

## B형간염 백신의 소량접종에 의한 면역효과

울산대학교 의과대학, 서울중앙병원 가정의학교실  
김영식·김철준

=Abstract=

### Efficacy of Low Dose Hepatitis B Vaccination.

Young Sik Kim, Chul Joon Kim

Department of Family Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center

Hepatitis B virus infection is one of the most important health problems not only in morbidity but in mortality among Korean people. But high cost of hepatitis B vaccine could have interfered the introduction of the universal vaccination programme. To evaluate the efficacy of low dose hepatitis B vaccination we performed comparative study of immunogenicity of hepatitis B vaccination among three groups of low dose intradermal (LD-ID), low dose intramuscular (LD-IM) and usual dose intramuscular(control) immunization.

The numbers of vaccinees of LD-ID, LD-IM and control group are 64(mean age:36.8 years), 22(mean age:37.4 years) and 48(mean age:34.6 years) respectively. In LD-ID group, plasma-derived hepatitis B vaccine(Hepavax-B®) 0.1ml was administered intradermally on volar side of forearm at 0, 1, 2 months. In LD-IM and control group, Hepavax-B® 0.1ml and 1.0ml were administered intramuscularly on deltoid muscle at 0, 1, 2 months, respectively. HBsAg, anti-HBs, and anti-HBc were tested by radioimmunoassay at 1 month after third vaccination.

The seroconversion rate of anti-HBs in LD-IM group(50.0%) is significantly lower than those of LD-ID(89.1%) and control group(83.3%)( $P < 0.05$ ). The geometric mean of anti-HBs titer in LD-IM group (34 RIA units; 95% CI:13-87) is significantly lower than those of LD-ID(578 RIA units, 95% CI:374-893) and control group(272 RIA units; 95% CI: 138-533). The side reactions in LD-ID group are local skin reactions such as pain and pigmentation.

As a cost-effective preventive measure of hepatitis B virus infection in adults, the low dose intradermal method is comparable with usual dose intramuscular method in the aspects of anti-HBs seroconversion rate and anti-HBs titer.

Key words:Low dose Hepatitis B vaccination, Intradermal, Intramuscular

## I. 서 론

우리나라 국민의 B형간염 바이러스 감염율이 남자는 61.3%, 여자는 52.7%로 대단히 높게 나타나고 있으며, HBsAg 양성율도 남자가 8.0%, 여자가 6.2%로서 세계적으로 볼때 B형간염 바이러스 감염의 유행지역으로 나타나고 있다.<sup>1,2</sup> 또한 B형간염 바이러스에 의한 만성 간질환 및 간암의 발생률과 이로 인한 사망률이 세계적으로도 대단히 높은 수준이다.<sup>3,4</sup> 1980년대 초부터 B형간염 백신의 도입으로 이와 같은 B형간염 바이러스 감염에 대한 예방이 가능하게 되었다. 그런데 우리나라와 같이 B형간염 바이러스 감염율이 높은 지역에서는 항체가 없는 전국민이 접종대상이 되는데 그러자면 백신접종에 드는 비용이 문제가 된다. 따라서 백신의 효과는 유지하며 백신접종에 드는 비용을 줄이기 위하여 소량 용량에 의한 B형 간염 백신의 효과에 대한 연구가 외국에서는 다수 시도되었으며, 그 결과 기존의 근육주사 방법과 소량 피내주사법의 항체 양전율이 대등한 것으로 보고되고 있다.<sup>5-7</sup> 국내에서도 권<sup>8</sup>등에 의해 소량 피내주사에 의한 항체 양전율이 94.3%로 조사되었고, 대조군과 비교한 조<sup>9</sup>등의 보고에서도 소량 피내접종법의 항체 양전율이 90.0%로서 근육주사군과 차이가 없는 것으로 나타났다. 그러나 피내접종시 피부색소 침착이나 동통이 심하고, 피하로 접종되면 면역효과가 감소하므로 숙련된 피내주사가 요구되므로 10세 이하 소아에서는 접종이 어려운 것으로 여겨지고 있다.<sup>10</sup> 이에 본 연구는 소량 피내주사 및 소량 근육주사에 의한 B형 간염 백신의 효과를 파악하고자 기존 통상용량의 1/10용량으로 B형간염 백신을 피내주사와 근육주사로 접종하고 이를 기존의 통상용량 근육주사법과 비교하였다.

