

일본뇌염 백신의 이상반응 실태조사

인하대학교 의과대학 소아과학교실, 질병관리본부*, 인하대학교 의과대학 사회의학교실†

김부영 · 김동현* · 이훈재† · 정수경† · 이소산† · 박숙경* · 고은영* · 홍영진

Investigation on the Frequency and Severity of Common Adverse Reactions of Japanese Encephalitis Vaccines

Boo Young Kim, M.D., Dong Hyun Kim, M.D.*, Hun Jae Lee, M.D.†, Soo Kyung Jung, MSC.†
XIAO SHAN LI, M.D.†, Un Yeong Go, M.D.*, Sook Kyung Park, MSC.* and Young Jin Hong, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inha University

Division of VPD Control and NIP*, Korea Centers for Disease Control and Prevention

Department of Social Medicine†, College of Medicine, Inha University

Purpose : To evaluate the number and severity of adverse reactions after Japanese Encephalitis (JE) vaccination in children using different vaccines (inactivated vaccine or live attenuated vaccine) and to determine the ability and safety of the vaccines to provide effective immunization for JE.

Methods : From August 2006 to February 2007, we conducted a prospective cohort study of the adverse reactions associated with JE immunization in Korea. We investigated common adverse reactions during the 4 days following immunization using telephone collaborations with four public health centers and nine pediatric clinics.

Results : The mean age of children receiving the inactivated vaccines and live attenuated vaccines, respectively, were 1.4 y (range: 1 to 8.5) and 1.7 y (range: 1 to 8.3). The number of children that received the inactivated vaccines was 425 (64.6%). A total of 233 (35.4%) received the live attenuated vaccines. Fourteen children (3.3%) had more than one localized adverse event with the inactivated vaccine, and six (2.6%) had more than one event with the live attenuated vaccine ($P=0.607$). Systemic adverse reactions occurred in 5.2% vs. 8.2%, respectively, of these groups ($P=0.131$). Fever was more common in the live attenuated vaccine group than in the inactivated vaccine group on the day of vaccination ($P=0.026$).

Conclusions : The rate of adverse events in our study was even lower than that previously reported. No significant difference in outcomes between inactivated vaccine and live attenuated vaccine was found in JE-immunized children. Fever was more common in the live attenuated vaccine group than in the inactivated vaccine group on the day of vaccination. (Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:183-190)

Key Words : Japanese encephalitis, Vaccine, Adverse effects

서 론

접수 : 2009년 10월 15일, 수정 : 2009년 11월 9일

승인 : 2009년 11월 9일

책임저자 : 홍영진, 인하대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 032)890-3520, Fax : 032)885-6782

E-mail : hongyjin@inha.ac.kr

*본 논문은 질병관리본부의 지원으로 이루어졌습니다.

*김부영, 김동현, 이훈재, 정수경, 이소산, 박숙경, 고은영, 홍영진(저자 전부)은 본 발표 내용에서 사람이나 기관의 재정적 관계, 사적인 관계, 연구경쟁 관계, 지적 관심사 등의 이해관계에 문제가 없음을 밝힙니다.

일본뇌염은 뇌염모기(*Culex tritaeniorhynchus*)에 의하여 매개되는 바이러스 질환으로 주로 동아시아 지역에서 유행률이 높은 것으로 알려져 있다. 1950년대 쥐 뇌조직 배양 일본 뇌염 사백신(inactivated mouse brain-derived vaccine)이 개발되기 이전에는 전세계적으로 매년 약 10만명 이상에서 일본뇌염이 발생하였으며, 이로 인하여 현재까지도 백신 접종

이 시행되지 않는 국가에서는 아직도 주요한 보건 문제로 남아 있다¹⁾. 세계보건기구(WHO, the World Health Organization)에서는 일본뇌염 사백신 접종을 일본, 한국, 태국 및 중국 일부지역에서 권고하였고, 이로 인하여 이들 국가에서 일본뇌염 발병이 현격히 감소하였다^{2, 3)}.

