

국내에서 디프테리아의 연령별 면역혈청학적 역학연구

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, 부산대학교 의과대학 소아과학교실*,
마산 파티마병원 소아과[†], 식품의약품안전청[‡]

강진한 · 허재균 · 김종현 · 이경일 · 박수은*
마상혁[†] · 이명숙[‡] · 백선영[‡] · 홍성화[‡] · 민홍기[‡]

Age Related Seroepidemiological Study of Diphtheria among Koreans

Jin-Han Kang, M.D., Jae Kyun Hur, M.D., Jong Hyun Kim, M.D.

Kyung Il Lee, M.D., Su Eun Park, M.D.*, Sang Huk Ma, M.D.[†]

Myoung Sook Lee[‡], Sun Young Baek[‡], Seung Hwa Hong[‡] and Hong Ki Min[‡]

*Department of Pediatrics, The Catholic University of Korea,
Busan National University*, Masan Fatima Hospital[†], Korea Food & Drg Administration[‡]*

Background : The incidence of diphtheria has been markedly reduced and almostly eradicated by wide-spread use of DTP vaccines in developed countries. However, outbreaks of this disease may be occurred under some circumstances of ineffective immunization. In recent time, some studies reported persistent outbreaks of diphtheria in developed countries and indicated the existence of a large pool of susceptible individuals with potential for epidemic infection. In Korea, diphtheria vaccination has been well maintained since 1956 with high acceptant vaccination rates. So, there has been no reported diphtheria patient since 1987. But, there has been few study to diphtheria serosurvey, and no assessment of diphtheria immunization. Also, we do not use Td vaccine in adults for maintenance of diphtheria immunity. In this aspect, we conducted age related seroepidemiology of diphtheria and indirectly assessed the immunity of diphtheria vaccines, used in Korea.

Methods : For the evaluation of age related serosurvey of diphtheria immunity in Korean populations, study subjects below 10 years old aged children were classified into 10 groups (A~J) with one year interval, and beyond this age to 60 years old aged adults were classified into 5 group (K~O) with 10 years interval. And the adults over 60 years old age was classified into the last group (P). The numbers of each group

were 100, and sex distributions of each group were almostly equal. And for the indirect assessment of diphtheria immunization in Korean children, children under 15 years old were classified into 6 groups (I~VI) according to the status of DTaP vaccination. The numbers of this each group were 30, and sex ratio was almostly equal. Detection of specific IgG antibody to diphtheria toxin were determined by ELISA (contained fragment A & B toxin; IBL, Germany).

Results : In age related groups, the antibody titers to diphtheria toxin were well maintained until 10 years old age group, thereafter the titers abruptly decreased below 0.1 IU/mL and then slightly elevated after 30 years old age group and then maintained with low levels. In the groups related DTaP vaccine status, the antibody titers were very low (below 0.07 IU/mL) in prevaccination status, but the titers after primary vaccinations were markedly increased and maintained (above 0.6 IU/mL) until 15 years. And diphtheria anti-toxin levels in the groups (L, M, N) showed no significant differences between males and females.

Conclusion : The results of our study showed that the antibody titers to diphtheria toxin in the 20~50 years old aged groups dramatically decreased. This result indicated that vaccine induced diphtheria immunity did not last throughout life, and Td vaccination

* 본 연구는 식품의약품안전청 용역사업연구로 연구비가 지원되었음.

접수 : 2000년 1월 10일, 승인 : 2000년 2월 10일

교신저자 : 강진한. 가톨릭대학교 성모자애병원 소아과 Tel : 032)510-5672, Fax : 032)503-9724

program in adults should be considered for maintenance of diphtheria immunity. And the immunity to diphtheria in Korean children indicated that 3 time-sprimary and 2 times booster diphtheria immunizations

were optimal. (Korean J Infect Dis 32:1~7, 2000).