## II. 대상 및 방법

1989년 11월부터 1992년 7월까지 서울중앙병원 가정의학과를 방문한 사람중 간질환이 없고 HBsAg, anti-HBc, anti-HBs가 모두 음성인 건강한 성인 246명(남자 97, 여자 149)을 대상으로 B형간염 백신을 접종하였다. 백신접종은 임의로 소량

피내주사군, 소량 근육주사군 및 대조군(기존통상용량의 근육주사군)으로 구분하여 시행되었으며, 그 대상은 각각 114명, 37명, 95명 이었다. 접종 간격은 1개월 간격으로 3회 접종하였다. 접종방법은 소량 피내주사군에서는 성인 용량의 1/10인 Hepavax-B<sup>®</sup>(녹십자) 0.1ml를 전박에 26 gauge 인슐린 주사기로 피내주사 하였고, 소량 근육주사군과 대조군에서는 Hepavax 0.1ml과 1.0ml를 각각 삼각근에 근육주사하였다. HBsAg, anti-HBc, anti-HBs 추적검사는 최종접종 1개월 후 Abbott사의 Kit를 이용한 방사성 동위원소법(radioimmunoassay)으로 시행하였으며, anti-HBs 역가는 Abbott사에서 제시한 기준에 의해 RIA units로 표시하였고, 8 RIA units 이상을 양성으로 판정하였다. 최종 분석은 3회의 백신접종과 접종후 간염표지자 검사가 이루어졌던 134명(완료율 54.5%)을 대상으로 하였다. 통계적 분석은 PC-SAS 6.04를 이용하여 양전율의 비교는  $\chi^2$  test로, 항체역가의 비교는 ANOVA로 하였다.

## III. 결 과

### 1. 최종 연구 대상자의 성별, 연령별 분포 및 조사 완료율

3회의 백신접종과 간염표지자 추적검사가 이루어진 최종 연구 대상자는 134명으로서, 이중 남자는 52명(38.8%), 여자는 82명(61.2%) 이었다. 최종 연구 대상자중 소량 피내주사군은 64명(남자 22, 여자

Table 1. Age and sex distribution of study subjects

	LD-ID*	LD-IM**	Control
	No.(%)	No.(%)	No.(%)
Sex			
Male	22(34.4)	7(31.8)	23(47.9)
Female	42(65.6)	15(68.2)	25(52.1)
Age			
<30	16(25.0)	8(36.4)	15(31.2)
30-39	20(31.3)	5(22.7)	16(33.3)
40-49	19(29.7)	5(22.7)	16(33.3)
≥50	9(14.1)	4(18.2)	1( 2.1)
Total(%)	64(100.0)	22(100.0)	48(100.0)

\* LD-ID; low dose intradermal group.

\*\*LD-IM; low dose intramuscular group.

42), 소량 근육주사군은 22명(남자 7, 여자 15), 대조군은 48명(남자 23, 여자 25) 이었고, 평균 연령은 각각 36.8±12.7세, 37.4±12.7세, 34.6±10.1세로 나타나 그룹간의 차이가 없었으며, 이들의 연령별 분포는 표 1에서 보는 바와 같다.

전체적인 추적조사 완료율은 54.5%(134/246)였으며, 그룹별 완료율은 소량 피내주사군이 56.1%(64/114), 소량 근육주사군이 59.5%(22/37), 대조군이 50.5%(48/95)로 나타나 그룹간의 차이는 없었다.

Table 2. Seroconversion rates of anti-HBs among low dose intradermal, low dose intramuscular and control group by age and sex.

Age	LD-ID#			LD-IM@			Control		
	(No. of anti-HBs positives/ No. of vaccinees)			(No. of anti-HBs positives/ No. of vaccinees)			(No. of anti-HBs positives/ No. of vaccinees)		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
<30	5/6	8/10	13/16	1/1	5/7	6/8	6/7	5/8	11/15
30-39	3/4	16/16	19/20	0/3	0/2	0/5	6/7	9/9	15/16
40-49	10/11	7/8	17/19	2/3	1/2	3/5	5/8	8/8	13/16
≥50	1/1	7/8	8/9	0/0	2/4	2/4	1/1	0/0	1/1
Total (%)	19/22 (86.4)	38/42 (90.5)	57/64 (89.1)	3/7 (42.9)	8/15 (53.3)	11/22 (50.0)*	18/23 (78.3)	22/25 (88.0)	40/48 (83.3)

# LD-ID; low dose intradermal.

\* P<0.01( $\chi^2$  among all three groups )

