

대유행 인플루엔자 H1N1 2009 백신접종 이후의 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay 검사를 통한 백신의 효과 분석

연세대학교 의과대학 내과학교실

지아영 · 김창오 · 황의동 · 김인수 · 김영주 · 이종희 · 진무년 · 송창호 · 박혜정 · 김현주 · 김선욱

Effectiveness Analysis Through Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Examination of Antibody After Pandemic H1N1 2009 Influenza Vaccination

Ah-Young Ji, MD, Chang Oh Kim, MD, Eudong Hwang, MD, In-Soo Kim, MD,
Young Ju Kim, MD, Jung-Hee Lee, MD, Moo-Nyun Jin, MD, Changho Song, MD,
Hye Jung Park, MD, Hyun Ju Kim, MD, Sun Wook Kim, MD

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: A pandemic influenza outbreak started in 2009 by the number of patients discharged each year. But the result of H1N1 influenza vaccination is maintained for research and less state. The purpose of this study was to measure the antibody titers after H1N1 influenza vaccination to estimate demands of different standard vaccination in patients with chronic diseases and elderly patients.

Methods: From March 2010 to February 2011, we retrospectively reviewed the medical records of 55 patients admitted to a tertiary hospital. The H1N1 virus antibody titer of each patient was measured through enzyme-linked immunosorbent assay. Titers were measured post vaccination on day 1 and at 1, 3 and 6 months.

Results: A total of 55 patients were enrolled in this study. The comorbidities looked at were malignancy, cardiovascular disease, diabetes mellitus, renal disease, cerebrovascular disease, hematologic disease and infectious disease. Five patients (9.1%) had no comorbidities. Patients in their 50's had the highest positive response rate (58.3%). The antibody titers at 1 month after vaccination were not associated with the number of comorbidities. The ratio of positive response increased gradually at baseline (16.4%) to 1 month (47.8%). After 6 months, there remained no positive response.

Conclusion: The H1N1 antibodies were unstable as the values of the titer changed at follow-up (1 month, 3 months, and 6 months). The positive response rates of those in their 50's and those who had chronic diseases were higher than others. The positive response rates showed that the ability to generate antibodies did not decrease with age or disease conditions.

Key Words: H1N1 influenza, Comorbidity, H1N1 virus hemagglutinin, Vaccination

Received: October 7, 2013 ▶ Revised: October 22, 2013 ▶ Accepted: October 22, 2013

Address for correspondence: Chang Oh Kim, MD, PhD

Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1997, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: cokim@yuhs.ac

*본 연구는 2009년도 대한노인병학회 추계 학술대회 연구장학금 연구비 지원에 의해 수행되었음.

서 론

인플루엔자바이러스는 orthomyxovirus과에 속하는 바이러스로 A, B, C형으로 분류하며, 이는 표면항원에 따른 것으로 A형의 표면항원형인 16가지 HA와 9가지 NA형 의해 아형이 결정된다¹⁾. 이 인플루엔자바이러스 감염으로 발생하는 인플루엔자는 일과성 유행 시 평균 발병률이 10-20%이고, 일부 연령층이나 위험군에서는 40-50%에 이르며, 유행기간 동안 폐렴과 인플루엔자에 의한 사망이 증가한다²⁾. 인플루엔자는 겨울철 유행하는 호흡기질환으로 매년 유행하는 계절 인플루엔자 바이러스와 10-40년 주기로 발생하는 대유행 인플루엔자 바이러스가 그 원인이 된다. 계절성 인플루엔자는 1-2월경 시작되며, 매년 유행하는 종이 달라지기 때문에 World Health Organization (WHO)에서 유행하게 될 종을 예측하여 매년 백신을 개발하게 된다³⁾. 주로 A, B타입의 바이러스는 보통 계절성, 지역성 유행을 일으키게 되며, 이 타입 중 새로운 아형의 출현은 면역을 획득하지 못한 인구로 인해 세계적 유행을 일으킬 수 있다¹⁾. 대유행 인플루엔자 A는 항원대변이에 의한 것으로 세계적 유행을 특징으로 한다. 2009년 전세계적 유행을 일으켰던 대유행 H1N1 인플루엔자 감염은 H3N2 아형의 인플루엔자와 같이 돼지에서 사람으로 이종감염된 것이다¹⁾. Center for Disease Control and Prevention에서는 새로운 변종 H1N1에 대해서 2010년 8월 전세계 유행 기후(postpandemic period)로 공표하여 대유행을 인정하였고, 인플루엔자 백신은 WHO에서 그 해 유행하게 될 종을 예측하여 개발하게 되므로, 대유행 이후 계절성 백신에 H1N1아형의 항체반응을 일으킬 수 있는 항원도 첨가되었다. 인플루엔자 A 바이러스 중 H1N1과 H3N2는 전세계적 유행을 일으키게 된 종이 있어 현존하던 H1N1 바이러스와는 새로운 바이러스로 분류되어 대유행 인플루엔자 H1N1이라고 따로 부르고 있다³⁾.