한편 국내에서 일본뇌염은 1949년 5,548명(사망 2,429명), 1963년 6,897명의 환자가 보고 되는 등 1950-60년대에는 2-3년의 주기로 수 천명의 환자가 발생하였으며, 약 40%의 치사율을 보였다⁴⁾. 그러나 1982년 1,197명의 환자가 발생하여 40명이 사망하는 한 차례의 유행 이후 국가적인 예방접종 확대 사업을 시행하였고 보건위생 및 환경이 개선되고 예방접종 확대 사업의 성과로 인해 1984년 이후 환자 발생이 현저히 줄어 연간 1-4명이 발생하였다⁴⁾. 2001년 이후에는 총 21건의 일본뇌염 환자가 확인되었다. 2001년 1명, 2002년 6명, 2003년 1명, 2005년 6명, 2007년 7명이었으며, 주로 30-60대에서 많이 발생하였다. 과거 환자가 많이 발생했던 3-15세 연령층에서는 2002년 11세 남아의 사례 이후 환자 발생이 보고되지 않았다⁵⁾.

이상반응은 국가예방접종사업 대상전염병을 선정하는데 있어서 우선적으로 고려되는 요소 가운데 하나이다. 국내에서는 1971년 쥐 뇌조직 배양 일본뇌염 사백신(Nakayama 주)이 생산되면서 접종을 시행해오던 중 1994년 일본뇌염 백신 이상반응으로 인한 사망례가 연이어 발생되어 일본뇌염 백신의 안전성이 사회문제화 됨에 따라 예방접종 기피현상이 유발되기도 하였다. 한편 이를 계기로 예방접종 이상반응에 대한 국가피해보상제도가 마련되었으며, 일본뇌염 예방접종 방법의 개선을 위한 노력이 이어졌다. 현재 각급 보건기관은 국가예방접종사업의 실행원칙에 따라 사백신만을 사용하고 있으나, 민간 병의원 등에서는 사백신과 더불어 외국으로부터 수입된 생백신이 사용되고 있는 실정이다.

개발되어 주로 중국에서 사용되고 있는 약독화 생백신인 SA14-14-2 생백신은 국내 임상 시험을 거쳐 2001년에 시판 허가를 받은 백신으로서 민간 병의원에서만 사용하고 있다. 그러나 SA14-14-2 백신은 중국에서만 1988년부터 사용한 경험이 있고 다른 국가에서는 최근에 한국, 네팔, 스리랑카, 인도에서 접종을 하기 시작했으나 아직 장기적인 안전성과

관련한 객관적 근거가 아직 충분하지 않다.

따라서 우리나라의 국가예방접종사업에서는 사백신에 의한 접종을 표준방법으로 채택하고 있다. 그러나 보건기관에서 사용되고 있는 일본뇌염 사백신의 이상반응에 대한 우려가 제기되고 있는 상황에서, 예방접종 이상반응을 조사한 선행연구들이 대부분 설문지를 이용하여 후향적으로 이상반응 발생 여부를 평가함으로써 회상오차 등이 개입되어 연구결과의 타당성이 훼손될 수 있는 문제점이 있어왔다.

본 연구에서는 일본뇌염 백신의 종류별 이상반응 발생실태를 전향적으로 조사하여 일본뇌염 백신의 안전성에 대한 평가를 통해 향후 일본뇌염 국가예방접종사업의 효율화를 위한 토대를 제공하고자 하였다.

대상 및 방법

본 조사는 인천지역의 9개 개원의원과 4개 보건소에서 실시되었다. 각각 일본뇌염 생백신과 사백신으로 예방접종을 받은 어린이를 대상으로 하였다. 개원소아과에서 생백신에 의한 예방접종을 받았던 어린이들을 대상으로 한 조사는 2006년 9월부터 10월까지 실시되었으며, 보건소에서 사백신을 접종 받은 어린이를 대상으로 해서는 2006년 9월부터 2007년 2월까지 조사가 진행되었다. 총 조사대상자수는 658명이며 그 중 생백신과 사백신 접종자는 각각 233명(35.4%)과 425명(64.6%)이었다.

예방접종을 받은 어린이들의 보호자들로 하여금 접종 후 4일간 이상반응 일기표를 작성토록 하였다. 이상반응 일기표의 구성은 접종 당일, 접종 후 1, 2, 3, 4일에 각각 흔한 이상반응으로써 발적, 종창, 통증, 발열에 대하여 증상 유무를 기록한 후 발적과 종창의 경우 설문지에 포함되어 있는 측정자를 이용하여 길이를 측정하게 하였다. 측정 오차를 줄이기 위하여 발적의 경우 빨강계 색깔이 나타난 부위의 지름을, 종창의 경우 피부색과 상관없이 부어올라 솟은 부위의 지름을 측정하도록 명시하였다. 발열의 경우 측정된 온도와 측정 부위를 기록하게 하였다. 접종 후 4일 동안의 주요 이상반응 외의 현상으로는 구역질, 구토, 설사, 보챔, 울음, 두드러기, 식욕감퇴, 두통, 혼미, 어지러움, 근육통에 대하여 체크 리스트를 작성하

여 그 유무를 기록하게 하였고, 이외에도 발생한 것들은 직접 기록할 수 있는 공란을 마련해 두었다. 기록표의 작성방법은 사전에 담당의료인이 설명을 해 주었다.

