



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2023년 2월

석사학위 논문

건강한 성인 및 면역저하자를 대상으로 한  
코로나-19 백신 3차 접종 효과 연구

조선대학교 대학원

의과학과

김신영

건강한 성인 및 면역저하자를 대상으로 한  
코로나-19 백신 3차 접종 효과 연구

The effectiveness of the 3<sup>rd</sup> vaccination  
against SARS CoV-2  
in healthy adults and immunocompromised patients

2023년 2월 24일

조선대학교 대학원

의 과학 과

김 신 영

건강한 성인 및 면역저하자를 대상으로 한  
코로나-19 백신 3차 접종 효과 연구

지도교수 김 동 민

이 논문을 의과학 석사학위 신청 논문으로 제출함

2022년 10월

조선대학교 대학원

의 과 학 과

김 신 영

# 김신영의 석사학위 논문을 인준함

위원장    조선대학교 교 수    김 춘 미 (인)

위 원    조선대학교 교 수    김 동 민 (인)

위 원    조선대학교 교 수    서 준 원 (인)

2022년 12월

조선대학교 대학원

## 목 차

표 목 차 .....	III
국문 초록 .....	VI
ABSTRACT .....	I
I. 서론 .....	1
II. 연구 방법 .....	3
1. 교차 접종 대상자 모집 및 채혈 .....	3
2. 항체 면역 평가 .....	4
2.1. 50% 플라크 감소 중화 항체 시험(plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints, PRNT <sub>50</sub> ) .....	4
2.2. Surrogate virus neutralization test(sVNT)를 이용한 중화항체 역가 분석 .....	8
2.3. SARS-CoV-2 항원을 이용한 double-antigen indirect sandwich ELISA 분석 .....	9
3. 세포 면역 평가 .....	4
3.1. T세포 면역 반응 분석을 위한 interferon gamma reaction assay(IGRA) 측정 .....	10
4. 통계학적 자료 분석 .....	12

Ⅲ. 연구 결과 .....	13
1. 코로나-19백신 3차 접종 연구 대상자 모집 및 건강한 성인과 면역저하자의 특성 분석 .....	13
2. sVNT 양성률(blocking, %)과 PRNT <sub>50</sub> 역가의 상관관계 분석 .....	17
2.1. sVNT 양성률(blocking, %)과 PRNT <sub>50</sub> 역가 분석 .....	17
2.2. COVID-19 환자의 회복후 시점별 sVNT 양성률 (blocking, %)과 PRNT <sub>50</sub> 역가의 분석 .....	19
3. S 단백질 결합 항체가 분석 .....	23
4. IGRA 이용한 세포 면역 반응 분석 .....	28
5. sVNT 양성률(blocking, %) 결과 .....	35
6. 중화항체 PRNT <sub>50</sub> 역가 측정 .....	39
Ⅳ. 고찰 .....	54
참고문헌 .....	60

## 표 목 차

표1. 코로나-19 백신 3차 접종 연구 대상자 등록현황 .....	14
표2. 코로나-19 백신 3차 접종 연구 대상자들의 특성 .....	15
표3. Plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT <sub>50</sub> ) 역가에 따른 surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %) median(IQR) 값 .....	18
표4. Plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT <sub>50</sub> ) 역가와 surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %) 상관관계 분석 .....	18
표5. COVID-19 회복환자의 회복 후 시점별 혈청을 이용한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT <sub>50</sub> ) 역가와 surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %) 비교 .....	20
표6. COVID-19 회복환자의 회복 후 시점별 혈청을 이용한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT <sub>50</sub> ) 역가와 surrogate virus neutralization test(sVNT)의 양성률 비교 분석 .....	22
표7. 건강한 성인과 면역저하자를 대상으로 S 단백질에 대한 결합 항체 역가 차이 분석 ..	25
표8. 건강한 성인과 면역저하자를 대상으로 S 단백질 결합 항체가(U/mL, GMT) 결과 ..	26
표9. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 SARS-CoV-2 Wild-type/Alpha S 단백질에 의해 유도되는 IGRA(IFN- $\gamma$ ) 결과 .....	31
표10. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 SARS-CoV-2 Beta/Gamma S 단백질에 의해 유도된 IGRA(IFN- $\gamma$ ) 결과 .....	32
표11. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 IGRA (IFN- $\gamma$ ) 결과 ..	33
표12. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %) .....	36
표13. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %) .....	37



표14. Plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가 측정 대상자들의 특성 ..... 43

표15. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 SARS-CoV-2 Wild-type 바이러스에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가 (중화항체 역가를 1:X 의 X 로 표현) ..... 45

표16. 코로나-19 백신 3차 접종 대상자들의 돌과 감염 여부 ..... 46

표17. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 결합 항체 NP 양성 제외 시점별 SARS-CoV-2 Wild-type 바이러스에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가 ..... 48

표18. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 결합 항체 NP 양성 제외 시점별 SARS-CoV-2 Wild-type 바이러스에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가 ..... 49

표19. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 SARS-CoV-2 Omicron 바이러스에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가 ..... 50

표20. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 NP 양성 제외 시점별 SARS-CoV-2 Omicron 바이러스에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가 ..... 51

표21. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 NP 양성 제외 시점별 SARS-CoV-2 Omicron 바이러스에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가 ..... 53

표22. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 NP 양성, 돌과감염자 제외 시점별 SARS-CoV-2 Wild, Omicron 바이러스에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가 음성을 ..... 53

표23. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 돌과 감염자에 대한 결합 항체 NP 양성률· 54

## 초 록

건강한 성인 및 면역저하자를 대상으로 한

코로나-19 백신 3차 접종 효과 연구

김신영

지도교수: 김동민

조선대학교 대학원 의과학과

**연구 배경 :** 2019년 중국 우한에서 시작되어 전 세계로 확산한 코로나-19 감염증(COVID-19)은 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 호흡기 감염질환이다. 코로나-19 백신은 매우 효과적이고, 중증·사망에 대한 보호 기능을 제공하지만, 코로나-19 백신 접종 후 시간이 지남에 따라 코로나-19 감염 예방 효과가 감소하는 것으로 보고되어 3차 접종에 대한 평가는 매우 중요하다. 본 연구에서는 건강한 성인과 면역저하자를 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후에 따른 항체 면역 및 세포 면역 반응을 확인하고 3차 접종의 효능을 평가하였다.

**방법 :** 중화 항체 면역능 평가를 위해 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>)와 신속진단 키트인 surrogate virus

neutralization test(sVNT)를 이용하여 바이러스 중화능을 측정하였다. 그리고 spike(S) 단백질 sandwich ELISA(Roche<sup>®</sup>)를 이용하여 결합 항체를 측정하였다. 세포 면역 평가를 위해 interferon gamma release assays(IGRAs) 분석을 통해 interferon gamma 농도를 측정하였다. 건강한 성인 35명과 COVID-19 회복 환자 60명의 혈청을 이용하여 PRNT<sub>50</sub> 역가와 sVNT 양성률(blocking, %)을 측정 후 두 방법 간에 바이러스 중화능의 상관성을 확인하였다. 코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후에 건강한 성인 124명과 면역저하자(혈액암, 고형암, 류마티스, 신장 이식) 223명의 혈청을 이용하여 S 단백질 sandwich ELISA(Roche<sup>®</sup>)를 이용한 결합 항체를 측정하였으며, PRNT<sub>50</sub> 역가와 sVNT 양성률(blocking, %)을 이용하여 바이러스 중화능을 확인하였다.