인플루엔자로 인한 합병증과 사망은 노인 인구에서 특히 문제가 되며⁴⁾, 가장 효과적인 방법으로 알려진 백신에 의한 예방 효과도 젊은 층과 비교하여 감소되어 있는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 일반적으로 인플루엔자 백신 접종 후 항체기는 2-4개월 후 최고점에 이르고, 이후 급격히 감소하여 다음 유행 시기에는 최하로 낮아진다^{6,7)}. 대유행 인플루엔자 H1N1에 대해서는 동반 합병증이나, 병의 경과에 대해서는 많은 연구가

진행되고 있으나, 전세계적으로 시행되는 백신 접종방법에 대해서나 접종 후 백신의 효용 평가에 대한 연구는 적은 편이다. 이에 저자들은 일개 3차 의료기관에 입원한 환자를 대상으로 동반 만성질환 및 연령, 성별별로 환자를 분류하여 백신 접종 이후 양성 반응 및 항체 농도의 차이를 일으키는 요인을 알아보고자 하였으며, 이를 통해 효과적 백신 접종 방법을 알아보고자 본 연구를 수행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2010년 3월부터 2011년 2월까지 일개 3차 의료기관에 입원한 환자를 대상으로 대유행 인플루엔자 H1N1 예방 접종을 시행한 55명을 대상으로 하여 연구를 진행하였다. 항체역가는 접종 직후와 한달 후, 3개월 후, 6개월 후 총 4번에 걸쳐 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 검사를 사용하여 확인하였다. 대상자 55명 중 1개월 후 추적 검사하였던 환자는 초기 항체를 가지지 않은 46명 중 총 46명이며, 이후 3개월에는 1개월 결과에서 양성을 보였던 22명 중 추적 관찰된 17명을 검사하였고, 이중 6개월에는 총 5명의 대상자가 추적 검사를 시행받았다.

2. 방법

대상 환자의 임상적 특성들은 의무기록을 통하여 후향적으로 조사하였다. 환자의 동반질환은 접종 당시 의무기록과 검사결과 및 치료를 바탕으로 하였다. 동반질환은 총 8개의 범주로 나누었으며, 이 범주를 바탕으로 동반질환의 개수를 조사하였다. 면역취약자로 분류되는 노인 인구와, 만성 질환을 가지는 환자군을 정상군과 함께 포함시킨 본 연구는 신종인플루엔자 백신 투여 후 H1N1 특이적인 중화항체의 역가를 시기를 나누어 추적 검사하여 면역 반응의 지속기간을 확인하였다^{8,9)}.

1) 동반질환의 정의 및 분류

(1) 심혈관계 질환(Cardiovascular disease)

고혈압, 심방세동, 관상동맥폐쇄성 질환, 허혈성 심질환, 뇌졸중, 심부정맥혈전증, 관상동맥우회로 수술 이후 상태 등이

포함되어 있다.

(2) 악성 종양(Malignancy)

폐암, 대장암, 담도암, 상기도부위암, 위암 등이 포함되어 있다.

(3) 당뇨병(Diabetes mellitus)

당뇨로 진단되어 경구 혹은 피하 약제로 치료 중인 대상이 모두 포함되었다.

(4) 신장질환(Renal disease)

신부전 진단을 받고 치료 중인 환자 및 혈액투석, 복막투석 등 신대체요법을 시행 중인 대상이 포함되었다.

(5) 뇌혈관질환(Cerebrovascular disease)

허혈성 뇌질환을 진단받아 진단명 및 과거력에 질환명이 명시된 환자를 포함하였고, 따로 항혈소판제제의 복용 여부로 환자를 탈락시키지 않았다.

(6) 혈액질환(Hematologic disease)

빈혈이나 혈소판 감소증으로 진단받고 치료 중인 환자를 포함하였다.

