

인플루엔자 예방접종 효과평가 체계 구축 및 2018-2019절기 효과평가 실시

질병관리본부 감염병관리센터 예방접종관리과 박선영, 김종희, 조은희
고려대학교 의과대학 김우주*

*교신저자 : wjkim@korea.ac.kr, 02-2626-3051

초 록

우리나라에서 인플루엔자 국가예방접종 지원사업은 1997년 임시예방접종을 시작으로 2015년 만 65세 이상 어르신 인플루엔자 국가예방접종사업 무료지원 범위가 민간위탁의료기관까지 확대되어 접종 대상자가 증가하였으며, 소아에서도 국가예방접종사업 대상자가 2016-2017절기부터 순차적으로 확대되어왔다. 2018-2019절기에는 생후 6개월 이상 만 12세 이하 소아를 비롯하여 임신부까지 대상자가 확대되면서 국내 인플루엔자 국가예방접종사업은 높은 접종률로 예방접종이 시행되고 있으나, 그동안 인플루엔자 예방접종 효과평가는 간헐적으로만 이루어지고 있었다.

본 연구에서는 인플루엔자 백신효과 평가를 위해 국내 인플루엔자의사환자 환자발생 감시체계를 구축 후 이를 운영하는 2, 3차 의료기관에 방문한 인플루엔자의사환자(influenza-like illness, ILI)를 대상으로 인플루엔자 백신효과(vaccine effectiveness, VE) 평가체계를 통해 인플루엔자 예방접종 효과평가를 실시하였다.

성인은 만 19세 이상, 소아는 생후 6개월 이상으로 정의하였으며, 검사-음성 환자-대조군 디자인(test-negative, case-control design, TND)으로 설계한 전향적 연구와 후향적 환자-대조군 연구를 수행하였다. 전향적 검사-음성 환자-대조군 연구에서 실험실확인인플루엔자(laboratory-confirmed influenza, LCI) 예방에 대한 백신효과(VE) 평가 결과, 2018-2019절기 19~49세 성인에서 모든 인플루엔자 및 A/H1N1에 대한 보정된 백신효과(adjusted VE)는 각각 55.9%(95% 신뢰구간, 1.6~80.3), 66.4%(95% 신뢰구간, 6.7~87.9), 소아에서는 인플루엔자 백신이 모든 인플루엔자 예방에 대해 48.5%(95% 신뢰구간, -141.5~89.0)로 나타났다. 후향적 환자-대조군 연구에서는 19~49세 성인에서 모든 인플루엔자 및 A형 인플루엔자에 대한 인플루엔자 백신의 예방효과가 각각 41.4%(95% 신뢰구간, 11~61.4), 39.9%(95% 신뢰구간, 2.2~63.0), 소아에서는 모든 인플루엔자, A형 인플루엔자 및 B형 인플루엔자에 대한 인플루엔자 백신의 예방효과가 각각 43.2%(95% 신뢰구간, 33.3~51.6), 47.7%(95% 신뢰구간, 36.9~56.7), 28.3%(95% 신뢰구간, 6.9~44.8)로 나타났다. 결과적으로 2018-2019절기 인플루엔자 예방접종은 백신효과(VE)가 의미있는 것으로 나타났으며, 미국 및 유럽에서의 보고와 비슷한 수준으로 평가된다.

연구에서 구축된 효과평가 체계를 바탕으로 매절기 인플루엔자 바이러스 유행주 및 인플루엔자 백신주 변화와 국가 인플루엔자 예방접종 신규 대상자가 확대됨에 따라 매절기별 인플루엔자 예방접종 효과평가를 실시하여 향후 예방접종 정책 수립 등에 활용되어야 할 것이다.

주요 검색어 : 인플루엔자, 인플루엔자의사환자(ILI), 인플루엔자 백신, 국가예방접종사업, 효과평가, 전향적 검사-음성 환자-대조군 디자인(TND) 연구, 후향적 환자-대조군 연구, 실험실확인인플루엔자(LCI)

들어가는 말

인플루엔자는 인플루엔자바이러스 감염에 의한 급성 열성질환이다. 인플루엔자바이러스는 항원형에 따라 A, B, C형(type)으로 분류되고, 각각 유전물질, 구조, 숙주, 역학 및 임상양상이 다르다. A형과 B형 인플루엔자바이러스가 사람에서 임상적으로 중요한 질환을 일으키며, C형 인플루엔자바이러스는 인체감염이 드물고 경증 질환을 일으킨다[1]. 인플루엔자바이러스는 유전자 다양성(genetic diversity)을 통해 백신, 치료제 또는 숙주 등의 다양한 공격에 대항하여 생존하는데, 이런 유전적 다양성은 유전자 변이(mutation)에 의한 항원소변이(antigenic drift) 그리고 유전자재편성(genetic reassortment)에 의한 항원대변이(antigenic shift)를 통해 나타난다[1]. 인플루엔자바이러스의 이러한 유전적 다양성은 매년 계절인플루엔자(seasonal influenza) 또는 전 세계적으로 인플루엔자 감염을 유발하는 대유행(pandemic)의 원인이 되기도 한다[2]. 인플루엔자의 유행 규모는 인구집단의 특성, 면역성, 바이러스의 항원 변이, 백신 접종 프로그램 등에 따라 달라진다.

