

헤모필루스 인플루엔자 b형  
결합백신과 DTP 포함한  
혼합백신의 혼합 및 분리 투여 시  
기초접종 후 면역원성에 관한  
메타분석

연세대학교 대학원

의 학 과

정 수 진

헤모필루스 인플루엔자 b형  
결합백신과 DTP 포함한  
혼합백신의 혼합 및 분리 투여 시  
기초접종 후 면역원성에 관한  
메타분석

지도 강 희 철 교수

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2006년 12 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

정 수 진

# 정수진의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

연세대학교 대학원

2006년 12 월 일

## 감사의 글

이번의 메타분석연구를 통하여 부족하고 무지했던 많은 점을 알 수 있는 기회가 되었습니다. 부족한 제자에게 항상 격려와 가르침을 주시고 논문을 완성하기까지 도움을 아끼지 않으셨던 은사 강희철 교수님께 진심으로 감사의 말씀을 드립니다. 연구 계획에서부터 자상하게 지도해 주시고, 조언을 아끼지 않으셨던 지선하 교수님, 아울러 보이지 않게 큰 힘이 되어주신 조상래 교수님, 본 논문이 완성될 수 있도록 통계에 도움을 주신 조어린 선생님께 감사드립니다. 마지막으로 제가 학업과 연구에 정진할 수 있도록 적극적으로 도와준 사랑하는 남편과 오늘의 제가 있기까지 사랑으로 돌봐주시고, 정신적 지주가 되어주신 부모님께 감사드리며, 처음과 끝이 되신 나의 창조주 하나님께 영광과 감사드립니다.

저자 씀

<차례>

국문 요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	5
III. 결과	7
IV. 고찰	16
V. 결론	19
참고문헌	20
영문요약	24

## 그림 차례

- Figure 1-(a). Odd ratios for seroprotection rate(frequency of patients with anti-PRP  $\geq 1.0\text{ug/ml}$ ) of mixed group versus separate group . . . . . 9
- Figure 1-(b). Seroprotection rate (frequency of patients with anti-PRP  $\geq 1.0\text{ug/ml}$ ) estimates from studies included in subgroup (DTP) analysis, expressed as odds ratios for mixed group versus combination group computed from a random-effects model . . 13
- Figure 2-(a) Standard difference in means for GMT mixed group versus separate group . . . . . 11

Figure 2-(b)	GMT of anti-PRP estimates from studies included in subgroup(DTP) analysis, expressed as standard difference in means mixed group versus combination group computed from a random-effects model . . . . .	13
--------------	--	----

표 차례

Table 1.	Characteristics of studies included in analysis . . . . .	7
Table 2.	Seroprotection rate (frequency of patients with anti-PRP $\geq 1.0\text{ug/ml}$ ) estimates from studies included in analysis . . . . .	9
Table 3.	Seroprotection rate (frequency of patients with anti-PRP $\geq 1.0\text{ug/ml}$ ) estimates from studies included in analysis, expressed as odds ratios for mixed group versus combination group computed from a random-effects model . . . . .	10
Table 4.	GMT of anti-PRP estimates from studies included in analysis . . . . .	10

Table 5. GMT of anti-PRP estimates from studies included in analysis, expressed as standard difference in means mixed group versus combination group computed from a random-effects model . . . . . 11

Table 6. Overall estimates of Seroprotection rate (frequency of patients with anti-PRP  $\geq$  1.0ug/ml) estimates from studies included in each subgroup analysis . . . . . 14

Table 7. Overall Seroprotection rate (frequency of patients with anti-PRP  $\geq$ 1.0ug/ml) estimates from studies included in each subgroup analysis, expressed as odds ratios for mixed group versus combination group computed from a random-effects model . . . . . 14

Table 8. Overall GMT of anti-PRP estimates from studies included in each subgroup analysis . . . . . 15

Table 9. Overall GMT of anti-PRP estimates from studies included in each subgroup analysis, expressed as standard difference in means mixed group versus combination group computed from a random-effects model . . . . . 15

## 국문 요약

헤모필루스 인플루엔자 b형 결합백신과 DTP 포함한 혼합백신의 혼합 및 분리 투여시 기초접종 후 면역원성에 관한 메타분석

본 연구는 여러 나라에서 시행한 헤모필루스 인플루엔자b형 결합 백신과 DTP를 포함한 혼합백신과 혼합 투여 시 기초접종 후 헤모필루스 인플루엔자b형(Hib) 결합 백신의 면역원성에 관한 여러 독립적인 임상 시험 결과들을 메타분석을 통하여 종합하고자 하였다.

메드라인(MEDLINE) 문헌 검색을 통하여 2000년부터 2006년 6월까지 헤모필루스 인플루엔자 b형 결합백신을 DTP를 포함한 혼합백신과 혼합 투여시(혼합 투여군)의 면역원성을 분리 접종한 군(분리 투여군이라 함)과 비교한 무작위, 비교 임상시험에 관한 모든 논문을 확인하였다.

이 연구의 최종 분석에 포함된 연구는 모두 9편으로서, 3회 기초접종 후 헤모필루스 인플루엔자b형에 대한 장기 방어항체율, anti-PRP 항체가 평균(GMC ; Geometric Mean Concentrate)을 평가 하였다. 분리 투여군과 비교시 혼합 투여군의 통합 장기 방어항체율값은 95.9% (OR 1.001; 95%CI 0.425-2.358; p-value=0.998)로 장기 방어항체율에 차이가 없는 결과를 보였으나 통계적으로는 유의하지 않았으며, anti-PRP 항체가 평균(GMT)에 대한 분리 투여군 대비 혼합 투여군의 통합 항체가 평균은 16.731(통합 항체가 차 -0.104; 95%CI 0.246-0.037; p-value=0.148)로 혼합 투여군의 값이 0.104낮은 결과를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다. Hib 결합 백신을 DTP 포함한 혼합백신과 혼합 투여시 subgroup (DTP 혼합백신 종류, 지역, 그리고 접종 스케줄)에 따른, 장기 방어항체율 및 anti-PRP GMC 통합값을 보면 Hib 백신이 DTaP와 혼합 투여 시 더 약한 anti-PRP 항체가 반응 접종 간 간격이 짧은 'accelerated' 접종 스케줄(접종 간격이 1개월)이 'standard' 접종 스케줄(접종 간격이 2개월)보다 좀 더 약한 anti-PRP 항체가 반응을 보였으나, 아시아 지역의 통합 장기 방어항체율은

다른 지역들의 통합값에 비해 높은 값들을 보여주었으나 통합 GMC 값의 경우, 아시아 지역의 혼합 투여군 통합값은 오히려 다른 지역에서 나온 통합값에 비해 약간 낮은 결과를 보여 주어, 헤모필루스 인플루엔자b형 결합 백신의 면역원성에 대하여 지역별로 일관된 차이점을 보여 주지 않았다.

