



What's hot?

코로나19 범유행을 대비하기 위한 이종교차접종의 선택

¹순천향대학교 의과대학 내과학교실, ²순천향대학교 서울병원 감염내과김태형^{1,2}

Heterologous Vaccination for Preparing COVID-19 Pandemic

Tae Hyong Kim^{1,2}¹Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan;²Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul, Korea

Infectious disease pandemics are characterized by extreme uncertainty. From the more predictable response to seasonal influenza, which occurs each year, we have learned the importance of effective universal vaccines and therapeutic agents to protect high-risk groups. Heterologous vaccination with different types of vaccines to prevent COVID-19 is already recommended for various reasons: shortages of mass vaccine supply; critical adverse events, and potential superior efficacy as a booster dose. However, very few studies have examined the efficacy and safety of heterologous vaccination with mixed types. This review discusses the efficacy of vaccines currently approved in the Republic of Korea, including heterologous vaccination options. (Korean J Med 2021;96:450-454)

Keywords: COVID-19; Vaccines; Heterologous vaccination

서론

2021년 현재 우리는 불확실한 감염병 범유행에 대응하고 있다. 그러나 비교적 일정한 형태로 예측 가능하게 매년 찾아오는 계절 인플루엔자의 대응을 통해서 이를 테면 고위험군 보호를 목적으로 보편적인 백신과 치료제를 사용한다는 것과 같이 몸으로 익힌 여러 가지 교훈들이 여전히 유효함을

알 수 있다[1]. 가장 아쉬운 것은 효과적인 치료제이다. 호흡기 바이러스의 계절적인 또는 범유행에 있어서 효과적인 치료제란 가장 최근 도입된 인플루엔자 치료제의 성과지표를 예를 든다면 사망을 줄이고, 증상을 개선시키고, 바이러스의 배출을 줄여서 전파를 억제하는 것을 의미한다[2]. 그러나 코로나19 범유행은 장기화되고 다양한 변이주의 감염으로도 이어지면서 감염성과 고령과 중증 질환자들의 치명률이 인

Received: 2021. 11. 9

Accepted: 2021. 11. 23

Correspondence to Tae Hyong Kim, M.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea

Tel: +82-2-709-9194, Fax: +82-2-709-9083, E-mail: geuncom@schmc.ac.kr

Copyright © 2021 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

플루엔자보다는 높은데도 아직 만족할 수 있는 성과를 기대하는 효과적인 치료제가 충분하지 않다. 노출 후 예방에 대한 약제 또한 마땅하지 않다[3]. 또한, 사회적 거리두기와 같은 비약물적인 중재만으로도 쉽게 그 위험을 줄이지 못하여 전 인구집단의 예방접종이 상대적으로 중요해졌다. 코로나 19 범유행 백신 개발의 문제점들은 기존의 백신 임상 연구에 비해서 임상 연구의 승인과 진행, 사용 승인, 대량 생산과 공급에 이어지는 과정이 모두 매우 제한된 시간동안 진행이 되었다는 점[4]과 벡터 백신이나 mRNA 기반 백신과 같은 새로운 플랫폼의 백신이 처음으로 도입되었다는 점이다. 그렇기 때문에 장기간 효능, 안전성에 대한 경험이 매우 부족할 수밖에 없다. 성공한 임상시험의 시험백신들의 생산이 아직은 전 지구적인 필요를 충족하기에는 부족한 실정이고, 우리나라 보건당국도 백신 선진국이었던 이스라엘, 영국, 미국, 캐나다에 비하면 매우 늦게 백신을 도입하였다. 공급이 수요에 못 미치는 상황이므로 도입이 가능한 순서대로 백신이 사용될 수밖에 없기 때문에 예정된 2차 접종을 위한 물량을 확보하지 못하는 경우도 발생하였던 바가 있었다. 또한, 장기적으로는 추가접종(부스터 접종)은 동일 약제로 하는 것과 다른 약제로 하는 것의 효능이 어떤 쪽의 성적이 더 좋은지를 논의하게 되었다. 본고는 지금까지 우리나라에 도입된 다양한 백신 임상 연구 결과와 백신 간의 이종교차접종(heterologous vaccination)의 알려진 효능과 안전성에 대해서 논하고자 한다.