국내 인플루엔자 표본감시결과(KINRESS/KISS)¹⁾에 따르면, 2000년부터 표본감시가 시작된 이래 겨울철에 규모의 차이는 있지만 인플루엔자 유행이 매년 있었다. 매절기 유행하는 계절

인플루엔자뿐 아니라 대유행 인플루엔자의 출현을 대비하고자 공중보건 조치 및 보건의로 대비·대응 계획이 국가적 차원에서 수립되었고, 그 중 하나가 바로 인플루엔자 국가예방접종사업이라고 할 수 있다.

국내 백신 접종 프로그램을 살펴보면, 1997년 노인 대상 인플루엔자 국가예방접종이 시작된 이후 인플루엔자 국가예방접종사업이 접종기간 및 대상 확대를 통해 높은 접종률로 시행되고 있으나, 그동안 국내에서 인플루엔자 백신효과 평가는 간헐적으로만 이루어지고 있었다.

현재 인플루엔자 국가예방접종에는 3가 불활성화백신만 사용되고 있으나, 2020-2021절기에 4가 백신이 도입될 예정이며, 이러한 새로운 백신 도입 정책 결정을 위해 대상자 특성별 각 제형의 인플루엔자 백신 예방효과 평가가 필요하다.

본 연구에서는 인플루엔자 예방접종에 대한 효과평가 체계를 구축하는 틀을 마련하고 기 구축된 체계로 2018-2019절기 인플루엔자 백신 효과평가를 실시하여 향후 국가예방접종 대상자 확대 전략 수립을 위한 근거를 마련하고자 한다.

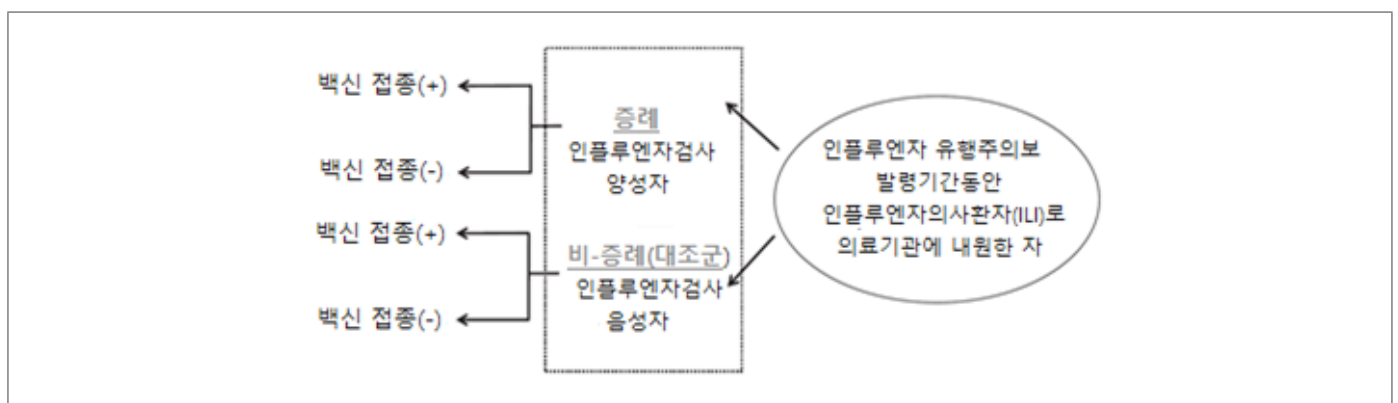


그림 1. 실험실확인인플루엔자에 대한 인플루엔자 백신 효과평가를 위한 검사-음성디자인

1) KISS(Korean Influenza Surveillance Scheme) : 보건환경연구원과 민간의료기관이 참여하는 실험실감시체계로 2000년에 구성된 인플루엔자 표본감시체계
KINRESS(Korea Influenza & Respiratory Viruses Surveillance System, KINRESS) : 2000년 시작된 "인플루엔자 실험실표본감시"와 2005년부터 추가된 "급성호흡기감염증 감시사업"을 호흡기바이러스 감시로 통합하여 2009년 5월 이후 "인플루엔자 및 호흡기바이러스 실험실감시체계"로 확대

몸 말

1. 연구 방법

가. 검사-음성 환자-대조군 디자인(test-negative, case-control design, TND)으로 설계한 전향적 연구

본 연구에서는 최근 연간 인플루엔자 백신효과 추정연구에 가장 많이 이용하고 있는 증례-대조군 평가의 특수한 경우 사용되는 검사-음성 환자-대조군 디자인(test-negative, case-control design, TND)으로 설계하여 전향적 연구를 수행하였다.

