

장티푸스, 콜레라 백신

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 감염내과

우 준 희

Typhoid Fever, Cholera Vaccine

Jun-Hee Woo, M.D., Ph.D.

*Division of Infectious Diseases, Asan Medical Center, College of Medicine,
University of Ulsan, Seoul, Korea*

장티푸스

우리나라에서 장티푸스는 줄곧 10만명당 10명 이상의 높은 이환율을 보이다가 1970년대 말이 되어서야 10만명당 1명 이하로 줄었다^{1, 2)}. 그러나 장티푸스 신고율은 10.7%~11.9%로 추정되어 실제의 발생율은 보고되는 것보다 10배 가량 많을 것으로 추정된다³⁾. 따라서 현재 우리나라의 장티푸스 발생률은 10만명당 5~10명 정도로 추산되며, 이는 선진국형에 가까운 발생률이다.

그리고, 우리나라에서 장티푸스의 연령별 발생률은

1950~60년대에 청소년기에 많았지만 근래엔 발생연령이 점차 높아져 30대에 많이 발생하고 있다. 하지만 주로 어떤 집단에서 많이 발생하는지, 과거보다 발생률과 이환율이 훨씬 낮아진 현재의 위험군은 어떤 군인지 등에 대한 통계자료가 없는 실정이다^{1, 2)}.

장티푸스의 예방에는 수질관리, 식품관리, 개인위생관리 및 환경위생의 개선과 더불어 보균자의 색출 및 치료가 중요하다. 우리나라에서는 각 연구에 따라 차이는 있지만, 건강인의 0.1%~0.5%가 장티푸스 보균자라고 보고하고 있다^{2, 4, 5)}.

*S. typhi*에 대한 방어기전은 (1) 장점막침입을 막는 장관점막항체, (2) 균혈증을 일으킨 세균에 대한

Table 1. Occurrence of Typhoid Fever in Korea

yr	No. of cases	Morbidity rate	No. of deaths	Fatality rate(%)
1920	2,140	12.4	422	19.7
1925	5,006	27.7	906	18.1
1930	7,954	35.4	1,065	13.4
1935	7,496	35.4	1,201	16.0
1940	12,101	52.7	1,796	14.8
1946	11,278	56.0	1,921	17.0
1950	8,810	—	1,270	—
1955	353	1.6	28	7.9
1960	2,798	11.2	125	4.5
1965	3,760	13.1	94	2.5
1970	4,221	14.5	42	0.9
1975	534	5.0	8	1.5
1980	201	0.5	1	0.5
1985	208	0.5	—	—
1990	232	0.5	—	—
1993	307	0.7	—	—

혈중내 항체, (3) 세포내 세균에 대한 세포매개성 면역이 관계한다. 비경구 투여백신은 혈중내 항체반응은 잘 유발하지만 세포매개성 면역반응은 미미하며, 경구 생백신은 그 반대이다⁶⁻⁸⁾.

비경구 전세포사백신의 혈중 H항체, Vi항체의 유발 (O항체는 아님)은 백신의 예방효과와 일치하나, 경구 생백신의 세포매개성 면역은 O, H항원 (Vi 항원은 아님)에 대한 것으로 보인다.

장점막혈청반응에 대한 많은 연구는 아직 이루어지지 않았지만, 유행지역에서 경구 생백신의 투여후 O항원에 대한 장점막의 IgA항체가 유발되었다는 연구도 있다⁹⁾. Ty21a백신에 대한 field study에서 백신의 간접적인 예방효과-Herd immunity-도 관찰되었다.

1. 비경구용 전세포 사백신

2종류의 등결건조(lyophilized)백신, 즉 세균자체를 열-페놀로 비활성시킨 백신(L)과 아세톤으로 비활성시킨 백신(K)이 개발되어 비교한 연구가 유고슬라비아, 가이아나, 폴란드, 러시아 등지에서 시행되었는데, 아세톤 비활성백신이 열-페놀 비활성 백신에 비해 향상된 효과가 관찰되었다.

백신에 lipopolysacchride(LPS)가 함유되어 발열(14~29%), 두통(9~30%), 동통, 종창(6~40%) 등의 부작용이 많이 발생하며, 13~24%의 접종자가 부작용 때문에 직장이나 학교에 나오지 못한다^{4, 5)}. 피내주사법으로 접종하면 부작용을 줄일 수 있다.

기본접종은 4주 간격으로 0.5ml(10세이하 0.25ml)씩 2~3회 피하접종한다. 신체허약자나 예방접종 후 부작용이 심한 경우에 0.1ml 피내주사를 하는데 이 경우 그 효능이 떨어질 가능성이 있다. 아세톤 비활성 사백신은 피내주사로 투약할 경우 국소부작용이 심하므로 피내주사는 금기이다.

