



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](#)

의학박사 학위논문

홍역의 집단면역도 재평가와  
백신 실패 원인 규명

2023 년 2 월

서울대학교 대학원

의학과 내과학 전공

전 준 영

# 홍역의 집단면역도 재평가와 백신 실패 원인 규명

지도 교수 오 명 돈

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함

2022년 10월

서울대학교 대학원

의학과 내과학 전공

전 준 영

전준영의 의학박사 학위논문을 인준함

2023년 1월

위원장	<u>박 정 규</u>	(인)
부위원장	<u>오 명 돈</u>	(인)
위원	<u>김 남 중</u>	(인)
위원	<u>박 상 원</u>	(인)
위원	<u>김 윤 경</u>	(인)

## 초 록

**서론:** 홍역은 홍역바이러스(Measles virus)에 의해 발생하는 열성 발진성 질환이다. 홍역바이러스는 전염성이 매우 강하여 기초감염재생산지수(Basic reproduction number,  $R_0$ )가 12에서 18 사이로 알려져 있다. 국내 홍역 백신 도입 이후 홍역 발생률은 점진적으로 감소하였고, 2001년 홍역 백신 2회 접종률 95% 이상을 기본목표로 하는 “홍역 퇴치 5개년 계획”을 세워, 2006년에는 세계보건기구의 홍역퇴치기준을 만족시켰다. 그러나 높은 접종완료율에도 불구하고 2018/2019년에 20-30대의 성인을 중심으로 홍역이 전국적으로 유행했다. 해당 연령대는 2014년 국가 면역도 조사에서 홍역에 대한 항체가 감소해 있었다. 하지만 왜 이런 현상이 발생하는지에 대한 연구는 부족하다. 따라서 이 연구에서는, 홍역에 대한 국내 인구면역도를 다시 평가하고, 홍역에 대한 항체가 없는 의료종사자들에게 홍역 백신을 접종한 후 면역반응을 평가하여 1차 혹은 2차 백신 실패를 감별하고자 했다.

**방법:** 홍역에 대한 인구면역도를 계산할 때 연령별 인구수를 반영한 연령표준화 인구면역도와, 연령간 서로 다른 접촉빈도를 고려한 접촉보정 인구면역도(Contact-adjusted population immunity)를 구했다. 연령별 홍역 항체양성률은 2014년 질병관리본부에서 발표한 자료를

활용했다. 연령간 접촉빈도는 2011년 일본에서 발표한 자료를 이용했다.

홍역 백신에 대한 면역반응 평가를 위하여, 2019년 1월부터 2019년 10월까지 국립암센터와 상계백병원에 재직 중인 의료종사자 및 신규입사자에게 홍역 항체 유무를 조사했다. 원내 홍역 항체 검사는 화학발광 면역측정법(Chemiluminescence immunoassay, CLIA)을 이용했다. 조사 결과 홍역 항체가 음성인 대상자에게 홍역 백신(MMR II®, Merck)을 접종하고 접종 전과 접종 4주 후에 채취한 혈액으로 체액성 면역반응을 평가했다. 일차 평가 변수는 홍역 백신 접종 후 Enzygnost® 효소면역측정법으로 확인한 면역글로블린 G와 M 항체 역가로 정했다. 이차 평가 변수는 백신 접종 후 생성된 면역글로블린 G의 항원항체 결합력(Avidity)으로 정했다.

**결과:** 2014년 국가 면역도 조사를 바탕으로 구한 연령표준화 인구면역도는 92%였다. 면역도 조사 결과와 연령간 접촉빈도를 고려한 접촉보정 인구면역도(Contact-adjusted population immunity)는 86%였다. 홍역의 기초감염재생산지수( $R_0$ )를 12에서 18 사이로 생각한다면, 86%의 인구면역도에서 실질감염재생산지수( $R$ )는 1.7에서 2.5 사이로 계산할 수 있다.

연구 기간 동안 국립암센터에서 69명, 상계백병원에서 39명의 홍역 항체가 음성인 연구대상자를 모집했다. 연구대상자의 연령대 비중은 20-30대가 가장 높게 나타났으며, 각각 국립암센터 92.7% (64/69명),

상계백병원 92.3% (36/39명)였다. Enzygnost® kit를 이용한 효소면역측정법 결과 화학발광 면역측정법에서 항체 음성으로 확인된 연구 대상자 108명(국립암센터 69명, 상계백병원 39명) 중 참음성으로 확인되는 수가 54명(국립암센터 32명[46%], 상계백병원 22명[56%])으로 감소했다. 나머지 54명은 항체양성군으로 정의했다. MMR 1회 접종 후 면역글로블린 G 기하 평균은 항체음성군과 항체양성군에서 유의한 차이가 관찰되지 않았고, 1회 접종 후 기하 평균 증가비율(Geometric mean fold rise, GMFR)은 항체음성군에서 통계적으로 유의미하게 높았다 (항체음성군 대 항체양성군, 기하 평균 증가비율 [표준편차]; 국립암센터 1.20 [0.613] 대 0.44 [0.311],  $P < 0.001$ ; 상계백병원 0.713 [0.375] 대 0.392 [0.222],  $P = 0.003$ ). 면역글로블린 M이 양성으로 확인된 증례는 한 건도 없었다. 홍역 백신 접종 후 생성된 면역글로블린 G에 대해 항원항체 결합력을 평가했고, 국립암센터와 상계백병원에서 각각 평균(표준편차) 83.51% (8.168), 87.80% (6.408)으로 모든 면역글로블린 G가 High Avidity를 나타냈다.

**결론:** 한국에서 1994년 이후 출생한 코호트에서 95% 이상의 높은 홍역 예방접종률에도 불구하고 홍역에 대한 인구면역(Contact-adjusted population immunity)은 2014년 기준 86%로, 홍역 유행을 억제하기 충분한 95%에 미치지 못하는 것으로 확인되었다. 본 연구에서 탐색한 원인으로는 홍역에 대한 2차 백신 실패(Waning immunity)가 가능성이 높은 것으로 확인되었다.

주요어: 홍역, 예방접종, 집단면역, 인구면역, 면역원성, 백신실패

학번: 2017-37437

# 목 차

초록.....	i
목차.....	v
표 목록.....	viii
그림 목록.....	x
I. 서론.....	1
1. 홍역의 임상적 중요성.....	1
2. 국내의 홍역 예방접종과 홍역 발생.....	1
3. 홍역 백신 실패.....	7
4. 현재까지 수행된 연구의 한계점과 연구의 필요성.....	10
5. 연구 가설과 목적.....	11
II. 연구 방법.....	12
PART-I	
1. 자료 수집.....	12
2. 연령표준화 인구면역도 계산법 .....	15



3. 연령간 접촉 보정 인구면역도 계산법.....15

PART-II

1. 연구 설계 및 대상자.....18

2. 임상 자료 수집.....21

3. 효소면역측정법 실험방법 – 면역글로블린 G.....21

4. 효소면역측정법 실험방법 – 면역글로블린 M.....25

5. 항원항체 결합력 실험방법.....29

6. 통계분석 방법.....33

III. 연구 결과.....35

PART-I

1. 연령표준화 인구면역도.....35

2. 연령간 접촉 보정 인구면역도.....37

PART-II

1. 대상 환자.....40

2. 체액성 면역반응 평가.....44

3. 항원항체 결합력 평가.....52

4. 연구 대상자들의 백신 접종이력.....	55
IV. 고찰.....	64
V. 결론.....	72
참고 문헌.....	73
초록 (영문) .....	78

## 표 목 록

Table 1. Seroprevalence of measles and measles vaccine coverage by birth cohort in South Korea.....	5
Table 2. Previous reports regarding the secondary vaccine failures after measles vaccination.....	9
Table 3. Proportion of the population who is immune to measles by different age groups with seroprevalence data (2014) and its population immunity level.....	35
Table 4. Humoral immune responses to MMR vaccination in hospital A.....	47
Table 5. Humoral immune responses to MMR vaccination in hospital B.....	48
Table 6. Anti-measles IgG avidity in seronegative and seropositive groups in hospital A.....	53
Table 7. Anti-measles IgG avidity in seronegative and seropositive groups in hospital B.....	54

Table 8. Measles vaccination history among study participants in hospital A.....	56
Table 9. Measles vaccination history among study participants in hospital B.....	59
Table 10. Participants characteristics in hospital A.....	61
Table 11. Participants characteristics in hospital B.....	62
Table 12. Measles vaccination history among confirmed patients in hospital C.....	68

## 그림 목록

Figure 1. Annual incidence of measles in South Korea between 1955 and 2017.....	3
Figure 2. Age distribution of measles in South Korea before (A) and after (B) the 2000–2001 outbreak.....	4
Figure 3. Age-specific contact patterns in Japan and Taiwan.....	14
Figure 4. Flow diagram of this study.....	19
Figure 5. 96-well plate lay out of Enzygnost® anti-Measles IgG ELISA.....	23
Figure 6. 96-well plate lay out of Enzygnost® anti-Measles IgM ELISA.....	28
Figure 7. 96-well plate lay out of Euroimmun® anti-Measles IgG Avidity test.....	32
Figure 8. Age distribution of anti-measles IgG results using chemiluminescence immunoassay (CLIA) in (A) hospital A and (B) hospital B.....	42

Figure 9. Age distribution of study participants in (A) hospital A and (B) hospital B.....	43
Figure 10. Age distribution of anti-measles IgG results using Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) in (A) hospital A and (B) hospital B.....	46
Figure 11. Kinetics of anti-measles IgG after MMR vaccination for seronegative and seropositive groups in hospital A.....	49
Figure 12. Kinetics of anti-measles IgG after MMR vaccination for seronegative and seropositive groups in hospital B.....	50
Figure 13. Geometric mean fold rise (GMFR) in anti-measles IgG titers after MMR vaccination for seronegative and seropositive groups in (A) hospital A and (B) hospital B.....	51
Figure 14. Measles vaccination history of study participants.....	63

# I. 서론

## 1. 홍역의 임상적 중요성

홍역은 Paramyxoviridae과의 Morbillivirus속에 속하는 홍역바이러스(Measles virus)에 의해 발생하는 열성 발진성 질환이다. 홍역바이러스는 전염성이 매우 강하여 기초감염재생산지수(Basic reproduction number,  $R_0$ )가 12에서 18 사이로 알려져 있다.<sup>1</sup>

홍역에 의한 사망자는 홍역 백신(Measles containing vaccine, MCV)이 도입된 1963년 이전에 세계적으로 연간 2백만명가량 발생하는 것으로 알려졌으나, 백신이 도입된 이후에는 홍역 발생률과 사망률이 점차 감소했다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에 따르면, 2000년 홍역에 의한 사망자 수는 전세계 550,100명이었고 2015년에는 134,200명으로 76% 감소했다.<sup>2</sup>

## 2. 국내의 홍역 예방접종과 홍역 발생

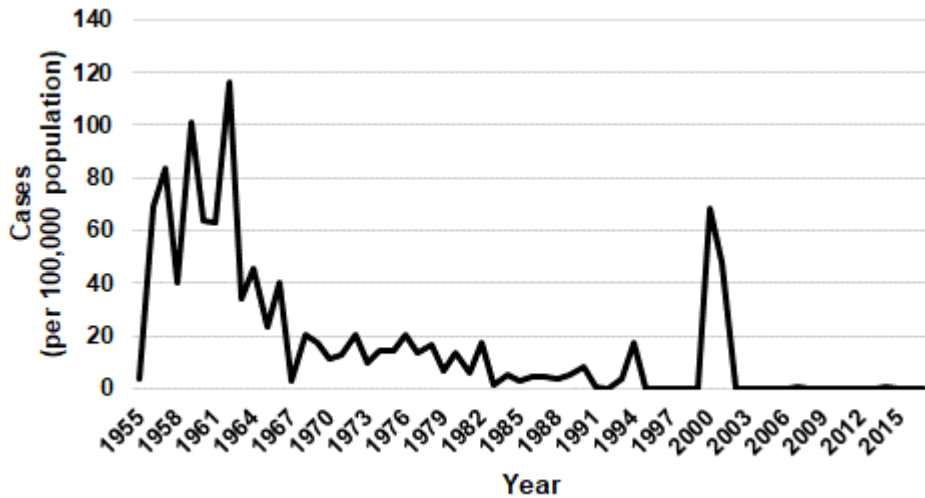
홍역 백신이 처음으로 국내에 도입된 시기는 1965년이었고,

1983년부터는 국가예방접종사업(National immunization program, NIP)에 포함되었다. 이후 1994년 대한소아과학회에서 2회 홍역 백신 접종을 권장하였고, 2001년에 홍역이 유행하자 정부는 출생연도 1985년부터 1994년까지 학령기 청소년에게 예방접종을 실시하였다. 또한 2001년부터 초등학교 입학 대상자(출생연도 1994년 이후 입학 대상자)의 홍역 백신 2회 접종력을 확인하는 사업을 실시했다.<sup>3</sup>

이러한 노력의 결과, 국내의 홍역 발생률은 1962년에 30,792명(1백만명 당 11.6건)에서 2005년에 7명(1백만명 당 1건 미만)으로 감소하였고, 2006년에는 세계보건기구에서 정한 홍역퇴치 기준을 만족하였다.<sup>4</sup> 홍역퇴치의 기준은 (i) 인구 1백만명당 1명 미만(해외유입 사례 제외), (ii) 개별 전수 역학조사, (iii) 홍역 백신 2회 접종률 95% 이상 유지와 모든 지역에서 95% 이상 접종률 유지, (iv) 해외유입에 의한 전파 확산은 소규모이어야 한다.<sup>5</sup> 국내 연간 홍역 발생률을 그림 1에 정리했다.<sup>6</sup>

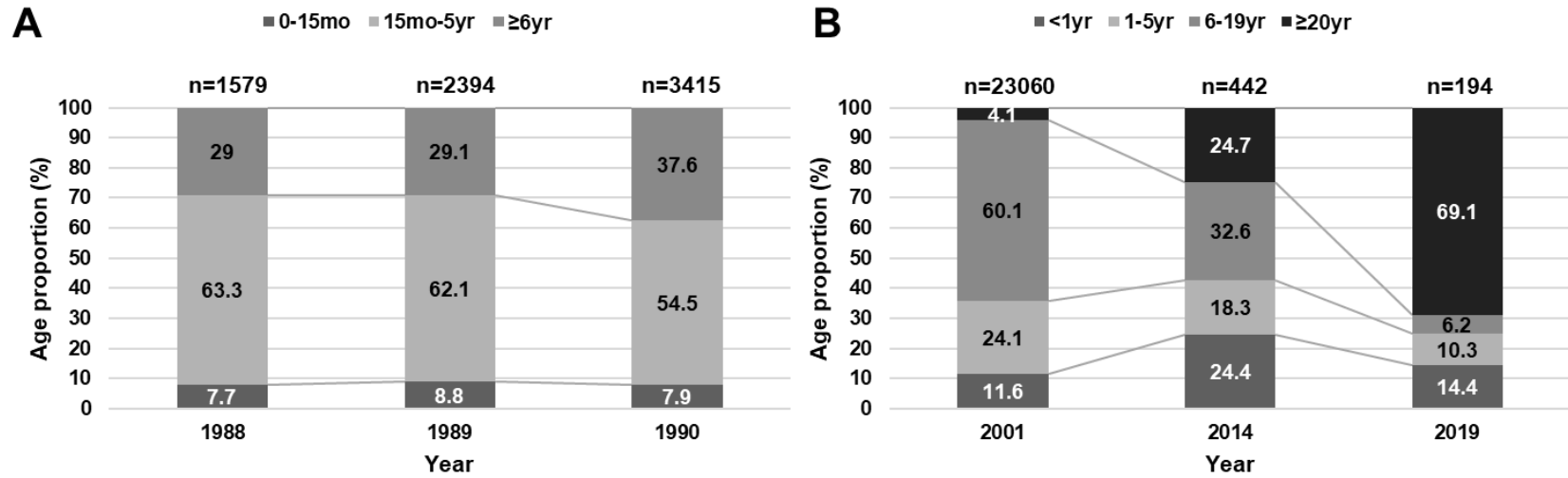


Figure 1. Annual incidence of measles in South Korea between 1955 and 2017.<sup>6</sup>



