creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

의학박사 학위논문

국내 의료기관의 백신 콜드체인에 관한 연구

A study on the vaccine cold chain at healthcare centers and vaccine clinics in Korea

2021년 8월

서울대학교 대학원

의학과 내과학

이 명 진

국내 의료기관의 백신 콜드체인에 관한 연구

지도교수 오 명 돈

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함
2021년 4월

서울대학교 대학원
의학과 내과학
이 명 진

이명진의 박사 학위논문을 인준함
2021년 7월

위 원 장 _____

부위원장 _____

위 원 _____

위 원 _____

위 원 _____

초 록

서론: 백신은 생물학적 제제로 적정 온도에서 보관하고 관리하는 것이 매우 중요하다. 특히 수두 백신은 열에 약한 생백신으로 백신의 역가를 적절히 유지하기 위해서는 콜드체인이 철저히 지켜지는 것이 필수적이다. 국내에서 수두 백신이 필수예방접종으로 시행된 지 10년 이상 경과하였는데, 높은 백신 접종률에도 불구하고 해마다 수두 발생은 증가하고 있다. 최근 국내 수두 백신의 효능이 외국에 비해 낮은 것으로 확인되었고, 백신의 수송이나 보관 과정의 문제로 백신 바이러스 함량이 떨어질 가능성에 대한 우려가 제기된 바 있다. 그러나 국내에서는 아직까지 백신 콜드체인에 관한 연구가 부족하다. 이에 국내 의료기관의 백신 콜드체인에 대한 실태 조사와 함께 의료기관에서 보관 중인 수두 백신의 바이러스 함량을 평가하고자 본 연구를 수행하였다.

방법: 수두 예방접종을 시행하고 있는 보건소와 민간 의료기관을 대상으로 백신 보관 냉장고에 대해 설문 조사를 시행하였다. 이후 설문 조사 결과를 토대로 보건소와 민간 의료기관을 대상으로 하여, 디지털 데이터 로거를 이용하여 백신 보관 냉장고의 온도를 2주 동안 연속으로 측정하였다. 백신 보관 냉장고의 온도 기록을 분석하여, 냉장고 온도의 적정성 여부에 따라 의료기관을 세 그룹으로 나누었다. 각 그룹별로 의료기관에서 보관 중인 수두 백신을 수거하여, 플라크 염색법을

이용하여 백신의 바이러스 함량을 측정하였다.

결과: 백신 보관 냉장고의 현황은 보건소 38곳과 민간 의료기관 2,200곳을 대상으로 조사하였다. 보건소의 백신 보관 냉장고는 의료용 냉장고가 85.2%를 차지하였고, 민간 의료기관의 백신 보관 냉장고는 가정용 냉장고가 38.1%, 상업용 냉장고가 36.0%를 차지하였다(P < 0.001). 백신 보관 냉장고의 온도 모니터링은 보건소 냉장고 39대와 민간 의료기관의 냉장고 46대를 대상으로 시행하였다. 그 결과, 2주 동안 온도가 적정 범위(2 – 8℃)로 유지되는 냉장고는 30.6% (26/85)에 불과했다. 냉장고 종류별로 비교했을 때, 의료용 냉장고가 가정용 냉장고와 상업용 냉장고에 비해 온도가 이탈되는 시간의 비율이 낮았다(P = 0.039). 가정용 냉장고는 온도가 2℃ 미만으로 저하되는 비율이 다른 종류의 냉장고에 비해 높았고(P = 0.002), 상업용 냉장고는 최고 온도가 8℃를 넘는 비율이 높았다(P = 0.004).

백신에 포함된 수두 바이러스의 함량은 보건소 13곳과 민간 의료기관 14곳의 냉장고에서 수거한 백신을 대상으로 측정하였다. 그 결과, 같은 제조사의 백신 간에도 평균 바이러스 함량이 911 – 9,734 pfu/0.5 ml로 차이를 보였다. 보건소에서 수거한 수두 백신의 함량이 민간 의료기관에서 수거한 수두 백신의 바이러스 함량보다 더 높았으나(P = 0.030), 백신 바이러스 함량과 백신 보관 냉장고의 종류나 온도와의 유의한 관계는 확인되지 않았다.

결론: 국내 의료기관에서 백신 보관 냉장고의 온도가 제대로 유지되지 않고 있음을 확인하였다. 민간 의료기관에서는 의료용 냉장고에 비해 온도 이탈이 잦은 가정용 또는 상업용 냉장고를 주로 사용하고 있어 이에 대한 개선이 필요하다. 의료기관에 보관 중인 수두 백신의 바이러스 함량이 매우 다양하였고 일부 백신은 함량이 기준치보다 저하되어 있었다. 이 연구에서는 의료기관에 도착하기 전 단계, 즉 공장 출하에서부터 도매상과 소매상을 거쳐 의료기관에 도착하기 전까지의 콜드체인은 조사하지 못하였다. 따라서, 수두 바이러스 함량의 저하가 의료기관 도착 이전의 콜드체인 문제일 가능성을 배제할 수 없다. 백신 유통의 어느 단계에서 백신의 바이러스 함량이 저하되는지에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

주요어: 수두, 백신, 예방접종, 콜드체인, 온도

학 번: 2018-36055

목 차

초록 i

목차 iv

표 목록 vi

그림 목록 viii

Ⅰ. 서론 1

1. 백신 콜드체인 1

2. 백신 콜드체인에 관한 기존 연구들 3

3. 수두 백신 6

4. 국내외 수두 발생 현황 8

5. 수두 백신의 효능 10

6. 연구의 필요성 12

7. 연구 목적 13

Ⅱ. 연구 방법 14

1. 백신 보관 냉장고에 대한 실태 조사 14

2. 백신 보관 냉장고의 온도 모니터링 15

3. 수두 백신의 바이러스 함량 실험 18

4. 국내 의료기관의 백신 보관 및 취급에 관한 기존 조사 자료 분석

.....24

5. 통계분석 방법 24

Ⅲ. 연구 결과.....25

1. 의료기관 백신 보관 냉장고 실태 조사 결과 25

2. 의료기관 백신 보관 냉장고의 온도 모니터링.....29

3. 수두 백신의 바이러스 함량 실험 44

4. 국내 의료기관의 백신 보관 및 취급에 관한 기존 조사 자료 분석

.....53

Ⅳ. 고찰 56

Ⅴ. 결론 65

참고 문헌.....66

초록 (영문).....76

감사의 글.....80

표 목록

Table 1. Dilution series of standard preparations and samples 21

Table 2. Private medical institutions included in the survey on vaccine storage refrigerators 27

Table 3. Results of survey on vaccine storage 28

Table 4. Results of temperature monitoring for vaccine storage refrigerators at the public health centers 29

Table 5. Results of temperature monitoring for vaccine storage refrigerators at private medical institutions 36

Table 6. Comparison of refrigerator type and temperature range between public health centers and private medical institutions 40

Table 7. Comparison of refrigerator performance among the types of refrigerators 42

Table 8. Medical institutions included in the varicella virus titration study 45

Table 9. Results of virus titrations of varicella vaccines collected from the public health centers 48

Table 10. Results of virus titrations of varicella vaccines collected from private medical institutions.....49

Table 11. Comparison of virus titer and refrigerator performance between public health centers and private medical institutions which used same varicella vaccine 51
Table 12. Results of virus titration study of varicella vaccines collected from a vaccine wholesaler 52
Table 13. Results of the inspection of medical institutions entrusted with national immunization program, 2015−2017.....54

그림 목록

Figure 1. Reported cases and incidence rate of varicella in the Republic of Korea 9

Figure 2. Digital data logger used for the temperature monitoring of refrigerators.....17

Figure 3. Temperature ranges per refrigerator of public health center 30

Figure 4. A typical example of temperature read-out of a refrigerator with optimal temperature(2 - 8℃) 31

Figure 5. A typical example of temperature read-out of a refrigerator with temperature above 8℃.....32

Figure 6. A typical example of temperature read-out of a refrigerator with temperature below 2℃.....33

Figure 7. A typical example of temperature read-out of a refrigerator with temperature both exceeding above 8℃ and falling below 2℃ 34

Figure 8. Temperature ranges per refrigerator of private medical institution 37

Ⅰ. 서론

1. 백신 콜드체인

백신은 외부 환경에 민감한 생물학적 제제로 제조 공정에서부터 수송 및 보관, 접종 전 단계에 이르기까지 안정성을 유지하는 것이 필수적이다. 백신 콜드체인은 백신을 최적의 온도 조건에서 유통, 보관하는 시스템을 의미한다. 이는 백신의 제조 시점에서부터 환자에게 접종될 때까지 백신의 유통 및 보관, 취급에 이르는 백신 공급의 모든 과정이 적정 온도에서 이루어지는 것을 포함한다(1, 2).

백신은 종류에 따라 빛에 대한 노출 가능 여부나 적정 온도 등 보관 조건이 각각 다르지만, 냉장용 백신은 대부분 2 – 8℃의 온도 범위 내에서 보관되어야 한다. 수두 백신, 홍역-볼거리-풍진 백신, 황열 백신 등과 같은 약독화 생백신은 사백신에 비해 열에 대한 노출에 민감하여 적정 온도를 벗어난 고온에 노출될 경우 백신 역가가 감소할 수 있다(3). 특히 수두 백신은 경구 폴리오 바이러스 백신과 함께 열에 가장 민감한 백신에 속한다(3). 반면 디프테리아-파상풍-백일해 백신이나 B형 간염 백신의 경우 영하의 온도에 노출될 경우 백신의 효능이 저하될 수 있어 동결에 민감한 백신에 속한다(3). 대개 보조제를 포함한 액체 형태의 백신은 영하의 온도에 노출될 경우 백신의 효능이 저하되며, 한번 저하된 효능은 다시 회복될 수 없다(3, 4).

백신이 적정 온도를 벗어난 환경에 노출되면 백신의 면역원성이 감소하여 효능 및 예방효과가 저하되며, 더 나아가 재접종이 필요하게 되며 백신 폐기에 따른 경제적 손실까지 이어지므로, 콜드체인의 철저한 유지 및 관리는 성공적인 예방접종사업을 위한 근간이라 할 수 있다(1-5).

2. 백신 콜드체인에 관한 기존 연구들

백신의 보급 단계는 일반적으로 제조 이후 4 – 5단계 이상의 유통 과정을 거치게 되는데, 각각의 과정 전반에 걸쳐 콜드체인이 철저히 유지되어야 백신의 안정성을 보장할 수 있다. 그러나 각 단계마다 콜드체인에서 이탈할 가능성이 존재하는데, 이와 관련한 국외의 다양한 연구 결과들이 이미 보고된 바 있다(6–10).

Yao등이 2016년에 백신 바이알 모니터(vaccine vial monitor)를 이용하여 중국 절강성 지역의 백신 콜드체인에 대해 조사한 연구 결과에서 54,958개의 온도 기록 가운데 275개의 기록이 적정 온도 범위를 벗어난 것으로 확인되었다(7). 이와 같은 온도 이탈은 백신의 운송 과정(38.2%)에서 가장 많이 발생하였고, 지역 공공기관에서의 보관 과정(26.2%), 재고 입출하 과정(20.7%), 개별 의료기관의 냉장고에서 보관하는 과정(14.9%)에서 다양하게 발생하여 백신 보급 과정의 여러 단계에서 콜드체인에서의 이탈이 있었음을 확인하였다(7).

Kitamura등이 라오스에서 디지털 데이터 로거를 이용하여 백신 공급 과정 중 콜드체인 유지에 관하여 조사한 연구 결과에 따르면, 중앙 정부와 주 정부 단계의 보관 과정에서는 적정 온도(2 – 8℃)로 잘 유지되었으나, 군 단위의 보건소 내 보관 및 이동 과정 중에서는 온도 이탈이 빈번하게 확인되어 백신 보급의 전 단계에 걸쳐 콜드체인이 잘 유지되도록 개선이 필요함을 주장하였다(10).

백신 공급의 최종 단계인 보건소 또는 일차 의료기관의 콜드체인에 관한 국외 연구들도 있었다(6, 8, 9). Wawryk등이 호주 대도시 지역의

일차 의료기관을 대상으로 백신 보관 냉장고 온도를 조사한 연구에 의하면, 조사 대상 냉장고 40대 가운데 21대에서 −1℃ 이하의 저온을 기록하였고 냉장고 4대는 8℃를 넘는 온도를 기록하여, 절반 이상의 백신 보관 냉장고가 적정 온도에서 벗어난 것으로 확인되었다(9).

McColloster등은 2001년 이후 백일해 발생이 급격히 증가한 미국 특정 지역의 보건소들을 대상으로 백신 보관 냉장고 54대의 온도를 측정하였는데, 전체 냉장고 가운데 48%만 온도가 적정 범위 내로 유지되었고, 24%는 영하의 온도를 기록하였으며 9%는 온도가 8℃를 넘은 적이 있는 것으로 확인되었다(8). 또한 백신 보관 냉장고의 온도가 영하를 기록한 비율과 해당 보건소가 담당하는 지역의 백일해 발생 건수 사이의 유의한 상관관계가 확인되어, 백신의 부적절한 보관이 지역 내 백일해 발생의 증가에 기여했을 가능성을 시사하였다(8).

Thielmann등이 디지털 데이터 로거를 이용하여 독일 일차 의료기관의 백신 보관 냉장고의 온도를 모니터링한 연구에서는, 냉장고의 온도가 적정 범위로 잘 유지된 경우는 32%에 불과한 것으로 나타났다(6). 전체 조사 대상 냉장고의 2/3에서 온도 이탈이 있었고 이 가운데 44%는 8℃를 넘었던 경우였고, 15%는 백신 효능에 심각한 영향을 미칠 정도의 저온에 노출된 경우였다(6).

이와 같이 국외에서는 백신 콜드체인과 관련한 다양한 연구들이 시행되었으나, 국내에서는 2012년에 이 등이 민간 의료기관을 대상으로 백신의 보관 및 취급에 관해 조사한 연구가 유일하였다(11). 이 등이 경북에 위치한 39곳의 민간 의료기관을 방문하여 백신 보관 현황에

대해 점검한 결과, 백신 보관 냉장고와 관련한 문제만이 아니라 백신의 부적절한 보관 및 관리 사례들도 다수 확인되었다(11). 백신 보관 냉장고의 온도 기록이 미비한 경우(30.8%)나 음식물과 의약품을 같은 냉장고에 보관하는 경우(35.9%)도 확인되었다(11). 백신을 냉장고 중앙에 보관하는 비율이 낮았으며(43.6%), 냉장고를 백신 보관 전용으로 사용하는 경우가 드물었다(7.7%)(11). 이 등은 의료진들을 대상으로 한 교육을 통해 백신 보관과 관련하여 잘못된 지식과 행태를 일부 개선시킬 수 있음을 확인하였고, 백신의 보관과 취급에 대한 교육과 제도의 개선이 필요함을 주장하였다(11).

2017년 국회 보도자료에 따르면, 2013년부터 2017년 8월까지 보건소에서 폐기된 백신은 81,076건으로, 이는 8억 3천 만원에 해당하는 분량이었다(12). 백신 폐기 사유별로는 개봉 전후 오염에 의한 경우가 98건, 냉장고 고장에 의한 경우가 16,476건, 유효기간 경과로 인한 경우가 29,715건, 정전에 의한 경우가 8,855건이었다(12). 이는 국내 의료기관에서 백신의 보관 및 관리가 제대로 이루어지지 않고 있음을 의미한다. 그 중에서도 특히 냉장고 고장 및 정전이 백신 폐기 사유의 상당한 부분을 차지하고 있어, 실제 국내 의료기관의 백신 콜드체인 유지 및 관리에 문제가 있음을 시사한다. 그러나 현재까지 국내 의료기관의 백신 콜드체인의 현황에 관한 연구는 부족한 상황으로, 이에 대한 연구가 필요하다.

