

성인예방접종 Update

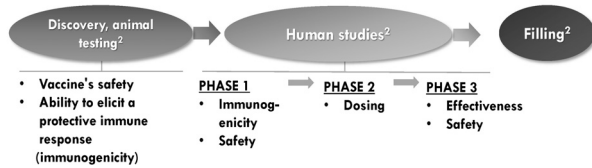
유 병 욱

순천향대학교 부속 서울병원 가정의학과 / 국제진료센터

연수강좌

백신의 개발

- 백신의 개발: 7- 20년 이상, \$800 million 이상의 개발 비용¹
- 일반적으로 수천 명에 대한 대규모 임상 시험 필요²
- 임상/동물 시험의 어떤 단계에서라도 safety 혹은 effectiveness에 유의한 부분이 발생할 경우, FDA는 추가 연구 및 정보를 요청하거나 임상 시험을 종료할 수 있음²
- 정부 기관의 엄격한 평가를 통한 허가 절차²



1. Center for Global Development, Making Markets for Vaccines Viable to Action, Center for Global Development, 2005.
2. FDA US Food and Drug Administration, Vaccine product approval process. Available at: <http://www.fda.gov/oc/ohrt/vaccineproductapprovalprocess/GlobalDevelopmentforVaccines/Center13309.htm>. Accessed February 21, 2014.

예방백신 항원에 따른 분류

생백신	사백신				
약독화생백신	전세포사백신	성분백신	유전자재조합	Toxoid백신	접합백신
 • 병원성 약독 ¹ • 항원성 유지 ¹ • 강한 면역반응 유발 ¹ • 병원성 보유 ¹	 • 균체의 불활성화 ¹	 • 면역에 기여하는 일부 성분 ¹	 • 유전자 재조합 기술로 제조 ¹	 • 균체의 외독소 (toxin)을 무독화 ¹	 • 병원성 다당질에 단백질을 결합시켜 면역 증강 ¹
• MMR, 수두, 로타바이러스, 대상포진 등 ¹	• IPV(불활화소아마비) ² • 인플루엔자 ²	• 인플루엔자 ²	• Hib ¹ • HBV ¹	• Td(DPT) ²	• Hib(뇌수막염) ¹ • PCV(폐렴구균) ¹

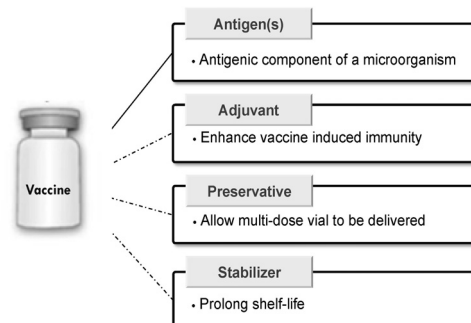
1. 질병관리본부, 예방접종 대상 감염병의 위험과 관리 2011
2. Atkinson W, et al. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 12th Edition, Chapter 1, CDC, 2012.
3. Understanding vaccines, What they are, How they work, US department of health and human services, 2008.

생백신 vs. 불활화 백신

	약독화 생백신 (live attenuated vaccine)	불활화 백신 (inactivated vaccine)
면역 효과	<ul style="list-style-type: none"> • 백신을 접종 받은 사람의 체내에서 증식해야만 면역 반응 유발 • 대부분 1회 접종으로 면역력 유발 	<ul style="list-style-type: none"> • 주로 체액성 면역 • 대개 수회의 접종 필요
백신 종류	<ul style="list-style-type: none"> • 경구용 백신: 로타바이러스 • 주사용 백신: MMR, 황열, 수두, 대상포진, BCG 	<ul style="list-style-type: none"> • Whole cell: A형간염, 폴리오, 공수병 • Toxoid: 파상풍, 디프테리아 • Subunit: 인플루엔자, B형간염, 백일해, 인유두종바이러스, anthrax • Conjugate: PCV7, Hib백신

1. 질병관리본부, 예방접종 대상 감염병의 위험과 관리 2011.

백신의 구성 요소



1. Mazandar JH, Choe KB. Vaccine supply, demand, and policy: a primer. Pharmacy Today. 2006;15(7):52-64

Q. 어떤 환자가 성인 예방 백신의 대상이 될까요?

50세 이상 장년층을 위한 예방접종

■ 50세 이상 장년층에서 예방접종의 필요성

- 나이가 들면서 면역기능이 저하 (면역노화 현상으로 감염질환에 취약하게 됨)
- 장년층은 감염질환에 대하여 방어력이 낮음
- 감염을 예방하기 위한 예방접종 필요
- 예방접종: 취약한 감염질환의 발생 억제뿐 아니라 입원을 및 사망률을 낮추어 줌



50세 이상 만성질환이 없는 경우에도,
주요 감염질환을 예방하기 위한
백신을 접종 받아야 합니다.

1. 대한감염학회, 장년층 백신 Available on <http://www.kids.or.kr/immunization/02/2.asp> > Accessed on Feb 25, 2014

50세 이상 장년층에서 접종해야 할 백신종류

	인플루엔자	폐렴사슬알균 감염증	대상포진	파상풍
특징	<ul style="list-style-type: none"> • 흔한 호흡기 감염증 • 쉽게 호전되나 50세 이상 장년층의 경우 폐렴등의 합병증 발생 위험이 높음 → 이로 인해 입원률, 사망률 높아짐 • 65세 이상에서는 위험성 더욱 높음 	<ul style="list-style-type: none"> • 폐렴사슬알균은 폐렴, 뇌수막염, 패혈증 등의 침습적 감염을 일으킬 수 있음 • 연령이 증가함에 따라 발생률이 높아짐 	<ul style="list-style-type: none"> • 수두대상포진 바이러스가 잠복되어 있다 재활성화 되어 발생하는 수포성 피부질환 • 환자의 2/3 이상이 50세 이상에서 발생 	<ul style="list-style-type: none"> • 파상풍균이 생산하는 신경독이 신경계를 침범하여 근육의 긴장성 연축을 일으키는 치명적 질환 • 장년층에서 많이 발생 • 심각한 합병증 발생할 수 있음
접종 대상 & 시기	<ul style="list-style-type: none"> • 장년층의 경우, 매년 접종 받아야 함 • 매년 10월-12월 - 이 기간에 접종 못한 경우: 인플루엔자 유행 시기 언제라도 접종 받아야 함 	<ul style="list-style-type: none"> • 65세 이상 모든 성인 • 65세 미만 <ul style="list-style-type: none"> - 흡연 or 음주를 하는 경우 - 당뇨병 등 만성 질환자 	<ul style="list-style-type: none"> • 50세 이상의 성인 접종 가능 • 60세 이상이라면 더욱 권고됨 	<ul style="list-style-type: none"> • 10년에 한번씩 파상풍 백신(파상풍-디프테리아-백일해 백신)을 접종해야 함

1. 대한감염학회, 장년층 백신 Available on <http://www.kids.or.kr/immunization/02/2.asp> > Accessed on Feb 25, 2014

백신 FAQ

Route of administration

Q. 일부 백신의 경우 피하주사하고, 다른 백신의 경우 근육 주사하는 이유는 무엇인가요?

일반적으로, **adjuvants**가 포함된 백신의 경우 피하에 접종되었을 때 생길 수 있는 **irritation, induration, inflammation** 등을 피하기 위해 근육주사를 합니다.

Why are some vaccinations given subcutaneously while others must be given intramuscularly?

In general, vaccines containing adjuvants (a component that enhances the antigenic response) are administered IM to avoid irritation, induration, skin discoloration, inflammation, and granuloma formation if injected into subcutaneous tissue. This includes most of the inactivated vaccines, with a few exceptions (e.g., IPV and pneumococcal vaccines may be given either SC or IM). Vaccine efficacy may also be reduced if not given by the recommended route.

1. Immunization Action Coalition, Ask the expert (general vaccine question). Available on http://www.imzaction.org/askexpert/askexpert_general.asp. Accessed February 25, 2014

Route of administration

Q. 잘못된 접종법으로 투여 받은 경우, 어떻게 해야 하나요?
(예, 피하주사를 해야 하는데 근육주사를 한 경우 등...)

백신은 정확하지 않은 투여법에 대한 효과와 안전성에 대한 데이터가 제한적이므로, 제조업체에서 권장하는 접종법으로 투여해야 합니다.

하지만 미국 ACIP guideline에 의하면, 재접종 할 필요는 없다고 권고하고 있습니다.

- ❖ 재접종 해야 하는 3가지 예외 사항
 - hepatitis B / rabies (근육주사로 접종하지 않은 경우)
 - HPV (근육주사가 아닌 피하주사로 접종한 경우)

What should we do if we give an injection by the wrong route (e.g., IM instead of SC)?

Vaccines should always be given by the route recommended by the manufacturer because data regarding safety and efficacy of alternate routes are limited. If this does inadvertently happen, ACIP recommends that vaccines given by the wrong route be counted as valid with three exceptions: hepatitis B or rabies vaccine given by any route other than IM and HPV given by SC rather than IM route should not be counted as valid and should be repeated. This and other information on vaccine administration is discussed in the ACIP "General Recommendations on Immunization".