연구의 대상자는 검체 채취 기준 적합 여부 확인을 통해 급성호흡기감염 등 특정 증상으로 의료기관을 방문한 사람으로 구성된다. 인플루엔자검사 양성자가 증례로, 검사 음성인 사람을 비-증례로 한다(그림 1).

본 연구의 참여 의료기관은 기 구축한 인플루엔자 유행과 중증 인플루엔자감염을 연계해서 감시하는 HIMM(Hospital-based Influenza Morbidity and Mortality) 감시체계를 운영하고 있는 2, 3차 의료기관으로 성인 대상 7개 병원(고려대학교구로병원, 고려대학교안산병원, 한림대학교강남성심병원, 원주세브란스기독병원, 충북대학교병원, 인하대학교병원, 가톨릭대학교성빈센트병원)과 소아 대상 2개 병원(충북대병원, 우리아이들병원)이다.

이러한 병원 중심의 네트워크를 통해 익월 15일까지 각 의료기관의 응급실 또는 외래를 방문한 인플루엔자의사환자에 대해 일일보고와 월별 확진환자 및 입원환자 보고 자료를 수집하여 보고하였고, 보고내용으로는 의료기관별, 연령별 내원자수, 인플루엔자의사환자수, 신속항원검사(rapid antigen test, RAT)와

호흡기바이러스 분석검사(PCR), 배양검사 등 검사건수, 인플루엔자 양성건수, 인플루엔자로 인한 중환자실 입원환자수 및 사망자수이다.

성인은 만 19세 이상, 소아는 생후 6개월 이상 만 18세 이하로 본 연구에 참여한 의료기관의 응급실 또는 외래를 방문한 인플루엔자의사환자이거나 인플루엔자 확진 입원환자로 정의하였다. 인플루엔자의사환자(influenza-like illness, ILI)의 정의는 7일 이내 발생한 38도 이상의 발열과 기침, 인후통, 콧물·코막힘 중 하나 이상이 있는 경우로 본 연구에서는 성인 377명, 소아 62명의 대상자가 수집되었다.

연구대상자 선정 과정으로는 첫 번째로, 인플루엔자의사환자로 내원하는 대상자에게 동의서 취득 후 인플루엔자 신속항원검사(RAT)를 실시한다. 이후 면봉을 이용하여 비인두 도찰 방법으로 호흡기검체를 추가 채취 후 호흡기바이러스 분석검사(real-time RT-PCR)를 시행한다. 또한, 연구대상자의 백신접종력, 기저질환, 증상 등이 포함된 증례기록지를 작성하는 절차가 포함되며, 입원환자 대상으로는 치료제, 검사결과, 중환자실 입원여부, 합병증, 사망 여부 등을 조사하기 위해 의무기록을 수집하였다.

통계적 분석방법으로 IBM SPSS Statistics 20 프로그램을 이용하여 이분형 로지스틱 분석을 시행하였으며, 보정인자로써 성별, 연령군, 월(calendar month), 기관, 기저질환 여부 등이다. 백신효과(vaccine effectiveness, VE)는 다음과 같이 계산된다.

$$VE = 100\% * \left(1 - \frac{O_{pos}}{O_{neg}}\right)$$

Opos는 인플루엔자검사 양성인 사람 중에서 백신접종의 오즈(odds), Oneg는 인플루엔자검사 음성인 사람 중에서 백신접종의 오즈(odds)이다.

표 1. 후향적 환자-대조군 연구 설계

		호흡기바이러스(PCR)		
		양성	음성	미시행
신속항원검사(RAT)	양성	환자	환자	환자
	음성	환자	대조군	대조군
	미시행	환자	대조군	해당 없음

표 2. 2018–2019절기 인플루엔자 백신 효과평가(전향적 검사–음성 환자–대조군 연구)

	백신(+)/ 인플루엔자(+) (%)	백신(+)/ 인플루엔자(-) (%)	보정된 백신효과 (95% 신뢰구간) (%)
성인(연구대상자=377)			
모든 인플루엔자	(양성자=298)	(음성자=79)	
합계	157/298 (52.7)	43/79 (54.4)	48.3 (-4.6~74.5)
19~49세	30/106 (28.3)	27/50 (54.0)	55.9 (1.6~80.3)
50~64세	16/59 (27.1)	4/14 (28.6)	94.2 (-13.2~99.7)
65세 이상	111/133 (83.5)	12/15 (80.0)	-312.6 (-4,857.7~65.7)
인플루엔자 A	(양성자=266)	(음성자=79)	
합계	142/266 (53.4)	43/79 (54.4)	42.6 (-18.9~72.3)
19~49세	24/88 (27.3)	27/50 (54.0)	49.2 (-19.1~78.3)
50~64세	15/55 (27.3)	4/14 (28.6)	94.0 (-15.9~99.7)
65세 이상	103/123 (83.7)	12/15 (80.0)	-310.7 (-4,802.8~65.6)
A/H1N1	(양성자=108)	(음성자=79)	
합계	48/108 (44.4)	43/79 (54.4)	52.7 (-13.9~80.4)
19~49세	12/48 (25.0)	27/50 (54.0)	66.4 (6.7~87.9)
50~64세	8/26 (30.8)	4/14 (28.6)	89.8 (-512.7~99.8)
65세 이상	28/34 (82.4)	12/15 (80.0)	-243.5 (-15,336.3~92.4)
소아(연구대상자=62)			
모든 인플루엔자	(양성자=28)	(음성자=34)	
합계	22/28 (78.6)	30/34 (88.2)	48.5 (-141.5~89.0)
인플루엔자 A	(양성자=22)	(음성자=34)	
합계	17/22 (77.3)	30/34 (88.2)	46.1 (-170.9~89.3)