3. 수두 백신

1974년 일본에서 Oka주를 약독화한 수두 백신이 개발된 이후(13), 현재까지 Oka주가 전 세계적으로 수두 백신에 가장 널리 사용되고 있다(14-16). 전 세계 30개 이상의 국가에서 수두 백신을 기본예방접종으로 도입하였고 국가별 백신 접종 권장 횟수는 1 - 2회로 차이가 있다(17). 수두 백신의 도입은 전 세계적으로 수두대상포진 바이러스 감염에 따른 질병부담 및 사망률 저하에 기여하였다(17).

미국은 1996년에 세계에서 가장 먼저 수두 백신을 기본예방접종에 포함시켜 12 - 18개월 소아를 대상으로 접종을 시작하였다(18). 백신 접종률이 증가함에 따라 미국 내 수두에 의한 질병부담은 현저히 감소하였다(19). 그러나 수두 백신의 기본접종에도 불구하고 돌파 감염 및 집단 감염이 지속적으로 발생함에 따라 미국 예방접종자문위원회는 2006년부터 수두 백신의 2회 접종을 권장하였다(19-21). 그 결과 2013 - 2014년 미국 내 수두 발생률은 1993 - 1995년에 비하여 97% 감소하였다(22).

우리나라에서는 1988년에 Oka주 백신이 수입되면서 선별적 수두 예방접종이 시작되었고(23), 2005년 5월에 수두 백신을 국가필수예방 접종 대상으로 선정한 이후 현재까지 생후 12 - 15개월의 소아를 대상으로 1회의 필수예방접종을 시행하고 있다(24). 2015년 이후 전국 예방접종률 현황 조사 결과에 의하면, 생후 36개월 소아를 기준으로 한 전체 권장 백신의 접종률은 90% 이상이고, 그 중 수두 백신의 접종률은 매년 97%를 넘는 것으로 나타났다(25).

국내에서 그동안 사용되어 온 수두 백신에는 1990년대 초반 국내에서 개발되어 가장 오랫동안 사용되어 온 MAV/06주를 이용한 백신 한 종류를 포함하여, Oka주를 이용한 여러 제조사의 수두 백신 제품들이 있었다. 2019년 기준으로 MAV/06주 수두 백신 한 종류와 Oka주 수두 백신 두 종류가 사용되고 있으며, MAV/06주 백신이 가장 많이 사용되었다(26, 27). 현재 국내에서 유통되고 있는 세 가지 종류의 수두 백신은 모두 동결건조 상태의 1가 수두 백신으로 2 – 8℃의 냉장 상태에서 유통 및 보관되어야 한다(27).

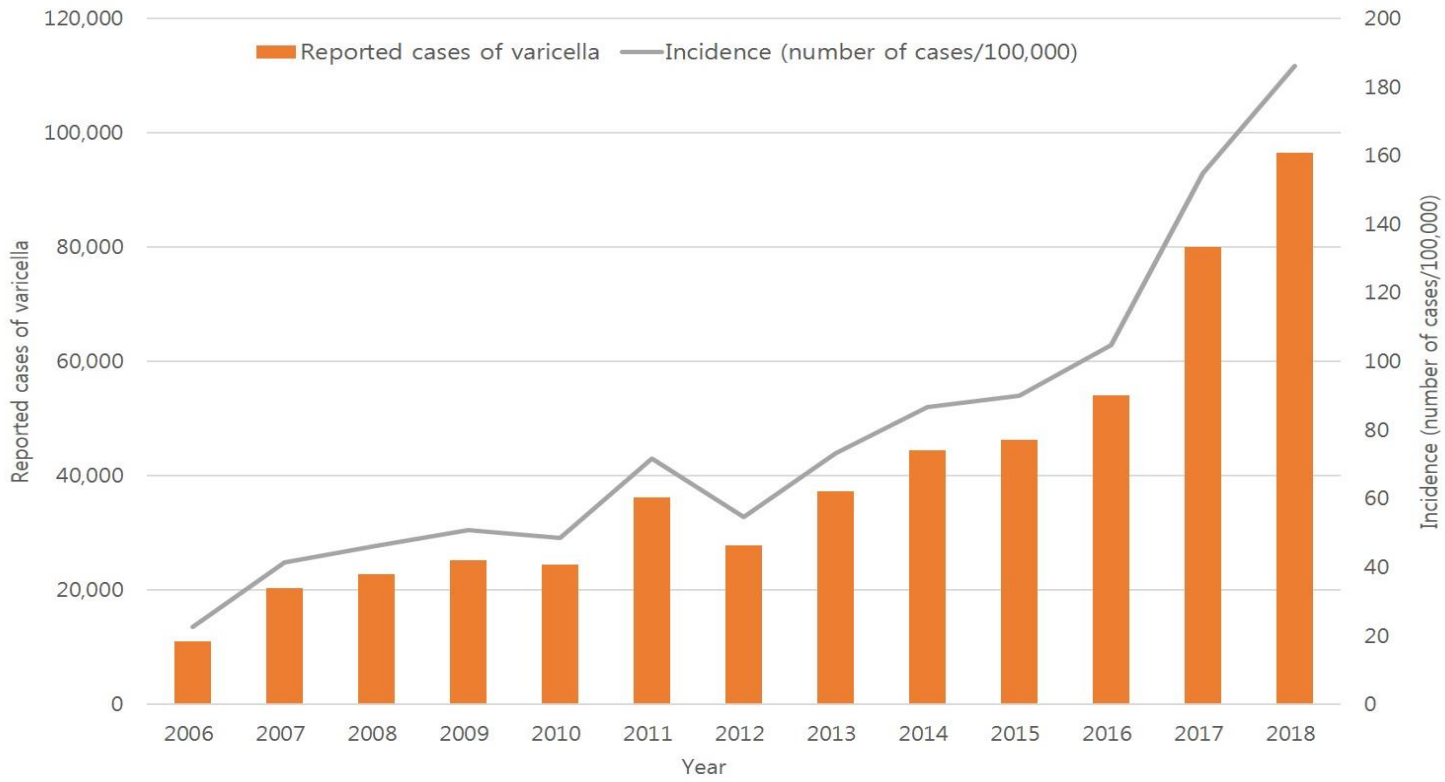
4. 국내외 수두 발생 현황

미국은 1996년에 수두 백신을 국가필수예방접종에 포함하였고, 2006년에 수두 백신 접종 횟수를 2회로 늘리면서 소아의 수두 발생률이 1995년 924 – 1,530/10만 명으로부터 2001년 231 – 403/10만 명, 2016년 49 – 108/10만 명으로 꾸준히 감소하였다(28).

호주도 2005년 11월부터 수두 백신을 국가필수예방접종에 포함하여 18개월 이상의 소아에게 접종을 시작하였고, 2014년 기준으로 91.5%의 높은 접종률을 기록하였다(29, 30). 호주에서는 수두 백신을 필수예방접종으로 도입한 이후 1 – 4세 소아의 수두로 입한 입원률이 감소하는 추세를 보였다(30, 31).

우리나라는 2005년부터 수두 백신을 국가필수예방접종에 포함하였고 같은 해에 수두를 제2군 법정감염병(2020년 이후 제2급 감염병으로 분류)으로 지정하여 매년 그 발생 현황을 감시하고 있다. 하지만 수두 백신을 국가필수예방접종으로 도입한 여러 국가에서 수두 발생률이 감소하고 있는 상황과는 달리, 우리나라에서는 97% 이상의 높은 수두 백신 접종률에도 불구하고 수두 발생률이 2006년 23/10만 명에서 2018년 186/10만 명으로 해마다 꾸준히 증가하고 있다(Figure 1)(17, 19, 31–34).

Figure 1. Reported cases and incidence rate of varicella in the Republic of Korea



5. 수두 백신의 효능

Oka주를 이용한 수두 백신 1회 접종의 예방 효능은 79 – 88%이며, 중증 질환에 대한 예방 효과는 95 – 100%로 알려져 있다(16, 35, 36). 수두 백신을 2회 접종한 경우의 예방 효능은 98.3%였고, 중증 질환에 대한 방어 효능은 100%에 이르는 것으로 확인되었다(37).

국내에서 개발되어 주로 사용되어 왔던 MAV/06주를 이용한 수두 백신의 경우, 1990년대에 시행한 세포막항원에 대한 형광항체 검사를 이용하여 항체 양전율이 100%임을 보고한 연구 이외에 백신의 예방 효과에 대한 연구 결과가 거의 없었다(23). 높은 백신 접종률에도 불구하고 지속적으로 증가하는 국내 수두 발생과 관련하여 최근 국내 수두 백신의 효능에 관한 몇몇 연구 결과들이 발표되었다(26, 38).

2013년에 오 등이 발표한 환자-대조군 연구 결과에 따르면, 국내 수두 백신의 전반적인 효능은 54%로 국외 연구 결과에 비해서 백신의 효능이 매우 낮았다(26). 이후에 이 등이 시행한 환자-대조군 연구에서도 국내 수두 백신의 평균 효능이 13%로 매우 낮은 것으로 보고되었다(38). 당시 사용된 네 종류의 수두 백신 1회 접종의 효능을 백신 종류별로 비교한 결과, 한 종류의 백신은 89%의 높은 효능을 나타냈지만 백신을 접종한지 4 – 6년이 지난 후에는 이러한 효능이 거의 없는 것으로 확인되었다(38). 국외에서 사용된 백신은 Oka주 백신이나, 국내에서는 MAV/06주와 Oka주 백신을 포함한 여러 제조사의 백신 제품이 사용되었고 그중에서도 MAV/06주 백신이 주로 사용되어 국내 연구 결과를 국외 연구 결과와 직접 비교하기는 어렵다.

백신 효능의 차이가 백신 종류의 차이에 의할 가능성도 있다. 그러나 이 등의 연구 결과에서는 Oka주 백신의 경우에도 제조사에 따라 효능이 −100%에서 89%에 이르기까지 다양하였고, 국외 연구에서 보고된 수두 백신의 효능(79 – 88%)에 비해서 전반적으로 낮았다(38). 이러한 점으로 미루어 볼 때 국내 수두 백신의 효능 저하는 단지 백신 종류에 따른 차이일 가능성 이외에도, 수두 백신의 취약한 안정성을 고려할 때 수두 백신의 유통 및 보관 과정 중 콜드체인 문제로 인해 역가가 저하되었을 가능성과 관련이 있을 것으로 추정된다.

6. 연구의 필요성

앞서 살펴본 바와 같이 높은 백신 접종률에도 불구하고 국내에서 수두 발생이 지속적으로 증가하고 있고 최근 연구들을 통해 국내 수두 백신의 효능 저하가 확인된 가운데, 의료기관의 백신 보관 및 관리에 문제가 있음이 대두된 바 있다. 그러나 아직까지 국내에서는 백신 콜드체인에 관한 연구나 국내 수두 백신의 효능 저하의 원인에 대한 연구 결과가 부족하다. 이에 국내 의료기관의 콜드체인 실태에 대한 파악이 시급하며 의료기관 단계에 유통된 수두 백신의 바이러스 함량을 확인해 볼 필요가 있다고 생각하여 본 연구를 계획하였다.

7. 연구 목적

국내 의료기관의 콜드체인이 제대로 유지되고 있지 않을 가능성이 있고, 의료기관에서 보관 중인 수두 생백신의 바이러스 함량이 저하되어 있을 것으로 예상하였다.

이에 본 연구에서는 국내 의료기관의 콜드체인이 적절히 유지되고 있는지에 대해 냉장고 온도 모니터링을 통한 평가와 함께 의료기관에서 보관 중인 수두 백신의 바이러스 함량을 실험을 통해 확인하고자 하였다.

백신의 생산에서부터 유통 과정, 접종 이전까지 여러 단계를 거치는 동안 각 단계별로 콜드체인에서 벗어날 가능성을 배제할 수 없지만, 생산에서부터 유통 과정의 단계는 국가 차원의 관리가 필요한 부분이며 연구진이 평가하기에는 현실적인 어려움이 있어 본 연구에서는 1)의료기관에서 사용하는 백신 보관 냉장고에 대한 실태 조사, 2)의료기관 백신 보관 냉장고의 온도 모니터링, 3)접종 전 단계의 수두 백신의 바이러스 함량에 대한 실험, 4)기존에 수행된 필수예방접종 위탁 의료기관들의 방문 점검 결과를 분석하고자 하였다.

Ⅱ. 연구 방법

1. 백신 보관 냉장고에 대한 실태 조사

수두 백신 접종을 시행하고 있는 보건소 및 민간 의료기관을 대상으로 백신 보관 냉장고에 대한 설문 조사를 시행하였다.

보건소는 광역시 규모 이상의 두 지역(A시, B시)에 속한 보건소 39곳을 선정하였고, 민간 의료기관은 국가예방접종사업에 참여하여 2018년 7월 기준으로 수두 백신 접종을 시행하고 있는 전국의 민간 의료기관 중에서, 2016년 – 2018년 연도별 수두 백신 접종 건수가 10건 이하인 곳을 제외한 2,928곳을 선정하였다.

백신 보관 냉장고의 종류, 용량, 제조 연도, 백신 보관 전용으로 냉장고를 사용하는지 여부와 백신 보관 냉장고 온도 모니터링 기계의 종류에 대해 설문 조사를 시행하였다. 의료기관의 콜드체인에 문제가 있을 경우 의료기관의 냉장고에서 수두 백신이 보관되는 기간이 백신의 바이러스 함량에 영향을 미칠 수 있을 것으로 예상하여, 수두 백신이 의료기관에 입고된 이후 환자에게 접종되기 전까지 걸리는 평균 소요 시간에 대해서도 조사하였다.

2. 백신 보관 냉장고의 온도 모니터링

2018년 7월 기준으로 전국의 수두 예방접종 위탁의료기관은 6,155곳으로, 이 가운데 1 – 2%에 해당하는 수의 의료기관을 선정하여 백신 보관 냉장고의 온도를 측정하기로 계획하였다.

냉장고 온도 모니터링을 시행할 대상 의료기관에는 백신 보관 냉장고 조사를 시행했던 보건소 39곳을 포함하였고, 민간 의료기관은 해당 보건소와 같은 지역(A시, B시)에 위치한 의료기관들 가운데 선정하였다.

백신 보관 냉장고 실태 조사 결과를 토대로, 보유 냉장고의 종류와 제조 연도(5년 경과 대 5년 미만)를 고려하여 A지역에서 130곳, B지역에서 70곳의 민간 의료기관을 냉장고 온도 모니터링 대상 후보 의료기관으로 선정하였다. 200곳의 후보 의료기관 가운데 96곳의 민간 의료기관을 대상으로 관할 보건소를 통해 연구 참여 의사 여부를 확인한 이후, 최종적으로 47곳의 민간 의료기관을 선정하여 각 기관별로 1대씩의 백신 보관 냉장고의 온도를 측정하였다.

온도 측정 기기는 세계보건기구에서 인증한 디지털 데이터 로거 가운데 하나인 Logtag TRIX-8 (LogTag Recorders Ltd, Auckland, New Zealand)제품을 이용하였고, 이를 각 의료기관의 백신 보관 냉장고에 넣고 2주 동안 10분 간격으로 온도를 기록하였다. Logtag TRIX-8 제품은 기기 내부에 온도가 기록이 되지만, 기기 외부에서는 실시간 온도가 표시되지 않아 의료기관 담당자의 개입을 최소화하는데 적합하다고 판단하였다. 각 의료기관의 백신 보관 냉장고 내에서 수두 백신을 보관하는 위치에 Logtag TRIX-8 기기를 함께 보관하여 온도를

측정하였다(Figure 2). 모니터링 기록이 완료된 기기는 회수하여 전용 소프트웨어인 Logtag Analyzer for Window Ver. 3.1 (LogTag Recorders Ltd, Auckland, New Zealand)를 통해 측정된 온도의 그래프 및 기록 데이터를 확인하고 그 결과를 분석하였다.

