

로타바이러스 백신

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이병원
고 홍

Rotavirus Vaccines

Hong Koh, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital

Rotavirus infection is the leading cause of severe diarrhea disease in infants and young children worldwide. Rotavirus infects every child at least once by her/his 5th birthday. It has been known that single episode of rotavirus infection can protect or alleviate subsequent illness caused by both homotypic and heterotypic rotaviruses. There are two currently licensed rotavirus vaccines. One is human-bovine rotavirus reassortant pentavalent vaccine (RotaTeqTM), which contains five reassortant rotavirus (expressing protein G1, G2, G3, G4 and P[8]) and was licensed in Korea for use among infants in 2007. Another is live-attenuated human rotavirus vaccine (RotarixTM) derived from 89-12 strain which represents the most common of the human rotavirus VP7(G1) and VP4(P[8]) antigens. RotarixTM was licensed in Korea in 2008. Both live oral rotavirus vaccines are efficacious in preventing severe rotavirus gastroenteritis. [Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 12(Suppl 1): 72~76]

Key Words: Rotavirus, Vaccine, RotaTeqTM, RotarixTM

서 론

로타바이러스는 세계적으로 영유아와 소아에서 심한 설사를 유발하는 가장 흔한 원인이다. 약 60만명의 소아들이 매년 로타바이러스 감염에 의해 사망하며, 그 중에서 약 80% 이상이 아시아와 아프리카 등의 개발도상국에서 발생한다¹⁾. 더구나 전 세계적으로 5세 이하의

소아에서 발생하는 사망의 약 5% 정도가 로타바이러스 감염과 연관되어 있다²⁾. 대부분 사람과의 직간접적인 접촉에 의해 감염이 일어나며, 대변-구강 경로로 주로 전파되지만 오염된 음식물, 물, 호흡기를 통한 전파도 가능하고 단단한 물체의 표면에서도 검출이 되기 때문에 장난감 등에 의해서도 전파된다³⁾.

로타바이러스는 전 세계의 5세 이하의 소아들에게서 매년 약 1억만번의 장염을 유발하며 그 중에서 2천만번 정도를 병원에 가도록 만들고 다시 2백만번 정도를 입원하도록 하고 있다. 또한 약 5세의 소아는 거의 대부분이 한번 정도는 로타바이러스에 의한 장염을 앓게 되고 그 중에 1/5은 병원에 내원하고 다시 1/5은 입원이

접수 : 2009년 10월 31일, 승인 : 2009년 11월 6일
책임저자 : 고 홍, 120-752, 서울시 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이병원
Tel: 02-2228-2050, Fax: 02-393-9118
E-mail: khong@yuhs.ac

필요하며 그 중에서 1/205은 사망에도 이를 수 있다⁴⁾. 최근 연구에 의하면 세계적으로 소아에서 설사로 인한 입원의 약 39% 정도가 로타바이러스와 관련이 있다고 한다¹⁾. 또한 로타바이러스 장염에 의한 증상이 서로 차이가 있다 하더라도 선진국과 개발도상국 간의 감염률에는 크게 차이가 없는 것을 보면 이는 위생환경과 관련이 크게 있다고 볼 수 없다고 한다⁵⁾. 이런 관점에서 보면 이와 같은 통계가 비록 정확하지는 않다 하더라도 로타바이러스는 백신을 이용하여 예방되어야 할 중요한 병원체임을 시사하는데 매우 충분한 통계라 하겠다. 그러므로 세계보건기구는 로타바이러스 감염에 의한 사망률을 낮추기 위해서라도 백신 개발이 우선적으로 고려되어야 한다고 밝힌 바 있다⁶⁾.

로타바이러스에 대한 백신은 1998년 원숭이로부터 분리된 바이러스를 기초로 하여 만들어진 4가 백신인 RRT-TV (Rotashield™, Wyeth-Lederle Vaccine and Pediatrics)가 처음으로 미국 내에서 사용이 허가되어 접종되었으나, 접종 후 1년 내에 장중첩증(intussusceptions)이 발생한다는 보고로 인해 접종이 중단되었다. 이 후로 새로운 로타바이러스 생백신이 2종류(5가 백신, 1가 백신)가 개발되어 임상시험을 통해 2006년에 발표되었다^{7,8)}.