*보정인자 : 성별, 연령군, 월(calendar month), 기관, 기저질환 여부

본 연구에서는 이러한 분석방법을 통해 2018–2019절기 국내 인플루엔자 바이러스 형, 아형, 연령 등 대상자 특성별 백신효과를 분석하였다. 백신효과에 영향을 끼치는 인자를 보정하지 않은 백신효과(crude VE)와 보정된 백신효과(adjusted VE)로 결과값을 도출하였으며, 2018–2019절기에 주로 A(H1N1)pdm09 인플루엔자바이러스가 유행한 것을 토대로 H1N1, influenza A, 모든 influenza에 대한 예방효과를 각각 산출하였다. 인플루엔자 아형(H1N1 또는 H3N2) 감별을 위한 호흡기검체를 채취하지 못한 경우가 있어 모든 A형 인플루엔자의 아형 정보를 확보하지는 못하였다.

나. 후향적 의무기록조사를 통한 환자–대조군 연구

후향적 환자–대조군 연구는 전향적 검사–음성 환자–대조군 연구에 참여한 의료기관 중 3개 대학병원(고려대학교구로병원, 고려대학교안산병원, 한림대학교강남성심병원)에서 2018–2019절기 인플루엔자 유행주의보 발령기간(2018.11.16.~2019.6.21.)동안 인플루엔자 신속항원검사(RAT)와 호흡기바이러스 분석검사(PCR)를 시행한 대상자의 의무기록을 후향적으로 조사하는 연구방법(표 1)으로 통계분석법은 전향적 검사–음성 환자–대조군 연구의 백신효과 평가와 동일하게 백신효과에 영향을 끼칠 수 있는 요인을 공변량으로 설정하여 보정된 백신효과(adjusted VE)를 구하였다.

표 3. 2018-2019절기 인플루엔자 백신 효과평가(후향적 환자-대조군 연구)

	백신(+)/인플루엔자(+) (%)	백신(+)/인플루엔자(-) (%)	보정된 백신효과(95% CI) (%)
성인(연구대상자=2,032)			
모든 인플루엔자	(양성자=786)	(음성자=1,246)	
합계	230/786 (29.3)	576/1,246 (46.2)	17.9 (-6.5~36.7)
19~49세	47/486 (9.7)	75/492 (15.2)	41.4 (11.0~61.4)
50~64세	34/112 (30.4)	72/219 (32.9)	-17.1 (-105.6~33.3)
65세 이상	149/188 (79.3)	429/535 (80.2)	-6.8 (-69.0~32.5)
인플루엔자 A	(양성자=652)	(음성자=1,246)	
합계	208/652 (31.9)	576/1,246 (46.2)	11.9 (-17.0~33.7)
19~49세	36/373 (9.7)	75/492 (15.2)	39.9 (2.2~63.0)
50~64세	31/101 (30.7)	72/219 (32.9)	-28.5 (-135.6~29.9)
65세 이상	141/178 (79.2)	429/535 (80.2)	-7.8 (-72.7~32.7)
소아(연구대상자=5,694)			
모든 인플루엔자	(양성자=1,637)	(음성자=4,057)	
합계	1,112/1,637 (67.9)	3,483/4,057 (85.9)	43.2 (33.3~51.6)
인플루엔자 A	(양성자=1,084)	(음성자=4,057)	
합계	711/1,084 (65.6)	3,483/4,057 (85.9)	47.7 (36.9~56.7)
인플루엔자 B	(양성자=553)	(음성자=4,057)	
합계	401/553 (72.5)	3,483/4,057 (85.9)	28.3 (6.9~44.8)

*보정인자 : 성별, 연령군, 월(calendar month), 기관, 기저질환 여부

2. 연구결과

가. 전향적 검사-음성 환자-대조군 연구에서 백신 효과평가

표 2는 만 19세 이상 성인 377명(2018.10.14.~2019.5.9.)과 생후 6개월 이상의 소아 62명(2018.12.27. ~2019.4.30.) 대상 실험실확인인플루엔자(laboratory-confirmed influenza, LCI) 예방에 대한 인플루엔자 백신효과(vaccine effectiveness, VE)를 산출한 결과로 인플루엔자 양성자 중 백신접종자와 인플루엔자 음성자 중 백신접종자를 모든 인플루엔자, 이 중 인플루엔자 A와 그 중 H1N1 아형에 따라 구분하여 나타내었다. 성인에서 모든 인플루엔자 확진자는 377명 중 298명이었으며, 이 중 인플루엔자 A 확진자는 266명이었고, 그 중 H1N1 아형에 감염된 자는 108명이었다. 소아에서 모든 인플루엔자 확진자는 62명 중 28명이었으며, 이 중 인플루엔자 A 확진자는 22명이었다.