(7) 감염질환(Infectious disease)

폐렴, 결핵, 후천성면역결핍증 등을 가지는 환자가 포함되었다.

(8) 그 외 질환(Etc.)

만성 통증질환과 정신질환을 각각 가지는 환자가 2명이 포함되었다.

2) 예방접종백신

인플루엔자 백신으로 만들어진 Unadjuvanted, Inactivated, split-virus vaccine [A/California/7/2009 NYMC X-179A (H1N1)] 1가의 백신을 사용하였다(15 µg; GlaxoSmithKline, Middlesex, UK).

3) 항체역가 측정

Influenza A (H1N1/2009)의 antibody 중 hemagglutinin

antibody를 흡착하여 ELISA 검사를 통하여 항체 역가를 측정하였다. 본 연구에서 사용한 FLUAb influenza A (H1N1/2009)은 혈청 내에 존재하는 대유행 인플루엔자 H1N1의 적혈구응집소(hemagglutinin) 항원을 흡착하여 사람혈청 등의 시료 중 항체 여부를 ELISA 반응으로 확인할 수 있도록 만든 시약이다. 음성 대조액 및 양성 대조액과 흡광도를 비교하여 시료의 O.D. 값이 양성 판정 기준치 보다 같거나 크면 바이러스에 대한 시료의 중화 항체역가가 1:160과 동일하다고 간주할 수 있다. 판정 기준값은 양성 대조액의 평균 흡광도값에서 0.1을 뺀 값으로 이것이 0.5 넘으면 양성으로 판단하였다(antibody ELISA [Atgen, Seoul, Korea]).

4) 통계 및 검정

통계 및 검정은 IBM SPSS ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 항체역가는 연속형 변수로 정규 분포를 따라 Student t-test를 시행하였고, p-value 0.05 미만인 경우, 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였다. 이외 질병 분류군에 따라 one-way analysis of variance (ANOVA)도 시행하였다.

본 연구는 연세대학교 의과대학 세브란스병원 임상시험심사위원회(4-2009-0629) 승인을 받았다

결 과

총 55명의 환자들 중에서 연령을 10년 기준으로 총 5개의 군으로 구분하였고, 포함된 최저 연령은 44세부터였고, 최고 연령은 84세까지였다. 중간 나이는 55세이었고, 60세 이상은 50.9%로 노인 인구는 전체 대상자 중 절반이었다. 대상 환자군에서 남자가 65.5%로 여자 34.5%에 비해 다수를 차지했으며, 평균 연령은 58.7세이고, 60-69세가 20명으로 가장 많았다. 한개 이상의 동반 만성 질환을 가지는 환자는 총 90.9%이었다. 이중 악성 종양을 가지는 환자가 27명(49.1%)으로 가장 많았으며, 이외 심혈관질환과 당뇨병 환자가 각각 14명(25.4%)이었다. 동반질환을 3개 이상 가지는 환자 8명은 악성 종양, 심혈관질환 또는 당뇨를 가지고 있었다(Table 1). 백신 접종 전후 추적기간 동안 동반질환의 변화는 없었다.

이후 1개월, 3개월, 6개월의 각각 항체역가를 분석하였다.

Table 1. The baseline characteristics of subjects

Variable	No. (%)
Age (yr)	
<50	12 (21.8)
50-59	15 (27.3)
60-69	20 (36.4)
70-79	7 (12.7)
≥80	1 (1.8)
Mean	55
Sex	
Male	36 (65.5)
Female	19 (34.5)
Comorbidity	
0	5 (9.1)
1	26 (47.3)
2	16 (29.1)
≥3	8 (14.5)
Comorbidity categories	
Malignancy	27 (49.1)
Cardiovascular disease	14 (25.4)
Diabetes mellitus	14 (25.4)
Renal disease	11 (20.0)
Cerebrovascular disease	3 (5.5)
Hematologic disease	2 (3.6)
Infectious disease	4 (7.3)
Etc.	2 (3.6)

Values are presented as number (%)

접종 후 측정된 항체가 55명의 항체가 0.130-1.715까지 분포하였다(data not shown). 1개월 후 항체 역가의 비교에서 연령은 50-59세 양성 반응률이 58.3%로 가장 높고 통계학적으로 유의하였다(p=0.002). 양성 반응률에서 남자가 좀 더 높은 양성 반응률을 나타내었고, 여성과 비교하여 보았을 때 50%와 44%였으며, 이는 통계적으로 유의하였다(p<0.05). 만성기저질환 각각은 접종 1개월 후 항체역가에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았고, 기저질환의 개수별로 나누어 보았을 때, 또한 유의한 차이를 보이지 않았다. 단지 만성기저질환 중 악성 종양과 만성 신부전을 가지는 환자군이 다른 질환을 가지는 군과 one-way ANOVA로 각각을 비교해 보았을 때, 통계학적으로 유의하게(p=0.045) 양성 비율이 각각 52.4%, 45.5%로 높았다(Table 2).