본 론

국내 도입된 코로나19 백신의 현황과 임상 연구 결과

현재까지 우리나라에는 벡터백신 중에는 1) Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine (이하 O-AZ 백신), 2) Janssen COVID-19 vaccine (이하 JNJ 백신)과 mRNA 백신 중에는 3) Pfizer-BioNTech의 Comirnaty vaccine (이하 P-B 백신), 4) Moderna COVID-19 vaccine (이하 MD 백신)이 승인이 되어 사용되고 있고, JNJ 백신 외에는 모두 3-6주 간격의 1, 2차 접종을 해야 기본접종(primary series vaccination)이 완료된다. 각각의 백신의 투여 방법과 기본접종의 간격은 최초의 성공한 임상 연구 디자인을 따라서 정해졌고, 이후 관찰 연구들에 의해서 나라마다 다양하게 수정해서 권고하고 있다. 특히 백신 기본접종의 간격을 정하는 이유는 이상반응의 최소화보다는 효능의 극대화를 위

해서이기 때문에 정해진 기간보다 더 일찍 접종하는 것은 권장하지 않고 지연되더라도 mRNA 백신은 6주 이내 기본접종을 마칠 것을 권고한다.

O-AZ 백신

O-AZ 백신은 18세 이상 성인을 대상으로 영국, 브라질, 남아프리카공화국에서 11,636명을 대상으로 1:1 무작위 배정 위약대조군 첫 임상 연구에서 기본접종 14일 이후 추적 중간 값은 2개월까지 코로나19에 감염되는 것을 지표로 할 때 70.4% 백신 효능이 증명되었다. 이 백신은 18세 이상 성인에게 우리나라(2021년 2월 10일)와 유럽, 캐나다, 인도 등 다양한 나라에서 승인되었지만 미국에서는 사용이 승인되지 않았다. 연구 과정에서 실제로 표준용량보다 낮게 1차접종을 시행한 군에서 역설적으로 백신 효능이 90.0%로 더 높게 확인되었지만, 이는 연구자나 후원제약사가 예측하거나 의도한 성과는 아니었기 때문에 우리나라를 포함하여 백신을 승인한 국가에서는 대부분 기존의 표준용량으로 사용할 것을 권고한다. 1, 2차 기본접종 간의 간격도 연구 코호트 내에서 4-12주까지 다양한 간격으로 투여되었다. 통계적으로 의미 있지는 못하였으나 6주 이상 간격으로 접종한 경우의 효능이 그렇지 않은 경우보다 더 높았고 세계보건기구와 우리나라도 허가는 4-12주이지만 일반적으로 8-12주 간격을 권고한다. 이 연구가 눈에 띄는 점은 초기 연구임에도 무증상 감염에 대한 백신의 효능도 25.5% 정도 된다는 것을 평가하였다는 것이다[5]. 델타변이주에 대한 백신 효능은 67.0%로 변이주가 아닌 경우 74.5%에 비해서 낮다[6]. 미국, 칠레, 페루에서 32,451명의 성인을 대상으로 한 후속 무작위 대조 연구에서는 백신의 효능이 74.0%로 더 높게 확인되었고 65세 이상의 연령군에서도 83.5%로 추정되었다[7].

JNJ 백신

JNJ 백신은 중남미, 남아프리카공화국, 미국의 18세 이상 성인 39,321명을 대상으로 한 무작위 배정 위약대조군 연구에서 단회 접종 최소 14일 이후 중등도와 중증의 코로나19 감염에 대한 66.9% 백신 효능을 증명하였다[8]. 우리나라는 2021년 4월 7일 18세 이상 성인에게 사용이 승인되었다.

