

BCG 접종 후 이상반응 발생의 일부
위험요인에 관한 환자-대조군 연구



연세대학교 보건대학원

국제보건학과

오 은 정

BCG 접종 후 이상반응 발생의 일부
위험요인에 관한 환자-대조군 연구

지도 오 희 철 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2007년 6월 일

연세대학교 보건대학원

국제보건학과

오 은 정

감사의 글

본 논문이 완성되기까지는 정말 많은 분들의 귀한 도움이 있었습니다. 그 가운데 먼저 제자를 사랑하는 마음으로 수고로움을 마다치 않으시고 꼼꼼하게 또한 많이 배려해주시며 지도해주신 오희철 교수님께 고개숙여 감사드립니다. 그리고 바쁘신 가운데도 시간을 내어 정성껏 지도해주신 결핵 연구원의 류우진 원장님과 이상욱 교수님께 감사드립니다. 자료 주제를 정하는데 도움을 주시고 마치 본인의 일처럼 생각하며 어려운 고비마다 도와주신 이창훈 선생님과 논문을 쓸 수 있도록 배려해 주신 에이즈·결핵관리팀 김점자 팀장님, 한응수 사무관님께도 감사드립니다. 어려운 통계작업을 도와준 박윤성 선생님과 논문이 잘 쓰여지도록 격려와 지지를 보내준 모든 선생님들께 감사드립니다. 논문이 잘 작성될 수 있도록 기도해주고 관심 가져준 나의 사랑하는 친구 이영화, 정지희, 강은주, 이유현, 윤영미, 김영선과 여러모로 큰 도움을 준 나경인 선생님, 동기를 사랑하는 마음으로 열심히 응원해준 김경인, 김정아, 이지영, 조주유, 조하철 선생님께도 감사드립니다. 그리고 멀리 이국에서 논문을 걱정해준 사랑하는 친구 박혜경에게 감사드립니다.

언제나 사랑으로 응원해주시고 며느리가 논문을 잘 쓸 수 있도록 배려해주시며 기도해주신 아버님과 어머님, 시간을 쪼개 잠을 잘 때 말씀드린 시간에 깨워주시며 안쓰러움을 감추시느라 고생하신 아빠, 일하며 논문 쓰다 몸 축날까 온갖 반찬을 정성스레 만들어준 엄마 그리고 논문의 오기를 수정해주느라 고생한 사랑하는 나의 남편, 멀리서나마 누나를 응원해준 사랑스런 동생 규태, 이 모든 이들이 없었다면 직장생활을 병행하며 논문을 써야 하는 어려움을 이기기 힘들었을 것입니다. 무엇보다 이렇게 좋은 분들을 나의 곁에 허락해주신 하나님의 은혜가 없었다면 논문을 완성하지 못했을 것입니다. 그렇기에 이렇게 도움 주신 모든 분들과 이 분들을 만날 수 있게 은혜 베풀어주신 하나님께 깊이깊이 감사드립니다.

2007년 7월
오은정 올림

차 례

국문요약	iii
I. 서론	1
1. BCG 접종 의 이론적 배경	1
2. 우리나라 결핵 예방접종 실태	2
3. 연구배경	3
4. 연구목적	6
II. 연구내용 및 방법	7
1. 대상자 선정	7
2. 자료수집	7
3. 용어 및 변수 정의	8
4. 조사내용	10
5. 분석방법	10
III. 결과	11
1. 일반적인 특성	11
1-1. 연구대상자의 일반적인 특성	11
1-2. 환자군의 일반적인 특성	13
2. 위험요인에 따른 환자군과 대조군의 차이	18
3. 위험요인이 BCG 이상반응 발생에 미치는 영향	22
IV. 고찰	25
V. 결론	30
참고문헌	33
영문요약	36

표 차 례

표1. 변수의 정의	9
표2. 연구 대상자의 일반적인 특성	12
표3. 환자군의 일반적인 특성	14
표4. 환자군의 접종일과 BCG 이상반응 발견일 현황	15
표5. 위험요인별 환자군과 대조군의 차이	20
표6. 로지스틱회귀분석을 위한 가변수 처리	22
표7. 환자군과 대조군의 로지스틱회귀분석 결과	23
표8. 위험요인별 odds ratio 추정치	24

그 립 차 례

그림1. 접종 후 BCG 이상반응 발견 시기	15
그림2. 월별 BCG 이상반응 발생 현황	16
그림3. 연도별 BCG 이상반응 발생률	17
그림4. 출생 후 BCG 접종 시기의 일별 분포	21

국문 요약

BCG 백신 접종은 발병력이 높은 인형 결핵균에 감염되기 전에 약독균을 접종하여 결핵에 대한 방어수단을 구축하는 것이나, BCG를 생균으로 접종하여 피접종자가 충분한 면역력을 유도할 때까지 균이 피접종자의 체내에 생존하고 있어 경미한 이상반응을 피할 수는 없다.

본 연구는 2004년 1월 1일부터 2005년 12월 31일 사이에 BCG를 접종한 자 중 BCG 이상반응 진료비 지원을 신청한 자(BCG 이상반응이 발생한자)를 환자군(408명)으로 하고, 환자군과 같은 날 같은 보건소에서 접종하였으나 BCG 이상반응이 발생하지 않은자(1,242명)을 대조군으로 하였다. BCG 접종 후 이상반응의 발생 실태 및 특징을 파악하고, 접종 시기, 성별, 지역 등의 정보를 활용하여 이상반응 발생에 영향을 미치는 요인을 분석하였다.

단변량 분석(Chi-Square Test)결과 성별에 따라 BCG 이상반응 발생을 비교하면, 환자군은 남자가 254명(62.3%)이고, 여자가 154명(37.7%)이며, 대조군은 남자가 641명(51.6%)이고, 여자가 601명(48.4%)으로 성별에 따라 BCG 이상반응 발생은 통계적으로 유의하였다(p -value= 0.0002). 지역에 따라 BCG 이상반응 발생을 비교하면, 환자군은 대도시(특별시 또는 광역시)에 거주하는 비율이 35.3%(144명)이고, 기타도시(도)에 거주하는 비율이 64.7%(264명)이며, 대조군은 대도시(특별시 또는 광역시)에 거주하는 비율이 23.2%(288명)이고, 기타도시(도)에 거주하는 비율이 76.8%(954명)으로 지역에 따라 BCG 이상반응 발생은 통계적으로 유의하였다(p -value=<.0001). BCG를 접종하는 시기에 따라

BCG 이상반응 발생을 살펴보면, 환자군은 출생 후 30일 이내에 접종한 자는 292명(71.6%)이고, 31일에서 365일 내에 접종한 자는 113명(27.7%)이고, 출생 후 366일 이후에 접종받은 자는 3명(0.7%)이며, 대조군은 출생 후 30일 이내에 접종한 자는 775명(62.4%)이고, 31일에서 365일 내에 접종한 자는 465명(37.4%)이고, 출생 후 366일 이후에 접종받은 자는 2명(0.2%)으로 접종 시기에 따라 BCG 이상반응 발생은 통계적으로 유의하였다(p-value=0.0008).

다변량 분석(로지스틱회귀분석)결과 이상반응 발생에 영향을 미치는 요인은 접종시기(p-value=0.0010), 성별(p-value=0.0001), 지역(p-value=<.0001)으로 나타났으며, 접종 시기는 출생 후 30일 이내에 접종이 출생 후 31일 이후 접종에 비해 BCG 이상반응이 발생할 확률이 0.66배(odds ratio 0.66(95% C.I., 0.515-0.845)), 남자가 여자에 비해서 BCG 이상반응이 발생할 확률이 1.57배(odds ratio 1.568(95% C.I., 1.244-1.977)), 지역은 기타도시에 서 접종한 자가 대도시에서 접종한 자에 비해 BCG 이상반응이 발생할 확률이 0.57배(odds ratio 0.565(95% C.I., 0.515-0.845))로 나타났다.

본 연구 결과로부터 접종 시기, 성별, 지역이 BCG 이상반응 발생에 영향을 미치는 요인으로 조사되었다.

핵심이 되는 말: BCG, 이상반응

I. 서 론

1. BCG 접종 의 이론적 배경

BCG(Bacille Calmette-Guerin)백신(이하 BCG)은 맹독성인 결핵균에 자연감염되기 전에 방어수단을 강구하기 위하여 접종하는 약독균으로 1902년 E.nocard가 결핵에 걸린 소로부터 분리한 결핵균을 A. Clatte와 C. Guerin 이 소의 담즙과 glycerine이 함유된 감자 배지에 1908년부터 3~4주 간격으로 13년간 계대배양을 통해 약독화시켜 1921년 Weill-Halle가 처음으로 사람에게 접종한 이래 지금까지 약 30억 이상의 인구에 접종된 안전한 백신이다(김상재, 2000).