성인 19~49세에서 2018-2019절기 모든 인플루엔자 및

A/H1N1에 대한 인플루엔자 백신의 예방효과는 각각 55.9%(95% 신뢰구간, 1.6~80.3), 66.4%(95% 신뢰구간, 6.7~87.9), 소아에서 모든 인플루엔자에 대한 인플루엔자 백신의 예방효과는 48.5%(95% 신뢰구간, -141.5~89.0)로 나타났다.

2019년 2월 미국 질병통제예방센터(CDC)에서 발표한 자료에 의하면, 본 연구와 동일한 연구방법을 이용하는 U.S. Influenza Vaccine Effectiveness Network(U.S. Flu VE Network)를 통한 인플루엔자백신의 중간 효과평가 결과에서 인플루엔자바이러스에 의한 의료기관 방문 급성호흡기감염(acute respiratory infection, ARI) 예방효과는 47%(95% 신뢰구간, 34~57)로 추정하였고, 마찬가지로 2018-2019절기(2018.10.~2019.1.) 유럽 6개국에서 동일한 연구방법으로 시행된 인플루엔자 백신효과 중간보고에서는 A형 인플루엔자에 대한 백신효과(VE)는 모든 연령층에서 32%(95% 신뢰구간, -25~63)~43%(95% 신뢰구간, 3~67과 6~65%), 18~64세 성인에서는 32%(95% 신뢰구간, -31~65)~55%(95% 신뢰구간, 44~64) 범위로 보고되어 본 연구 결과와 비슷한 수준으로 평가되었다.

2. 후향적 환자-대조군 연구에서 백신 효과평가

인플루엔자의사환자로 의료기관에 내원한 2,032명의 성인에서 실험실확인인플루엔자(laboratory-confirmed influenza, LCI) 예방에 대한 인플루엔자 백신효과(vaccine effectiveness, VE)를 산출한 결과(표 3), 전 연령대에서 2018-2019절기 모든 인플루엔자 및 A형 인플루엔자에 대한 인플루엔자 백신의 예방효과는 각각 17.9%(95% 신뢰구간, -6.5~36.7), 11.9%(95% 신뢰구간, -17~33.7), 19~49세의 연령군에서는 2018-2019절기 모든 인플루엔자 및 A형 인플루엔자에 대한 인플루엔자 백신의 예방효과가 각각 41.4%(95% 신뢰구간, 1~61.4), 39.9%(95% 신뢰구간, 2.2~63.0)로 유의한 예방효과가 있는 것으로 나타났다.

5,694명의 소아에서는 전 연령대에서 2018-2019절기 모든 인플루엔자, A형 인플루엔자 및 B형 인플루엔자에 대한 인플루엔자 백신의 예방효과는 각각 43.2%(95% 신뢰구간, 33.3~51.6), 47.7%(95% 신뢰구간, 36.9~56.7), 28.3%(95% 신뢰구간, 6.9~44.8)로 소아에서도 유의한 예방효과가 있는 것으로 나타났다.

맺는 말

전향적 연구와 후향적 연구에서의 백신효과(vaccine effectiveness, VE) 평가 결과 비교 시, 후향적 환자-대조군 연구에서 예방효과가 다소 떨어지는 것으로 나타났으나, 연구디자인에 따른 결과값의 차이는 원인을 정확히 알 수 없으며 백신접종력의 오분류 가능성으로 보여진다. 실제로 이러한 제한점으로 인해 미국 CDC, 유럽 I-MOVE, 캐나다 등에서는 전향적 검사-음성 환자-대조군 디자인(test-negative, case-control design, TND)으로 연구가 수행되고 있다. 그럼에도 불구하고, 두 연구에서 모두 2018-2019절기 인플루엔자 예방접종은 백신효과(VE)가 의미 있는 것으로 나타났으며, 미국 및 유럽에서의 보고와 비슷한 수준으로 평가된다.