Figure 2. Digital data logger used for the temperature monitoring of refrigerators

1) Log Tag TRIX-8 (LogTag Recorders Ltd, Auckland, New Zealand)

2) Set up of digital data logger in the plastic bin containing the varicella vaccine in refrigerator

3. 수두 백신의 바이러스 함량 실험

가. 바이러스 함량 실험 대상 백신 수거

백신 보관 냉장고 온도 모니터링을 시행한 의료기관을 1)백신 보관 냉장고의 온도가 적정 범위(2 – 8℃)내로 지속적으로 유지된 곳, 2)냉장고의 온도가 적정 범위를 수 십 회 미만으로 벗어난 곳, 3)냉장고 온도가 적정 범위를 큰 폭으로 수 십 – 수 백 회에 걸쳐 벗어난 곳으로 구분하였다. 각 그룹별로 3 – 5곳의 의료기관을 선정하여, 해당 의료기관의 냉장고에서 한 달 이상 보관했던 수두 백신을 수거하였다. 각 의료기관별로 제조번호가 동일한 백신 6바이알과 희석액 6개를 함께 수거하였다. 백신을 수거하는 과정 중 차광 상태를 유지하였으며, 콜드체인을 철저하게 유지하기 위해 냉장전문 운송업체를 통해 운송냉장 수송용기(va-Q-proof, va-q-tec, Würzburg, Germany)를 이용하여 운송하였다. 운송 중에도 디지털 데이터 로거를 이용하여 백신 보관 온도를 지속적으로 모니터링하여 적정 온도가 유지됨을 확인하였다.

나. 수두 백신 바이러스 함량 실험 방법

수두 백신에 포함된 바이러스 역가를 측정하기 위해서 세포주를 이용한 바이러스 함량시험을 시행하였다. 바이러스에 감수성이 있는 세포를 이용하여 희석한 바이러스를 접종하고 일정 기간 배양한 이후에 세포변성으로 인한 플라크가 형성되는 것을 확인하는 플라크염색법을 이용하였다. 생물학적제제 품질관리시험 매뉴얼: 수두생바이러스백신 바이러스함량시험법을 바탕으로 일부 변경하여 진행하였으며(39),

구체적인 실험 과정은 다음과 같았다(40).

1) 숙주 세포 준비

질소 탱크에 보관해 둔 MRC-5 (human diploid lung fibroblast cell, American Type Culture Collection [ATCC], Manassas, VA, USA) 세포 바이알 1개를 꺼내 37℃ 수조에서 녹였다. Minimum Essential Media Eagle (MEM, ATCC)에 10% fetal bovine serum (FBS), 25 mM HEPES, 0.13% $NaHCO_3$가 포함된 배지를 세포배양에 사용하였다. 미리 데운 배양 배지를 175 cm^2 크기의 세포배양용 플라스크에 넣고, 녹인 MRC-5 세포를 배지에 넣어 혼합한 후 37℃, 5% 농도의 이산화탄소가 유지되는 배양기에서 배양시켰다.

MRC-5 세포가 단층을 형성하면 배지를 제거하고 pH 7.4인 Phosphate-buffered saline (PBS)를 넣어 가볍게 2회 헹군 이후, 트립신 용액을 첨가하여 세포를 떨어뜨리고 배양 배지를 더하여 트립신을 불활성화시켰다. 세포계수기를 이용하여 세포수가 0.8 × 10^5 cells/mL이 되도록 세포 배지로 희석한 후, 6-well plate에 세포 부유액을 3 mL씩 나누어 담았다. 플레이트 개수는 표준품과 검체 각 희석 배수 당 1개씩 준비했다. 한 플레이트 내에서 5개 well에는 희석된 표준품 또는 검체를 접종했고, 1개 well에는 희석액만 접종하여 음성 대조로 설정했다. 세포 부유액이 담긴 플레이트를 37℃, 5% 농도의 이산화탄소가 유지되는 배양기에서 이틀 동안 배양시켰다.

2) 표준품 및 검체 준비

식품의약품안전처에서 수두생바이러스백신 3차 표준품(코드 MFDS-B-17-001, 4.67 log pfu/0.5 mL)을 구입하였다. 표준품 바이알 1개 및 검체 바이알 3개에 각각 주사용수를 0.7 mL씩 첨가하여 용해했고, 용해된 검체 바이알 3개를 1개로 합친 후 표준품과 함께 얼음 위에 두었다.

검체를 희석액(4% D-sorbitol, 10% FBS, 0.1% L-glutamic acid monosodium salt, 3.8 mM KH_2PO_4, 7.2 mM Na_2HPO_4)을 이용하여 단계적으로 희석했다. 표준품은 ×400, ×800으로 희석하여 시험에 사용했고, 검체는 ×40, ×50 또는 ×160으로 희석하여 사용했다 (Table 1).

Table 1. Dilution series of standard preparations and samples

No. of standard preparations	Dilution factor	Volume of standard preparations	Volume of diluent
1	×10	200 μL of undiluted preparation	1,800 μL
2	×200	200 μL of #1	3,800 μL
3	×400	2,000 μL of #2	2,000 μL
4	×800	1,000 μL of #3	1,000 μL
No. of samples	Dilution factor	Volume of samples (vaccines)	Volume of diluent
A	×10	200 μL of undiluted sample	1,800 μL
B	×40	500 μL of #A	1,500 μL
C	×160	500 μL of #B	1,500 μL
D	×50	400 μL of #A	1,600 μL

3) 바이러스 접종 및 배양

이틀 간의 배양을 통해 세포 단층이 형성된 플레이트에서 배양액을 조심스럽게 제거한 이후, 미리 데워둔 PBS without Ca/Mg (pH 7.4)을 각 well에 분주하고 세포 표면을 가볍게 헹구고 제거하였다. 희석된 표준품과 검체를 각 희석 배수의 지정된 플레이트에 well 당 0.2 mL씩 5개 well에 접종하고, 음성 대조에는 같은 양의 바이러스 희석액을 분주하였다. 접종이 끝난 이후에는 세포가 마르는 것을 방지하기 위해, 30분 간격으로 플레이트를 조심스럽게 기울이면서 접종액이 고르게 퍼지도록 했고 수평을 유지하여 37℃, 3% 농도의 이산화탄소가 유지되는 배양기에 넣고 90분 동안 감염시켰다.

90분이 경과한 후, 유지 배지(MEM with 2% heat-inactivated FBS, 0.5% neomycin, 25 mM HEPES, 0.13% $NaHCO_3$)를 3 mL씩 분주하고 37℃, 3% 농도의 이산화탄소가 유지되는 배양기에 넣고 7일 동안 추가로 배양하였다.

4) 플라크 염색

7일 동안의 추가 배양이 끝난 후 플레이트의 배지를 완전히 제거하고 나서, 세포 표면을 충분히 덮을 만한 양의 염색액(Coomassie Brilliant blue R-250 with methanol, acetic acid)를 넣고 상온에서 약 30분 간 두었다. 이후 염색액을 vacuum suction으로 완전히 제거하고, 남은 염색액을 수돗물을 이용하여 씻어낸 후 실온에서 건조시켰다. 건조된 플레이트를 light box위에 놓고 형성된 플라크의 수를 셌다.

5) 바이러스 함량 결정

각 희석 배수별로 5개 well에서 측정한 플라크 수 중에서 가장 많은 것과 가장 적은 것을 각각 1개씩 계산에서 제외하고, 나머지 3개 well에 형성된 플라크 수의 산술 평균을 구했다. 각 희석 배수별로 평균 플라크 수에 희석 배수의 역수를 곱한 다음 5를 곱하고(well당 접종량이 0.2 ml이었음), 다시 0.5를 곱하여 각 희석 배수별로 0.5 mL당 pfu (pfu/0.5 mL)를 구했다.

함량 = M × 희석 배수/0.2 × 0.5 (인체 투여량 0.5 mL = 함량의 단위 부피)

6) 정도 관리

음성 대조 well에는 플라크가 관찰되지 않는 것을 확인하였다. 3차 국가표준품(코드 MFDS-B-17-001, 4.67 log pfu/0.5 mL)의 측정값이 제품 설명서에서 제시한 적정 범위 안에 속함을 확인하였다.

4. 국내 의료기관의 백신 보관 및 취급에 관한 기존 조사 자료 분석

2015년부터 2017년까지 매년 보건소가 국가예방접종 위탁의료기관을 대상으로 시행한 방문 점검 결과를 분석하였다. 국가예방접종 위탁의료기관 방문 점검 자료는 질병관리본부 예방접종관리과로부터 제공받았다(40).

5. 통계분석 방법

통계분석에는 IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였다. 연속형 변수에 대해서는 자료의 특성에 따라 평균과 표준편차 또는 중앙값과 사분위수 범위를 제시하였고, 범주형 변수에 대해서는 비율을 제시하였다. 연속형 변수의 평균 비교는 t-test를 이용하였고, 비모수 검정에는 Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U test를 이용하였다. 범주형 변수의 비교에는 chi-square test를 이용하고, 비모수 검정에는 Fisher's exact test를 이용하였다. P value < 0.05 (two-tailed) 인 경우, 유의한 차이가 있다고 판단하였다.

Ⅲ. 연구 결과

1. 의료기관 백신 보관 냉장고 실태 조사 결과

보건소 39곳과 민간 의료기관 2,928곳을 대상으로 백신 보관 냉장고에 대한 설문 조사를 시행하였다. 백신 보관 냉장고의 종류와 제조 연도, 냉장고의 용량, 백신 전용으로 냉장고를 사용하는지 여부와 온도 모니터링 기계의 종류, 수두 백신이 입고된 후 접종되기 전까지 소요되는 시간에 대해 설문 조사하였다.

보건소 38곳(97.4%)과 민간 의료기관 2,200곳(75.1%)에서 설문에 응답하였다. 민간 의료기관 가운데 620곳(21.2%)은 조사를 거부하였고, 108곳(3.7%)은 조사 기간 중 폐업이나 휴업을 했거나, 휴가 중 담당자 부재 등의 이유로 설문 조사에 참여하지 못했다. 설문에 응답한 민간 의료기관의 지역별, 종류별, 전문과목별 분포는 Table 2와 같았다. 참여 의료기관의 분포는 지역별로는 경기도(28.2%)와 서울(14.9%)이 가장 많았고, 병원 종류별로는 1차 의료기관(81.8%)이, 전문과목별로는 소아청소년과(53.3%)가 가장 많았다.

보건소 38곳의 백신 보관 냉장고 보유수는 전체 54대(평균 1.4대)였고, 민간 의료기관 2,200곳의 백신 보관 냉장고 보유수는 2,416대(평균 1.1대)였다. 보건소에서는 의료용 냉장고(85.2%)를 가장 많이 사용하는 반면, 민간 의료기관에서는 가정용 냉장고(38.1%)와 상업용 냉장고(36.0%)를 주로 사용하고 있어, 보건소와 민간

의료기관의 백신 보관 냉장고 종류에 차이가 있음을 확인하였다(P < 0.001). 보건소 1곳(1.9%)과 민간 의료기관 56곳(2.3%)에서는 백신 보관에 부적합한 기숙사용 냉장고를 사용하고 있었다. 보건소에서 사용하는 냉장고의 용량이 민간 의료기관의 냉장고 용량에 비해 더 컸다(P < 0.001)(Table 3). 냉장고를 백신 보관 전용으로 사용한다고 응답한 경우는 보건소는 38곳(100.0%)이었고, 민간 의료기관은 2,119곳(96.3%)이었다.

보건소(84.4%)와 민간 의료기관(80.6%) 모두 냉장고 온도 모니터링에 전자식 온도계를 주로 사용하는 것으로 확인되었다.

의료기관에 수두 백신이 입고된 이후 접종되기 전까지 소요되는 기간은 보건소 입고 백신의 경우 중앙값이 6주(사분위수 범위 4 – 10주)였고, 민간 의료기관 입고 백신의 경우 중앙값이 12주(사분위수 범위 6 – 24주)로, 보건소에 비해 민간 의료기관에서 수두 백신의 보관 기간이 더 긴 것으로 나타났다 (P < 0.001).

Table 2. Private medical institutions included in the survey on vaccine storage refrigerators (n=2,200)

Characteristics	Number	%
Location		
Seoul	328	14.9
Busan	164	7.5
Daejeon	75	3.4
Daegu	118	5.4
Gwangju	65	3.0
Incheon	135	6.1
Ulsan	35	1.6
Sejong	15	0.7
Gyeonggi-do	621	28.2
Gyeongsangbuk-do	110	5.0
Gyeongsangnam-do	155	7.0
Jeollabuk-do	75	3.4
Jeollanam-do	50	2.3
Chungcheongbuk-do	69	3.1
Chungcheongnam-do	77	3.5
Gangwon-do	71	3.2
Jeju-do	37	1.7
Hospital type		
General hospital	153	7.0
Hospital	219	10.0
Specialized hospital	27	1.2
Primary clinic	1,800	81.8
Long term care facility	1	0.0
Specialty		
Pediatrics	1,173	53.3
Internal medicine	38	1.7
Obstetrics and gynecology	51	2.3
Otorhinolaryngology	56	2.5
Family medicine	54	2.5
Others	828	37.6
Total	2,200	100

Table 3. Results of survey on vaccine storage

Characteristics	Public health centers	Private medical institutions	*P* value
Types of refrigerators	n=54	n=2,416	
Purpose-built (pharmaceutical)	46 (85.2)	570 (23.6)	< 0.001
Household	6 (11.1)	921(38.1)	< 0.001
Commercial	1 (1.9)	869(36.0)	< 0.001[a]
Dormitory-style (bar-style)	1 (1.9)	56(2.3)	1.0[a]
Year of manufacture (median, IQR)	2014 (2010-2016)	2013 (2010-2016)	0.538
Capacity of refrigerator (L) (median, IQR)	1,245 (605-1,350)	380 (254-460)	< 0.001
Temperature monitoring device type	n=45	n=2,462	0.520
Electronic	38 (84.4)	1,985 (80.6)	
Non-electronic	7 (15.6)	477 (19.4)	
Duration of varicella vaccine storage, weeks (median, IQR)	6 (4-10)	12 (6-24)	< 0.001

Data are presented as n (%) unless specified otherwise

IQR, Interquartile range

[a] Statistical analysis was performed with Fisher's exact test

2. 의료기관 백신 보관 냉장고의 온도 모니터링

1) 보건소 냉장고의 온도 모니터링

냉장고 실태 조사에 참여했던 보건소 39곳을 대상으로 각 보건소 당 1대의 백신 보관 냉장고를 선정하여, 2018년 7월 말부터 2주 동안 온도를 모니터링하였다.

39대의 냉장고 가운데 온도가 항상 적정 범위(2 – 8℃)내로 유지된 것은 15대(38.5%)에 불과하였다(Table 4). 보건소 백신 냉장고 39대의 온도 분포는 그림(Figure 3)과 같았다. 대부분의 냉장고는 온도의 중앙값이 적정 범위 내에 속하였으나, 측정된 온도의 중앙값이 2℃ 미만이거나 8℃를 초과한 경우가 각각 1대씩 확인되었다. 냉장고 온도가 적정 범위 내로 유지된 것과, 적정 범위를 벗어난 냉장고의 실제 온도 모니터링 결과 그래프 가운데 일부를 첨부하였다(Figure 4 – 7).