BCG는 일부 면역 결함이 있는 개체를 제외하고는 사람에게 진행성 질환을 일으키지 못하지만 세포면역의 중추 세포인 흉선 유래 림프구를 신속히 증식시켜 약 4~6주가 지나면 감작되고 그렇게 감작된 림프를 세포성 기억이 있어서 결핵에 감염되면 곧 반응하여 단구를 끌어 모아 균을 탐식하여 파괴할 수 있는 대식구로 활성화시킨다. 이것이 획득면역이며, 후에 조직이 동일한 항원에 노출되면 지연형 과민반응을 나타내게 된다(Levy, 1961). 그러나 결핵균의 감염과 일차 병소의 형성을 막지는 못하여 성인형 결핵에는 효과가 없는 것으로 알려져 있다(Smith, 1970).

BCG가 출현한 다음 여러 나라의 연구소가 분양 받아가 또다시 계대배양함으로써 변이를 거듭하게 되어 지금 세계 도처에서 생산되고 있는 BCG 균주는 그 생물학적 성상이 같지 않다. 이처럼 성상이 다른 균주들로 동물 및 사람에서 실시한 결핵예방효과 대조시험 결과는 다양하게 나타났다.

결핵예방을 위한 BCG 접종에 대한 예방효과는 0~80%까지 연구결과들이 다양하게 보고 되었다. 1994년 하버드대에서 여러 편의 연구결과들을 메타분석한 결과에 의하면 전향적 조사를 한 연구에서 BCG의 결핵예방효과가 51%(RR, 0.49; 95% C.I., 0.34-0.70)로 나타났으며, 또한 환자-대조군 연구에서는 BCG의 결핵예방효과는 50%(OR, 0.50; 95% C.I., 0.39-0.64)로 분석되었다. 또한 BCG 접종은 결핵으로 인한 사망을 71%(RR, 0.29; 95% C.I., 0.16-0.53)로 줄이는 것으로 나타났으며, BCG는 결핵성 뇌수막염(예방효과, 64%; OR, 0.36; 95% C.I., 0.18-0.70), 파종성 결핵(예방효과, 78%; OR, 0.22; 95% C.I., 0.12-0.42)에 특히 예방효과가 뛰어난 것으로 나타났고 영유아 때 접종한 경우에 효과가 높았다(예방효과, 83%; OR, 0.17; 95% C.I., 0.07-0.42) (Graham, 1994).

2. 우리나라 결핵예방접종 실태

일제 말기와 8.15광복을 전후로 BCG 접종이 시작된 우리나라는 1952년 보건소의 적극적인 정책과 외국기관의 지원으로 전국적인 규모를 가지게 되었으며, 1962년 국가결핵관리사업의 수립과 함께 조직적이고 체계적인 결핵예방사업으로 발전하게 되었다(한국결핵사, 2000). 이에 우리나라는 결핵 고위험 1순위 국가에서 벗어났으나 결핵으로 인한 질병부담이 큰 2순위 국가로 분류되고 있어 BCG 접종을 국가기본예방접종에 포함시켜 신생아기에 접종하도록 하고 있다(WHO, 2004).

우리나라의 BCG 접종은 국가가 생산하여 보급하는 French Pasteur-1173p 균주로 만 1세 이전에는 0.05ml, 그 이후에는 0.1ml의 용량으로 왼쪽

팔 삼각근 중앙부위에 피내 접종(intradermal injection)하는 것을 표준으로 하여 40년 이상 사용하여 왔다(결핵관리지침, 2007).

그런데 1990년대 중반 수입 자유화 조치와 함께 일본 도쿄 균주의 경피 접종법 BCG가 수입되어 현재는 오히려 다수의 병의원에서는 수입 백신을 사용하고 있다.

3. 연구배경

BCG의 효과는 균주의 독성과 생균수에 달려 있는데, 일반적으로 우리나라에서 사용하고 있는 Pasteur와 Copenhagen 균주가 Glaxo, Moreau와 Tokyo균주보다 독력이 강하여 이상반응의 발생 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 독성이 높기 때문에 우리나라에서 사용하는 Pasteur 균주에서 이상반응 발생 빈도가 높다.

적절한 예방효과를 얻기 위해서는 접종 후 BCG균이 피접종자 체내에 일정 기간 생존해있으면서 면역력을 유도해야 하기 때문에 생균수가 낮으면 충분한 면역 형성을 유도하지 못하며 지나치게 많은 경우에는 BCG 접종 후 이상반응이 나타나게 된다. 따라서 적절한 생균수를 주입하여야 하지만 개체에 따른 면역력과 이상반응이 각각 다르므로 어느 정도의 이상반응은 피할 수 없다.

BCG 접종을 한 후에 BCG균은 접종 부위에 빠르게 증식하기 시작하고 후에 림프관을 따라 소속 림프절로 퍼지게 되고 이어서 전신에 혈행성으로 파종되면서 여러 장기에 아주 작은 병소를 형성하게 되는데, 이러한 과정은 성공적인 접종 후에 나타나는 경과로 “normal BCG-itis”라고 불리고 있으

며(WHO, 1950), BCG 접종 후 소속 림프절이 약간 커지는 것은 흔한 일로 특별히 주의하지 않으면 모르고 넘어가며 저절로 없어지는데, 이를 비정상적인 반응으로 판단하여 혼란을 빚는 경우가 많다(Milstin JH, 1990).

BCG 이상반응은 정상진전과정의 변형으로서 불편할 정도로 심한 경우를 말하며 발생빈도는 연령, 접종 균량 및 균주에 따라 다르다(Lott A, 1984). BCG 이상반응의 대부분은 림프절염(비대)으로 이는 목부근이나 겨드랑이 림프절이 정상반응의 하나로 커지는 것으로 대개 피부 밑에 분리된 몽우리로 만져지는데, 조치방법은 관찰을 하여 병변의 경과를 살펴보는 것이 대부분을 차지한다. 림프절이 화농화되어 커지는 것을 화농성 림프절염이라고 하는데, 이는 굵은 바늘로 농을 배액시키는 등의 처치를 필요로 한다(결핵관리지침, 2007). 세계보건기구는 유착되거나 누공이 형성된 림프절염의 경우 배농과 함께 항결핵제를 병변 부위에 직접 주입하며, 유착되지 않은 림프절염은 거의 대부분 자연 치유되기 때문에 별다른 치료가 필요없다고 추천하고 있다.

BCG 접종 이상반응은 이외에도 국소농양(피하로 잘못 주사 시 발생), 무통성 궤양(4개월 이상 궤양이 지속), 켈로이드(반흔이 피부위로 돌출되어 버섯과 같은 특이한 모양으로 자람)등이 있다.

그렇지만 정상 반응과 이상반응을 구분하기는 쉽지가 않으며 림프절 비대의 크기 혹은 발생 시기에 따른 명확한 정의가 되어 있지도 않다. 그래서 BCG 림프절염이라면 림프절이 커져서 쉽게 축진이 되고 부모가 관심을 갖는 경우라고 정하기도 한다(Hsing CT, 1954).

터키에서는 Pasteur 균주와 Tokyo 균주를 비교하였을 때 각각 0.13%, 0.03%로 이상반응 빈도를 보고하고 있다. 백신 균주에 따라 차이가 나는 원인은 밝혀지지 않았지만 균주에서 분비되는 단백질과 methoxymycolate

과 반비례 관계가 있다고 한다(Milstien, 1990).

Lotte 등은 접종 시 생균수가 림프절염 발생에 영향을 준다고 하였으며 독일, 헝가리에서도 dose-response 관계가 관찰되었다(Lotte A. 1984, Myerges, 1986). 홍콩에서는 Glaxo 균주로 저용량을 접종한 경우 발생 빈도는 0.1/1,000명이었다. 그러나 알제리아에서 Glaxo 균주로 접종량을 높였을 경우 38/1,000명으로 증가하였으며 Pasteur 균주로는 5/1,000명으로 나타났다(Lotte A, 1984). 또한 BCG 이상반응은 접종량이 많을수록 높아진다는 보고가 있다(Hudelson, 1996).