1. Immunization Action Coalition, Ask the expert (general vaccine question). Available on http://www.imzaction.org/askexpert/askexpert_general.asp. Accessed February 25, 2014

Route of administration

Q. 환자에게 접종시 백신의 일부가 주사기 밖으로 흐른 경우, 재접종 해야 하나요?

접종 용량을 줄여서 접종한 경우는
접종을 안한것으로 간주하므로 다시 접종해야 합니다.

If some portion of a vaccine (e.g., influenza) leaks out of the syringe while it is injected into a patient, does the dose need to be repeated and if so, when?
When this happens, it is difficult to judge how much vaccine the person received. This would be a nonstandard dose and should not be counted. You should go ahead and re-immunize the individual at that time.

1. Immunization Action Coalition. Ask the expert (general vaccine question). Available at http://www.immunization.ca/askexpert/askexpert_general.asp. Accessed February 25, 2014.

Route of administration

Q. 유효기간이 경과한 백신을 환자에게 투여한 경우 어떻게 해야 하나요?

재접종해야 합니다.

- 유효기간이 경과한 불활성화백신을 접종한 경우
→ 가능한 빨리 재접종합니다.
- 유효기간이 경과한 생백신을 접종한 경우
→ 접종한 날로부터 최소한 4주 후에 재접종합니다.

What should we do if a dose of expired vaccine is given to a patient?
The dose should be repeated. If the expired dose is a live virus vaccine, you should wait at least 4 weeks after the previous (expired) dose was given before repeating it. If the expired dose is not a live vaccine, the dose should be repeated as soon as possible. If you prefer, you can perform serologic testing to check for immunity for certain vaccinations (e.g., measles, rubella, hepatitis A, polio, diphtheria, and tetanus).

1. Immunization Action Coalition. Ask the expert (general vaccine question). Available at http://www.immunization.ca/askexpert/askexpert_general.asp. Accessed February 25, 2014.

Route of administration - 교차접종

■ 교차 접종: 제조사가 서로 다른 백신을 접종

교차 접종 가능

- 교차접종 후 방어면역획득과 이상반응에 문제가 없는 것으로 확인되어 교차접종이 가능한 백신
- Hib백신, Hep B백신, Hep A 백신^a

교차 접종 불가

- 효율성, 독성 및 안전성에 대한 표준화가 이루어지지 않았으며 교차접종에 대한 연구결과가 없어 교차접종이 권장되지 않는 백신
- DTaP백신, PCV, HPV백신^b

단, 이전 제조사의 백신이 없거나 모를 경우에는 접종을 연기하는 것보다 사용할 수 있는 백신 권장

^a Hib : Haemophilus influenzae type b, Hep B: Hepatitis B, Hep A : Hepatitis A
^b DTaP : Diphtheria, Tetanus, and Pertussis, PCV : Pneumococcal conjugate vaccine, HPV: Human Papillomavirus

1. 대한소아과학회. 예방접종지침서. 7th ed. 2012

Number of dose in a vaccine series

Q. 어떤 백신을 동시접종 할 수 있나요?

백신조합	최소 접종간격 권고 사항
두 가지 이상의 사백신	병용 투여 가능 ¹
생백신과 사백신	병용 투여 가능 ¹
두 가지 이상의 생백신	병용 투여하지 않는다면, 최소 28일의 간격을 두고 접종 ²

We have some adults who are in need of multiple vaccines (e.g., influenza, pneumococcal, and a tetanus-containing vaccine). When only 2 vaccines are needed, we inject 1 in each arm, but when 3 or more are recommended, we're not sure whether we should give all of them or defer 1 or more until a later date.

ACIP recommends giving all indicated vaccines simultaneously (i.e., at the same visit, NOT in the same syringe). Giving vaccines together produces seroconversion rates and occurrences of adverse reactions similar to those observed when the vaccines are administered separately. Simultaneous administration also eliminates the possibility that the patient will not return in a timely manner for the deferred vaccine.

When giving two IM injections in the same limb, the vaccines should be separated by 1 inch or more if possible in the muscle so that any local reactions are unlikely to overlap.

1. Immunization Action Coalition. Ask the expert (general vaccine question). Available at http://www.immunization.ca/askexpert/askexpert_general.asp. Accessed February 25, 2014.
2. 대한소아과학회. 예방접종지침서. 7th ed. 2012

Number of dose in a vaccine series

■ 동시 접종: 같은 날에 2개 이상의 백신을 서로 다른 부위에 접종¹

- 대부분의 생백신 및 불활화 백신은 동시 접종을 해도 항체반응을 감소시키거나 이상반응의 빈도를 증가시키지 않음¹
- 생백신을 다른 생백신과 접종할 경우에는 동시 접종하거나 4주 이상 간격을 유지하고 접종¹
(예외: 황열 백신과 홍역 백신)
- Immunoglobulin과 사백신은 동시접종에 문제 없음²

1. 대한장생학회. 성인예방접종 2판. 도서출판 AAP. 2012.
2. 대한소아과학회. 예방접종지침서. 7th ed. 2012

Number of dose in a vaccine series

Q. 만약 두 개의 생백신을 최소 접종간격(4주)보다 짧은 간격으로 접종한 경우, 어떻게 해야 하나요?

잘못된 접종을 접종 횟수에 포함시키지 않고,
그 잘못된 접종으로부터 4주 후에 다시 접종하여야 합니다.

If two live virus vaccines are inadvertently given less than 4 weeks apart, what should be done?
If two live virus vaccines are administered less than 4 weeks apart and not on the same day, the vaccine given second should be considered invalid and repeated. The repeat dose should be administered at least 4 weeks after the invalid dose. Alternatively, one can perform serologic testing to check for immunity, but this option may be more costly.

1. Immunization Action Coalition. Ask the expert (general vaccine question). Available at http://www.immunization.ca/askexpert/askexpert_general.asp. Accessed February 25, 2014.

Number of dose in a vaccine series

Q. “최소 접종간격”이란 무엇인가요?

최소 연령

- 충분한 면역반응을 위해 최소 연령을 지켜야 함²
- 만약 최소 연령을 지키지 않고 MMR 백신 등을 접종한 경우 접종하지 않은 것으로 간주²
- 예외 : 홍역 유행 시 12개월 미만 영아에게 홍역 백신 접종 가능

최소 간격

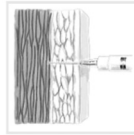
- 접종간격이 표준 접종간격보다 길어져도 면역 효과에는 영향을 미치지 않음 (예외: 경구용 장티푸스 백신)
- 최소 접종간격보다 앞당겨 접종하면 면역 형성이 잘 되지 않기 때문에 최소 접종간격을 반드시 지켜야 함¹
- 최소 접종간격을 지키지 못한 경우, 잘못된 접종으로부터 최소 접종 간격 계산하여 다시 접종¹
- Grace period: 4일 이내의 오차¹

1. 대한감염학회, 항원제약접종 2판, 도서출판 HAP, 2012.

2. 대한소아과학회, 예방접종지침서, 7판, 2012

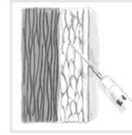
백신 접종 방법¹

- 접종방법이나 부위가 잘못된 경우 : 충분한 예방효과가 생기지 않거나 이상반응 발생 증가



근육주사

- B형간염/A형 간염
- Tdap/Td^a
- 인플루엔자(사백신)
- HPV 백신 2,3, b



피하주사

- 대상포진^a • MMR^c
- Tdap
- 일본뇌염
- 수두



피내주사

- 결핵(피내용)

^a Td/Tdap : Tetanus, Diphtheria/Tetanus, Diphtheria, Pertussis / ^b HPV : Human Papillomavirus / ^c MMR : Measles, Mumps, Rubella

1. 질병관리본부, 백신접종방법, Available at: https://www.kdca.go.kr/CDC/Contents/Content/Content.do?menuId=18132&menuId=CH00001_00001_130

2. Global Prescribing Information, MSD Korea.

3. GSK, Available at: <https://www.gsk.com/usa/products/inf-02.asp#Page22> Accessed on Feb 7, 2014

4. Zostavax Prescribing Information, MSD Korea

임부에서의 백신 접종

■ 약독화 생백신

- 백신 바이러스가 태아를 감염시킬 이론적 위험성이 있으므로 금기
- 약독화 생백신 접종 시 최소 1개월 간 피임
- MMR, varicella-containing vaccine

■ 불활화 생백신

- 태아에게 해가 된다는 증거는 아직까지 없음
- 인플루엔자 백신(약독화 생백신 제외)은 임신 중 접종 권장

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Guideline for vaccinating pregnant women, Available at: https://www.cdc.gov/vaccines/imz/downloads/p_women_guideline.pdf

Assessed by February 25, 2014

임부에서의 백신 접종

■ 권장 임신부 예방접종

- 인플루엔자(불활화 백신)
- Tdap

■ 일반적인 적응증에 따라 고려하는 예방접종

- A형간염/B형간염: 임신 중 감염의 위험이 높은 경우
- Tdap/Td: 창상 등 위험상황 시, 백일해 유행 시
- Rabies: 노출 후 예방
- Meningococcal: 다당류 백신은 임신부와 태아에 해가 없음 보고