2018/2019년에 홍역이 전세계에서 유행하면서, 해외로부터 유입된 바이러스에 의한 홍역이 국내에서 산발적으로 유행했다.<sup>7</sup> 당시 유행은 대구에서 시작해서 대전, 안산, 안양 등 전국의 의료기관을 중심으로 나타났다. 2019년 5월까지 질병관리청이 집계한 자료에 따르면 환자수는 165명이었고, 20대가 68명(41.2%), 30대 30명(18.2%), 1세 미만 26명(15.8%) 순으로 많았다.<sup>8</sup> 국내 발생 홍역 환자의 연령별 분포를 그림 2에 정리했다.<sup>7, 9</sup>

Figure 2. Age distribution of measles in South Korea before (A) and after (B) the 2000–2001 outbreak.<sup>10</sup>



2019년 당시 20대는 2001년 정부의 “일제 홍역 예방접종(Catch-up vaccination)” 대상에 포함되거나, 초등학교 입학 당시에 예방접종 증명서를 제출하도록 요구 받은 연령대이다. 또한, 국가 예방접종현황 조사 결과를 보면 해당 연령대의 95% 이상이 홍역 예방접종을 2회 완료했다.<sup>3</sup> 그러나 2014년의 국가 면역도 조사에서 해당 연령대 (출생 코호트 1994년부터 2000년생)의 항체양성률이 최저 48.5%까지 감소하였고,<sup>11</sup> 감소의 정도는 예방접종으로부터 시일이 경과할수록 더욱 커졌다. 출생연도별 홍역 항체양성률과 예방접종률을 표1에 정리했다.<sup>3, 11</sup>

Table 1. Seroprevalence of measles and measles vaccine coverage by birth cohort in South Korea.

Birth year	Immunity (2002 measured)	Immunity (2014 measured)	MCV1 coverage (%)	MCV2 coverage (%)
2019			97.8 (2021 survey)	
2018			97.3 (2021 survey)	
2017				
2016				
2015			97.6 (2017 survey)	95 (2021 survey)
2014		19.8	97.7 (2017 survey)	
2013		68	97.8 (2016 survey)	
2012		98	97.7 (2015 survey)	
2011		98		
2010		98		
2009		100	99.6 (2013 survey)	
2008		100		95
2007		98		95
2006		100		95

2005		98	95	95
2004		96	95	95
2003		94	95	95
2002	45.4	96	95	95
2001	61	94	95	95
2000	89	<b>70</b>	95	95
1999	91.2	<b>86</b>	95	95
1998	87.6	<b>84</b>	95	95
1997	87.2	<b>84</b>	95	95
1996	87.4	<b>70</b>	95	95
1995	86.1	<b>70</b>	95	95
1994	84.5	<b>86</b>	95	95
1993	91.8	<b>82</b>	87.1	43.4
1992	91.7	90	88.2	36.8
1991	94.3	92	87	33
1990	91.7	94	85.2	
1989	95.4	96	84.7	
1988	93.6	100	84.7	
1987	92.6	100	81.1	
1986	99.4	94	80	
1985	96.4	100	79.4	
1984	94.8	100		
1983	94.2	96		
1982	89.5	100		
1981	91.7	94		
1980	93.8	90		
1979	89.6	92		
1978	94.6	96		
1977	94	98		
1976	93.6	94		
1975	95.5	100		
1974	90.7	96		
1973	91.3	98		
1972	96.2	100		
1971	95.6	94		
1970	96.4	92		
1969	93.9	92		

1968	94.1	98
1967		100
1966		98
1965		100
1964		100

이런 현상은 홍역 예방접종을 완료하였음에도 불구하고 시간이 지남에 따라 홍역에 대한 면역도가 떨어지는 2차 백신 실패(secondary vaccine failure, SVF)에 의할 가능성이 있으나, 예방접종 후에 면역을 획득하지 못한 1차 백신 실패(primary vaccine failure, PVF)의 가능성도 배제할 수 없다.

### 3. 홍역 백신 실패

1차 백신 실패는 예방접종을 시행하였음에도 면역 획득에 실패한 경우로<sup>12</sup> (i) 백신의 보관이나 관리가 부적절하여 살아있는 백신 바이러스가 죽는 경우<sup>13</sup> (ii) 1세 미만의 영아에게 예방접종을 시행하였을 때 모체로부터 받은 항체의 간섭으로 충분한 면역이 유도되지 않는 경우<sup>14, 15</sup>, 또는 (iii) 숙주요인(host factor)으로 예방접종 후에 면역반응이 나타나지 않아 혈청전환(seroconversion)이 되지 않는 경우 등이 있다.<sup>16</sup> 홍역 백신의 경우 1960년에 수행된 백신 임상시험 결과 접종자의 95%에서 혈청전환이 확인되었고,<sup>17</sup> 1990년 미국의 가족내 2차 감염 사례로부터 백신 효과(vaccine effectiveness)를 계산하였을 때에도 95%로

나타났다.<sup>18</sup> 이에 홍역에 대한 1차 백신 실패율은 5% 정도이며, 이들은 홍역에 감수성이 있는 집단으로 여길 수 있다.

2차 백신 실패는 홍역 예방접종 후 혈청전환이 이루어졌으나, 이후 면역도가 감소(waning immunity)하여 홍역에 걸리는 경우를 말한다.<sup>16</sup> 2차 백신 실패가 보고된 해외 사례들을 표 2에 정리했다.

Table 2. Previous reports regarding the secondary vaccine failure after measles vaccination.

Article	Nation	Year	Population	Outbreak (N)	Study (N)	Measure	Vaccine failure type
M Iwamoto et al., 2021 <sup>19</sup>	United States	2018–2019	New York city	649	62	Avidity	53 (85%) High Avidity 9 (15%) Low Avidity
Breakwell et al., 2015 <sup>20</sup>	United States	2014	Federated States of Micronesia	393	393	History	306 (78%) Vaccinated 87 (22%) Unvaccinated
Pannuti et al., 2004 <sup>21</sup>	Brazil	1997	São Paulo county	19,322	159	Avidity	27 (17%) High Avidity 25 (16%) Low Avidity 107 (67%) Unvaccinated
M Paunio et al., 2000 <sup>22</sup>	Finland	1988–1989	Finland	1748	129	Avidity	28 (22%) High Avidity 101 (78%) Low Avidity
Mathias et al., 1989 <sup>23</sup>	Canada	1985–1986	British Columbia	7479	188	History	Vaccine trial 1974–1976 9 Cases/175 Seroconverted 6 Cases/13 Primary failure

#### 4. 현재까지 수행된 연구의 한계점과 연구의 필요성

국내 홍역 백신 도입 이후 홍역 발생률은 점진적으로 감소하였고, 2001년 홍역 백신 2회 접종률 95% 이상을 기본목표로 하는 “홍역 퇴치 5개년 계획”을 세워, 2006년에는 세계보건기구의 홍역퇴치기준을 만족시켰다. 그러나 높은 접종완료율에도 불구하고 2018/2019년에 20-30대의 성인을 중심으로 홍역이 전국적으로 유행했다. 해당 연령대는 2014년 국가 면역도 조사에서 홍역에 대한 항체가가 감소해 있었다.<sup>11</sup> 하지만 왜 이런 현상이 발생하는지에 대한 면역학적 연구는 부족하다.

홍역의 예방접종률 목표가 95%인 이유는 홍역의 기초감염재생산지수가 12에서 18 사이로, 실질감염재생산지수(effective reproduction number,  $R$ )를 1 미만으로 감소시키는 집단면역(herd immunity)을 달성하기 위함이다. 그러나 집단면역을 인구대비 백신접종자수의 단순한 산술평균으로 계산해서는 부정확하다. 예를 들어, 학령기 아동이 하루 평균 밀접하게 만나는 접촉자의 수가 15-20명이라면, 거동이 불편한 80세 이상 노인의 평균 밀접 접촉자의 수는 그보다 낮을 수 있다. 그러므로 거동이 제한된 노인의 면역도와 사회접촉이 활발한 연령층의 면역도가 가지는 의미는 달라진다. 즉, 연령간 접촉빈도를 고려한 인구면역도(Contact-adjusted population immunity)를 계산하는 것이



중요하며, 이러한 인구면역도는 특히 호흡기 전파하는 감염병의 예측모형에 널리 사용되고 있다.<sup>24</sup> 국내에서는 지금까지 연령간 접촉빈도를 고려한 홍역의 인구면역도를 연구한 바가 없다.

## 5. 연구 가설과 목적

2018/2019년의 홍역 유행을 고려하면 알려진 높은 예방접종률에도 불구하고, 인구면역도는 집단면역에 필요한 95%에 도달하지 못한 것으로 추정된다. 또한, 2014년 국가 면역도 조사에서 항체양성률이 연령에 따라 점진적으로 감소하는 점을 고려하면 국내에서 관찰되는 현상은 2차 백신 실패에 의한 가능성이 높다.

본 연구에서는, 첫째로 2014년에 시행된 국가 면역도 조사를 바탕으로 국내 홍역에 대한 접촉빈도를 고려한 인구면역도(Contact-adjusted population immunity)가 어느 정도인지를 확인해보고, 둘째로 국내 의료기관에서 홍역에 대한 항체가 없는 의료종사자들에게 홍역 백신을 접종한 후 면역반응을 평가하여 1차 혹은 2차 백신 실패를 감별하고자 했다.

# PART-I

## II. 연구 방법

### 1. 자료 수집

#### 가. 홍역에 대한 연령별 면역도

국가 단위의 홍역 면역도 결과는 2014년 질병관리본부에서 발표한 자료를 활용했다. 이 조사는 국민건강영양조사(Korea National Health and Nutrition Examination Survey, KNHNES) 검체를 활용하여 진행되었다.<sup>11</sup> 국민건강영양조사의 연구대상자는 한국 국민을 대표할 수 있도록 전국에서 선정되었으며, 이 홍역 면역도 연구에는 1세부터 50세까지 각 연령별로 50명씩 총 2500명과, 1개월 영아부터 11개월 영아까지 각 월령별로 50명씩 총 550명을 더하여 합계 총 3050명이 포함되었다. 연구에 포함된 출생 코호트는 1964년생부터 2014년생이었다.

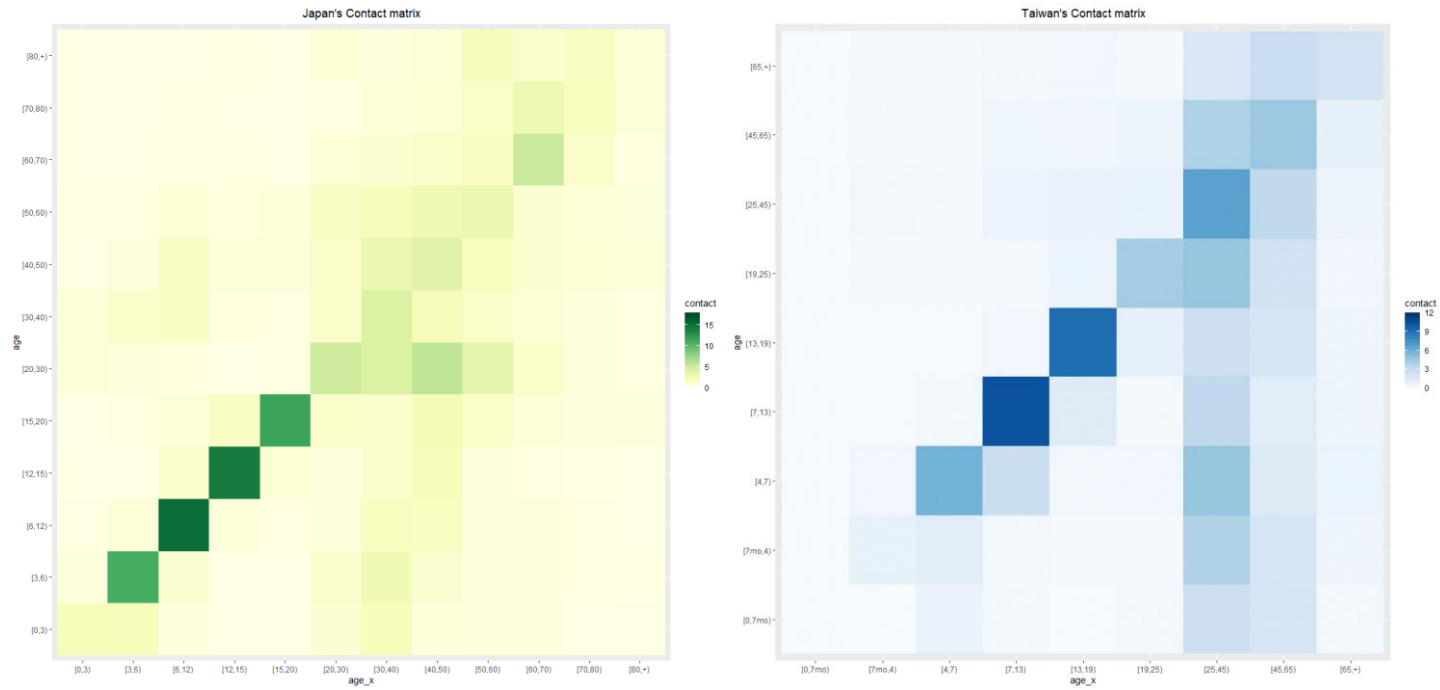
홍역에 대한 면역도는 효소면역측정법(Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA)을 이용하여 면역글로블린 G(IgG) 유무를 측정하는 것으로 확인했다. 실험은 세계보건기구 지정 Reference Kit인 Enzygnost® anti-Measles Virus/IgG(Siemens Healthcare Diagnostics, GmbH Marburg,

Germany)를 이용했다. 결과값이 미결정 범위에 속한 경우는 양성으로 해석했다.