**결과 :** SPSS의 상관분석을 통해 건강한 성인들과 COVID-19 회복 환자의 PRNT<sub>50</sub> 역가와 sVNT 양성률(blocking, %) 간에 관련성을 확인한 결과 r(상관계수) 값이 0.639( $P < 0.001$ )로 유의한 상관관계가 있음을 확인하였다. COVID-19 회복 환자의 회복 후 시점별 혈청을 이용하여 PRNT<sub>50</sub> 역가와 sVNT 양성률을 확인하였을 때 1주 차 추적 혈청에 비해 4주 차에 PRNT<sub>50</sub> 역가는 약 5배가 증가하였고 4주 차 추적 혈청에 비해 9~15개월에 PRNT<sub>50</sub> 역가는 약 21배 감소하였다. sVNT 양성률은 1주 차 추적 혈청에 비해 4주 차에 약 1.5배가 증가하였으며, 4주 차 추적 혈청에 비해 9~15개월에 약 1.5배 감소하였다. PRNT<sub>50</sub> 역가 1:10 이상을 중화항체 양성 cut-off로 했을 때 1주 차 추적 혈청에서 28명 중 20명 (71.42%)이 양성이었고, PRNT<sub>50</sub> 역가는  $169.9 \pm 62.91\%$ (Mean  $\pm$  SEM)이었다. sVNT 30% 이상을 양성으로 간주 했을 때, 1주 차 추적 혈청에서 19명 (67.85%)이 양성이었고, sVNT 양성률은  $55.53 \pm 7.32\%$ (Mean  $\pm$  SEM)이었다. 4주 차 추적 혈청에서 54명 중 PRNT<sub>50</sub> 양성은 53명(98.14%)이었고,

PRNT<sub>50</sub> 역가는  $826.54 \pm 111.7$ (Mean  $\pm$  SEM)이었다. 4주 차 추적 혈청에서 sVNT 양성은 53명(98.14%)이었고, sVNT 양성률은  $86.13 \pm 2.32\%$ (Mean  $\pm$  SEM)으로 중화항체가 증가하는 것을 확인하였다. 그러나 9~15개월 추적 혈청에서 38명 중 PRNT<sub>50</sub> 양성은 32명(84.21%)이며, 이때 PRNT<sub>50</sub> 역가는  $37.68 \pm 9.99$ 이었으며, sVNT 양성은 35명(92.10%)이며, sVNT 양성률은  $55.18 \pm 5.04\%$ 으로 감소하였다 ( $P < 0.001$ ).

코로나-19 백신 3차 접종 전에 비해 접종 후 1개월에 SARS-CoV-2 S 단백질 결합 항체가의 기하평균(GMT)을 비교하면 건강한 성인 그룹은 6배 증가하였고, 면역저하자의 경우 21배 증가하였다. 특히 혈액암 그룹은 14배 증가하였고, 그룹은 42배, 류마티스 그룹 그룹과 신장 이식 그룹은 15배 증가하였다. 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교하면 접종 후 6개월에 S 단백질 결합 항체가는 건강한 성인 그룹에서 1.4배 증가하였고, 면역저하자의 경우 7.2배 증가한 것으로 확인되었다.

코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 1개월에 SARS-CoV-2 Wild-type/Alpha의 S 단백질(Original S)에 의해 유도되는 IFN- $\gamma$  기하평균(GMT)을 비교하면 건강한 성인 그룹에서 약 1.2배 증가하였고, 면역저하자는 3배 증가하였다. 특히 혈액암 그룹은 2.5배 증가하였고, 고형암 그룹은 4배, 류마티스 그룹 그룹은 4.4배, 신장 이식 그룹은 3배 증가하였다. 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교하여 접종 후 6개월에 건강한 성인 그룹에서 Original S 단백질 IFN- $\gamma$  기하평균은 0.4배 차이가 있었고, 면역저하자의 경우 1.75배 차이가 있었다. 면역저하자 그룹 중 혈액암 그룹은 1.3배 차이가 있었고 고형암 그룹은 2.3배, 신장 이식 그룹은 6배 차이를 보였다.

코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 1개월에 SARS-CoV-2 Beta/Gamma S 단백질(Variant S)에 의해 유도되는 IFN- $\gamma$  기하평균을 비교하면 면역저하자 그룹 중 혈액암 그룹은 약 1.6배 증가하였고, 고형암 그

룹은 8배, 류마티스 그룹은 2.5배, 신장 이식 그룹은 3배 증가하였다. 건강한 성인은 백신 3차 접종 전과 접종 후 1개월간 차이는 없었다. 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교하여 접종 후 6개월에 건강한 성인 그룹에서 Variant S 단백질 IFN- $\gamma$  기하평균은 0.5배 차이가 있었고, 면역저하자의 경우 2배 차이가 있었다. 면역저하자 그룹 중 혈액암 그룹과 류마티스 그룹은 차이가 없었고, 고형암 그룹과 신장 이식 그룹은 3배 차이를 보였다.

코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교해 접종 후 1개월에 sVNT 양성률은 건강한 성인 그룹은 약 1.2배 증가하였고, 면역저하자 그룹은 약 4.8배 증가하였다. 코로나-19 3차 접종 후 3개월에 sVNT 양성률은 건강한 성인 그룹에서 1.17배, 면역저하자 그룹에서 5배 증가한 것으로 확인되었다.

코로나-19 백신 3차 접종 전 SARS-CoV-2 Wild-type 바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가는 건강한 성인에서 1:128로 가장 높았고, 면역저하자는 1:16으로 건강한 성인과 비교해 낮았으며 신장 이식 그룹은 1:8로 면역저하자 그룹 중 가장 낮았다. 코로나-19 백신 3차 접종 후 1개월에 SARS-CoV-2 Wild-type 바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가는 건강한 성인과 면역저하자 그룹 모두에서 증가하였다.

코로나-19 백신 3차 접종 후 시점에 따른 SARS-CoV-2 Omicron 바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가는 각 그룹 간 차이를 비교하면 코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 1개월에 건강한 성인과 신장 이식 그룹 간 유의미한 차이가 있었다( $P < 0.05$ ). 접종 후 3개월 이후 6개월까지 건강한 성인과 면역저하자 그룹 간에 유의미한 차이는 없었다. 건강한 성인 그룹은 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교하면 접종 후 1개월과 6개월에 SARS-CoV-2 Omicron 바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가는 높았다( $P < 0.05$ ). 면역저하자 그룹 중 혈액암 그룹은 접종 후 1개월에 PRNT<sub>50</sub> 역가는 증가하였고( $P < 0.05$ ), 혈액암 그룹과 신장 이식 그룹은 접종 후 6개월에 PRNT<sub>50</sub> 역가는

의미 있게 증가하였다( $P < 0.05$ )

**결론 :** 건강한 성인뿐만 아니라 면역저하자 코로나-19 백신 3차 접종 후 1개월에 체액성 면역뿐만 아니라 세포성 면역 모두 향상되었다. 그러나 신장 이식 그룹 등 면역저하자 그룹에서 3차 접종 후의 체액성, 세포성 면역 반응이 건강한 성인보다 낮음을 확인하였다. 그러나 3차 접종 후 건강한 성인과 면역저하자의 체액성, 세포성 면역 반응의 차이는 현저히 개선됨을 확인하였다.