추가접종은 연구결과에 따르면 2~3년 간격으로 시행하는 것이 적당하리라 여겨지며, 미국의 ACIP (Immunization Practices Advisory Committee)에서는 3년 간격을 권유하고 있다¹⁰⁾. 그러나, 현재 제약회사에서 권유하는 추가접종 간격은 1년이다. 추가접종의 용량은 기초접종과 동일하다.

파라티푸스, 파상풍, 디프테리아 유독소, 백일해 등 다른 백신과 같이 접종하여도 면역성이 잘 유지되며, 급성질환자나 만성쇠약질환자, 이전에 과민반응 병력

이 있는 사람, 임신, 수유부에는 투여를 금하고 있지만, 면역저하자에게는 접종할 수 있다.

국내에는 1945년부터 미국에서 도입된 균종으로 페놀 비활성 백신을 제조하였으나, 10여년전 집단적인 부작용이 발생하여 사회적으로 큰 문제가 되기도하여 사용량이 감소하였고, 1995년부터는 이 백신을 사용하지 않기로 하였다^{1, 5, 8)}.

2. Vi polysaccharide 백신

장티푸스균 *S. typhi*의 Vi polysaccharide는 N-acetyl-galacturic acid의 homopolymer로 세균을 덮고 있는 외피 항원인데 병원성과 관련이 있다. 급성 장티푸스에서는 Vi항원에 대한 혈청반응이 좋지 않고, 만성보균자에서는 높은 혈청반응을 보인다. Vi는 O항원이 O항체에 의해 응집되는 것을 방지하며, 따라서 Vi항체는 장티푸스에 대한 예방에 중요한 역할을 하리라고 생각되고있다^{1, 8, 11)}.

Vi 백신을 만드는 두 회사의 제품 (NIH Bethesda, Meriux Institue)을 비교한 결과 모두 접종자의 약 90%에서 높은 역가의 Vi항체가 관찰되었다. 이들 유발된 Vi항체는 적어도 3년간 지속하였다. 두 회사의 백신은 각각 5%와 0.2%의 LPS의 오염이 있어서 부작용이 발생되었다.

접종후의 항체양전율은 지역마다 달라서 미국과 프랑스에서 예방접종을 시행한 결과 대상자의 85~100%에서 혈청학적 항체양전이 관찰되었다¹¹⁾.

박 등이 국내에서 성인 85명과 소아(5~15세) 85명에 접종한 연구에서 소아의 100%, 성인의 96.5%에서 혈청학적 양전을 보였다⁷⁾.

2세에서 10세까지의 158명의 소아에서 시행된 연구에 따르면, Vi 항체 양전율은 나이가 많을수록 증가함을 보였다¹¹⁾. 2세미만의 2명에서 순수 Vi polysacchride의 1번 투여에 대해 항체 생산이 없었다.

부작용은 비경구용 전세포 사백신보다는 적고, 경구용 약독화 생백신보다는 많다. 국내에서 시행된 성인 대상 연구에서 전신부작용으로는 볼레감(14.1%), 오한(1.2%), 가려움증(1.2%)이 있었고, 국소적 부작용으로는 동통(57.6~63%), 경결(21.2%), 발적(4.7%)이 보고되었다^{7, 8)}.

기본접종으로 0.5ml(0.25mg)을 1회 근육주사한다. 추가접종은 연구가 더 필요한 상태로 판단되나 3년마

다 시행하기를 권하고 있다. *Meningococcus polysaccharide* 백신과 동시 투여시 항체생성에 변화를 주지 않았으며, 황열 백신과 동시투여했을때엔 장티푸스 항체의 생성에는 변화가 없고 황열에 대한 항체생성은 더 증진된다는 보고가 있다¹²⁾.

5세 미만의 소아에서는 항체양전율이 떨어진다는 보고가 있고, 이 연령에서의 백신의 효과에 대해 잘 연구되어 있지 않다.

우리나라에서는 항체양전율에 대한 연구(박 등)는 있었지만⁷⁾, 예방효과를 보기위한 임상시험은 없었다. 현재 Typhim Vi(제일제당), Typhovac(녹십자), Zerotyphi inj(보령신약) 등 3종류의 제품이 시판되고 있다.