## 나. 연령별 접촉빈도

국내에서 시행한 조사한 연령별 접촉행태 조사 결과가 없으므로, 인접 국가인 일본의 데이터를 사용했다.<sup>25</sup> 일본의 연령별 접촉빈도 결과와 대만의 결과가 유사한 경향성임을 확인하여, 동아시아의 접촉행태가 유사할 것으로 예상했다.<sup>26</sup> 일본의 Yoko Ibuka와 대만의 Yang-chih Fu에게 자료를 제공받아 재생산한 두 나라의 연령별 접촉빈도는 그림 3과 같다.

Figure 3. Age-specific contact patterns in Japan and Taiwan.<sup>25, 26</sup>



Figures are reproduced with permission from Dr. Yoko Ibuka and Dr. Yang-chih Fu.

## 2. 연령표준화 인구면역도(Age-standardized population immunity) 계산법

2014년 조사한 1세 단위 홍역 항체양성률에 대한 국내 연령표준화 인구면역도를 구하기 위해, 2014년 인구구조를 이용했다.<sup>27</sup> 각 연령의 항체양성률을 해당 연령의 인구비에 맞게 가중치를 주어 평균을 계산했다.

## 3. 연령간 접촉 보정 인구면역도(Contact-adjusted population immunity) 계산법

실질감염재생산지수( $R$ )는 일정 부분 면역이 있는 집단에서 감염자가 발생하였을 때, 그 감염자로 인해 평균적으로 감염되는 감염자의 수를 나타내며 기초감염재생산지수( $R_0$ )에서 면역력이 있는 인구집단의 비율( $r'$ )을 제외하는 다음 식으로 표현할 수 있다.

$$R = (1 - r')R_0$$

이 식을 다시 표현해, 다음과 같이 인구면역도를 정의해 볼 수 있다.

$$r' = (1 - R/R_0)$$

기초감염재생산지수( $R_0$ )를 구하는 방법은 다양한데, 그 중 연령간 접촉빈도를 고려할 수 있는 방법으로는 O.Diekmann 이 제시한 차세대행렬(Next generation matrix)을 이용한 방법이 있다.<sup>28</sup> 차세대행렬을  $\mathbf{K}$  로 칭하고 그 성분( $k_{ij}$ )을 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$k_{ij} = \phi_{ij} \frac{N_i}{N_j}$$

여기서  $\phi_{ij}$  는  $i$  연령대와  $j$  연령대가 접촉하는 평균 횟수이고,  $N_i$  와  $N_j$  는 각 연령대에 속한 인구수이다.

O. Diekmann 에 따르면, 기초감염재생산지수( $R_0$ )는 차세대행렬의 고유치 절대값의 최대값(spectral radius,  $\rho$ )과 같다.

$$R_0 = \rho(\mathbf{K})$$

만약  $i$  연령대에서  $r_i$  비율만큼 면적이 있다면,  $\mathbf{K}'$ 의 성분을 아래와 같이 기술할 수 있다.

$$k'_{ij} = k_{ij}(1 - r_i)$$

그렇다면, 접촉빈도를 고려한 인구면역도는 다음과 같이 계산할 수 있다.

$$r' = (1 - R/R_0) = 1 - \frac{\rho(\mathbf{K}')}{\rho(\mathbf{K})}$$

## PART-II

### II. 연구 방법

#### 1. 연구 설계 및 대상자

##### 가. 연구 설계

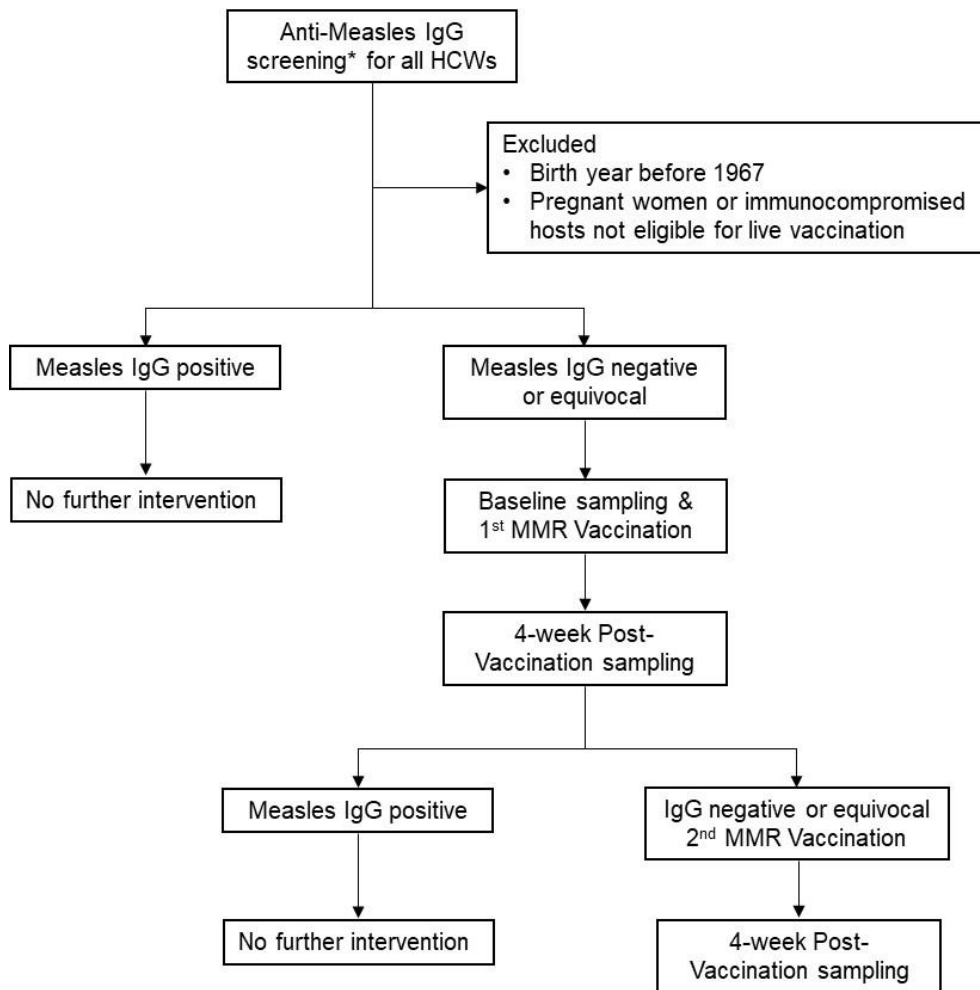
2018/2019년 국내에서 발생한 의료기관 중심의 홍역 유행에 대한 대응 방안으로, 다수의 국내 종합병원에서 재직 중인 의료종사자들에 대한 홍역 항체 유무를 조사했다. 본 연구는 이러한 감염관리 정책의 일환으로 수행되었다.

2019년 1월부터 2019년 10월까지 국립암센터와 상계백병원에 재직 중인 의료종사자 및 신규입사자의 홍역 항체 유무를 조사하고, 그 중 홍역 항체가 음성인 대상자에게 홍역 백신(MMR II®, Merck, lot number R034777, R031470, S012594, S011066)을 접종한 후 면역 반응을 평가하는 전향적 관찰 연구를 수행했다. 원내 홍역 항체 검사는 화학발광 면역측정법(Chemiluminescence immunoassay, CLIA) (LIAISON® Measles IgG, DiaSorin, Saluggia, Italy)을 이용했다. 연구 대상자의 참여 의사를 확인하고 동의서를 취득한 후 선정기준과 제외기준 해당 여부를



확인했고, 예방접종 전과 접종 4주 후에 면역원성 평가를 위한 혈액을 채취했다 (그림 4).

Figure 4. Flow diagram of this study.



\* Anti-measles IgG screening test was performed using chemiluminescence immunoassay (LIAISON® Measles IgG, DiaSorin, Saluggia, Italy).

IgG; Immunoglobulin G, HCWs; Healthcare workers

선정기준은 i) 홍역 항체 음성인 의료기관 종사자이면서 ii) 설명문의 내용을 이해하고 서면 동의서를 작성한 자였다. 제외기준은 i) 1967년 이전 출생자 이거나 ii) 임신부 혹은 생백신 접종이 불가능한 면역 저하자였다. 탈락기준은 i) 예방접종 전/후 채혈을 하지 않은 자 이거나 ii) 선정 제외기준에 속하는 조건이 이후에 발견되는 자였다.

본 연구는 국립암센터와 상계백병원 의학연구 윤리심의위원회의 승인 후 진행되었다 (각각 IRB No. NCC2019-0076, No. SGPAIK 2019-08-007).

## 나. 평가 변수와 목표 대상자 수

일차 평가 변수는 홍역 백신 접종 후 효소면역측정법으로 확인한 면역글로블린 G와 M(IgM) 항체 역가로 정했다. 이차 평가 변수는 백신 접종 후 생성된 면역글로블린 G의 항원항체 결합력(Avidity)으로 정했다.

선행연구에서 홍역 백신의 1차 백신 실패와 2차 백신 실패의 비율이 일관되지 않아 정확한 연구 대상자 수를 통계적으로 계산하기는 어렵다. 따라서 탐색적 연구디자인 하에서 일반적으로 정규분포를 기대할 수

있는 30명 이상을 각 군에서 기대한다면 60명 이상의 대상자 수가 필요하고, 탈락율을 30%로 가정한다면 약 85명의 대상자 수가 필요하다.

## 2. 임상 자료 수집

문진과 검진, 전자 의무기록 확인을 통해 연구 대상자의 출생연도, 성별, 예방접종에 금기사항이 될 수 있는 기저질환 유무를 확인했다. 질병관리청 예방접종도우미 사이트에 등록된 홍역 백신 접종여부와 정확한 접종 시점을 확인하고 원내 접종이력이 있는 경우 또한 전자 의무기록을 통해 확인했다.<sup>3</sup>

## 3. 효소면역측정법 실험방법 - 면역글로블린 G

### 가. 실험준비

① 냉동된 연구 혈청과 National Institute for Biological Standards and Control(NIBSC) 표준 혈청을 꺼내어 밤 동안 4℃ 냉장고에 보관했다.

② 실험 30분 전에 혈청과 Enzygnost<sup>®</sup> anti-Measles Virus/IgG(Siemens Healthcare Diagnostics, GmbH Marburg, Germany) 시약들을 꺼내 상온에 두었다.

- ③ Anti-Human IgG/POD conjugate에 Conjugate Buffer Microbiol을 첨가하여 1:50 비율로 희석했다.
- ④ Sample Buffer POD (Diluent) 50mL에 Colour Solution blue (dye) 2.5mL를 첨가했다.
- ⑤ Washing Solution POD에 distilled water를 첨가하여 1:20 비율로 희석했다.
- ⑥ Chromogen TMB에 Buffer/Substrate TMB를 첨가하여 1:10 비율로 희석했다.

#### 나. 실험방법

- ① 모든 혈청과 Reference P/N에 Sample Buffer POD (dyed)를 혼합하여 1:20 비율로 희석했다.
- ② Non-dyed Sample Buffer POD 200 $\mu$ L를 플레이트(그림 5)의 각 well에 미리 분주했다.
- ③ 희석된 Reference P/N부터 시작하여 혈청 순서대로 20 $\mu$ L씩 각 pair (Measles Ag/Control Ag) well에 담았다. 가장 마지막 pair에는 Reference P/N을 담았다.
- ④ 플레이트를 호일로 감싸서 37 $^{\circ}$ C 인큐베이터에 60분동안 보관했다.

- ⑤ 희석된 Washing Solution POD 200 $\mu$ L로 각 well을 총 3회 세척했다.
- ⑥ 희석된 Anti-Human-IgG/POD Conjugate 100 $\mu$ L를 각 well에 담았다.
- ⑦ 플레이트를 호일로 감싸서 37 $^{\circ}$ C 인큐베이터에 60분동안 보관했다.
- ⑧ 희석된 Washing Solution POD 200 $\mu$ L로 각 well을 총 3회 세척했다.
- ⑨ Chromogen Working Solution 100 $\mu$ L를 각 well에 담았다.
- ⑩ 플레이트를 호일로 감싸서 상온에 30분동안 보관했다.
- ⑪ Stop Solution POD 100 $\mu$ L를 각 well에 담았다.
- ⑫ 1시간 이내에 Photometer(450nm)로 결과를 측정했다.

Figure 5. 96-well plate lay out of Enzygnost<sup>®</sup> anti-Measles IgG ELISA.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	P/N	P/N	S7	S7	S15	S15	S23	S23	S31	S31	S39	S39
B	Ref*	Ref*	S8	S8	S16	S16	S24	S24	S32	S32	S40	S40
C	S1	S1	S9	S9	S17	S17	S25	S25	S33	S33	S41	S41
D	S2	S2	S10	S10	S18	S18	S26	S26	S34	S34	S42	S42
E	S3	S3	S11	S11	S19	S19	S27	S27	S35	S35	S43	S43
F	S4	S4	S12	S12	S20	S20	S28	S28	S36	S36	S44	S44
G	S5	S5	S13	S13	S21	S21	S29	S29	S37	S37	S45	S45
H	S6	S6	S14	S14	S22	S22	S30	S30	S38	S38	P/N	P/N

Blue: Measles virus Ag/ Yellow: Control Ag

Reference P/N: Human serum containing IgG antibodies to Measles virus antigens

Ref\*: NIBSC Reference Sera, S: Participants' Sera

## 다. 결과해석

$\Delta A = \text{Measles virus Ag 흡광도} - \text{Control Ag 흡광도}$

① Reference P/N  $\Delta A$  값은 제품 Lot number에 해당하는 nominal value 및 upper/lower margin 이내의 값이어야 본 실험을 신뢰할 수 있다. 본 실험에 사용한 LOT 49026에서 nominal value 1.16, upper margin 1.97, lower margin 0.59 이다.

② 제일 처음  $\Delta A_{p/n}$  값과 제일 마지막 값이 두개의 평균에서 20% 이상 차이가 나지 않아야 한다.

③ 각 샘플의  $\Delta A$  값은 Correction factor로 곱한다.

Correction factor =  $\Delta A$  nominal value/ mean  $\Delta A$  Reference P/N

※ 결과값

Negative  $\Delta A < 0.100$  (cutoff)

Equivocal  $0.100 \leq \Delta A \leq 0.200$

Positive  $\Delta A > 0.200$

## 라. 면역글로블린 G 정량화 (alpha method)

다음과 같은 경우에는 계산을 할 수 없다.

- ①  $\Delta A$  corrected  $<$  cut-off (0.100)
- ②  $\Delta A$  uncorrected  $\geq$  2.5 (이런 경우 dilution 해서 다시 계산해야 한다.)