## ABSTRACT

# The effectiveness of the 3<sup>rd</sup> vaccination against SARS CoV-2 in healthy adults and immunocompromised patients

Shin Young Kim

Adviser: Prof. Kim Dong-Min., M.D., Ph.D

Department of Biomedical Science

Graduate School of Chosun University

**Background:** COVID-19 infection, which began in Wuhan, China in 2019 and spread around the world, is a respiratory infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus. The COVID-19 vaccine is very effective and provides protection against severe and death, but it is reported that the effect of preventing COVID-19 infection decrease over time after vaccination, so evaluation of the 3<sup>rd</sup> vaccination is very important. In this study, antibody and cell immune responses according to before and after the 3<sup>rd</sup> COVID-19 vaccination were confirmed and the efficacy of the 3<sup>rd</sup> vaccination was evaluated for healthy adults and

immunocompromised patients.

**Method:** For antibody immunization evaluation, viral neutralization activity was measured using plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) and surrogate virus neutralization test(sVNT). Further, the binding antibody was measured using the spike(S) protein sandwich ELISA(Roche<sup>®</sup>). Interferon gamma concentrations were measured through interferon-gamma release assays(IGRAs) analysis for cell immunity evaluation. The correlation between plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) titer and positive rate of rapid diagnosis kit for neutralization test using surrogate virus neutralization test(sVNT, Genbody<sup>®</sup>) was compared using the serum from 35 healthy people and 60 patients recovering from COVID-19. In addition, binding antibodies using S protein sandwich ELISA (Roche<sup>®</sup>) were measured using serum of 124 healthy adults and 223 immunocompromised patients (hematologic malignancy, solid organ malignancy, rheumatic disease and kidney transplantation) before and after COVID-19 3<sup>rd</sup> vaccination, and virus neutralization activity was confirmed using PRNT<sub>50</sub> titer and sVNT positive rate.

**Result:** Through the correlation analysis of SPSS, the relationship between the PRNT<sub>50</sub> titer and sVNT positive rate of healthy adults and COVID-19 recovery patients was confirmed, and the r (correlation coefficient) value was significantly correlated with 0.639 ( $P < 0.001$ ).



In addition, when the PRNT<sub>50</sub> titer and sVNT positive rates were confirmed using point-by-point serum after recovery of COVID-19 recovery patients, PRNT<sub>50</sub> and sVNT were increased by about 5-fold in 4 weeks compared to 1 week follow-up serum and decreased by about 21-fold in 9~15 months. The sVNT positive rate increased by about 1.5-fold per week compared to the 1-week follow-up serum, and decreased by about 1.5-fold per week in 9-15 months compared to the 4-week follow-up serum. When the PRNT<sub>50</sub> titer of 1:10 or more was positive for neutralization antibodies, 20 out of 28 (71.42%) were positive in the primary follow-up serum, and the PRNT<sub>50</sub> titer was  $169.9 \pm 62.91$  (Mean  $\pm$  SEM). When more than 30% of sVNT was positive, 19 (67.85%) were positive in the primary follow-up serum, and the sVNT positive rate was  $55.53 \pm 7.32\%$  (Mean  $\pm$  SEM). Of the 54 patients in the 4th week follow-up serum, 53 (98.14%) were positive for PRNT<sub>50</sub> and the PRNT<sub>50</sub> titer was  $826.54 \pm 111.7$ . In the 4th week follow-up serum, the sVNT positive was 53 (98.14%), and the sVNT positive rate was  $86.13 \pm 2.32\%$  (Mean  $\pm$  SEM), indicating an increased in neutralization antibodies. However, out of 38 patients in 9~15 months follow-up serum, PRNT<sub>50</sub> positive was 32(84.21%), at this time PRNT<sub>50</sub> titer was  $37.68 \pm 9.99$  (Mean  $\pm$  SEM), sVNT positive was 35 (92.10%), and the sVNT positive rate decreased to  $55.18 \pm 5.04\%$  (Mean  $\pm$  SEM)( $P < 0.001$ ).

Comparing the geometric mean (GMT) of SARS-CoV-2 S protein-binding antibodies 1 month after vaccination compared to before the 3<sup>rd</sup> vaccination of the COVID-19 vaccine, the healthy adult group

increased 6-fold and 21-fold for immunocompromised patients. In particular, the hematologic malignancy group increased 14-fold, the solid organ malignancy group increased 42-fold, and the rheumatic diseases group and the kidney transplantation group increased 15-fold. Compared to before the 3<sup>rd</sup> vaccination, it was confirmed that the S protein-binding antibody increased 1.4-fold in the healthy adult group and 7.2-fold in the case of immunocompromised patients at 6 months after vaccination.

Comparing the IFN- $\gamma$  geometric mean (GMT) induced by the S protein of SARS-CoV-2 Wild-type/Alpha before and after the 3<sup>rd</sup> vaccination of the COVID-19 vaccine, the IFN- $\gamma$  GMT increased by about 1.2-fold in the healthy adult group, and the immunocompromised patients by 3-fold. In particular, the hematologic malignancy group increased 2.5-fold, the solid organ malignancy group increased 4-fold, the rheumatic diseases group increased 4.4-fold, and the kidney transplant group increased 3-fold. In addition, compared to before vaccination, there was a 0.4-fold difference in the Original S protein IFN- $\gamma$  geometric mean GMT in the healthy adult group at 6 months after vaccination, and 1.75-fold difference in the case of immunocompromised patients. Among the immunocompromised patients, there was a 1.3-fold difference in hematologic malignancy, 2.3-fold difference in solid organ malignancy, and 6-fold difference in kidney transplantation patients.

Comparing the IFN- $\gamma$  geometric mean GMT induced by SARS-CoV-2 Beta/Gamma S protein (Variant S) before and after the 3<sup>rd</sup> vaccination

of the COVID-19 vaccine, hematologic malignancy patients increased about 1.6-fold, solid organ malignancy patients increased 8-fold, rheumatoid patients increased 2.5-fold, and kidney transplant 3-fold. There was no difference between healthy adults before and after the 3<sup>rd</sup> vaccination. In addition, compared to before vaccination, there was a 0.5-fold difference in the variable S protein IFN- $\gamma$  geometric mean GMT in the healthy adult group at 6 months after vaccination, and a 2-fold difference in the case of immunocompromised patients. Among the immunocompromised patients, there was no difference between hematologic malignancy patients and rheumatoid patients, and there was a 3-fold difference between solid organ malignancy and kidney transplantation patients.

Compared to before the 3<sup>rd</sup> vaccination of the COVID-19 vaccine, the sVNT positive rate increased by about 1.2-fold in the healthy adult group and 4.8-fold in the immunocompromised patients. In addition, it was confirmed that the sVNT positive rate increased 1.17-fold in the healthy adult group and 5-fold in the immunocompromised patients group at 3 months after inoculation.

Prior to the 3<sup>rd</sup> vaccination of the COVID-19 vaccine, the PRNT<sub>50</sub> titer for the SARS-CoV-2 Wild-type virus was the highest at 1:128 in healthy adults, the immunocompromised patients was lower at 1:16, compared to healthy adults, and the lowest among the immunocompromised patients at 1:8 in kidney transplant patients. In addition, the PRNT<sub>50</sub> titer for SARS-CoV-2 Wild-type virus increased in both healthy adults and immunocompromised patients at 1 month

after vaccination.