우리나라에서 영·유아 접종 13주 후에 관찰한 조사결과를 보면 직경 1cm 이상의 림프절 비대가 1.3%에서 발생했지만 화농화한 경우는 0.84%에서 관찰되었고, 대체로 접종 균량이 많을수록 발생빈도가 높았다(김상재, 1983). 또 1996-1997년에 Pasteur균주로 BCG 접종을 받은 아동을 대상으로 전국 보건소를 통해 조사한 결과 림프절염이 발생한 경우는 0.12%였고, 화농화한 경우는 0.05%이었다(결핵관리, 2000).

이러한 BCG 이상반응이 발생하더라도 BCG 예방접종이 필요한 이유는 일반적으로 5세 이하 아동에서의 결핵성 뇌막염의 발생률은 연간 결핵감염 위험률의 1%로 간주하고 있기 때문이다. 우리나라 5세 미만 인구를 300만, 연간결핵감염 위험률을 0.5%, BCG 접종률을 90%, 결핵성 뇌막염의 발병 예방효과를 80%라 할 때 BCG 접종에 의해 예방할 수 있는 결핵성 뇌막염 환자 수는 108명으로 볼 수 있다. 그렇기 때문에 국가는 BCG 접종률을 높이기 위해 BCG 접종 홍보와 함께 국가에서 권장하는 Pasteur균주로 BCG 접종을 한 후 발생하는 림프절염에 대해 진료비를 지원해주는 정책을 펴고 있다(결핵관리지침, 2007).

최근 BCG 접종 후 이상반응이 증가한다는 우려가 있다. 지난해 다른 예방접종 보다 결핵예방접종에서 특히 이상반응 신고가 늘어났다는 보도가 다음과 같이 나왔다(경향신문, 2006년10월12일자, “병주는 예방접종 갈수록 늘다”).

“결핵예방접종에서 특히 이상반응 현상이 많이 일어나는데 일부 백신에 문제가 있을수도 있고 접종방법이 잘못됐을 수도 있다. - 손영모”

“이상반응 신고가 늘었다는 것에 집중 할 것이 아니라 각각의 원인에 대해서 더욱 자세히 들여다볼 필요가 있다. - 김은주”

06. 10. 12 경향신문

BCG 이상반응이 증가한 이유가 2002년 12월에 개정된 결핵예방법과 관련이 있지 않을까 하는 견해가 있다. 결핵예방법 제11조가 “①출생 후 1년 미만인 자의 보호자는 보건사회부령이 정하는 바에 따라 피보호자가 결핵 예방접종을 받도록 하여야 한다.”에서 “①출생 후 1월 미만인 신생아의 보호자는 보건복지부령이 정하는 바에 따라 신생아에 대한 결핵예방접종을 받도록 하여야 한다.”로 바뀌었는데, 출생 직후에는 과량 접종 가능성이 상대적으로 높기 때문에 BCG 이상반응이 증가하는 것이 아닌가 한다.

이에 본 연구는 BCG 이상반응 진료비 지원 자료를 바탕으로 BCG 이상반응(림프절염)의 실태와 접종 시기가 이상반응 발생에 영향을 미치는 지에 대해 확인하여 이상반응에 관련된 기초 자료를 제공하고자 한다.

4. 연구 목적

우리나라에서 BCG 접종 후 이상반응(림프절염) 발생의 실태 및 일부 특징을 파악하고 접종 시기, 성별, 지역 등의 변수가 BCG 이상반응 발생에 영향을 미치는지를 살펴본다.

II. 연구내용 및 방법

1. 대상자 선정

국가필수예방접종인 BCG 접종 시(국가에서 권장하는 Pasteur 균주를 통해 피내 접종 시) BCG 이상반응(화농성 림프절염)이 발생하여 의료기관에서 진료를 받은 후, 발생한 진료비를 지원받기 위해 신청한 BCG 이상반응 진료비 신청자를 대상으로 하였다.

2004년 1월 1일부터 2005년 12월 31일 사이에 BCG를 접종한 자 중 BCG 이상반응 진료비 지원을 신청한 자를 환자군으로 하고, 환자군과 같은날 같은 보건소에서 접종하였으나 이상반응이 발생하지 않은 자를 대조군으로 하였다.

2. 자료수집

BCG 이상반응 진료비를 청구한 자료를 통해 성별·생년월일·접종일·BCG 번호·접종기관·발견일·지원금액 등에 대한 정보를 수집하였다. BCG 접종실적은 결핵정보감시체계에 등록되어 있는 실적을 이용하였다.

3. 용어 및 변수 정의

1) BCG 접종 이상반응

BCG 접종 이상반응은 BCG 접종 후 생길 수 있는 비정상적인 반응이다. 비정상적인 반응은 림프절이 커져서 쉽게 축진이 되고 부모가 관심을 갖는 경우로 표현할 수 있다.

2) BCG 이상반응 진료비 지원 사업

BCG 이상반응 진료비 지원 사업은 국가에서 권장하는 방법(Pasteur균주, 피내접종법)으로 접종하였을 경우 BCG 이상반응으로 처치를 요하는 화농성 림프절염의 경우에 진료비를 지원해 주는 사업이다.

지원 원칙은 BCG 접종수칙을 준수하고, BCG로 접종하여 발생하는 경우로서 발생 후 보건소에 등록하여 BCG 접종에 의한 화농성 림프절염이 확인되고, 보건소 또는 병·의원에서 흡입, 절개 및 배농치료를 받은 자 및 결핵관리의사의 인정 하에 외과적 수술을 받은 자를 대상으로 건강보험 급여분의 본인부담금을 지급한다.

3) 변수의 정의

표1. 변수의 정의

변수	정의	
결 과	환자군	BCG 이상반응 진료비 신청자
	대조군	환자군과 같은날 같은 보건소에서 접종 받은 자
성 별	남	
	여	
지 역	대도시	서울특별시, 부산광역시, 대구광역시, 인천광역시, 광주광역시, 대전광역시, 울산광역시에서 접종한자
	기타도시	경기도, 강원도, 충청북도, 충청남도, 전라북도, 전라남도, 경상북도, 경상남도, 제주에서 접종한자
백신번호	02	2002년도에 생산한 Pasteur균주 번호
	03	2003년도에 생산한 Pasteur균주 번호
	04	2004년도에 생산한 Pasteur균주 번호
	05	2005년도에 생산한 Pasteur균주 번호
접종 시기	0~30일	출생 후 30일 이내 접종
	31~365일	출생 후 31일부터 365일 이내 접종
	366~일	출생 후 366일 이후 접종
접종 후 림프절염 발생 시기	BCG 접종 후 림프절염 발견까지 소요시간(일)	
출생 후 림프절염 발생 시기	출생 후 림프절염 발견까지 소요시간(일)	
진 료 비	건강보험급여의 본인부담금	

4. 조사내용

BCG 이상반응이 발생한 환자군과 발생하지 않은 대조군의 생년월일, 성별, 지역, 접종일, 접종기관, 접종자, BCG 백신번호, 발견일, 지원금액의 내용을 정리하여 BCG 이상반응 발생의 상관관계와 영향을 미치는 요인을 파악하여 본다.

5. 분석방법

BCG 이상반응이 발생한 군(환자군)과 발생하지 않은 군(대조군)으로 나누어 성별, 지역, 접종 연도, BCG 백신번호, 접종 시기가 BCG 이상반응에 영향을 미치는 요인을 분석하기 위하여 통계분석 프로그램인 SAS 9.1(SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)을 이용하였다. 본 논문에 사용된 자료의 변수들은 표1과 같다.

위 변수들이 이상반응 발생 여부와 어떤 관계가 있는지 알아보기 위하여 종속변수를 이상반응 유무, 그리고 독립변수를 성별, 지역, BCG 백신번호, 접종 시기로 정의하였다. 먼저 각 변수들과 단변량 분석(독립성 검정)을 실시하고 분석결과 유의한 변수들에 한해 다변량 분석(로지스틱회귀분석)을 실시하여 이상반응 발생에 영향을 미치는 변수를 알아내어 모형을 구축하기로 한다. 이 연구에서는 $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 일반적인 특성

1-1. 연구대상자의 일반적 특성

연구대상자는 총1,650명으로서 BCG 접종 후 이상반응이 발생한 자는 408명이고, 발생하지 않은자는 1,242명이었다.

연구대상자의 성별은 남자가 895명(54.2%)이고, 여자가 755명(45.8%)이었다. 지역으로는 대도시(특별시 또는 광역시)에 거주하는 자가 432명(26.2%)이고, 기타도시(도)에 거주하는 자가 1,218명(73.8%)이었다. BCG 백신번호는 02년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 23명(1.4%)이고, 03년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 439명(26.6%)이고, 04년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 1,172명(71.0%)이고, 05년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 16명(1%)이었다.