Hib을 포함한 혼합 백신의 유효성에 대한 확증적 정보를 얻기 위해서는 면역학적 방해가 일어나는 이유 및 임상적 의의에 대한 더 많은 연구가 필요할 것이며, 이와 함께 이미 Hib 포함한 혼합백신이 정기적으로 사용되고 있는 나라들에서 Hib 질환에 대한 장기적 감시가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

---

핵심되는 말 : 헤모필루스 인플루엔자 b, 혼합백신, acellular pertussis, 면역학적 방해

헤모필루스 인플루엔자 b형 결합백신과 DTP 포함한  
혼합백신의 혼합 및 분리 투여 시 기초접종 후 면역원성에 관한  
메타분석

<지도교수 강희철>

연세대학교 대학원 의학과

정수진

I. 서론

백신은 전염병을 예방하고 억제할 수 있는 비용-효과적인 공중 보건 수단이다.<sup>1</sup> 백신 예방 접종이 정기적으로 이루어지면서 파상풍, 디프테리아, 백일해, 소아마비 및 헤모필루스 인플루엔자 b형 발병률이 크게 줄어들었다.<sup>2-6</sup> 하지만, 의료 서비스 보급 수준의 차이로 전 세계적으로는 지역에 따라 접종률 및 접종 범위에 그 차이가 여전히 나타나고 있다. 지난 십 년간 새롭게 허가된 백신이 증가되었고 영아 및 아동에 백신접종이 권장되었다. 혼합백신의 개발은 공중 보건에의 우선 과제이자 관심 대상이었다.

다양한 개별 백신을 혼합 백신의 형태로 투여하는 것은 예방 접종 프로그램을 단순화시키고 새로운 항원을 백신접종 스케줄에 포함하는

것을 용이하게 할 수 있다. 정제 백일해(acellular pertussis : aP), 헤모필루스 인플루엔자 b형, 불활화 소아마비 바이러스, B형 간염 백신이 현재 혼합백신에 포함될 이상적인 후보 백신이라 할 수 있다. 영아 백신 접종을 보편화하기 위한 수단으로 혼합 백신은 중요하다.<sup>7,8</sup> 또한 혼합 백신은 접종 관련 비용을 줄여줄 수 있어 접종률을 높일 수 있다.<sup>8-10</sup> 그럼에도 불구하고, 새로운 혼합백신의 개발은 전임상 및 임상적 문제점에 직면해야만 한다. 즉 적합성 및 추가적 이상반응 혹은 예상하지 못한 이상반응이 발생하지 않도록 새로운 항원과 다른 백신성분과의 적절한 조합이 결정되어야 하고, 항원들 간의 면역학적 방해 및 다른 백신성분들이 면역원성에 부정적인 영향이 일어날 수 있으므로 또한 이에 대한 조사가 이루어져야 한다. 외국의 몇몇 임상 연구들에서 헤모필루스 인플루엔자b형 결합 백신이 acellular pertussis 성분의 DTaP를 포함한 혼합백신과 혼합 투여 시 헤모필루스 인플루엔자 b형(Hib) 결합 백신에 대한 면역학적 방해가 관찰된 보고가 있다.<sup>10</sup>

본 연구는 여러 나라에서 시행한 헤모필루스 인플루엔자b형 결합 백신과 DTP를 포함한 혼합백신과 혼합 투여 시 기초접종 후 헤모필루스 인플루엔자 b형 결합 백신의 면역원성에 관한 여러 독립적인 임상 시험 결과들을 메타분석을 통하여 종합하고자 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 연구논문의 수집

메드라인(MEDLINE) 문헌 검색을 통하여 2000년부터 2006년 6월까지 Hib 결합백신을 DTP를 포함한 혼합백신과 혼합 접종시 면역원성을 분리 접종군과 비교한 임상시험에 관한 모든 논문을 확인 하였다. 검색 핵심어로는 'Haemophilus vaccine and combination vaccine', 'Hib combination vaccine', 'Hib', 'H.influenzae vaccine and combination vaccine', 'DTaP and combination vaccine' 'inactivated polio and combination vaccine', 'Hepatitis B and combination vaccine'이 사용되었다. 수집된 논문은 두 연구자 (장과 이)에 의해 미리 설정된 기준에 따라 메타 분석에 포함여부를 결정하였다. 논문에 포함되기 위해서는 1) 건강한 영아를 대상으로 한 연구이어야 하고, 2) 헤모필루스 인플루엔자 b형 결합 백신을 DTP를 포함한 혼합백신과 혼합 접종한 군과 분리 접종한 군에 대한 면역원성을 비교한 무작위, 대조군 임상 시험이고, 3) 2000년부터 2006년 6월까지 전체 논문이 발표된 것으로, 4) 3차 기본 접종 후 헤모필루스 인플루엔자 b형에 대한 항체 방어율 및 항체가 평균 결과치가 평가되어 있는 논문들을 선정하였다. 5) 3회 기초접종 및 이후 혈액채취가 완료된 영아들이 본 연구의 분석대상으로 등록되었다. 이와 같은 기준을 만족하는 9개의 연구 문헌<sup>11-19</sup>들이 선정되었다.

본 연구의 일차 목표는 3회 기초접종 후 최종 항체가가 헤모필루스 인플루엔자 b형에 대한 장기적 방어 항체가 1.0 µg/mL 이상이 되는 대상자의 비율 즉 장기 방어항체율 및 anti-PRP 항체가 평균(GMT ; Geometric Mean Titer)에 대하여 메타분석을 시행하여 연구결과들을 종합하고, 이들 값을 혼합 접종 군과 분리 접종 군 사이 비교하는 것이고 이차 목표는 일차 변수들에 대하여 subgroup (DTP 종류, 접종 스케줄, 지역) 분석을 시행하는 것이다.

## 분석정보의 추출

메타분석에 이용될 일반적인 정보 (제1저자, 발표연도, 국가명, 연구 설계 (무작위, 이중맹검여부) 방법, 등록시 월령, 기본 접종 스케줄 및 접종 횟수, 투여 경로, Hib conjugate 종류, DTP백신 종류), 3회 기초 접종 후 최종 항체가가 헤모필루스 인플루엔자b형 에 대한 장기적 방어 항체가 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  이상이 되는 대상자의 비율 즉 장기 방어항체율<sup>20</sup> 및 anti-PRP 항체가 평균(GMC ; Geometric Mean Concentrate)에 대한 혼합 투여군 과 분리 투여군의 각각에 대한 결과를 개별 논문으로부터 추출하여 정리하였다.

## 통계적 방법

헤모필루스 인플루엔자 b형 결합 백신을 DTP를 포함한 혼합백신과 혼합 접종시 분리 접종한 군에 비해 통합 장기 방어항체율 및 anti-PRP 항체가 평균의 통합교차비(overall odds ratio)를 측정하기 위하여 고정효과모형(fixed effect model)과 임의효과모형(random effect model)중 보다 적합한 방법을 사용하였다. 고정효과모형은 연구대상이 되는 모든 논문이 동일한 참값(true effect)을 가지고 있다고 가정하지만, 임의효과모형은 각 논문이 서로 다른 참 값을 대상으로 연구하였기 때문에 참값은 확률변수로 간주하고 그에 대한 확률 분포를 제시하는 모형이다.<sup>21-23</sup> 고정효과모형과 임의효과모형에 의한 각 논문별 교차비, 95% 신뢰구간, 양측검정(two tail test)에서의 유의수준(level of significance), 누적교차비, 통합교차비 및 동질성검정 통계량의 산정에는 메타분석용 컴퓨터 프로그램인 CMA(Comprehensive Meta-Analysis)를 이용하였다.