The PRNT<sub>50</sub> titer for SARS-CoV-2 Omicron virus according to the time after the 3<sup>rd</sup> vaccination of the COVID-19 vaccine was significantly different between healthy adults and kidney transplant patient groups before and after vaccination 1 month ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference between healthy adults and immunocompromised patients from 3 months to 6 months after vaccination. The healthy adult group had a higher PRNT<sub>50</sub> titer for SARS-CoV-2 Omicron virus at 1 and 6 months after inoculation compared to before vaccination 3 ( $P < 0.05$ ). Among the immunocompromised patients, hematologic malignancy patients showed a significant increase in PRNT<sub>50</sub> weight at 1 month after inoculation ( $P < 0.05$ ), and hematologic malignancy and kidney transplant group showed a significant increase in PRNT<sub>50</sub> weight at 6 months after inoculation ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** In addition to healthy adults, immunocompromised patients was also confirmed to improve immunogenicity such as fluidity and cellular immune responses for one month after the 3<sup>rd</sup> vaccination of the COVID-19 vaccine. However, it was confirmed that the somatic and cellular immune responses after the 3<sup>rd</sup> vaccination were lower than those of healthy adults in the immunocompromised patients such as kidney transplant group. However, it was confirmed that the difference between somatic and cellular immune responses of healthy adults and immunocompromised patients after the 3<sup>rd</sup> vaccination was significantly improved.

## I. 서 론

Coronavirus는 계통적으로 Nidovirales목 Coronaviridae과에 속하며 알파, 베타, 감마 및 오메가의 네 개의 속으로 다시 나뉜다. 인체감염을 일으키는 Human coronavirus(HCoV)와 포유동물에게 감염을 일으키는 coronavirus는 알파, 베타 coronavirus에 속한다. HCoV-229E와 HCoV-NL63은 coronavirus 알파에 속하며, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV와 MERS-CoV는 coronavirus 베타에 속한다. Coronavirus 감마는 조류의 기관지염 바이러스 중 하나이고, coronavirus 오메가는 일부 조류에만 감염된다. 우리나라의 SARS-CoV-2는 2020년부터 2021년 3월까지 알파, 베타, 감마 종들이 확산하였고, 2021년 5월에 델타 변이주, 2021년 11월에 오미크론 변이주가 확인되었다. 2021년 6월부터 델타 변이주로 코로나 4차 유행이 시작되었고, 2022년 1월부터 오미크론 변이주가 5차 유행을 주도하고 있다 [1,2].

SARS-CoV-2는 양성-가닥 RNA virus로서 약 30,000개의 nucleotide와 spike, envelope, membrane, nucleocapsid(NP) 단백질로 구성되어 있다. SARS-CoV-2의 spike 단백질은 사람의 폐포 상피세포 주변에 많이 존재하는 angiotensin-converting enzyme 2(ACE2)와 결합하여 숙주세포에 진입할 수 있다. Envelope는 바이러스의 형태를 유지하는 데 있어서 중요한 역할을 하는 단백질이다. Nucleocapsid는 바이러스의 genomic RNA를 보호하며 숙주세포로 genomic RNA를 전달할 수 있게 유도한다[3,4].

사람은 면역 세포 중 하나인 B 림프구와 T 림프구가 있어서 침입하는 바이러스에 대항할 수 있다[5,6]. 바이러스가 체내에 들어오게 되면 항원 제시 세포(antigen presenting cell, APCs)과 결합하여 바이러스 분자가 노출되어서 세포 면역 반응으로 보조 T 세포(helper T cell, Th cell)를 자극하게 되면 CD4<sup>+</sup> 세포를 자극하게 되어 interferon-gamma(IFN- $\gamma$ )와 같은 사이토카인을 분비하고, 분비된 IFN- $\gamma$ 는 CD8<sup>+</sup>을 자극하여 바이러스에 감염된 세포를 제거하게 된다. 또한 APCs는 보조 세포를 자극하여 B 세포의 주요한 역할 중 하나인 항체 생성 기능을 향상한다[7,8].

현재까지 보급된 코로나-19 백신은 사람의 면역 반응을 자극하여 코로나-19를 예방할 수 있는 효과가 있다. 코로나-19 백신의 종류는 바이러스백터 백신(아스트로제네카, 얀센)과 mRNA 백신(모더나, 화이자)이 있다. 바이러스백터 백신은

SARS-CoV-2의 spike 단백질을 암호화하는 표면 항원 유전자를 아데노바이러스에 삽입한 형태로, 접종 시 사람의 체내에서 표면 항원 단백질을 생성하여 면역 반응을 유도하는 방식이다. 다른 형태의 백신인 mRNA 백신은 SARS-CoV-2의 표면 항원 유전자를 RNA 형태로 주입하여 체내에서 표면 항원 단백질을 생성하여 면역 반응을 유도한다[9,10].

COVID-19 팬데믹 상황에서 면역저하자인 고형장기 이식 환자의 코로나 감염으로 인한 사망률이 약 20%인 것으로 보고되었다[11]. 그리고 고형장기 이식 환자의 mRNA 백신 2차 접종 후에 한 달째 항체 생성률이 367명 중에 124명(33.8%)으로 낮은 항체 생성 반응을 보였다. 이러한 낮은 항체 생성 반응은 고형장기 이식 환자에 대해서는 백신 용량을 증량하거나 3차 접종을 고려할 수 있다[12]. 코로나-19 백신 3차 접종 후 SARS-CoV-2에 대한 면역력 감소는 고형암 그룹, 혈액암 그룹, 면역 억제제 복용환자, 고형장기 이식 환자들과 같은 면역저하자에서 더욱 문제가 된다. 기본 접종 종료 후에 바이러스 면역력이 일반인보다 감소하는 경향이 나타나기 때문에 백신 추가 접종에 따른 체액성 면역과 세포성 면역 반응 연구가 필요하다[13,14,15,16].

2020년 겨울부터 COVID-19에 대한 mRNA 백신과 바이러스 벡터 백신이 도입되어 전 세계적으로 접종을 추진하고 있다. 그러나 2차 접종에 대한 백신 효능 감소와 주요 변이주의 유행으로 인해 세계적으로 COVID-19의 장기화되고 있다. 그래서 코로나-19 백신 접종 완료 후 시간의 경과에 따라 바이러스에 대한 면역력 감소로, 2차 접종 완료자의 3차 접종에 대한 COVID-19에 대한 면역력 평가는 매우 중요하다.

본 논문에서는 건강한 성인 및 면역저하자를 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후에 대한 효과를 연구하기 위하여, 항체 면역 반응인 50% plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가 및 surrogate virus neutralization test Kit(sVNT)를 이용하여 바이러스 중화능과 spike 단백질 결합 항체가를 측정하였으며, interferon gamma releasing assay(IGRA)를 통해 세포 면역을 평가하여, 3차 백신 접종에 따른 항체 면역과 세포 면역 반응을 비교하였다.

## II. 연구 방법

### 1. 교차 접종 대상자 모집 및 채혈

본 연구를 위하여 혈액암(HM, hematologic malignancy), 고형암(SM, solid organ malignancy), 류마티스(RD, rheumatic diseases) 질환 있는 환자와 신장 이식(KT, kidney transplantation)으로 인한 면역저하자들을 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종을 투여하기 전과 코로나-19 백신 3차 접종 후 1개월, 3개월, 6개월 시점에 채혈하였다. 연구 대상 선정은 지원자를 모집하여 연구 내용에 대한 충분한 설명과 연구 참여에 동의서를 작성한 대상자들만 선택하였다. 연구 대상자가 외래에서 연구 참여에 동의하면 코로나-19 백신 3차 접종 시점(범위)을 교육하고, 예방 접종 기관에서 코로나-19 백신 3차 접종을 접종한 뒤 본원 외래 방문을 요청하였다.