P-B 백신

P-B 백신은 미국, 아르헨티나, 브라질의 16-91세 사이의 성인과 청소년 43,548명을 대상으로 한 무작위 배정 위약대

조곤 첫 임상 연구로 기본접종 후 7일 후 코로나19 감염에 대해서 95.0% 백신 효능이 있었다. 이러한 효능은 특히 각각 65세 이상, 75세 이상에서도 각각 94.7%, 100.0%로 유지되었고 연구 참여자 중 42.3%가 55세를 초과하였기에 고령층에서도 충분한 효과를 낼 수 있다고 판단하였다[9]. 우리나라는 2021년 3월 5일 사용이 승인되었고, 현재 16세 이상 소아 청소년과 성인에게 사용한다. 5-11세 어린이, 12-15세 청소년을 대상으로 한 최초의 임상 연구의 백신 효능은 각각 91.0%, 100.0%였다[10]. 기본 접종의 투여 간격은 3주를 권장한다. 가장 많은 대상자들에게 사용 경험이 있기 때문에 우리나라는 16-17세 청소년과 임신부에게 유일하게 추천하는 약제이다.

MD 백신

MD 백신은 미국의 18-95세 사이의 성인과 청소년 30,420명을 대상으로 한 무작위 배정 위약대조군 첫 임상 연구로 기본접종 후 코로나19 감염에 대해서 94.1% 백신 효능이 있었다. 65세 이상 위험 나이군은 86.4% 백신 효능이 있었다[11]. 우리나라는 2021년 5월 21일 18세 이상 성인에게 사용이 승인되었다. 기본 접종의 투여 간격은 4주를 권장한다.

기본접종의 이종교차접종(heterologous vaccination in primary series)

원칙적으로, 특히 mRNA 백신은 같은 백신으로 기본접종을 권장한다. 그러나 1차 백신 때 심각한 이상반응이 있거나, 백신 승인이 중도에 취하되거나, 불가피한 공급 차질이 발생하면 기본접종의 이종교차접종이 불가피하다. 이는 표 1에 요약하였다.

한편, O-AZ 백신 1회만 접종 받은 사람들을 대상으로 P-B 2차접종을 하였을 때 면역원성이 우월하였다는 무작위 비교

연구[12]와 9-12주 이후 MD 백신으로 2차 접종을 하였을 때 면역원성이 개선되었다는 코호트 연구[13]가 여러 가지 상황에서 불가피한 이종교차접종의 효능에 대한 근거가 되어주고 있다. 새로운 플랫폼의 코로나19 백신들이 우월한 효능을 가지고 있지만 전반적인 이상반응의 빈도가 높아서 전 국민을 대상으로 하는 국가 백신을 추진함에 있어서 교차접종으로 인한 이상반응의 위험이 증가된다는 것은 효과적인 백신 접종률에 도달하는 데 있어서 부정적인 학습이 될 우려가 있다. 그러한 측면에서 대부분의 코로나19 백신이 기본접종을 2회 하는 것은 상당한 장애요인이기도 하다. 과거 조류인플루엔자에서도 전통적인 플랫폼의 단백질 기반 백신의 다양한 용량이나 면역증강제 유무에 따라 백신 효능의 강도와 지속기간이 더 늘어나는지에 대한 연구[14]가 있었는데, 이는 잠재적으로 백신의 공급이 충분하지 않을 경우 제한된 자원으로 효과적으로 집단면역의 버팀대를 의도한 전략이 될 수 있다. 국내외에서 전통적인 면역증강제와 단백질 기반 백신으로 코로나19 임상 연구가 진행 중이므로 그 결과들도 긍정적인 소식들이 있기를 기대해본다.

이종교차추가접종(heterologous booster vaccination)

기본접종을 완료한 이후 추가접종(booster vaccination)은 다른 약제로 이종교차추가접종을 허용한다. 특히 단회 접종만으로 기본접종을 하는 JNJ 백신의 추가접종으로 mRNA 백신을 권한다. 한편, 이종교차추가접종이 오히려 동종 추가접종보다 유익할 것이라는 주장은 미국 식품의약국이 소개한 출간되지 않은 비무작위 비교 연구 결과에도 일부 제한적 근거가 존재한다. 특히 변이주로 인한 백신 효능이 낮아진 상황에서 이종교차추가접종은 더 유리할 가능성이 높다[13]. 그러나 한편으로는 이러한 이종교차접종이 잠재적으로 우월

Table 1. Recommendation of heterologous 2nd dose of primary series in case of adverse events during 1st dose of primary series

Vaccine platform	Adverse events during 1st dose of primary series	Heterologous vaccination (2nd dose of primary series)	Region
mRNA	Severe adverse events including anaphylaxis	Janssen COVID-19 vaccine	USA
Vector (O-AZ)	Thrombotic thrombocytopenic syndrome (young adults)	mRNA vaccines	EU Countries
	Thrombotic thrombocytopenic syndrome (older adults)	mRNA vaccines (P-B vaccine)	Republic of Korea
	Shortage of vaccine after 1st dose		

한 면역원성을 기대할 수 있는 만큼 이상반응의 위험에 더 노출되는 것을 의미하기도 한다.