3. 경구용 약독화 생백신

약독화된 *S. typhi* 균주는 streptomycin-dependent *S. typhi*와 galE mutant Ty21a의 두가지가 있는데, streptomycin-dependent *S. typhi*는 streptomycin의 존재하에 계대 배양을하여 얻은 균주로 streptomycin이 없으면 자라지 못하지만, 자원자에 대한 연구에서 이 균주의 접종이 안전하고 효과적이었음을 보여주었는데, 동결건조 형태로 투여하였을 때에 효과적이지 못하여 사장되었다.

GalE gene에 변이가 있어 uridine diphosphate (UDP) galactose-4-epimerase를 지니지 못하는 변이주 Ty21a는 H₂S의 생산을 억제하고, Vi 항원을 소실하고, 성장속도를 지연시키고, smooth LPS 항원을 발현하지 못한다.

이 균주에 방향족생성유전자나 adenylate cyclase 또는 cAMP 조절유전자, 기타 독성유전자에 변이를 유발시켜 획득한 균주를 이용하면 항원성은 보다더 완벽해지지만 병원성은 소실되어 보다 더 나은 백신이 개발될 수 있으므로 이들에 대한 연구가 시행되고 있다.

영아 장티푸스가 유행인 지역을 대상으로는 Vi-protein conjugates에 대한 시험이 시행되고 있는데 이들은 예방접종으로뿐만 아니라 면역원으로도 유용될 가능성도 있다.

1983~86년에 140,000여명의 어린이들을 대상으로 1캡슐당 $1 \sim 3 \times 10^9$ 의 생균을 지닌 백신을 접종하고 36개월 후 조사하였더니, 장용 제제가 젤라틴 제제보다 나은 결과를 나타내었고, 60%이상의 예방효과가

관찰되었는데 7년이 지난 최근까지 효과가 지속되었으며, 나이가 많은 어린이일수록 더 나은 예방효과를 보이는 경향이 관찰되었다.

경구용 약독화 생백신은 부작용이 거의 없었는데, 복통이나 설사, 구토, 발열 등이 부작용으로 관찰된 연구에서도 대조군과 차이가 없다고 보고하였다¹³⁾.

기본접종은 격일로 3~4회 식사 한 시간 전에 복용한다¹³⁾. (ACIP에서는 4회투여를 원칙으로 권하고 있다¹⁰⁾. 복용회수에 따라 예방효과의 지속기간이 달라지므로 순응도(compliance)가 떨어지지 않도록 유의하여야 한다. 약제는 투약직전까지 반드시 냉장보관해야 하며, 복용시 씹거나 깨물지 말고 그대로 삼켜야 한다. 찬물로 마시고 37℃보다 높은 온도의 물과 마시지 않는다.

예방접종 일주일 전부터는 항균제를 투여하면 안된다. 항마라리아제 중 메프로퀸은 이 균주의 장에서의 증식을 억제할 가능성이 있는 것으로 밝혀졌고, 클로로퀸은 별 지장을 주지 않는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾.

추가접종은 아직 확실히 정해지지 않았지만 5년마다 추가접종을 권한다. (최근 보고에서는 7년까지도 예방효과가 지속된다고 보고하고 있어 이에 대한 기준이 달라질 가능성이 있다.) 미국에서는 기본 접종시 4회 복용한 경우 5년 간격으로 추가접종하도록 하고 있다¹⁰⁾. 복용방법은 기본접종과 동일하다.

다른 백신과 동시 투여할 때의 영향에 대해서는 연구가 더 필요하며, 면역기능저하자, 임신부, 수유부, 급성대장염 환자에 대한 투여를 금하고 있다. 비경구 백신에 심한 부작용을 보였던 경우에도 금기는 아니며, 비경구 백신을 기본 접종으로 한 경우에 추가접종용으로 경구생백신을 사용할 수 있다.

우리나라에서 소수의 지원자를 대상으로 한 임상시험이 있었지만 지상에 보고되지 않았는데 80%이상의 예방효과가 관찰되었다. 동신제약(Vivotif berna capsule) 녹십자(경구용 장티푸스 백신) 보령제약(Zerotyph cap) 3 종류의 제품이 시판되고 있다.