■ 임신 중 금지해야 하는 예방접종

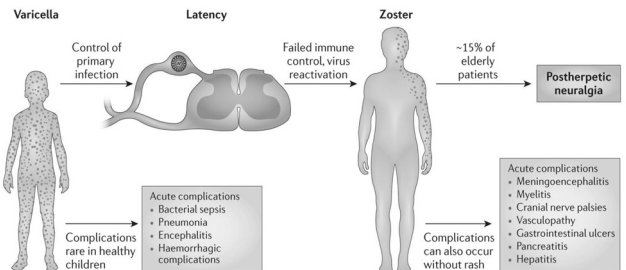
- 인플루엔자(생백신), MMR, Varicella-containing vaccine, BCG

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Guideline for vaccinating pregnant women, Available at: https://www.cdc.gov/vaccines/imz/downloads/p_women_guideline.pdf

Assessed by February 25, 2014

대상포진

I. Varicella Zoster Virus



Nature Reviews | Disease Primers

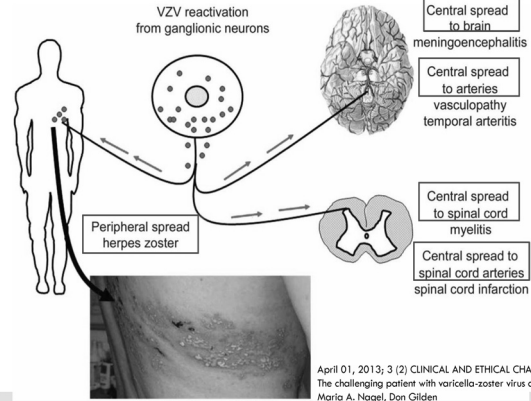
Anatomy Of Human Organs - Annothamilton.me

Anatomy Of Chicken Pox Varicella Zoster Virus Infection Nature Reviews Disease Primers

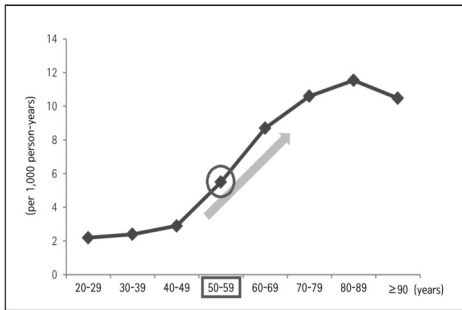
Varicella Zoster Virus

- 동의어
: chickenpox virus, varicella virus, zoster virus, human herpesvirus type 3 (HHV-3)
- 크기 : 약 150~200nm
- 숙주 범위 : 사람과 유인원에 국한(매우 좁음)
cf) 대기에서 수시간 정도 생존. 상황에 따라 1~2일까지 생존 가능
- 유발 질환
 - Chickenpox(varicella) : children, teens, and young adults
 - Herpes zoster(shingles) : older adults (common after age of 50)
- 감염순서
 1. 수 두 : 첫 번째 감염, 폐에서 증식하며 다양한 증상 유발
 2. 잠 복 기 : 수두 감염 이후 감각신경계에서 일생 동안 잠복기로 존재
: cranial nerve ganglia, dorsal root ganglia, and autonomic ganglia 등
 3. 대상포진 : 재활성화 되어 신경계의 증상을 유발하며 재발함

Reactivation of VZV (H. Zoster)

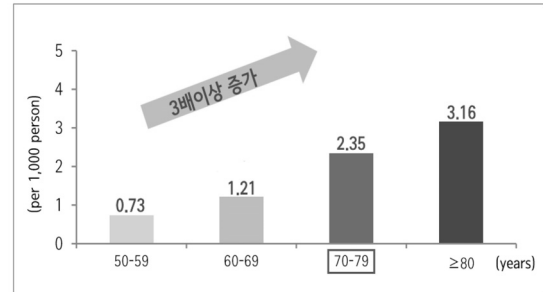


연령별 대상포진 발생률 (1,000명당)



Ref) Shiraki K, et al. Open Forum Infect Dis. 2017;4(1) : ofx007.

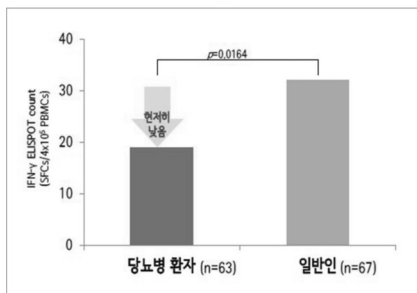
연령대별 PHN 발생률 (1,000명당)



PHN(=Postherpetic Neuralgia) : 대상포진으로 인한 발진 발생 이후 90일 이상 유지되는 통증. 대상포진을 경험하는 50세 이상 환자의 약 10-20%에서 PHN이 발생.

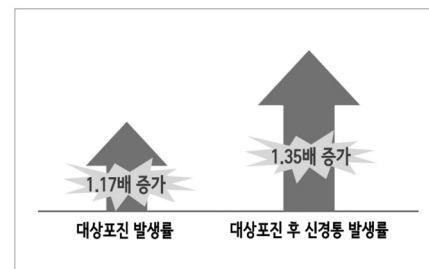
Ref) Stein AN, et al. Vaccine. 2009;27:520-529.
Johnson RW, et al. BMC Med. 2010;8:37.

당뇨병 환자의 세포매개면역 반응



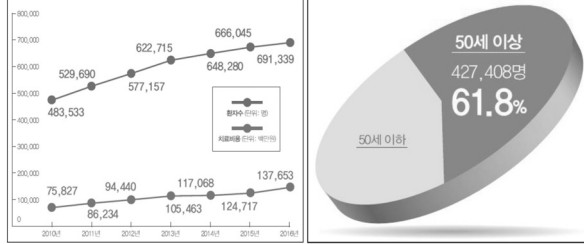
Ref) Shigefumi O, et al. J Infect Dis. 2009;200:1606-1610.

DM 환자의 대상포진 및 PHN 발생률의 상대위험도



Dahlia W, et al. J Infect. 2013;67:463-469.

H. Zoster 국내 유병률



2010~2016년 국내 연도별 대상포진 발생 및 치료비용 발생 현황

- 2010년 Vs 2016년
 - 대상포진 환자수는 1.4배 ↑, 치료비용은 1.8배 ↑
 - 대상포진 환자 중 50세 이상이 61.8%

Ref) 보건 의료 빅데이터 개방 시스템, <http://opendata.hira.or.kr/opc/olap3thDsInfo.do>. (2017.09.13.)

Random effects model

Family history	RR/OR* (95% CI)	Note
Rheumatoid arthritis	OR, 3.59 (2.39-5.40)	
Inflammatory bowel diseases	RR, 1.67 (1.41-1.98)	
Chronic kidney disease	RR, 1.35 (1.28-1.42)	Crohn disease associated with greater risk than ulcerative colitis in 2 studies
Chronic obstructive pulmonary disease	RR, 1.28 (1.14-1.42)	end-stage renal disease, renal transplant, peritoneal dialysis
Asthma	RR, 1.31 (1.22-1.41)	especially in patients taking oral corticosteroids (ARR, 3.0)
Diabetes mellitus	RR, 1.25 (1.13-1.39)	even after adjusting for inhaled and systemic corticosteroid use
Depression	RR, 1.30 (1.17-1.45)	however, the strength of the association varied widely among 14 studies
Physical trauma	RR, 1.36 (1.15-1.61)	self-reported depression found greater risk than diagnostic codes used

ORIGINAL ARTICLE

Herpes Zoster Recurrences More Frequent Than Previously Reported

BARBARA P. YAWN, MD, MSc; PETER C. WOLLAN, PhD; MARGE J. KURLAND, RN; JENNIFER L. ST. SAUVER, PhD; AND PATRICIA SADDIER, MD, PhD

OBJECTIVE: To present population-based estimates of herpes zoster (HZ) recurrence rates among adults.

PATIENTS AND METHODS: To identify recurrent cases of HZ, we reviewed the medical records (through December 31, 2007) of all Olmsted County, Minnesota, residents aged 22 years or older who had an incident case of HZ between January 1, 1996, and December 31, 2001. Kaplan-Meier curves and Cox regression models were used to describe recurrences by age, immune status, and presence of prolonged pain at the time of the incident HZ episode.

RESULTS: Of the 1669 persons with a medically documented episode of HZ, 95 had 105 recurrences (8 persons with >1 recurrence) by December 31, 2007, an average follow-up of 7.3 years. The Kaplan-Meier estimate of the recurrence rate at 5 years was 6.2%. With a maximum follow-up of 12 years, the time between HZ episodes in the same person varied from 96 days to 10 years. Recurrences were significantly more likely in persons with zoster-associated pain of 30 days or longer at the initial episode (hazard ratio, 2.80; 95% confidence interval, 1.84-4.27; $P < .001$) and in immunocompromised individuals (hazard ratio, 2.35; 95% confidence interval, 1.35-4.08; $P < .005$). Women and anyone aged 50 years or older at the index episode also had a greater likelihood of recurrence.

