

인플루엔자 백신

고려대학교 의과대학 감염내과 송준영
고려대학교 의과대학 감염내과 김우주

1. 65세 이상 고령자에 대한 인플루엔자 백신 접종권고

65세 이상 고령자의 인플루엔자 감염과 연관된 입원, 합병증 예방을 위해서 고면역원성 인플루엔자 백신 접종을 권고한다. 고면역원성 백신 대신에 기존의 인플루엔자 백신을 접종할 수 있다.

개정 배경

인플루엔자는 가장 질병부담(감염, 입원 및 사망)이 큰 단일 급성감염질환으로 보건의료비용뿐만 아니라 사회경제적 손실이 매우 큰 질병이다. 매년 전체 인구의 5~10% 이상이 이환되며, 절기마다 항원변이, 백신접종률 등에 따라서 유행 규모가 달라진다. 특히, 만성질환자와 고령자의 경우에 인플루엔자 감염 후 폐렴, 심혈관 합병증 등으로 인한 입원과 사망의 위험이 매우 높는데, 전체 사망자의 대부분은 65세 이상 고령자이다. 2005년에서 2008년까지 3년간 인플루엔자 입원환자를 추산한 국내 연구에 따르면, 매 절기 급성호흡기 질환으로 인한 입원은 45,000~137,000명, 심혈관질환으로 인한 입원은 13,000~97,000명 수준이었다. 해마다 평균 2,370명이 인플루엔자로 인해 사망하는 것으로 추산되었는데, 80.8%는 65세 이상 고령자였다[1]. 따라서, 인플루엔자백신 예방접종을 통해서 고령자의 인플루엔자 질병부담을 낮추는 것은 매우 중요하며, 국내 65세 이상 고령자의 백신 접종률은 국가예방접종사업을 통해서 80% 이상 높게 유지되어 왔다[2]. 그러나, 고령자의 경우에 인플루엔자 백신접종 후 생성되는 항체 역가는 건강한 성인의 40~80% 정도 수준이며, 상대적으로 낮은 예방효과(31~58%)를 보였다[3, 4]. 더욱이, 백신바이러스와 유행바이러스의 항원성이 일치하지 않는(antigenic mismatch) 절기에는 백신의 효과가 현저히 떨어져서 고령자에 대한 고면역원성 백신 도입의 필요성이 지속적으로 제기되어 왔다.

고령자에서의 낮은 백신효능을 극복하기 위한 고면역원성 인플루엔자 백신으로 고용량 4가 인플루엔자 백신(Fluzone High-Dose Quadrivalent; 60 μ g HA/strain, 0.7 mL), MF59 면역증강 4가 백신(Fluad Quadrivalent), 재조합 인플루엔자 4가 백신(Flublok Quadrivalent) 등이 개발되어 국내에 도입될 예정이다(Table 1). 고면역원성 4가 백신의 효능/효과를 평가한 연구는 제한적이지만 고면역원성 4가 백신의 면역원성은 고면역원성 3가 백신과 비교한 임상시험에서 비열등하였으며, 고면역원성 3가 백신 임상자료를 통해서 고면역원성 4가 인플루엔자 백신의 효능/효과를 추정해 볼 수 있겠다[5, 6].

고용량 인플루엔자 백신

Fluzone 고용량 3가 백신과 표준용량 3가 백신(15 μ g HA/strain, 0.5 mL)을 비교하는 무작위배정 3상 임상시험에서 Fluzone 고용량 3가 백신은 인플루엔자

유사질환(influenza-like illness)에 대해서 24.2% (95% 신뢰구간, 9.7%~36.5%)의 상대적으로 우월한 예방효과를 보였다[7]. 마찬가지로, 여러 후향적 연구들의 메타분석에서도 Fluzone 고용량 3가 백신은 표준용량 3가 백신에 비해서 19.5% (95% 신뢰구간, 8.6%~29.0%)의 상대적으로 유의한 ILI 예방효과를 보여주었다[8]. 또한, 인플루엔자로 인한 입원(17.8%), 폐렴(24.3%), 심혈관/호흡기 합병증(18.2%)에 대해서도 Fluzone 고용량 3가 백신은 표준용량 3가 백신에 비해서 상대적으로 유의하게 높은 예방효과를 보였다[8]. 65세 이상 고령자에서 표준용량 4가 백신과 비교한 연구에서도 Fluzone 고용량 3가 백신은 인플루엔자 관련 입원에 대해서 상대적으로 더 높은 수준의 예방효과(4.9~6.8%)를 보였다[9, 10].