P<0.01( $\chi^2$  between LD-IM and Control)

## 2. Anti-HBs 양전율

세 그룹간 anti-HBs 양전율을 살펴보면, 소량 피내주사군이 89.1%, 소량 근육주사군이 50.0%, 대조군이 83.3%로서 소량 근육주사군에서 anti-HBs 양전율이 다른 두 군 보다 유의하게 낮았다(표 2, P<0.01). 소량 피내주사군과 대조군에서의 anti-HBs 양전율은 성별, 연령별에 따른 차이가 없었으나, 소량 근육주사군에서는 성별에 따른 차이는 없었지만 30세 이상에서는 다른 두군보다 anti-HBs 양전율이 낮게 나타났다(표 2).

@ LD-IM; low dose intramuscular.

P<0.01( $\chi^2$  between LD-ID and LD-IM )

항체 역가가 다른 두군보다 유의하게 낮았다(표 3) (p<0.05).

## 3) anti-HBs 역가

백신 접종후 anti-HBs가 양전화된 접종자들에서의 그룹간 항체 역가를 비교해 보면, 소량 피내주사군에서 anti-HBs역가의 기하 평균은 578 RIA units (95% 신뢰 구간 374-893 RIA units), 소량 근육주사군은 34 RIA units(95% 신뢰구간 13-87 RIA units), 대조군은 272 RIA units(95% 신뢰구간 138-533 RIA units)로 소량 근육주사군에서의

## 4. B형간염 바이러스 감염

대조군중 anti-HBs가 형성되지 않았던 1명에서 anti-HBc가 양성으로 전환되어서 추적조사가 완료된 134명중 혈청학적으로 0.75%의 B형간염 바이러스 감염율을 나타냈다. 그러나 백신 접종자중 임상적인 간염을 앓았거나 HBsAg이 양전된 예는 한명도 없었다.

Table 3. Geometric mean titers of responders among low dose intradermal(LD-ID), low dose intramuscular(LD-IM) and control group

	LD-ID	LD-IM	Control
No. of Responders	57	11	40
G.M.T.#	578	34*	272
95% CI	374-893	13-87	138-533

# G.M.T:Geometric mean titers(RIA units )

\* P< 0.01 by ANOVA

## 5. 백신접종후 부작용

백신 접종후 가장 흔한 부작용은 주사부위의 동통이었으며 전반적으로 피내주사군에서 근육주사군보다 심한것으로 나타났다. 또한 피내주사군에서는 주사부위의 색소침착이 흔하게 관찰되었으며, 그중 일부에서는 수개월이상 지속되었다.

#### IV. 고 찰

임상시험에는 phase I에서부터 phase IV까지 있는데 일반적으로 백신은 건강한 사람이 접종대상이 되므로, 백신의 임상시험에서는 phase II가 phase I이나 phase III로 대체될 수 있겠다. 본 연구에서와 같이 접종용량이나 접종방법이 다를때 그의 효과를 밝히는 것은 원칙적으로는 phase II 임상시험이라 할수 있으나 백신의 임상 시험이므로 phase I이라고 불수도 있겠다. 또한 placebo는 아니지만 기존의 접종 방법을 시행한 대조군과 면역효과를 비교하였으므로 phase III라고 할수도 있겠다.<sup>11</sup> phase III 임상 시험에서 우선 중요한것은 시험대상자 선정 및 적정 대상자수이다. 본 연구에서는 연구 대상자를 세 그룹으로 나누어 시행하였는데 대상수가 서로 다르다는 문제점이 제기될 수 있겠다. 본 연구는 소량 피내접종군과 대조군의 차이점을 분석하는것을 1 단계로하여 이미 보고한바 있으며,<sup>9</sup> 피내접종시 피부 부작용이나 피내접종방법의 정교함을 고려해 소량 근육주사방법을 2단계로 추가하여 진행하게 되었다. 따라서 1단계의 연구대상자 선정은 fixed sample size 방법으로 하여 최소 연구 대상자를 40명 이상으로 정하였으며, 대상 선정시 체계화된 randomization이나 성, 연령 짝짓기는 이루어지지 못하였다. 2단계에서는 소량 근육주사군이 새로이 추가되어 연구가 진행되므로 sequential sample size 방법으로 연구대상자를 선정하였고, 그 결과 대상수가 22명 밖에 되지 않았으나 통계적으로 유의한 차이가 나타났기 때문에 시험대상을 더이상 늘리지 않았으며, 이는 윤리적인 측면도 고려했기 때문이다. 또한 대상수는 다르더라도 세 그룹간의 평균 연령이나 성별 및 추적완료율이 차이가 없는 것으로 나타나서 세 그룹간의 비교는 문제가 없을 것으로 판단된다.