고형암 또는 혈액암 그룹의 코로나-19 백신 3차 접종에 대한 백신 효과를 평가하기 위한 선정 기준은 만 19세 이상의 성인, 코로나-19 백신 접종을 2회 완료 후 3개월 이내에 해당하는 자, 일상생활 수행 능력이 European Cooperative Oncology Group(ECOG) 기준으로 0-2인 자, 조혈 모세포 이식을 시행한 후 3개월이 지난 자, 기대 여명이 12개월 이상인 환자, 본인의 의사로 참여를 결정 후 동의한 사람들을 선정하였다. 제외 기준은 코로나-19 mRNA 백신 접종 금기 증상이 있는 환자, 현재 치료되지 않은 중증 감염성 질환이 동반된 경우, 골수 기능이 호중구  $< 500/\text{mm}^3$ , 혈소판  $< 50,000/\text{mm}^3$ , 또는 국소적 지혈 장애가 있는 경우, 최근 14-28일 이내에 intravenous immunoglobulin(IVIG)을 투여받은 경우는 제외하였다.

류마티스 그룹의 선정 기준은 만 19세 이상의 성인, 코로나-19 백신 접종을 2회 완료 후 3개월 이내에 해당하는 자, 최근 3개월간 항 류마티스 약물을 안정적으로 복용 중인 자, 본 임상 시험에 대한 설명을 듣고 이해한 후, 본인의 의사로 참여를

결정 후 동의한 사람들을 선정하였다. 제외 기준은 코로나-19 백신 접종 후 심한 알러지 반응 및 혈전증 등 급기 증상이 있는 환자, 현재 코로나-19 감염이 의심되는 경우, 현재 치료되지 않는 중증 감염성 질환이 동반된 경우 제외하였다.

신장 이식 환자 선정 기준은 만 19세 이상의 신장 이식 환자, 코로나-19 백신 접종을 2회 완료 후 3개월 이내에 해당하는 자, 본 임상 시험에 대한 설명을 듣고 이해한 후, 본인의 의사로 참여를 결정 후 동의한 사람들을 선정하였고, 제외 기준은 코로나-19 백신 접종 후 심한 알러지 반응, 혈전증 등 급기 증상이 있는 환자, 코로나-19 감염이 의심되는 경우, 현재 치료되지 않는 중증 감염성 질환이 동반된 경우 제외하였다.

건강한 성인 선정 기준은 만 19세 이상 코로나-19에 감염되지 않은 건강한 성인으로, 제외 기준은 코로나-19 백신 접종 후 심한 알러지 반응 및 혈전증 등이 있는 경우, 현재 코로나-19 감염이 의심되는 경우, 현재 치료되지 않은 중증 감염성 질환이 동반된 경우 제외하였다. 이번 연구는 각 병원의 IRB 승인을 받고 다기관 관찰연구를 진행하였다.

## 2. 항체 면역 평가

### 2.1. 50% 플라크 감소 중화 항체 시험(plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints, PRNT<sub>50</sub>)

Vero E6(Cercopithecus aethiops kidney epithelial cell, CRL-1586, ATCC) 세포를 24 well plate에  $2.5 \times 10^5$  cells/mL 포함되도록 세포 배양용 배지(DMEM, 10%



FBS, 1% Penicillin-Streptomycin)를 이용하여 well 당 1 mL씩 접종 후, 24시간 동안 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 단층 배양하였다. Wild-type SARS-CoV-2 바이러스 (Beta-CoV/South Korea/KUMC01/2020,  $4 \times 10^4$  PFU/mL)를 녹인 후, 세포 배양 용 배지에 1,000 PFU/mL 되도록 준비하였다. 환자 혈청은 56°C에서 30분 동안 불활성화하고, 1:5 - 1:1,280 배율로 serial dilution 하였다. 바이러스와 희석한 혈청을 1:1 혼합하여(최종 혈청 희석배율 1:10 - 1:2,560) 4°C에서 1시간 동안 반응시켰다. Vero E6 세포가 단층으로 배양된 24 well plate는 PBS 1 mL/well을 넣고 세척하였으며, 각 well에 4°C에서 1시간 동안 반응시킨 바이러스와 혈청 혼합액 100 µL를 넣고 상온에서 1시간 반응시켰다. 반응액을 제거하고, 각 well에 PBS 1 mL을 넣어서 3회 세척하였다. 감염 세포 배지(DMEM, 5% FBS, 1% methyl cellulose) 1 mL씩 well에 분주하고 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 5일 동안 배양하였다.

배양한 24 well plate의 각 well에 fixation reagent(acetone, methanol 1:1 mixture)를 1 mL씩 넣고 상온에서 30분간 반응시켰다. 이후 fixation reagent를 제거하고 다시 fixation reagent를 500 µL씩 각 well에 넣고 상온에서 15분 반응시켰다. 배지와 fixation reagent를 제거한 후 PBS 1 mL을 각 well에 넣고 세척을 3회 반복하였다. 세척 후 1% crystal violet 용액을 각 well에 1 mL씩 넣고 16-24시간 동안 상온에서 염색하였다. 이후 PBS로 3회 이상 세척 후 plaque 형성 확인 및 개수를 육안으로 확인하였다. SARS-CoV-2(positive control) plaque 수와 비교하여 plaque 수가 50%로 감소하는 혈청 희석 배수를 구하였다(PRNT<sub>50</sub>, cut-off 1:10).

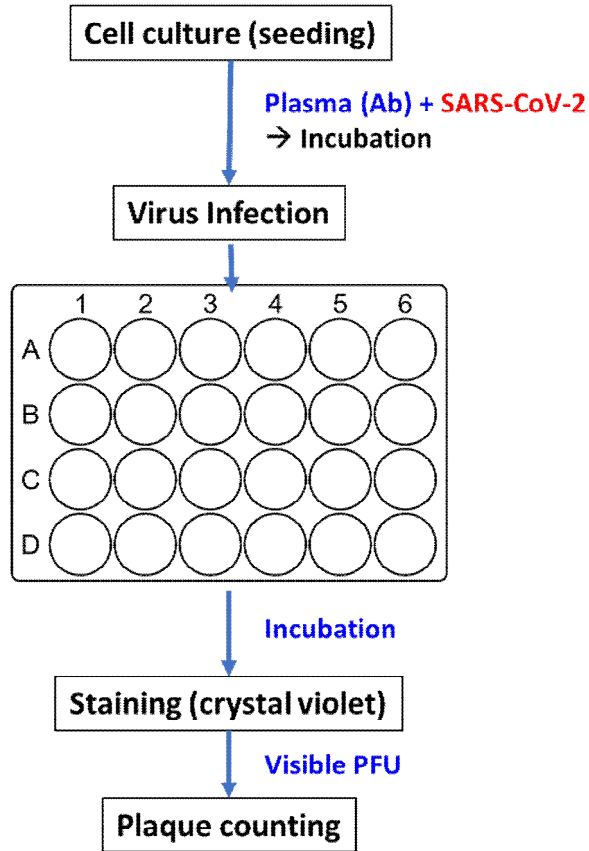


그림1. Plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 이용한 중화항체 역가 측정시험 결과의 예시.