BCG를 접종하는 시기가 출생 후 30일 이내에 접종한 자는 1,067명(64.7%)이고, 출생 후 31일에서 365일 내에 접종한 자는 578명(35.0%)이고, 출생 후 366일 이후에 접종받은 자는 5명(0.3%)이었다.

표2. 연구 대상자의 일반적인 특성

		합계		2004		2005	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)
총계		1,650	(100.0)	805	(100.0)	845	(100.0)
구분	환자군	408	(24.7)	182	(22.6)	226	(26.7)
	대조군	1,242	(75.3)	623	(77.4)	619	(73.3)
성별	남	895	(54.2)	435	(54.0)	460	(54.4)
	여	755	(45.8)	370	(46.0)	385	(45.6)
지역	대도시	432	(26.2)	161	(20.0)	271	(32.1)
	기타도시	1,218	(73.8)	644	(80.0)	574	(67.9)
BCG 백신번호	02	23	(1.4)	23	(2.9)	-	-
	03	439	(26.6)	438	(54.4)	1	(0.1)
	04	1,172	(71.0)	344	(42.7)	828	(98.0)
	05	16	(1.0)	-	-	16	(1.9)
접종 시기	0~30일	1,067	(64.7)	478	(59.4)	589	(69.7)
	31~365일	578	(35.0)	322	(40.0)	256	(30.3)
	366일~	5	(0.3)	5	(0.6)	-	-

1-2. 환자군의 일반적인 특성

환자군(BCG 접종 후 이상반응 발생한 자)은 총 408명으로서 2004년은 182명(44.6%), 2005년은 226명(55.4%)이었다.

환자군의 성별은 남자가 254명(62.3%)이고, 여자가 154명(37.7%)이었다. 지역으로는 대도시(특별시 또는 광역시)에 거주하는 자가 144명(35.3%)이고, 기타도시(도)에 거주하는 자가 264명(64.7%)이었다. BCG 백신번호는 02년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 2명(0.5%)이고, 03년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 100명(24.5%)이고, 04년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 297명(72.8%)이고, 05년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 9명(2.2%)이었다.

BCG를 접종하는 시기가 출생 후 30일 이내에 접종한 자는 292명(71.6%)이고, 출생 후 31일에서 365일 이내에 접종한 자는 113명(27.7%)이고, 출생 후 366일 이후에 접종받은 자는 3명(0.7%)이었다.

접종시기의 중앙값은 26일이고, 평균은 31.13 ± 41.04 일이었으며, BCG 접종 후 림프절염 발견까지 소요시간의 중앙값은 105일, 평균은 133.70 ± 99.34 일이고, 출생 후 림프절염 발견까지 소요시간의 중앙값은 132일이고, 평균은 163.70 ± 106.01 일이었다.

표3. 환자군의 일반적인 특성

		합계		2004		2005	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)
총계		408	(100.0)	182	(100.0)	226	(100.0)
성별	남	254	(62.3)	108	(59.3)	146	(64.6)
	여	154	(37.7)	74	(40.7)	80	(35.4)
지역	대도시	144	(35.3)	56	(30.8)	88	(38.9)
	기타도시	264	(64.7)	126	(69.2)	138	(61.1)
BCG 백신번호	02	2	(0.5)	2	(1.1)		
	03	100	(24.5)	99	(54.4)	1	(0.4)
	04	297	(72.8)	81	(44.5)	216	(95.6)
	05	9	(2.2)			9	(4.0)
접종 시기	0~30일	292	(71.6)	123	(67.6)	169	(74.8)
	31~365일	113	(27.7)	56	(30.8)	57	(25.2)
	366일~	3	(0.7)	3	(1.6)		
*접종 시기 (일)		31.13 ± 41.04 (26일)		35.87±58.76		27.37±15.43	
**접종 후 림프절염 발생 시기(일)		133.70 ± 99.34 (105일)		148.62±120.15		121.69±76.90	
***출생 후 림프절염 발생 시기 (일)		163.70 ± 106.01 (132일)		183.13±129.35		148.06±79.50	

* ** ***은 평균±표준편차, (중앙값) 임.

그림1. 접종 후 BCG 이상반응 발견 시기

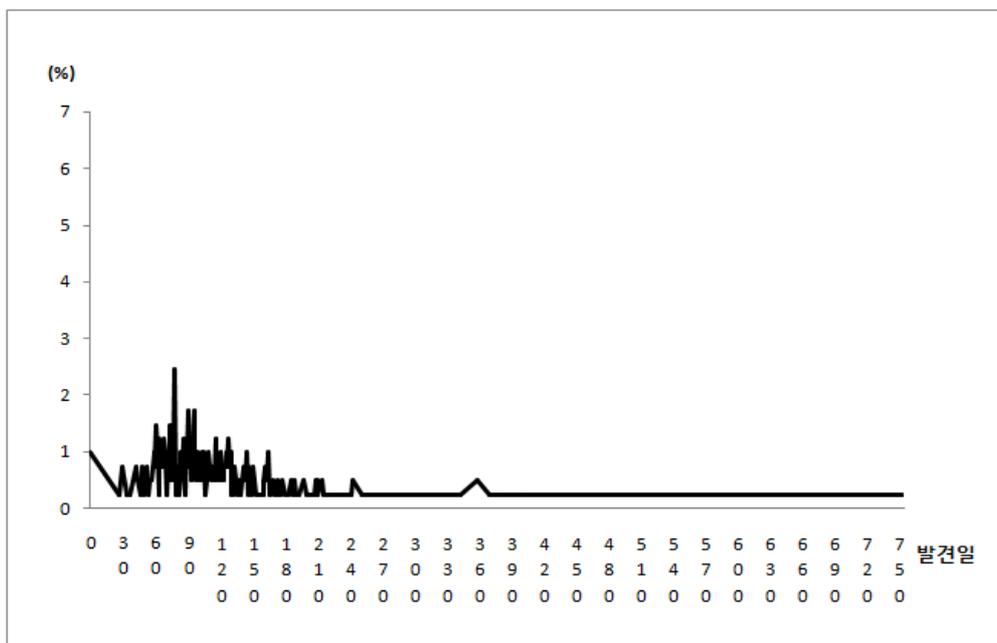
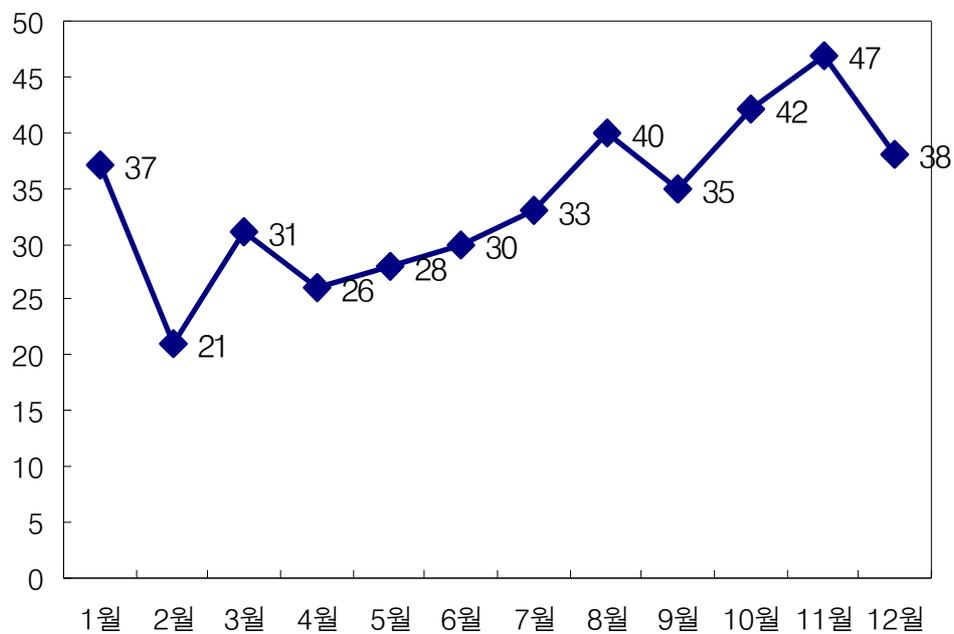