본 연구의 0, 1, 2개월 접종방식에 의한 소량 피내주사군의 anti-HBs 양전율이 89.1%로 나타나서, 기존의 통상용량에 의한 0, 1, 6개월 접종방식의 anti-HBs 양전율 85-98%,<sup>12-15</sup> 0, 1, 2개월 방식의 anti-HBs 양전율 80-93%<sup>16, 17</sup>와도 비슷한 결과를 얻었으며, 대조군의 anti-HBs 양전율 83.3%와도 비슷하

게 나타나서 소량 피내주사법의 면역효과가 기존의 통상용량 근육주사법에 의한 면역효과와 대등하다는것을 시사하였다. 대조군의 anti-HBs 양전율이 다소 낮게 나타났으나 기존의 보고와 통계적 차이는 없었으므로 대조군으로서 비교하는데 문제가 없을 것으로 판단된다. 또한 0, 1, 6개월 방식으로 소량 피내주사를 실시한 Clarke,<sup>18</sup> 권 등<sup>9</sup>의 보고와 비슷한 결과이며, 0, 1, 2개월의 소량 피내주사를 실시한 권 등<sup>9</sup>과도 비슷한 결과이다.

소량 근육주사군에서의 anti-HBs 양전율이 다른 두 그룹보다 유의하게 낮게 나타났는데 이는 근육주사에 의한 면역효과는 백신용량에 의존 한다는 것을 암시한다고 하겠다. 또한 anti-HBs가 형성된 사람중 세 그룹간의 역가를 비교했을 때도 소량 근육주사군에서 다른 두 그룹보다 항체역가가 유의하게 낮게 나타났기 때문에 접종용량을 감소시켜 접종비용을 줄이기 위해서는 소량 근육주사법보다는 소량 피내주사법이 바람직하다고 하겠다. 이는 소량 피내주사군에서 항체역가가 통상용량 근육주사군보다 낮아서 면역 지속성이 의문시 된다는 Zukermann,<sup>19</sup> Zoulek<sup>20</sup>의 보고와는 차이가 있으나 King 등<sup>21</sup>의 보고와는 일치하는 결과이다. 또한 Heijink 등<sup>22</sup>은 소량 피내접종군과 소량 근육주사군간의 항체 양전율 및 항체 역가가 차이가 없다고 하여 본 연구 결과와는 다소 상이한 결과가 나타나서 추후 보다 체계화된 연구를 통하여 밝혀져야 하겠다. 세 그룹 모두 성별에 따른 anti-HBs 양전율은 차이가 없는 것으로 나타났으나 연령별로는 소량 근육주사군의 30세 이상에서 anti-HBs 양전율이 낮게 나타났다. 이는 연령에 의한 차이일수도 있으나 대상수가 적어서 결론을 내릴수는 없을것으로 사료된다. 소량 피내주사군에서 피부 부작용 발현율이 42%-63% 정도로 높게 보고되고 있는데,<sup>10, 23</sup> 본 연구에서는 접종 대상자들이 자발적으로 호소하는 것만을 부작용으로 수집하였기 때문에 자세한 부작용의 내용이나 전체적인 부작용 발현율을 조사하지는 못하였으나 심각한 부작용이 없음은 확인할 수 있었다. 피내 접종방법은 접종시 숙련된 기술을 요하며, 피하로 접종하게 되면 anti-HBs 양전율이 42% 정도로 감소된다는 보고도 있다.<sup>10, 24</sup> 그러나 이와 같은 부작용이나 접종시 어려움에도 불구하고 소량 피내주사

법은 비용을 대폭 경감할 수 있으므로 경제적인 접종방법이라 할수 있으며, 최근 논란이 되고있는 추가접종에 관한 것도 추후 소량 접종방법으로 해결할 수도 있을 것으로 사료된다. 본 연구의 결과를 일반화 하는데 있어서의 제한점으로는 병원 방문자를 대상으로 이루어져 연구대상 선정시 선택 비틀림(selection bias)의 가능성을 내포하고 있다는 것과 추적관찰시 탈락율이 40-50%에 달하여 또다시 선택 비틀림의 가능성이 중복된다는 것이다.