Key Words : Diphtheria, Seroepidemiology, DTaP, Vaccination

서 론

디프테리아는 DTP 혼합백신이 1940년대부터 개발되어져 전세계적으로 사용되면서부터 대유행이 소실되는 큰 역학적 변화를 보인 대표적 전염성 질환이다. 현재는 국가간에 다소 차이는 있으나 낮은 발생이 일부 저개발국에서 보고되고 있고, 개발국에서는 발생률이 현저히 감소하여 중요한 전염성 감염질환으로 인식되지 않고 있다. 국내에서도 DTP 백신이 기본접종으로서 높은 접종률이 유지되면서 디프테리아의 유행이 1970년대 말부터 소실된 역학적 변화를 보였고 1987년 이후에는 디프테리아 환자의 발생보고가 없는 상황이다. 그러나 1980년대에 와서 디프테리아 백신 접종률이 낮아 졌거나 공급이 원활하지 않은 일부 국가에서 다시 발생되어 확산되는 양상이 지속적으로 보고되고 있으며^{1, 2)}, 이외에 일부 선진국가에서도 성인 연령에서 디프테리아의 발생이 다시 증가되거나 계속 발생되는 보고가³⁻⁷⁾ 지속되고 있다. 이러한 디프테리아의 재발생 원인은 백신 공급의 차질에 의하거나 이 질환에 무관심으로 인한 접종률 저하로 인하여 군집면역이 감소하고, 디프테리아의 발생 감소에 의한 자연 면역획득의 기회 감소, 성인 연령에서 성인형 Td 백신을 통한 디프테리아의 면역력유지를 고려하지 않는 등에 의한 것으로 분석되고 있다. 특히 여러 선진 개발국의 성인 연령에서 디프테리아에 대한 면역력저하에 따라 앞으로 디프테리아가 성인에서 다 발생될 수 있다는 많은 역학연구 보고는 백신에 의하야만 디프테리아의 면역을 유지하는 상황에 처한 모든 국가에게 많은 경종을 울리고 있다^{1, 8)}. 이들에 의하면 전반적으로 성인 연령에서 디프테리아의 방어면역이 그 국가의 디프테리아의 역학상태의 변화, 백신 사용상태의 변화에 따라 문제되는 연령이 다른 것으로 보고하고 있고, 일부에서는 동일 연령층에서도 남녀간 성별에 따른 면역상태의 차이를 보고하고 있다^{3, 4, 9)}. 이러한 측면에서 디프테리아의 발생이 현저히 감소되어 자연 면역획득의 기회가 없어지고, 성인형 Td의 활용이 거의 없는 국내에서는 앞으로 다른 지역의 경우와 유사한 상황이 올 것으로 예견될 수 있다. 이와 같은 상황에서 현재 사용되고 있는 DTP 백신의 접종률, 접종시기 및 효과 등의 평가와 함께 디프테리

아에 대한 연령별 면역평가는 기본적인 사항으로 지속 연구되어야 할 것이다.

국내에서는 DTP 백신이 장기간 사용됐음에도 불구하고 이 백신의 면역원성, 효율성, 부작용에 관한 연구가 거의 없는 실정이고 더불어 디프테리아의 연령별 면역상태의 평가 또한 매우 미흡한 상태이다. 이러한 관점에서 저자들은 전 연령을 대상으로 하여 디프테리아의 연령별 면역상태를 파악하고 방어면역의 유지가 필요한 연령의 확인 및 일부 연령에서 남녀간의 면역상태의 차이를 비교하며, 또한 15세 이하 연령의 소아에서 DTaP 백신의 접종상태에 따라 디프테리아의 면역상태를 파악하여 현재 국내에서 사용되고 있는 DTaP 백신의 면역원성을 간접적으로 평가하고자 본 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1999년 4월부터 9월까지 가톨릭대학교 성모자애병원, 성마로병원, 성빈센트병원, 의정부 성모병원, 대전 성모병원, 마산 파티마병원, 부산의대병원에 육아상담 및 건강진단을 위해 방문한 소아 및 성인중 만성 질환의 병력이 없으며 최근 2주 이내에 급성 질환을 앓은 기왕력이 없는 정상 소아와 성인을 대상으로 하였다. 이들 대상을 연령별로 출생 후부터 10세까지는 1년 간격으로(A~J군), 이후 연령부터 60세까지는 10년 간격으로(K~O군), 60세 이상의 연령은 별도의 군으로(P군) 군 분류하고 각 군의 대상수는 100명으로 하였고 남녀비는 가능한 1:1로 하였다. 한편 DTaP 백신 접종 상태에 따른 연구대상은 육아 상담 및 예방 접종을 위해 방문한 소아를 대상으로 문진을 통하여 DTaP 접종 상태를 확인하여 DTaP의 기초 접종전 연령(I군), 2, 4, 6개월의 3회 기초 접종후 3개월내 연령(II군), 1차 추가접종 3개월전 연령(III군), 1차 추가 접종후 3개월 내 연령(IV군), 2차 추가 접종전 3개월내 연령(V군), 2차 추가접종 후부터 15세까지의 연령(VI군)으로 군 분류하였고 각 군의 대상수는 30명으로 하였다.