작성 후 접종 받은 보건 의료기관에 제출을 하는 것을 원칙으로 하였으며, 여의치 않은 경우에 한하여 연구 기간 동안 1명의 동일한 연구원이 전화로 확인하였다.

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

결 과

생백신과 사백신을 접종받았던 조사대상 어린이들의 평균 연령은 각각 1.7 (1.0-8.5)세와 1.4 (1.0-8.3)세 였다.

접종 후 4일 간의 관찰을 통해 확인된 국소이상반응 발생현황은 Table 1에서와 같다. 사백신의 경우 전체 접종 어린이

중 3.3%인 14명이 한 가지 이상의 국소 이상반응이 나타났으며, 생백신 접종 어린이들의 2.6%가 한 가지 이상의 국소 이상 반응을 호소하였다. 이러한 차이는 통계적으로 유의한 수준은 아니었다($P=.607$). 발열 등의 전신반응의 경우(Table 2) 사백신과 생백신 접종 어린이들의 각각 5.2%와 8.2%에서 나타났으나 역시 통계적으로 유의한 수준의 차이는 없었다($P=.131$).

두드러기는 사백신과 생백신 접종 어린이들에서 비슷한 빈도로(0.9%) 관찰되었다. 이상반응의 세부 항목 중에서는 접종 후 4일동안 1회 이상의 설사, 접종 후 24시간 이내에 발생한 발열 증상은 생백신 접종 어린이들에서 유의하게 많이 나타났다. 이외의 다른 증상들은 사백신과 생백신 간에 뚜렷한 차이를 보이지 않았다.

사백신 접종 어린이들에서는 접종 당일 발적이 4명(0.9%), 종창이 2명(0.7%), 동통이 7명(1.7%), 발열이 2명(0.5%) 나타났다(Table 3). 반면 생백신 접종 어린이들의 경우 각각 4명(1.8%), 2명(0.9%), 0명(0.0%), 6명(2.6%)에서 해당 증상을

Table 1. Localized Reactions Over the 4 Days Following Japanese Encephalitis Immunization

	Inactivated Vaccine Group n (%)	Live Attenuated Vaccine Group n (%)	P-value*
Localized reactions	14 (3.3)	6 (2.6)	0.607
Erythema	5 (1.2)	4 (1.7)	0.568
Edema	4 (0.9)	2 (0.9)	0.915
Pain	6 (1.4)	0 (0.0)	0.095

*P-values were calculated using the Chi-squared test or Fisher's exact test

Table 2. Systemic Reactions During the 4 Days Following Japanese Encephalitis Immunization

	Inactivated Vaccine Group n (%)	Live Attenuated Vaccine Group n (%)	P-value*
Systemic reactions	22 (5.2)	19 (8.2)	0.131
Fever	10 (2.4)	10 (4.3)	0.166
Nausea	1 (0.2)	0 (0.0)	1.000
Emesis	3 (0.7)	0 (0.0)	0.556
Diarrhea	0 (0.0)	3 (1.3)	0.044
Crying	1 (0.2)	0 (0.0)	1.000
Irritability	15 (3.5)	10 (4.3)	0.625
Myalgia	1 (0.2)	0 (0.0)	1.000
Urticaria	4 (0.9)	2 (0.9)	1.000

*P-values were calculated using the Chi-squared test or Fisher's exact test

Table 3. Major Adverse Reactions within 24 Hours Following Japanese Encephalitis Immunization

	Inactivated Vaccine Group n (%)	Live Attenuated Vaccine Group n (%)	P-value*
Erythema	4 (0.9)	4 (1.7)	0.463
Edema	3 (0.7)	2 (0.9)	1.000
Localized Pain	7 (1.7)	0 (0.0)	0.143
Systemic Fever	2 (0.5)	6 (2.6)	0.026
≥Above Events	14 (3.3)	12(5.2)	0.243

*P-values were calculated using the Chi-squared test or Fisher's exact test

호소하였다(Table 3). 접종 당일 발생한 발열의 경우 통계적으로 유의하게 생백신 접종 어린이들에서 빈번하게 나타났다($P=0.026$). 발적, 종창, 동통, 발열 중 한 가지 이상 나타난 어린이들의 백분율은 사백신과 생백신 접종자들의 각각 3.3%와 5.2%였으며 이는 통계적으로 유의한 수준의 차이는 아니었다. 접종 1, 2, 3, 4일 후 주요 이상반응 발생빈도는 사백신과 생백신에서 유의한 차이를 보이지는 않았다.