V. 결 론

B형 간염 백신의 소량 피내접종시 기존의 근육주사법과 동등한 면역효과를 나타내었으며, 피부 부작용이 흔하고, 접종방법의 어려움에도 불구하고 기존의 통상용량 근육주사보다 비용을 대폭 경감할수 있으므로 경제적인 접종방법으로서 이의 사용을 제안한다.

참 고 문 헌

1. Ahn YO, Kim YS, Lee MS, Shin MH:Hepatitis B virus infection rate among Koreans. Seoul J Med. 1992;33;105-114.
2. Yoo KY, Park BJ, Ahn HS:Incidence rate of hepatitis B:Results of a record linkage study among healthy Korean males. J Kor Med sci. 1990;5:179-183.
3. 경제기획원 조사통계국. 사망원인 통계연보. 1991; 230-239.
4. Ahn YO, Park BJ, Yoo KY, Lee HS, Kim CY, Shigematsu T:Incidence estimation of primary liver cancer among Korean. 대한역학회지. 1989;21:241-248.
5. Szumness W, Stevens CE, Hariey EF:The immune response of healthy adults to a reduced dose of hepatitis B vaccine. J Med Virol. 1981;8:123-129.
6. Miller KD, Gibbs RD, Mulligan MM et al.:Intradermal hepatitis B vaccine;Immunogenicity and side effects in adults. Lancet. 1983;2:1454-1456.
7. Redfield RR, Innis BL, Scott RM et al.:Clinical evaluation of low-dose intradermally administered hepatitis B virus vaccine. JAMA. 1985;254:3203-3206.
8. 권소영, 심재정, 서동진:B형간염 백신 소량 피내주

- 사의 면역효과. 대한내과학회잡지. 1990;39:77-83.
9. 조홍준, 김영식:피내주사법에 의한 B형 간염 예방접종 효과에 관한 비교 연구. 가정의학회지. 1992;13:28-34.
10. Rivey MP, Peterson J:Intradermal hepatitis B vaccination. DICP. 1991;25:628-633.
11. 안윤옥:임상시험의 설계. 한국역학회지. 1989;11:1-17.
12. 김정룡 :B형 간염 vaccine에 관한 연구. 대한의학협회지. 1979;22:1013--1025.
13. 김세중, 문희식, 남광우 등:B형 간염 백신의 면역성 및 안전성에 관한 연구. 대한내과학회잡지. 1987;33:96-105.
14. 강진경, 김경희, 김용범:혈장계 가열불활성화 B형 간염 백신의 면역성 및 안정성. 대한의학협회지 1988;31:96-105.
15. 김정식, 전종민:B형 간염 백신의 임상적 효과. 대한내과학회잡지. 1986;31:374-377.
16. 정환국, 선희식, 정규원:가열비활성화한 B형간염 Vaccine의 안정성과 면역성에 대한 임상적 관찰(제1보). 대한의학협회지. 1985;28:675-680.
17. 송관규, 김진호, 이창홍:B형간염 백신의 면역효과. 대한소화기병학회잡지. 1989;21:81-84.
18. Clarke JA, Hollinger FB, Lewis E et al.:Intradermal inoculation with Heptavax-B:Immune response and histologic evaluation of injection sites. JAMA. 1989;262:2567-2571.
19. Zuckerman AJ:Appraisal of intradermal immunization against Hepatitis B. Lancet. 1987;1:435-436.
20. Zoulek G, Lorbeer B, Jilg W et al.:Antibody responses and skin reactivity after intradermal hepatitis B virus vaccine. Lancet. 1984;1:568.
21. King JW, Tatlor EM, Crow SD et al.:Comparison of the immunogenicity of hepatitis B vaccine administered intradermally and intramuscularly. Review of Infectious Diseases. 1990;12:1035-1043.
22. Heijtink RA, Knol RM, Schalm SW:Low-dose(2µg) hepatitis B vaccination in medical students:Comparable immunogenicity for intramuscular and intradermal routes. J Med Virol. 1989;27:151-154.
23. Horowitz MM, Ershler WB, Mckinney WP:Duration of immunity after hepatitis B vaccination;efficacy of low-dose booster vaccine. Ann Int Med. 1988;108:185-189.
24. Wahl M, Hermodsson S:Intradermal, subcutaneous or intramuscular administration of hepatitis B vaccine:Side effects and antibody response. Scand J Infect Dis. 1987;19:617-621.