표4. 환자군의 접종일과 BCG 이상반응 발견일 현황

		발견일 (일)							
		0~60	61~120	121~180	181~240	241~300	301~365	365~	계
접 종 일 (일)	0~10	N 2	8	2	1	0	0	0	13
		(%) (15.4)	(61.5)	(15.4)	(7.7)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(100.0)
	11~20	N 8	30	17	3	1	1	1	61
		(%) (13.1)	(49.2)	(27.9)	(4.9)	(1.6)	(1.6)	(1.6)	(100.0)
	21~30	N 14	108	54	16	5	7	14	218
		(%) (6.4)	(49.5)	(24.8)	(7.3)	(2.3)	(3.2)	(6.4)	(100.0)
	31~60	N 17	48	22	5	6	3	5	106
		(%) (16.0)	(45.3)	(20.8)	(4.7)	(5.7)	(2.8)	(4.7)	(100.0)
	61~	N 3	3	4	0	0	0	0	10
		(%) (30.0)	(30.0)	(40.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(100.0)

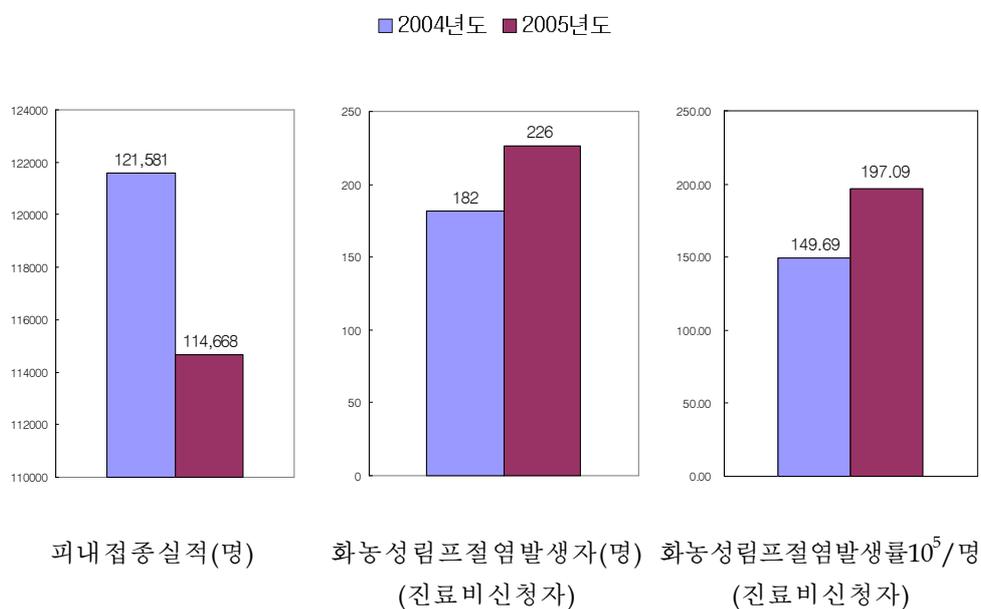
또한 월별로 BCG 접종에 따른 이상반응 발생 현황을 보면, 연말로 갈수록 BCG 이상반응 발생수가 많이 나타났지만, Cochran-Armitage Trend Test를 실시하니, 시간에 따른 발생의 추세는 통계학적으로 유의하지 않았다(p-value=0.285).

그림2. 월별 BCG 이상반응 발생 현황



BCG 이상반응 진료비를 신청한 결과, 연도별 이상반응 발생은 2004년 전체 피내접종 121,581명 중 182명으로 십만명당 149.69명이 발생한 것이고, 2005년 전체 피내접종 114,668건 중 226건으로 십만명당 197.09명으로 나타났다.

그림3. 연도별 BCG 이상반응 발생률



BCG 이상반응 진료비지원 건강보험급여의 본인부담금을 보면, 평균 128,466±90,505.88원이고, 중앙값은 109,290원이고, 최소값은 0원, 최대값은 529,071원 이었다.

2. 위험요인에 따른 환자군과 대조군의 차이

BCG 접종 후 이상반응이 발생한 자(환자군)는 408명(24.7%), 발생하지 않은자(대조군)는 1,242명(75.3%)이었다. 환자군과 대조군의 특성은 다음 표 5와 같다.

위험요인에 따라 환자군과 대조군간에 차이가 있는지 알아보기 위해 Chi-Square Test를 실시한 결과, 성별에 따라 BCG 이상반응 발생을 비교하면, 환자군은 남자 254명(62.3%)이고, 여자 154명(37.7%)이며, 대조군은 남자 641명(51.6%)이고, 여자 601명(48.4%)으로 성별에 따라 유의한 것으로 나타났다(p-value=0.0002). 지역에 따라 BCG 이상반응 발생을 비교하면, 환자군은 대도시(특별시 또는 광역시)에 거주하는 비율이 35.3%(144명)이고, 기타도시(도)에 거주하는 비율이 64.7%(264명)이며, 대조군은 대도시(특별시 또는 광역시)에 거주하는 비율이 23.2%(288명)이고, 기타도시(도)에 거주하는 비율이 76.8%(954명)으로 지역에 따라 차이가 유의한 것으로 나타났다(p-value=<.0001).

BCG 접종 연도에 따라 BCG 이상반응 발생을 비교하면, 환자군은 2004년에 접종한 비율이 182명(44.6%)이고, 2005년에 접종한 비율이 226명(55.4%)이며, 대조군은 2004년에 접종한 비율이 623명(50.2%)이고, 2005년에 접종한 비율이 619명(49.8%)으로 BCG 접종 연도에 따라 유의하지 않은 것으로 나타났다(p-value=0.3624).

BCG 백신번호에 따라 BCG 이상반응 발생을 살펴보면, 환자군은 02년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 2명(0.5%)이고, 03년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 100명(24.5%)이고, 04년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 297명(72.8%)이고, 05년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 9명(2.2%)이며, 대조군은 02년도 생산한 백

신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 21명(1.7%)이고, 03년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 339명(27.3%)이고, 04년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 875명(70.5%)이고, 05년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 7명(0.6%)으로 BCG 번호에 따라 차이가 유의하지 않은 것으로 나타났다(p-value=0.1198).

BCG를 접종하는 시기에 따라 BCG 이상반응 발생을 살펴보면, 환자군은 출생 후 30일 이내에 접종한 자는 292명(71.6%)이고, 31일에서 365일 내에 접종한 자는 113명(27.7%)이고, 출생 후 366일 이후에 접종받은 자는 3명(0.7%)이며, 대조군은 출생 후 30일 이내에 접종한 자는 775명(62.4%)이고, 31일에서 365일 내에 접종한 자는 465명(37.4%)이고, 출생 후 366일 이후에 접종받은 자는 2명(0.2%)으로 BCG 접종 시기에 따라 유의한 것으로 나타났다(p-value=0.0008).

독립성 검정을 실시한 결과, 성별(p-value=0.0002), 지역(p-value=<.0001), 접종 시기(p-value=0.0008)는 통계적으로 유의한 것으로 나타났다.