결 론

우리나라에서 장티푸스에 대한 예방접종의 대상으로 현재 5세이상 60세이하 사람 가운데 1) 식품위생업소종사자, 2) 집단급식종사자, 3) 불안전간이급수시

Table 2. 각 장티푸스 백신의 비교

항 목	전세포사백신	Vi백신	Ty21a 백신
효과	50-80%	60-70%	35-90%
부작용	20-30% 30-50%	few 50-60%	rare
지속기간	3년	3년이상	7년이상
접종방법			
기본	2회 피하주사	1회 근육주사	3-4회 경구
추가	매 3년 1회	매 3년 1회	매 5년 3-4회
특성	현재 권고하지 않음	냉장 필요하지 않음 2세미만 효과? 타백신 영향?	냉장필요 낮은 순응도 5세미만 효과? 타백신 영향? 임산부, 면역저하자 금지

설주민, 4) 급수시설관리자, 5) 어패류취급자, 6) 과거 2년간 환자발생지역주민, 7) 보건소장이 필요하다는 주민으로 정하고 있으나 이보다는 대변배양검사를 시행하여 보균자를 발견하여 치료함으로써 예방하는 것이 합리적이라고 생각된다.

또한 앞으로 장티푸스에 대한 역학조사 즉 정확한 발생률과 연령별 유병률에 대한 연구가 선행되어야 하겠고, 고위험군에 대한 연구가 필요하다. 우리나라에서 모든 사람에게서 발병되지 않고 유행지역 여행자등 일정한 그룹에서 발병한다면 이들에게만 선별적으로 접종하는 것이 의미를 지닐 수 있다. 최근 임상효과의 재평가 작업이 활발히 실행되고 있는 가운데 몇몇 장티푸스 백신도 임상시험을 거치는 것이 우리나라에서의 효과나 부작용의 직접적 평가의 기회를 가질 수 있으므로 바람직하다

환자는 치료를 받은 뒤 반드시 보균자의 여부를 확인감시하여야 하며 필요하다면 보균자로서도 치료를 받아야한다. 그리고 보균자가 음식을 처리할 경우에는 일반적 주의사항을 준수하여야 하고 보균자의 배설물 처리는 명백하게 공중위생차원에서 처리하도록 한다.

콜레라백신

남부 아시아, 서남 아시아에서 유행하였던 전형적 (classic) 콜레라가 1961년부터는 El tor 형이 아시아

는 물론 중동, 아프리카, 유럽의 일부에까지 확산되었고 최근에는 방글라데시, 페루등에서도 폭발적확산을 보여 국제적 관심의 대상이 되었다. 콜레라는 오염된 물과 음식이 주된 전파경로이고 사람에서 사람으로 전파는 아주 드문데, 유행지역이라도 여행자들이 표준화된 일정과 표준화된 숙식을 하면서 주의를 기울이면 결코 위험한 일은 발생하지 않을 것이다^{8, 15)}.

과거에 우리나라에서도 콜레라 예방접종을 대규모로 실시한 바 있으나, 1980년 이후 예방효과 문제가 대두되면서 점차 줄이기 시작하여 1991년부터는 접종을 중단하였다. 한편 1973년 세계보건회의에서는 International Health Regulation에 따라 상대국에 입국시 콜레라 예방접종증명의 요구를 폐지하기로 하였고, 세계보건기구(WHO)에서는 1988년에 외국여행객이 필수적으로 맞아야 하는 예방접종항목에서 콜레라를 제외하였다. 따라서 우리나라에서도 공항이나 항구에서 실시하던 접종을 1992년부터 중단하였다. 그러나 아직도 소수의 개발도상국에서는 입국조건으로 콜레라 예방접종증명을 요구하고 있다.

1. 백신 종류

19세기말부터 콜레라백신이 개발되어 사용되어 왔고, 그 이후 백신의 효과에 대한 회의가 있었음에도 사용이 권장되어 왔다. 그 후 전세계적인 콜레라유행이 발생하면서 다시 백신의 효과에 대한 의문이 대두

하였고, 결국은 1960년대 접종경험을 토대로 콜레라 백신이 비용-효과면에서 도움이 되지 않음을 밝히게 되었다.

현재 우리나라에서 사용이 가능한 비경구용 전세포 사백신은 사균(Inaba형과 Ogawa형)을 페놀처리하여 생리식염수에 섞어 만든 것이다. 그러나 백신의 효과가 약 50%로 적을 뿐만 아니라, 예방효과도 3-6개월이 지나면 없어지고, 또한 콜레라유행시 접종해도 불현감염을 막지 못하기 때문에 결과적으로 유행을 막지 못하는 문제점 때문에 세계보건기구(WHO)에서 권장하고 있지 않다¹⁰⁾.