2. 방 법

모든 연구대상의 디프테리아 면역상태 측정은 다량의 검체에 대한 검사방법이 용이하고 디프테리아에 방어력은 있으나 방어면역 유지가 요구되는 디프테리아 항체농도인 0.1 IU/mL 이상 농도 측정에 있어 기존의 세포배양법과 동일한 측정결과를 보이는 ELISA법을¹⁰⁾ 사용하였다.

모든 연구대상으로부터 3 mL의 정맥혈을 채혈하여 혈청을 분리하였고 분리된 혈청 1 mL을 -20°C 이하에서 실험 전까지 보관하였다. 이 검체로부터 diphtheria toxin에 대한 IgG 특이항체를 ELISA kit (diphtheria toxin의 fragment A와 B항원이 포함됨, IBL 사: Germany)를 사용하여 다음과 같이 측정하였다. 검체를 1:100으로 희석한 다음 실온에서 60분간 방치한 후 3회에 걸쳐 세척하고, 이후 실온에서 30분간 conjugation을 하여 세척하고 연속적으로 20분간 발색 반응을 한 다음 spectrophotometer에서 450 nm로 검체를 판독하였다. 동시에 시행한 표준 검체의 reference curve를 통하여 각 검체의 항체농도를 측정하였다.

각 군별 디프테리아 특이항체가의 평균을 구하여 군별 면역상태를 파악하고, 연령별 각 군간의 디프테리아 특이항체가의 비교나 가임 연령군(L, M, N군)에서 남녀간의 디프테리아 특이항체의 농도비교와 DTaP 접종 상태에 따른 군 분류에서 각 군별 디프테리아 특이항체가의 비교는 ANOVA의 repeated t-test로 평가하였다.

결 과

1. 연령별 군 분류에서의 결과

연령별 군 분류에서 각 군별 디프테리아의 특이항체가는 10세까지는(A~J군) 특이항체가가 0.3 IU/mL 이상으로 높게 유지되며 나이에 증가에 따라 점차 높게 상승하여 9세에서 10사이(J군)에서는 특이항체의 평균농도가 1.26 IU/mL로 제일 높았다. 그러나 이후 연령군부터 디프테리아의 특이항체가는 급격히 감소하였는데 J군과 K군과의 평균농도 비교상 K군의 평균농도가 유의하게 낮았고($P<0.001$), 그 이상의 연령에서도 디프테리아의 특이항체농도는 통계적으로 더욱 유의하게 낮았다. 즉 21세에서 30세 사이(L군)와 60세 이상(P

군)에서는 디프테리아 특이항체 평균농도가 각각 0.08 IU/mL (L군), 0.09 IU/mL (P군)으로 매우 낮았고, 31세에서 60세(M, N, O군)의 연령에서도 전반적으로 낮은 특이항체 농도를 보였다(Table 1, Figure 1). 한편 연령별 군류에서 디프테리아에 대한 방어는 가능하나 지속적인 면역유지가 필요한 디프테리아의 특이항체 농도인 0.1 IU/mL 미만의 농도를 보인 연구대상이 각 군별로 차지하는 비율을 알아본 결과 출생후부터 10세 이하 연령 전체에서 6%, 11세에서 20세 사이에서도 6%로 매우 낮았으나 이후 21세 이상의 연령에서는 50%정도 이상으로 급격히 높은 비율을 보였고 특히 41세에서 50세 사이(N군) 연령에서는 73%로 제일 높았다(Table 2). 그리고 가임연령(21~50세; L, M, N군)에서 남녀간의 디프테리아 특이항체 농도를 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이가 없음을 알 수 있었다(Table 3).

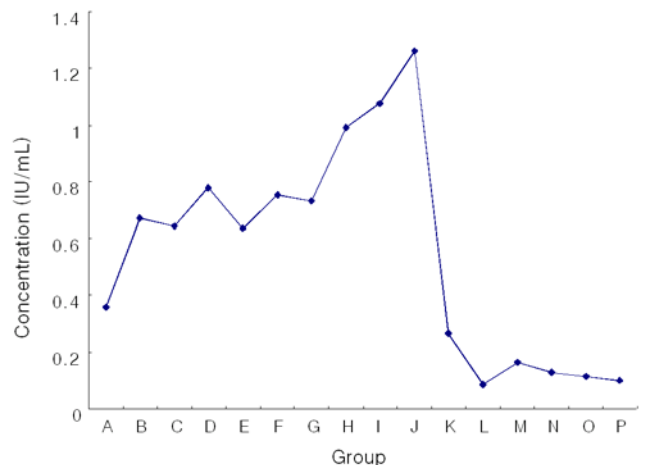


Figure 1. Profiles of specific IgG antibody concentration to diphtheria toxin in age related each group.