### III. 결과

#### 대상자 및 연구 특성

이 연구의 최종 분석에 포함된 연구는 모두 9편으로서 2000년에서 2006년 6월까지 외국잡지에 발표된 무작위, 대조군 임상 시험이었다.(Table 1.)

Table 1. Characteristics of studies included in analysis

study year (ref)	study location	allocation method	double blind	inclusion age (week)	schedule of primary schedule (months)	number of doses primary schedule	route	Hib conjugate	associated DTP
Tzou Yein 2006 (11)	Taiwan	random	open	8 or older	2,4,6	3	IM	PRP-T	DTaP-IPV
Miguel 2006 (12)	Latin America	random	open		2,4,6	3	IM	PRP-T	DTwP-HBV
Giovanni 2004 (13)	Germany	random	open	12-16	3,5,11	3	IM	PRP-T	DTaP-HBV-IPV
Fl Botet 2003 (14)	Spain	random	open	6-12	2,3,4	3	IM	PRP-CRM19	DTwP
Jose 2002 (15)	Latin America	random	open	6-10	2,4,6	3	IM	Hib	DTwP-HBV
Tomas 2002 (16)	India	random	open	6-8	1,5,2,5,3,5	3	IM	PRP-T	DTwP
Somsak 2001 (17)	Thailand	random	open	8-12	2,4,6	3	IM	PRP-T	DTP
David 2000 (18)	USA	random	open	6-12	2,4,6	3	IM	PRP-T	DTaP-HBV
Heinz 2000 (19)	Germany	random	open	8-16	2,3,4	3	IM	PRP-T	DTaP-HBV-IPV

IM intramuscular, DTaP diphtheria-acelluarl pertussis-tetanus vaccine, DTwP diphtheria-whole cell pertussis-tetanus vaccine, OPV oral polio vaccine, IPV inactivated polio vaccine, HBV hepatitis B vaccine, Hib *Hemophilus influenzae* b vaccine, PRP-T polyribosylribitol phosphate-tetanus toxoid conjugate vaccine

분석에 사용된 연구 논문에서 임상시험 참여자들은 모두 6주에서 16주 사이의 건강한 영아들이었다. 9편의 연구 논문들에서 3회 기초 접종 후 Hib에 대한 최종 항체가가 1.0 µg/mL 이상이 되는 대상자의 비율 즉 장기 방어항체율 및 anti-PRP 항체가 평균(GMC ; Geometric Mean Concentrate) 을 평가 하였다. 이 연구에 포함된 논문들에서 Hib 결합 백신의 종류는 DTwP 혼합백신을 사용한 두 편의

연구에서 PRP-CRM197<sup>14</sup> 및 Hib 결합백신의 종류를 알 수 없는 것<sup>15</sup>을 제외하고는 모두 PRP-T(polyribosylribitol phosphate-tetanus toxoid conjugate) 백신이었다. 분석에 포함된 아홉 편의 연구논문에서 장기 방어항체를 및 anti-PRP 항체가 평균의 평가가 이루어진 총 분석 대상자 수는 2,813명이었고 혼합군은 1,641명, 분리 투여군은 1,172명 이었다.

#### 방어항체를 및 항체가 평균

임의효과모형과 고정효과 모형을 동시에 시행하여 각 모형의 결과로 제시된 동질성 검정을 위한 통계량을 이용하여 동질성여부를 판정하였다. 장기 방어항체를 및 항체가 평균분석에 대한 동질성 검정 통계량의 값은 각각 통계적으로 유의하게 이질성을 보여, 각 논문별 연구 결과의 통합에는 보다 적합한 모형인 임의효과모형을 채택하였다.

3회 기초접종 후 Hib에 대한 통합 장기 방어항체를 값은 혼합 투여군과 분리 투여군 각각 95.9%(95% CI 90.2, 98.3), 95.8%(95% CI 92.5, 97.7) 이었으며, 동질성검정 통계량 값은 86.856 ( $p < 0.05$ )이었다.(Table 2.)(Figure 1-(a).) 분리 투여군 대비 혼합 투여군의 장기 방어항체에 대한 통합교차비가 1.001(95%CI 0.425-2.358;  $p$ -value=0.998)로 나타났다.(Table 3.) 3회 기초접종 후 anti-PRP 항체가 평균(GMT ; Geometric Mean Titer)에 대한 종합 결과로 통합 항체가 평균값은 혼합 투여군 및 분리 투여군의 각각 16.731(95% CI 9.564-23.898), 17.948(95% CI 10.491-25.405) 이었으며 동질성검정 통계량 값은 868.801 ( $p < 0.05$ )이었다.(Table 4.) 분리 투여군 대비 혼합 투여군의 통합 항체가 평균차이는 -0.104 (95% CI 0.246-0.037;  $p$ -value=0.148)이었다.(Table 5.)(Figure 2-(a).)

Table 2. Seroprotection rate (frequency of patients with anti-PRP  $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$ ) estimates from studies included in analysis

Author	Mixed group			Separate group		
	n/N	%SP	95% CI	n/N	%SP	95% CI
Heinz	112/ 145	77.2	68.7, 83.3	124/ 140	88.6	82.2, 92.9
David	82/ 115	71.3	62.4, 78.8	107/ 117	91.5	84.8, 95.3
Somsak	66/ 67	98.5	90.2, 99.8	58/ 59	98.3	88.9, 99.8
Jose	179/ 181	98.9	95.7, 99.7	167/ 171	97.7	93.9, 99.1
Tomas	146/ 151	96.7	92.3, 98.6	55/ 56	98.2	88.4, 99.7
Fl Botet	161/ 181	89.0	83.5, 92.8	138/ 177	78.0	71.3, 83.5
Giovanni	176/ 177	99.4	96.1, 99.9	172/ 175	98.3	94.8, 99.4
Tzou Yien	97/ 100	97.0	91.1, 99.0	99/ 100	99.0	93.2, 99.9
Miguel	521/ 524	99.4	98.2, 99.8	172/ 177	97.2	93.4, 98.8
Overall	1540/1641	95.9	90.2, 98.3	1092/1172	95.8	92.5, 97.7

Mixed group : 헤모필루스 인플루엔자 b형 결합 백신을 DTP를 포함한 혼합백신과 혼합 접종한 군, Separate group : 헤모필루스 인플루엔자 b형 결합 백신을 DTP를 포함한 혼합백신과 분리 접종한 군, SP : seroprotection rate