Calculation:  $\text{Log}_{10} \text{ mIU/mL} = \alpha \times \Delta A_b$   
( $\alpha=3.4704$ ,  $\beta=0.2027$ )

## 4. 효소면역측정법 실험방법 - 면역글로블린 M

### 가. 실험준비

- ① 냉동된 연구 혈청을 꺼내어 밤 동안 4°C 냉장고에 보관했다.
- ② 실험 30분 전에 혈청과 Enzygnost® anti-Measles Virus/IgM(Siemens Healthcare Diagnostics, GmbH Marburg, Germany) 시약들을 꺼내 상온에 두었다.
- ③ Anti-Human IgM/POD conjugate에 Conjugate Buffer Microbiol을

첨가하여 1:50 비율로 희석했다.

④ Sample Buffer POD (Diluent) 50mL에 Colour Solution blue (dye) 2.5mL를 첨가했다.

⑤ Washing Solution POD에 distilled water를 첨가하여 1:20 비율로 희석했다.

⑥ Chromogen TMB에 Buffer/Substrate TMB를 첨가하여 1:10 비율로 희석했다.

⑦ RF Absorbent 제공된 1바이알에 sterile, distilled water 5mL를 첨가했다.

## 나. 실험방법

① 모든 혈청과 Reference P/N, Reference P/P에 Sample Buffer POD (dyed)를 혼합하여 1:20 비율로 희석했다.

② Rheumatoid factor에 의한 IgM 위양성을 막기 위해, 이를 제거하기 위한 과정을 추가했다. 1:20 비율로 희석된 혈청 샘플 200 $\mu$ L에 RF Absorbent 200 $\mu$ L를 첨가하고 상온에서 15분동안 보관했다. 단, Reference P/N, Reference P/P에는 첨가하지 않았다.

③ 희석된 Reference P/N, Reference P/P부터 시작하여 혈청 샘플



순서대로 150 $\mu$ L씩 플레이트(그림 6)의 각 pair (Measles Ag/Control Ag) well에 담았다. 가장 마지막 pair에는 Reference P/P를 담았다.

- ④ 플레이트를 호일로 감싸서 37 $^{\circ}$ C 인큐베이터에 60분동안 보관했다.
- ⑤ 희석된 Washing Solution POD 200 $\mu$ L로 각 well을 총 3회 세척했다.
- ⑥ 희석된 Anti-Human-IgM/POD Conjugate 100 $\mu$ L를 각 well에 담았다.
- ⑦ 플레이트를 호일로 감싸서 37 $^{\circ}$ C 인큐베이터에 60분동안 보관했다.
- ⑧ 희석된 Washing Solution POD 200 $\mu$ L로 각 well을 총 3회 세척했다.
- ⑨ Chromogen Working Solution 100 $\mu$ L를 각 well에 담았다.
- ⑩ 플레이트를 호일로 감싸서 상온에 30분동안 보관했다.
- ⑪ Stop Solution POD 100 $\mu$ L를 각 well에 담았다.
- ⑫ 1시간 이내에 Photometer(450nm)로 결과를 측정했다.

Figure 6. 96-well plate lay out of Enzygnost® anti-Measles IgM ELISA.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	P/N	P/N	S7	S7	S15	S15	S23	S23	S31	S31	S39	S39
B	P/P	P/P	S8	S8	S16	S16	S24	S24	S32	S32	S40	S40
C	S1	S1	S9	S9	S17	S17	S25	S25	S33	S33	S41	S41
D	S2	S2	S10	S10	S18	S18	S26	S26	S34	S34	S42	S42
E	S3	S3	S11	S11	S19	S19	S27	S27	S35	S35	S43	S43
F	S4	S4	S12	S12	S20	S20	S28	S28	S36	S36	S44	S44
G	S5	S5	S13	S13	S21	S21	S29	S29	S37	S37	S45	S45
H	S6	S6	S14	S14	S22	S22	S30	S30	S38	S38	P/P	P/P

Blue: Measles virus Ag/ Yellow: Control Ag

Reference P/N: Human serum containing IgG antibodies to Measles virus antigens

Reference P/P: Human serum containing IgG antibodies to Measles virus antigens together with rheumatoid factors (RF)

S: Participants' Sera

#### 다. 결과해석

$\Delta A = \text{Measles virus Ag 흡광도} - \text{Control Ag 흡광도}$

① Reference P/P  $\Delta A$  값은 제품 Lot number에 해당하는 nominal value 및 upper/lower margin 이내의 값이어야 본 실험을 신뢰할 수 있다. 본 실험에 사용한 LOT 48747에서 nominal value 0.53, upper margin 0.90,

lower margin 0.27 이다.

② 제일 처음  $\Delta A/p$  값과 제일 마지막 값이 두개의 평균에서 20% 이상 차이 나지 않아야 한다.

③  $\Delta A/n$  값은 0.099 이하여야 한다.

④ 각 샘플의  $\Delta A$  값은 Correction factor로 곱한다.

Correction factor =  $\Delta A$  nominal value/ mean  $\Delta A$  Reference P/P

※ 결과값

Negative  $\Delta A < 0.100$  (cutoff)

Equivocal  $0.100 \leq \Delta A \leq 0.200$

Positive  $\Delta A > 0.200$

## 라. IgM 정량화

IgM은 정량화할 수 없다.

## 5. 항원항체 결합력 실험방법

### 가. 실험준비

- ① 냉동된 연구 혈청을 꺼내어 밤 동안 4℃ 냉장고에 보관했다.
- ② 실험 30분 전에 혈청과 Euroimmun® Avidity determination of antibodies against measles viruses (IgG) (Lübeck, Germany) 시약들을 꺼내 상온에 두었다.
- ③ Wash Buffer에 distilled water를 첨가하여 1:10 비율로 희석했다.

#### 나. 실험방법

- ① 모든 혈청 샘플에 Sample Buffer를 혼합하여 1:100 비율로 희석했다. 단, High avidity control, Low avidity control은 희석하지 않았다.
- ② High avidity control, Low avidity control부터 시작하여 혈청 샘플 순서대로 100μL씩 플레이트(그림 7)의 각 pair (with & without urea) well에 담았다.
- ③ 플레이트를 상온에서 30분동안 보관했다.
- ④ 희석된 Washing Buffer 200μL로 각 well을 세척했다.
- ⑤ 플레이트의 첫번째 pair에는 Urea solution 200μL를 넣고, 두번째 pair에는 PBS(phosphate buffer) 200μL를 넣고 상온에서 10분동안

보관했다.

⑥ 희석된 Washing Buffer 200 $\mu$ L로 각 well을 총 3회 세척했다.

⑦ Anti-Human-IgG (peroxidase-labelled conjugate) 100 $\mu$ L를 각 well에 담았다.

⑧ 플레이트를 호일로 감싸서 상온에 30분동안 보관했다.

⑨ 희석된 Washing Buffer 200 $\mu$ L로 각 well을 총 3회 세척했다.

⑩ Chromogen/substrate solution 100 $\mu$ L를 각 well에 담았다.

⑪ 플레이트를 호일로 감싸서 상온에 15분동안 보관했다.

⑫ Stop solution 100 $\mu$ L를 각 well에 담았다.

⑬ 30분 이내에 Photometer(450nm)로 결과를 측정했다.

Figure 7. 96-well plate lay out of Euroimmun® anti-Measles IgG Avidity assay.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	HA	HA	S6	S6	S14	S14	S23	S23	S30	S30	S38	S38
B	LA	LA	S7	S7	S15	S15	S23	S23	S31	S31	S39	S39
C	Neg	Neg	S8	S8	S16	S16	S24	S24	S32	S32	S40	S40
D	S1	S1	S9	S9	S17	S17	S25	S25	S33	S33	S41	S41
E	S2	S2	S10	S10	S18	S18	S26	S26	S34	S34	S42	S42
F	S3	S3	S11	S11	S19	S19	S27	S27	S35	S35	S43	S43
G	S4	S4	S12	S12	S20	S20	S28	S28	S36	S36	S44	S44
H	S5	S5	S13	S13	S21	S21	S29	S29	S37	S37	S45	S45

Blue: With Urea/ Yellow: Without Urea

HA: High avidity control/ LA: Low avidity control/ Neg: Negative control

S: Participants' Sera

#### 다. 결과해석

$(\text{Urea 처리한 흡광도} / \text{처리하지 않은 흡광도}) \times 100 = \text{Relative avidity index}$

(RAD) in %

※ 결과값

RAI < 40 %: low-avidity antibodies

RAI 40 – 60 %: equivocal

RAI > 60 %: high-avidity antibodies

① Urea 처리하지 않은 검체의 흡광도가 < 0.140 인 경우 (IgG 음성으로) avidity 검사의 의미가 없다.

② 급성 감염에서 IgG titer 가 매우 높으면 high-avidity 로 잘못 나타날 수 있다. False high RAI 는 Urea 처리하지 않은 검체의 흡광도가 > 1.2 인 경우 보일 수 있으므로 해당 검체는 1:401 로 더 희석하여 재검해야 한다.

## 6. 통계분석 방법

연구대상자의 일반적 특성은 연속형 자료의 경우 평균과 표준편차, 중위수와 사분위범위수를 제시하고, 범주형 자료의 경우 빈도(분율%)를 제시했다. 항체 실험 결과 1차 백신 실패 및 2차 백신 실패로 보이는 두 군 간의 분포차이 검정을 위해 연속형이면서 정규분포를 가정할 수 있는 변수는 독립  $t$  검정으로, 순위변수이거나

정규분포 가정을 만족하지 않는 경우는 Wilcoxon rank sum test를 수행했다. 한편, 범주형 변수의 경우 두 군의 분포차이 검정을 위해 chi-square test 또는 Fisher의 정확한 검정을 수행했다.

모든 통계 분석은 IBM SPSS statistics (version 22 software package; IBM Corp., Armonk, NY)를 이용했다.  $P < 0.05$  이면 유의미한 차이가 있다고 판정했다.



# PART-I

## III. 연구 결과

### 1. 연령표준화 인구면역도(Age-standardized population immunity)

2014년 홍역에 대한 면역도 조사 결과를 2014년 국가의 인구구조에 맞추어 가중치를 준 후 산술평균을 하였을 때 단순 인구면역도는 92%였다 (표 3).

Table 3. Proportion of the population who is immune to measles by different age groups and its population immunity level.

Age	Seroprevalance (%)	Population (N)	Proportion of immune (%)
0	19.82	436,868	
1	68	463,546	62.97
2	98	471,711	
3	98	480,054	
4	98	442,837	98.65
5	100	448,579	
6	100	480,719	
7	98	451,790	
8	100	431,564	97.63
9	98	439,850	
10	96	472,339	

11	94	474,906	
12	96	510,418	
13	94	592,484	85.99
14	70	616,028	
15	86	608,801	
16	84	642,094	
17	84	661,121	78.51
18	70	686,481	
19	70	691,232	
20	86	702,877	
21	82	718,427	
22	90	714,569	
23	92	663,834	
24	94	657,698	93.19
25	96	644,436	
26	100	635,626	
27	100	646,570	
28	94	666,307	
29	100	666,191	
30	100	721,616	
31	96	789,123	
32	100	845,878	
33	94	848,036	
34	90	840,801	95.95
35	92	770,900	
36	96	758,430	
37	98	749,854	
38	94	768,768	
39	100	806,434	
40	96	872,327	
41	98	890,778	
42	100	894,974	
43	94	927,849	96.71
44	92	893,700	
45	92	936,548	
46	98	849,021	
47	100	825,593	

48	98	837,113	
49	100	846,811	
≥50	100	16,852,148	100

## 2. 연령간 접촉 보정 인구면역도(Contact-adjusted population immunity)

2014년 홍역에 대한 면역도 조사 결과와 연령간 접촉빈도( $\phi_{ij}$ )를 고려하여 인구면역도를 다음과 같이 계산했다. 여기서  $i$  연령대와  $j$  연령대는 대칭이며 그룹은 0-2, 3-5, 6-11, 12-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49, ≥50 으로 나누었다.

$$\phi_{ij} = \begin{pmatrix} 2.27 & 2.17 & 0.41 & 0.02 & 0.03 & 1.00 & 2.19 & 0.55 & 1.19 \\ 0.46 & 11.09 & 1.20 & 0.11 & 0.01 & 1.27 & 2.72 & 1.09 & 1.26 \\ 0.17 & 0.70 & 15.14 & 0.63 & 0.15 & 0.53 & 1.95 & 1.80 & 1.21 \\ 0.03 & 0.04 & 1.24 & 14.33 & 0.89 & 0.48 & 1.29 & 2.39 & 0.86 \\ 0.02 & 0.25 & 1.72 & 11.63 & 1.39 & 1.26 & 1.26 & 2.45 & 2.98 \\ 0.78 & 0.48 & 0.31 & 0.18 & 0.20 & 5.05 & 4.36 & 5.75 & 5.69 \\ 0.73 & 1.41 & 1.71 & 0.37 & 0.28 & 1.44 & 4.38 & 2.38 & 3.10 \\ 0.17 & 0.53 & 1.70 & 0.71 & 0.62 & 1.45 & 3.25 & 3.97 & 4.43 \\ 0.19 & 0.21 & 0.86 & 0.29 & 0.56 & 1.74 & 2.18 & 2.88 & 5.32 \end{pmatrix}$$

차세대행렬  $K$  의 성분은

$$k_{ij} = \phi_{ij} \frac{N_i}{N_j}$$

이므로 다음과 같은 예시처럼 정리할 수 있다.

$$K = \begin{pmatrix} 2.27 \times \frac{1,372,125}{1,372,125} & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0.46 \times \frac{1,372,125}{1,371,470} & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0.17 \times \frac{1,372,125}{2,751,168} & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0.03 \times \frac{1,372,125}{1,718,930} & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0.02 \times \frac{1,372,125}{3,289,729} & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0.78 \times \frac{1,372,125}{6,716,535} & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0.73 \times \frac{1,372,125}{7,899,840} & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0.17 \times \frac{1,372,125}{8,774,714} & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0.19 \times \frac{1,372,125}{16,852,148} & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \end{pmatrix}$$

각 연령대의 면역도를 고려한  $K'$  의 성분은 다음과 같다.

$$k'_{ij} = k_{ij}(1 - r_i)$$

따라서  $K'$  는 다음과 같이 정리할 수 있다.

$$K' = \begin{pmatrix} 2.27 \times \frac{1,372,125}{1,372,125} \times (1 - 0.63) & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0.46 \times \frac{1,372,125}{1,371,470} \times (1 - 0.99) & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0.17 \times \frac{1,372,125}{2,751,168} \times (1 - 0.98) & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0.03 \times \frac{1,372,125}{1,718,930} \times (1 - 0.86) & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0.02 \times \frac{1,372,125}{3,289,729} \times (1 - 0.79) & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0.78 \times \frac{1,372,125}{6,716,535} \times (1 - 0.93) & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0.73 \times \frac{1,372,125}{7,899,840} \times (1 - 0.96) & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0.17 \times \frac{1,372,125}{8,774,714} \times (1 - 0.97) & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0.19 \times \frac{1,372,125}{16,852,148} \times (1 - 1) & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \end{pmatrix}$$

그렇다면, 접촉빈도를 고려한 인구면역도는 다음과 같이 각각 행렬의 고유치 절대값의 최대값(spectral radius,  $\rho$ )을 이용해서 계산할 수 있다.

$$r' = 1 - \frac{\rho(K')}{\rho(K)}$$

2014 년 홍역에 대한 면역도 조사 결과와 연령간 접촉빈도를 고려한 인구면역도는 86%였다. 홍역의 기초감염재생산지수( $R_0$ )를 12 에서 18 사이로 생각한다면, 86%의 인구면역도에서 실질감염재생산지수( $R$ )는 1.7 에서 2.5 사이로 계산할 수 있다.