Table 2. Percentage of Individuals with Antibody Level under 0.1 IU/mL by Age

Age	Percentage (%)
0~10	6.0
11~20	6.0
21~30	56.0
31~40	48.0
41~50	73.0
51~60	50.0
≥61	59.0

Table 1. Average Concentration of Specific IgG Antibody to Diphtheria Toxin in Age Related Each Group

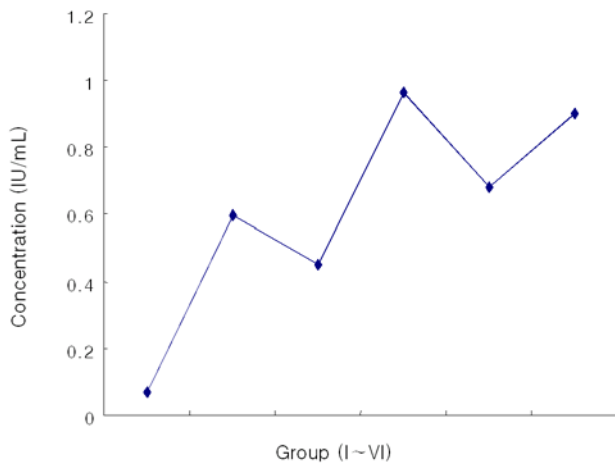
Group	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Concent. (IU/mL)	0.36	0.67	0.64	0.78	0.63	0.75	0.73	0.99	1.08	1.26	0.26	0.08	0.16	0.12	0.11	0.09

Table 3. Comparison of Antibody Levels by Sex in L, M, and N Groups

Group	L group (21 ~ 30 yrs)		M group (31 ~ 40 yrs)		N group (41 ~ 50 yrs)	
Sex (No.)	M (51)	F (49)	M (48)	F (52)	M (53)	F (47)
Ab. level (IU/mL)	0.109	0.117	0.132	0.118	0.125	0.127

Table 4. Average Concentration of Specific IgG Antibody to Diphtheria Toxin in The Study Groups, Classified by According to The DTaP Vaccination Status

Group	I	II	III	IV	V	VI
Concent. (IU/mL)	0.075	0.865	0.614	0.864	0.476	0.913

**Figure 2.** Profiles of specific IgG antibody concentration to diphtheria toxin in the study groups, classified by according to the DTaP vaccination status.

2. DTaP 접종상태에 의한 군분류에서의 결과

DTaP 접종을 하지 않은 I군에서의 디프테리아 특이항체 평균농도는 다른 군에 비해 유의하게 낮았으나($P < 0.001$) 0.075 IU/mL로 디프테리아 최저 방어농도(0.01 IU/mL)보다는 높았고, 3회의 DTP 기초 접종 후부터는 디프테리아 특이항체 농도가 급격히 상승하며 이러한 농도는 추가 접종전에는 다소 감소한 양상을 보이나 통계적으로는 유의하지 않고 15세까지 매우 높게 유지되는 것을 알 수 있었다(Table 4, Figure 2).