백신 접종 대상자 55명 중 46명이 접종 당시 항체 반응은 음성이고, 9명이 기양성이었다. 이 46명 중 22명인 47.8%가 한달 뒤 양성으로 확인되었다. 양성이었던 22명 중 3개월에는 총 17명이 검사를 받았고, 이중 5명인 29.4%가 다시 양

Table 2. Antibody response results according to underlying characteristics after 1 month of vaccination

Variable	Positive ratio of antibody responder	p-value
Age (yr)		0.002*
<50	5/10 (50.0)	
50-59	7/12 (58.3)	
60-69	6/17 (35.3)	
≥70	4/7 (57.1)	
Sex		0.038*
Male	14/28 (50.0)	
Female	8/18 (44.4)	
Comorbidity		0.059
0	0/5 (0)	
1	10/20 (50.0)	
2	8/14 (57.1)	
≥3	4/7 (57.1)	
Comorbidity categories		0.045*
Malignancy	11/21 (52.4)	
Renal disease	5/11 (45.5)	
All (1 mo follow-up)	22/46 (47.8)	

Values are presented as no. of positive responder/total no. of group (%).

*p<0.05 is considered as significant by Student t-test or one-way analysis of variance test.

Table 3. Antibody responses according to duration after vaccination

Antibody response	Baseline	1 mo F/U	3 mo F/U	6 mo F/U
Positivity	9 (16.4)	22 (47.8)	5 (29.4)	0 (0)
Negativity	46 (83.6)	24 (52.2)	12 (70.6)	5 (100)
Total	55 (100)	46 (100)	17 (100)	5 (100)

Values are presented as number (%).

F/U, follow-up.

성으로 판정되었다. 6개월째에는 3개월에 양성 판정을 받은 5명 모두 추적 관찰되었으나, 이중 다시 양성으로 판정받은 사람은 없었다(Table 3).

고 찰

본 연구에서 백신접종 1개월 후 항체역가를 통한 양성 반응률은 연령별, 성별로 통계학적으로 유의한 차이를 보였고, 동반질환의 개수에 따라서는 차이를 보이지 않았다. 질병 중에서는 악성 종양의 과거력을 가진 대상자와 만성 신부전이 있는 대상자가 유의하게 양성 반응률이 높은 것으로 나타났다. 대상자 55명 중 6개월간 추적 관찰을 하면서, 22명이 항체를

생성하여 기양성자를 제외하고, 47.8%가 면역을 획득한 것으로 판정되었다.

본 연구는 대유행 인플루엔자바이러스 백신 투여 후 ELISA 검사를 통해 항체 역가를 측정하여 만성 질환의 유무, 연령에 따른 효과적인 백신 접종 전략을 세워보고자 하였다. 양성률은 연령별 비교를 통해 보았을 때, 50대가 가장 높았으며, 이는 통계적으로 유의하였다. 남성이 여성보다 양성 반응률이 높았는데, 이를 50대에서 나누어 보면, 50대 남성과 50대 여성은 각각 49.8%와 50%로 양성 반응률이 비슷했다. 접종 직후 항체가는 만성 질환을 가진 사람이 0.618이며, 만성 질환을 가지지 않은 사람이 0.383으로 낮은 것으로 나타났다. 이는 접종의 효과를 보기 전 기저항체를 파악하여 위양성을 파악하기 위한 것으로 만성 질환을 가진 사람이 항체가 높은 것으로 나타나, 다른 면역으로 획득한 항체가 교차 반응으로 인해 양성으로 나타났거나, 이미 인플루엔자에 노출되어 가지고 있던 항체로 생각할 수 있다. 이는 기저질환으로 인하여, 만성염증에 노출되어 있던 환자의 상태를 반영한다고 볼 수 있을 것이다.