## PART-II

### III. 연구 결과

#### 1. 대상 환자

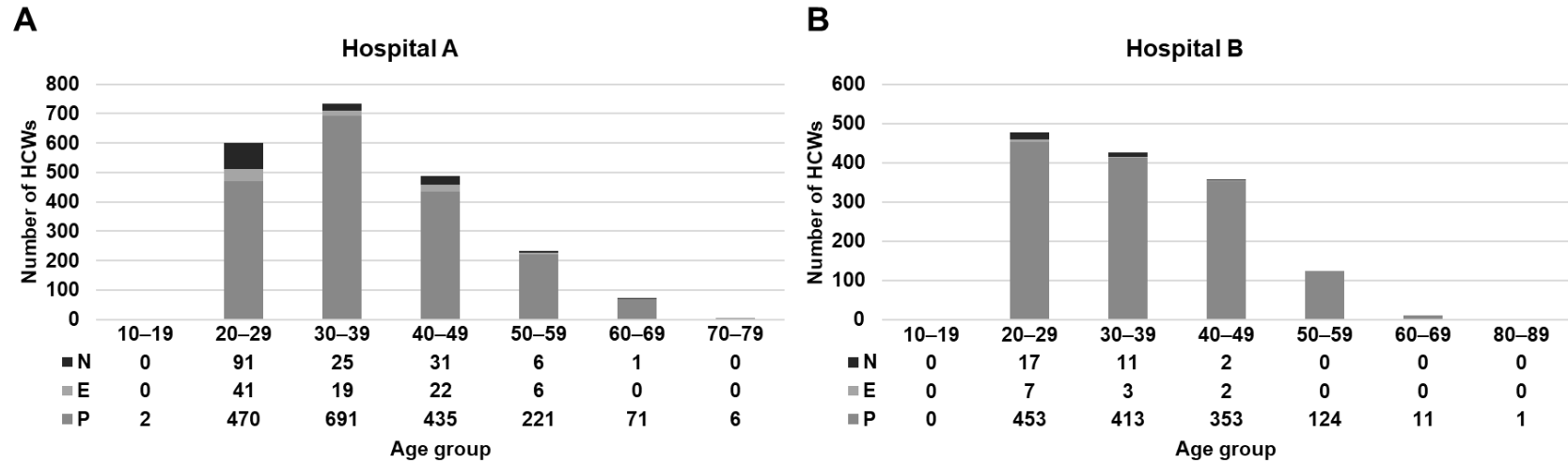
2019년 1월부터 2019년 10월까지 국립암센터(Hospital A)에서는 직원 2138명이 항체 검사를 받았다. 이 가운데 154명은 음성으로, 88명은 미결정으로 결과가 나왔다. 항체 검사 결과가 음성이나 미결정으로 나온 242명 가운데 69명(28.5%)이 연구 참여에 동의했다. 상계백병원(Hospital B)에서 직원 1397명이 항체 검사를 받았다. 이 가운데 30명은 음성으로, 12명은 미결정으로 결과가 나왔다. 항체 검사 결과가 음성이나 미결정으로 나온 42명 가운데 39명(93%)이 연구 참여에 동의했다.

화학발광 면역측정법을 이용한 직원 검진에서 항체가 음성이거나 미결정으로 확인되는 비율은 두 병원 모두 20대에서 각각 21.9% (132/602명)와 5% (24/477명)로 가장 높았고, 연령이 증가함에 따라 점차 감소하는 것을 확인했다 (그림 8). 상계백병원에서는 2014년부터 홍역 백신 2회 접종력이 확인되지 않거나, 홍역 항체가 없는 신입 직원을 대상으로 예방접종을 시행했다.<sup>29</sup> 국립암센터에서는 2019년부터 입사 전

검진에 홍역 항체 검사를 포함했다.

연구 대상자들의 연령분포는 그림 9와 같다. 두 병원의 연구대상자들 중 비중이 가장 높은 연령대는 20대로 각각 55명, 24명이었다.

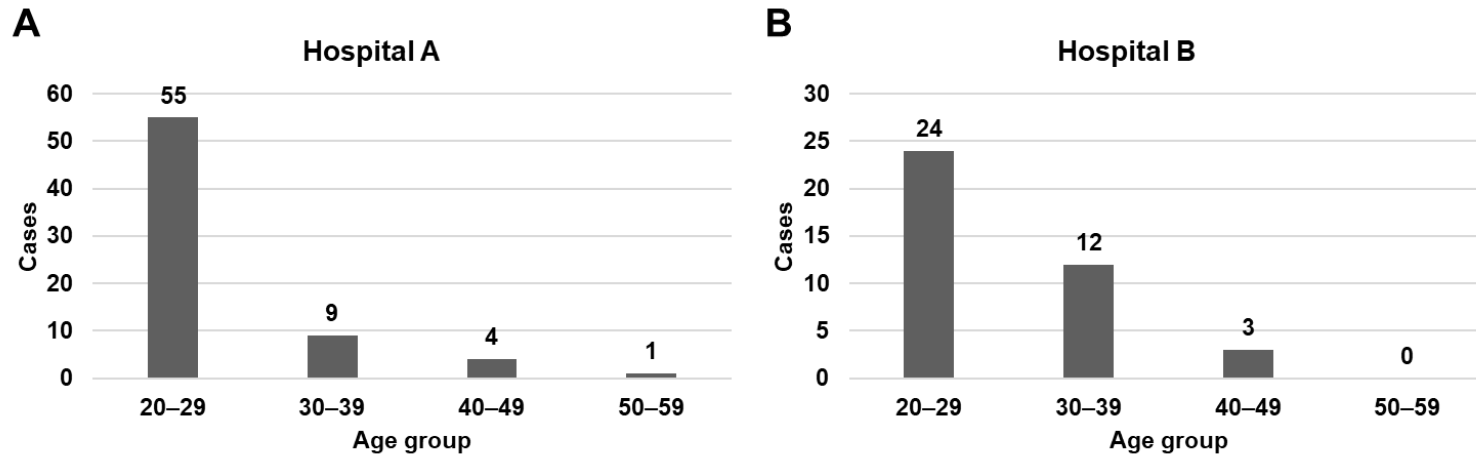
Figure 8. Age distribution of healthcare workers in (A) hospital A and (B) hospital B.



HCWs; healthcare workers, N; negative, E; equivocal, P; positive



Figure 9. Age distribution of study participants in (A) hospital A and (B) hospital B.



## 2. 체액성 면역반응 평가

Enzygnost® kit를 이용한 효소면역측정법 결과 화학발광 면역측정법에서 항체 음성으로 확인된 연구 대상자 108명(국립암센터 69명, 상계백병원 39명) 중 참음성으로 확인되는 수가 54명(국립암센터 32명[46%], 상계백병원 22명[56%])으로 감소했다. 나머지는 위음성으로 확인되었다 (그림 10). Enzygnost® kit를 이용한 효소면역측정법 결과 미결정(Equivocal)은 참음성으로 간주했다.

면역글로블린 G 효소면역측정법 실험을 한 모든 플레이트(Plate)의 NIBSC 면역글로블린 G 표준 혈청(Reference sera) 항체가는 각각 4.07, 4.07, 4.06, 3.99, 3.90, 3.97 log<sub>10</sub>mIU/mL로 비교적 일관되게 나타났다.

Enzygnost® kit 검사에서 항체 양성으로 확인된 위음성군과 항체 음성으로 확인된 참음성군을 각각 항체양성군과 항체음성군으로 정의하고, 백신 접종 후 체액성 면역반응을 비교했다.

면역글로블린 G 양성군과 음성군의 판정 기준치(cut-off value)는 2.176–2.504 log<sub>10</sub>mIU/mL (OD 0.1–0.2에서 환산)로 계산할 수 있었다. 예방접종 전

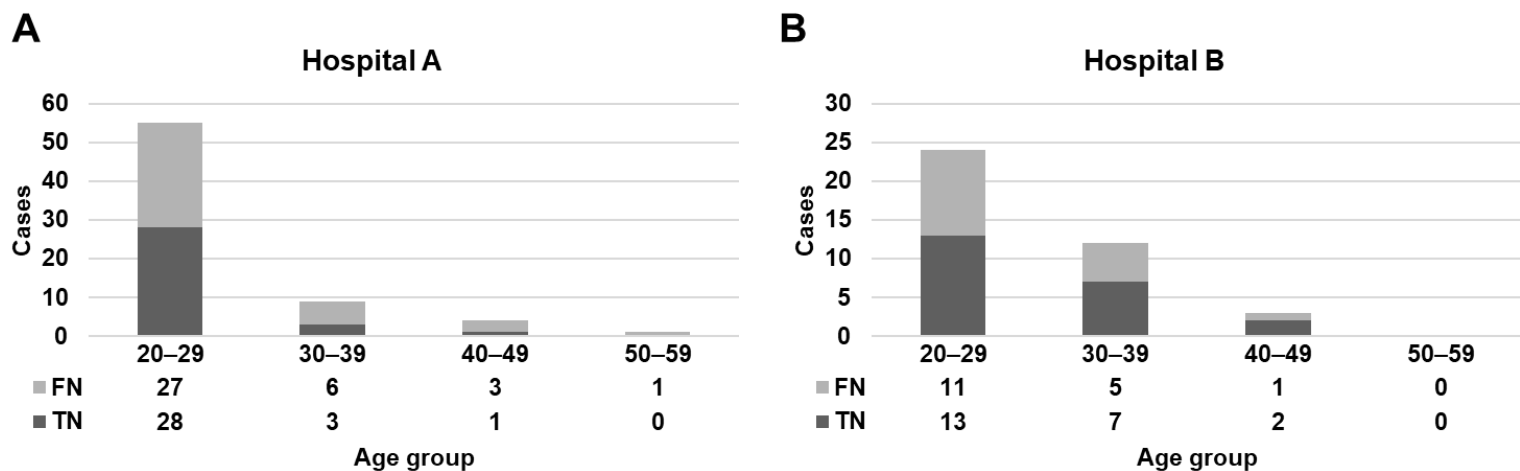
면역글로불린 G 항체가는 항체음성군과 비교하여 항체양성군에서 유의미하게 높았다 (항체음성군 대 항체양성군, 기하 평균 역가 [표준편차]; 국립암센터 2.06 [0.443] 대 2.74 [0.178],  $P < 0.001$ ; 상계백병원 2.27 [0.181] 대 2.67 [0.090],  $P < 0.001$ ).

MMR 1회 접종 후 면역글로불린 G 기하 평균은 항체음성군과 항체양성군에서 유의한 차이가 관찰되지 않았고, 1회 접종 후 기하 평균 증가비율(Geometric mean fold rise, GMFR)은 항체음성군에서 통계적으로 유의미하게 높았다 (항체음성군 대 항체양성군, 기하 평균 증가비율 [표준편차]; 국립암센터 1.20 [0.613] 대 0.44 [0.311],  $P < 0.001$ ; 상계백병원 0.713 [0.375] 대 0.392 [0.222],  $P = 0.003$ ).

MMR 1회 접종 후 Enzygnost® 효소면역측정법 실험으로 확인한 면역글로불린 G 결과는 모두 양성으로 확인되었다. 화학발광 면역측정법 직원 검진에서 면역글로불린 G 음성으로 확인된 연구 대상자들(국립암센터 10명, 상계백병원 2명)에게 MMR 2차 접종을 시행하였고 2차 접종 후의 면역글로불린 G 기하 평균은 1회 접종 후의 값과 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다.

면역글로불린 M이 양성으로 확인된 증례는 한 건도 없었다. 자세한 결과를 표 4과 표 5, 그림 11부터 13에 정리했다.

Figure 10. Age distribution of anti-measles IgG results using Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) in (A) hospital A and (B) hospital B.



FN; false negative=seropositive, TN; true negative=seronegative

Table 4. Humoral immune responses to MMR vaccination in hospital A.

Characteristics		Baseline IgG		
		Seronegative <sup>†</sup> (N=32)	Seropositive (N=37)	<i>P</i> -value
IgG, log <sub>10</sub> mIU/mL (SD)	Pre	2.06 (0.44)	2.74 (0.18)	<b>&lt; 0.001</b>
	Post-MMR1	3.26 (0.42)	3.17 (0.29)	0.319
	Post-MMR2	3.16 (0.61) <sup>a</sup>	3.16 (0.21) <sup>b</sup>	0.917
IgG fold rise (SD)	Post-MMR1	1.20 (0.61)	0.44 (0.31)	<b>&lt; 0.001</b>
	Post-MMR2	0.46 (0.66)	0.20 (0.17)	0.917
IgM, pos (%)		0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	N/A

<sup>†</sup>Equivocal was regarded as seronegative

<sup>a</sup>5 cases tested in seronegative group <sup>b</sup>5 cases tested in seropositive group

Table 5. Humoral immune responses to MMR vaccination in hospital B.

Characteristics		Baseline IgG		
		Seronegative <sup>†</sup> (N=22)	Seropositive (N=17)	<i>P</i> -value
<b>IgG,</b>	Pre	2.27 (0.18)	2.67 (0.09)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>log<sub>10</sub>mIU/mL</b>	Post-MMR1	2.99 (0.35)	3.06 (0.23)	0.459
<b>(SD)</b>	Post-MMR2	3.02 (N/A) <sup>a</sup>	3.02 (N/A) <sup>b</sup>	N/A
<b>IgG fold rise</b>	Post-MMR1	0.71 (0.38)	0.39 (0.22)	<b>0.003</b>
<b>(SD)</b>	Post-MMR2	0.10 (N/A)	0.08 (N/A)	N/A
<b>IgM, pos (%)</b>		0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	N/A

<sup>†</sup>Equivocal was regarded as seronegative

<sup>a</sup>1 case tested in seronegative group <sup>b</sup>1 case tested in seropositive group

Abbreviation; IgG, Immunoglobulin G; SD, standard deviation; pos, positive

Figure 11. Kinetics of anti-measles IgG after MMR vaccination for seronegative and seropositive groups in hospital A.