고 찰

디프테리아 독소이드(toxoid)가 백신으로 활용될 수 있다는 가능성이 1920년대 초에 대두되어¹¹⁾ 디프테리아 단독백신이 개발되고 이후 1940년대에는 DTP 혼합백신이 개발되어 전 세계적으로 사용이 확산되어 1970년대 이후부터는 디프테리아의 대유행이 소실되고 이 백신의 접종률이 높은 국가에서는 디프테리아의 발생이 현저히 낮아져 중요한 전염성 질환으로 인식되지 않았다. 그러나 1980년대부터 디프테리아 백신의 활용으로 인하여 디프테리아 발생이 소실되었던 선진개발국가의 성인에서 디프테리아가 다시 발생되기 시작하여 성인 연령에서의 디프테리아 면역유지가 중요한 문제로 대두되고 이에 따른 대책이¹²⁾ 고려되기 시작하였다. 더불어 소아에서 디프테리아 백신에 대한 효율적 접종방안과 이에 따른 디프테리아의 면역의 장기간 유지에 관한 연구가 동시에 실시되었다. 한편 구소련이 붕괴되면서 신생독립국가로 전환되는 과정에서 사회경제적 문제에 따른 백신의 원활한 공급이 이루어지지 않은 것과, 디프테리아에 대한 중요 인식도의 감소에 따른 접종률이 저하되면서 1990년대 초부터 러시아 및 주변 신생독립국가에서 디프테리아가 다발생되어 확산되기 시작하므로서 이러한 문제가 더욱 심각한 문제로 인식되기 시작하였다^{1, 2)}. 국내에서는 1951년 디프테리아 단독백신이 접종되기 시작하였고, 1956년 이후부터 DTP 혼합백신이 사용되어 지고 1982년부터 pertussis toxin과 filamentous hemagglutinin의 백일해 항원이 포함된 정제 백일해 백신(acellular pertussis vaccine; aP)에 의한 DTaP 혼합백신이 도입되어 현재까지 90% 이상의 접종률을 보이고 있다. 이러한 디프테리아 백신이 활용되어진 국내에서는 디프테리아의 유행이 소실되었고 1987년 이후부터는 디프테리아 환자발생이 없다¹³⁾. 그러나 우리나라에서는 장기간에 걸쳐 디프테리아 백신이 사용되고 있으나 이 백신에 대한 면역원성, 효율성, 이상반응에 관한 연구가 없는 실정이고, 성인에서 디프테리아의 면역유지를 위해 활용되는 Td (성인용 디프테리아백신)의 사용이 거의 없는 상태이며 디프테리아 발생에 의한 자연면역획득의 기회가 소실된 상태에서 국민의 디프테리아에 대한 면역상태 연구가 미흡하다.

디프테리아에 대한 면역상태는 디프테리아 독소에 대한 중화항체가에 의하여 평가된다. 즉 디프테리아에 대한 중화항체가가 0.1 IU/mL 이상인 경우는 장기간 동안 디프테리아에 대한 면역이 있는 상태, 0.1 IU/mL 미만 0.01 IU/mL 이상인 경우는 방어면역은 있으나 장기간의 면역유지가 요

구되는 상태, 0.01 IU/mL 미만인 경우는 방어면역이 없는 상태로 평가된다¹⁴⁾. 이러한 디프테리아 면역상태 평가를 위한 디프테리아 독소에 대한 항체 측정방법으로는 기네아피그나 토끼를 이용한 생체 중화항체측정법, 혈구응집반응 항체측정법, 세포배양 중화항체측정법 및 ELISA법에 의한 디프테리아 특이항체측정법이 있다. 이들 방법중 많은 연구대상을 평가할 경우에는 세포배양법과 ELISA법이 사용된다. 특히 vero cell을 이용한 세포배양에 의한 디프테리아 중화항체측정법은 다량의 검체를 디프테리아 최하 방어항체농도인 0.01 IU/mL 이하까지 검출할 수 있는 장점이 있다^{14, 15)}. ELISA법은 0.01 IU/mL 이하의 디프테리아 항체농도 측정이 세포배양법에 비해 부적합하나 0.1 IU/mL 이상의 농도 측정에 있어서는 세포배양법과 동일한 정도로 적합하고 0.1~0.01 IU/mL의 항체농도 측정에도 정확도에 문제가 없으며 세포배양법에 비해 검사 방법이 용이하고 단시간 내에 검사를 할 수 있는 잇점과 세포배양법에서 측정할 수 없는 디프테리아 특이항체를 측정할 수 있는 장점이 있다¹⁶⁻¹⁸⁾. 단 ELISA법에서는 디프테리아 독소를 단백분해했을 경우 fragment A와 fragment B 항원으로 분리되는데 ADP-ribosyl transfersae 활성을 지니나 디프테리아 독소를 중화하지 못하는 fragment A항원을 사용할 경우 디프테리아 면역상태를 평가할 수 없고, 디프테리아 독소를 중화할 수 있는 fragment B항원을 사용해야만 디프테리아의 방어면역 상태를 평가할 수 있다^{19, 20)}. 저자들은 많은 연구대상을 짧은 시간 내에 디프테리아에 대한 방어면역이 요구되는 항체가 정도에 기준하여 면역상태를 파악하고자 fragment A와 fragment B가 모두 포함된 IBL사 ELISA kit (Germany)을 사용하여 연구를 시행하였다.