Table 4. Results of temperature monitoring for vaccine storage refrigerators at the public health centers (n = 39)

Temperature range	n (%)
Always within optimal range (2 – 8℃)	15 (38.4)
At least once >8℃	9 (23.1)
At least once <2℃	9 (23.1)
At least once <2℃ and >8℃	6 (15.4)

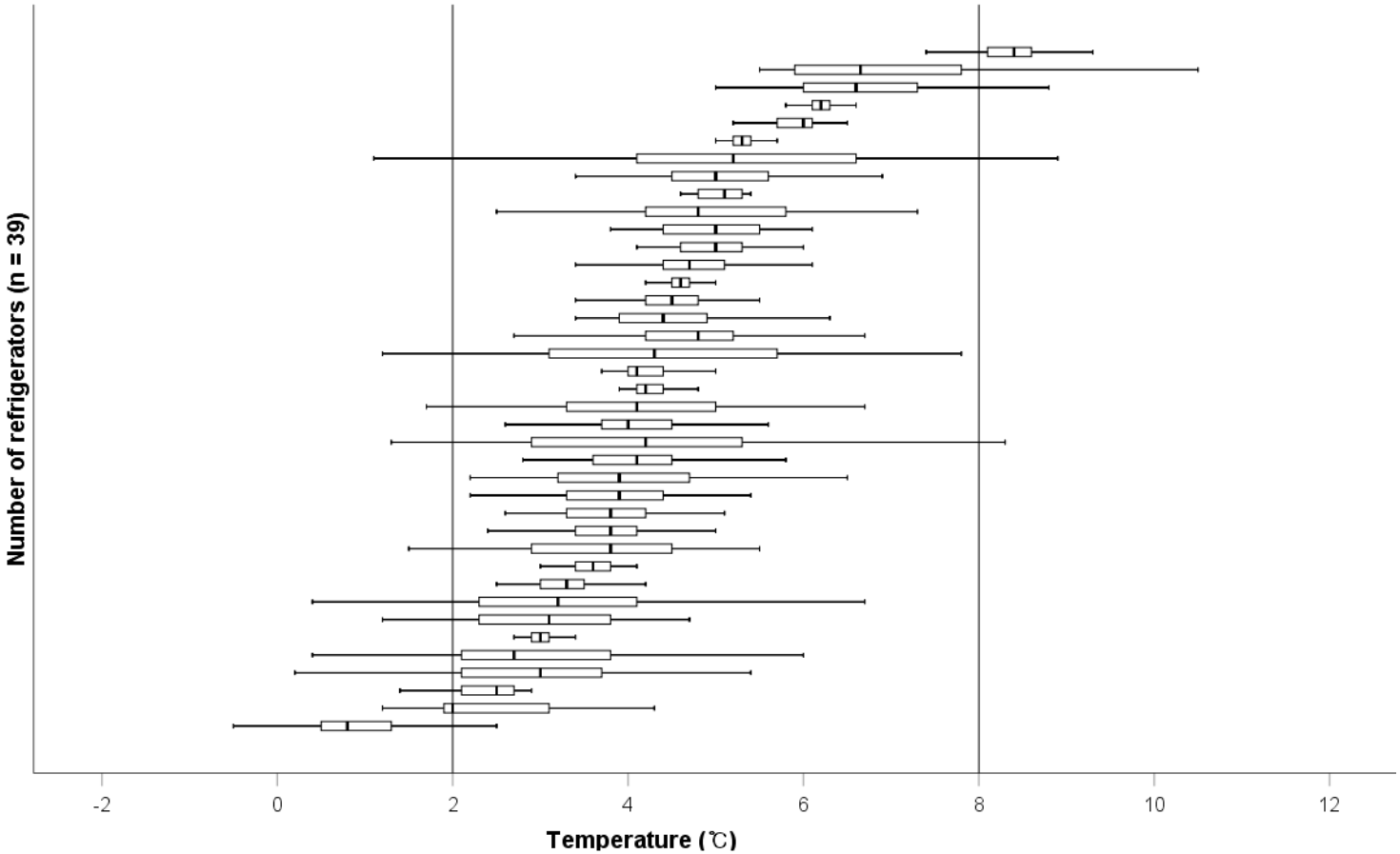


Figure 3. Temperature ranges per refrigerator of public health center (n = 39)

Figure 4. A typical example of temperature read-out of a refrigerator with optimal temperature(2 – 8℃)

LogTag

Recorder has been Downloaded 8/14/2018 17:42:23

Note: All Date-Time values are in UTC +09:00

Alarm Status

Low	✓	OK
High	✓	OK

Recorder Info

Serial #: 1000852901 Model: TRIX-8 Battery: OK Trip #: 1
Description: 012_CC_cycle1

Recorder Configuration

Start type :	Push button start	Temperature alarms	
Start delay :	None	Lower :	-20.0 °C (none)
Interval :	10 Minutes	Upper :	10.0 °C (none)
Alert indicator :	Disabled		
OK indicator :	Enabled		

Recorded Data

First reading :	7-25-2018 09:22:21	Temperature statistics	
Last reading :	8-14-2018 09:12:21	Lowest :	2.6 °C
Elapsed time :	20 Days	@	7-25-2018 22:02:21
Total readings :	2880	Highest :	5.8 °C
First evaluated :	7-25-2018 09:32:21	@	7-25-2018 09:32:21
Last evaluated :	8-8-2018 09:22:21	Average reading:	3.8 °C
Evaluated Time :	14 Days	Standard Deviation:	0.6 °C(S)
Evaluated Readings :	2016	MKT(ΔH 83.144):	3.8 °C

Low Alarm

Triggered:	(none)
Time below/equal:	(none)
Occurrences :	0
°C - Minutes below :	0.00

High Alarm

Triggered:	(none)
Time above/equal:	(none)
Occurrences :	0
°C - Minutes above :	0.00

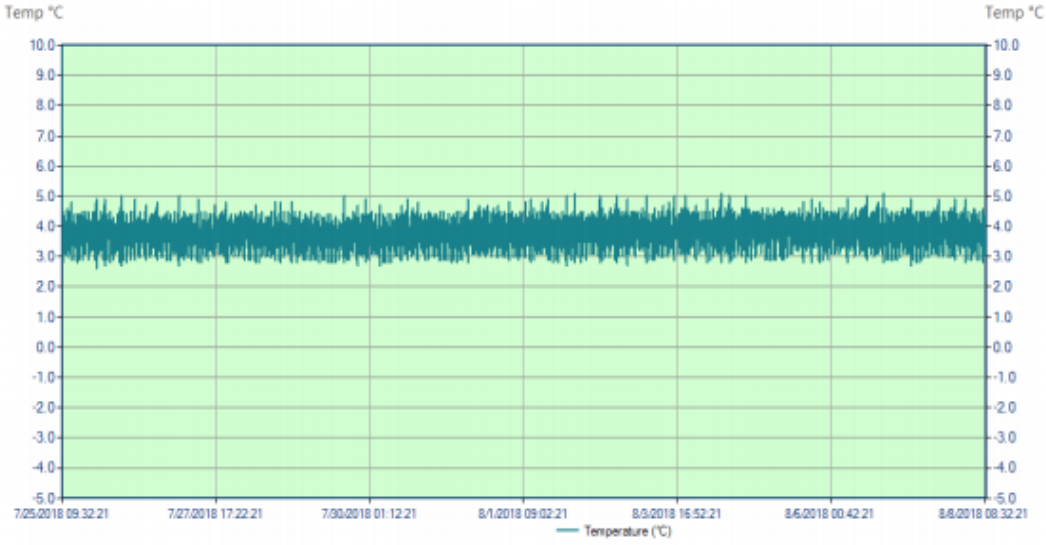


Figure 5. A typical example of temperature read-out of a refrigerator with temperature above 8℃

LogTag

Recorder has been Downloaded 8/14/2018 12:38:18

Note: All Date-Time values are in UTC +09:00

Alarm Status

Low	✓	OK
High	✓	OK

Recorder Info

Serial #: 1000852895 Model: TRIX-8 Battery: OK Trip #: 1
Description: 018_CC_cycle1

Recorder Configuration

Start type :	Push button start	Temperature alarms	
Start delay :	None	Lower :	-20.0 °C (none)
Interval :	10 Minutes	Upper :	10.0 °C (none)
Alert indicator :	Disabled		
OK indicator :	Enabled		

Recorded Data

First reading :	7-23-2018 08:56:25	Temperature statistics	
Last reading :	8-12-2018 08:46:25	Lowest :	3.6 °C
Elapsed time :	20 Days	@	8-3-2018 05:56:25
Total readings :	2880	Highest :	10.8 °C
First evaluated :	7-23-2018 09:06:25	@	7-23-2018 09:06:25
Last evaluated :	8-6-2018 09:06:25	Average reading:	4.2 °C
Evaluated Time :	14 Days 10 Minutes	Standard Deviation:	0.6 °C(S)
Evaluated Readings :	2017	MKT(ΔH 83.144):	4.2 °C

Low Alarm

Triggered:	(none)
Time below/equal:	(none)
Occurrences :	0
°C - Minutes below :	0.00

High Alarm

Triggered:	(none)
Time above/equal:	40 Minutes
Occurrences :	0
°C - Minutes above :	18.00

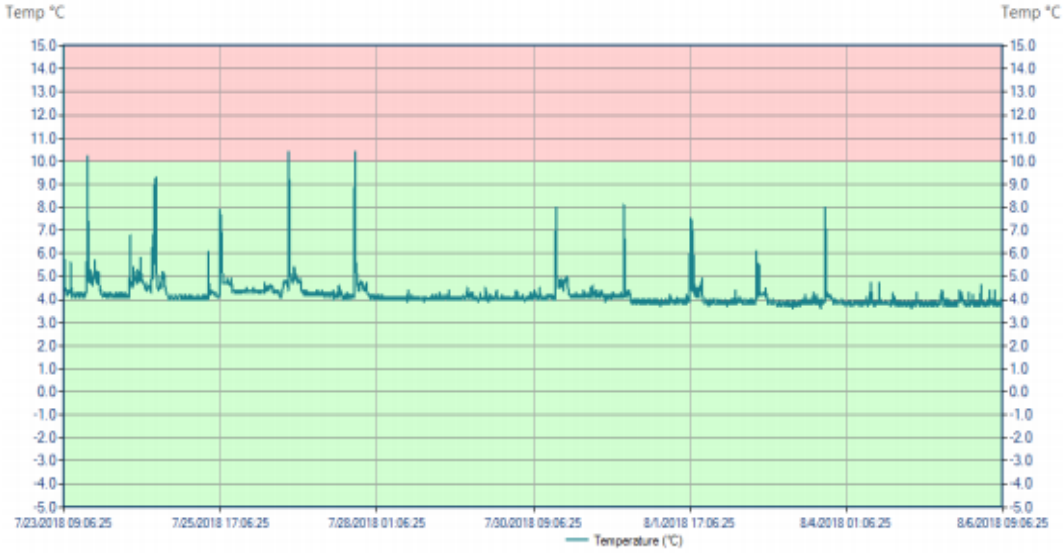


Figure 6. A typical example of temperature read-out of a refrigerator with temperature below 2℃

LogTag

Recorder has been Downloaded 8/14/2018 17:55:15

Note: All Date-Time values are in UTC +09:00

Alarm Status

Low	✓	OK
High	✓	OK

Recorder Info

Serial #: 1000852875 Model: TRIX-8 Battery: OK Trip #: 1
Description: 038_CC_cycle1

Recorder Configuration

Start type :	Push button start	Temperature alarms	
Start delay :	None	Lower :	-20.0 °C (none)
Interval :	10 Minutes	Upper :	70.0 °C (none)
Alert indicator :	Disabled		
OK indicator :	Enabled		

Recorded Data

First reading :	7-25-2018 09:13:05	Temperature statistics	
Last reading :	8-14-2018 09:03:05	Lowest :	-1.7 °C
Elapsed time :	20 Days	@	7-28-2018 14:23:05
Total readings :	2880	Highest :	5.4 °C
First evaluated :	7-25-2018 09:23:05	@	7-25-2018 09:23:05
Last evaluated :	8-8-2018 11:23:05	Average reading:	1.0 °C
Evaluated Time :	14 Days 2 Hours 10 Minutes	Standard Deviation:	0.8 °C(S)
Evaluated Readings :	2029	MKT(ΔH 83.144):	1.0 °C

Low Alarm

Triggered:	(none)
Time below/equal:	(none)
Occurrences :	0
°C - Minutes below :	0.00

High Alarm

Triggered:	(none)
Time above/equal:	(none)
Occurrences :	0
°C - Minutes above :	0.00

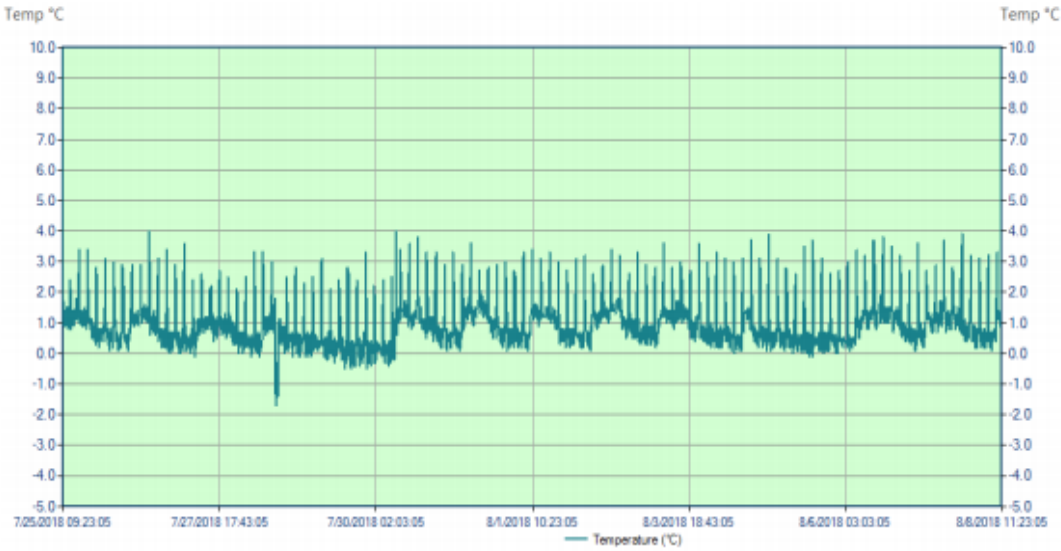


Figure 7. A typical example of temperature read-out of a refrigerator with temperature both exceeding above 8℃ and falling below 2℃

LogTag

Recorder has been Downloaded 8/14/2018 18:01:41

Note: All Date-Time values are in UTC +09:00

Alarm Status

Lower	✓	OK
Upper	✓	OK

Recorder Info

Serial #: 1000852881 Model: TRIX-8 Battery: OK Trip #: 1
Description: 031_CC_cycle1

Recorder Configuration

Start type :	Push button start	Temperature alarms	
Start delay :	None	Lower :	-20.0 °C (none)
Interval :	10 Minutes	Upper :	10.0 °C (none)
Alert indicator :	Disabled		
OK indicator :	Enabled		