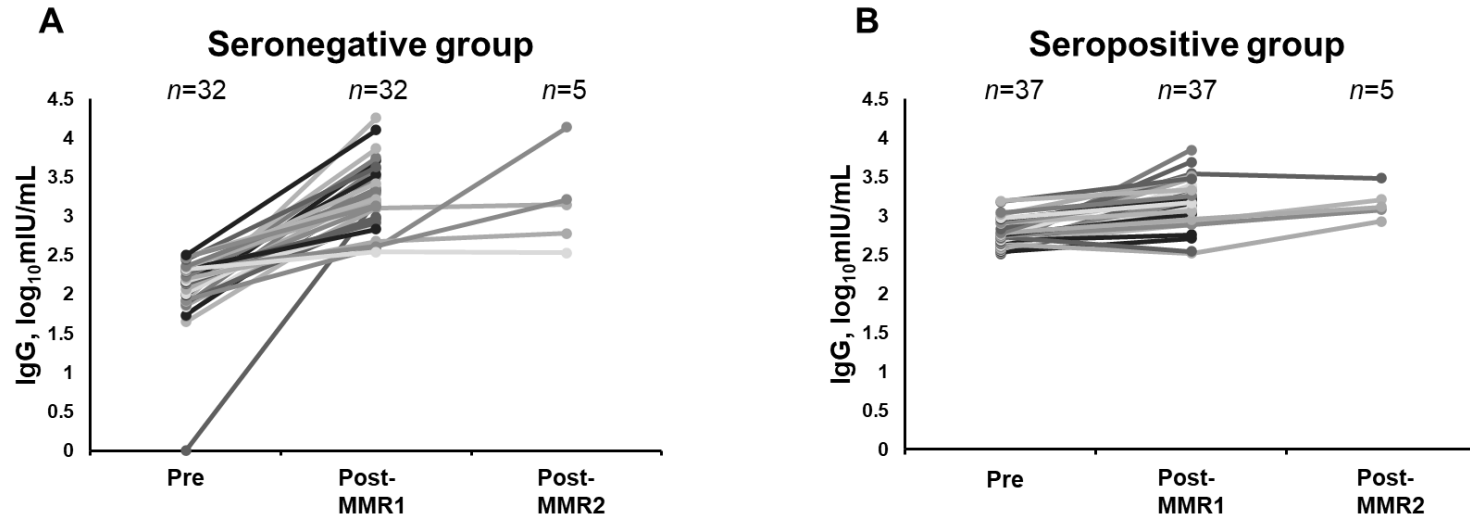


Figure 12. Kinetics of anti-measles IgG after MMR vaccination for seronegative and seropositive groups in hospital B.

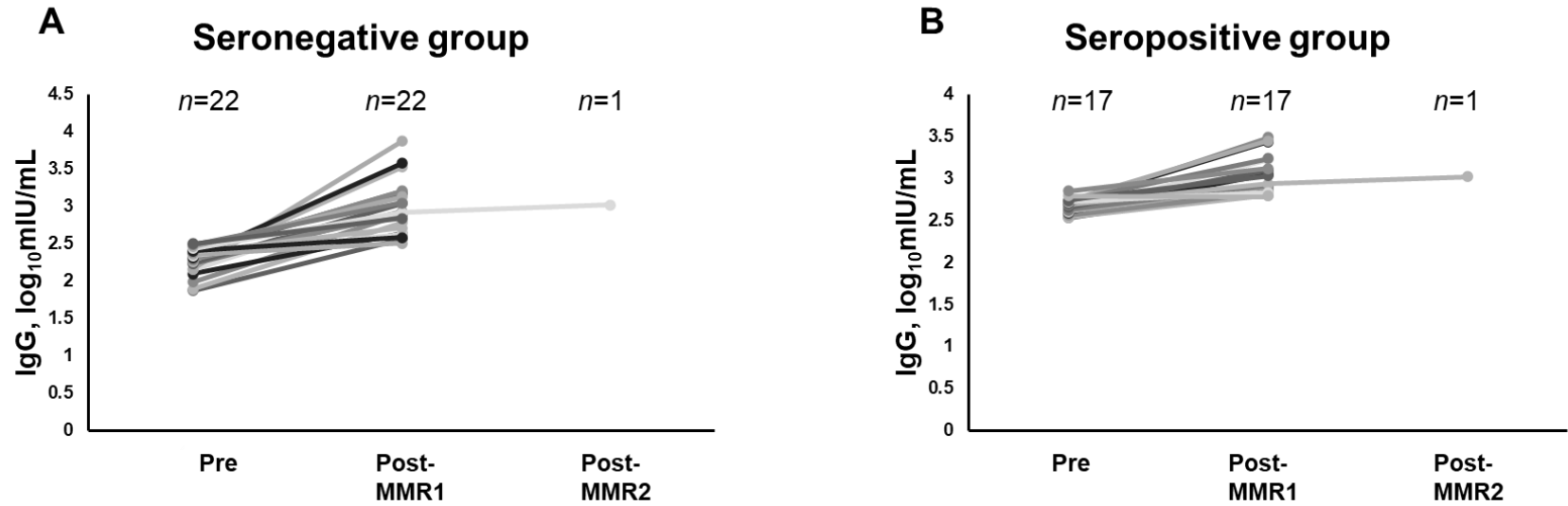
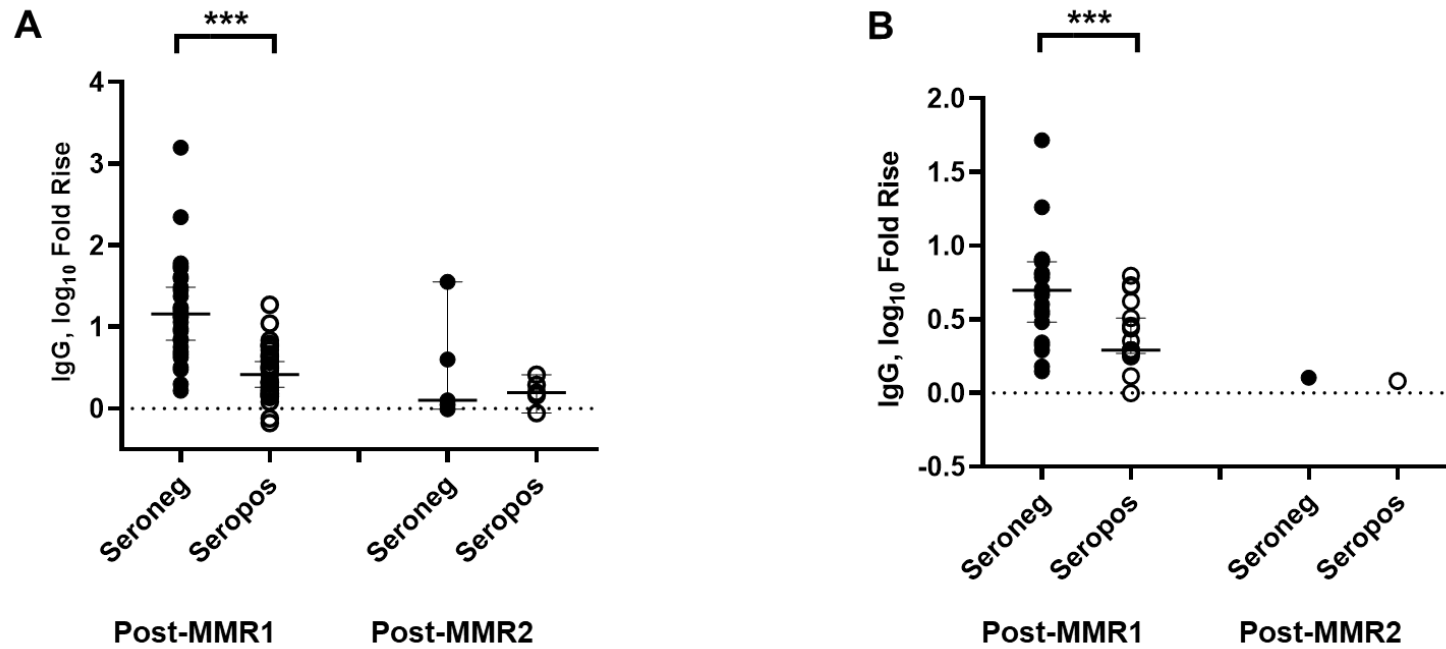




Figure 13. Geometric mean fold rise in anti-measles IgG titers after MMR vaccination for seronegative and seropositive groups in (A) hospital A and (B) hospital B.



The horizontal lines are medians, and the vertical whiskers represent the 2.5th and 97.5th percentiles.

### 3. 항원항체 결합력 평가

Enzygnost® kit를 이용한 효소면역측정법 실험 결과 면역글로블린 G(IgG) 양성으로 확인된 경우에 대하여 모두 항원항체 결합력을 평가했다.

항체음성군에서 MMR 1회 접종 후 생성된 모든 면역글로블린 G에 대해 국립암센터와 상계백병원에서 각각 평균(표준편차) 83.51% (8.168), 87.80% (6.408)으로 High Avidity를 나타냈다.

항체양성군은 예방접종 전부터 국립암센터와 상계백병원에서 각각 평균(표준편차) 80.53% (9.456), 83.62% (10.128)으로 High Avidity로 확인되었다.

그 외 자세한 결과는 표 6과 7에 정리했다.

Table 6. Anti-measles IgG avidity in seronegative and seropositive groups in hospital A.

Characteristics		Baseline IgG		
		Seronegative <sup>†</sup> (N=32)	Seropositive (N=37)	<i>P</i> -value
IgG	Pre	N/A	80.53 (9.46)	N/A
Avidity%	Post-MMR1	83.51 (8.17)	85.10 (7.50)	0.401
(SD)	Post-MMR2	83.74 (11.07) <sup>a</sup>	87.00 (8.49) <sup>b</sup>	0.347

<sup>†</sup>Equivocal was regarded as seronegative

<sup>a</sup>5 cases tested in seronegative group <sup>b</sup>5 cases tested in seropositive group

Table 7. Anti-measles IgG avidity in seronegative and seropositive groups in hospital B.

Characteristics		Baseline IgG		
		Seronegative <sup>†</sup> (N=22)	Seropositive (N=17)	<i>P</i> -value
IgG	Pre	N/A	83.62 (10.13)	N/A
Avidity%	Post-MMR1	87.80 (6.41)	88.81 (5.05)	0.596
(SD)	Post-MMR2	96.72 (N/A) <sup>a</sup>	68.76 (N/A) <sup>b</sup>	N/A

<sup>†</sup>Equivocal was regarded as seronegative

<sup>a</sup>1 case tested in seronegative group <sup>b</sup>1 case tested in seropositive group

Abbreviation; IgG, Immunoglobulin G; SD, standard deviation; pos, positive

#### 4. 연구 대상자들의 백신 접종이력

연구 대상자들의 과거 홍역 백신 접종이력을 표 8과 9에 정리했다.

국립암센터에서는 전체 69명의 참여자 중 62명(90%)에게서 접종력이 확인되었고, 상계백병원에서는 전체 39명 중 31명(80%)에게서 접종력이 확인되었다. 나머지 연구대상자의 홍역 백신 접종력은 확인할 수 없었다.

초기 항체음성군과 항체양성군에서 백신접종력 유무는 두 병원 모두에서 통계적인 차이를 보이지 않았다 (표 10, 11).

마지막 백신 접종시점으로부터 연구시점까지의 기간은 항체양성군과 비교하여 항체음성군이 더 긴 경향성을 보였다 (항체음성군 대 항체양성군, 평균(년) [표준편차]; 국립암센터 15.56 [6.445] 대 11.84 [7.957],  $P = 0.038$ ; 상계백병원 11.75 [6.923] 대 7.93 [6.840],  $P = 0.110$ ) (표 14).

Table 8. Measles vaccination history among study participants in hospital

A.

ID	Birth year	Age	Sex	Vaccination history	Baseline IgG
1	1986	33	F	MR(2001-05-31)	P
2	1993	26	F		P
3	1993	26	F	MMR(2000-01-12)	N
4	1991	28	M	MR(2001-05-23)	N
5	1995	24	F	MMR(2000-11-11), MMR(2016-01-06)	P
6	1985	34	M	MR(2001-05-23)	P
7	1996	23	F	MMR(2001-06-16)	P
8	1993	26	F	MMR(2000-02-01)	N
9	1974	45	F		P
10	1993	26	F	MMR(2000-04-28), MR(2001-05-22)	E
11	1985	34	M	MR(2001-05-24)	P
12	1996	23	F	MMR(2003-02-18)	P
13	1979	40	F		E
14	1992	27	F	MR(2001-07-14)	P
15	1994	25	M	MMR(2016-12-01), MMR(2017-07-25)	P
16	1993	26	M	MMR(2000-04-18)	N
17	1995	24	F	MMR(1999-03-12)	E
18	1994	25	F	MMR(2001-02-03)	P
19	1995	24	F	MMR(2002-02-06)	P
20	1971	48	F	MMR(2005)	P
21	1995	24	F	MMR(2000-11-15)	N
22	1996	23	F	MMR(2000-11-14)	P
23	1993	26	F	MMR(1997-06-11)	N
24	1992	27	M		E

25	1988	31	M	MR(2001-06-14)	N
26	1968	51	F		P
27	1977	42	F	MMR(2004)	P
28	1994	25	F	MMR(2001-02-22), MMR(2017-02-28, 2017- 12-19)	P
29	1996	23	F	MMR(2001-01-17)	N
30	1996	23	F	MMR(2000-11-14)	N
31	1981	38	F	MMR(2012)	E
32	1996	23	F	MMR(2000-11-06)	N
33	1996	23	F	MMR(2003-02-12)	E
34	1993	26	F	MR(2001-05-25), MMR(2017-01-19)	P
35	1994	25	F	MMR(2000-11-04)	N
36	1996	23	F	MMR(2002-11-06)	P
37	1996	23	F	MMR(2000-11-04)	P
39	1992	27	F	MMR(2001-06-01)	E
40	1994	25	F	MMR(2000-05-19)	P
41	1993	26	F	MMR(2000-05-10)	N
42	1980	39	M		E
43	1983	36	F		P
44	1996	23	F	MMR(2000-05-29), MMR(2017-02-02)	P
45	1995	24	F	MMR(2001-02-02)	E
46	1995	24	F	MMR(2002-03-02)	E
47	1993	26	F	MR(2001-06-08), MMR(2016-12-30)	P
48	1996	23	F	MMR(2002-03-28)	E
49	1995	24	F	MMR(1999-12-29)	P
50	1984	35	M		P
51	1994	25	F	MMR(2000-11-09)	E
52	1996	23	F	MMR(2001-10-26)	N
53	1998	21	M	MMR(2003-03-22)	P
54	1993	26	M	MMR(1997-07-06)	P

55	1994	25	F	MMR(2001-01-30), MMR(2017-04-18, 2017- 08-08)	P
56	1994	25	F	MMR(1999-07-28)	P
57	1996	23	F	MMR(2003-02-26)	N
58	1995	24	F	MMR(2001-08-01)	P
59	1982	37	F	MMR(2010)	P
60	1996	23	F	MMR(2014-11-25)	P
61	1994	25	F	MMR(2000-11-03)	N
62	1998	21	F	MMR(2004-06-05)	P
63	1998	21	M	MMR(2004-12-18)	P
64	1996	23	F	MMR(2003-02-28)	N
65	1995	24	M	MMR(2001-01-26)	P
66	1998	21	F	MMR(2005-08-19)	N
67	1996	23	M	MMR(2000-11-07), MMR(2019-02-14)	N
68	1995	24	F	MMR(1999-06-29)	P
69	1994	25	F	MMR(2000-11-14)	N
70	1991	28	F	MR(2001-06-05)	E



Table 9. Measles vaccination history among study participants in hospital

B.