고 찰

일본뇌염 사백신 접종 후에 발생하는 이상반응은 국소 이상반응, 중추 신경계 이상반응, 과민성 이상반응으로 나눌 수 있는데⁶⁾, 미국이나 유럽에서 일본뇌염 토착지역을 여행하는 성인에게 접종하는 경우 이상반응의 빈도가 국소 이상반응은 18-23%로, 전신 및 과민성 이상반응은 1만명당 18-64명으로 높게 보고되었다¹⁾. 이에 비하여 한국과 일본, 대만 등 동아시아에서는 영유아기의 기본접종에 포함되어 있는데, 이상반응 발생빈도에 있어서 국소 이상반응은 14.8-17.4%, 전신 및 과민성 이상반응은 1만명당 2-3명으로 미국, 호주, 서유럽 등지의 보고보다 낮게 나타나고 있다¹⁾. 이러한 차이는 대상군이 동아시아의 경우 3세 이하의 소아였으며 서구권의 경우 거의 예외없이 성인이었던 사실과도 무관하지 않을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 425명의 사백신 접종아, 233명의 생백신 접종아를 조사하여 사백신 접종 소아의 3.3%에서 국소 이상반응이 나타났으며, 생백신 접종 소아의 2.6%가 한 가지 이상의 국소 이상반응을 호소하였다. 사백신, 생백신 모두 기존의 국소 이상반응 보고에 비하여 낮은 빈도를 보였다⁶⁻⁸⁾. 두 백신

간의 차이는 통계적으로 유의한 수준이 아니었다. 발열 등의 전신반응의 경우 사백신과 생백신 접종 어린이들의 각각 5.2%와 8.2%에서 나타났으나 역시 통계적으로 유의한 수준의 차이는 아니었고 이 역시 기존 보고에 비하여 낮은 수준을 보였다⁶⁻⁸⁾. 이상반응의 세부 항목 중에서는 접종 후 4일 동안 1회 이상 나타난 설사, 접종 후 24시간 이내에 발생한 발열은 생백신 접종 어린이들에서 유의하게 많이 나타났다. 이외의 증상들은 사백신과 생백신 간에 별 차이를 보이지는 않아 두 가지 백신 모두 낮은 이상 반응을 보였다. 또한 본 연구 기간 동안 중증 이상반응은 나타나지 않았다.

중증 이상반응은 2가지로 나누어 볼 수 있는데, 첫째 과민성 이상반응으로서 주로 젤라틴에 대한 과민성 이상반응으로 미리 감각이 되어 있을 때 아나필락시스 쇼크가 발생할 수 있으며, 두드러기나 혈관부종도 발생한다⁹⁾. 과민성 이상반응 중 지연형 호흡기계 알레르기 반응은 백신에 안정제로 들어있는 젤라틴에 기인하는 것으로 생각되며, 이외에도 인플루엔자, 수두, 폐구균, 일본뇌염, 백일해, 홍역, 볼거리, 풍진 등의 주요 백신 이상반응이 젤라틴, 계란 단백질과의 관련성이 제기된 바 있다¹⁰⁾.

둘째, 신경계 이상반응으로 급성 파종성 뇌척수염과 길랑-바레 증후군 등으로 시간적인 연관성을 보이는 경우는 있지만 직접적인 인과관계가 밝혀진 경우는 거의 없는 이상반응으로 사백신 생산 과정 중 사용되는 쥐 뇌조직 수초기저단백질(myelin basic protein, MBP)로 인하여 발생할 가능성에 대하여 우려가 있어 왔다⁶⁾. 국내에서는 아직 최소 함량규정이 없지만, 미국과 일본에서는 이들을 제거하기 위하여 MBP의 잔여 허용치를 2 ng 이하로 제한하고 있으며, 이는 기니아 피그 검사(guinea pig test system)에서 뇌염유발효과를 나

타낼 수 있는 양보다 적은 수준이다¹¹⁾.