Fluzone 고용량 3가 백신 접종은 표준용량 3가 백신 접종에 비해서 접종부위 국소적 이상반응의 발생빈도가 유의하게 높였으나 심각한 이상반응 발생 빈도의 증가는 없었다[11]. Fluzone 고용량 4가 백신과 3가 백신 접종 후 가장 흔한 이상반응은 접종부위 통증이었으며, 이상반응의 빈도와 강도는 유사하였다[5].

MF59 면역증강 백신

Fluad 3가 백신은 많은 관찰연구에서 표준용량 3가 백신에 비해서 상대적으로 우월한 예방효과를 보여주었다. 65세 이상 고령자를 대상의 전향적 환자-대조군 연구에서 표준용량 3가 백신은 유의한 인플루엔자 예방효과를 보이지 못했지만 Fluad 3가 백신은 통계적으로 유의한 예방효과(상대적인 예방효과 63%)를 보였다[12]. 다른 전향적 관찰 연구에서도 Fluad 3가 백신은 인플루엔자 또는 폐렴으로 인한 입원에 대해서 표준용량 3가 백신 대비 상대적으로 유의하게 높은 예방효과(25%)를 보였다[13]. 65세 이상 고령자에서 표준용량 4가 백신과 비교해서도 Fluad 3가 백신은 상대적으로 더 높은 수준의 인플루엔자 관련 입원 예방효과(3.9~8.2%)를 보였다[9, 10]. Fluzone 고용량 3가 백신과 Fluad 3가 백신의 예방효과를 직접적으로 비교 평가한 연구 중에서 제약회사 후원의 연구를 제외하고 메타분석을 했을 때, 인플루엔자 관련 응급실 방문, 입원 및 폐렴 예방에 대해서 두 백신 간에 유의한 차이가 없었다[3].

Fluad 3가 백신은 25년 이상 임상에서 사용되면서 다수의 임상시험과 관찰연구를 통해 안전성에 대한 검증이 되었다. 표준용량 3가 백신과 비교해서 국소적/전신적 예측 가능한 이상반응(solicted adverse events)이나 심각한 이상반응 발생 위험의 차이를 보이지 않았다[14]. 또한, Fluad 4가 백신은 Fluad 3가 백신과의 비교 임상시험에서 유사한 빈도와 강도의 이상반응 발생을 보고하였다[15].

재조합 인플루엔자 백신

65세 이상 고령자를 위해 도입된 Fluzone 고용량 백신, Fluad 백신과 달리 Flublok 4가 백신은 18세 이상 전체 성인을 대상으로 개발되었는데 표준용량 백신에 비해서 상대적으로 높은 효능을 보이며, 유정란 백신 또는 세포배양백신 접종 후 아나필락시스 등의 중증 알레르기 병력이 있는 경우에 대체 백신으로 의료진의 감독하에 신중하게 접종할 수 있다[16]. 50세 이상 성인에서 Flublok 4가 백신과 표준용량 4가 백신의 ILI 예방효과를

비교한 무작위배정 3/4상 임상시험 결과에 따르면, Flublok 4가 백신이 PCR 양성 기준으로 30% (95% 신뢰구간, 10%~47%), 바이러스 배양 양성 기준으로 43% (95% 신뢰구간, 21%~59%) 상대적으로 더 효과적이었다[17]. 연령을 50-64세와 65세 이상으로 세분화했을 때에도, 바이러스 배양 양성 기준으로 각각 44% (95% 신뢰구간, 10%~65%), 42% (95% 신뢰구간, 9%~65%)의 유의한 상대적인 예방효과를 보였다[17]. 안전성 측면에서 국소 및 전신 이상반응은 대부분 일시적이고 경하였으며, 기존의 불활화 인플루엔자 백신과 차이가 없었다[18].