본 연구 결과에 따르면, 1개월 후의 항체 역가를 조사하여 보았을 때, 항체 양성 반응률은 47.8%로 나타났으며, 사실 연구전 가설로 현재 암으로 진단받거나, 이전 과거력상 암 과거력이 있었던 사람의 경우 대조군에 비해 항체 역가가 낮은 것으로 기대하였지만^{10,11}, 결과상 암의 유무는 전체 항체역가에 영향을 미치지 못하였다. 오히려 1개월 후에는 다른 군에 비해 역가가 더 높았던 것을 보여준다. 암 환자는 다른 질환을 가진 군과 비교해 1개월 보다 3개월 후의 양성 반응률이 더 높았고, 이는 암 환자에서 면역 반응의 시작이 일반 대상자 보다는 좀 더 느릴 수 있음을 추측하게 한다. 이는 항암 치료로 인해 세포분열이 억제되어 세포독성 T 세포의 면역은 감소하는데 비해 B 세포에 의한 체액성 면역은 유지되어 나타나는 결과로 보인다. 이는 최근 난소암 환자 중 항암 화학요법을 받는 사람을 대상으로 한 연구에서 면역글로불린 G의 농도가 낮지 않은 결과에서도 유추할 수 있다¹². 본 연구에서는 항암 치료의 다양성 및 진단의 다양성으로 치료 및 진단에 따른 차이를 보기에는 대상자군의 수가 적어 한계가 있었다.

본 연구는 병원에 입원하였던 대상자들로 조사한 것으로 타 기관의 연구 보다는 항체 양성률이 낮은 편이었고, 60대 대상자들은 35.3%로 항체 양성률이 다소 떨어지는 것으로 나

타났다. 하지만 70대 이상의 대상자는 57.1%의 양성률을 보여 양성률이 가장 높았던 50대와 비교해 많은 차이가 나지 않아, 연령과 비례하여 항체 생성률이 낮아진다고 결론 내리기는 어렵다. 다른 연구에서는 인체면역결핍바이러스 감염이나 암, 류마티스질환 등이 있어, 화학 치료나 면역억제제 치료를 받는 환자의 경우 항체역가가 떨어지는 것으로 나타났다¹³. 하지만, 본 연구에서 확인한 바로는 동반질환의 유무 및 개수는 항체 생성능에 영향을 미치지 않는 것으로 보이며, 심지어, 만성 신부전과 악성 종양의 과거력을 가지는 환자에서는 1개월 후 양성 반응이 더 많았다. 이는 만성 신부전에서는 투석 치료 등으로 인해 외부항원에 노출되는 경우가 일반 인구보다 많아, 교차반응으로 생성된 항체가 많았을 것으로 생각된다. 본 연구의 제한점으로는 만성 질환의 유무로 나누어 본 대조군의 경우도 병원에 입원하여 있던 환자로 일반인 대조군이 아니어서 타 연구에 비해 항체 생성의 레벨은 다소 낮았던 것으로 보인다. 환자의 총 대상자가 55명으로 제한적이어서 일반인 대조군과 환자군에 대해 더 광범위한 비교 연구가 필요할 것으로 보인다.

평균 항체가를 통한 양성의 의미는 백신 접종 후 면역이 잘 형성되었는지 그렇지 않은지를 추정할 수 있을 뿐이고, 특정 백신의 성능을 평가하기는 어렵다. 접종 직후, 접종 후 1개월, 접종 후 3개월에 따라 항체역가나 음성, 양성 결과가 달라지는 것을 보았을 때, 본 연구 대상자의 대부분인 만성 질환자 혹은 노인에서는 H1N1에 대한 항체가 불안정하거나 지속 기간이 짧을 수 있음을 알 수 있다. 최근 대규모로 진행된 연구에서는 백신의 항체 반응이 6개월까지는 지속되는 것으로 보였다¹⁴. 본 연구의 대상자가 적은 숫자여서 역가의 표준 편차가 클 수 있으나, 전반적인 중증도를 고려하였을 경우, 노인 인구에서도 면역 기능이 떨어지는 경우는 항체가 불안정할 수 있음을 시사한다고 할 수 있겠다.