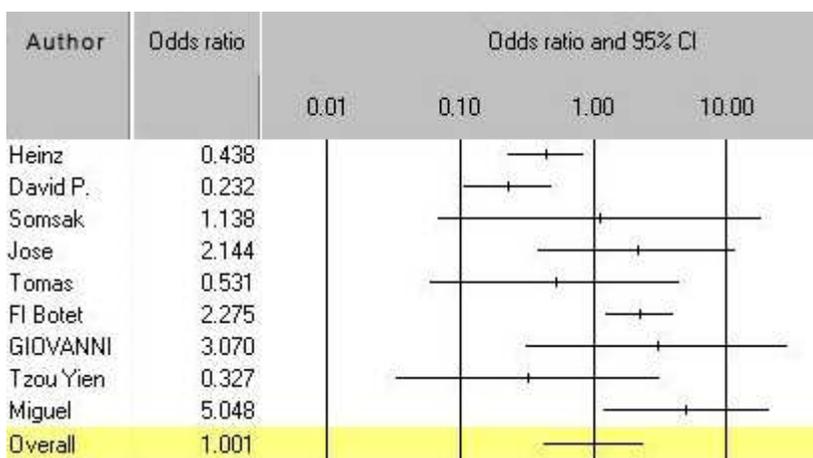


Figure 1-(a). Odd ratios for seroprotection rate (frequency of patients with anti-PRP  $\geq 1.0 \mu\text{g/ml}$ ) of mixed group versus separate group.

Table 3. Seroprotection rate (frequency of patients with anti PRP  $\geq 1.0$  ug/ml) estimates from studies included in analysis, expressed as odds ratios for mixed group versus combination group computed from a random-effects model

Author	Odds ratio	95% CI	Z-value	p-value
Heinz	0.438	0.229, 0.838	-2.492	0.013
David	0.232	0.108, 0.498	-3.747	0.000
Somsak	1.138	0.070, 18.604	0.091	0.928
Jose	2.144	0.388, 11.858	0.874	0.382
Tomas	0.531	0.061, 4.647	-0.572	0.567
Fl Botet	2.275	1.267, 4.084	2.754	0.006
Giovanni	3.070	0.316, 29.800	0.967	0.333
Tzou Yien	0.327	0.033, 3.194	-0.962	0.336
Miguel	5.048	1.194, 21.344	2.201	0.028
Overall	1.001	0.425, 2.358	0.003	0.998

Table 4. GMT of anti-PRP estimates from studies included in analysis

Authors	Mixed group				Separate group			
	N	GMC	95% CI	p-value	N	GMC	95% CI	p-value
Heinz	145	2.620	2.045, 3.195	0.000	140	4.450	3.409, 5.491	0.000
David	115	1.630	0.032, 3.228	0.046	117	6.260	0.065, 12.455	0.048
Somsak	67	31.200	0.670, 61.730	0.045	59	61.400	1.281, 121.519	0.045
Jose	181	27.200	22.035, 32.365	0.000	171	22.400	17.138, 27.662	0.000
Tomas	151	17.400	13.928, 20.872	0.000	56	16.900	13.184, 20.616	0.000
Fl Botet	181	6.650	-0.204, 13.504	0.057	177	3.570	0.025, 7.115	0.048
Giovanni	177	37.700	30.351, 45.049	0.000	175	32.200	25.249, 39.151	0.000
Tzou Yien	100	11.400	8.832, 13.968	0.000	100	21.700	16.267, 27.133	0.000
Miguel	524	26.858	24.456, 29.260	0.000	177	34.069	26.345, 41.793	0.000
Overall	1641	16.731	9.564, 23.898	0.000	1172	17.948	10.491, 25.405	0.000

Mixed group : 헤모필루스 인플루엔자 b형 결합 백신을 DTP를 포함한 혼합백신 과 혼합 접종한 군, Separate group : 헤모필루스 인플루엔자 b형 결합 백신을 DTP를 포함한 혼합백신과 분리 접종한 군, GMT : geometric mean titer ( $\mu\text{g/mL}$ )

Table 5. GMT of anti-PRP estimates from studies included in analysis, expressed as standard difference in means mixed group versus combination group computed from a random-effects model

Author	Odds ratio	95% CI	Z-value	P-value
Heinz	-0.358	-0.592, -0.123	-2.994	0.003
David	-0.183	-0.441, 0.075	-1.389	0.165
Somsak	-0.159	-0.509, 0.192	-0.889	0.374
Jose	0.135	-0.074, 0.344	1.265	0.206
Tomas	0.025	-0.282, 0.331	0.158	0.874
Fl Botet	0.084	-0.123, 0.291	0.794	0.427
Giovanni	0.113	-0.096, 0.322	1.057	0.290
Tzou Yien	-0.469	-0.750, -0.188	-3.274	0.001
Miguel	-0.196	-0.367, -0.026	-2.256	0.024
Overall	-0.104	-0.246, 0.037	-1.447	0.148

GMC geometric mean concentrate ( $\mu\text{g/mL}$ )

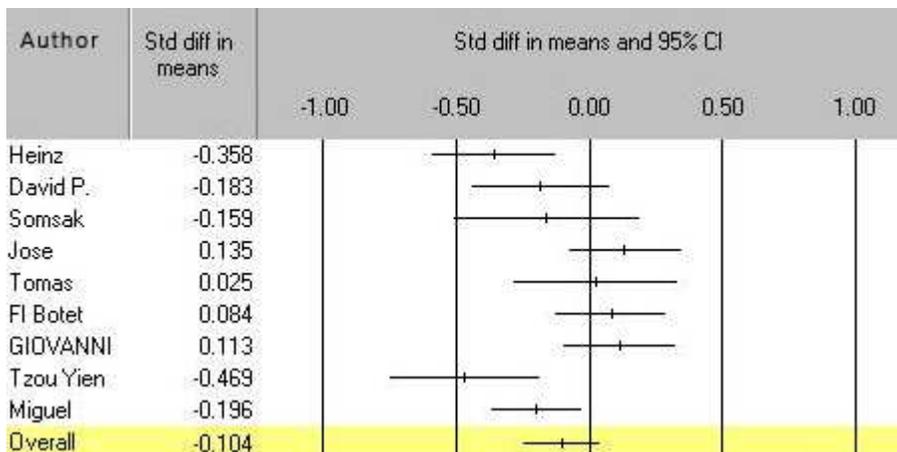


Figure 2-(a). Standard difference in means for GMC mixed group versus separate group.

### Subgroup 분석

분석에 포함된 연구의 수가 적기 때문에 동질성 검정 통계량 값의 통계적 의미와 상관없이 결과의 통합에는 보다 적합한 모형인 임의효과모형을 채택하였다. 3회 기초접종 후 Hib에 대한 장기 방어항체율 및 anti-PRP 항체가 평균(GMC ; Geometric Mean Concentrate)에 대한 값들을 DTP 혼합백신 종류별, 지역별, 그리고 접종 스케줄별로 통합 분석 하였다. DTP 혼합백신 종류에 따른 subgroup 분석에는 DTP 혼합백신에 함유된 pertussis항원에 대한 구체적인 언급이 없는 Somsak<sup>17</sup>의 연구를 추가로 제외하였으며, DTaP를 접종한 4개<sup>11,13,18,19</sup>, DTwP를 접종한 4개의 논문들<sup>12,14,15,16</sup>을 통합 분석 하였다.(Figure 1-(b.),2-(b.)) 지역별 subgroup 분석에는 아시아 지역(Thailand, India, Taiwan)에서 시행된 임상시험 논문들 3편<sup>11,16,17</sup>과 기타 다른 지역들(USA, Latin America(2), Germany(2), Spain)에서 시행된 6편의 논문들<sup>12-15,18,19</sup>을 통합 분석하였다. 접종 스케줄 subgroup 분석에는 접종간 간격이 2개월인 기초접종 스케줄을 standard schedule, 각 접종 차수당 간격이 1개월인 기초접종 스케줄을 accelerated schedule로 정의하였고, 3,5,11개월의 스케줄을 가진 Giovanni<sup>13</sup> 논문은 제외하여, standard schedule을 가진 임상시험 논문들 5편<sup>11,12,15,17,18</sup>과 accelerated schedule을 가진 3편의 논문들<sup>14,16,19</sup>을 통합, 분석 하였다.