CONCLUSION: Rates of HZ recurrence appear to be comparable to rates of first HZ occurrence in immunocompetent individuals, suggesting that recurrence is sufficiently common to warrant investigation of vaccine prevention in this group.

Mayo Clin Proc. 2011;86(2):88-93

PATIENTS AND METHODS

We reviewed the medical records of a community population-based cohort of people with a confirmed episode of HZ.

- 조사 대상자 : 미네소타 지역 거주자, 1996.01.01 ~ 2001.12.31 사이에 발생한 대상포진 환자 총 1,669명
- 관찰기간 : 2007년 12월 31일까지 (최소 6년 ~ 최대 12년 관찰)
- 결과
 - 재발환자수 95명 (재발 건수 105건)
 - 8년간의 재발률 : 6.2%
 - 재발시점 : 96일부터 10년까지 다양
 - 초발시 30일 이상의 통증 유지 환자, 면역억제 환자, 여성 환자, 초발시 연령이 50세 이상 환자의 재발률이 높았다.

case and collected data on HZ complications, treatment, and recurrence status. *Ann Intern Med*. with an administrative ICD

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

2017



Herpes Zoster and Recurrent Herpes Zoster

Kimiyasu Shiraki,¹ Nozomu Toyama,² Tetsu Daikoku,^{1*} and Minako Yajima,^{3,4} for the Miyazaki Dermatologist Society

¹Department of Virology, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Japan; ²Toyama Dermatologic Clinic, Aburahi, Nishinomiya City, Miyazaki, Japan

Background. The incidence of recurrent herpes zoster (HZ) and the relationship between initial and recurrent HZ are not clear. **Methods.** The Miyazaki Dermatologist Society has surveyed ~5000 patients with HZ annually since 1997. A questionnaire regarding HZ and its recurrence was completed by the dermatologists.

Results. A total of 34 877 patients with HZ were registered at 43 clinics between June 2009 and November 2015. Among 16 784 patients seen at 10 of the 43 clinics, 1076 patients (6.41%) experienced recurrence. Herpes zoster was more frequent in female than in male patients (5.27 vs 4.25 in 1000 person-years, $P < .001$), as was HZ recurrence (7.63% vs 4.73%, $P < .001$). Two and three recurrences were observed in 49 and 3 patients, respectively. Recurrence in the same dermatome was observed in 16.3% of patients, and more frequently this occurred in the left side ($P = .027$). The number of HZ-experienced persons increased with age, and one third of the population had experienced HZ by the age of 80.

Conclusions. Recurrent HZ was observed in 6.41% of patients reduced the HZ incidence to 31.7% of the incidence in the HZ-Keywords. epidemiology; herpes zoster; recurrence; varicella

Varicella-zoster virus (VZV) infection causes varicella and results in latent infection in the sensory ganglia. We previously reported that reactivation of VZV caused herpes zoster (HZ) in all age groups, especially in the elderly, at rates of 3–8 per 1000 person-years in a study of 48 388 patients with HZ [1]. The major complication of HZ is chronic pain (postherpetic neuralgia [PHN]); the pain is related to peripheral nerve injury

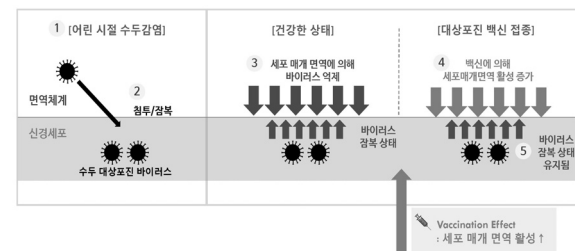
- 조사 대상 : 미야자키현 거주자, 2009년 6월 ~ 2015년 11월 까지(6년간), 10개 의료 기관의 대상포진 환자 총 16,784명
- 관찰기간 : 조사기간과 동일
- 결과 및 특징
 - 재발환자수 1,076명 (재발률 = 6.41%)
 - 여자(7.63%) > 남자(4.73%)
 - 2회 재발자 49명, 3회 재발자 3명
 - 동일한 dermatome의 재발률 : 16.3%
 - 좌측 > 우측
 - 나이와 연관성 있음. 1/3의 환자는 80세 까지 재발

II. Herpes Zoster Vaccine



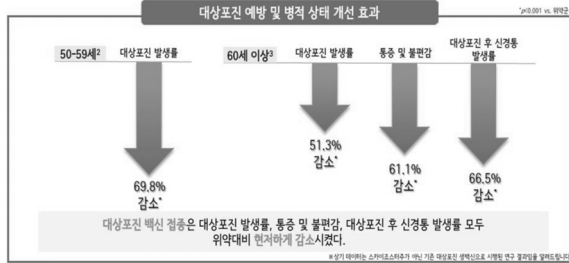
H. Zoster Vaccination

- 대상포진 백신은 세포매개면역의 활성을 증가



Ref) Oxman MN. *J Am Osteopath Assoc*. 2009;109(6 suppl 2):S13-S17. 2. Sim WS, et al. *Korean J Pain*. 2008;21(2):93-105

H. Zoster vaccine efficacy



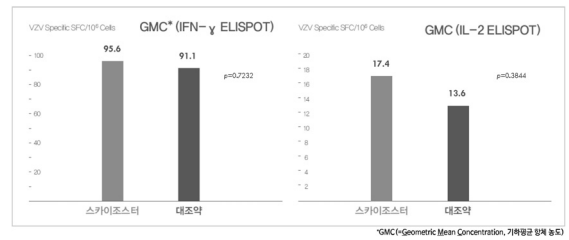
[DST study 1]
 * 연구 집단: 50-59세 성인(n=22,439)을 대상으로 대상포진 백신 접종 후 대상포진 예방 효과 및 안전성, 내역명 확인
 * 연구 방법: 무작위, 이중 맹검, 위약제, 3가지 임상시험을 위한 임종군(n=11,211)과 위약군(n=11,228)으로 나눠 각각 대상포진 백신 또는 위약을 인체 시험 후 3년 동안 추적 관찰
 [DPS study 2]
 * 연구 집단: 60세 이상 성인(n=38,546)을 대상으로 대상포진 백신 접종 후 대상포진 및 신경통의 발생률, 통증도 감소 효과 확인
 * 연구 방법: 무작위, 이중 맹검, 위약제, 3가지 임상시험을 위한 임종군(n=19,270)과 위약군(n=19,276)으로 나눠 각각 대상포진 백신 또는 위약을 인체 시험 후 3년 동안 추적 관찰
 * 결과: 참가자는 대상포진으로 인한 발진(대상포진 발생률)을 감소시키고, 통증 및 불활성, 기타 기타
 * 기타 참가자는 대상포진 후 신경통 발생률

Ref) 1. Schmader KE, et al. Clin Infect Dis. 2012;54(7):922-928.
 2. Oxman MN, et al. N Engl J Med. 2005;352:2271-2284

스카이조스터 국내임상연구

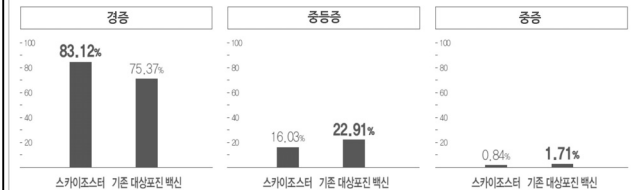
- 연구기간 : 2015년 9월 9일 ~ 2016년 4월 28일
- 연구기관 : (국내 8기관) 고려대학교 구로병원, 고려대학교 안산병원, 가톨릭대학교 인천성모병원, 동아대학교병원, 이화여자대학교 목동병원, 충남대학교병원, 한림대학교 강남성심병원, 화순전남대학교병원
- 연구목적 : 스카이조스터의 면역원성 및 안전성을 기존 대상포진 백신과 비교평가
- 연구대상 : 건강한 50세 이상의 성인(n=824)
- 연구방법
 - 국내 다기관 연구
 - 무작위배정, 이중맹검법
 - 스카이조스터 투여군(n=413), 대조약 투여군(n=411)
 - 각각의 약물을 단 회 투여 후 6주 시점에 평가
 - 평가변수 : IFN- γ , IL-2 ; Dual ELISPOT
 - 부작용 발현빈도

연구결과 - Cell mediated Immunity



접종 6주 후 면역원성 비교 시, IFN- γ 및 IL-2가 기존 대상포진 백신과 유사하게 나타남.

연구결과 - Side effects



- 이상반응 발현율에서 기존 대상포진 백신과 유사 (스카이조스터 50.7% vs. 대조약 48.9%)
- 중등증과 중증의 부작용은 더 낮은 발현율

제품비교 (대상포진)

조스타백스 주 ZOSTAVAX INJ	스카이조스터 주 SKY ZOSTER INJ
구분	전문
제조사	Merck & Co., Inc.
판매사	한국글락소(주) MSD Korea Ltd. (주)녹십자 Green Cross Corp.
수입사	한국글락소(주) MSD Korea Ltd.
생산일/제조일	생산유통 중 (발매일 : 2012-06-11)
조성	attenuated live varicella virus 19400PFU
주성분 코드	575504BU [대체가능의약품 보기]
ATC 코드	J07BK01 - varicella, live attenuated - 코드정보 상세보기
복제부 분류	631 - 백신류
KIMS 분류	18b - 백신, 항원형 & 면역제
보합 정보	655000000/병 비급여(2010-12-01)
포장 정보	19400기타 x 1바이알/Vial
효능/효과	만 50세 이상 성인의 대상포진 예방.
용법/용량	[1회 0.5mL 피하주사, 상한백(상대근 부위)에 주사하는 것 선호. 기타 자세한 내용은 제품설명서 참조.