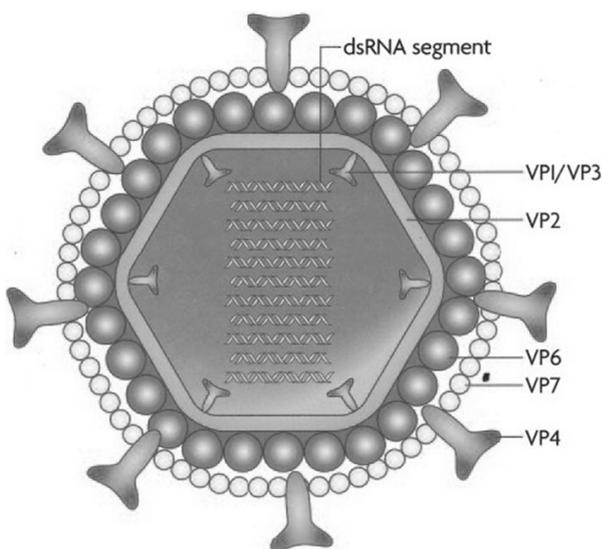


Fig. 1. Schematic figure of rotavirus (Dennehy PH, Rotavirus vaccines: an overview, Clin Microbial Rev 2008;21:198-208).

원 인

로타바이러스가 인간에게서 최초로 보고된 것은 1973년에 장염을 앓고 있는 소아의 십이지장 조직검사에서 전자현미경 소견을 통해서이며, 임상 양상은 콜레라와 비슷하고 바이러스의 모양이 수레바퀴와 비슷하여 로타바이러스라고 불리게 되었다⁹⁾. 로타바이러스는 *Reoviridae*과에 속한 70 nm의 비피막형 이중나선 RNA 바이러스로서 내피각(inner capsid), 중간피각(middle capsid), 외피각(outer capsid)의 3개 층으로 구성된 뉴클레오펙시드(nucleocapsid)가 11개의 RNA 분자를 둘러싸고 있다(Fig. 1). A부터 G까지의 7개의 혈청군(serogroup)으로 분류되며 인간에게 질병을 일으키는 것은 대개 A, B, C 혈청군이고 그 중에서 A 혈청군이 임상적으로 가장 중요하다.

로타바이러스를 구성하고 있는 단백질 중에서 가장 중요한 것은 VP6, NSP4, VP7, VP4이다. VP6는 가장 풍부한 구조 단백질로서 내피각에 존재하며, 혈청군 특이 항체 결정체를 포함하고 있다¹⁰⁾. NSP4는 비구조 단백질로서 장독소로서의 역할을 한다¹¹⁾. VP7 (glycoprotein, G protein)과 VP4 (protease-cleaved protein, P protein)는 외피각에 존재하는 구조 단백질로서 바이러스의 혈청형(serotype)을 결정하며 혈청형-특이(serotype-specific) 형태와 교차-반응(cross-reactive) 형태의 방어를 제공하는 중화항체의 타겟으로 여겨져 백신 개발에 중요한 단서가 되고, 특히 VP7은 G 혈청형을 결정하고, VP4는 P 혈청형을 결정한다¹²⁾. 따라서 로타바이러스의 혈청형은 G형과 P형을 같이 표기하게 된다. G형은 혈청형과 유전형이 같기 때문에 혈청형을 숫자로 표기한다(e.g., G1, G2, G3). P형은 혈청형과 유전형의 상관률이 낮기 때문에 유전형을 특별히 []안에 숫자를 넣어 혈청형과 같이 표기하거나(e.g., P1A[8], P1B[4]), 최근에는 유전형만을 단독으로 표기하기도 한다(e.g., P[5], P[8]).

인간의 로타바이러스는 엄청난 다양성을 보이는데 이는 VP7 (G protein)과 VP4 (P protein)의 유전암호를 지정하는 유전자들이 서로 개별적으로 분리되어 약 42종의 P-G 혈청형 조합을 만들어 내기 때문이며¹³⁾, 이 중에서 VP7 G형 중에서는 G1, G2, G3, G4, G9과 VP4

P형 중에서는 P1A[8], P1B[4], P2A[6]가 가장 널리 분포하고 있다. 최근 연구에서는 G1, G2, G3, G4가 P1A[8], P1B[4]와 결합된 것이 전 세계적으로 약 88%에 달하며, G9은 P1A[8], P2A[6]와 결합한 것이 약 4%에 달한다고 보고하고 있고¹⁴⁾, 인간에게 발견되는 혈청형 중에서 G1P1A[8], G2P1B[4], G3P1A[8], G4P1A[8]이 약 90~95% 정도를 차지한다.