본 연구는 2018-2019절기에 수행한 연구로 당시 인플루엔자의사환자(influenza-like illness, ILI) 대상으로 백신접종력

등을 조사하여 백신효과(VE) 평가를 실시하였으므로, 현행 인플루엔자 국가예방접종 대상자가 포함되지 않았다. 인플루엔자는 절기별로 유행주가 달라지기 때문에 그에 따라 유행의 규모나 강도가 달라진다. 또한, 인플루엔자 백신주와 유행주 간의 일치도에 따라 백신효과가 달라진다. 따라서 단년도 연구만으로 인플루엔자 질병부담과 백신효과 평가 결과를 단정하여 보편화할 수 없고, 지속적인 형태의 연구가 필요하겠다.

① 이전에 알려진 내용은?

우리나라에서는 인플루엔자 국가예방접종사업 대상자가 만 65세 이상 노인과 생후 6개월 이상 만 12세 이하 소아를 비롯하여 2019-2020절기에 임신부까지 확대되었다. 국내 인플루엔자 국가예방접종사업은 높은 접종률로 예방접종이 시행되고 있으나, 그동안 인플루엔자 예방접종 효과평가가 간헐적으로만 시행되고 있었다.

② 새로이 알게 된 내용은?

본 연구에서는 2018-2019절기에 의료기관을 방문한 인플루엔자의사환자(influenza-like illness, ILI)를 대상으로 인플루엔자 백신효과(vaccine effectiveness, VE) 평가체계를 구축하였으며, 검사-음성 환자-대조군 디자인(test-negative, case-control design, TND)으로 설계한 전향적 연구와 후향적 의무기록조사를 통한 환자-대조군 연구방법으로 실험실확인인플루엔자(laboratory-confirmed influenza, LCI) 예방에 대한 백신효과(VE) 평가를 수행하였다.

전향적 연구를 통해 2018-2019절기 19~49세 성인에서 모든 인플루엔자 및 A/H1N1에 대한 보정된 백신효과(adjusted VE)는 각각 55.9%(95% 신뢰구간, 1.6~80.3), 66.4%(95% 신뢰구간, 6.7~87.9), 소아에서는 인플루엔자 백신이 모든 인플루엔자 예방에 대해 48.5%(95% 신뢰구간, -141.5~89.0)로 산출되었다. 후향적 환자-대조군 연구에서는 19~49세 성인에서 모든 인플루엔자 및 A형 인플루엔자에 대한 인플루엔자 백신의 예방효과가 각각 41.4%(95% 신뢰구간, 11.0~61.4), 39.9%(95% 신뢰구간, 2.2~63.0), 소아에서는 모든 인플루엔자, A형 인플루엔자 및 B형 인플루엔자에 대한 인플루엔자 백신의 예방효과가 각각 43.2%(95% 신뢰구간, 33.3~51.6), 47.7%(95% 신뢰구간, 36.9~56.7), 28.3%(95% 신뢰구간, 6.9~44.8)로 나타났다. 결과적으로 2018-2019절기 인플루엔자 예방접종은 백신효과(VE)가 의미 있는 것으로 나타났으며, 미국 및 유럽에서와 보고와 비슷한 수준으로 평가된다.

③ 시사점은?

향후 기 구축된 효과평가 체계를 바탕으로 지속적인 형태의 연구수행이 필요하며, 매절기 인플루엔자바이러스 유행주 및 인플루엔자 백신주 변화와 국가 인플루엔자 예방접종 신규 대상자가 확대됨에 따라 매절기별 인플루엔자 예방접종 효과평가를 실시하여 인플루엔자 질병부담과 백신효과평가 결과를 도출하고 이를 예방접종 정책 수립 등에 활용되어야 할 것이다.

※ 이 글은 질병관리본부 예방접종관리과에서 발주한 정책연구 용역사업 「인플루엔자 예방접종 효과평가 체계 구축 및 효과평가 실시(2018-E2411-00)」을 통해 수행한 최종 연구결과의 주요 내용을 요약·정리하였습니다.

참고문헌

1. 신종인플루엔자 범 부처 사업단. 인플루엔자. 2016.
2. 노지윤, 임수연, 송준영, 최원석, 박대원, 정혜원, 이재갑, 서유빈, 이진수, 위성현, 김영근, 박경화, 정숙인, 김신우, 이선희, 정희진, 김우주. Estimates of the seasonal influenza vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza among adults in South Korea, 2017~2018 season: mid-season analysis. 2018년도 대한화학요법학회·대한감염학회 춘계학술대회
3. 질병관리본부. 2017-2018절기 인플루엔자 국가예방접종 지원사업 관리지침.
4. <http://cdc.go.kr/CDC/together/CdcKrTogether0302.jsp?menuIds=HO ME001-MNU1154-MNU0725-MNU0088&cid=75943>
5. 질병관리본부 예방접종관리과. 2018-2019절기 인플루엔자 국가예방접종 지원사업 계획. 2018.
6. Evaluation of influenza vaccine effectiveness: a guide to the design and interpretation of observational studies. Geneva: World Health Organization; 2017.
7. Kissling Esther, Rose Angela, Emborg Hanne-Dorthe, Gherasim Alin, Pebody Richard, Pozo Francisco, Trebbien Ramona, Mazagatos Clara, Whitaker Heather, Valenciano Marta, European IVE group. Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2018 to January 2019. Euro Surveill. 2019;24(8);pii=1900121.
8. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2018-06/flu-02-Flannery-508.pdf>
9. <https://www.upmc.com/media/news/pitt-flu-vaccine-grant>
10. <http://www.bccdc.ca/health-info/diseases-conditions/influenza/sentinel-network-spsn>
11. <http://www.sarinet.org/sites/default/files/2017/day%201/MAY23%201545-1555%20PM%20Dr.%20Omeri%20SARInet%202017%20revelac-i%20NEO%20for%20distr.pdf>