Recorded Data

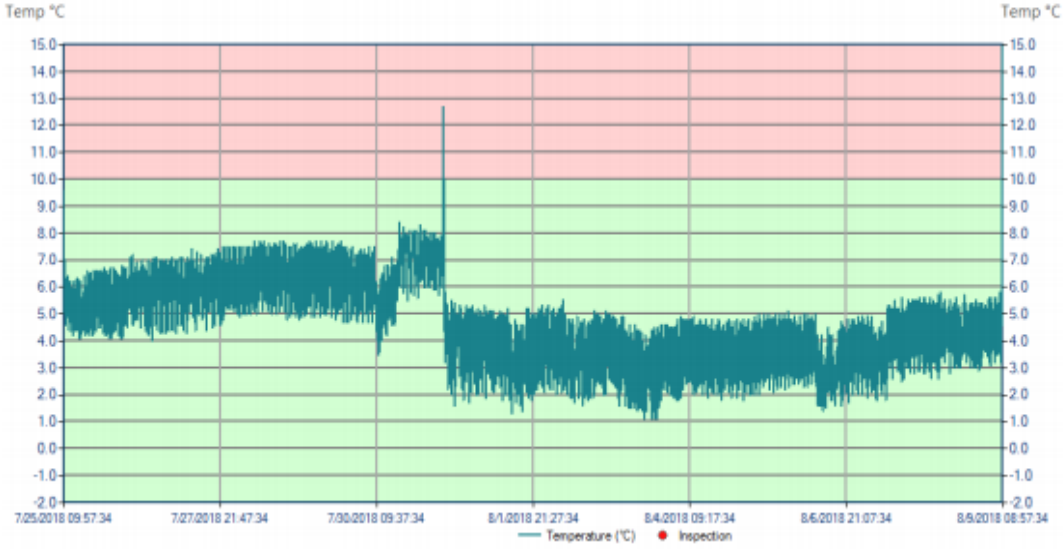
First reading :	7-25-2018 09:27:34	Temperature statistics	
Last reading :	8-14-2018 09:17:34	Lowest :	1.1 °C
Elapsed time :	20 Days	@	8-3-2018 15:57:34
Total readings :	2880	Highest :	12.7 °C
First evaluated :	7-25-2018 09:57:34	@	7-31-2018 11:07:34
Last evaluated :	8-9-2018 08:57:34	Average reading:	4.7 °C
Evaluated Time :	14 Days 23 Hours 10 Minutes	Standard Deviation:	1.6 °C(S)
Evaluated Readings :	2155	MKT(ΔH 83.144):	4.9 °C

Lower Alarm

Triggered:	(none)
Time below/equal:	(none)
Occurrences :	0
°C - Minutes below :	0.00

Upper Alarm

Triggered:	(none)
Time above/equal:	10 Minutes
Occurrences :	0
°C - Minutes above :	27.00



2) 민간 의료기관 냉장고의 온도 모니터링

연구 참여에 동의한 A지역 내 22곳, B지역 내 25곳의 민간 의료기관을 대상으로, 각 의료기관 당 1대의 백신 보관 냉장고를 선정하여 2018년 12월 중 2주 동안 온도 모니터링을 시행하였다.

47곳의 민간 의료기관 가운데 한 곳의 의료기관에서는 디지털 데이터 로거를 설치하는 과정 중 오류가 발생하여, 해당 의료기관의 자료는 분석에서 제외하였다.

전체 46대의 냉장고 가운데 2주 내내 온도가 적정 범위(2 – 8℃)로 유지된 것은 11대(23.9%)에 불과하였고, 18대(39.1%)의 냉장고는 최고 온도가 8℃를 초과하였다. 2℃ 미만의 최저 온도를 기록한 냉장고는 13대(28.3%)였고, 이 가운데 5대(10.9%)는 최저 온도가 0℃ 미만을 기록한 것으로 확인되었다(Table 5).

민간 의료기관의 백신 보관 냉장고 46대의 온도 범위 분포는 그림(Figure 8)과 같았다.

Table 5. Results of temperature monitoring for vaccine storage refrigerators at private medical institutions (n = 46)

	Number of refrigerators (%)		
Temperature range	Institutions in A city	Institutions in B city	Total
Always within optimal range (2 – 8℃)	4 (19.0)	7 (28.0)	11 (23.9)
At least once >8℃	5 (23.8)	13 (52.0)	18 (39.1)
At least once <2℃	9 (42.9)	4 (16.0)	13 (28.3)
At least once <2℃ and >8℃	3 (14.3)	1 (4.0)	4 (8.7)
Total	21	25	46

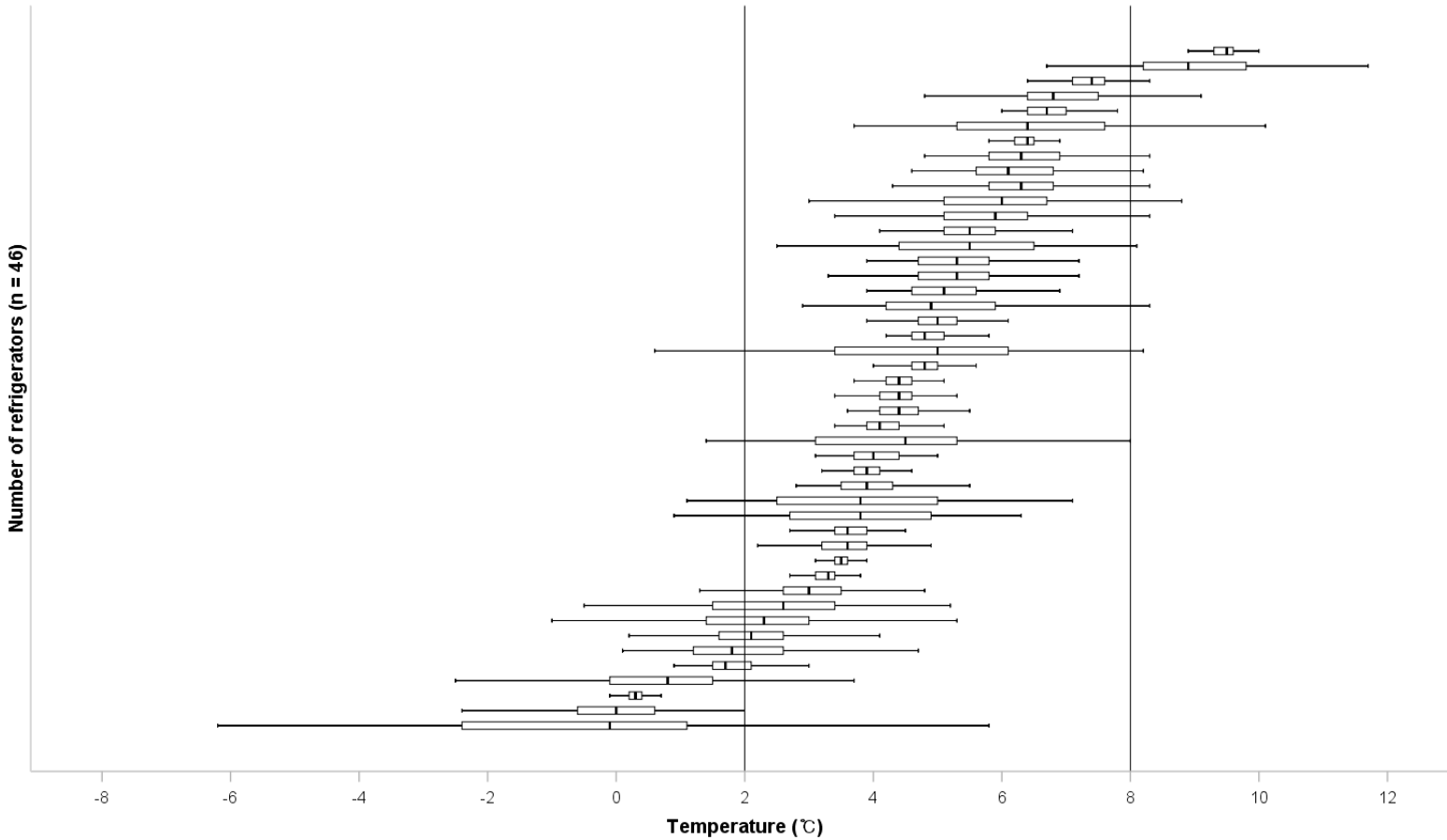


Figure 8. Temperature ranges per refrigerator of private medical institution (n = 46)

3) 보건소와 민간 의료기관 백신 냉장고의 온도 모니터링 결과 분석

보건소 냉장고 39대와 민간 의료기관 냉장고 46대에 대해 2주 동안 온도를 연속적으로 측정하여, 그 결과를 분석하였다(Table 6).

의료용 냉장고를 사용하는 비율은 보건소가 민간 의료기관에 비해 현저히 더 높았다(87.2% 대 28.3%, $P < 0.001$).

온도 측정 결과 전체 85대의 냉장고 중에서 온도가 지속적으로 적정 범위 내로 유지된 경우는 26대(30.6%)에 불과하였다. 최고 온도가 8℃를 초과한 냉장고는 27대(31.8%)였고, 최저 온도가 2℃ 미만으로 저하된 냉장고는 22대(25.9%)였으며, 최저 온도가 2℃ 미만이면서 최고 온도가 8℃를 초과한 냉장고는 10대(11.8%)였다. 보건소와 민간 의료기관 냉장고 간에 평균 온도나 온도 범위의 차이는 없었다.

양 군 모두 2주 동안 냉장고 온도를 측정하도록 하였으나, 보건소가 민간 의료기관에 비해 평균 관찰 시간이 짧았다(331.6시간 대 381.8시간, $P < 0.001$). 냉장고 온도가 적정 범위를 이탈한 전체 누적 시간, 최저 온도가 2℃ 미만이었던 누적 시간 및 최고 온도가 8℃를 초과한 누적 시간은 보건소와 민간 의료기관 사이에 유의한 차이는 없었다. 냉장고 온도의 전체 관찰 시간이 두 군 간에 차이가 있어 이를 보정하고자 각 냉장고마다 적정 온도를 이탈한 누적 시간을 전체 관찰 시간으로 나누어 그 비율을 계산하였다. 전체 관찰 시간으로 보정한 결과를 비교했을 때도 보건소와 민간 의료기관 냉장고의 적정 온도 이탈 비율 간에 유의한 차이는 없었다.

냉장고 종류에 따른 온도 차이 여부를 확인하고자 보건소와 민간

의료기관의 냉장고를 종류별로 구분하여 온도를 분석하였다(Table 7).

세 종류의 냉장고 모두 평균 온도는 적정 범위(2 – 8℃)내에 속하였으나, 상업용 냉장고는 의료용 냉장고와 가정용 냉장고에 비해 평균 온도가 더 높은 것으로 나타났다($P < 0.001$). 냉장고 종류에 따른 온도 범위의 차이는 없었다.

냉장고 종류별로 전체 관찰 시간으로 보정한 적정 온도 이탈 누적 시간의 비율을 비교하였다. 의료용 냉장고는 전체 관찰 시간 중 적정 범위 밖으로 온도가 이탈한 시간의 비율(중앙값 0.1%)이 가정용 냉장고(중앙값 4.1%)나 상업용 냉장고(중앙값 0.9%)에 비해 유의하게 낮아, 온도 이탈이 가장 적게 발생하였다($P = 0.039$). 가정용 냉장고는 최저 온도가 2℃ 미만으로 저하되는 비율(중앙값 3.9%)이 의료용이나 상업용 냉장고에 비해 높았다($P = 0.002$). 반면, 상업용 냉장고는 다른 종류의 냉장고에 비하여 최고 온도가 8℃를 초과한 비율(중앙값 0.2%)이 높은 것으로 확인되었다($P = 0.004$).

Table 6. Comparison of refrigerator type and temperature range between public health centers and private medical institutions

Characteristics	Public health center (n = 39)	Private medical institutions (n = 46)	*P* value
Types of refrigerators			
Purpose-built (pharmaceutical)	34 (87.2)	13 (28.3)	<0.001
Household	5 (12.8)	15 (32.6)	0.28
Commercial	0	18 (39.1)	N/A
Temperature range			
Always within optimal range (2-8℃)	15 (38.4)	11 (23.9)	0.147
At least once >8℃	9 (23.1)	18 (39.1)	0.113
At least once <2℃	9 (23.1)	13 (28.3)	0.995
At least once <2℃ and >8℃	6 (15.4)	4 (8.7)	0.547[a]
Mean temperature (mean ± S.D)	4.28 ± 1.1	4.42 ± 2.1	0.723
Temperature range (mean ± S.D)	6.02 ± 2.4	5.6 ± 2.7	0.447

Total temperature recording time (in hours) (mean ± S.D)	331.6 ± 29.4	381.8 ± 44.8	<0.001
Cumulative time of temperature breach (in hours) (median, IQR)	0.8 (0−28)	2.4 (0.2−79.0)	0.088
Cumulative time of temperature breach <2℃ (in hours) (median, IQR)	0 (0−7.7)	0 (0−19.8)	0.886
Cumulative time of temperature breach >8℃ (in hours) (median, IQR)	0 (0−0.3)	0.1 (0−1.4)	0.091
Proportion of time of temperature breach(%)* (median, IQR)	0.2 (0−7.7)	0.6 (0−20.8)	0.116
Proportion of time of temperature breach <2℃(%)* (median, IQR)	0 (0−2.6)	0 (0−5.7)	0.846
Proportion of time of temperature breach >8℃(%)* (median, IQR)	0 (0−0.1)	0 (0−0.3)	0.114

Data are presented as n (%) unless specified otherwise.

N/A, Not applicable; S.D, Standard deviation; IQR, Interquartile range

[a] Statistical analysis was performed with Fisher' s exact test

* Calculated as cumulative time of episodes/ total recorded time per each institution × 100 (%)

Table 7. Comparison of refrigerator performance among the types of refrigerators (n = 85)

Characteristics	Type of refrigerators			
	Purpose-built (n = 47)	Household (n = 20)	Commercial (n = 18)	*P* value
Temperature range				
Always within optimal range (2 – 8℃)	18 (38.3)	4 (20.0)	4 (22.2)	0.227
At least once >8℃	13 (27.7)	3 (15.0)	11 (61.1)	0.006
At least once <2℃	12 (25.5)	9 (45.0)	1 (5.6)	0.021
At least once <2℃ and >8℃	4 (8.5)	4 (20.0)	2 (11.1)	0.408
Mean temperature (mean ± S.D)	4.2 ± 1.3	3.35 ± 2.0	5.8 ± 1.8	<0.001
Mean temperature range (mean ± S.D)	5.4 ± 2.4	7.0 ± 2.5	5.7 ± 2.8	0.064
Total temperature recording time (in hours) (mean ± S.D)	346.8 ± 44.4	379.3 ± 49.6	367.1 ± 36.1	0.004
Cumulative time of temperature breach (in hours) (median, IQR)	0.3 (0-7.7)	14.8 (0.7-266.2)	3.3 (0.2-54.0)	0.033
Cumulative time of temperature breach <2℃ (in hours) (median, IQR)	0.1(0-2.6)	13.9 (0-266.2)	0 (0-0)	0.002

Cumulative time of temperature breach >8℃ (in hours) (median, IQR)	0 (0−0.3)	0 (0−0.7)	0.8 (0−28.1)	0.003
Proportion of time of temperature breach(%)* (median, IQR)	0.1 (0−2.6)	4.1 (0.2−67.7)	0.9 (0.0−15.2)	0.039
Proportion of time of temperature breach <2℃(%)* (median, IQR)	0 (0−1.6)	3.9 (0−67.7)	0 (0−0)	0.002
Proportion of time of temperature breach >8℃(%)* (median, IQR)	0 (0−0.1)	0 (0−0.7)	0.2 (0−7.7)	0.004

Data are presented as n (%) unless specified otherwise

S.D, Standard deviation; IQR, Interquartile range

* Calculated as cumulative time of episodes/ total recorded time per each institution × 100 (%)

3. 수두 백신의 바이러스 함량 실험

1) 의료기관에서 보관했던 수두 백신 수거

백신 보관 냉장고 온도 모니터링 분석 결과를 토대로 의료기관을 세 그룹으로 나누어 수두 백신을 수거할 의료기관을 선정하였다(Table 8).