우리나라의 연구를 살펴보면 2002년 7월부터 2004년 6월까지 전라북도 정읍에서 발생한 로타바이러스 장염 환자를 대상으로 한 결과에 의하면 G9P[8] 39%, G1P[8] 24%, G3P[8] 17%, G2P[4] 13%, 기타가 7%였다¹⁵⁾. 또한 2005년 4월부터 2006년 3월까지 국내의 8개 병원에 입원한 로타바이러스 장염 환자의 639개 검체를 분석한 결과에 의하면 G1P1A[8] 46.9%, G2P1B[4] 10.4%, G3P1A[8] 15.7%로 보고한 바가 있다¹⁶⁾. 질병관리본부에서 발표한 바에 따르면 2005년에서 2007년 로타바이러스 장염환자의 유전형은 2005년에는 399예 중에서 G3P[8] 27.1%, G2P[4] 22.6%, G4P[6] 15.5% G1P[8] 13.0%였고, 2006년에는 280예 중에서 G1P[8] 25.4%, G3P[8] 25.4%, G4P[6] 17.5%, G2P[4] 13.2%였으며, 2007년에는 491예 중에서 G1P[8] 53.4%, G4P[6] 9.8%, G3P[8] 8.6%, G2P[8] 2.8%, G2P[4] 2.0%로 많은 차이를 나타내었다¹⁷⁾.

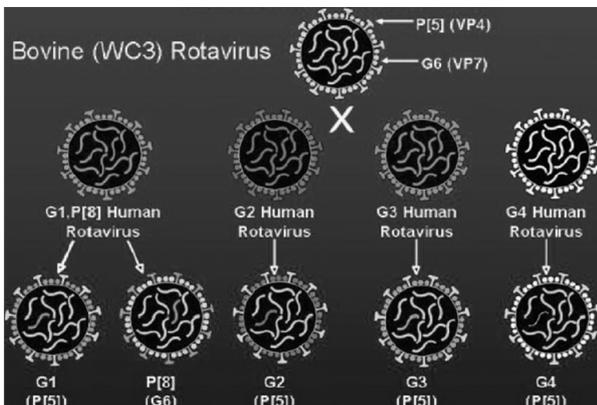


Fig. 2. Human-bovine rotavirus reassortant pentavalent vaccine (Dennehy PH, Rotavirus vaccines: an overview, Clin Microbial Rev 2008;21:198-208).

백 신

1. Human-Bovine rotavirus (WC3) reassortant vaccine (RotaTeq™)

5가 인간-소 유전자 재배열 경구용 약독화 백신인 RotaTeq™ (Merk & Co Inc, USA)은 5개의 재배열 로타바이러스 주를 포함하고 있다(Fig. 2). 이 백신은 11개국에서 대규모 3상 임상시험을 시행하였고, 약 7만 명의 소아가 대상이 되어 안전성과 면역성, 백신의 효과, 장중첩증과 같은 합병증 발생 유무 등에 대한 조사가 이루어졌다⁸⁾.

이 연구에서 장중첩증의 위험성은 각각의 백신 투여 후 42일 동안 관찰하였고, 전체 대상 환자 중에서 RotaTeq™을 투여 받은 군에서는 6례, 위약을 투여 받은 군에서도 5례가 발생하여 백신 접종과의 상관관계가 없는 것으로 밝혀졌다. 특히 Rotashield™와는 달리 첫번째 경구 투여 후에 단 한명에서도 장중첩증이 발생하지 않은 점이 특징이었다. 국내에서 시행된 3상 임상 연구에서도 접종 후 42일 이내에 장중첩증은 전혀 발생되지 않았다고 보도되었다¹⁸⁾.

백신 투여 후에 발생하는 고열에 대한 연구에서도 백신을 투여 받은 군과 위약을 투여 받은 군에서 서로간의 차이가 발생하지 않았고 설사와 구토 역시 두 군간 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다(10.4% vs 9.1%, 6.7% vs 5.4%)⁸⁾.

면역성에 대한 조사를 위해 로타바이러스에 대한 특이 IgA 항체를 측정하였는데 백신을 투여 받은 군에서는 95%, 위약을 투여 받은 군에서는 14%가 혈청전환한 것을 확인하였다⁸⁾. 특히 국내에서 연구된 결과에 의하면 178명의 건강한 영아가 참여하여 백신을 투여 받은 군 115명과 위약을 투여 받은 63명을 대상으로 한 결과에서 항체의 혈청전환율이 각기 94.7%와 13.5%로 보고되었다¹⁸⁾.