ID	Birth year	Age	Sex	Vaccination history	Baseline IgG
1	1997	22	F	MMR(2002-02)	E
2	1996	23	F	MMR(2000-05)	E
3	1977	41	F	MMR(2014-02)	E
4	1990	29	M	MMR(2001-01), MMR(2015-11, 2018-02, 2018-04)	P
5	1982	36	F	MMR(2016-02)	P
6	1996	23	F	MMR(2002-02), MMR(2014-11)	P
7	1987	32	M	MMR(2001-05)	N
8	1988	31	F		E
10	1992	27	M	MMR(2016-12)	N
11	1993	26	F	MMR(2001-06)	E
12	1994	25	F		N
13	1990	29	F	MR(2001-05)	E
14	1989	29	F	MMR(2000-11), MMR(2017-02, 2017-04)	P
15	1979	39	F	MMR(2013-10)	E
17	1996	23	F	MMR(2000-08), MMR(2015-07, 2015-08)	P
18	1992	27	F		P
19	1980	39	F	MMR(2008-09)	P
20	1980	39	M	MMR(2013-10)	P
21	1992	27	F	MMR(2001-05), MMR(2015-01)	E
22	1995	24	F	MMR(2002-02), MMR(2018-08)	E
23	1984	35	M		E
24	1991	28	F	MR(2001-05), MMR(2012- 02)	P

25	1993	26	F	MR(2001-06), MMR(2015-07)	P
26	1993	25	F	MR(2001-06)	P
27	1981	38	F	MMR(2016-03)	P
28	1985	34	F		N
30	1991	28	F	MR(2001-06), MMR(2012-02)	E
31	1994	25	F	MR(2000-05), MMR(2015-11, 2018-02, 2018-04)	P
32	1982	37	F	MMR(2008-09)	E
33	1991	28	F	MR(2001-06), MMR(2014-08)	N
34	1991	27	F	MMR(2015-01)	E
35	1974	45	M		N
36	1986	32	F	MR(2001-06)	P
37	1984	35	M		E
38	1996	23	F	MMR(2003-05), MMR(2015-05, 2019-05)	P
39	1995	24	F	MMR(2001-11)	E
41	1976	43	M		P
42	1992	27	F	MR(2001-06)	E
43	1992	26	F	MMR(1993-03, 1998-01)	P

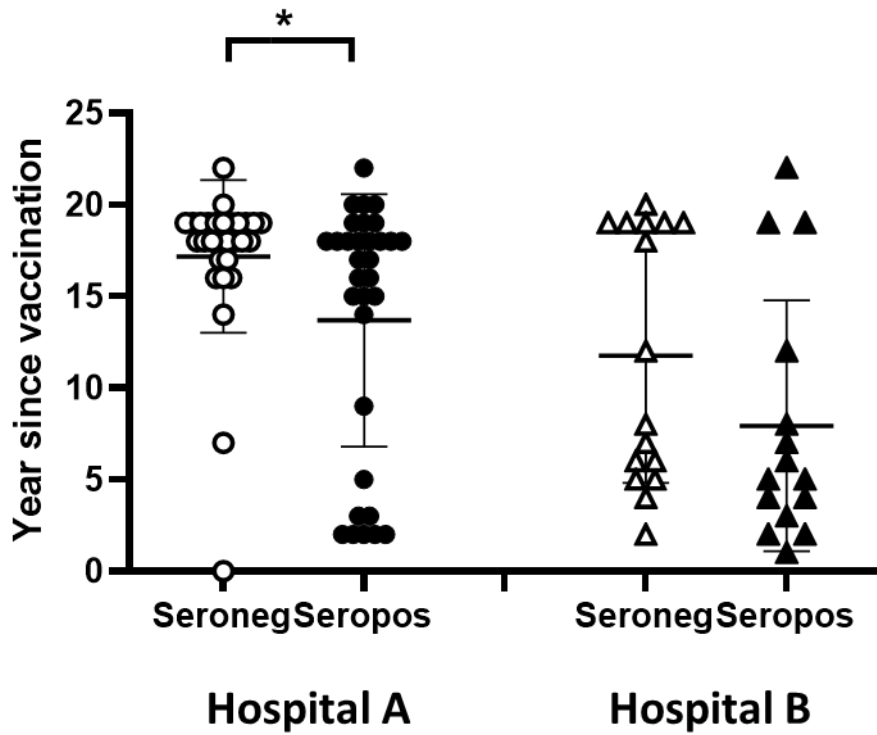
Table 10. Participants characteristics in hospital A.

Characteristics	Baseline IgG		
	Seronegative † (N=32)	Seropositive (N=37)	<i>P</i> -value
Age, mean (SD)	26.19 (4.65)	28.22 (7.80)	0.743
Sex, female, N (%)	26 (81)	29 (78)	0.767
Vaccination history, known (%)	29 (91)	32 (87)	0.716
Years since vaccination, mean (SD)	15.56 (6.45)	11.84 (7.96)	<b>0.038</b>

Table 11. Participants characteristics in hospital B.

Characteristics	Baseline IgG		
	Seronegative † (N=22)	Seropositive (N=17)	<i>P</i> -value
Age, mean (SD)	30.27 (6.24)	30.06 (6.51)	0.856
Sex, female, N (%)	17 (77)	14 (82)	1.000
Vaccination history, known (%)	16 (73)	15 (88)	0.426
Years since vaccination, mean (SD)	11.75 (6.92)	7.93 (6.84)	0.110

Figure 14. Measles vaccination history of study participants.



The horizontal lines are means, and the vertical whiskers represent the standard deviations.

## IV. 고찰

본 연구에서 홍역에 대한 접촉빈도를 고려한 인구면역(Contact-adjusted population immunity)은 2014년 기준 86%로 확인되었다. 국내 의료기관에서 홍역에 대한 항체가 없는 의료종사자들에게 홍역 백신을 접종한 후 면역반응을 평가한 결과, 1회 MMR 접종만으로 모든 대상자가 면역글로블린 G 양성으로 전환되었고, 항원항체 결합력은 높게 나타났다. 이는 홍역 백신에 대한 2차 면역 반응을 시사한다. 따라서 2018/2019년 국내 홍역 유행의 원인은 2차 백신 실패(Waning immunity)의 가능성이 높은 것으로 확인되었다.

한국은 2003년 이후 출생자부터 MMR 백신 2회 접종률을 95% 이상으로 유지하고 있고,<sup>30</sup> 2006년 홍역퇴치국가 인증을 받았지만, 2018/2019년 전세계적인 홍역의 유행 당시 해외 유입 환자로부터 시작된 국내 유행을 경험했다. 세계보건기구 감시정보에 따르면, 2019년 1월에서 5월까지 약 23만명의 홍역 환자가 발생했으며, 이는 2018년도 동기간 대비 2.8배 증가한 수치였다.<sup>31</sup>

2014년 국가 면역도 조사 결과와 연령간 접촉 행태를 종합하여 추정된 홍역에 대한 국내의 인구면역도는 86%로, 홍역의 유행을 억제하기에

충분한 집단면역 수준인 95%에 도달하지 못하는 것으로 확인되었다.<sup>10</sup> 이는 2018/2019년의 홍역 유행을 설명하기에 충분하며, 당시의 발생을 단순한 해외 유입에 의한 국소적 유행보다는 국내 면역도에 대한 재평가가 필요한 상황으로 재해석해 볼 수 있다.

2014년 국가 면역도 조사에서는 1993년부터 2000년 사이에 태어난 국민의 홍역 항체양성률이 가장 낮게 나타났다.<sup>11</sup> 2019년에는 해당 출생 코호트의 연령이 19세에서 26세로, 2018/2019년에 20대 위주로 홍역이 유행했던 이유도 설명할 수 있다. 그러나 1994년 이후 출생자부터는 초등학교 입학 전 홍역 백신 2회 접종력을 확인하는 사업이 2001년부터 시작되었고, 사업 보고에 따르면 95% 이상에서 접종력이 확인되었다.<sup>3</sup> 따라서 백신 접종에도 불구하고 1993년부터 2000년 사이 출생자들의 홍역에 대한 항체양성률이 낮은 점과, 감염 발생률이 다른 연령대에 비해 높은 점을 설명하기 위해 실험을 진행했다.

경기도에 위치한 국립암센터와 서울에 위치한 상계백병원에서 2019년 홍역 유행 당시 근무 중이던 전체 의료종사자를 대상으로 홍역에 대한 면역글로블린 G 항체 유무를 조사했다. 연구에 포함된 의료종사자의 출생연도는 1968년부터 1998년 사이였다. 홍역에 대한 항체가 없는 의료종사자에게 MMR 예방접종을 시행한 후 면역글로블린 G와 면역글로블린 M 항체를 평가하고, 면역글로블린 G의 항원항체

결합력을 평가했다.

두 의료기관의 연구 대상자 중 항체 음성으로 나타난 직원의 연령대 비중은 20-30대가 가장 높게 나타났으며, 각각 국립암센터 92.7% (64/69명), 상계백병원 92.3% (36/39명)였다. 이는 2014년 국가 면역도 조사와 일치하는 결과였다. 하지만 전체 의료종사자 중에서 항체 음성인 직원의 비율은 국립암센터 11.3% (242/2138명), 상계백병원 3% (42/1397명)로 상계백병원에서 낮게 확인되었다. 상계백병원에서 2014년부터 신입 직원을 대상으로 홍역 백신 접종력 혹은 항체 유무를 확인하여 예방접종을 시행한 점을 그 이유로 생각할 수 있었다.<sup>29</sup>

본 연구에서 홍역 항체 미보유자에게 홍역 백신을 접종한 후 면역반응을 평가한 결과, 1회 MMR 접종만으로 모든 대상자가 면역글로블린 G 양성으로 전환되었고, 항원항체 결합력은 높게 나타났다. 이는 홍역 백신에 대한 2차 면역 반응을 시사하고, 만약 이들 중 홍역 감염이 실제로 발생한다면 2차 백신 실패를 의미한다고 볼 수 있다.

홍역에 대한 면역글로블린 G와 M 항체 확인은 Enzygnost® ELISA kit를 사용했는데, 이는 세계보건기구가 지정한 Global measles and rubella laboratory network에서 사용했던 상용화 제품으로 민감도 94.2% (95% Confidence Interval [CI], 83.1%–98.5%), 특이도 95.2% (95% CI, 90.8%–



97.6%)로 높았다.<sup>32</sup>

실험실적 평가 이전에 홍역 항체 보유 여부를 확인하기 위한 원내 선별 검사로는 화학발광 면역측정법(LIAISON® Measles IgG, DiaSorin, Saluggia, Italy)을 사용했다. 회사 자체에서 보고한 검사의 민감도는 94.7% (95% CI, 91.7%–96.9%), 특이도는 97.4% (95% CI, 94.1%–99.2%)로 높았다. Enzygnost® 효소면역측정법 검사와 화학발광 면역측정법(LIAISON® Measles IgG) 검사를 비교한 한 연구에서는 두 검사 결과의 결정계수( $R^2$ )가 0.9156으로 상관관계가 높게 나타났다.<sup>33</sup> 그러나 본 연구에서 화학발광 면역측정법에서 항체 음성인 대상자 중 절반만이 Enzygnost® ELISA 검사에서 참음성으로 확인되었다. 비록 민감도와 특이도가 높은 검사라 하더라도, 항체보유율이 높은 상황에서 음성예측도가 낮을 수 있는 점을 원인으로 생각할 수 있었다.

면역글로블린 G의 항원항체 결합력은 Euroimmun® Avidity kit(Lübeck, Germany)를 이용해서 평가했다. 본사에서 제공한 자료에 따르면 INSTAND 외부정도관리 혈장(N=41건)을 Euroimmun® kit로 평가했을 때, 7건의 low avidity 혈장과 34건의 high avidity 혈장을 모두 정확하게 분류했다. 또한 세계보건기구가 지정한 지역표준실험실인 Robert Koch-Institute에서 Euroimmun® Avidity kit를 이용해서 2011년 노르웨이에서

발생한 홍역 유행을 평가했다.<sup>34</sup>

2018년 12월부터 2019년 5월까지 국내에서 홍역으로 확진된 165명에 대한 예방접종력을 질병관리청에서 확인하였을 때, 미접종자 36명(21.8%), 1회 접종 58명(35.2%), 2회 접종 9명(5.5%), 접종력 모름 62명(37.6%)이었다.<sup>8</sup> 확진자 중에는 외국인이 32명 포함되었고, 1세 미만 1명은 예방접종력이 0회로 확인되었으며, 나머지 31명은 증빙자료가 없어서 모름으로 분류되었다. 이 조사에는 예방접종 시점으로부터 확진 시점까지의 기간은 포함되지 않았다.

2018/2019년 국내 단일 의료기관에서 가장 확진자 수(N=26명)가 많았던 한림대 성심병원(Hospital C)의 홍역 예방접종력을 조사하였을 때, 1명을 제외한 25명 모두에서 최소 1회 이상의 예방접종력이 확인되었고 마지막 접종 시점은 다음 표와 같았다.<sup>35</sup> 마지막 예방접종 시점으로부터 홍역 확진까지의 기간은 평균 15년이였다. 이 결과는 본 연구에서 조사한 항체음성군의 예방접종시점과도 일치했다 (표 12).

Table 12. Measles vaccination history among confirmed patients in hospital C.