Abstract

Establishment of surveillance system and network for the evaluation of influenza vaccine effectiveness and estimation of influenza vaccine effectiveness in preventing influenza

Park Sun Young, Kim Jong Hee, Cho En Hi

Division of VPD control & NIP, Center for Infectious Disease Surveillance & Response, KCDC

Kim Woo Joo

Korea University

Since the beginning of the Korean National Immunization Program (NIP) of influenza for the elderly in 1997, the NIP of the influenza vaccine has been operated with the inclusion of children and a high vaccine coverage rate. However, there is a lack of a system of evaluation to estimate influenza vaccine effectiveness (IVE). Evaluation of IVE for preventing laboratory-confirmed influenza (LCI), hospitalization, and death and the estimation of averted disease burden of influenza by influenza vaccine are required for the introduction of a newer vaccine and establishment of a policy for the prevention and control of influenza. Thus, a well-constructed system for estimation of IVE is urgently needed.

In this study, a network for the surveillance of influenza and a system for the evaluation of IVE were established. IVE in preventing LCI was estimated during the 2018-2019 flu season. The study population comprised of 2,409 adults over 19 years of age and 6,026 children over 6 months of age. Among the adults, 377 subjects in the prospective study who were enrolled in hospitals joined a network for the surveillance and 2,032 subjects in the retrospective study were collected from the immunization registry (IR) and the health insurance review and assessment service data. Furthermore, of the 6,026 children over the age of 6 months, 62 children were in the prospective study and 5,964 children were in the retrospective study. Prospective studies (for adults: October 14, 2018-May 9, 2019 and for children: December 27, 2018-April 30, 2019) with test-negative case-control design (TND) and a retrospective study with case-control design in the 2018-2019 influenza season were performed.

Through the prospective test-negative case-control study, adjusted VE in preventing all influenza and A/H1N1 were estimated as 55.9% (95% CI, 1.6-80.3) and 66.4% (95% CI, 6.7-87.9), respectively in adults aged 19-49 years of age. In pediatrics (≤ 18 years), adjusted VE for prevention of all influenza was 48.5% (95% CI, -141.5-89.0).

In the retrospective case-control study, adjusted VE in preventing all influenza and A/H1N1 were estimated as 41.4% (95% CI, 11.0-61.4) and 39.9% (95% CI, 2.2-63.0), respectively, in adults aged 19-49 years. In pediatrics (≤ 18 years), adjusted VE for prevention of all influenza, influenza A and influenza B were estimated as 43.2% (95% CI, 33.3-51.6), 47.7% (95% CI, 36.9-56.7) and 28.3% (95% CI, 6.9-44.8), respectively.

Influenza vaccine effectiveness during the 2018-2019 flu season was considered to be significant, which is similar to reports from the United States and Europe.

Keywords: Influenza, the influenza-like illness (ILI), Influenza vaccine, National Immunization Program (NIP), Effectiveness evaluation, Prospective study designed with test-negative, case-control design (TND), Retrospective case-control study, laboratory-confirmed influenza (LCI)