Hib 결합백신을 DTP 포함한 혼합백신과 혼합 투여시 subgroup (DTP 혼합백신 종류별, 지역별, 그리고 접종 스케줄별)에 따른, 장기 방어 항체율(Table 6, 7) 및 anti-PRP GMT 통합값(Table 8, 9)을 보면 Hib 결합백신이 DTaP와 혼합 투여 시 더 약한 anti-PRP 항체가 반응, 접종간 간격이 짧은 'accelerated' 접종 스케줄(접종 간격이 1개월)이 'standard' 접종 스케줄(접종 간격이 2개월)보다 좀 더 약한 anti-PRP 항체가 반응을 보였으나, 아시아 지역의 장기 방어항체 통합값은 다른 지역들의 통합값에 비해 높은 값들을 보여주었으나 GMT 통합값의 경우, 아시아 지역의 혼합 투여군 통합값은 오히려 다른 지역에서 나온 통합값에 비해 약간 낮은 결과를 보여 주어, 헤모필루스 인플루엔자b형 결합 백신의 면역원성에 대하여 지역별로 일관된 차이점을 보여 주지 않았다.

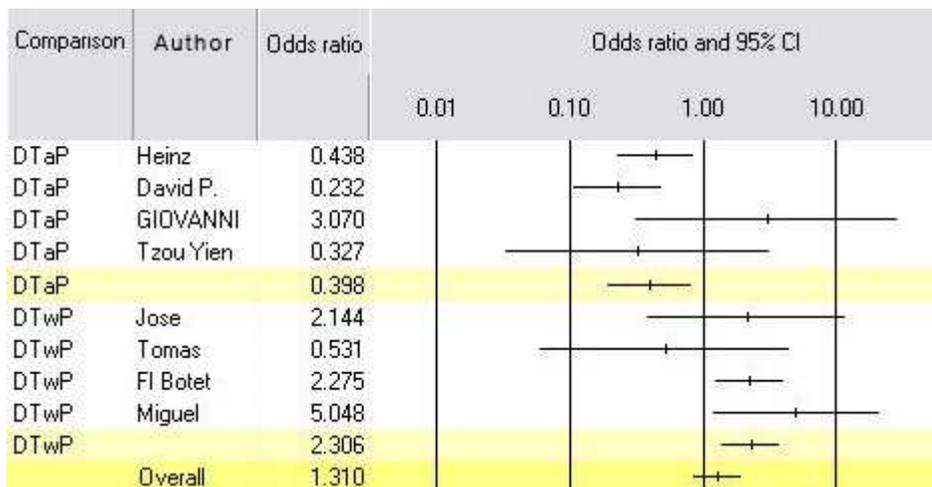


Figure 1-(b). Seroprotection rate (frequency of patients with anti PRP  $\geq 1.0$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) estimates from studies included in subgroup (DTP) analysis, expressed as odds ratios for mixed group versus combination group computed from a random-effects model.

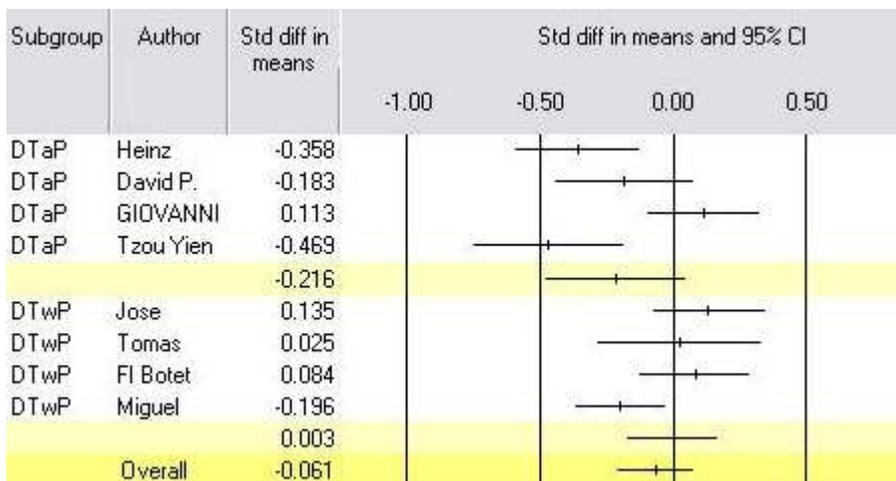


Figure 2-(b). GMC of anti-PRP estimates from studies included in subgroup(DTP) analysis, expressed as standard difference in means mixed group versus combination group computed from a random-effects model.

Table 6. Overall estimates of Seroprotection rate (frequency of patients with anti-PRP  $\geq 1.0$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) estimates from studies included in each subgroup analysis

subgroup (No. of studies)	Mixed Group				Sapearate group			
	SP%	95% CI		p-value	SP%	95% CI		p-value
DTaP(4)	90.7	76.5,	96.7	0.000	95.2	88.2,	98.1	0.000
DTwP(4)	97.6	90.2,	99.4	0.000	95.5	80.3,	99.1	0.000
Asia(3)	97.1	94.5,	98.5	0.000	98.6	95.6,	99.5	0.000
Others(6)	94.9	86.2,	98.2	0.000	94.0	86.6,	97.4	0.000
standard(5)	97.3	81.9,	99.7	0.001	96.8	93.2,	98.6	0.000
accelerated(3)	89.6	75.6,	96.0	0.000	88.0	74.4,	94.9	0.000

DTaP(4) : DTaP가 헤모필루스 인플루엔자 b형 결합 백신과 혼합 또는 분리 투여된 임상 시험 논문 4편, DTwP(4): DTwP가 헤모필루스 인플루엔자 b형 결합 백신과 혼합 또는 분리 투여된 임상 시험 논문 4편, Asia(3): 아시아 지역(Thailand, India, Taiwan)에서 시행된 임상시험 논문들 3편, Others(6) : 기타 다른 지역들(USA, Latin America(2), Germany(2), Spain)에서 시행된 6편의 논문들, standard(5): 접종간 간격이 2개월의 기초접종 스케줄을 가진 임상시험 논문들 5편, accelearted(3); 접종 차수당 간격이 1개월인 기초접종 스케줄을 가진 3편의 논문들