백신의 효율성 측면에서도 또 다른 3상 임상시험이 시행되었다¹⁹⁾. 이 연구에 의하면 백신을 3차례 경구 투여하였을 경우 약 74%에서 로타바이러스에 의한 장염을 예방할 수 있다고 하며 특히 심한 장염의 경우에는 약 98%까지 발생을 억제할 수 있다고 하였다. 또한 G1 혈청형은 75%, G2 혈청형은 63%의 예방효과를 나타내

었다고 보고하였다. 병원에 방문하는 횟수를 감소시키며 입원하는 횟수 또한 감소시키는 효과가 있다고 하였다.

RotaTeq™은 2006년 2월에 미국 FDA의 승인을 획득하여 현재는 3차례 경구투여를 원칙으로 하여 생후 2, 4, 6개월에 먹이는 것으로 하고 있다⁸⁾. 국내에서도 역시 2, 4, 6개월에 3회 경구로 접종하도록 되어 있으며 생후 6~14주에 1차 접종을 실시한다. 3회 접종은 생후 8개월 0일(34주 6일)까지 완료하도록 하고 있으며, 최소 접종 간격은 4주이다²³⁾. 접종을 시작할 수 있는 최소 연령은 6주이고, 생후 15주 이후의 영아에게는 접종을 시작해서는 안 된다. 그 이유는 아직까지 안전성을 입증할 만한 연구가 없기 때문이다. 또한 출생 후 8개월 0일이 지난 소아에서는 접종 회수에 상관없이 접종하지 않도록 하고 있는데, 그 이후의 투여에 대한 안전성을 입증할 만한 연구가 역시 없기 때문이다²⁰⁾. RotaTeq™은 2007년 5월을 기준으로 전세계 약 100여 개국에서 사용이 승인되었고 우리나라는 2007년 6월에 식품의약품안전청으로부터 접종이 허가되었다.

2. Live-attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix™)

최초 약독화 인간 로타바이러스 백신은 야생형(wild-type) 인간 로타바이러스의 조직배양으로부터 얻어져 개발되었고, 이 백신의 혈청형은 G1P1A[8]로서 가장 흔하게 존재하는 인간 로타바이러스 VP7 단백질과 VP4 단백을 표현하게 된다²¹⁾. 이 때 이용된 로타바이러스는 당시 1988년부터 1989년까지 미국의 Cincinnati에서 유행했던 로타바이러스로서 감염된 환자에서 분리된 89-12 계열로 불리는 바이러스를 이용한 것이다. 이 후로 추가 연구가 진행되어 현재는 약독화 1가 인간 로타바이러스 백신인 Rotarix™ (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium)가 사용되고 있다.

Rotarix™의 안전성에 대한 연구가 라틴 아메리카 11개국과 핀란드에서 6만 3천명의 영아를 대상으로 진행되었고⁷⁾, 장중접종의 발생을 비록하여 고열, 설사, 구토 등의 증상을 비교한 결과 백신 투여군과 위약 투여군 사이에 유의한 차이가 보이지 않았다.

2만 명의 영아를 대상으로 시행된 백신 효율성을 검증한 연구에 의하면 심한 로타바이러스 장염의 경우에

는 약 85%, 심각한 탈수를 동반하는 중증의 로타바이러스 장염은 100%에서 예방할 수 있다고 보고하였다⁷⁾. 또한 동일한 연구에 의하면 G2 혈청형에 의한 로타바이러스 장염은 약 41%에서 예방할 수 있었지만, G1 혈청형에 의해 발생하는 장염은 약 92%, G3, G4 혹은 G9 혈청형에 의해 발생하는 경우에는 약 88%에서 예방할 수 있다고 하였다. 비록 이 연구에서 G2 혈청형에 의한 경우에는 그 효율성이 떨어지는 것으로 보이지만, 다른 대규모 3상 임상시험에서 Rotarix™가 G1 과 P[8]이 아닌 계열의 로타바이러스 감염에 대하여 충분한 교차방어 능력이 있다는 것이 메타분석을 통해 증명되었다. 또한 Rotarix™의 접종으로 중증도와 관련없이 로타바이러스 장염에 대해서는 약 79%, 중증의 로타바이러스 장염에 대해서는 90%, 로타바이러스로 인한 입원은 96%에서 예방할 수 있다고 하였고, 중증의 로타바이러스 장염 중 G1P[8] strain에 대해서는 96%, G1P[8] strain이 아닌 로타바이러스 장염에 대해서는 88%에서 예방이 가능하다고 하였다²²⁾.