국내 경제성평가 연구에서 고면역원성 백신의 도입은 비용효과적(cost effective)이거나 비용절감(cost saving)을 기대할 수 있는 것으로 나타났다[19, 20]. 2013-2015 인플루엔자 절기 자료를 이용한 연구에서 65세 이상 고령자에 대한 Flud 3가 백신 접종전략은 표준용량 3가 백신 접종전략과 비교해서 비용절감을 기대할 수 있었다[19]. 또한, 2016-2017 인플루엔자 절기 자료를 이용한 연구에서 65세 이상 고령자에 대한 표준용량 3가 백신 접종전략과 비교해서 Flud 3가 백신 접종전략은 비용효과적이었으며, Fluzone 고용량 4가 백신 접종전략은 비용절감이 기대되었다[20].

Table 1. 고면역원성 인플루엔자백신

제품명	제조사	연령	면역증강제	제형	항원 함량/용량	제조법
Fluzone High-Dose Quadrivalent	Sanofi Pasteur	≥65세	없음	0.7mL PFS	60µg HA/strain	유정란 기반
Flud Quadrivalent	Seqirus	≥65세	MF59	0.5mL PFS	15µg HA/strain	유정란 기반
Flublok Quadrivalent	Sanofi Pasteur	≥18세	없음	0.5mL PFS	45µg HA/strain	유전자 재조합

PFS, prefilled syringe; HA, hemagglutinin

참고문헌

1. 정희진. 국내 계절인플루엔자 질병부담 및 계절인플루엔자 백신의 효과평가. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2010
2. Yun JW, Noh JY, Song JY, et al. The Korean Influenza National Immunization Program: History and Present Status. Infect Chemother. 2017;49:247-54
3. Domnich A, de Waure C. Comparative effectiveness of adjuvanted versus high-dose seasonal influenza vaccines for older adults: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2022;122:855-63
4. Jackson ML. Influenza vaccine effectiveness in elderly people. Lancet Infect Dis. 2014 ;14:1169-70
5. Chang LJ, Meng Y, Janoszyk H, et al. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥65 years of age: A phase 3 randomized clinical trial. Vaccine. 2019;37:5825-34
6. Essink B, Fierro C, Rosen J, et al. Immunogenicity and safety of

MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. *Vaccine*. 2020;38:242-50

7. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014;371:635-45

8. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17:435-43

9. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, et al. Relative Effectiveness of Influenza Vaccines Among the United States Elderly, 2018-2019. *J Infect Dis*. 2020;222:278-87

10. Izurieta HS, Lu M, Kelman J, et al. Comparative Effectiveness of Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Ages 65 Years and Older During the 2019-2020 Season. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e4251-9

11. Keitel WA, Atmar RL, Cate TR, et al. Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2006;166:1121-7

12. Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, et al. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine*. 2013;31:6122-8

13. Mannino S, Villa M, Apolone G, et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol*. 2012;176:527-33

14. Baay M, Bollaerts K, Verstraeten T. A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among older adults. *Vaccine*. 2018;36:4207-14

15. Essink B, Fierro C, Rosen J, et al. Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. *Vaccine*. 2020;38:242-50

16. Grohskopf LA, Alyanak E, Ferdinands JM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021-22 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70:1-28

17. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, et al. Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2017;376:2427-36

18. O Murchu E, Comber L, Jordan K, et al. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of recombinant haemagglutinin seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals ≥ 18 years of age. *Rev Med Virol*. 2022:e2331

19. Yun JW, Choi MJ, Shin GS, et al. Cost-effectiveness of influenza vaccine strategies for the elderly in South Korea. *PLoS One*. 2019;14:e0209643

20. Choi MJ, Shin G, Kang D, et al. Cost-Effectiveness of Influenza Vaccination

Strategies in Adults: Older Adults Aged ≥ 65 Years, Adults Aged 50-64 Years, and At-Risk Adults Aged 19-64 Years. *Vaccines*. 2022;10:445