1995년부터 2006년까지 국내 일본뇌염 사백신 중증 이상 반응 신고 현황 및 심의 내용을 보면 총 15례의 중증 이상반응이 접수되었다¹²⁾. 이 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 백신 접종을 하지 않았다면 사망에 이르지 않았을 것이라는 입법 취지에 근거하여 보상이 이루어졌다. 즉, 백신 접종에 의한 관련성에 가능성이 있는 경우(possibly related, possible)로써 백신을 접종한 확실한 증거가 있고, 이상반응이 출현한 시간적 순서에 근접성이 있으나 다른 이유에 의한 결과의 발생 역시 백신 접종에 의한 개연성과 동일한 수준으로 인정되는 경우였다. 다른 7례에서는 각기 일본뇌염 백신과의 인과성이 설명된 보고가 있어 관련성이 명백하였거나(definitely related, definite), 어떤 다른 이유보다도 백신에 의한 인과성이 인정되어(probably related, probable) 이에 근거한 보상이 이루어졌다. 기각된 4례를 보면, 단순포진 바이러스 수막염 1례, 마이코플라즈마 수막염 1례, 영아연축 1례, 길랑-바레 증후군 1례로 각 상병과 일본뇌염 백신과의 연관성이 부족하였거나 이상반응이 출현한 시간적 순서에 근접성이 떨어져(probably not related, unlike) 기각되었다¹²⁾. 중증 이상반응에 관련된 해외 보고에서는 오키나와 주둔 미군을 대상으로 53,000명에게 접종 한 후 21세 병사가 접종 후 60시간 만에 사망하였고, 8례의 길랑-바레 증후군이 보고되었으나 이는 백신 접종을 받지 않은 군에서 나타날 수 있는 자연발병률과 차이가 나타나지 않았다¹³⁾.

일본뇌염 사백신이 1930년대부터 러시아와 일본에서 생산되어 접종되어오면서 다양한 이상반응에 대한 보고가 있음에 반하여, 생백신의 경우 1968년 햄스터 콩팥 세포(Primary Hamster Kidney cell, PHK)로부터 배양되어 약독화된 P3 백신이 개발 및 접종되기 시작하여 아직까지 상대적으로 임상적 경험이 사백신에 비하여 부족한 편이다⁶⁾. Liu 등이 SA14-14-2주 백신의 안전성에 대한 무작위 코호트 연구에서 1-2세의 소아 13,266명의 접종자와 12,951명의 비접종자를 대상으

로 30일간 추적 관찰한 결과 나타난 양 군에서 뇌막염이나 뇌염 등의 이상반응을 보인 예는 없었고, 입원, 새로운 경련 발생, 3일 이상 지속되는 발열, 알레르기 증상, 호흡증상, 위장관 증상은 두 군간에 차이가 없었다. 이상반응으로는 발열이 4.9%, 보챌 3.8%, 기침 3.4%, 발진 2.2%, 구토 1.1%였다. 이외에도 경련, 뇌증 등의 신경 증상 및 중등도 이상의 혈관 부종 등의 이상반응은 관찰되지 않았다⁸⁾. Tsai 등이 중국에서 867명의 환자를 대상으로 백신 접종 후 21일간 추적관찰한 결과 0.5% 미만의 소아에서 37.6°C의 발열이 있었다. 같은 연구에서 타 백신을 접종한 588,512례에서 증상이 관찰되었는데 발열은 0.046%, 발진은 0.01%에서 보고하였으나 빈도 자체는 동일한 대조군이 없어 결과 해석이 어렵다⁶⁾. 2001년 한국에 SA14-14-2 백신이 도입되면서 시행된 능동적, 피동적 방법을 모두 사용한 시판 후 조사에 의하면 522명의 접종자를 4주 기간 동안 추적한 결과 접종 후 38°C 이상의 발열이 약 10%에서 있었고, 다음으로 기침이 관찰되었다. 접종부위의 발적과 부어오름은 1% 미만에서 관찰되었으며, 이는 중국에서 관찰된 결과와 비슷하였다¹⁴⁾.