ID No	Birth year	Age	Sex	Last Vaccination	Year since vaccination
-------	------------	-----	-----	------------------	------------------------

1	1995	24	F	2018-11-22	1
2	1992	27	M	1999-03-29	20
3	1992	27	M	2001-06-07	18
4	1998	21	F	2003-11-08	16
5	1992	27	M	None	
6	1994	25	F	18month after birth	23
7	1996	23	F	2017-06-03	2
8	1993	26	F	2001-05-29	18
9	1993	26	F	2001-05-02	18
10	1996	23	F	2017-01-11	2
11	1996	23	F	2001-05-18	18
12	1994	25	F	2000-11-17	19
13	1994	25	F	2016-03-11	3
14	1995	24	F	2000-05-20	19
15	1994	25	F	2000-11-11	19
16	2000	19	F	2004-10-05	15
17	1995	24	F	2016-05-27	3
18	1996	23	F	2001-10-11	18
19	1996	23	F	2001-01-31	18
20	1991	28	M	2001-06-08	18
21	1995	24	F	2002-02-19	17
22	1995	24	M	2002-01-09	17
23	1995	24	F	1999-10-25	20
24	1992	27	M	1998-05-05	21
25	1995	24	F	2000-11-10	19
26	1996	23	F	2000-10-10	19

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 연령간 접촉빈도를 고려한 인구면역도(Contact-adjusted population immunity) 계산시 국내에서 자체적으로 연구한 연령간 접촉빈도 자료를 사용하지 못했다. 국내 자체 연구가 부재하여 인접 국가인 일본의 자료를 활용하였으며, 대만을

비슷한 동아시아의 연령간 접촉 행태가 유사함을 확인한 후 연구를 진행했다.<sup>25, 26</sup> 둘째, 본 연구에서는 2014년 수행된 국가 면역도 조사를 활용하였으나, 이는 2019년과는 시점의 차이가 있어 현실을 정확히 반영한다고 보기는 어렵다. 보다 정확한 분석을 위해서 국가 차원의 면역도 조사 업데이트가 필요하다. 셋째, 홍역 백신 접종 후 면역반응 평가를 위해 Enzygnost® 효소면역측정법kit를 활용했으나 보다 정확한 면역반응 평가를 위해서는 플라크 감소 중화 항체 검사법(Plaque Reduction Neutralization Test, PRNT)이 필요하다. 다만, Enzygnost® 검사법은 세계보건기구에서 지정한 신뢰도가 높은 검사법으로, 플라크 감소 중화 항체 검사법(PRNT)과 일치도가 높음이 보고되었다.<sup>36</sup> 넷째, 이 연구에서는 홍역 항체 미보유자에게 백신 접종 후 면역반응을 평가하여 백신 실패의 원인을 유추하였다. 하지만 백신 실패에 대한 정확한 연구를 위해서는 홍역 확진자의 면역반응과 예방접종력을 조사하는 것이 필요하다. 다섯째, 본 연구의 모집단은 의료종사자로 본 연구 결과를 일반 인구 집단으로 확장하기에는 제한이 있을 수 있다.

1963년 홍역 백신이 도입된 이후, 1차 백신 실패와 2차 백신 실패의 정확한 비율에 대해 많은 논란이 있었다. 지금까지 수행된 연구들은 “홍역 퇴치 국가”에서 나온 결과가 아니기 때문에, 어디에서 자연노출에 의한 면역 강화(natural boosting) 기회가 있었는지 알 수 없다. 그런 점에서, 홍역 퇴치 국가인 한국에서 홍역 백신 실패에 대한 연구 수행이 무엇보다도 중요하다고 볼 수 있다. 추후 홍역 유행이 다시

발생하면 확진자들의 면역글로불린 G와 M 항체가 변화, 면역글로불린 G 결합력 평가, 그리고 예방접종력 조사를 시행해서 백신 실패에 대한 정확한 원인을 규명하는 것이 필요하다.

## V. 결론

한국에서 1994년 이후 출생한 코호트에서 95% 이상의 높은 홍역 예방접종률에도 불구하고 홍역에 대한 인구면역(Contact-adjusted population immunity)은 2014년 기준 86%로, 홍역 유행을 억제하기 충분한 95%에 미치지 못하는 것으로 확인되었다. 본 연구에서 탐색한 원인으로는 홍역에 대한 2차 백신 실패(Waning immunity)가 가능성이 높은 것으로 확인되었다.

## References

1. Guerra FM, Bolotin S, Lim G, et al. The basic reproduction number (R(0)) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. Dec 2017;17(12):e420–e428. doi:10.1016/s1473-3099(17)30307-9
2. World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper, April 2017 - Recommendations. *Vaccine*. Jan 7 2019;37(2):219–222. doi:10.1016/j.vaccine.2017.07.066
3. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). National Immunization Program Guidance. Accessed Oct 2, 2022, <https://nip.kdca.go.kr/irhp/infm/goVcntInfo.do?menuLv=1&menuCd=136>
4. Korea Ministry of Health and Welfare. Statistics annual report (1997). Accessed Oct 2, 2022, <https://www.korea.kr/archive/expDocView.do?docId=12676>
5. Centers for Disease Control and Prevention. Elimination of measles--South Korea, 2001–2006. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2007;56(13):304–307.
6. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Infectious diseases surveillance yearbook (2017). Accessed Oct 2, 2022, <https://www.kdca.go.kr/npt/biz/npp/portal/nppPblctDtaMain.do>
7. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Infectious Disease Portal. Accessed Oct 2, 2022, <https://www.kdca.go.kr/npt/biz/npp/ist/bass/bassDissStatsMain.do>
8. Shin Na-Ri CS, Jung Yeon Haw, Kim Hwami, Jung Chae-won, Om Jieun, Jung Hyungul, Kim Geonhun. Measles outbreak and response from December 2018 to May 2019. *Public Health Weekly Report*. 2019;12(30)
9. Korea National Institute of Health. Communicable Diseases

Monthly Report (CDMR). Accessed Oct 2, 2022,  
<https://library.nih.gov/ncmiklib/centerintro/museum/listMuseum.do>

10. Chun JY, Park WB, Kim NJ, Choi EH, Funk S, Oh MD. Estimating contact-adjusted immunity levels against measles in South Korea and prospects for maintaining elimination status. *Vaccine*. Jan 10 2020;38(2):107-111. doi:10.1016/j.vaccine.2019.10.040
11. Kang HJ, Han YW, Kim SJ, et al. An increasing, potentially measles-susceptible population over time after vaccination in Korea. *Vaccine*. Jul 24 2017;35(33):4126-4132. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.058
12. Plotkin SA. Failures of protection by measles vaccine. *J Pediatr*. May 1973;82(5):908-11. doi:10.1016/s0022-3476(73)80107-6
13. Lerman SJ, Gold E. Measles in Children Previously Vaccinated Against Measles. *JAMA*. 1971;216(8):1311-1314. doi:10.1001/jama.1971.03180340031007
14. Krugman S. Present status of measles and rubella immunization in the United States: A medical progress report. *The Journal of Pediatrics*. 1971/01/01/ 1971;78(1):1-16. doi:[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(71\)80259-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(71)80259-7)
15. Baratta RO, Ginter MC, Price MA, et al. Measles (rubeola) in previously immunized children. *Pediatrics*. Sep 1970;46(3):397-402.
16. Heininger U, Bachtar NS, Bahri P, et al. The concept of vaccination failure. *Vaccine*. Feb 8 2012;30(7):1265-8. doi:10.1016/j.vaccine.2011.12.048
17. Katz SL, Kempe CH, Black FL, et al. Studies on an Attenuated Measles-Virus Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 1960;263(4):180-184. doi:10.1056/nejm196007282630408



18. King GE, Markowitz LE, Patriarca PA, Dales LG. Clinical efficacy of measles vaccine during the 1990 measles epidemic. *Pediatr Infect Dis J*. Dec 1991;10(12):883-8. doi:10.1097/00006454-199112000-00001
19. Iwamoto M, Hickman CJ, Colley H, et al. Measles infection in persons with secondary vaccine failure, New York City, 2018-19. *Vaccine*. Sep 7 2021;39(38):5346-5350. doi:10.1016/j.vaccine.2021.07.078
20. Breakwell L, Moturi E, Helgenberger L, et al. Measles Outbreak Associated with Vaccine Failure in Adults--Federated States of Micronesia, February-August 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Oct 2 2015;64(38):1088-92. doi:10.15585/mmwr.mm6438a7
21. Pannuti CS, Morello RJ, Moraes JC, et al. Identification of primary and secondary measles vaccine failures by measurement of immunoglobulin G avidity in measles cases during the 1997 São Paulo epidemic. *Clin Diagn Lab Immunol*. Jan 2004;11(1):119-22. doi:10.1128/cdli.11.1.119-122.2004
22. Paunio M, Hedman K, Davidkin I, et al. Secondary measles vaccine failures identified by measurement of IgG avidity: high occurrence among teenagers vaccinated at a young age. *Epidemiol Infect*. Apr 2000;124(2):263-71. doi:10.1017/s0950268899003222
23. Mathias RG, Meekison WG, Arcand TA, Schechter MT. The role of secondary vaccine failures in measles outbreaks. *Am J Public Health*. Apr 1989;79(4):475-8. doi:10.2105/ajph.79.4.475
24. Funk S, Knapp JK, Lebo E, et al. Combining serological and contact data to derive target immunity levels for achieving and maintaining measles elimination. *BMC Med*. Sep 25 2019;17(1):180.

doi:10.1186/s12916-019-1413-7

25. Ibuka Y, Ohkusa Y, Sugawara T, et al. Social contacts, vaccination decisions and influenza in Japan. *J Epidemiol Community Health*. Feb 2016;70(2):162-7. doi:10.1136/jech-2015-205777
26. Fu YC, Wang DW, Chuang JH. Representative contact diaries for modeling the spread of infectious diseases in Taiwan. *PLoS One*. 2012;7(10):e45113. doi:10.1371/journal.pone.0045113
27. Korean Statistical Information Service. Population projection for Korea. Accessed June 26, 2021, [https://kosis.kr/statisticsList/statisticsListIndex.do?menuId=M\\_01\\_01&vwcd=M\\_T\\_ZTITLE&parmTabId=M\\_01\\_01#SelectStatsBoxDiv](https://kosis.kr/statisticsList/statisticsListIndex.do?menuId=M_01_01&vwcd=M_T_ZTITLE&parmTabId=M_01_01#SelectStatsBoxDiv)
28. Diekmann O, Heesterbeek JA, Roberts MG. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *J R Soc Interface*. Jun 6 2010;7(47):873-85. doi:10.1098/rsif.2009.0386
29. Kwak YG, Song JE, Oh GB, et al. Comparison of the Seroprevalence of Measles Antibodies among Healthcare Workers in Two Korean Hospitals in 2019. *Infect Chemother*. Mar 2020;52(1):93-97. doi:10.3947/ic.2020.52.1.93
30. Um Hye Sook, Choe Young June. Status of measles after declaration on measles elimination in Korea, 2006-2011. *Public Health Weekly Report*. 2013;6(3)
31. World Health Organization. Global Measles and Rubella Update. Accessed Nov 1, 2022, <http://who-wiise-frontend-prod-cdn.azureedge.net/listing.html?topic=measles-rubella&location=>
32. Hiebert J, Zubach V, Charlton CL, et al. Evaluation of Diagnostic Accuracy of Eight Commercial Assays for the Detection of Measles Virus-

Specific IgM Antibodies. *J Clin Microbiol.* May 19 2021;59(6)doi:10.1128/jcm.03161-20

33. de Ory F, Minguito T, Balfagón P, Sanz JC. Comparison of chemiluminescent immunoassay and ELISA for measles IgG and IgM. *Apmis.* Aug 2015;123(8):648-51. doi:10.1111/apm.12413

34. Vainio K, Steen TW, Arnesen TM, Rønning K, Ånestad G, Dudman S. Measles virus genotyping an important tool in measles outbreak investigation in Norway, 2011. *Euro Surveill.* Dec 13 2012;17(50)

35. Song K, Lee JM, Lee EJ, et al. Control of a nosocomial measles outbreak among previously vaccinated adults in a population with high vaccine coverage: Korea, 2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Mar 2022;41(3):455-466. doi:10.1007/s10096-021-04390-4

36. Siennicka J, Częścik A, Trzcińska A. The significance for epidemiological studies anti-measles antibody detection examined by enzyme immunoassay (EIA) and plaque reduction neutralization test (PRNT). *Przegl Epidemiol.* 2014;68(3):417-20, 527-9.

# Abstract

## Estimating contact-adjusted immunity levels against measles in South Korea and the role of measles vaccine failure

June Young Chun

Department of Medicine, Internal Medicine

The Graduate School

Seoul National University

**Background:** Measles, caused by measles virus, is a systemic illness presenting with fever and skin rash. Measles is highly contagious, and its basic reproduction number ( $R_0$ ) is often cited to be between 12 and 18. In Korea, the annual measles incidence had gradually decreased after the introduction of measles-containing vaccine. In 2001, the Korean government announced a “Five Year Measles Elimination Program,” which successfully eliminated measles in Korea by 2006. Despite the high vaccine coverage, there has been an increase in cases of measles among those aged 20 to 30, since December 2018. The

seroprevalence data collected in 2014 indicated that there was an immunity gap in those identical age groups. However, there have been no reports confirming the reason of this phenomenon. In this study, we attempted to reconsider the population immunity against measles, and explore the immunologic responses after measles vaccination to seronegative healthcare workers.

**Methods:** To evaluate the population immunity against measles, we calculated both age-standardized population immunity level and contact-adjusted immunity level in Korea, using national seroprevalence data and an age-specific contact matrix. For age-specific seroprevalence data, we used data from a nation-wide measles seroprevalence study that was conducted by Korea Disease Control and Prevention Agency in 2014. We adopted the Japanese contact matrix by Ibuka Y et al.

To evaluate the immune responses after measles vaccination, we enrolled study participants both in National Cancer Center (NCC) and Sanggye Paik (Paik) hospital from January to October 2019. We screened measles serology using a chemiluminescence immunoassay for all healthcare workers in two hospitals for the purpose of infection control. Seronegative individuals received measles (MMR II<sup>®</sup>, Merck) vaccination. We collected blood samples before and 4 weeks after vaccination from those who made consent to participation in research. The primary endpoint was the

humoral immunogenicity measured by Enzygnost® enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The secondary endpoint was measles immunoglobulin G (IgG) avidity results.

**Results:** The age-standardized population immunity level ignoring social mixing patterns was 92%. The contact-adjusted immunity level estimated based on the 2014 seroprevalence data was 86%, corresponding to an effective reproduction number ( $R$ ) of 1.7–2.5 if the basic reproduction number ( $R_0$ ) is assumed to be in the typical range of 12–18.

During the study period, we enrolled 69 and 39 participants in NCC and Paik hospital, respectively. Those aged 20 to 30 were taking the biggest composition of 92.7% (64/69 cases), and 92.3% (36/39 cases) in NCC and Paik hospital, respectively. When measured by Enzygnost® ELISA, only 54 participants turned out to be seronegative (NCC 32 cases [46%], Paik 22 cases [56%]). For the rest 54 participants, we regarded them as seropositive group. At 4 weeks post-vaccination, the IgG ELISA geometric mean titers were comparable in seronegative and seropositive groups. The geometric mean fold rises (GMFRs) were significantly higher in seronegative group than those of seropositive group (seronegative versus seropositive, GMFRs [standard deviation, SD]; NCC 1.20 [0.613] versus 0.44 [0.311],  $P < 0.001$ ; Paik 0.713 [0.375] versus 0.392 [0.222],  $P = 0.003$ ).

None was positive for immunoglobulin M ELISA. After measles vaccination, all IgG showed high avidity (avidity assay [SD]; NCC 83.51% [8.168], Paik 87.80% [6.408]).

**Conclusion:** Despite the high vaccine coverage over 95% for birth cohort 1994 and thereafter, the assessed contact-adjusted immunity level against measles was 86%, which could not guarantee the herd immunity of 95%. In this study, we found the secondary immune responses after measles vaccination for those who were initially seronegative. Thus, the secondary vaccine failure of measles could have taken a role in recent Korean measles outbreak.

**Keywords:** measles, vaccination, herd immunity, population immunity, immunogenicity, vaccine failure

**Student Number:** 2017-37437