Rotarix™는 전세계 90여 개국에서 사용이 승인되었으며 2008년 4월 미국 FDA의 승인을 획득하였다. 이 백신은 2, 4개월에 2회 경구로 접종한다. 1차 접종은 생후 6주부터 시작할 수 있으며 2차 접종을 8개월 이전에 완료하도록 한다. 최소 접종 간격은 4주이다²³⁾. 국내에서는 2008년 3월에 식품의약품안전청으로부터 접종이 허가되었다.

로타바이러스 백신의 접종 주의사항 및 금기사항

소개된 두 가지 경구용 로타바이러스 백신은 모두 모유수유를 하여도 면역성에 영향을 주지 않으며 일반적으로 DTP, Hib, IPV, HBV, Pneumococcus 백신 등과 함께 접종할 수 있다. 접종 시 주의해야 할 점은 백신 내의 특정성분에 과민반응이 있거나 접종 이후에 알레르기 반응이 있었던 경우이다. 이때는 접종 금기 대상으로 하고 있으며, 일반적으로 면역기능이 저하되어 있거나 항체가 함유된 혈액제제를 투여 받는 경우, 중증의 질환을 현재 앓고 있는 경우, 선천성 흡수 장애 증후군 등의 만성적 위장관 질환을 가지고 있는 경우에는 접종을 권고하고 있지 않다²³⁾.

참 고 문 헌

- 1) Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severer childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:304-6.
- 2) Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72.
- 3) Dennehy PH. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(10 Suppl):103S-5S.
- 4) Glass RI, Bresee J, Jiang B, Parashar U, Yee E, Gentsch J. Rotavirus and rotavirus vaccines. *Adv Exp Med Biol* 2006;582:42-54.
- 5) Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:198-208.
- 6) World Health Organization. Rotavirus vaccines: WHO position Paper. *Wkly Epidemiol Rec* 1999;74:33-40.
- 7) Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
- 8) Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez A, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
- 9) Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973;2:1281-3.
- 10) Kalica AR, Greenberg HB, Wyatt RG, Flores J, Sereno MM, Kapikian AZ, et al. Genes of human (strain Wa) and bovine (strain UK) rotaviruses that code for neutralization and subgroup antigens. *Virology* 1981;112:385-90.
- 11) Ball JM, Tian P, Zeng CQ, Morris AP, Estes MK. Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. *Science* 1996;272:101-4.
- 12) Hoshino Y, Kapikian AZ. Rotavirus vaccine development for the prevention of severe diarrhea in infants and young children. *Trends Microbiol* 1994;2:242-9.
- 13) Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, Griffin DD, Banyai K, Ramachandran M, et al. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. *J Infect Dis* 2005;192 Suppl 1:146-59.
- 14) Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005;15:29-56.
- 15) Kim JS, Kang JO, Cho SC, Jang YT, Min SA, Park TH, et al. Epidemiological profile of rotavirus infection in the Republic of Korea: results from prospective surveillance in the Jeongeub district, 1 July 2002 through 30 June 2004. *J Infect Dis* 2005;192:S49-56.
- 16) Kang JH. Epidemiological profile of rotavirus infection in Korea. 24th Annual meeting of the European Society for Pediatric Infectious Disease. 2006 May 3-5; Basel Switzerland.
- 17) 질병관리본부. 주간 건강과 질병. 2008;1:325-8.
- 18) Kim DS, Lee TJ, Kang JH, Kim JH, Lee JH, Ma SH, et al. Immunogenicity and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in health infants in Korea. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: 177-8.
- 19) Block SL, Vesikari T, Goveia MG, Rivers SM, Adeyi BA, Dallas MJ, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shelf life. *Pediatrics* 2007;119:11-8.
- 20) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Disease. Prevention of rotavirus disease: guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2007;119:171-82.
- 21) Bernstein KI, Sack DA, Rothstein E, Reisinger K, Smith VE, O'Sullivan D, et al. Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 1999;354:287-90.
- 22) Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomized, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1757-63.
- 23) 대한소아과학회. 예방접종지침서. 광문출판사 2008;6: 231-47.