2006년 여름 인도에서 1세에서 15세 사이의 소아 약 930만 명에게 일본뇌염 생백신이 접종된 후 65명에게 심각한 신경계 이상반응이 보고되면서 이중 22명이 사망하였는데¹⁵⁾, 이에 대한 조사결과 백신과의 직접적인 연관 가능성은 적다고 결론을 지었으나, 앞으로 좀더 정확한 모니터링이 필요하다고 보고하였다. WHO는 현재 사용되고 있는 SA14-14-2주 생백신이 소아에서의 사용될 수 있을 정도로 안전성이 확보되었다는 입장을 취하고 있다¹⁶⁾. 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 상태이다¹⁷⁾. 그리고 단기적인 안정성은 인정되나 특히 신경계 이상반응 등의 드문 이상반응의 발생 여부 확인을 위한 추가적인 연구가 필요하다¹⁸⁾. 또한 아직 임신부, 면역저하 환자, 특히 후천성 면역 결핍증 환자에서 일본뇌염 생백신의 안전성에 대한 연구가 필요하다.

이렇듯 약독화 생백신은 백신 제조과정이나 장기적인 안전성 문제가 백신 사용의 제한점이 되고 있음에도 불구하고, 국

내에서는 사백신이 가지고 있는 이상반응에 대한 보고가 생백신에서는 없다는 것이 중요한 사용 이유 가운데 하나가 되고 있다. 또한 이상반응의 문제보다는 사백신의 생산량 부족과 높은 단가가 일본뇌염 토착 아시아 국가에서 생백신을 사용하려는 중요한 이유 중 하나이다. 따라서 사백신의 이상반응에 대한 전향적 연구 뿐만 아니라 대규모 집단을 대상으로 한 생백신의 이상반응에 대한 객관적 연구가 제시되어야 생백신의 사용 여부를 비롯한 백신 접종사업의 안전성을 도모할 수 있다.

본 연구의 제한점이기도 하였던 부분이지만, 이와 같은 전향적 연구 및 객관적 경험을 기술할 때, 백신의 이상반응에 대한 다양한 연구를 상호 비교하고 안전성을 평가하기 위해서는 관찰되는 증상에 대한 일관된 기준이 있어야 한다. 최근 백신 접종 후 발생하는 이상반응에 대한 표준화 시도가 논의되고 있으며, 백신 접종으로 인한 필연적 이상반응(adverse reaction)을 선별하고 우연적 이상반응(adverse event)을 배제하여 흔한 국소 이상반응으로 발적(rash)과 종창(induration), 중증 이상반응으로 뇌염, 골수염, 급성 파종성 뇌척수염, 길랑-바레 증후군 등에서 표준화 연구가 이루어지고 있다¹⁹⁻²²⁾.

이에 따르면²⁰⁾, 국소 이상반응으로 대표적인 발적의 경우 형태학적으로 아홉 가지 형태(bulla, cyst, macule, nodule, papule, plaque, pustule, vesicle, wheal)로 나누어 피부 병변을 교육받은 전문 의료인에 의하여 각 시기마다 확인되어 기술된 경우를 제 1수준(Level 1)으로 신뢰하며, 접종 시기, 출생력, 가족력, 최근의 건강상태, 면역 상태, 최근 복용 약물 등에 대한 면밀한 조사를 요구하고 있다. 또한 병변의 형태, 색깔, 수, 크기, 분포, 접종 후 나타난 시점, 초기 병변과 소실 시기의 병변 변화, 소실 시기를 기록하고, 병변의 분포가 고립화, 국소화, 분절화, 주로 사지에 분포하는지, 전신화되어 있는지, 미만성인지를 구분하고 각각의 비율을 기록하게 되어 있다. 본 연구에서는 접종 이전의 과거력 조사에서 항목의 숫자 및 신뢰수준에서 제시된 기준에 미치지 못하였고, 발적의 크기를 측정하도록 하였으나 실제로는 측정값이 유사하면서 신뢰도에 문제가 있다 판단되어 조사는 정량적으로 진행되었으나 발생 유무만을 연구 결과에 반영하도록 하였는데, 이는 가능한 범위 내에서 표준화 기준에 의거하여 정량화하지 못한