ELISA 분석 시험은 혈청학적인 분석 방법으로써 엄밀한 의미에서의 개체가 공급 가능한 면역 수준을 결정짓는 것은 아니다. 혈청만으로 바이러스 배양물을 중화시키는 방법을 사용하는 바이러스 중화시험법은 혈청의 면역 수준을 알아볼 수 있는 방법이다. ELISA 분석 시험은 바이러스를 직접 대면하여 중화시킬 수 있는 항체의 능력은 확인하지 않고, 단순히 혈액을 통해 순환하고 있는 인플루엔자에 대항하는 항체 수준만을

검출하는 정도이다¹⁵⁾. 따라서 면역 능력의 변화를 정확히 평가할 수는 없다¹⁶⁾. 하지만 이제까지의 여러 연구 결과, ELISA 분석 항체가와 바이러스 중화시험 사이에는 밀접한 상관관계가 있는 것으로 증명되었으므로, 특정 일자에 혈청을 취하여 ELISA 분석 시험한 결과가 양호하다면, 바이러스 중화 항체가 역시 양호한 것으로 간주할 수 있다. 따라서 역가가 클 경우, 일반적으로 항체의 효과도 크다고 기대할 수 있다. 만성 질환을 가진 대상자 모두를 6개월간 추적하여 3개월, 6개월 후 항체역가를 조사하여 본다면, 다른 검사를 추가하지 않고도 유효 항체의 생성 정도를 추측할 수 있을 것이다. 백신접종 이후 H1N1 특이 항체는 6개월 정도에 가장 높은 농도를 유지하며, 1년 이후 줄어드는 것으로 알려져 있기 때문이다¹⁴⁾. 실제 백신의 효용을 분석하기 위해서는 적혈구 응집소에 반응하는 항체의 역가 크기가 중요한 것이 아니라, 실제 활성을 가지는 항체의 역가가 더 중요하다. 질병군에서 추적 관찰한 환자군이 유지되었을 경우, 3개월, 6개월 후 항체 역가를 조사하여 본다면, 생성된 항체들의 유효성을 질병군과 정상군으로 평가할 수 있을 것으로 예상된다. 따라서 후속 연구가 진행될 경우, 본 연구에서 항체 양성 반응자만을 추적 관찰한 것과 달리 정상군과 만성 질환을 가진 군, 연령으로 볼 때 정상군과 노인군에 대한 항체 역가의 추적 결과가 필요할 것으로 보인다.

요 약

연구배경: 2009년대 유행 인플루엔자 H1N1이 전세계적으로 확산되어, 2010년부터 그에 대해 백신접종이 실시되었지만, 최근의 국내 연구에서 대유행 인플루엔자 A(H1N1) 백신의 안정성과 면역원성에 대한 단기 추적 결과가 발표된 것 외에는, 장기간 추적하였을 때 면역력이 언제까지 지속되는지 연구된 바는 없다. 본 연구에서는 대유행 인플루엔자 A(H1N1) 바이러스백신 투여 후 성인에서 연령에 따른 대유행 인플루엔자에 특이적인 항체 역가의 변화를 추적하여 봄으로써 면역 반응의 지속 기간을 확인하고, 노인 인구에서의 효과적인 백신접종 전략을 분석하고자 하였다.

방법: 2010년 3월부터 2011년 2월까지 일개 3차 의료기관에 입원한 환자 55명을 대유행 인플루엔자 H1N1 예방 접종을 시행하고, 항체 역가를 1, 3, 6개월 추적 검사하였다. 이들을 연령과 동반질환 별로 구분하여 각 군 별로 항체역가 및 양성

반응 비율을 검사하고 분석하였다. 또한 동반질환의 개수별로 4개의 군을 나누어 항체 역가와 양성 비율이 각 군간 차이가 있는지 확인하였다.

결과: 총 55명의 환자 중 남자가 65.5%로, 여자 34.5%이었고, 평균 연령은 58.7세이었다. 한 개 이상의 동반 만성 질환을 가지는 환자는 총 90.9%이었다. 연령은 50-59세 양성 반응률이 58.3%로 가장 높았다($p=0.002$). 양성 반응률에서 남자가 좀 더 높은 양성 반응률을 나타내었고($p<0.05$), 만성 기저 질환 중 악성 종양과 만성 신부전을 가지는 대상이 다른 질환을 가지는 군과 비교해 양성 비율이 각각 52.4%, 45.5%로 높았다($p=0.045$). 백신접종 대상자 55명 중 9명이 기양성자로 제외되었고, 백신접종 1개월 후 46명 중 22명이 양성으로(47.8%), 3개월 뒤에는 17명 중 5명이 양성으로(29.4%) 검사되었고, 6개월 뒤 추적된 5명 중에는 다시 양성으로 판정받은 환자는 없었다.