디프테리아의 발생을 백신접종에 의하여 예방하였던 국가들에서 성인들에게 디프테리아 발생이 야기되어 디프테리아 면역상태 평가에 따른 면역유지에 관한 연구가 활발히 진행되었다. 이들 연구 결과를 종합하여보면 20세 이후에 디프테리아의 방어면역이 급격히 감소되었다가 40세대 중반 이후 연령에서 다시 상승되는 양상을 보이는 경우와⁷⁾ 10세 이후부터 지속적으로 낮아지는 양상으로^{3, 4, 8, 9, 16)} 대별되고 있다. 전자에 경우는 디프테리아의 자연감염에 노출되어 면역이 장기간 지속된 고연령층이 있는 것으로 추정되고, 후자에 경우는 장기간에 걸쳐 디프테리아의 자연발생이 없어 자연획득이 소실된 것으로 추정된다. 그러나 이러한 모든 연구 결과에서 공통적으로 밝혀진 것은 효과적인 DTP백신의 기초 및 추가접종을 소아연령에서 실시하여도 20대 이후부터는 디프테리아의 방어면역이 지속되지 않는 것이 확인된

것이다. 그리고 이와 같은 상황에서는 20대 이후 연령성인에서 디프테리아가 발생될 수 있다는 것을 의미한다. 미국의 경우에는 이러한 점을 개선하기위하여 성인형 Td백신을 통한 적극적인 예방정책이 수립되었고¹²⁾ 이외의 여러 선진국에서도 성인형 Td백신의 활용이 확산되고 있다³⁻⁶⁾. 한편 일부 연구에서는 성인에서 디프테리아의 면역력이 동일연령에서 성별에 따른 차이가 있음을 보고하고 있다. 즉 가임연령의 여자가 이 연령에 있는 남자에 비해 방어면역이 낮다는 보고도^{3, 4)} 있고, 오히려 성인 남자가 여자에 비해 방어면역이 낮다는 보고도⁶⁾ 있다. 한편 1996년에 이 등²¹⁾이 세포배양 중화항체측정법을 이용하여 국내에서 시행한 연구 결과에 의하면 10대 중반 이후부터 방어면역이 급격히 감소되어 30대 후반에 제일 방어면역이 낮고 이후부터는 다소 방어면역이 높은 양상이 있음과 동시에 남녀간의 방어력 차이는 없음을 보고한 바 있다. ELISA법으로 디프테리아의 면역상태를 평가한 저자들의 경우에는 20대 이후부터 디프테리아 방어면역이 급격히 낮아지고 이후 연령에서도 지속적으로 낮은 상태를 보여 이 등의 결과와는 다소 다른 결과를 보였다. 그러나 가임연령에서 비교한 남녀간의 면역력 평가에서는 성별간의 차이가 없는 동일한 결과를 보였다. 3년간의 짧은 기간에 국내의 연구결과가 일부 다른 이유는 대상수에 따른 차이나 평가방법에 따른 차이로 추정할 수 있고, 또한 40대 중반 이후 연령에서 지니는 방어면역이 이렇게 짧은 기간내에도 소실될 정도로 미약한 것으로 추정할 수 있다. 이러한 결과의 객관적 확인은 동일방법으로 장기간에 걸친 연구에 의하여만 가능할 것으로 사료된다.

소아에서 생후 6개월 이내에 생후 1개월 이후 연령에서 DTP 백신을 1개월 이상의 간격으로 3회 기초접종하면 디프테리아의 방어면역이 장기간에 걸쳐 지속되는 것이 알려져 있다. 이후 1회 또는 2회의 추가접종이 이루어 질 경우 이 방어력은 10년 이상 지속되는 것으로 알려져 있다^{22, 23)}. 그러므로 이러한 DTP 백신 접종방법이 전 세계적으로 활용되고 있다. 국내에서는 DTaP 백신을 생후 2개월부터 접종하여 2개월 간격으로 3회 기초접종하고 이후 생후 18개월에, 학동전 연령인 4세에서 6세 사이에 추가접종을 실시하고 있다. 이러한 DTaP 백신 사용에 있어 우리나라 소아의 디프테리아에 대한 면역상태 평가나 현재 사용되고 있는 DTaP 백신에 대한 면역원성과 효율성에 관한 연구는 없었다. 저자들이 시행한 DTaP 백신의 접종상태에 따른 군 분류에 의한 국내 소아의 면역상태 연구에서는 기초접종이 이루어지지 않은 군에서 디프테리아의 평균 항체농도는 0.075 IU/mL로 DTaP 백신을 실시한 다른 군에 비해 현저히 낮았으

나($P<0.001$) 방어력은 있는 정도임을 알 수 있었고, 국내 DTaP 백신 접종법으로 접종을 실시할 경우 15세까지 디프테리아 면역이 높게 유지되는 것을 알 수 있었다.