본 연구의 제한점으로 생각된다. 종창의 경우²¹⁾, 연부 조직의 딱딱해지거나 단단해지거나 혹은 경화(硬化)된 부위가 측정되면서 이것이 전문 의료인에 의하여 확인된 경우를 제 1수준으로 하여 발적과 동일한 기초 병력 조사가 요구된다. 병변의 크기를 세분화하여 2.5 cm 미만군, 2.5-5.0 cm 미만군, 5.0-10.0 cm 미만군, 10.0-15.0 cm 미만군, 15.0-20.0 cm 미만군, 20.0-30.0 cm 미만군, 30.0 cm 이상군의 일곱 가지 군으로 나누어 각각의 비율을 구분하여 기록하도록 하였다. 또한 이러한 기준에 의한 기록, 측정, 평가, 보고, 미상의 다섯 항목에 대하여 기록자가 전문의료인, 부모/환자, 이외의 사람인지를 구분하여 기록하게 하였다. 본 연구에서는 발적에서와 같은 이유로 종창에서도 발생 유무만을 연구에 포함하였는데, 비교적 경계가 뚜렷한 발적과 달리 종창의 경우 접종아 보호자의 측정치를 더욱 신뢰하기 어려운 점이 있어 이후의 연구에서는 제시된 기준에 의하여 의료인에 의하여 관찰된 체계적이고 정량화된 연구가 필요할 것으로 사료된다. 한편으로는 이와 같은 연구를 위하여 필요한 기록 분량과 요구되는 전문 인력의 수가 많아 대단위 모집단을 대상으로 한 연구에서 이를 시행하기에는 적지 않은 어려움이 따를 것으로 생각된다.

요컨대 앞으로의 연구에서는 더 큰 규모의 집단을 대상으로 중증 이상반응에 대한 전향적 코호트 연구를 통하여, 그 평가 기준을 가능한 범위 내에서 체계화된 기준에 의하여 충분한 전문 인력에 의하여 수행하게 하여야 할 것으로 생각된다. 또한 적은 수의 집단에서는 빈도가 낮아 쉽게 발견되지 않는 중증 이상반응에 대한 지속적인 감시도 함께 이루어져야 한다. 이를 통하여 백신 접종에 대한 안전성을 평가하고 객관적인 견지에서 바람직한 백신의 선택과 접종이 이루어져야 할 것이다.

감사의 글

본 연구를 위해 조사에 참여해 주신 강정희 원장님, 곽종훈 원장님, 김경희 원장님, 김달현 과장님, 김양경 과장님, 김정호 원장님, 박석우 과장님, 박세원 원장님, 박종영 원장님, 박진근 원장님, 정현주 선생님, 이영희 선생님, 고영실 선생님, 김미희 선생님, 고정근 선생님, 우옥희 선생님, 선정미

선생님께 깊은 감사를 드립니다.

요 약

목적: 본 연구에서는 일본뇌염 백신의 종류별 이상반응 발생실태를 조사하여 일본뇌염 백신의 안전성에 대한 평가를 통해 향후 일본뇌염 국가예방접종사업의 효율화를 위한 토대를 제공하고자 하였다.

방법: 2006년 8월부터 2007년 2월까지 본 연구에 협력하기로 한 일개 대도시 지역의 보건소 4개소와 소아과 의원 9개소에서 실시되었다. 총 658명의 어린이를 대상으로 이상반응 평가가 완료되었다. 이들 어린이들을 대상으로 예방접종 당일부터 4일후까지 발적, 동통, 발열, 두통 등 상대적으로 흔한 이상반응의 발생빈도 등을 전향적으로 추적·관찰하였다.

결과: 대상 소아의 평균 연령은 사백신이 1.4세(1-8.5), 생백신이 1.7세(1-8.3)였다. 그 중 보건소에서 사백신을 접종받았던 어린이는 425명(64.6%)이었으며 소아과 의원에서 생백신을 접종받은 경우는 233명(35.4%)이었다. 사백신의 경우 전체 접종 어린이 중 3.3%인 14명이 한 가지 이상의 국소 이상반응이 나타났으며, 생백신 접종 어린이들의 2.6%가 한 가지 이상의 국소 이상반응을 호소하였다. 이러한 차이는 통계적으로 유의한 수준은 아니었다($P=.607$). 발열 등의 전신반응의 경우 사백신과 생백신 접종 어린이들의 각각 5.2%와 8.2%에서 나타났으나 역시 유의한 수준의 차이는 아니었다($P=.131$). 사백신 접종 어린이들에서는 접종당일 발적이 4명(0.9%), 종창이 2명(0.7%), 동통이 7명(1.7%), 발열이 2명(0.5%) 나타났다. 반면 생백신 접종 어린이들의 경우 각각 4명(1.8%), 2명(0.9%), 0명(0.0%), 6명(2.6%)에서 해당 증상을 호소하였다. 발열의 경우 통계적으로 유의하게 생백신 접종 어린이들에서 빈번하였다($P=.026$). 발적, 종창, 동통, 발열 중 한 가지 이상 나타난 어린이들의 백분율은 사백신과 생백신 접종자들의 각각 3.3%와 5.2%였으며, 이는 유의한 수준의 차이는 아니었다($P=.243$). 접종 1, 2, 3, 4일 후 주요 국소 및 전신 이상반응 발생빈도는 사백신과 생백신에서 유의한 차이를 보이지는 않았다. 이상반응의 세부 항목 중에서는 설사 증상만이 생백신 접종 어린이들에서 유의하게 많이 나타났다($P=.044$).