각 의료기관별로 온도 모니터링을 시행한 시기로부터 최소 1개월 이상 보관되었던 수두 백신을 수거하였다. 13곳의 보건소에서 수거한 수두 백신은 모두 동일한 업체(D사)의 백신이었고, 각 보건소별로는 동일한 제조번호의 수두 백신을 수거하였으나 전체 보건소에서 수거된 수두 백신의 제조번호는 다양하였다.

민간 의료기관 14곳으로부터 수두 백신을 수거하였고, 민간 의료기관은 기관마다 입고된 수두 백신의 종류에 차이가 있어 제조사와 제조번호를 함께 표기하였다. 두 곳의 민간 의료기관에서는 서로 다른 두 제조사의 백신을 함께 사용하고 있어서, 두 종류의 백신을 모두 수거하였다.

2) 백신 도매상에서 보관했던 수두 백신 수거

민간 의료기관에서 수두 백신을 수거하면서, 수거량과 동일한 분량의 백신을 백신 도매상을 통해 각 의료기관에 전달하였다. 이 과정에서 도매상에서 보관했던 수두 백신 두 종류를 수거하여 바이러스 함량을 측정하였다.

Table 8. Medical institutions included in the varicella virus titration study

Classification		No of Institution	Type of refrigerator
Group I (bad, n = 9) : frequent temperature breach with a large degree	Public health centers	A-24	Purpose-built
		A-37	Purpose-built
		B-2	Purpose-built
		B-36	Household
		B-39	Purpose-built
	Private medical institutions	A-09	Household
		A-12	Commercial
		A-26	Household
		A-29	Household
Group II (fair, n = 12) : at least more than one temperature breach, but with a small degree	Public health centers	A-17	Purpose-built
		A-18	Purpose-built
		B-8	Purpose-built
		B-31	Household
		B-35	Purpose-built
	Private medical institutions	A-01	Purpose-built
		A-07	Commercial
		A-08	Commercial
		A-11	Household
		A-13	Household
		A-25	Commercial
		A-39	Household
Group III (good, n = 6) : temperature always within optimal range	Public health centers	A-9	Purpose-built
		B-3	Purpose-built
		B-34	Purpose-built
	Private medical institutions	A-06	Household
		A-14	Commercial
		A-44	Purpose-built

3) 백신의 바이러스 역가

보건소 13곳과 민간 의료기관 14곳으로부터 수거한 백신은 C사 제조 백신이 5세트, D사 제조 백신은 22세트, 그리고 E사 제조 백신은 2세트였다. 각 백신 1세트는 백신 6바이알과 희석액 6개로 구성되었다. 이들 백신의 바이러스 함량을 측정한 결과는 Table 9, 10과 같았다.

C사의 제품 설명서에는 바이러스 함량이 2,000 pfu/0.5 mL 이상인 것으로 표기되어 있었으나, 수거한 백신으로 측정한 바이러스 함량의 중앙값(사분위수 범위)은 333 (200 – 867) pfu/0.5 mL로 제품 설명서 기준에 비해 매우 낮은 바이러스 함량을 나타냈다. D사 백신의 경우 바이러스 함량의 중앙값(사분위수 범위)이 3,200 (2,167 – 5,177) pfu/0.5 mL로 제품 설명서 기준인 1,000 pfu/0.5 mL을 대부분 만족하는 결과를 확인하였다. E사 백신은 바이러스 함량의 중앙값(사분위수 범위)이 14,800 (13,300 – 15,933) pfu/0.5 mL으로 제품 설명서에 기술된 바이러스 함량인 2,400 pfu/0.5 mL을 크게 초과하는 것으로 확인되어, 세 종류의 백신 가운데 가장 높은 바이러스 함량을 보였다.

D사의 백신 22개를 이용하여 추가적인 분석을 시행하였다(Table 11). 보건소에서 수거한 백신이 민간 의료기관에서 수거한 백신보다 바이러스 함량이 더 높은 것으로 나타났고(P = 0.030), 백신을 수거한 보건소와 민간 의료기관은 의료용 냉장고 사용 비율에 차이가 있었다(85% 대 11%, P = 0.001). 의료용 냉장고에서 수거한 백신의 바이러스 함량(중앙값 5,153 pfu/0.5 mL)이 비의료용 냉장고에서 수거한

백신(중앙값 3,189 pfu/0.5 mL)에 비해 더 높았지만, 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다(P = 0.069).

보건소와 민간 의료기관 냉장고의 적정 온도 이탈 시간을 비교한 결과, 두 군 간의 온도 이탈 시간에는 유의한 차이가 없었다. 또한 백신 바이러스 함량과 백신 보관 냉장고의 온도 이탈 시간, 저온 노출(<2℃), 고온 노출(>8℃) 시간과의 상관관계를 분석하였으나 관련된 요인이 확인되지 않았다. 다만 백신의 제조일로부터 실험할 때까지 소요된 개월 수가 증가할수록 바이러스 함량이 저하되는 경향이 있었다 (r = −0.538, P = 0.003).

백신 도매상으로부터 수거한 수두 백신 두 종류의 바이러스 함량을 측정한 결과, 두 종류의 백신 모두 바이러스 함량이 기준치보다 낮았다 (Table 12). 도매상의 경우 특수 대형 냉장고를 사용하여 본 연구에서 냉장고 온도를 직접 측정하지는 않았으나, 업체에서 자체적으로 냉장고 온도를 1주 동안 모니터링한 결과를 제공받아 확인한바 냉장고 온도는 적정 범위 내로 유지되었다.

Table 9. Results of virus titrations of varicella vaccines collected from the public health centers

Public health center	Lot no.	Duration of vaccine storage(months)	Elapsed period from vaccine manufacture to test (months)	Viral concentrations of vaccine samples* pfu/0.5 mL (range)	Viral concentrations of standard preparations log(pfu/0.5 mL)	Temperature of refrigerator
A-24	S50117102	5.4	14.6	5,778 (4,625 - 7,375)	4.53-4.68	bad
A-37	S50117102	5.8	4.5	9,067	4.23	bad
B-2	S50118003	3.5	11.1	3,200 (2,600 - 3,867)	4.59-4.68	bad
B-36	S50118003	2	11.1	2,789 (2,167 - 3,433)	4.59-4.68	bad
B-39	S50117027	10.8	12.6	1,167 (867 - 1,700)	4.59-4.68	bad
A-17	S50117059	10.6	19.1	2,567 (2,133 - 2,800)	4.23-4.68	fair
A-18	S50118004	1	3.4	7,200	4.23	fair
B-8	S50117102	4.9	14	9,734 (9,600 - 9,867)	4.63-4.71	fair
B-31	S50117102	5	13.8	8,733	4.63	fair
B-35	S50117102	4.8	14.0	7,250 (6,433 - 8,067)	4.63-4.71	fair
A-9	S50117102	6.1	14.3	3,892 (3,042 - 4,667)	4.23-4.53	good
B-3	S50118003	1.9	11.4	5,797 (3,600 - 8,667)	4.63-4.71	good
B-34	S50117070	7.6	18.1	4,528 (2,792 - 7,625)	4.63-4.71	good

* Mean viral concentration of 2-3 times repeated test results with its range

Table 10. Results of virus titrations of varicella vaccines collected from private medical institutions

Private medical institutions	Manufacturer (C,D,E), Lot no.	Duration of vaccine storage(months)	Elapsed period from vaccine manufacture to test (months)	Viral concentrations of vaccine samples* pfu/0.5 mL (range)	Viral concentrations of standard preparations log(pfu/0.5 mL)	Temperature of refrigerator
A39	C,201711024	3.1	18	1,422 (867 – 2,300)	4.45–4.82	Fair
A26	C,201712026–2	1.3	17.6	178 (67 – 200)	4.37–4.68	Bad
A08	C,201712026–1	4.2	17.6	178 (100 – 233)	4.37–4.68	Fair
A25	C,201803008–2	0.3	15.2	911 (433 – 1,367)	4.37–4.68	Fair
A44	C,201712026–2	1.4	17.4	280 (267 – 467)	4.37–482	Good
A11	D, S50118004	2.1	16.9	911 (667 – 1,133)	4.37 – 4.68	Fair
A07	D, S50118004	3.2	17.5	3,533 (1,333 – 5,633)	4.68–4.76	Fair
A13	D, S50118004	1.5	17.5	3,356 (933 – 5,467)	4.68–4.76	Fair
A12	D, S50118026	1.5	13.2	1,911 (1,267 – 2,300)	4.7–4.78	Bad
A14	D, S50118016	2.8	15	2,267 (1,167 – 3,233)	4.7–4.78	Good
A29	D, S50118016	2.3	15	3,767 (2,133 – 6,800)	4.7–4.78	Bad
A06	D, S50118016	2.1	15	3,022 (2,967 – 3,167)	4.7–4.78	Good
A01	D, S50118004	4.7	17.6	3,500 (1,933 – 4,500)	4.7–4.78	Fair
A09	D, S50118004	6	17.6	3,911 (3,467 – 4,800)	4.7–4.78	Bad

A01	E, V041801	3.7	13.4	15,156 (14,267 – 16,133)	4.65–4.83	Fair
A09	E, V041801	1.7	13.4	13,600 (10,400 – 15,867)	4.65–4.86	Bad

* Mean viral concentration of 2–3 times repeated test results with its range

Table 11. Comparison of virus titer and refrigerator performance between public health centers and private medical institutions which used same varicella vaccine

	Public health centers (n = 13)	Private medical institutions (n = 9)	*P* value
Viral concentration of vaccines (median, IQR)	5,778 (2,995 – 7,992)	3,356 (2,089 – 3,650)	0.030
Use of purpose–built refrigerator	13 (84.6%)	1 (11.1%)	0.001
Proportion of time of temperature breach(%) (median, IQR)	1.3 (0.5 – 12.8)	2.1 (0.4 – 62.4)	0.695
Proportion of time of temperature breach <2℃(%) (median, IQR)	0 (0 – 5.7)	0 (0 – 39.5)	0.695
Proportion of time of temperature breach >8℃(%) (median, IQR)	0.4 (0 – 0.7)	0.2 (0 – 1.4)	0.896
Duration of vaccine storage within medical institutions (mean ± S.D)	5.3 ± 3.0	2.9 ± 1.5	0.039
Elapsed time from manufacture to experiments (mean ± S.D)	13.1 ± 5.4	16.1 ± 1.6	0.086

S.D, standard deviation; IQR, interquartile range

Table 12. Results of virus titration study of varicella vaccines collected from a vaccine wholesaler

Vaccine manufacturer	Lot no.	Duration of vaccine storage(months)	Elapsed period from vaccine manufacture to test (months)	Viral concentrations of vaccine samples* pfu/0.5 mL (range)	Viral concentrations of standard preparations log(pfu/ 0.5mL)
C	20172026-2	0.3	17.1	222 (67 - 467)	4.64-4.68
D	S50118026	1.4	12.5	711 (600 - 900)	4.37-4.68

4. 국내 의료기관의 백신 보관 및 취급 실태에 관한 기존 조사 자료 분석

2015 – 2017년 예방접종업무 위탁의료기관 방문 점검 결과 중 백신 보관 및 취급과 관련한 평가 항목만을 대상으로 연도별로 분석하였다(Table 13). 항목별 평가 결과는 '매우 잘함, 잘함, 미흡, 매우 미흡'의 네 가지 척도로 평가되어 있었으나, 각 항목의 구체적 평가 기준은 제시되어 있지 않았다.

2015 – 2017년 의료기관 방문 점검 조사 자료에 따르면, 95% 이상의 의료기관에서 백신 보관 및 취급과 관련된 평가 항목 12가지(2017년의 경우 11가지)에 대해 모두 '잘함' 이상으로 평가되어 있었고, 연도별로 차이는 없었다.

이 가운데 콜드체인과 직접적으로 관련된 항목으로는, 분리형 냉장고 사용 여부에 대해 99%이상의 의료기관에서 '잘함' 또는 '매우 잘함'으로 평가받았고, 냉장고 내 온도계 설치 여부는 98% 이상의 의료기관이 '잘함' 이상으로 평가받았다. 냉장고의 적정 온도(2 – 8℃) 유지 여부 역시 3년 연속으로 97 – 98%의 의료기관이 '잘함' 또는 '매우 잘함'으로 평가받아, 방문 점검 결과에서는 의료기관의 콜드체인이 잘 유지되고 있는 것으로 보고되어, 본 연구를 통해 확인한 냉장고 온도 모니터링 결과와는 큰 차이를 보였다.

Table 13. Results of the inspection of medical institutions entrusted with national immunization program, 2015−2017

Quality indicators inspected for vaccine storage and handling	Assessment results (%)											
	2015 (n = 7,252)				2016 (n = 10,102)				2017 (n = 10,522)			
	Very good	Good	Poor	Very poor	Very good	Good	Poor	Very poor	Very good	Good	Poor	Very poor
1. Designation of vaccine coordinator	60.3	39.2	0.5	0	57.9	41.5	0.6	0	57.3	42.0	0.7	0
2. Storage of shipping certificate of biologic agents	62.8	36.8	0.4	0	59.0	40.1	0.9	0.1	58.7	40.7	0.6	0.1
3. Placing the record for vaccine storage and handling	60.6	37.5	1.7	0.1	55.2	42.0	2.5	0.4	55.0	41.9	2.9	0.2
4. Refrigerator used only for vaccine storage	63.3	35.1	1.4	0.2	59.0	38.4	2.4	0.2	60.3	38.5	1.1	0.1
5. Refrigerator with separated storage unit	64.7	34.7	0.6	0.1	61.0	38.1	0.8	0.1	60.5	39.0	0.5	0.1
6. Clean maintenance of storage units	63.6	34.0	2.3	0.1	58.4	37.8	3.5	0.2	56.7	38.8	4.2	0.3
7. Placement of temperature monitoring device within the storage units	64.1	34.8	1.0	0.2	60.1	38.6	1.1	0.3	61.7	37.4	0.8	0.2
8. Temperature	63.3	35.1	1.6	0.1	60.2	38.1	1.5	0.3	60.1	37.4	2.1	0.3

maintenance between 2 – 8℃												
9. Monitoring of temperature twice a day	61.1	34.7	3.8	0.4	57.2	37.6	4.7	0.5	57.8	36.5	4.9	0.8
10. Vaccine arrangement in order of expiration date	62.8	36.6	0.6	0	60.0	39.8	0.2	0	59.4	40.3	0.3	0
11. Storage of expired vaccines	63.7	35.1	1.1	0.1	60.3	39.0	0.6	0.1	N/A	N/A	N/A	N/A
12. Compliance of vaccine disposal according to validity	64.1	35.1	0.8	0.1	59.7	39.8	0.4	0.1	59.6	39.9	0.4	0.1

N/A, Not applicable

Ⅳ. 고찰

본 연구에서는 높은 백신 접종률에도 불구하고 국내 수두 발생이 지속되는 상황이 콜드체인의 문제와 관련되어 있을 가능성에 착안하여 국내 의료기관의 백신 콜드체인 실태에 대해서 조사하였다.

보건소와 민간 의료기관의 백신 보관 냉장고 85대의 온도를 2주 동안 측정한 결과 30.6%의 냉장고에서만 온도가 적정 범위 내로 유지되어, 국내 의료기관의 백신 콜드체인 유지에 심각한 문제가 있음을 확인하였다. 앞서 미국과 독일에서 시행된 연구 결과에서도 보건소 및 일차 의료기관의 백신 보관 냉장고 온도가 적정 범위 내로 유지된 비율이 각각 48%와 32%에 그치는 것으로 나타났는데(6, 8), 국내 의료기관의 백신 보관 냉장고의 성능도 이들과 유사한 수준으로 확인되었다.