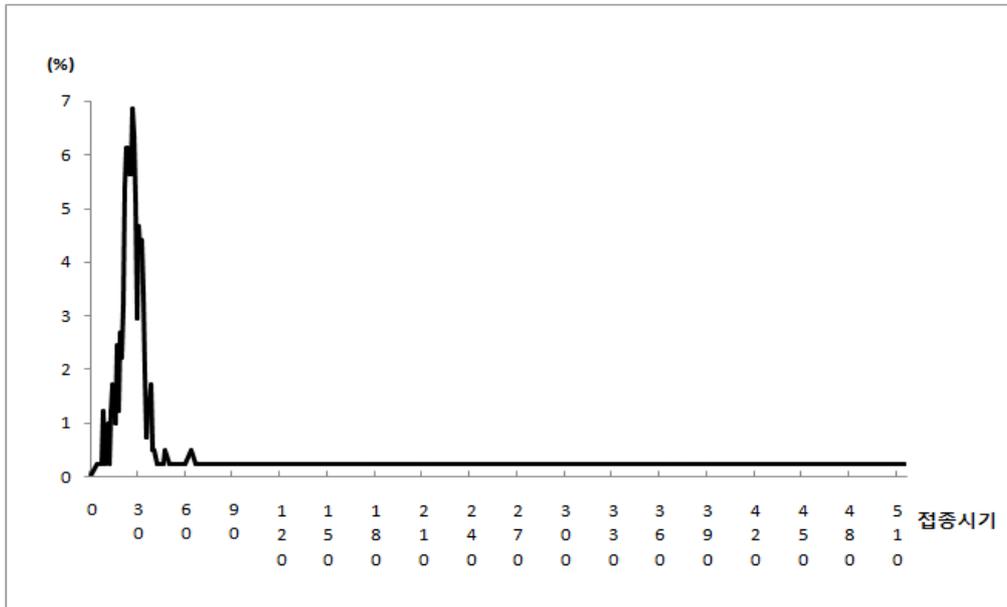
표5. 위험요인별 환자군과 대조군의 차이

	계		환자군		대조군		P-value	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		
합계	1,650	(100.0)	408	(100.0)	1,242	(100.0)		
성별	남	895	(54.2)	254	(62.3)	641	(51.6)	0.0002
	여	755	(45.8)	154	(37.7)	601	(48.4)	
지역	대도시	432	(26.2)	144	(35.3)	288	(23.2)	<.0001
	기타도시	1,218	(73.8)	264	(64.7)	954	(76.8)	
접종 연도	2004	805	(48.8)	182	(44.6)	623	(50.2)	0.3624
	2005	845	(51.2)	226	(55.4)	619	(49.8)	
BCG 백신번호	02	23	(1.4)	2	(0.5)	21	(1.7)	0.1198
	03	439	(26.6)	100	(24.5)	339	(27.3)	
	04	1,172	(71.0)	297	(72.8)	875	(70.5)	
	05	16	(1.0)	9	(2.2)	7	(0.6)	
접종 시기	0~30일	1,067	(64.7)	292	(71.6)	775	(62.4)	0.0008
	31~365일	578	(35.0)	113	(27.7)	465	(37.4)	
	366일~	5	(0.3)	3	(0.7)	2	(0.2)	
*접종 시기(일)	30.23±28.98 (28일)		31.13±41.04		29.93±23.7			

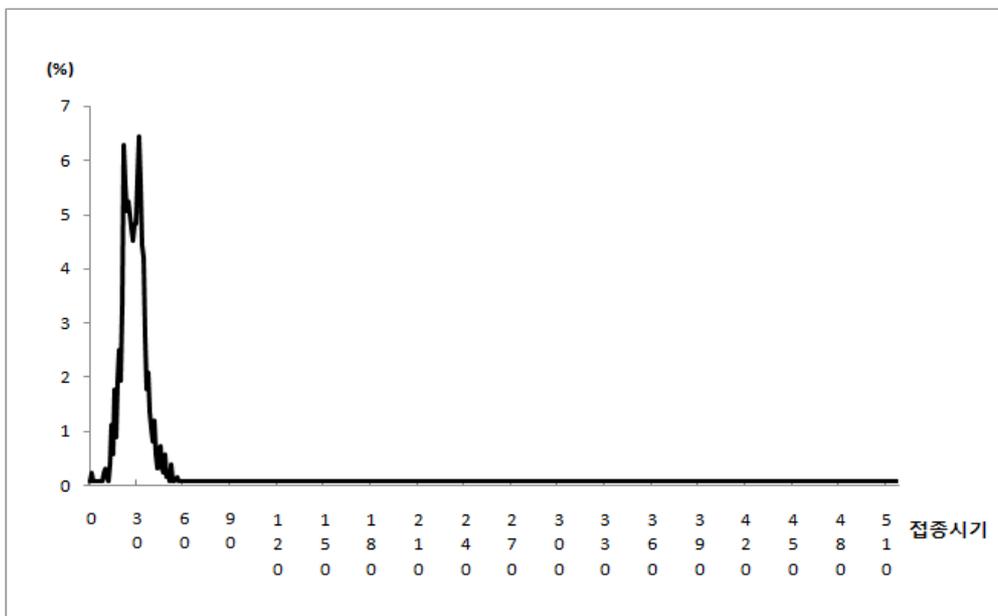
* 은 평균±표준편차, (중앙값) 임.

그림4. 출생 후 BCG 접종 시기의 일별 분포

- 환자군



- 대조군



3. 위험요인이 BCG 이상반응 발생에 미치는 영향

Chi-Square Test를 시행한 결과 통계적으로 유의한 결과를 나타낸 위험요인들 즉, 성별, 지역, 접종 시기, 그리고 접종 연도를 가지고 로지스틱회귀분석을 실시하였다.

로지스틱회귀분석을 실시하기 위하여 독립변수(위험요인)들은 모두 범주형 변수(Categorical Variable)이므로 이를 가변수(Dummy Variable)처리 한 결과는 표6과 같다.

표6. 로지스틱회귀분석을 위한 가변수 처리

변 수	가변수 처리	
이상반응발생유무	0 : 환자군	1 : 대조군
성 별	0 : 남자	1 : 여자
지 역	0 : 기타도시	1 : 대도시
접종 시기	0 : 31일~	1 : 0~30일
접종 연도	0 : 2004년	1 : 2005년

표7. 환자군과 대조군의 로지스틱회귀분석 결과

구 분	Estimate	Standard Error	P-value
Intercept	-1.0987	0.0682	<0.0001
성 별	0.2249	0.0591	0.0001
지 역	-0.2855	0.0629	<0.0001
접종 연도	-0.0574	0.0589	0.3301
접종 시기	-0.2079	0.0632	0.001

로지스틱회귀분석 결과 BCG 이상반응에 영향을 미치는 위험요인은 성별, 지역, 접종시기 인 것으로 나타났다. 이 중 성별에서는 남자가, 지역에서는 기타도시가, 접종시기에서는 31일 이후의 위험요인이 영향을 미치는 것으로 나타났으며 이것을 모형화 하면 다음 식과 같다. 이모형은 통계적으로 유의한 것으로 나타났다(p-value=<.0001).

$$\log[y]=-1.0987+0.2249\times\text{성별}-0.2855\times\text{지역}-0.2079\times\text{접종 시기}$$

표8. 위험요인별 odds ratio 추정치

구 분	OR	95% C.I		P-value
성 별 남 vs 여	1.568	1.244	1.977	0.0001
지 역 대도시 vs 기타도시	0.565	0.441	0.723	<0.0001
접종 연도 2004 vs 2005	0.892	0.708	1.123	0.3301
접종 시기 31일~ vs 0~30일	0.66	0.515	0.845	0.001

표8은 위험요인별 odds ratio 추정값을 나타내고 있다. 분석결과 남자가 여자에 비해 BCG 이상반응이 발생할 odds ratio가 1.568(p-value=0.0001)이며, 대도시에서 접종한자가 기타도시에 접종한자에 비해 BCG 이상반응이 발생할 odds ratio가 0.565(p-value=<.0001)이며, 접종 시기가 출생 후 31일 이후에 접종한 자가 30일 이전에 접종한 자에 비해 BCG 이상반응이 발생할 odds ratio가 0.66(p-value=0.0001)으로 나타났다.

IV. 고 찰

BCG는 지금까지 전 세계적으로 약 40억명 이상의 인구가 접종하였고, 연 1억5천명의 인구가 접종을 하고 있다.

BCG 접종은 결핵을 예방하기 위하여 실시하는 예방접종으로서 우리나라에서는 정부수립 초창기부터 피내접종 방식을 BCG 접종의 표준으로 정하여 현재까지 실시하여 오고 있다.

2006년 우리나라 BCG 접종 실태를 보면, 1세 미만의 BCG 접종은 대상 0세 인구 424,737명 중 75.7%인 321,694명이 신고되었으며, 05년 78.3%, 04년 77.7%로 예년에 비해 다소 접종률이 떨어졌다. BCG 접종방식을 보면, 피내용이 101,696명, 경피용이 220,048명으로 30%만이 피내용으로 접종하였다.

우리나라는 결핵 유병률이 과거에 비해 계속적으로 감소되고 있지만 선진국에 비해서는 아직도 높은 수준이므로 결핵예방 수단으로 실시되는 BCG 접종은 중요하다. 현재 BCG 균주는 French Pasteur 1173P2, Danish strain 1331, Glaxo strain 1077, Tokyo strain 172가 세계 BCG vaccine의 약 90%를 차지하고 있다(WHO, 2004). 이들 균주에 따른 BCG의 방어효과 연구 결과에 의하면 Tokyo 균주(1982년)는 전결핵 38%, 결핵성뇌막염 52%이고, Merieux 균주(1984년)는 전결핵에 53%, 세균학적으로 확인된 결핵에는 72%이며, Connaught 균주(1979-1983년)는 전결핵에 60% 이상, 균양성 결핵에 73% 이상이고, Glaxo(1983-1985년)는 6세 이하 아동의 결핵 예방 효과가 61.5%이고, Pasteur 균주 (1984-86년)는 전결핵에 74%로 나타나, Pasteur 균주의 결핵예방 효과가 가장 높게 보고 되었다(WHO, 1990).