Table 7. Overall Seroprotection rate (frequency of patients with anti PRP  $\geq 1.0$   $\text{ug}/\text{ml}$ ) estimates from studies included in each subgroup analysis, expressed as odds ratios for mixed group versus combination group computed from a random-effects model

subgroup	OR	95% CI		p-value
DTaP	0.398	0.192,	0.825	0.013
DTwP	2.306	1.395,	3.813	0.001
Asia	0.535	0.136,	2.106	0.371
Others	1.210	0.427,	3.432	0.720
standard	0.963	2.221,	4.187	0.959
accelerated	0.883	0.231,	3.370	0.856

DTaP(4) : DTaP가 헤모필루스 인플루엔자 b형 결합 백신과 혼합 또는 분리 투여된 임상 시험 논문 4편, DTwP(4): DTwP가 헤모필루스 인플루엔자 b형 결합 백신과 혼합 또는 분리 투여된 임상 시험 논문 4편, Asia(3): 아시아 지역(Thailand, India, Taiwan)에서 시행된 임상시험 논문들 3편, Others(6) 기타 다른 지역들(USA, Latin America(2), Germany(2), Spain)에서 시행된 6편의 논문들, standard(5): 접종간 간격이 2개월의 기초접종 스케줄을 가진 임상시험 논문들 5편, accelearted(3); 접종 차수당 간격이 1개월인 기초접종 스케줄을 가진 3편의 논문들

Table 8. Overall GMC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) of anti-PRP estimates from studies included in each subgroup analysis

subgroup (No.of studies)	Mixed Group			Sapearate group		
	GMC	95% CI	p-value	GMC	95% CI	p-value
DTaP(4)	11.467	5.488, 17.444	0.000	15.933	3.383, 28.483	0.013
DTwP(4)	19.908	12.210, 27.650	0.000	18.882	7.522, 30.213	0.001
Asia(3)	14.866	9.022, 20.709	0.000	19.374	13.757, 24.990	0.000
Others(6)	16.809	7.714, 25.904	0.000	16.726	7.677, 25.774	0.000
standard(5)	18.103	5.468, 30.738	0.005	21.967	12.000, 31.933	0.000
accelerated(3)	8.885	-1.892, 19.662	0.106	8.185	1.066, 15.304	0.024

Mixed group : 헤모필루스 인플루엔자 b형 결합 백신을 DTP를 포함한 혼합백신과 혼합 접종한 군, Separate group : 헤모필루스 인플루엔자 b형 결합 백신을 DTP를 포함한 혼합백신과 분리 접종한 군, GMT : geometric mean titer ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

Table 9. Overall GMT of anti-PRP estimates from studies included in each subgroup analysis, expressed as standard difference in means mixed group versus combination group computed from a random-effects model

subgroup	standard	95% CI	p-value
	difference in means		
DTaP	-0.216	-0.477, 0.046	0.106
DTwP	-0.019	-0.166, 0.128	0.801
Asia	-0.208	-0.509, 0.093	0.175
Others	-0.064	-0.225, 0.097	0.438
standard	-0.164	-0.356, 0.027	0.093
accelerated	-0.085	-0.374, 0.204	0.563

DTaP(4) : DTaP가 헤모필루스 인플루엔자 b형 결합 백신과 혼합 또는 분리 투여된 임상 시험 논문 4편, DTwP(4): DTwP가 헤모필루스 인플루엔자 b형 결합 백신과 혼합 또는 분리 투여된 임상 시험 논문 4편, Asia(3): 아시아 지역(Thailand, India, Taiwan)에서 시행된 임상시험 논문들 3편, Others(6) 기타 다른 지역들(USA, Latin America(2), Germany(2), Spain)에서 시행된 6편의 논문들, standard(5): 접종간 간격이 2개월의 기초접종 스케줄을 가진 임상시험 논문들 5편, accelearted(3): 접종 차수당 간격이 1개월인 기초접종 스케줄을 가진 3편의 논문들

#### IV. 고찰

새로운 백신의 지속적인 도입은 백신을 이용하는 이들과 전문 의료인들이 새로운 백신을 받아들이는 것과 관련된 문제뿐만 아니라 예방접종 프로그램의 전략 및 목적과 관련된 새로운 문제점들을 불러일으켰다.<sup>18</sup> 안전하고 효과적인 백신의 이용 가능성은 시발점에 불과하다. 새로운 백신이 널리 이용되면, 이미 복잡해진 예방접종 스케줄에 그 백신은 포함되어진다.<sup>19</sup> 이러한 이유로 혼합백신에 대한 중요성이 부각되어졌다. 외국의 몇몇 임상 연구들에서 헤모필루스 인플루엔자 b형(Hib) 결합백신이 acellular pertussis 성분의 DTaP를 포함한 혼합백신과 혼합 투여 시 Hib에 대한 면역학적 방해가 관찰된 보고가 있다.<sup>11</sup> PRP-T 접종에 대한 체액성 면역 반응에 관여하는 인자들로는, 백신, 임상시험 그리고 접종 대상자와 관련된 것들로, 이들 인자들의 중요성은 여러 논문들에서 논쟁의 주요 화제가 되었다.<sup>23</sup> 백신과 관련된 인자로는 접종되는 백신 조성(pharmaceutical formulation)(예; 단독백신 vs 혼합백신), PRP-T 항원과 동시 투여되는 항원의 수 및 종류, 보조제 특성 및 excipient의 특성이 있고, 임상시험과 관련된 인자로는 예방접종 스케줄, 백신투여 경로, 및 접종 방법이 있으며, 접종 대상자 관련인자로는 인종 및 민족성, 모체로 전달받은 특수 항체 및 carrier protein 과부하가 이에 속한다. 9편의 연구 논문들로부터 얻은 장기 방어항체율 및 anti-PRP 항체가 값들을 메타 분석한 결과 Hib 결합백신을 DTP를 포함한 혼합백신과 혼합 투여시에 분리 투여시와 비교시 통합 장기 방어항체율은 95.9% (OR 1.001;95% CI 0.425-2.358; p-value=0.998)로 통계적으로는 유의하지 않지만 차이가 없는 결과를 보였고, anti-PRP 항체가 평균(GMT ; Geometric Mean Titer)에 대한 분리 투여군 대비 혼합 투여군의 통합 항체가 평균값은 16.731(통합 항체가 평균차 -0.104;95% CI 0.246-0.037; p-value=0.148)로 분리 투여군에 비해 0.104낮은 결과를 보였으나 통계적으로는 유의하지 않았다. 이러한 결과는 subgroup 분석 결과에서 나타난 바와 같이 DTWP군에서 anti-PRP 항체가 반응이 높게 나온