본 저자들의 연구 결과를 종합하여 보면 현재 활용되고 있는 DTaP 백신 접종 방법으로 디프테리아의 방어면역은 소아연령에서 잘 유지되다가 20대 이후부터 현저히 감소되어 낮은 방어력 상태가 이후 연령에도 지속되고, 남녀간의 면역력 차이는 없는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과를 볼 때에 소아의 현 DTaP 백신 활용을 잘 유지하고, 디프테리아의 자연면역획득의 기회가 없는 현 상황에서 디프테리아의 면역을 유지하기 위하여는 성인형 Td 백신의 활용이 적극 고려되어야 할 것이다.

감사의 글

본 연구에 많은 수고와 열의를 보여주신 가톨릭대학 성모자애병원 임상연구실에 이희철, 염미영 연구기사에게 감사사를 드립니다.

요 약

목 적 : 국내에서 장기간 동안 DTP 백신을 적극적으로 접종함으로써 디프테리아의 발생이 현저히 감소된 역학적 상태가 유지되고 있다. 그러나 이러한 역학적 변화에 따라 이 질환의 자연 면역획득의 기회가 소멸되었고, 국내에서는 이 질환의 면역력을 지속적으로 유지시켜주는 Td백신의 활용이 없는 상황이어서 이 질환의 돌발적 유행이 예상되므로 국내에서는 이 질환의 면역상태 파악에 관한 역학연구가 절실히 요구된다. 그리고 DTP 백신의 장기간 사용에도 불구하고 면역원성, 효율성에 관한 연구도 거의 없는 실정이다. 이러한 관점에서 이 질환의 연령별 면역상태의 파악과 동시에 방어면역 유지를 요하는 연령층의 확인 및 성별 면역차이의 여부를 확인하고, 소아에서 DTP 백신 접종상태에 따른 디프테리아의 면역상태를 파악하여 간접적인 DTP의 면역원성에 관한 평가를 위하여 본 연구를 시행하였다.

대 상 : 1999년 4월에서 9월 사이 가톨릭대학교 성모자애병원, 성바오로병원, 대전성병원, 성빈센트병원, 마산파티마병원, 부산대학병원 소아과 및 건강증진센터에 방문한 정상소아 및 성인을 대상으로 하였다. 연령별 연구대상은 출생 후부터 10세 사이는 1세 간격으로 하여 10군(A~J), 이후 연령부터 60세까지는 10세 간격으로 하여 5군(K~O) 그리고 61세 이상 연령 군으로 분류하여 각 군의 대상수는

100명으로 하며 남녀비는 가능한 1:1로 하였다. 그리고 DPT의 면역원성을 간접적으로 평가하기 위하여 15세 이하의 연령에서는 DTaP의 접종상태(기초접종전, 기초 접종후, 1차 추가 접종전, 1차 추가 접종후, 2차 추가 접종전, 2차 추가 접종후)에 따라 6개의 군으로 별도 분류하였다. 이 분류에서 각 군의 대상수는 30명으로 하였다.

방 법 : 디프테리아의 특이항체 측정은 ELISA (IBL사 ELISA kit; Germany)로 측정하였고 연구대상의 각 군별 평균특이항체가로 면역상태를 평가하고, 각 연령별 군간의 비교 또는 성별 비교 및 DTaP 접종상태별 군간의 비교는 ANOVA repeated t-test로 평가하였다.

결 과 : 연령별 분류에 따른 군별 디프테리아 특이항체는 모든 군에서 방어력이 있는 면역상태를 보였으나, 21세 이후 연령에서 현저히 낮아지는 성향을 보였다. 또한 21세 이후부터 방어면역의 유지가 필요한 비율이 약 50% 정도로 높게 나타났다. 한편 가임연령서의 면역상태의 성별 비교상 유의하지 않았다. DTaP 접종상태에 따른 디프테리아의 특이항체가는 기초 접종 후부터 급상승하여 15세까지 잘 유지되는 결과를 보였다.