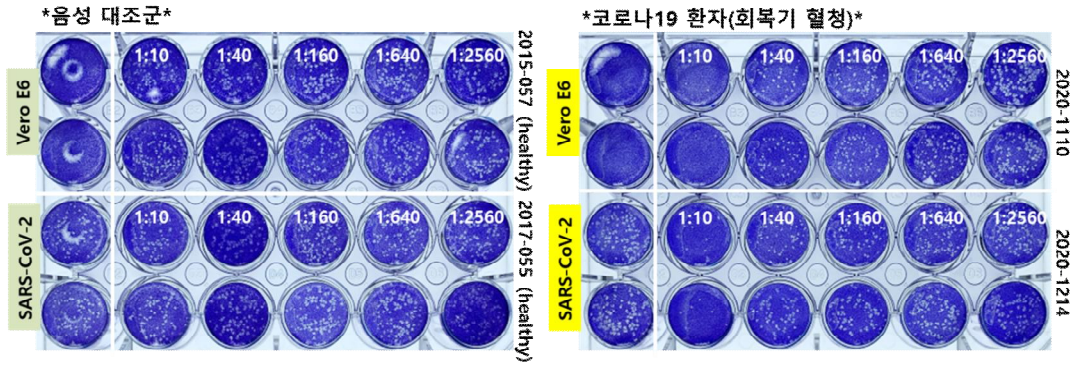


그림2. Plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 이용한 중화항체 역가 측정 시험법

## 2.2. Surrogate virus neutralization test(sVNT)를 이용한

### 중화항체 역가 분석

Surrogate virus neutralization test(sVNT, Genbody™ FIA COVID-19®)는 형광 면역분석법을 통해 SARS-CoV-2에 대한 중화항체를 검출한다. 재조합 hACE2(human angiotensin converting enzyme 2)(HAERBANTI-011, Genbody®, Korea)이 키트의 테스트 라인(T)에 고정되어 있고, 형광 염료가 컨쥬게이션된 재조합 spike 단백질(C19s1Fd, bioapp, Korea)은 hACE-2에 결합할 수 있으며, 두 단백질이 결합 시 형광이 나타난다. 검체 속에 중화 항체가 존재 시 중화항체는 재조합 spike 단백질에 결합하게 되므로, 재조합 spike 단백질과 재조합 hACE-2 단백질 간에 결합을 방해하게 되어 형광 신호가 감소하거나 사라지게 된다(blocked).

본 실험을 위해 우선 재조합 spike 단백질이 동결 건조된 tube에 kit에서 제공하는 buffer를 200 µL를 첨가하여 피펫팅으로 풀어주었다. 검사하고자 하는 환자 혈청 20 µL를 첨가한 뒤 피펫팅으로 충분히 섞어 준 뒤 37°C incubator에 넣어 30분간 반응시켰다. 반응이 끝난 검사용 용액 100 µL를 흡수성 패드(test device) 위에 떨어뜨린 뒤 15분 동안 상온에서 반응하도록 한 후에 fluorescence immunoassay(Genbody®) 기기를 통해서 양성과 음성을 구별하였다.

## 2.3. SARS-CoV-2 항원을 이용한 double-antigen indirect sandwich ELISA 분석

Elecsys<sup>®</sup> Anti-SRAS-CoV-2(Elecsys<sup>®</sup> Anti-SARS-CoV-2 S, roche<sup>®</sup>, switzerland)는 코로나-19 백신 접종자의 혈청 내 SARS-CoV-2 바이러스 spike 단백질의 결합 도메인 (Receptor Binding Domain, RBD)과 반응하는 항체(IgG) 역가를 측정하는 Double-antigen sandwich ELISA 방법이다. 코로나-19 백신 접종자 혈액 1 mL를 2,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 혈청을 얻었고, biotinylated RBD와 ruthenylated RBD 항원이 포함된 mixture와 혈청 32  $\mu$ L을 충분히 섞어주고 상온에서 10분간 반응시켜 Double-antigen sandwich 복합체를 형성하도록 하였다. 이후에 double-antigen sandwich 복합체와 streptavidin-coated microparticle을 섞어서 10분간 상온에서 반응시켰다. 최종적으로 반응시킨 혼합물을 측정 cell로 전달해주면 microparticle이 전극 표면에 자기적으로 capture 되었고, 결합하지 않은 혼합물은 제거해 주었다. 그다음 전압을 주어 전기화학 발광을 유도하고 electrochemiluminescence 장비(Cobas e 411 analyzer, Roche<sup>®</sup>, Switzerland)를 이용하여 값을 측정하였으며, 신호 수율은 항체 역가에 따라 증가하였다.

### 3. 세포 면역 평가

#### 3.1. T세포 면역 반응 분석을 위한 interferon gamma reaction assay(IGRA) 측정

Interferon gamma reaction assay(IGRA) 채혈관은 채혈 전 상온에서 15분 동안 incubating 후에 사용하였으며, 각 환자에게 전혈 6 mL을 채혈하였다. 이후 Nill tube, Original tube(Wild type), Variant tube(남아프리카와 브라질 변이주), NP tube, Mitogen tube에 순서대로 전혈을 1 mL씩 분주하고 즉시 10회 정도 섞어 채혈관 벽면에 도포 되어 있는 항원과 반응시켰다. IGRA 채혈관을 37°C incubator에 넣고 16~24시간 동안 incubating 하였다. Incubating 후에 2,300 xg에서 15분간 원심 분리하고 상층액을 micro tube에 옮겨 -20°C에 보관하였다. 채혈을 시작하기 전 실험에 사용할 IGRA kit(SD biosensor<sup>®</sup>, Korea)를 실온에서 30분간 활성화 상태로 만들었다. 그리고 standard vial에 3차 증류수 500 µL를 넣고 잘 섞어주었다(16 IU/mL). Wash buffer는 20× concentrated wash buffer를 1:19로 3차 증류수를 이용하여 희석하였다(20× Buffer 50 mL : 3차 증류수 950 mL). Detector solution은 enzyme conjugate를 1:250으로 ELISA diluent buffer에 희석하여 사용하였다(Enzyme conjugate 40 µL : ELISA diluent 10 mL). 다음으로 micro tube에 ELISA diluent 300 µL를 분주한 후 standard solution을 100 µL를 넣고 섞어주고 이것을 100 µL씩 옮겨 serial dilution 하였다(1:4-1:64 희석). 준비된 ELISA plate(COVI-FERON<sup>®</sup>)에 사용될 well 당 working detector solution을 50 µL씩 분주하였다. -20°C에 보관된 환자 샘플을 상온에서 녹이고 vortexing을 통하여 섞어

준 후 순서에 맞춰서 50  $\mu$ L씩 working detector solution이 분주 된 well에 넣어주었다. 이후 위에서 준비한 serial dilution 된 standard를 well 당 50  $\mu$ L씩 duplicate로 분주하였다. Plate를 sealing하여 37°C incubator를 1시간 incubating 하였다.