값들의 영향이고, 또한 이러한 subgroup 결과들은 외국의 몇몇 임상 연구들에서 헤모필루스 인플루엔자 b형(Hib) 결합 백신이 acellular pertussis 성분의 DTaP를 포함한 혼합백신과 혼합 투여 시 Hib에 대한 면역학적 방해가 관찰된다는 사실을 뒷받침해 주고 있다. Hib 백신 접종 후 장기 방어항체율이 70%가 되면 적절하다고 간주되므로<sup>30</sup>, 9편의 메타 분석결과 전체 분석, subgroup분석 모두에서 Hib 결합 백신이 DTP 포함한 혼합백신과 혼합 투여시 기초접종 후 모두 침습성 인플루엔자 b 감염에 방어력이 있는 수준의 anti-PRP 항체가 반응을 보여 주었다. 통합 교차비 결과에 따르면, DTaP을 포함한 혼합백신을 Hib 결합백신과 혼합 투여한 군에서는 분리 투여군에 비해 장기방어 항체율이 60% 유의하게 낮았고, DTwP을 포함한 혼합백신을 Hib 결합백신과 분리 투여한 군에서는 장기 방어항체율이 130% 유의하게 높았다. 이러한 결과는 통합 장기 방어항체율 값을 통해 느끼는 두 접종방법간의 면역원성 차이보다 훨씬 더 큰 차이를 보여 주고 있으나, 이와 같은 결과를 비교 해석할 수 있는 참고 논문들이 없고, 또한 이 논문 분석에 포함된 연구 논문수가 적기 때문에, 이 결과에 대한 해석 및 임상적 의의를 부여하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하리라고 생각된다. subgroup 분석에서 얻은 장기 방어항체율 및 anti-PRP GMT 통합값을 보면, Emmanuel등<sup>24</sup>이 발표한 논문에서 DTP//PRP-T 백신의 3회 기초 접종 후 anti-PRP 항체가 반응에 있어서 다양성은 첫째, PRP-T가 DTaP와 혼합 투여 시 더 약한 anti-PRP 항체가 반응, 둘째 접종간 간격이 더 짧은 'accelerated' 접종 스케줄이 'standard' 접종 스케줄보다 좀 더 약한 anti-PRP 항체가 반응을 보이는 공통성을 보였다는 것과 같은 결과를 보여주고 있다. 최근 DTaP-Hib 결합백신들은 최소의 면역학적 방해를 보임에도 불구하고, DTP백신과 Hib 백신 사이의 그러한 상호작용 기전들은 좀 더 잘 이해되어야 한다.<sup>26-28</sup> Eskola가 시행한 한 연구 (unpublished data)에서 DTaP와 Hib 백신이 같은 다리에 2 cm 간격으로 동시 접종했을 때, 두 백신을 한 시린지에 넣고 접종했을 때에 관찰된 그러한 항체가 반응의 감소가 보이지 않았다. 이것은 두 백신의 혼합으로 인한 직접적인 물리적인 방해를 시사한다. acellular와

whole cell pertussis를 포함한 혼합백신 사이에서 이러한 기전에 있어서의 차이는 acellular pertussis를 포함한 혼합백신에서 활성 항원의 농도가 더 높다는 이유, 사용된 보조제, 또는 DTP 백신에서 whole cell pertussis의 보조적 효과 때문일 수 있다.<sup>25</sup> 하지만 여러 문헌들에서 이러한 Hib 결합백신이 DTaP 백신과 혼합 투여 시 분리 투여시 보다 낮은 anti-PRP 항체가 반응은 임상적으로 의미가 있는 것인지에 것이 여전히 의문으로 남아 있다.<sup>24</sup>

적은 접종횟수와 예방접종을 위한 의료기관의 방문 횟수와 같은 혼합백신의 이점은 단독백신 접종과 비교 시 낮은 항체가와 상호작용과 같은 단점에 대한 우려가 균형을 이루어야만 한다. 아마도 장점이 단점을 능가할 것이다.<sup>25</sup>

본 연구의 한계점은 2000년 이후 발표된 무작위, 대조군 임상 시험 논문들의 수가 적었기 때문에, Hib 결합백신과 DTP를 포함한 혼합백신과 혼합 투여 시 기초접종 후 Hib 결합 백신의 면역원성에 관한 결과들을 종합한 것이다. 이런 종합적 결과들을 통하여 인종, 접종스케줄, 혼합투여 백신 종류 등을 포함하여 PRP-T 접종에 대한 체액성 면역 반응에 관여하는 인자들에 대한 분석이 이루어 질 수 없었다는 것이다. 그리고 본 연구에서도 관찰된 헤모필루스 인플루엔자 b형 결합 백신이 acellular pertussis 성분의 DTaP를 포함한 혼합백신과 혼합 투여 시 헤모필루스 인플루엔자b형 결합 백신의 면역학적 방해에 관한 통합 교차비에 대한 해석 및 결론을 내리기에는 불충분하였다는 점이다. Hib 혼합 백신의 유효성에 대한 확증적 정보를 얻기 위해서는 면역학적 방해가 일어나는 이유 및 임상적 의의에 대한 더 많은 연구가 필요할 것이며, 이와 함께 이미 Hib 포함한 혼합백신이 정기적으로 사용되고 있는 나라들에서 Hib 질환에 대한 장기적 감시가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

## V. 결론

본 연구에서 PRP-T가 DTaP와 혼합 투여 시 더 약한 anti-PRP 항체가 반응, 접종간 간격이 더 짧은 'accelerated' 접종 스케줄이 'standard' 접종 스케줄보다 좀 더 약한 anti-PRP 항체가 반응을 보였다. 적은 접종횟수와 예방접종을 위한 의료기관의 방문 횟수와 같은 혼합백신의 이점은 단독백신 접종과 비교시 낮은 항체가와 상호작용과 같은 단점에 대한 우려가 균형을 이루어야만 한다.

따라서 Hib 포함한 혼합 백신의 유효성에 대한 확증적 정보를 얻기 위해서는 면역학적 방해가 일어나는 이유 및 임상적 의의에 대한 더 많은 연구가 필요할 것이며, 이와 함께 이미 Hib 포함한 혼합백신이 정기적으로 사용되고 있는 나라들에서 Hib 질환에 대한 장기적 감시가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. International Bank for Reconstruction and Development. World development report 1993: investing in health. Washington, DC: International bank for Reconstruction and development, 1993
2. Edwards KM, Decker M. Pertussis vaccines in Plotkin SA & Orenstein WA eds. Vaccines 4<sup>th</sup> Edition Saunders Co, Philadelphia PA 2004;21:471-528
3. Wassilak SG, Roper MH, Murphy TV, Orenstein WA,. Tetanus toxoid. In plotkin SA & Orenstein WA eds. Vaccines 4th Edition Saunders Co, Philadelphia PA 1999;18:441-74 2004;27:745-781
4. Wharton M,. Vitek CR.-Diphtheria toxoid. In Plotkin SA & Orenstein WA eds. Vaccines 4th Edition Saunders Co, Philadelphia PA 2004;13:211-228
5. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type B disease at the beginning of the 21st century:global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Reviews. 2000;13:302-317
6. Wenger JD, Ward JI,. *Haemophilus influenzae* vaccines. In Plotkin SA & Orenstein WA eds. Vaccines 4th Edition Saunders Co, Philadelphia PA 1999;11:183-221 2004;14:229-268
7. Edwards KM, Decker MD. Combination vaccines: hope and challenges, Pediatr Infect Dis J 1994;13:345-347
8. Obaro SK, Palmer A. Vaccines for children: policies, politics and poverty. Vaccine, 2003;21(13-14):1423-1431
9. Pichichero ME. New combination vaccines. Childhood immunizations 2000;47:407-426
10. Chin-Yun Lee, John Thipphawong, Li-Min Huang et al. An evaluation of the safety and immunogenicity of a five-component acellular pertussis, diphtheria, and tetanus toxoid vaccine (DTaP) when combined with a *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T) in Taiwanese infants. Pediatrics 1999;103:25-30
11. Lin ZY, Wang yh, Chang LY, et al. A fully liquid diphtheria-tetanus-five component acellular pertussis-inactivated poliomyelitis-Haemophilus influenza type b conjugate vaccine : immunogenicity and safety of primary vaccination in Taiwanese