BCG는 접종 후 심한 부작용의 발생 빈도가 매우 낮은 안전한 백신으로 알려져 있다.

세계보건기구에서 허용하고 있는 이상반응의 발생정도는 1000명당 5명 이하이다. 일반적으로 이상반응의 빈도는 지역에 따라 다르며, 심각한 전신성 부작용은 백만명당 1명 미만으로 발생한다고 한다. 국제항결핵연맹이 조사한 3차 BCG 이상반응 발생을 조사에서 피내 접종 후 궤양, 농양, 화농성 림프절염과 같은 가벼운 부작용은 백만명당 387명으로 보고 되고 있다. 이 연구를 토대로 우리나라 이상반응 발생정도를 보면 백만명당 150명으로 나타났다. BCG 이상반응 중 가장 흔한 이상반응은 림프선염으로 그 이상 퍼지는 일은 드물다.

BCG 이상반응의 발생빈도와 관련된 요소는 백신 균주의 독성, 백신제품 내 생균과 사균의 비율, 접종량, 접종방법등과 같은 백신관련요소와 접종연령, 접종자의 면역상태, 접종 시술자와 피접종자군 자체의 특성에 따라 반응 차이가 다르게 나타난다.

일반적으로 BCG 이상반응 환자의 75%가 접종 후 1~5개월 내에 발생하고, 6~11개월에는 16%, 1년 후에는 9%로 발생한다. 깊게 과량 접종을 하게 되면 국소농양이 생길 수 있다. 면역학적으로 정상인 아이에서 생후 1개월 이내에 접종했을 때가 3개월 이후에 접종한 경우보다 부작용의 발생 빈도가 약 2배 높다고 보고 있다(김희진, 2005).

이 연구는 우리나라에서 BCG 접종 시기가 BCG 접종 후 이상반응 발생에 영향을 미침을 다변량 분석을 통해 확인하였다. 2004년 1월 1일부터 2005년 12월 31일 사이에 BCG를 접종한 사람 가운데 BCG 이상반응 진료비 지원을 신청한 자를 환자군으로 하고, 환자군과 같은날 같은 보건소에서

접종하였으나, 이상반응이 발생하지 않은 자를 대조군으로 하였다. 이들의 생년월일, 성별, 지역, 접종일, 접종기관, 접종자, BCG 백신번호, 발견일, 지원금액의 정보를 수집하여 BCG 이상반응 발생의 상관관계와 영향을 미치는 요인을 파악하기 위하여 각 변수들과 단변량 분석을 실시하고 분석결과 유의한 변수들에 한해 다변량 분석을 실시하였다.

이는 BCG 접종 후 이상반응 발생에 관한 연구 중 우리나라에서 분석한 가장 큰 규모의 연구이며, 이상반응이 발생하는데 유의한 영향을 미치는 요인이 접종 시기, 성별, 지역임을 확인하였다.

우리나라는 BCG 접종 후 이상반응 발생시 진료비를 지원하는 사업을 진행하고 있는데 BCG 이상반응 진료비 지원 신청건수가 2001년 94건, 2002년 95건, 2003년 101건, 2004년 101건, 2005년 245건, 2006년 222건으로 증가하였다. 증가한 이유가 2002년도에 결핵예방법 제11조(신생아에 대한 예방접종의무)를 출생 후 1년 미만에 접종하는 것에서 출생 후 1월 미만에 접종하는 것으로 개정된 것과 관련이 있는가를 연구한 결과, BCG 이상반응 발생이 출생 후 31일 이후에 접종한 것이 출생 후 30일 이내에 접종한 경우에 비해 BCG 이상반응이 발생할 확률이 0.66배(odds ratio 0.66, 95% C.I., 0.515-0.845)로 나타났다. 결핵균에 감염되기 이전에 BCG 예방접종을 통하여 결핵균에 대한 면역력을 갖도록 하기 위해 WHO에서도 출생 후 가능한 빨리 BCG 접종을 시행하도록 하고 있지만, 신생아를 대상으로 접종하기 쉽지 않은 피내접종법으로 접종하기 때문이라고 볼 수 있겠다.

성별에 따라서 남자가 여자에 비해 BCG 이상반응이 발생할 확률이 1.568배(odds ratio 1.568, 95% C.I., 1.244-1.977)로 나타났다. 이는 일본에서의 경피다침자법에 의한 BCG 접종 후 이상반응 발생 결과 남자가 여자보

다 더 많이 발생한다는 연구결과와 같은 결과를 보인다(T. Mori, 1996). 결핵환자의 경우도 남자가 여자보다 더 많이 발생한다.

지역에 따라서 기타도시에서 접종한자가 대도시에서 접종한 후 BCG 이상반응이 발생할 확률이 0.565배(odds ratio 0.565, 95% C.I., 0.441-0.723)로 나타났다. 지역구분을 대도시는 서울, 부산, 대구, 인천, 광주, 대전, 울산으로 기타도시를 도단위 지역인 경기도, 강원도, 충청도, 전라도, 경상도, 제주도로 구분하였기 때문에 기후 등의 지역적 특성으로 해석하기는 어렵다. 접종한 자의 분포를 보면, 대도시는 26%이고 기타도시는 74%로 나타나는데, 대도시에서 Pasteur 균주를 이용한 피내접종을 접종한 경우가 낮기 때문에 bias가 개입되었을 수도 있다. 또한 BCG 접종은 피부의 가장 얇은 표층 내에 용액을 주입하는 방법으로 원하는 양의 BCG를 정확하게 피내에 주사하는 일은 쉽지 않다. 이집트에서의 조사에서 피접종자의 숙련도에 따라서 비숙련자가 접종했을 경우 이상반응 발생 빈도가 10%로 높았지만 숙련자인 경우 0.02%로 낮았다. BCG 접종 후 이상반응 발생 시 접종량 및 접종 깊이와도 관련이 있기 때문에 피접종자들의 접종방법에 따라 이상반응 발생이 생길수도 있고, 생기지 않을 수도 있다.

본 연구의 제한점은 BCG 이상반응 발생률이 실제 발생률이라고 말하기는 부족한 부분이 있다는 것이다. 이는 BCG 이상반응이 경미한 경우에는 발견되지 않을 수도 있기 때문이며, 또한 BCG 이상반응으로 신고된 것을 대상으로 해서 발생률 전체에 대한 정보로 보기 어렵고, 수동적 감시로서 selection bias가 개입되었을 수도 있다. 또한 우리나라의 BCG 접종 실태를 보면, 경피접종법(Tokyo)으로 접종하는 경우가 많은데, 경피접종법으로 접종 후 BCG 이상반응 발생에 관한 정보가 없다. 이는 앞으로 BCG 이상반

응 발생에 대한 능동적 감시가 필요하겠으며, 또한 Tokyo 균주와 이상반응 발생 연구의 실시가 필요하겠으며 차후, 'Pasteur 균주와 Tokyo균주와의 이상반응 발생 비교'로 확대한 BCG 접종 후 이상반응 연구가 필요하다는 점을 제시한다.

V. 결 론

BCG 접종 후 BCG 이상반응이 발생하는 요인을 알아보려고 본 연구를 하였다. BCG 이상반응 진료비 신청자 중 2004년, 2005년에 접종한 자들을 대상으로 하였다. 이 대상자 408명은 환자군으로 정의하고, 이들과 같은날 같은 보건소에서 접종한 1,242명을 대조군으로 정의하였다. 최종적으로 총 1,650명을 대상으로 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 단변량 분석(Chi-Square Test)결과 성별에 따라 BCG 이상반응 발생을 비교하면, 환자군은 남자가 254명(62.3%)이고, 여자가 154명(37.7%)이며, 대조군은 남자 641명(51.6%)이고, 여자 601명(48.4%)으로 성별에 따라 유의한 것으로 나타났다(p-value=0.0002). 지역에 따라 BCG 이상반응 발생을 비교하면, 환자군은 대도시(특별시 또는 광역시)에 거주하는 비율이 35.3%(144명)이고, 기타도시(도)에 거주하는 비율이 64.7%(264명)이며, 대조군은 대도시(특별시 또는 광역시)에 거주하는 비율이 23.2%(288명)이고, 기타도시(도)에 거주하는 비율이 76.8%(954명)으로 지역에 따라 차이가 유의한 것으로 나타났다(p-value=<.0001). BCG를 접종하는 시기에 따라 BCG 이상반응 발생을 살펴보면, 환자군은 출생 후 30일 이내에 접종한 자는 292명(71.6%)이고, 31일에서 365일 내에 접종한 자는 113명(27.7%)이고, 출생 후 366일 이후에 접종받은 자는 3명(0.7%)이며,

대조군은 출생 후 30일 이내에 접종한 자는 775명(62.4%)이고, 31일에서 365일 내에 접종한 자는 465명(37.4%)이고, 출생 후 366일 이후에 접종받은 자는 2명(0.2%)으로 BCG 접종 시기에 따라 유의한 것으로 나타났다(p-value=0.0008).