1시간 후에 well에 들어있는 용액을 제거 후 1x wash buffer 350  $\mu$ L을 이용해서 5번을 세척하였다. TMB substrate 100  $\mu$ L를 분주하고 호일로 감싸서 30분간 반응시켰다. 이후 stop solution 100  $\mu$ L를 넣어주고 UV spectrophotometer(Biotek, Korea)를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하여 optical density(O.D)를 확인하였다. O.D 값을 기준으로 SD biosensor에서 제공된 프로그램을 이용해서 standard, sample의 수치를 환산한다. Standard 값이 QC pass를 했는지 확인 후 결과지에 Original-Nill, Variant-Nill, NP-Nill의 값이 0.25 이상, Mitogen-Nill 0.5 이상인 검체는 인터페론 감마 ‘반응’으로 확인하고 Original-Nill, Variant-Nill, NP-Nill의 값이 0.25 이하 Mitogen-Nill 0.5 이상인 샘플의 경우 ‘미반응’으로 확인한다. 만약 Mitogen-Nill의 값이 0.5 이하인 경우 ‘판정불가’로 결과를 확인하였다.

## 4. 통계학적 자료 분석

수집된 자료는 Prism 8.0.1 version(Graphpad software, USA), SPSS version 26(IBM, USA) 통계 프로그램을 이용하여 분석하였다. 건강한 성인들과 코로나 회복 환자의 PRNT<sub>50</sub> 중화항체 역가 대비 sVNT 양성률(blocking, %)을 SPSS Pearson의 상관분석을 통해서 통계적 유의성을 상관관계를 확인하였고, 코로나 환자가 회복기에 중화항체 양성률을 비교·분석하였다. 추가로 Medcalc 프로그램을 이용한 sVNT kit의 민감도와 정확도를 분석하였다.

3차 접종 전과 3차 접종 후 시기의 건강한 성인, 혈액암, 고형암, 류마티스, 신장 이식 환자들 그룹에서 연구 대상자들의 성별, 백신 종류에 따른 차이 분석은 카이제곱 교차검정 방법을 이용하여 분석하였고, 나이에 대한 중앙값을 SPSS를 이용하여 산출하였다. 추가로 spike 단백질 결합 항체, 코로나바이러스의 spike 단백질(original, variant)에 반응하는 IFN- $\gamma$ , sVNT 양성률(blocking, %) 시기별 비교를 위해 SPSS의 paired T-test를 진행하고, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 기하평균을 산출하였다. 각 각의 그룹 간에 평균 비교를 위해 T-test, ANOVA-Scheffe 검정을 이용하여 분석하였으며, 통계적 유의수준은  $P < 0.05$ 을 기준으로 검정하였다. 95% CI 값은 온라인을 이용하여 제공하는 계산식을 이용하여 검정하였다(<https://www.medcalc.org>, MedCalc Software, Belgium).



### Ⅲ. 연구 결과

#### 1. 코로나-19 백신 3차 접종 연구 대상자 모집 및 건강한 성인과 면역저하자의 특성 분석

면역저하자에서 코로나-19 백신 3차 접종 효과 평가를 위해 건강한 성인 및 면역저하자(혈액암, 고형암, 류마티스, 신장 이식 환자) 연구 대상자 선정 기준에 따라 연구 대상자를 모집하였으며 연구에 참여한 인원은 건강한 성인(healthy) 124명, 면역저하자(IC) 223명이었다. 면역저하자는 혈액암(HM) 56명, 고형암(SM) 75명, 류마티스(RD) 47명, 신장 이식(KT) 45명으로 모집하였다(표1).

코로나-19 백신 3차 접종 연구에 참여한 연구 대상자의 나이(중앙값)는 건강한 성인 42세, 면역저하자 58세로 면역저하자 그룹의 나이가 많았고( $P < 0.001$ ), 면역저하자의 경우 건강한 성인에 비해 기저질환(심혈관 질환, 고혈압, 당뇨, 만성 폐질환, 만성 신장질환, 암)을 많이 가지고 있었다( $P < 0.05$ ). 백신 종류의 차이는 면역저하자에서 Adenovirus vector 백신으로 1, 2차 접종 후 3차를 mRNA 백신 접종한 사람이 mRNA 백신만 3차까지 접종한 사람보다 많았으며( $P < 0.001$ ), 건강한 성인과 비교해 면역저하자에서 단핵구(monocyte, %)의 수치는 높았고( $P < 0.001$ ), 혈소판(platelet)의 수치는 낮았다( $P < 0.001$ )(표2). 특히 면역저하자 그룹 중 단핵구(monocyte, %) 수치는 혈액암 그룹에서 가장 높았고 신장 이식 그룹에서 낮게 확인되었으며( $P < 0.001$ ), 혈소판(platelet) 수치는 혈액암 그룹에서 낮았다( $P < 0.001$ ). 백혈구(WBC) 수치는 혈액암 그룹과 고형암 그룹에서 낮게 확인되었다( $P < 0.001$ ).

표1. 코로나-19 백신 3차 접종 연구 대상자 등록현황

	등록 환자 (명)	Booster 전 검체	접종 후 1개월 검체	접종 후 3개월 검체	접종 후 4~6개월검체
건강한 성인	124	44	67	69	66
혈액암	56	56	55	47	42
고형암	75	75	74	65	54
류마티스	47	47	46	46	44
신장 이식	45	45	45	44	44

표2. 코로나-19 백신 3차 접종 연구 대상자들의 특성#

Characteristics	Healthy <sup>a</sup> (n=124)	면역저하자 (cf)IC (n=223)	P Value Healthy, IC	HM <sup>b</sup> (n=56)	SM <sup>c</sup> (n=75)	RD <sup>d</sup> (n=47)	KT <sup>e</sup> (n=45)	P Value <sup>a~e</sup>
Male gender, N (%)	63 (50.8%)	134 (60.1%)	0.094	32 (57.1%)	53 (70.7%)	19 (40.4%)	30 (66.7%)	* *a,c/c,d/d, e
Age, Median(IQR)	42.0 (31.25-55.0)	58.0 (49.0-67.0)	**	60.5 (55.0-71.0)	64.0 (58.0-72.0)	51.0 (32.0-58.0)	49.0 (38.0-54.5)	** **a,b/a,c/b ,d/b,e/c,d/ c,e
BMI,Median(IQR)	23.35 (20.87-24.84)	23.15 (21.08-26.03)	0.292	24.28 (21.4-26.83)	22.45 (20.31-24.42)	23.47 (21.1-26.49)	24.21 (20.55-26.26)	0.094
Underlying disease Total, N (%)	16(12.9%)	187(84.2%)	**	56(100.0%)	75(100.0%)	13(27.7%)	44(97.8%)	** *a,d **a,b/a,c/a ,e/b,d/c,d/ d,e
Cardiovascular disease, N (%)	5(4%)	32(14.5%)	*	13(23.2%)	5(6.8%)	0(0%)	14(31.8%)	** **a,b/a,e/b ,d/d,e *b,c/c,e
Diabetes mellitus, N (%)	2(1.6%)	58(26.2%)	**	13(23.2%)	27(36.5%)	3(6.4%)	15(34.1%)	** *b,d/d,e **a,b/a,c/a ,e/c,d
Hypertension, N (%)	9(7.3%)	99(44.8%)	**	19(33.9%)	31(41.9%)	12(25.5%)	37(84.1%)	** **a,b/a,c/a ,e/b,e/c,e/ d,e *a,d
Chronic lung disease, N (%)	0(0%)	9(4.1%)	*	2(3.6%)	6(8.1%)	0(0%)	1(2.3%)	* *a,c
Cancer, N (%)	3(2.4%)	132(59.5%)	**	56(100%)	75(100%)	0(0%)	1(2.3%)	** **a,b/a,c/b ,d/b,e/c,d/ c,e
Chronic kidney disease, N(%)	0(0%)	53(24.0%)	**	1(1.8%)	10(13.5%)	0(0%)	42(95.5%)	** *b,c/c,d **a,c/a,e/b ,e/c,e/d,e