결론: 본 연구에서는 일본뇌염백신의 이상반응 발생률이 이전의 보고보다 낮았고, 접종 당일 사백신 접종자들에 비해 생백신 접종자들에서 발열이 빈번하게 관찰되었다. 그 외 사백신과 생백신의 이상반응 발생에 뚜렷한 차이가 없었다. 그러나 사백신의 경우 향후 더 많은 수의 인구 표본을 대상으로 안전성에 대한 전향적 연구가 필요하며, 생백신의 경우 안전성에 대한 객관적 경험이 더 축적되어야 할 것으로 생각된다. 아울러 가장 문제가 되고 있는 중증이상반응의 발생을 확인하기 위해서는 대규모 표본을 대상으로 지속적인 감시활동이 필요할 것으로 사료된다.

References

- 1) 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. The VAERS Working Group. *Vaccine* 2000;18:2963-9.
- 2) WHO position paper. Japanese encephalitis vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2006;81:331-40.
- 3) Kitano T, Oya A. Japanese encephalitis vaccine. In: Researcher's Associates National Institute of Health. *Vaccine handbook*. Tokyo:Maruzen 1996:103-13.
- 4) Korea Center for Disease Control and Prevention. Recent trends in notifiable diseases occurrence based on the data of 2003. *Communicable Diseases Monthly Report*. 2004;15:135.
- 5) Korea Center for Disease Control and Prevention. Japanese encephalitis in Korea since 2001. *Public Health Weekly Report* 2008;1:289-92.
- 6) Halstead SB, Tsai TF. Japanese encephalitis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 2004:919-58.
- 7) Sohn YM. Vaccine adverse reaction and national vaccine injury compensation. *J Korean Med Assoc* 1997;40:1635-47.
- 8) Liu ZL, Hennessy S, Strom BL, Tsai TF, Wan CM, Tang SC, et al. Short-term safety of live attenuated Japanese encephalitis vaccine (SA14-14-2): results of a randomized trial with 26,239 subjects. *J Infect Dis* 1997;176:1366-9.
- 9) Rottem M, Shoenfeld Y. Vaccination and allergy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:223-31.

- 10) Sakaguchi M, Nakashima K, Takahashi H, Nakayama T, Fujita H, Inouye S. Anaphylaxis to Japanese encephalitis vaccine. *Allergy* 2001;56:804-5.
- 11) Centers for Disease Control and Prevention. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 1993;42:1-15.
- 12) Hong YJ. The Japanese encephalitis vaccine: worldwide and Korean status. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2008;15:108-14.
- 13) Sabin AB. Epidemic encephalitis in military personnel. Isolation of Japanese B virus on Okinawa in 1945, serologic diagnosis, clinical manifestations, epidemiologic aspects and use of mouse brain vaccine. *JAMA* 1947;133:281-93.
- 14) WHO. Global Advisory Committee on vaccine safety, 9-10 June 2005. *Wkly Epidemiol Rec* 2005;80:242-3.
- 15) WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 29-30 November 2006. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:17-24.
- 16) WHO. Japanese encephalitis. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:331-40.
- 17) 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.
- 18) Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12-13 December 2007. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83:37-44.
- 19) Kohl KS, Gidudu J, Bonhoeffer J, Braun MM, Buettcher M, Chen RT, et al. The development of standardized case definitions and guidelines for adverse events following immunization. *Vaccine* 2007;25:5671-4.
- 20) Beigel J, Kohl KS, Khuri-Bulos N, Bravo L, Nell P, Marcy SM, et al. Rash including mucosal involvement: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;25:5697-706.
- 21) Kohl KS, Walop W, Gidudu J, Ball L, Halperin S, Hammer SJ, et al. Induration at or near injection site: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;25:5839-57.
- 22) Sejvar JJ, Kohl KS, Bilynsky R, Blumberg D, Cvetkovich T, Galama J, et al. Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;25:5771-92.