BCG 접종 연도에 따라 BCG 이상반응 발생을 비교하면, 환자군은 2004년에 접종한 비율이 182명(44.6%)이고, 2005년에 접종한 비율이 226명(55.4%)이며, 대조군은 2004년에 접종한 비율이 623명(50.2%)이고, 2005년에 접종한 비율이 619명(49.8%)으로 BCG 접종 연도에 따라 유의하지 않은 것으로 나타났다(p-value=0.3624). BCG 백신번호에 따라 BCG 이상반응 발생을 살펴보면, 환자군은 02년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 2명(0.5%)이고, 03년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 100명(24.5%)이고, 04년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 297명(72.8%)이고, 05년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 9명(2.2%)이며, 대조군은 02년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 21명(1.7%)이고, 03년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 339명(27.3%)이고, 04년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 875명(70.5%)이고, 05년도 생산한 백신을 통해 BCG 접종을 받은 자는 7명(0.6%)으로 BCG 번호에 따라 차이가 유의하지 않은 것으로 나타났다(p-value=0.1198).

2. 로지스틱회귀분석결과 BCG 이상반응 발생에 영향을 미치는 위험 요인은 성별, 지역, 접종시기로 나타났으며, 남자가 여자에 비해 BCG 이상반응이 발생할 확률이 1.568배(p-value=0.0001)이며, 대도시에서 접종한자가 기타도시에 접종한자에 비해 BCG 이상반응이 발생할 확률이 0.565배(p-value=<.0001)이며, 접종시기가 출생 후 31일 이후에 접종한 자가 30일 이전에 접종한 자에 비해 BCG 이상반응이 발생할 확률이 0.66배(p-value=0.0001)라고 할 수 있다.

결론적으로 BCG 이상반응발생에 미치는 요인으로는 접종 시기, 성별, 지역으로 조사되었다. 접종시기가 빠를수록, 남자아이일수록, 대도시 일수록 BCG 이상반응의 발생이 높게 나타났다. 이는 BCG를 접종할 때, 출생 직후에 접종하는 자에 대해 정확한량, 정확한부위에 접종할 수 있도록 보다 더 신중한 주의가 고려되어야 할 것이다.

참고문헌

- 김상재, 강미경. 결핵관리. 4장 결핵예방. 국립보건원 · 대한결핵협회
결핵연구원, 2006
- 김상재, 한상애, 배길한. 부작용의 억제를 위한 BCG 접종방법 개선에
관한 연구. 대한결핵협회 결핵연구원, 1983
- 질병관리본부 에이즈·결핵관리팀. 결핵예방접종, 2005
- 대한결핵협회. 한국결핵사, 2000
- 질병관리본부. 결핵관리지침, 2007
- 오성희, 백혜성, 장지영. 피내용 BCG 접종 후 발생한 국소 림프절염.
대한소아과학회지 2006; 49(1): 46-50
- 김희진, 김상재. 비시지접종 후 이상반응의 발생양상과 실태분석 연구에
관한 연구보고서, 2005
- Graham A. Colditz. Efficacy of BCG Vaccine in the Prevention of
Tuberculosis. JAMA 1994; 271: 698-702
- Hsing CT. Local complications of BCG vaccination in preschool children
and newborn babies. Bull World Health Organ 1954; 11: 1023-9
- Levy FM. The effect of BCG vaccination on the fate of virulent tubercle
bacilli in mice. Am Rev Respir Dis 1961; 84: 28-36
- Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N. Second IUATLD study on
complications induced by intradermal BCG-vaccination. Bull Int
Union Tuberc Lung Dis 1988; 63(2): 47-59
- Lotte A. Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N, et al BCG complications.
Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical
analysis of their main characteristics. Adv Tuberc Res 1984; 21:

107-93

- Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N, et al. A bibliography of the complications of BCG vaccination. A comprehensive list of the world literature since the introduction. *Adv Tuberc Res* 1984; 21: 194-245
- Megahed GM, Mahmoud ME. Axillary lymphadenitis after BCG vaccination. *Dev Biol Stand* 1986; 58: 337-46
- Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull WHO* 1990; 68: 93-108
- Mori T, Yamauchi Y, Shiozawa K. Lymph node swelling due to bacilli Calmette-Guerin vaccination with multipuncture method. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 269-73
- Nyerges G, Drinoczy M. Significance of the number of viable units in BCG vaccines. *Dev Biol Stand* 1986; 58: 331-6
- Quast U et al. Side-effects of BCG vaccination with strain Copenhagen 1331. *Dev Biol Stand* 1986; 58: 321-9
- Smith DW. Host-parasite relationships in experimental tuberculosis. IV. Early events in the course of infection in vaccinated and nonvaccinated guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 1970; 102(6): 937-49
- Ustvedt HJ. Local reactions in BCG vaccination. *Bull World Health Organ* 1950; 2: 441-68
- WHO. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes, 1999

WHO. Tuberculosis Control in the WHO Western Pacific Region Report,
2004

WHO. BCG vaccine. Weekly epidemiological record 2004; 79: 25-40

= ABSTRACT =

A Study on the Occurrence of Adverse Reaction after the BCG vaccination

Eun Jung Oh
Graduate School of
Public Health Yonsei University

(Directed by Professor Ohrr Heechoul M.D, Ph.D)

The objective of BCG vaccination is to structure the means of defense against the tuberculosis before one is infected to mycobacterium tuberculosis which has high possibility of outbreak by vaccinating the microbe; however, once BCG vaccination is done with live bacilli, it cannot be avoid from a minor adverse event because bacilli still exist in the vaccinated person until the person becomes immuned from tuberculosis.

This study set the people applied for the treatment cost for the BCG adverse event(the people with BCG adverse event) as the patient group (408 people) and set the people without BCG adverse event who also had the vaccination on the same date at the public health center as the control group (1242 people) among the people who had the BCG vaccination from January, 1st, 2004 to December 31st, 2005. It examined the actual condition and characteristics of the adverse event after the BCG vaccination, and analyzed the factors that affect the onset of adverse event using the information such as vaccination period, gender, and region.

As a result of univariate anlaysis (test of independence), comparing the occurrence of the BCG adverse event according to the gender, the patient group(people with the occurrence) was 254 persons for men (15.4%) and 154

persons for women (9.3%), and the control group (people without the occurrence) was 641 persons for men (38.8%) and 601 persons for women (36.4%). Comparing the occurrence of the BCG adverse event according to the region, the patient group who resides in large cities (special cities or metropolitan cities) was 144 persons (8.7%) and the control group who resides in large cities was 288 persons (17.5%); and the patient group who resides in other cities (province) was 264 persons (16.0%) and the control group who resides in other cities were 954 persons (57.8%). Looking into the occurrence of the BCG adverse event according to the period of time of the BCG vaccination, the people with the occurrence of the BCG adverse event after the vaccination within 30 days after the birth was 292 persons (17.7%) and the people without the occurrence was 775 persons (47.0%), among the people who had vaccination between 31~365 days, the people with the occurrence of the BCG adverse event was 113 persons (6.8%) and the people without the occurrence was 465 persons (28.2%), and among the people who had vaccination after 366 days or more from the birth, the people with the occurrence of the BCG adverse event was 3 persons (0.2%) and the people without the occurrence was 2 persons (0.1%) , which was statistically significant.

As a result of multivariable analysis (logistic regression analysis), for the vaccination period, the odds ratio that BCG adverse event occurred was shown as 0.66 (95% C.I., 0.515-0.845) for the vaccination after 31 days from the birth compared to the vaccination within 30 days after the birth; for gender, the odds ratio was shown as 1.568 (95% C.I., 1.244-1.977) for men with the occurrence of the BCG adverse event compared to that of women; and for region, the odds ratio that the BCG adverse event would occur among the people who had vaccination in other cities compared to the people who had vaccination in large city was shown as 0.565 (95% C.I., 0.441-0.723). which is statistically significant.

From the result of this research, the vaccination period, gender, and region were indicated as the factors that affect the occurrence of the BCG adverse event.

Key Words: BCG, Adverse Reaction