- infants. Int J Infect Dis. 2006 Jun;9:Epub ahead of print
12. Tregnaghi M., L.Pio, Rocha C., et al. A new DTPw-HB/Hib combination vaccine for primary and booster vaccination of infants in Latin America. Rev Panam Saluc. 2006 Mar;19(3):179-188
  13. Gabutti G., Zepp F., Schuerman L, et al. Evaluation of the immunogenicity and Reactogenicity of a DTPa-HBV-IPV Combination Vaccine Co-administered with a Hib Conjugate Vaccine Either as a Single Injection of Hexavalent Combination or as Two separate injections at 3,5 and 11 months of Age. Scand J Infect Dis 2004;36(8):585-592
  14. Asensi FI B., Veronese A, Carmen Otero MD, et al. Immunogenicity and safety in infants of a DtwPHib full liquid vaccine. Acta Paediatr 2003;92(5):427-436
  15. Santos JI, Martin A, Leon TD, et al. DTPw-HB and Hib primary and booster vaccination: combined versus separate administration to Latin American children. Vaccine 2002;15:20(13-14):1887-1893
  16. Cherian T, Thomas N, Raghupathy P, et al. Safety and Immunogenicity of *Haemophilus Influenzae* type B Vaccine Given in Combination with DTP at 6,10, and 14 Weeks of Age. Indian Pediatr 2002;39(5):427-436.
  17. Lolekha S, Hiranchole A, Simasathien S, et al. Safety and Immunogenicity of Combined or Associated Administration of PRP-T Vaccine with Diphtheria, Tetanus and Pertussis Vaccine in Thai Children. J Trop Pediatr 2001;47(1):24-29.
  18. Greenberg DP, Wong VK, Partridge S, Chang SJ, et al. Immunogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine when mixed with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B combination vaccine. Pediatr Infect Dis 2000;19(12):1135-1140.
  19. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, et al. Primary vaccination of

- infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and Haemophilus influenzae type b vaccines given as either separate or mixed injections. J Pediatr 2000;137(3):304-312
20. Wenger JD, Ward JI. Haemophilus influenzae vaccine. In plotkin SA & Orenstein WA eds. Vaccines 4th Edition Saunders Co, Philadelphia PA 2004;14:229-268
21. Lau J, John PA, Christopher HS. Quantitative synthesis in systemic reviews. Ann Intern Med 1997;127:33-7
22. 송혜향. 메타분석법. 청문각;1998
23. 송혜향. 메타분석법(meta analysis). 자유아카데미;1992
24. Vidor E, Hoffenbach A, Fletcher MA. Haemophilus influenzae Type b Vaccine: Reconstitution of Lyophilised PRP-T Vaccine with a Pertussis-containing Paediatric Combination Vaccine, or a Change in the Primary Series Immunisation Schedule, May Modify the Serum Anti-PRP Antibody Responses. Current Medical Research and Opinion 2001;17(3):197-209.
25. Eskola J, Ward J, Dagan R, et al. Combined vaccination of Haemophilus influenza type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. Lancet 1999;354:2063-2068
26. Dagan R, Igarai K, Piglansky L, et al. Safety and immunogenicity of a combined pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type b-tetanus conjugate vaccine in infants, compared with a whole-cell pertussis pentavalent vaccine. Pediatr Infect Dis J 1997;16:1113-1121
27. Mills E, Gold R, Thipphawong J, et al. Safety and immunogenicity of a combined five-component pertussis-diphtheria-tetanus-inactivated poliomyelitis-Haemophilus b conjugate vaccine administered to infants at two, four and six months of age. Vaccine 1998;16:576-585
28. Aristegui J, Dal-Re R, Garrote E, Gonzalez a, Arrate J-P,

Perez A. Assessment of the immunogenicity and reactogenicity of a quadrivalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B (DTPa-HBV) vaccine administered in a single injection with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine, to infants at 2, 4, and 6 months of age. *Vaccine* 1998;16:1976-1984.

29. Rappuoli R, Locht C, Poolman J, Andre F, Dougan G. European Commission COST/STD Initiative, Report of the Expert Panel VIII. New vaccines, especially new combined vaccines. *Vaccine* 1996;14:691-700.

30. 이화여자대학교 산학협력단. 김경호 헤모필루스 인플루엔자 b(Hib) 백신의 국내 접종 스케줄 평가에 대한 연구(II). 식품의약품안전청; 2005

## Abstract

Primary vaccination of infants with DTP and *Haemophilus influenzae* type b vaccines given as either separate or mixed injection : a meta-analysis of immunogenicity of Hib conjugate vaccine

Soo Jin Jung

*Department of Medicine  
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Hee-Cheol Kang)

Purpose : This meta-analysis was conducted to quantify immunogenicity of Hib vaccine administered as either separate or mixed injection with combination vaccine containing DTP

Method : MEDLINE search was used to identify English literatures of comparative, controlled clinical trials to evaluate immunogenicity after primary vaccination of DTP containing combination vaccine administered as either separate or mixed injection with Hib conjugate vaccine, which were published from 2000 to June of 2006.

Result : Nine articles to meet the inclusion criteria were found from a search of MEDLINE. Random effect model was used to perform a meta-analysis of 9 controlled clinical trials. Overall seroprotection rate considered as long-term protective of combined group was 95%(OR 1.001;95% CI 0.425-2.358; p-value=0.998), which was not statistically different compared to separate group.

Overall anti-PRP GMT was 16.731(standard difference in means -0.104; 95%CI 0.246-0.037; p-value=0.148) and it was 0.104 lower than separate group, which was not statistically significant. In the subgroup analysis, it was observed that Hib conjugate vaccine, given either alone or in combination with DTwP, resulted in a stronger anti-PRP serum antibody response than when combined with acellular pertussis containing DTP vaccine and an accelerated (one-month interval) immunization schedule tended to induce a poorer anti-PRP antibody response than standard(two-month interval) schedule.

Conclusion : For providing confirmatory information on Hib combination vaccines' efficacy, further studies will be needed to know the reasons relating to the lower antibody response to Hib when Hib vaccine given as a single injection with DTaP containing combination vaccine and whether there is clinical significance of the immunological interference together with long-term surveillance of Hib disease, where Hib combination vaccines are routinely used.

---

Key Words : Haemophilus influenza b, combination vaccine, acellular pertussis, immunological interference