본 연구를 통해 국내 의료기관에서 백신 보관을 위해 다양한 종류의 냉장고를 사용하고 있음을 확인하였다. 보건소는 의료용 냉장고를 주로 사용하고 있었으나, 민간 의료기관에서는 의료용 냉장고보다는 가정용 냉장고나 상업용 냉장고를 주로 사용하고 있었다. 일부 보건소와 민간 의료기관에서는 온도 변화가 심하기 때문에 백신 보관용으로는 부적절한 기숙사용 또는 소형 1인용 냉장고를 사용하고 있는 것으로 드러났다.

미국 질병통제예방센터 및 여러 국가의 백신 보관 가이드라인에서는 의료용 냉장고의 사용을 우선적으로 추천하며, 불가피한 경우 냉동실과 냉장실이 분리된 형태의 가정용 냉장고의 사용을 제한적으로 허용하고

있다(4, 41, 42). 그러나 국내 백신 보관 및 관리 지침에는 가정용, 상업용 및 의료용 냉장고 등 다양한 등급의 제품을 백신 보관에 사용할 수 있다고 명시되어 있고(43, 44), 다른 종류의 냉장고에 비해 의료용 냉장고의 가격이 비싸다는 점이 민간 의료기관에서 의료용 냉장고를 사용하는 비율이 낮은 것에 영향을 미쳤을 것으로 추정된다.

본 연구 결과, 의료용, 가정용, 상업용 냉장고 모두 일부 온도 이탈이 있었으나 의료용 냉장고가 온도 이탈 비율이 가장 적었고, 온도 편차도 가장 작은 것으로 확인되었다. 가정용 냉장고는 다른 냉장고에 비해 저온에 노출되는 비율이 높았으며, 상업용 냉장고는 고온에 노출되는 비율이 높았다. 냉장고 전체 가동 시간 중 적정 온도로 유지된 시간의 비율은 의료용 냉장고(99.9%), 상업용 냉장고(99.1%), 가정용 냉장고(97.9%)의 순으로 높은 것으로 확인되었다. 최근 미국의 연구 결과에서도 가정용 복합형 냉장고(98.9%)는 의료용 냉장고(99.9%)나 가정용 독립형 냉장고(99.4%)에 비해 적정 온도 범위로 유지되는 비율이 낮은 것으로 나타나 가정용 복합형 냉장고는 가급적 백신 보관용으로 사용하지 않도록 권고되었다(45).

의료용 냉장고는 의약품이나 백신을 보관하기에 최적화된 냉장고로, 온도 조절 장치가 온도를 매우 엄격하게 조절하며 주변 온도에 빠르게 반응하여 적정 온도를 유지한다. 또한 팬을 통한 공기의 순환이 이루어져서 냉장고 내부에서 위치에 따른 온도 차이가 거의 없어 냉장고의 어느 곳에나 백신을 보관하는 것이 가능하고, 냉장고 온도가 2℃로 저하될 경우 냉장고 내부의 온도 상승을 유발하지 않으면서

증발기에서 얼음을 해동하는 시스템을 가지고 있어 온도를 항상 일정하게 유지할 수 있다는 장점이 있다(42, 46). 그러나 냉장고의 문이 유리로 되어 있기 때문에 차광이 필요한 사람유두종바이러스 백신, 로타바이러스 백신, 수두 백신 등을 보관할 경우에는 포장 상자 안에 넣어 보관하여 백신이 일광에 노출되지 않도록 주의가 필요하다(42, 44). 가정용 냉장고는 온도가 일정 범위를 벗어나면 압축기를 켜거나 끔으로써 온도를 조절하는 방식으로 작동하기 때문에 온도 변화에 대응하는 속도가 느리고 내부 온도의 변동이 심할 수 있다(42, 46). 가정용 냉장고는 증발기로부터 차가운 바람이 유입되어 냉각되기 때문에, 냉장고 환기구 주변의 온도가 0℃ 미만으로 저하될 수 있고 내부 위치에 따른 온도 편차가 커서 백신을 안정적으로 보관하기가 어렵다(42, 46). 상업용 냉장고는 다량의 음식이나 음료를 보관하기 위한 냉장고로, 대용량의 압축기를 이용하여 온도 회복이 빠른 편이고 팬을 통한 공기 순환이 이루어지는 장점이 있다. 그러나, 가정용 냉장고와 마찬가지로 증발기로부터 유입되는 공기가 0℃ 미만으로 저하될 수 있고 냉장고에서 허용하는 온도 범위가 크고, 대개 온도 감지에 따른 알람 기능이 없어 백신의 보관을 위한 적절한 조건으로 보기 어렵다(46).

이러한 냉장고 종류에 따른 특성을 고려할 때 국내에서도 백신의 안정성 보장을 위해 의료용 냉장고의 사용을 확대할 필요가 있다. 현재 소아를 대상으로 하는 필수예방접종의 90%가 민간 의료기관을 통해 이루어지고 있지만, 민간 의료기관의 백신 보관 냉장고는 의료용보다는

가정용이나 상업용 냉장고인 경우가 많았다. 의료용 냉장고의 가격을 고려할 때 민간 의료기관에서 자체적으로 비용을 부담하기에는 어려움이 있을 것으로 이해되며, 이를 위해서는 국가의 지원 및 관리가 뒷받침되어야 할 것으로 생각한다. 당장의 개선 방안으로는 민간 의료기관에서 주로 사용되고 있는 가정용 냉장고 및 상업용 냉장고의 온도 유지를 위해 냉장고 문이나 내부에 물병을 보관하고 냉장고 문의 개폐를 줄여 냉장고 내부의 온도 변화를 최소화하고, 공기의 순환이 잘 이루어지도록 냉장고 내에 적정량을 보관하도록 하는 등의 노력을 기울여야 하겠으며(4, 41), 의료기관 백신 담당자를 대상으로 이러한 내용에 대한 상세한 교육 및 관리 감독이 뒷받침되어야 할 것이다.

본 연구를 통해 국내 수두 예방접종을 담당하고 있는 의료기관 백신 보관 냉장고의 69.4%에서 온도 이탈이 있었음을 확인하였다. 그러나 매년 국가예방접종기관을 대상으로 시행한 방문 점검 결과를 살펴보면 97%의 의료기관에서 백신 보관 냉장고의 온도가 잘 유지되고 있는 것으로 평가되어, 실제 냉장고 온도 측정 결과와는 상당한 차이가 나는 것을 알 수 있었다. 현재 국가예방접종사업 관리지침에는 의료기관에서 자체적으로 하루 2회 냉장고 온도를 점검하여 기록하는 것 이외에, 연속적인 온도 모니터링에 관한 의무 조항은 없다(47). 하지만 이러한 일과성 온도 점검은 실제 냉장고의 온도 상태를 제대로 반영하지 못하며, 담당자의 정확한 기록에 대한 순응도를 기대하기도 어렵다. 의료기관의 효율적인 백신 콜드체인 모니터링을 위해서는 일반 온도계의 사용을 통한 일시적인 온도 모니터링보다는 디지털 데이터 로거를 이용한

연속적인 온도 측정이 권장된다(4, 41, 42, 48). 각 의료기관마다 디지털 데이터 로거를 이용한 연속적인 온도 모니터링을 시행하여, 일시적 관찰 시점이 아닌 그 어느 때라도 백신이 부적절한 온도에 노출되었는지 여부를 확인할 수 있어야 할 것이다.

최근 케냐에서 시행된 백신 콜드체인 유지를 위한 원격 온도 모니터링 시스템에 관한 연구에서는, 원격 온도 모니터링 시스템의 이용과 함께 의료기관의 콜드체인 관리자에 대한 교육을 병용한 중재를 통해 백신 보관 냉장고 온도의 적절성을 향상시킬 수 있는 것으로 보고하였다(49). 아직 보편화되지는 않았지만 국내에서도 사물인터넷(internet on things) 기술을 이용한 원격 온도 모니터링을 통해 정부나 감독기관에서 각 의료기관의 백신 보관 냉장고를 함께 관리하고 문제가 발생했을 경우 실시간으로 피드백을 주고 해결 방안을 제시하는 관리 시스템을 구축하는 것도 의료기관 내 백신 콜드체인의 강화를 위한 방안으로 고려해볼 수 있겠다(40).

본 연구에서는 콜드체인의 문제로 인해 수두 백신의 역가 저하가 있을 가능성을 고려하여 의료기관에서 보관 중인 수두 백신을 수거하여 바이러스 함량을 측정하였다. 그 결과, 같은 제조사의 백신 간에도 평균 바이러스 함량이 911 – 9,734 pfu/0.5 mL으로 매우 다양한 것을 확인할 수 있었다. 심지어 같은 제조번호의 백신 간에도 보관했던 의료기관에 따라 911 – 7,200 pfu/0.5 mL으로 바이러스 함량에 큰 차이를 나타냈다. 같은 제조사의 백신 간에 비교했을 때 보건소에서 수거한 백신이 민간 의료기관에서 수거한 백신에 비해 바이러스 함량이 유의하게 더 높은

것으로 확인되었다. 보건소는 의료용 냉장고를 주로 사용하고 있었고 의료용 냉장고가 다른 종류의 냉장고에 비해 온도 이탈이 적게 발생하여, 백신 보관 냉장고의 온도 이탈이 백신 바이러스 함량에 영향을 미쳤을 가능성을 예상하였으나, 분석 결과에서 냉장고의 온도 이탈과 백신 바이러스 함량 사이의 상관관계는 확인되지 않았다. 이는 본 연구에서 의료기관에 입고된 직후의 백신 바이러스 함량을 측정하지 못했기 때문에, 의료기관에서 수거한 수두 백신의 바이러스 함량 감소가 의료기관 냉장고 온도로 인한 결과인지, 또는 백신이 공장에서 출하된 이후 의료기관에 도착하기 이전의 여러 유통 및 보관 과정 중의 영향인지를 구별할 수 없기 때문이라 생각된다. 또한, 콜드체인 뿐만 아니라 차광과 같은 다른 요인에 의해서도 백신의 바이러스 함량이 영향을 받았을 가능성도 배제할 수 없다.

비록 본 연구에서 의료기관의 콜드체인과 백신 바이러스 함량 사이의 인과 관계를 입증하지는 못했지만, 국내에서 유통된 수두 백신의 바이러스 역가가 감소되어 있음을 실험을 통해 확인한 것은 매우 의미 있는 결과라고 생각한다. 동일한 제조사, 동일한 제조번호의 백신이라면 이론적으로 비슷한 바이러스 함량을 나타내야 함에도 불구하고, 백신 간에 최대 8배에 이르는 바이러스 함량의 차이를 보였고, 일부 백신은 제품 설명서의 기준에도 미치지 못하는 바이러스 함량을 지니고 있음을 확인하였다. 이는 백신이 공장에서 출하된 이후 도매상과 소매상을 거쳐 의료기관에 이르기까지 여러 유통 과정 중에 역가가 저하되었음을 시사한다. 실제로 각 의료기관에 백신을 납품하는 일부 업체에서 수거한

두 종류의 수두 백신 역시 기준치에 미치는 못하는 바이러스 함량을 포함하고 있는 것으로 확인되었다. 이는 백신이 제조 단계에서부터 함량 미달이었던 것이 아니라면 유통 및 보관되는 과정에서 콜드체인이나 관리 문제로 백신의 역가가 저하되었음을 의미한다.

본 연구에서 실험한 D사 백신의 제품 설명서에는 백신 1바이알이 약독화 수두 생바이러스를 1,000 pfu/0.5 mL 이상 함유하는 것으로 되어 있어, 실험했던 백신 중 일부를 제외하고는 바이러스 함량 기준을 만족하는 듯 보였다. 그러나, 플라크 실험법의 내재적인 오차를 고려하면 실제 바이러스 역가는 더 낮을 가능성이 있다. 또한, 환자에게 접종하는 단계에서 백신이 상온으로 나오고 빛에 노출되는데, 이때 바이러스 역가는 더 떨어질 수 있다. 이러한 백신의 바이러스 함량 감소로 인해 백신 접종에도 불구하고 수두를 충분히 예방하지 못하거나, 항체 지속 기간의 감소로 이어져 국내 수두 발생이 지속될 가능성이 있을 것으로 추정한다. 그러나 수두 백신의 바이러스 역가 저하가 비단 의료기관에서의 보관 및 관리 문제로 인한 것인지 또는 유통 과정 중의 콜드체인 문제인지, 더 근본적으로는 생산된 백신 자체의 효능에는 문제가 없는지 등에 대해서 국가적 차원의 점검이 필요하겠으며 이에 대해 추가적인 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

코로나바이러스감염증-19의 범유행이 발생한 이후 이를 극복하기 위한 다양한 형태의 코로나 19 백신이 개발되었고, 특히 냉동(-20℃) 또는 초저온(-70℃)의 보관 온도를 요구하는 mRNA(messenger RNA)백신이 새로이 도입되면서 그 어느 때보다 콜드체인의 중요성이

부각되고 있다(50, 51). 아직 코로나 19 백신의 보급이 부족한 상황임에도 불구하고, 국내에서 보관 온도의 이탈로 인한 코로나 19 백신 폐기가 잇달아 발생하였다(52, 53). 2020년에는 인플루엔자 백신이 유통 단계에서 적정 온도에서 벗어나 국가예방접종사업이 일시 중단되는 사태가 발생하여, 국내 콜드체인의 관리가 시급함을 알리는 계기가 되었다(54). 현재 국내 백신 콜드체인 시스템은 백신 제조회사, 유통 업체, 그리고 의료기관의 각 주체가 관리 및 모니터링을 하고 국가는 그 결과를 수동적으로 보고받아 관리하는 형태로 이루어지고 있다. 그러나 콜드체인의 유지는 국가예방접종사업의 성공과 직결되는 문제로, 현재와 같이 유통 업체나 의료기관에서 개별적으로 관리하는 시스템보다는 사물인터넷 등의 기술을 이용한 원격 모니터링 시스템을 구축하여 국가적 차원에서 백신 콜드체인의 전 과정을 관리 감독하는 형태로 발전해야 할 것으로 본다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 냉장고 온도를 측정한 의료기관의 분포가 일부 지역에 국한되어, 전체 의료기관의 상황을 제대로 반영하지 못했을 가능성이 있다. 그러나 냉장고 온도의 성능은 지역적 차이보다는 냉장고 종류나 연식에 따라 다를 가능성이 높아 이러한 점을 감안하여 냉장고를 선정하여 온도를 조사하였다. 추후 국가예방접종을 담당하고 있는 전국의 의료기관을 대상으로 조사를 시행한다면 더욱 정확한 평가가 될 것으로 예상한다. 둘째, 백신이 의료기관에 도착하기 이전에 유통 과정 중에 이미 바이러스 함량이 감소했을 가능성이 있다. 그러나, 본 연구에서는 의료기관 도착 이전의

콜드체인 문제는 평가하지 못하였다. 따라서 백신이 공장에서 출하된 이후 여러 유통 과정을 거쳐 의료기관에 도착하기 전까지의 콜드체인에 대한 추가 연구가 필요하다. 마지막으로, 본 연구에서 각 의료기관으로부터 수거한 수두 백신에는 여러 제조사의 백신이 포함되어 있었고, 같은 제조사의 백신 가운데서도 다양한 제조번호의 백신이 포함되어 있어서 모든 백신의 바이러스 함량을 일괄적으로 비교할 수는 없었다. 서로 다른 제조번호의 백신은 출하 단계에서 바이러스 함량의 일부 차이가 있을 수 있어, 엄정한 평가를 위해서는 동일한 제조번호의 백신 간의 비교가 필요하겠다.