결론: 접종 직후, 접종 후 1개월, 접종 후 3개월에 따라 항체 역가나 음성, 양성 결과가 달라지는 것을 보았을 때, H1N1에 대한 항체는 만성 질환자나 노인 인구에서 불안정할 수 있다. 만성 질환자(악성 종양, 신부전)에서 양성률이 다른 대상과 비교하여 더 높았던 결과를 볼 때, 만성 질환자에서 항체 생성능은 떨어지지 않는 것으로 보인다. 본 연구는 1, 3, 6개월 추적 검사시 양성반응을 보인 대상을 추적 관찰하였다. 추후 연구에서, 음성반응군에서도 추적 검사를 시행해 볼 경우, 생성된 항체들의 유효성을 질병군과 정상군으로 평가할 수 있을 것으로 예상된다.

REFERENCES

1. Rolliins D. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
2. Lim J, Eom CS, Kim KH, Kim S, Cho B. Coverage of influenza vaccination among elderly in South Korea: a population based cross sectional analysis of the season 2004-2005. J Korean Geriatr Soc 2009;13:215-21.
3. Duff P. Influenza vaccine: a safe bet for mother and baby. Obstet Gynecol 2013;121:503-4.
4. Tse LA, Griffiths SM. Guest editorial: health protection and communicable disease control in Hong Kong, China. Public Health 2012;126:999-1000.
5. O'Leary MF, Chappell JD, Stratton CW, Cronin RM, Taylor MB, Tang YW. Complex febrile seizures followed by complete recovery in an infant with high-titer 2009 pandemic influenza

- A (H1N1) virus infection. *J Clin Microbiol* 2010;48:3803-5.
6. Remarque EJ, de Jong JM, van der Klis RJ, Masurel N, Ligthart GJ. Dose-dependent antibody response to influenza H1N1 vaccine component in elderly nursing home patients. *Exp Gerontol* 1999;34:109-15.
 7. To KK, Hung IF, Li IW, Lee KL, Koo CK, Yan WW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2010;50:850-9.
 8. Lapidus N, de Lamballerie X, Salez N, Setbon M, Delabre RM, Ferrari P, et al. Factors associated with post-seasonal serological titer and risk factors for infection with the pandemic A/H1N1 virus in the French general population. *PLoS One* 2013;8:e60127.
 9. Benedict C, Brytting M, Markstrom A, Broman JE, Schioth HB. Acute sleep deprivation has no lasting effects on the human antibody titer response following a novel influenza A H1N1 virus vaccination. *BMC Immunol* 2012;13:1.
 10. Moss RB, Hsu YP, Van Eede PH, Van Leeuwen AM, Lewiston NJ, De Lange G. Altered antibody isotype in cystic fibrosis: impaired natural antibody response to polysaccharide antigens. *Pediatr Res* 1987;22:708-13.
 11. Ginsburg GS, Woods CW. The host response to infection: advancing a novel diagnostic paradigm. *Crit Care* 2012;16:168.
 12. Chu CS, Boyer JD, Jawad A, McDonald K, Rogers WT, Luning Prak ET, et al. Immunologic consequences of chemotherapy for ovarian cancer: impaired responses to the influenza vaccine. *Vaccine* 2013;31:5435-42.
 13. Miraglia JL, Abdala E, Hoff PM, Luiz AM, Oliveira DS, Saad CG, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 2009 influenza A (H1N1) inactivated monovalent non-adjuvanted vaccine in elderly and immunocompromised patients. *PLoS One* 2011;6:e27214.
 14. Yang WH, Dionne M, Kyle M, Aggarwal N, Li P, Madariaga M, et al. Long-term immunogenicity of an AS03-adjuvanted influenza A (H1N1) pdm09 vaccine in young and elderly adults: an observer-blind, randomized trial. *Vaccine* 2013;31:4389-97.
 15. Sangster MY, Baer J, Santiago FW, Fitzgerald T, Ilyushina NA, Sundararajan A, et al. B cell response and hemagglutinin stalk-reactive antibody production in different age cohorts following 2009 H1N1 influenza virus vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20:867-76.
 16. Kim W, Kim SH, Huh SY, Kong SY, Choi YJ, Cheong HJ, et al. Reduced antibody formation after influenza vaccination in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with rituximab. *Eur J Neurol* 2013;20:975-80.