표준상용접종은 2회하는데 이는 10^9 사균/ml 을 함유하고 있지만 유행지역에서 60-80%정도의 효과가 3-6개월지속하는 실정이다. 효과의 지속기간이 짧으며, 효과도 충분하지 못한 관계로 콜레라의 면역학적 연구는 근래에 상당한 진전이 있었다. 즉, 콜레라균 vibrio와 내독소는 둘 다 장관내 존재하기 때문에 효과를 지닌 항체도 장관내 존재하여야 한다. 콜레라에서 회복된 환자는 콜레라균 vibrio의 세포벽 성분에 대한 항체역가가 높아 살 vibrio 효과가 발현되는데, 콜레라균 감염후에 형성되는 보호효과의 지속기간이 단축되는 이유는 형성된 항체인 IgG가 아마도 장관내로 누출되는 이유때문인 것으로 판단된다. 현재 예방접종 연구는 경구접종으로 장관내 IgA항체생산에 초점을 맞추고 있다. 사균백신과 콜레라독소 B아단위(subunit) 혼합형은 60% 효과를 최소 3년간 지속되고 있다. 콜레라독소 활동안단위를 유전자소실 처리한 생약독백신이 상당한 효과를 보이고 있으며 대단위 연구중이다.

해외여행객의 경우 위생관리를 철저히 한다면 여행시 콜레라에 걸릴 위험은 매우 적기 때문에 여행목적국에서 요구하지 않는다면 예방접종을 하지 않아도 된다. 그러나 콜레라가 다수 발생하고 있는 국가에서 위생여건이 좋지 않은 환경에서 근무 혹은 거주해야 하는 사람, AIDS와 같은 면역기능의 장애가 있는 환자, 무위산증 또는 제산제의 장기복용과 같은 소화기계의 방어기전에 장애가 문제될 수 있는 사람에서는 고려해 볼 수 있다.

보통은 0.5ml를 피하 또는 근육주사하며, 또는 0.2ml를 피내주사하는 것도 가능하다. 늦어도 유행지역에 입국 6일 전에는 맞아야 하며, 일주 내지 일개월 후 한 번 더 접종하는 것을 권장한다¹⁵⁾. 위생환경이

좋지 못한 곳에서 근무 혹은 거주해야 하는 경우 매 6개월마다 추가접종할 수도 있다. 접종 후 주사부위에 동통, 발적, 부종 등이 나타날 수 있고, 발열, 두통, 쇠약감 등을 호소할 수 있다. 과거에 예방접종으로 인한 부작용이 심했던 사람은 접종금기이며, 임신부에 대한 부작용 여부는 아직 확실히 규명되어 있지 않다.

REFERENCES

- 1) 보건복지부. 우리나라예방접종사업의 평가 연구 pp 195-219
- 2) 보건사회부. 보건사회통계연보
- 3) 김정순: 신고자료의 정확도 및 추정신고를. 한국면역학회 9(2):157-60, 1987
- 4) 김준명: 국내풍토병에 대한 백신. 감염 20(1):249-257, 1992
- 5) 대한가정의학회. 성인예방접종 117-137,
- 6) 최강원 차창룡: 장티푸스 환자에서 S. typhi에 대한 IgG, IgM, IgA항체가의 시간적 변동. 감염 17(2): 133-140, 1985
- 7) 박지원, 신완식, 강문원, 고대균, 강진한: Vi Capsular Polysaccharide(Vi CPS)장티푸스 예방접종 후 항체가의 변동 및 안전성. 감염 23:145, 1991
- 8) 정희영: 장티푸스, 콜레라 및 페스트의 백신. 종합의학 11:247-250, 1996
- 9) Forrest BD, et al.: Effect of parenteral immunization on the intestinal immune response to Salmonella typhi Ty21a. Infect Immun 60:465-71, 1992
- 10) Gardner P, Schaffner W: Immunization of adults. N Engl J Med 328:1252, 1993
- 11) Acharya IL, Lowe Cu, Thapa R, Gurubacharya VL, Shrestha MB, Cadoz M, Shulz D, Armand J, Bryla DA, Trollfors B, Cramton T, Schneerson R, Robbins JB: Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of Salmonella typhi. N Engl J Med 317:1101, 1987
- 12) Ambrosch F, et al.: Combined Vaccination against Yellow Fever and Typhoid Fever: A Comparative Trial. Vaccine 12(7):625-628, 1994
- 13) Ferreccio C, et al.: Comparative Efficacy of Two, Three, or Four Doses of Ty21a Live Oral Typhoid Vaccine in Enteric-Coated Capsules: A Field Trial in an Endemic Area. J Infect Dis 159(4):766-769, 1989
- 14) Brachman PS, et al.: Effects of Antimalarial Chemoprophylactic Agents on the Viability of the Ty21a Typhoid Vaccine Strain. Clin Infect Dis 15:1057-1058, 1992
- 15) Cholera vaccine: MMWR 37:617-624, 1988