결 론 : 이러한 결과를 볼 때에 현재 20대 이후부터 디프테리아에 대한 면역상태가 급격히 저하되어 과반수 이상에서 방어면역 유지를 위한 조치가 필요함을 알 수 있었고, 15세 이하 소아에서 디프테리아의 면역상태는 매우 좋은 상태로 확인되어 국내에서 시행되는 DTaP 접종이 효율적이고 면역원성이 좋은 것으로 간접적인 평가가 가능하였다.

참 고 문 헌

- 1) 3Expanded Programme on Immunization: Outbreak of diphtheria, update, Russian Federation Wkly Epidemiol Rev 8:134-138, 1993
- 2) Dittmann S: The diphtheria situation in the Newly Independent States and the WHO/Unicef strategy to control diphtheria. Presented at the WHO/UNICEF Satellite Meeting on Diphtheria Control in European Countries participating in MICACAR. Ankara, Turkey, 31 January-1 February, 1995
- 3) Christenson B and Bottiger M: Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984. Scand J Infect Dis 18:227-233, 1986
- 4) Galazka A, Keja J: Diphtheria: Incidence trends and age-wise changes of immunity. Scand J Infect Dis 20: 355-356, 1988
- 5) Khuri-Bulos N, Hamzah Y, Sammerai SM, Shehabi

- A, Hamed R, Arnaout MA, Turk J and Qubain H: *The changing epidemiology of diphtheria in Jordan. Bulletin of the WHO* 66:65-68, 1988
- 6) Cellesi C, Zanchi A, Michelangeli C, Giovannoni F, Sansoni A and Rossolini GM: *Immunity to diphtheria in a sample of adult population from central Italy. Vaccine* 7:417-420, 1989
 - 7) Galazka AM, Robertson SE: *Immunization against diphtheria with special emphasis on immunization of adults. Vaccine* 14:845-857, 1996
 - 8) Christenson B: *Is diphtheria coming back? Ann Clin Res* 18:69-70, 1986
 - 9) Kwantes W: *Diphtheria in Europe. J Hyg Camb* 93: 433-437, 1984
 - 10) Meville M and Balfour A: *Estimation of C. diphtheriae antitoxin in human sera: a comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay with the toxin neutralization test. J Med Microbiol* 25:279-283, 1988
 - 11) Perera VY and Corbel MJ: *Human antibody to fragments A and B of diphtheria toxin and a synthetic peptide of amino acid residues 141-157 of fragment A. Epidemiol Infect* 105:457-468, 1990
 - 12) Anonymous: *Diphtheria, tetanus and pertussis. Guidelines for vaccine prophylaxis and other preventive measures. Immunization Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control. Ann Int Med* 95:723-728, 1981
 - 13) 이덕형: 국가 예방접종사업의 과거, 현재, 미래. *감염* 27:213-219, 1995
 - 14) Efstratiou A, Maple C: *Laboratory diagnosis of diphtheria. Copenhagen, WHO regional office for Europe/CP/EPI* 038(c) 15-18, 1994
 - 15) Kjeldsen K, Simonsen O, Heron I: *Immunity against diphtheria 25-30 years after primary vaccination in childhood. Lancet* 1:900-902, 1985
 - 16) Maple PA, Efstratiou A, Geroe RC, Andrews NJ, Sesardic D: *Diphtheria immunity in UK blood donors. Lancet* 345:963-965, 1995
 - 17) Svenson SB, Larsen K: *An enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of diphtheria toxin antibodies. J Immunol Methods*. 17:249-256, 1977
 - 18) Mortimer J, Melville-Smith M, Sheffield F: *Diphtheria vaccine for adults. Lancet* 2:1182-1183, 1986
 - 19) Pappenheimer AM: *Diphtheria toxin. Ann Rev Biochem* 46:69-93, 1977
 - 20) Sesardic D, Corbel MJ: *Testing for neutralising potential of serum antibodies to tetanus and diphtheria toxin. Lancet* 340:737-738, 1992
 - 21) 이복권, 박재구, 유재일, 신광훈, 손영모, 박기동 등: 한국인에서의 디프테리아 면역력 조사. *감염* 30:278-283, 1998
 - 22) Cellesi C, Michelangeli C, Rossolini GM, Giovannoni F, Rossolini A: *Immunity to diphtheria, six to 15 years after a basic three-dose immunization schedule. J Biol Stand* 17:29-34, 1989
 - 23) Ramsay MEB, Corbel MJ, Keith R, Ashworth LAE, Norman TB: *Persistence of antibody after accelerated immunisation with diphtheria/tetanus/pertussis vaccine. BMJ* 302:1489-1491, 1991