Q1.대상포진 백신은 다른 백신과 동시접종이 가능한가요?

- 대상포진 백신과 다른 백신의 동시 접종에 대해서는 인플루엔자백신, 폐렴사슬알균 백신에 대한 자료가 있습니다.
- 대상포진 백신과 인플루엔자 백신을 동시 접종한 경우나, 1개월 간격을 두고 접종한 경우의 면역원성이나 이상반응에 유의한 큰 차이는 없었습니다.
- 대상포진 백신 제품 설명서에는 23가 다당류 폐렴사슬알균 백신과의 동시 접종은 금지하는 것으로 설명되어 있는데, 이는 이전 연구에서 대상포진 백신과 폐렴사슬알균 백신을 동시 접종한 경우 1개월 간격을 두고 접종한 경우에 비해 대상포진 백신 접종 후 항체가 낮게 측정되었기 때문입니다. 그러나 그 이후 연구들에서 근거 없음이 확인되었고, 미국 ACIP에서도 동시 접종에 문제가 없음을 이미 발표하였습니다. 그러나 아직까지 국내에서는 23가 다당류폐렴사슬알균 백신과 대상포진 백신의 동시접종에 대한 식약처 허가사항에 변동은 없습니다.
- 다만 일반적인 백신 접종 원칙에 준하여 볼 때, 대상포진과 다른 백신의 동시 접종은 가능합니다. 다른 백신과 동시 접종을 하지 못 한 경우 불활화 백신과 불활화 백신, 생백신과 불활화 백신 간에 특별히 권고하는 간격은 없으나 생백신과 생백신 사이에는 최소 4주의 간격을 두도록 되어 있습니다.

*ACIP=Advisory Committee on Immunization Practices

Q2. 대상포진 백신도 재접종이 필요한가요?

- ▶ 현재 대상포진 백신은 1회 접종하며 재접종은 권고하지 않습니다.
- ▶ 아직 대상포진 백신의 장기면역원성 및 효능에 대한 자료는 충분하지 않으며 현재까지의 자료로는 적어도 7년 까지는 효능이 유지되는 것으로 보입니다.
- ▶ 추후 연구결과에 따라 재접종에 대한 권고가 나올 가능성이 없는 것은 아니나 현재는 재접종을 권고하지 않습니다.

Q3. 대상포진의 병력이 있는 사람도 대상포진 백신을 접종 받을 수 있나요?

- ▶ 대상포진의 병력이 있는 사람도 대상포진 백신을 접종 받을 수 있습니다.
- ▶ 현재 미국 ACIP에서도 대상포진 병력에 무관하게 대상포진 백신 접종을 권고하고 있으며 "성인예방접종위원회"에서도 동일한 권고를 유지하고 있습니다.
- ▶ 이는 환자가 진술하는 대상포진의 병력을 믿을 수 없는 경우가 많고, 대상포진의 병력이 있는 경우에도 대상포진 백신을 접종하는 경우 세포매개면역이 강화될 수 있으며 이상 반응 또한 증가하지 않는다고 보고되어 있기 때문입니다.
- ▶ 다만 대상포진이 발병하게 되면 수두대상포진바이러스(varicella-zoster virus, VZV)에 대한 세포매개면역이 강화되어 이후 재발률은 1-5% 정도로 높지 않습니다.
- ▶ 또한 2012년 Journal of Infectious Diseases에 보고된 연구 결과를 보면, 최근 2년 이내 대상포진이 발병한 환자의 경우 대상포진 백신접종 여부와 무관하게 대상포진의 발병위험이 낮다고 보고한 바 있습니다.
- ▶ 호주와 같은 국가에서는 대상포진이 발병한 사람은 적어도 1년 이후에 대상포진 백신을 접종하도록 권고하기도 합니다.

Q4. 50세 미만의 만성 질환자에게 대상포진 백신을 접종할 수 있나요?

- ▶ 대상포진 백신은 연령을 기준(50세 이상 접종)으로 접종 여부를 권고하고 있으며, 특정 기저 질환이 있다고 하여도 그 이하의 연령에서는 백신 접종을 권고하지 않습니다.

Q5. 항바이러스제를 복용 중인 환자에게 대상포진 백신을 접종할 수 있나요?

- ▶ 항바이러스제 중 VZV의 증식에 영향을 줄 수 있는 acyclovir, famciclovir, valacyclovir, ganciclovir, valganciclovir 등의 항바이러스제를 복용 중인 환자는 이러한 약물 사용을 종료하고 적어도 24시간이 경과된 뒤에 대상포진 백신을 접종 받아야 합니다.
- ▶ 대상포진 백신을 접종 받은 환자라면 백신 접종 후 최소한 14일 간 이러한 항바이러스제가 투여되지 않도록 해야 합니다.
- ▶ 그러나 VZV의 증식에 영향을 주지 않는 항바이러스제는 사용중이라도 대상포진 백신 접종이 가능합니다.
- ▶ 단, 환자가 중등도 이상의 급성 질환 상태에 있다면 백신 접종의 일반 원칙에 따라 해당 급성질환이 회복될 때 까지 대상포진 백신의 접종을 연기하는 것이 바람직합니다.

Q6. 항암 치료 중인 환자에게 대상포진 백신을 접종할 수 있나요?

- ▶ 대상포진 백신은 생백신이기 때문에 백혈병, 림프종, 골수나 림프계 침범이 있는 악성 종양 환자나 항암 치료를 시행 중인 환자의 경우 대상포진 백신 접종은 금기입니다.
- ▶ 그러나 관해 상태의 백혈병으로 최소 3개월 이상 항암 치료나 방사선 치료를 받지 않는 환자는 대상포진 백신 접종이 가능합니다.
- ▶ 고형암의 경우에도 항암 치료 종료 후 3개월 이상 경과한 상태라면 대상포진 백신 접종이 가능합니다.

Q7. 대상포진 백신 접종 후 바이러스 전파를 주의해야 하나요?

- ▶ 대상포진 백신 접종 후 수두양 발진이 발생한 경우가 아니라면 백신 접종 후 바이러스 전파를 주의할 필요는 없습니다.
- ▶ 대상포진 백신 접종 후 드물게 수두양 발진이 발생한 경우라도 백신 주가 전파되어 질병을 일으킬 가능성은 매우 낮으며 질병을 일으키는 경우라도 경한 질병을 유발하게 됩니다.
- ▶ 만약 대상포진 백신을 접종 받은 사람에게 수두양 발진이 나타났고, VZV에 면역력이 없는 면역 저하자와 접촉하였다고 하더라도 접촉자에게 면역글로불린을 투여할 필요는 없으며 접촉자에서 수두 발생 여부를 확인하고 발생하는 경우 acyclovir나 famciclovir 또는 valacyclovir와 같은 항바이러스제를 투여하면 됩니다.

Q8. 수두 예방 목적으로 대상포진 백신을 접종해도 되나요?

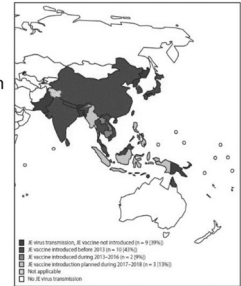
- ▶ 수두 예방 목적으로 대상포진 백신을 사용하면 안됩니다.
- ▶ 대상포진 백신과 수두 백신은 동일한 백신주를 사용합니다.
- ▶ 하지만 대상포진 백신은 수두 백신에 비해 14배 이상의 역가에 해당되는 백신주가 들어 있습니다. 따라서 수두 예방을 위해서는 수두 백신을 접종해야 합니다.

Q9. 대상포진 백신을 근육주사로 접종한 경우에 재접종을 해야 하나요?