결 론

인류는 수많은 감염병의 유행을 겪어왔다. 그만큼 감염병의 범유행은 새로운 것이 아니며 시작과 끝이 있을 것이지만, 언제 찾아오고 어떻게 지속되는지 예측할 수 없다는 것이 범유행 대응의 가장 큰 어려움이다. 우리는 코로나19로 인한 범유행의 피로를 경험하고 있지만 이 불확실한 시기를 “위드 코로나19”라고 자위하듯 정의하고 보내기보다는, 지난 100년간의 범유행을 통해 얻은 교훈을 통해 평화로운 범유행 간 시기(inter-pandemic period)가 길어지도록 하는 과학적인 전략에 눈을 돌려야 할 것이다. 인플루엔자의 경우는 비교적 예측 가능한 형태로 매년 계절독감의 형태로 찾아오기 때문에 예측 가능하지 않은 범유행을 대비하기 위한 도상 훈련과 같은 역할을 우리에게 해주고 있다. 예측 가능하지 않은 재난 상황일수록 계절 인플루엔자와 같이 예측 가능한 위험을 피하고 최소화하기 위해서 고위험군에 대한 치료제와 보편적인 백신 전략은 매우 중요하지 않을 수 없다[1].

아쉽게도 2020년 후반기부터 속성으로 쏟아져 나온 코로나19의 백신 임상 연구 결과만큼 이종교차접종이나 추가접종에 대한 임상 연구는 많이 알려지지 않았다. 백신을 개발하고 생산을 하는 제약산업도 기반이 안정적이지만은 않아서 전 세계적인 물량을 생산하고 안정적으로 공급을 하는 것에서도 불확실성이 있다[15]. 또한 이 유행이 장기화되면서 변이주의 도전을 받고 있기 때문에 기존의 백신 전략에 추가접종 전략으로 백신의 고위험군에 대한 보호 효능을 극대화하기 위해서 다양한 조합의 교차접종의 전략이 필요하고, 각각의 효능에 대한 지속성과 안전성에 대해서 더 많은 경험 필요하겠다. 이는 지난 100년간 여러 가지 범유행을 겪으면서 백신이 그래도 가장 유행의 국면을 예측 가능한 상황으로 이끌 수 있는 전략이라는 믿음 때문이다. 백신은 진단이나 치료자원에 비해서 사회경제적으로 취약한 계층이나 인종 간의 차별없이 보편적인 해법이 되어준다는 장점도 있기에 코로나19의 세계적인 범유행을 극복하는 가장 효과적인 해법이다[16].

REFERENCES

1. Monto AS, Fukuda K. Lessons from influenza pandemics of the last 100 years. *Clin Infect Dis* 2020;70:951-957.
2. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med* 2018;379:913-923.
3. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:517-525.
4. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020;586:516-527.
5. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397:99-111.
6. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 2021;385:585-594.
7. Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, et al. Phase 3 safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2021 Sep 29 [Epub]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105290>.
8. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:2187-2201.
9. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-2615.
10. Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med* 2021;385:239-250.
11. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-416.
12. Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021;398:121-130.
13. Normark J, Vikström L, Gwon YD, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 vaccination. *N Engl J Med* 2021;385:1049-1051.
14. Jackson LA, Campbell JD, Frey SE, et al. Effect of varying doses of a monovalent H7N9 influenza vaccine with and without AS03 and MF59 adjuvants on immune response: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:237-246.
15. Fauci AS. Pandemic influenza threat and preparedness.

- Emerg Infect Dis 2006;12:73-77.
16. Zelner J, Trangucci R, Naraharisetti R, et al. Racial disparities in coronavirus disease 2019 (COVID-19) mortality are driven by unequal infection risks. Clin Infect Dis 2021;72:e88-e95.