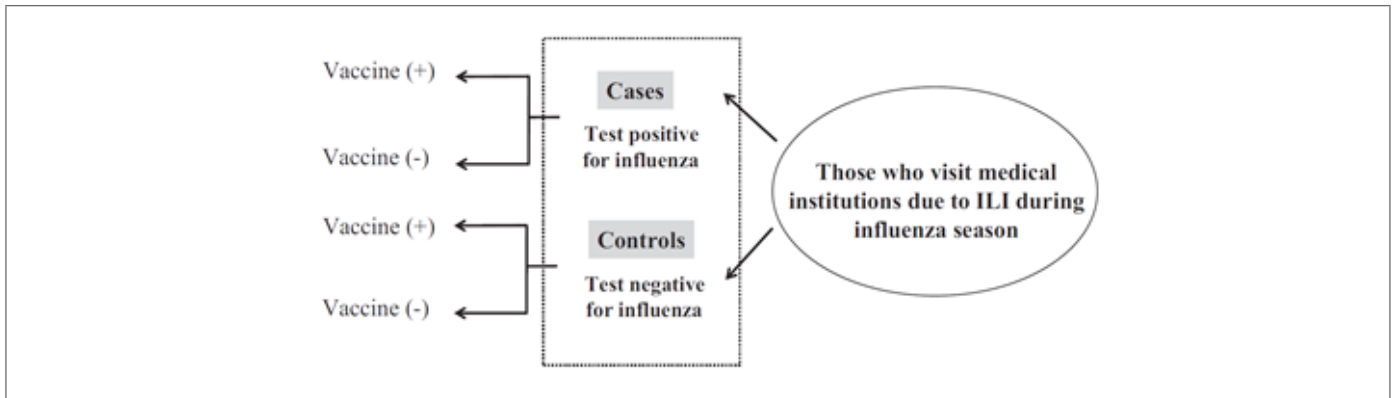


Figure 1. Test-negative, case-control design study

Table 1. Retrospective case-control design

		Polymerase Chain Reaction (PCR)		
		Positive	Negative	No test
Rapid Antigen Test (RAT)	Positive	Influenza	Influenza	Influenza
	Negative	Influenza	Controls	Controls
	No test	Influenza	Controls	–

Table 2. 2018–2019 flu season influenza vaccine effectiveness (IVE) (prospective test-negative case-control study)

	Vaccine (+)/Influenza (+) (%)	Vaccine (+)/Influenza (–) (%)	Adjusted VE(95% CI) (%)
For adult (n=377)			
All influenza (n=298)		(n=79)	
Total	157/298 (52.7)	43/79 (54.4)	48.3 (–4.6 to 74.5)
19–49 years	30/106 (28.3)	27/50 (54.0)	55.9 (1.6 to 80.3)
50–64 years	16/59 (27.1)	4/14 (28.6)	94.2 (–13.2 to 99.7)
≥65 years	111/133 (83.5)	12/15 (80.0)	–312.6 (–4,857.7 to 65.7)
Influenza A (n=266)		(n=79)	
Total	142/266 (53.4)	43/79 (54.4)	42.6 (–18.9 to 72.3)
19–49 years	24/88 (27.3)	27/50 (54.0)	49.2 (–19.1 to 78.3)
50–64 years	15/55 (27.3)	4/14 (28.6)	94.0 (–15.9 to 99.7)
≥65 years	103/123 (83.7)	12/15 (80.0)	–310.7 (–4,802.8 to 65.6)
A/H1N1 (n=108)		(n=79)	
Total	48/108 (44.4)	43/79 (54.4)	52.7 (–13.9 to 80.4)
19–49 years	12/48 (25.0)	27/50 (54.0)	66.4 (6.7 to 87.9)
50–64 years	8/26 (30.8)	4/14 (28.6)	89.8 (–512.7 to 99.8)
≥65 years	28/34 (82.4)	12/15 (80.0)	–243.5 (–15,336.3 to 92.4)
For pediatrics (≤18 years) (n=62)			
All influenza (n=28)		(n=34)	
Total	22/28 (78.6)	30/34 (88.2)	48.5 (–141.5 to 89.0)
Influenza A (n=22)		(n=34)	
Total	17/22 (77.3)	30/34 (88.2)	46.1 (–170.9 to 89.3)

*Adjusted factor: sex, age, calendar month, hospital, underlying disease

Table 3. 2018–2019 flu season influenza vaccine effectiveness (IVE) (retrospective case–control study)

	Vaccine (+)/ Influenza (+) (%)	Vaccine (+)/ Influenza (–) (%)	Adjusted VE (95% CI) (%)
For adult (n=2,032)			
All influenza	(n=786)	(n=1,246)	
Total	230/786 (29.3)	576/1,246 (46.2)	17.9 (–6.5 to 36.7)
19–49 years	47/486 (9.7)	75/492 (15.2)	41.4 (11 to 61.4)
50–64 years	34/112 (30.4)	72/219 (32.9)	–17.1 (–105.6 to 33.3)
≥65 years	149/188 (79.3)	429/535 (80.2)	–6.8 (–69 to 32.5)
Influenza A	(n=652)	(n=1,246)	
Total	208/652 (31.9)	576/1,246 (46.2)	11.9 (–17 to 33.7)
19–49 years	36/373 (9.7)	75/492 (15.2)	39.9 (2.2 to 63.0)
50–64 years	31/101 (30.7)	72/219 (32.9)	–28.5 (–135.6 to 29.9)
≥65 years	141/178 (79.2)	429/535 (80.2)	–7.8 (–72.7 to 32.7)
For pediatrics (≤18 years) (n=5,694)			
All influenza	(n=1,637)	(n=4,057)	
Total	1,112/1,637 (67.9)	3,483/4,057 (85.9)	43.2 (33.3 to 51.6)
Influenza A	(n=1,084)	(n=4,057)	
Total	711/1,084 (65.6)	3,483/4,057 (85.9)	47.7 (36.9 to 56.7)
Influenza B	(n=553)	(n=4,057)	
Total	401/553 (72.5)	3,483/4,057 (85.9)	28.3 (6.9 to 44.8)

*Adjusted factor: sex, age, calendar month, hospital, underlying disease