- ▶ 대상포진 백신의 충분한 효과를 기대하기 위해서는 피하접종을 해야 하며, 근육주사는 권고하지 않습니다.
- ▶ 그러나 실수로 근육주사를 하였다고 하더라도 대상포진 백신을 재접종하는 것은 권고하지 않습니다

Japanese Encephalitis

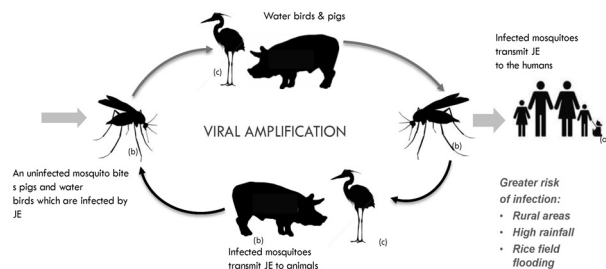
- ▶ 3 billion people live in areas at risk for JE in Asia¹ including 700 million children under 15 years age²
- ▶ Leading cause of childhood viral encephalitis in Asia due to a mosquito^{2,4}
- ▶ Case fatality rate: 25-30% of patients
- ▶ About half of the survivors have residual neurological disease³
- ▶ 67,900 cases and 13,600 to 20,400 deaths/year⁴
- ▶ No specific treatment but vaccine preventable



1. Estanger et al. Past, present, and future of Japanese encephalitis. Emerging Infectious Diseases. 2009; 15:111-7.
2. Mochizuki et al. Japanese encephalitis virus: the geographic distribution, incidence, and spread of a virus with a propensity to emerge in new areas. In: TABOR, E. (ed.) Emerging Viruses in Human Populations. Elsevier.
3. Ghosh D, Bose A. 2009. Japanese encephalitis: a pathological and clinical perspective. PLoS Negl Trop Dis 3: e437.
4. CDC. http://www.cdc.gov/jepi/jeanet/jeanet_cmf23322.htm (accessed on Sep 8th, 2017).
5. Heflinger JD et al. Japanese Encephalitis Surveillance and Immunization - Asia and Western Pacific Region, 2016. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report 2017;66:579-583

Transmission by Mosquitoes

! Vector-borne disease transmitted by mosquitoes (*Culex tritaeniorhynchus*)



Adapted from [Misra U & Kalita, J. (2010)]

In Common with Other Flaviviruses, Many JE Infections Are Asymptomatic*

For every symptomatic case...

Zika¹
(on Yap island)



4.4 asymptomatic infections



For every symptomatic case...

Every single JE case = Outbreak

For every symptomatic case...

Japanese encephalitis³



200-1,000 asymptomatic infections

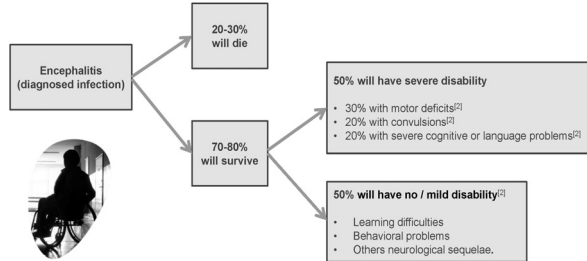


*Averages determined from serological/active study comparisons

1. Duffy MB, Chen T-H, Hancock WT, et al. H Eng J Med 2009; 360: 2536-43.
2. Endy TP, Yoon L, Mammen MP. Curr Top Microbiol Immunol 2010; 338: 1-13.
3. Mochizuki S, Williams JT, Smith DW. Emerging Viruses in Human Populations. 2007: 201-68.

Prognosis

1-20 per 1,000 infected individuals develop encephalitis^[1] :



1. Diagona (2007), 2. Solomon (2000)
IMOJE Taiwan Meeting May 2016

JE Immunization Program

Subnational & Routine
(2 countries, 8%)

India

Malaysia

None

(12 countries, 48%)

Bangladesh

Bhutan

Brunei Darussalam

Burma

Indonesia

Korea, People's Democratic

Republic of

Pakistan

Papua New Guinea

Philippines

Russia

Singapore

Timor Leste

National & Routine
(11 countries, 44%)

Australia (All risk areas)

Cambodia

China

Japan

Korea, Republic of

Lao, People's Democratic Republic

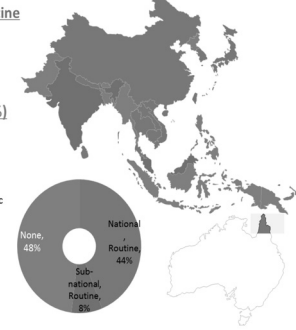
Nepal

Sri Lanka

Taiwan

Thailand

Vietnam



Halliday J, Li X, Bommali H, et al. Japanese Encephalitis Surveillance and Immunization - Asia and Western Pacific Region, 2016. *Wkly Rep* 2017;66:079-083.

JE: Childhood vs. Adult diseases?

- Countries **without** good immunization program \Rightarrow mainly affect **children**
- Countries **with** good immunization program for a long time (TW, KR, JP) \Rightarrow **adult** disease

"In countries where childhood cases have been prevented by immunization with inactivated vaccine, the age distribution of cases has shifted toward adults, particularly to elderly people"
Plotkin, Vaccine 6th ed, 321

Connor and Bunn Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines (2017) 3:14
DOI 10.1186/s40794-017-0057-x

Tropical Diseases,
Travel Medicine and Vaccines

REVIEW

Open Access

CrossMark

The changing epidemiology of Japanese encephalitis and New data: the implications for New recommendations for Japanese encephalitis vaccine

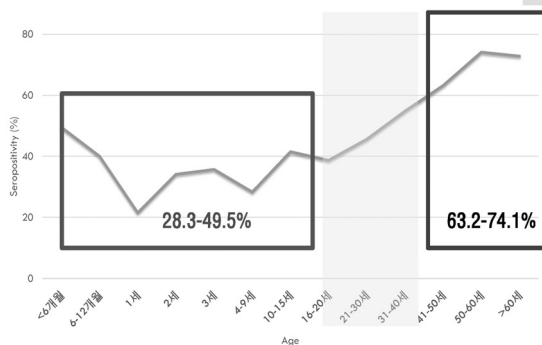
Bradley Connor^{1*} and William B. Bunn²

- Increasing travelers and expatriates to Asia including old or immunoincompetent travelers
- Expansion in pig farming, rice paddy, and birds husbandry
- Temperature change
- Increased risk of suburban or peri-urban areas
- Increasing business travelers with peri-urban exposure
- Changes in trip duration in JE cases (50% are < 1 month)

Vaccination is recommended to travelers to rural or periurban areas in endemic countries irrespective of travel duration.

Connor B et al. The changing epidemiology of Japanese encephalitis and new data: the implications for new recommendations for Japanese encephalitis vaccine. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines* 2017;3:14

Korea, Republic of JE Seroprevalence (1980)



Korea CDC / MOHW (2010)

Am J Trop Med Hyg. 97(2), 2017, pp. 369-375
doi:10.4269/ajtmh.17-0504
Copyright © 2017 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

Clinical Characteristics of Severe Japanese Encephalitis: A Case Series from South Korea

Jun-Sang Sunwoo,¹ Soon-Tae Lee,^{2,3} Keun-Hwa Jung,^{2,3} Kyung-Il Park,⁴ Jangsop Moon,^{2,3} Ki-Young Jung,^{2,3} Manho Kim,^{2,3,5} Sang Kun Lee,^{2,3} and Kon Chu^{2,3*}

Clinical features of Japanese encephalitis according to outcomes

Variables	Good outcome (N=8)	Poor outcome (N=11)	P-value
Age, years	56 (15-73)	50 (21-87)	0.591
Male	3 (38)	7 (63.6)	0.644
Seizures	2 (25)	4 (36.4)	1
Hyporeflexia	3 (38)	5 (45.5)	1
Abnormal brainstem sign	0 (0)	4 (36.4)	0.237
Laboratory			
CSF WBC (/mm ³)	144 (25-630)	126 (38-480)	0.981
CSF protein (mg/dL)	90.7 (31-132.4)	104 (43-134.2)	0.981
CSF/serum glucose ratio (%)	52.6 (35.9-59.2)	57.5 (42.3-64.4)	0.263
Highest serum JEV Ab titer (1:1)	320 (32-1,024)	256 (64-152)	0.875
Brain MRI lesions			
Thalamus	6 (100)	11 (100)	1
Hippocampus	4 (66.7)	11 (100)	0.11
Midbrain	2 (33.3)	10 (90.9)	0.028*
Basal ganglia	2 (33.3)	7 (63.6)	0.335
Cerebral cortex	1 (16.7)	6 (54.5)	0.304
Cerebellum	0 (0)	2 (18.2)	0.515
Meningeal enhancement	3 (50)	6 (54.5)	1
EEG			
Epileptiform discharges	4 (66.7)	2 (18.2)	0.109
NCSE	3 (50)	1 (9.1)	0.099
Disease progression			
OCS at nadir	3.5 (3-9)	3 (3-6)	0.098
Time to nadir (days)	6.5 (5-17)	4 (3-6)	0.005*

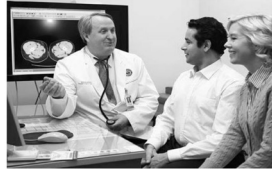
CSF = cerebrospinal fluid; EEG = electroencephalography; OCS = Glasgow Coma Scale; JEV Ab = Japanese encephalitis virus antibody; MRI = magnetic resonance imaging; NCSE = nonconvulsive status epilepticus. Data are presented as a median (range) or a number (%).

*P<0.05.

Sunwoo J et al. Clinical characteristics of severe Japanese encephalitis: A case series from South Korea, 2017. *Am J Trop Med Hyg* 97(2):369-375

Exertion to Increase JE VCR for Adults

US Expat Population in Korea - US Army / Civilians



- US Army/Embassy
- International Clinics
- International SOS
- KOICA

Exertion to



Korean JE cases increased 4 fold from 7 in 2007 to 28 in 2016.



