

모성 항체(maternal antibody)가 있는 경우의 백신의 효능이 아직 밝혀져 있지 않다.

3. 교차접종(Interchangeability)

가능하면 같은 백신으로 접종하는 하여야 한다.

국내에서는 13명의 소아에서 사백신 기초 접종 2회 접종 후 생백신을 접종하여 모두 2차 면역반응을 보였다.

또한 스리랑카에서의 연구 결과를 보면 147명의 소아에서 사백신으로 2회 접종 후에 2세에 생백신으로 접종하여 144명은 2차 면역반응을 보였고, 접종 전 항체가 없었던 3명에서는 항체가 생겼으며, 153명에서는 사백신으로 3회 접종 후 5세에 생백신으로 접종한 후 152명에서 2차 면역반응을 보였고, 접종 전 항체가 없었던 1명에서는 항체가 생겼다고 보고하였다.

4. 이상반응 신고 현황

사백신에 대해서만 국가 보상이 이루어지고 있으며, 1995년부터 2006년까지 국내 일본뇌염 백신 이상반응 신고 현황 및 심의 내용을 보면 총 15례 중 11례에서 보상이 이루어졌고, 4례에서 기각되었다. 보상이 이루어진 11례의 경우 사망 4례, 경련 2례, 급성 파종성 뇌척수염, 급성 횡단 척수염, 접종 부위 괴사, 뇌증, 골수염이 각 1례씩이었다. 사망한 환자들 모두 일본뇌염 백신과 사망과의 뚜렷한 인과관계가 성립되지 않았으나 백신접종을 하지 않았다면 사망에 이르지 않았을 것이라는 입법 취지에 근거하여 보상이 이루어졌다. 다른 7례에서는 각기 일본뇌염 백신과의 인과성이 설명된 보고가 있어 이에 근거한 보상이 이루어졌다. 기각된 4례를 보면, 단순포진 바이러스 수막염 1례, 마이코플라스마 수막염 1례, 영아연축 1례, 길랑-바레 증후군 1례로 각 상병과 일본 뇌염 백신과의 연관성이 부족하여 기각되었다.

References

- 1) Oya A, Kurane I. Japanese encephalitis for a reference to international travelers. *J Travel Med* 2007;14:259-68.
- 2) WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines for the production and control of Japanese encephalitis vaccine(live) for human use. WHO Tech Rep Ser 2002;910:1-104.
- 3) Halstead SB, Tsai TF. Japanese encephalitis vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2004. p. 919-58.
- 4) Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12-13 December 2007. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83:37-44.
- 5) Beasley DW, Lewthwaite P, Solomon T. Current use and development of vaccines for Japanese encephalitis. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:95-106
- 6) Takahashi H, Pool V, Tsai TF, Chen RT. Adverse events after Japanese encephalitis vaccination: review of post-marketing surveillance data from Japan and the United States. *Vaccine* 2000;18:2963-9.
- 7) Japanese encephalitis, Japan, 1992-2002. *Infectious Agents Surveillance Report*. 2003;24:149-50.
- 8) 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.
- 9) Sohn YM, The background and changes of inactivated Japanese encephalitis vaccine schedule. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2000;7:56-70.
- 10) Hong YJ, Lee HJ, Choi BY, Kim CH, Park JO, Kang JH, et al. Immunogenicity and protective efficacy after Japanese encephalitis vaccination. *KCDC* 2007, pp58-66.