Ⅴ. 결론

본 연구를 통해 국내 의료기관의 백신 콜드체인이 적절히 유지되지 않고 있음을 확인하였다. 의료기관 백신 냉장고의 온도가 적정 범위로 잘 유지되는 비율은 30.6%에 그쳤고, 민간 의료기관에서는 온도 이탈이 잦은 가정용 냉장고와 상업용 냉장고를 주로 사용하고 있어 의료기관 내 콜드체인의 개선을 위해서 의료용 냉장고의 사용을 적극적으로 권장하고 확대할 필요가 있다.

의료기관에서 보관 중인 수두 백신의 바이러스 함량이 매우 다양했고, 일부 백신의 바이러스 함량은 저하되어 있음을 확인하였다. 백신이 유통 및 보관되는 과정에서 역가가 저하되었을 것으로 추정된다.

본 연구에서 확인된 백신 콜드체인 문제가 국내 수두 백신의 효능 저하와 직접적인 관련이 있는지에 대해서는 앞으로 추가적인 연구가 필요하다.

참고 문헌

1. World Health Organization. Immunization in Practice: A practical guide for health staff: 2015 update. World Health Organization. 2015. [Cited 2021 Feb 1]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193412/1/9789241549097_eng. pdf
2. Rogers B, Dennison K, Adepoju N, Dowd S, Uedoi K. Vaccine cold chain: part 1. proper handling and storage of vaccine. Aaohn Journal. 2010;58(9):337-46.
3. World Health Organization. Temperature sensitivity of vaccines. No. WHO/IVB/06.10. World Health Organization, 2006. [Cited 2021 Feb 1]. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/69387
4. US Department of Health and Human Services. Vaccine storage & handling toolkit. Centers for Disease Control and Prevention. 2021. [Cited 2021 Feb 1]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/storage/toolkit/storage-handling-toolkit.pdf
5. Setia S, Mainzer H, Washington ML, Coil G, Snyder R, Weniger BG. Frequency and causes of vaccine wastage. Vaccine.

2002;20(7-8):1148-56.

6. Thielmann A, Puth M-T, Kersting C, Porz J, Weltermann B. Vaccine cold chain in general practices: A prospective study in 75 refrigerators (Keep Cool study). PloS one. 2019;14(11):e0224972.

7. Yao YP, Fu GH, Gu LH, Geng WY, Wang L, Xu XQ. Investigation on the cold-chain temperature of vaccine in some areas of Zhejiang Province. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2018;52(11):1173-6.

8. McColloster P, Vallbona C. Graphic-output temperature data loggers for monitoring vaccine refrigeration: implications for pertussis. Am J Public Health. 2011;101(1):46-7.

9. Wawryk A, Mavromatis C, Gold M. Electronic monitoring of vaccine cold chain in a metropolitan area. BMJ. 1997;315(7107):518.

10. Kitamura T, Bouakhasith V, Phounphenghack K, Pathammavong C, Xeuatvongsa A, Norizuki M, et al. Assessment of temperatures in the vaccine cold chain in two provinces in Lao People's Democratic Republic: a cross-sectional pilot study. BMC Res Notes. 2018;11(1):261.

11. Lee S, Lim H-S, Kim O, Nam J, Kim Y, Woo H, et al. Vaccine storage practices and the effects of education in some private

medical institutions. Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2012;45(2):78.

12. 양금덕. 필수예방접종 백신, 5년간 관리부실로 8만건 폐기. 청년의사 [Internet]. 2017 Oct 12 [Cited 2021 Mar 10]; Available from:http://www.kmedinfo.co.kr/news/articleView.html?idxno=47217.

13. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. Lancet. 1974;2(7892):1288-90.

14. Takahashi M. Effectiveness of live varicella vaccine. Expert Opin Biol Ther. 2004;4(2):199-216.

15. Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, Gershon A, Safadi MA, Casabona G. Varicella vaccination - the global experience. Expert Rev Vaccines. 2017;16(8):833-43.

16. Ozaki T. Varicella vaccination in Japan: necessity of implementing a routine vaccination program. J Infect Chemother. 2013;19(2):188-95.

17. Varela FH, Pinto LA, Scotta MC. Global impact of varicella vaccination programs. Human vaccines & immunotherapeutics. 2019;15(3):645-57.

18. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on

Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1996;45(RR-11):1-36.

19. Shah SS, Wood SM, Luan X, Ratner AJ. Decline in varicella-related ambulatory visits and hospitalizations in the United States since routine immunization against varicella. Pediatr Infect Dis J. 2010;29(3):199-204.

20. Lopez AS, Zhang J, Brown C, Bialek S. Varicella-related hospitalizations in the United States, 2000-2006: the 1-dose varicella vaccination era. Pediatrics. 2011;127(2):238-45.

21. Marin M, Guris D, Chaves SS, et al. Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007;56(RR04):1-40.

22. Lopez AS, Zhang J, Marin M. Epidemiology of Varicella During the 2-Dose Varicella Vaccination Program - United States, 2005-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(34):902-5.

23. Sohn YM YG, Kim PK, Kim KY, park CY, Jeung WK, et al. Immunogenicity and Safety of Live Attenuated Varicella Vaccine(MAV/06 strain) on Healthy Children and Immunocompromised Children. J Korean Pedaitr Soc 1995;38:771-7.

24. Choi EH, Park SE, Kim YJ, Jo DS, Kim YK, Eun BW, et al. Recommended immunization schedule for children and adolescents: Committee on Infectious Diseases of the Korean Pediatric Society, 2018. Korean journal of pediatrics. 2019;62(7):252-6.

25. Korea Disease Control and Prevention Agency. 예방접종도우미. 전국예방접종률현황 [Internet]: [Cited 2021 Mar 10]. Available from: https://nip.kdca.go.kr/irgd/reference.do?MnLv1=7

26. Oh SH, Choi EH, Shin SH, Kim YK, Chang JK, Choi KM, et al. Varicella and varicella vaccination in South Korea. Clin Vaccine Immunol. 2014;21(5):762-8.

27. Korea Disease Control and Prevention Agency. 예방접종도우미. 국내 예방접종 백신 현황 [Internet]: [Cited 2021 Mar 10]. Available from: https://nip.cdc.go.kr/irgd/index.html.

28. Wolfson LJ, Daniels VJ, Altland A, Black W, Huang W, Ou W. The Impact of Varicella Vaccination on the Incidence of Varicella and Herpes Zoster in the United States: Updated Evidence From Observational Databases, 1991-2016. Clin Infect Dis. 2020;70(6):995-1002.

29. Naidu L, Chiu C, Habig A, Lowbridge C, Jayasinghe S, Wang H, et al. Vaccine preventable diseases and vaccination coverage

in Aboriginal and Torres Strait Islander people, Australia 2006-2010. Communicable diseases intelligence quarterly report. 2013;37:S1-95.

30. Heywood AE, Wang H, Macartney KK, McIntyre P. Varicella and herpes zoster hospitalizations before and after implementation of one-dose varicella vaccination in Australia: an ecological study. Bulletin of the World Health Organization. 2014;92(8):593-604.

31. Marshall HS, McIntyre P, Richmond P, Buttery JP, Royle JA, Gold MS, et al. Changes in patterns of hospitalized children with varicella and of associated varicella genotypes after introduction of varicella vaccine in Australia. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(5):530-7.

32. Korea Disease Control and Prevention Agency. Infectious Disease Portal [Internet]. [Cited 2021 Mar 10]. Available from: http://www.kdca.go.kr/npt/biz/npp/ist/bass/bassDissStatsMain.do

33. Waye A, Jacobs P, Tan B. The impact of the universal infant varicella immunization strategy on Canadian varicella-related hospitalization rates. Vaccine. 2013;31(42):4744-8.

34. Chang LY, Huang LM, Chang IS, Tsai FY. Epidemiological characteristics of varicella from 2000 to 2008 and the impact

of nationwide immunization in Taiwan. BMC Infect Dis. 2011;11:352.

35. Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. JAMA. 1997;278(18):1495-9.

36. Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. N Engl J Med. 2001;344(13):955-60.

37. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2004;23(2):132-7.

38. Lee YH, Choe YJ, Cho SI, Kang CR, Bang JH, Oh MD, et al. Effectiveness of Varicella Vaccination Program in Preventing Laboratory-Confirmed Cases in Children in Seoul, Korea. J Korean Med Sci. 2016;31(12):1897-901.

39. Korea Ministry of Food and Drug Safety. 생물학적제제 품질관리시험 매뉴얼: 수두생바이러스백신 바이러스함량 시험법. 2016. [Cited 2021 Mar 10]. Available from: https://impfood.mfds.go.kr/CFBDD06F02/getCntntsDetail?cntntsSn=289009

40. 오명돈. 국내 생백신의 콜드체인 유지관리 현황분석 및 개선방안. 질병관리본부 정책연구용역사업 최종결과보고서. 2019.

41. Australian Government. National vaccine storage guidelines. Strive for 5. 2013. [Cited 2021 Mar 17]. Available from: https://www.health.gov.au/resources/publications/national-vaccine-storage-guidelines-strive-for-5

42. Public Health Agency of Canada. National Vaccine Storage and Handling Guidelines for Immunization Providers 2015. [Cited 2021 Mar 17]. Available from: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/national-vaccine-storage-handling-guidelines-immunization-providers-2015.html

43. Korea Ministry of Food and Drug Safety. 백신 보관 관리 가이드라인. 2015. [Cited 2021 Mar 17]. Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=12020&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=114

44. Korea Disease Control and Prevention Agency. 예방접종 대상 감염병의 역학과 관리. 2017. [Cited 2021 Mar 17]. Available from: https://nip.kdca.go.kr/irgd/reference.do

45. Leidner AJ, Fisun H, Trimble S, Lucas P, Noblit C, Stevenson

JM. Evaluation of temperature stability among different types and grades of vaccine storage units: Data from continuous temperature monitoring devices. Vaccine. 2020;38(14):3008-14.

46. Miller N, Watts M, Albances S, Anuj N. Technical issues with refrigerators. National Vaccine Storage Workshop. 2004.

47. Korea Disease Control and Prevention Agency. 국가예방접종 지원사업 관리지침: 위탁의료기관용. 2020. [Cited 2021 Mar 17]. Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20507020000&bid=0019&act=view&list_no=365609

48. Kartoğlu U, Nelaj E, Maire D. Improving temperature monitoring in the vaccine cold chain at the periphery: an intervention study using a 30-day electronic refrigerator temperature logger (Fridge-tag). Vaccine. 2010;28(24):4065-72.

49. Lutukai M, Bunde EA, Hatch B, Mohamed Z, Yavari S, Some E, et al. Using Data to Keep Vaccines Cold in Kenya: Remote Temperature Monitoring with Data Review Teams for Vaccine Management. Global health science and practice. 2019;7(4):585-97.

50. Wouters OJ, Shadlen KC, Salcher-Konrad M, Pollard AJ, Larson HJ, Teerawattananon Y, et al. Challenges in ensuring

global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. Lancet. 2021;397(10278):1023-34.

51. Beeraka NM, Tulimilli SV, Karnik M, Sadhu SP, Pragada RR, Aliev G, et al. The Current Status and Challenges in the Development of Vaccines and Drugs against Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus-2 (SARS-CoV-2). Biomed Res Int. 2021;2021:8160860.

52. 이보배. 광주서 화이자 백신 상온 14시간 방치…1000명 '폐기'. 한국경제 [Internet]. 2021 Jun 30 [Cited 2021 Jul 5]. Available from: https://www.hankyung.com/life/article/2021063059397.

53. 박규리. 관리부주의로 폐기된 코로나19 백신 총 8천 878회분. 연합뉴스 [Internet]. 2021 Jul 2 [Cited 2021 Jul 5]. Available from: https://www.yna.co.kr/view/AKR20210702137400530.

54. 신선미. 독감백신 '상온배송' 접종 중단에…전문가 "배송관리 강화해야". 연합뉴스 [Internet]. 2020 Sep 24 [Cited 2021 Jul 5]. Available from: https://www.yna.co.kr/view/AKR20200924105300530?input=1195m.

Abstract

A study on the vaccine cold chain at healthcare centers and vaccine clinics in Korea

Myung Jin Lee
Department of Medicine, Internal Medicine
The Graduate School
Seoul National University

Introduction: As a biologic agent, vaccine needs to be kept in a strictly controlled environment. Varicella vaccine is one of the heat-sensitive vaccines that the cold chain is essential to maintain its potency. It has been over ten years since the varicella vaccine was mandatory for universal immunization in Korea. Despite the high rate of varicella immunization, the incidence of varicella in Korea has been increasing annually and recent studies reported that the

effectiveness of varicella vaccination in Korea was lower than previously reported. There are concerns about the possibility of reduced viral concentrations of varicella vaccines due to the cold chain problem during the transportation and storage of vaccines. However, studies on the vaccine cold chain in Korea is still limited. We aimed to evaluate the vaccine cold chain at healthcare centers and vaccine clinics in Korea and the viral concentrations of varicella vaccines stored at medical institutions.

Methods: The current status of refrigerators for vaccine storage at medical institutions entrusted for varicella immunization was surveyed. The temperature of vaccine storage refrigerators at public health centers and private medical institutions were monitored for two weeks by using a digital data logger. After the analysis of temperature records of the refrigerators, the medical institutions were divided into three groups according to the refrigerators' performance. The viral titers of varicella vaccines that had been stored in the refrigerators at each group of medical institutions were evaluated. A plaque forming assay was used for the assessment of viral concentrations of varicella vaccines.

Results: We surveyed the vaccine refrigerators of 38 public health

centers and 2,200 private medical institutions. The major refrigerator types at public health centers were the purpose-built units(85.2%), whereas household units(38.1%) and commercial refrigerators(36.0%) were commonly used at private medical institutions($P < 0.001$). Continuous temperature monitoring of the refrigerators for two weeks showed that only 30.6% (26/85) of refrigerators maintained optimal temperatures ranging 2 to 8℃. By the type of refrigerators, purpose-built units showed a lower proportion of temperature excursion than household and commercial refrigerators($P = 0.039$). Household refrigerators had higher rates of temperature records below 2℃($P = 0.002$). Commercial refrigerators had an average temperature of 7℃, which was higher than other refrigerators, and showed higher rates of temperature records above 8℃ ($P = 0.004$).

Varicella vaccines which had been stored for more than a month were retrieved from 13 public health centers and 14 private medical institutions, and viral titers were determined by plaque assay. The viral titers of each varicella vaccines varied at 911 – 9,734 pfu/0.5 mL. Particularly, among the vaccines with the same lot number, there were substantial differences in viral titers. The viral titers of the varicella vaccine obtained from the public health centers were higher than those from the private medical institutions($P = 0.030$). The

relation between viral titers and type of refrigerators or temperature records was not elucidated in this study.

Conclusions: This study proved that the vaccine cold chain at healthcare centers and vaccine clinics in Korea was not properly maintained. Majority of private medical institutions used household or commercial refrigerators that were frequently out of optimal temperature. We found that the viral titers of varicella vaccines stored in medical institutions were very diverse and some vaccines exhibited low titer than expected. Further research is necessary to evaluate whether the lower titer of varicella vaccine is due to suboptimal maintenance of the cold chain in Korea.

Keywords: Varicella, Vaccine, Immunization, Cold chain, Temperature

Student Number: 2018-36055

감사의 글

본 연구는 질병관리본부 연구용역사업 연구비를 지원받아 수행되었습니다(연구사업번호 2018-E2409-00).