JE Incidence in Korea, 2013-2015



90% of JE cases are adults over 40 years old.



It is thought that they were not likely to be vaccinated because they were born before 1971, the era prior NIP inclusion.

KCDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Disease, 2017

접종이 지연된 경우에는 1차 접종 후 12개월 후에 2차 접종한다. 생백신 중 성인에 대한 연구 결과는 제조업 키메라 바이러스 백신만 보고되고 있어 성인을 대상으로 생백신을 접종할 경우 제조업 키메라 바이러스 백신을 사용한다.

It is needed to vaccinate adults with recombinant chimeric virus vaccine, the only vaccine that has clinical study data for adults.

KCDC. Immunization Consultation Casebook, 2016

KCDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Disease, 2017

에 대한 면역이 없다면 예방접종을 고려할 수 있으며, 이 경우 일본뇌염 불활성화 백신 3회 접종(1차 접종 후 7~30일 후 2차, 6개월 후 3차) 또는 독화 생백신(이모젠)으로 1회 접종 받을 수 있습니다. 불활성화 백신의 경우 3회 접종을 하면 됩니다. 접종일정은 7~30일 간격으로 2회 접종하고, 1년 후 3차 접종을 합니다. 생백신의 경우 제조업 키메라 바이러스 백신으로 1회 접종을 하면 됩니다.

Adults with no history of JE vaccination should be immunized with inactivated JE vaccine (3 times) or with recombinant chimeric viral JE vaccine (IMOJEV).

1. KCDC. Epidemiology and prevention of vaccine preventable diseases, 2017.

2. KCDC. Immunization Consultation Casebook, 2016

IMOJEV®

and Other Commercially Available JE Vaccines

Trade name	MBDV	IXIARO / JESPECT JEVAL	Other new inactivated	CD-JEVAX®	IMOJEV®
Manufacturer	Local companies	Valneva, France Manufacturing UK	Kaketsuken / Biken	Chengdu, China	Bulk in USA, Manufacturing in Thailand
Vaccine type	Inactivated: formaldehyde	Inactivated: formaldehyde	Inactivated / formalin	Live-attenuated	Live-attenuated (Recombinant)
Vaccine strain	Nakayama Beijing	SA14-14-2	Beijing	SA14-14-2	SA14-14-2
Substrate	Mouse brain	Vero	Vero	PHK (Primary Hamster Kidney)	Vero, serum free
Adjuvant	None	Aluminium	None	None	None
Stabilizer/other	Formaldehyde Gelatin (porcin mainly)	Formaldehyde, protamine sulfate, bovine serum albumine	Formaldehyde Calf serum	Gelatin Human serum albumin	Human serum albumin
Format	Lyophilized	Solution for injection	Lyophilized	Lyophilized	Lyophilized
Dosing primary (to obtain at least 90% SP)	2 or 3 Doses D0, D7, D28	2 doses D0, D7 (adults) D0, D28 (pediatric)*	Usual 3 doses	Single dose at 9 to 12 m	Single dose at 9 to 12 m
Booster schedule (for SP > 85%)	Boost after 1 y Then every 3 y up to 6-10 years of age (see booster at 6-10 y)	Boost 1 after 1 year Further boosters not yet determined	Boost 1 after 1 year Further boosters not yet determined (see booster at 6-10 y)	Pediatric: boost at 12 m Adult: no booster (not documented)	Pediatric: boost 12 to 24 m Adult: no booster (documented and RA approved)

* Under 3 y half dose

* Under 3 y half dose

* Under 3 y half dose

JE-CV = IMOJEV®

JE-VAX=MBDV

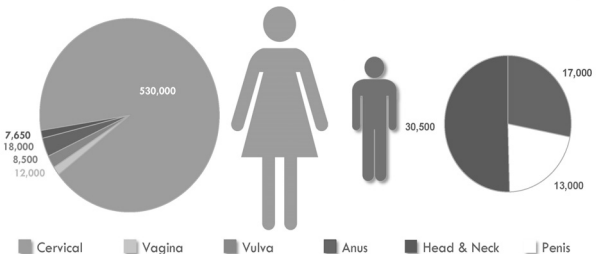
IMOJEV Taiwan Meeting May 2016

사람유두종바이러스 (HPV) 백신

HPV가 일으키는 암

574,000 HPV-related cancer cases in w
omen/year

60,500 HPV-related cancer cases in
men/year



약 84% of HPV cancers in women are cervical cancers

HPV vaccine background document. Available at http://www.who.int/immunization/age/hearings/2016/feb/01/1 HPV_vaccine_background_document_27Sep2016.pdf

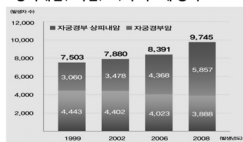
자궁경부암

<원인>

- 성접촉으로 인한 외음부 상피표면의 열상을 통해 사람유두종바이러스 (Human Papillomavirus, HPV) 감염¹
- 특히, 고위험군 HPV 16, 18는 오랜 기간 동안 감염이 유지되며 지속적인 HPV 감염은 자궁경부암의 중요한 원인¹

<한국 여성 자궁경부 상피내암>

- 최근 10년 사이에 자궁경부 상피내암(CIS)이 약 2배 증가²



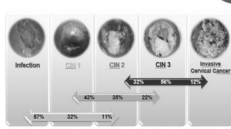
¹ CIN, cervical intraepithelial neoplasia, 자궁경부 상피내 증식; CIN, carcinoma in situ, 상피내암(CIN 3에 속함)

² 1. 질병관리본부, 사람유두종바이러스 감염증 2018.03.2. 국가감염병통계 2008. 보건복지부 3. 질병관리본부, 역학과 관리, 사람유두종바이러스 4. WHO Human Papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Factsheet #395 Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs395/en/>, last accessed June 2015.

<진행>

- HPV 감염 후 CIN 1,2,3를 거쳐 암으로 진행
- CIN1의 경우 자연회행이 60% 정도이며 암으로의 진행은 1%로 드물다. 그러나 CIN2, CIN3 병변은 자연회행이 30~40%로 낮으며 치료를 하지 않을 경우 자궁경부암 등으로의 진행이 CIN2는 5%, CIN3는 12% 이상으로 높다.²

HPV 감염부터 자궁경부암 진행의 단계

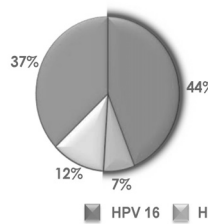


<예방>

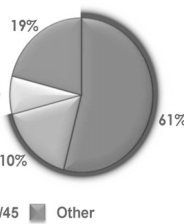
- 예방접종과 정기적인 검진⁴

자궁경부암을 일으키는 HPV 유형

CIN2 / CIN3¹



침습성 자궁경부암²

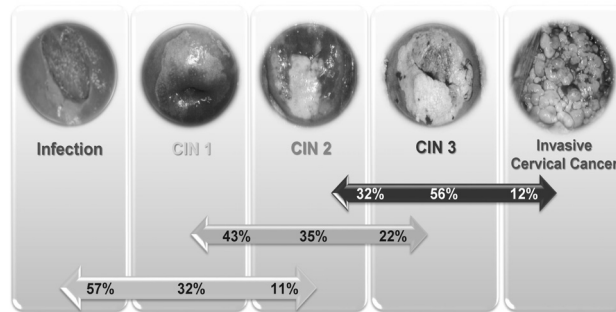


- CIN2/3 발생의 약 50%가 HPV 16/18형과 관련이 있습니다.¹
- 자궁경부암 발생의 약 70%가 HPV 16/18형과 관련이 있습니다.²
- 자궁경부암의 30%는 non-vaccine HPV 유형에 의해 발생합니다.²

→백신 선택 시, 자궁경부암의 전체적인 예방효과를 고려해야 합니다.

1. WHO ICO Information Centre on Human Papilloma Virus and Cervical Cancer; 2. de Sanjose et al. Lancet Oncol 2010;11:1048-1056

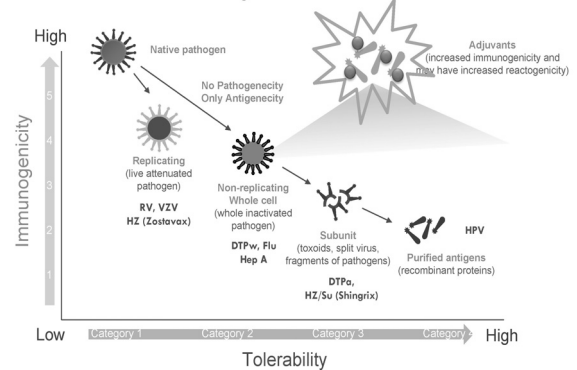
HPV 감염부터 자궁경부암 진행의 단계



2017년 5월 15일, KCDC 역학과 관리 지침, 예방접종 실시 기준 및 방법, p.444

백신의 중요한 구성요소 :

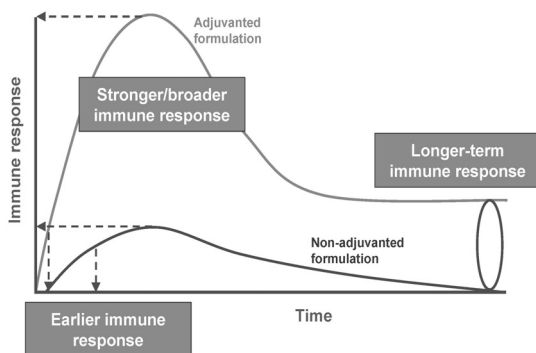
adjuvant



Illustrative figure based on Strugnell R et al. 2011; Garçon N et al. 2011

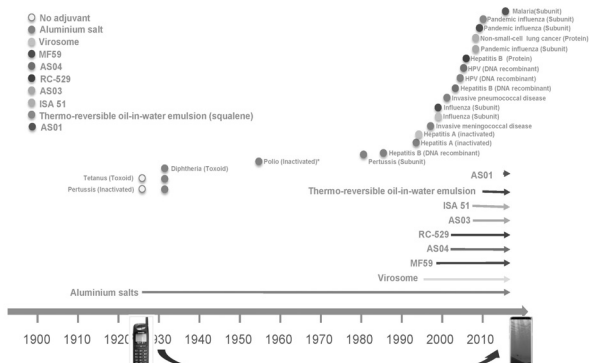
Strugnell R et al. Vaccine antigens. Understanding Modern Vaccines. Perspectives Vaccinol 2011;11(1):61-88; Garçon N et al. Vaccine adjuvants. Understanding Modern Vaccines. Perspectives Vaccinol 2011;11(1):89-113 (content on slide from pp. 61, 71, 72, 78, 79, 89, 111)

Adjuvant의 역할 : 더 강하고 긴 항체 반응 유도



Illustrative figure based on concepts from: Garçon N, et al. in Garçon N et al. Understanding modern vaccines. Perspectives in vaccinology, Vol 1, Amsterdam: Elsevier, 2011:4:89-113

Adjuvant의 역사



Garçon N et al. in Garçon N et al. Understanding modern vaccines, perspectives in vaccinology, vol 1, Amsterdam: Elsevier, 2011:4:89-113

Cervarix vaccine efficacy : CIN3

End of study analysis¹

TVC-naïve*

Approximating young women before sexual debut: ≥1 dose

Endpoint	Vaccine cases N = 5,466	Control cases N = 5,452	Efficacy, %	95% CI
CIN2+	61	172	64.9	52.7-74.2
CIN3+	3	44	93.2	78.9-98.7

This efficacy was more than would be expected from a vaccine that only contains HPV 16/18 antigen*

* based on an analysis of CIN2+ in the control arm in PATRICIA trial
CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CI, confidence interval; HPV, human papillomavirus; TVC, total vaccinated cohort
* TVC HPV-naïve cohort: women (15-25 years) with no evidence of high-risk HPV infection at baseline, received a one vaccine dose, with normal cytology, HPV DNA-negative for 14 high-risk HPV types and HPV 16/18 seronegative.

1. Lehtinen M, et al. Lancet Oncol 2012;13:89-99

qHPV vaccine efficacy : CIN3

Table 3. Reductions in any cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and any external genital lesion irrespective of causal human papillomavirus (HPV) type*

Endpoint and population	Vaccine group			Placebo group			% Reduction (95% CI)
	No. of women	No. of women with a lesion	Rate†	No. of women	No. of women with a lesion	Rate†	
Negative to 14 HPV types population†							
Any CIN1 or worse irrespective of causal HPV type	4616	272	1.7	4680	390	2.4	29.7 (17.7 to 40.0)
Any CIN2 or worse irrespective of causal HPV type	4616	77	0.5	4680	136	0.8	42.7 (23.7 to 57.3)
By lesion severity							
CIN1	4616	241	1.5	4680	346	2.1	29.7 (16.9 to 40.6)
CIN2	4616	57	0.3	4680	101	0.6	42.9 (23.2 to 58.8)
CIN3	4616	36	0.2	4680	64	0.4	43 (13.0 to 63.2)
AIS	4616	0	0	4680	3	<0.1	100 (<0 to 100)
Any genital wart irrespective of causal HPV type	4689	29	0.2	4735	169	1.0	82.8 (74.3 to 88.8)
Any VIN1 or VIN2 irrespective of causal HPV type	4689	25	0.2	4735	56	0.3	54.8 (26.4 to 73.0)
Any VIN2-3 or VIN2-3 irrespective of causal HPV type	4689	7	<0.1	4735	31	0.2	77.1 (47.1 to 91.5)

† Negative to 14 HPV types population :
타사 HPV백신 1회 이상 접종. DNA negative to 14 HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59

* Munoz et al. JHC2010; Vol. 102, Issue 5:325-339

WHO position paper 2017 update

for types 31, 33 and 45.^{3,105,106,107} HPV types 31, 33 and 45, the 3 types against which the bivalent and quadrivalent vaccines are reported to give cross-protection, are associated with 13% of cervical cancer cases. HPV types 31, 33, 45, 52 and 58, against which the nonavalent vaccine provides direct protection, are associated with 18% of the cases, i.e. a further 5% compared with the bivalent and quadrivalent vaccines which confer cross-protection against HPV types 31, 33 and 45.

dose of the nonavalent was in the same range as for the bivalent and quadrivalent vaccines. The nonavalent vaccine was not cost-effective (vs bivalent), under assumptions of maximum cross-protection for the bivalent vaccine.

- **Cross-protection : p259**
- HPV types 31/33/45 = 13% of Cervical Cancer
- HPV types 31/33/45/52/58 = 18% of Cervical Cancer
- 9v HPV = further 5% compared with Cervarix and 4v HPV vaccines which confer cross-protection against HPV types 31, 33 and 45

- **Cost-effectiveness analysis : p265**
- The 9v HPV vaccine was not cost-effective (vs Cervarix), under assumptions of maximum cross-protection for the Cervarix

<http://www.who.int/wer/2017/wer219/en/Human-papillomavirus-vaccines-WHO-position-paper-May-2017-Recommendations>

[가다실9] 2회 접종의 근거^{1,a}

Protocol 010

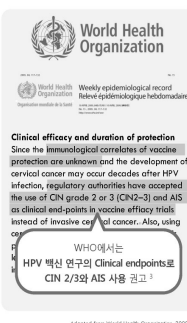
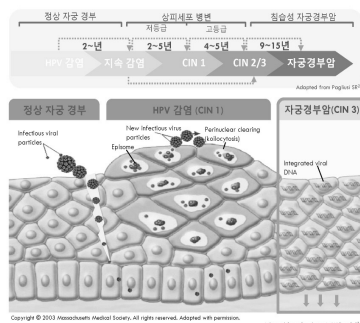
- 임상 목적: 예방효과가 입증된 16-26세 여성 대상 가다실9 3회 투여 시의 면역원성과 9-14세의 남녀 대상 가다실9 2회 투여 시의 면역원성 비교
- 임상 디자인: 연령, 접종 횟수 및 일정(0,6개월/0,12개월)에 따라 5그룹으로 나누어 면역원성 평가

	9-14세 남녀			16-26세 성인 여성	
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
Dose Regimen	2 dose	2 dose	2 dose	3 dose	3 dose
Dosing Schedule	0, 6개월	0, 6개월	0, 12개월	0, 2, 6개월	0, 2, 6개월
Cohorts	9-14 여아 301명	9-14 남아 301명	9-14 남녀 301명	9-14 여아 301명	16-26 여성 314명

* To determine whether HPV type-specific antibody responses would be noninferior among girls and boys aged 9 to 14 years after receiving 2 doses of the 9-valent HPV vaccine compared with adolescent girls and young women aged 16 to 26 years receiving 3 doses. Open-label, noninferiority trial conducted at 12 ambulatory care sites in 13 countries. The study was initiated on December 16, 2013, with the last participant visit for this report on June 18, 2015. Five cohorts were enrolled: (1) girls aged 9 to 14 years to receive 2 doses 6 months apart (n = 301); (2) boys aged 9 to 14 years to receive 2 doses 6 months apart (n = 301); (3) girls and boys aged 9 to 14 years to receive 2 doses 12 months apart (n = 301); (4) girls aged 9 to 14 years to receive 3 doses over 6 months (n = 301); and (5) a control group of adolescent girls and young women aged 16 to 26 years to receive 3 doses over 6 months (n = 314). The primary end point was prespecified as the antibody response against each HPV type assessed 1 month after the last dose using a competitive immunoassay.

1. Versen OE et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. JAMA. 2016;316(22):2411-2427. doi:10.1001/jama.2016.17615

HPV 백신의 유효성을 평가하기 위한 Clinical endpoints¹⁻³



HPV = Human papillomavirus; WHO = World Health Organization; CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; AIS = Adenocarcinoma in situ
References: 1. Oosterman A, et al. J Clin Oncol. 2013;31:3233-3237. 2. Oosterman A, et al. J Clin Oncol. 2013;31:3238-3242. 3. Oosterman A, et al. J Clin Oncol. 2013;31:3243-3247.

성인예방접종 - 건강한 노후를 위한 준비