Vaccine type(1차,2차,3차)									
Ad/Ad/mRNA, N (%)	23(18.5%)	75(33.6%)		19(35.2%)	46(61.3%)	.	10(22.2%)		
mRNA/mRNA/mRNA, N (%)	71(57.3%)	80(35.9%)	**	33(58.9%)	27(36.0%)	.	20(44.4%)	**	*a,b/b,c/b, e **a,c/b,d/c d/c,e/d,e
Others, N (%)	30(24.2%)	21(9.42%)		4(7.1%)	2(2.7%)	.	15(33.3%)		
CBC									
WBC (10 <sup>3</sup> /mL)	5.7 (4.8-6.84)	5.6 (4.4-7.0)	0.839	5.1 (4.1-6.2)	5.1 (3.98-6.2)	6.6 (5.5-8.3)	6.95 (5.48-8.38)	**	*b,d/b,e/c, d/c,e
Neutrophils (%)	55.3 (48.05-60.7)	55.1 (48.1-64.6)	0.975	56.7 (43.52-67.5)	55.3 (47.08-63.65)	54.8 (49.5-61.2)	54.9 (49.58-67.38)	0.786	
Lymphocytes (%)	33.4 (27.1-39.95)	31.7 (22.9-39.6)	0.457	27.85 (18.93-36.68)	30.9 (2.95-38.73)	34.2 (29.2-40.4)	33.9 (24.5-40.53)	0.224	
Monocyte(%)	7.0 (6.0-8.7)	8.9 (6.6-12.5)	**	11.65 (8.8-14.38)	10.8 (8.08-13.23)	6.9 (5.8-8.6)	6.6 (5.7-8.5)	**	**a,b/a,c/b d/b,e/c,d/ c,e
Eosinophil(%)	2.4 (1.4-3.65)	1.8 (1.1-3.4)	0.406	1.8 (0.9-3.63)	2.3 (1.3-3.98)	1.8 (0.9-2.5)	1.35 (0.88-2.43)	0.087	
Platelet(10 <sup>3</sup> /μL)	265.0 (216.0-314.5)	205.0 (156.0-263.5)	**	165.5 (126.0-204.75)	198.0 (154.25-270.25)	246.0 (215.0-300.0)	212.0 (180.0-271.0)	**	*a,c/b,c/b, e **a,b/b,d

#HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

\*\**P* <0.001, \**P* <0.05

## 2. sVNT 양성률(blocking, %)과 PRNT<sub>50</sub> 중화항체

### 역가의 상관관계 분석

#### 2.1. sVNT 양성률(blocking, %)과 PRNT<sub>50</sub> 역가 분석

건강한 성인 35명과 COVID-19 회복 환자 60명의 혈청으로 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가와 surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %)을 검사하였다. PRNT<sub>50</sub> 역가 값이 10 미만인 환자는 48명으로 sVNT 양성률(blocking, %) 30%를 cut-off 기준으로 평가하였을 때 sVNT 양성 7명(14.58%)과 음성 41명(85.42%)이었고 중앙값(median, IQR) 11.54%(0.0-43.72%), 기하평균(geometric mean, GMT) 15.15%(± 3.64%)이었다. PRNT<sub>50</sub> 역가 1:10-40인 환자는 23명으로 sVNT의 양성 15명(65.21%)과 음성 8명(34.78%)이고 중앙값 35.77%(27.23-77.85%), 기하평균 37.41%(± 2.07)이었다. PRNT<sub>50</sub> 역가 1:40-160인 환자는 47명으로 sVNT의 양성은 47명(100%)이었고, 중앙값은 75.30%(56.42-83.83%), 기하평균 67.84%(± 1.335%)이었다. PRNT<sub>50</sub> 역가 1:160-640인 환자는 44명으로 양성은 44명(100%)이고 중앙값은 85.81%(82.14-93.63%), 기하평균 82.63%(± 1.245%)이었다(표3, 그림3). PRNT<sub>50</sub> 역가와 sVNT 양성률(blocking%)을 이용한 각각의 항체 역가를 Pearson 상관관계 분석을 하였을 때 r (상관계수) 값이 0.639로 P 값은 <0.001 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 가지고 있다(표4).

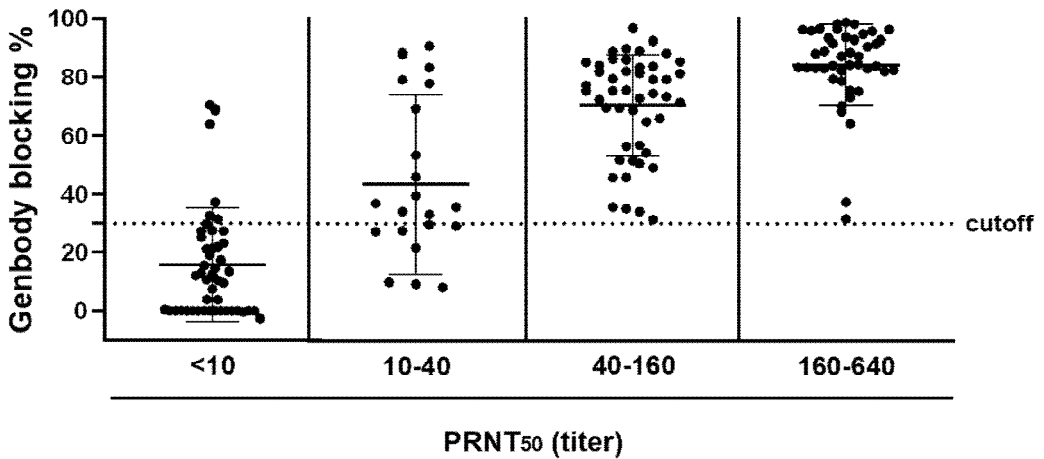


그림3. 건강한 성인 35명과 COVID-19 회복환자 60명을 대상으로 확인한 Plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가와 surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %)

표3. Plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가에 따른 surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %) median(IQR) 값.

	PRNT <sub>50</sub> 역가 <1:10 <sup>a</sup> (n=48)	PRNT <sub>50</sub> 역가 1:10-40 <sup>b</sup> (n=23)	PRNT <sub>50</sub> 역가 40-160 <sup>c</sup> (n=47)	PRNT <sub>50</sub> 역가 160-640 <sup>d</sup> (n=44)	P value*
sVNT 양성률 (blocking, %) Median(IQR)	11.54% (0.0-43.72)	35.77% (27.23-77.85)	75.30% (56.42-83.83)	85.81% (82.14-93.63)	**

\*\*P <0.001, \*P <0.05,

cf> \*PRNT<sub>50</sub> 역가와 surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %)의 평균비교를 위한 ANOVA test (Scheffe 사후 검정 a-b, a-c, a-d, b-c, b-d : P <0.001, c-d: P <0.05.

표4. Plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가와 surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %) 상관관계 분석

	mean ± SD	r(상관계수)	P
PRNT <sub>50</sub> 역가	110.12 ± 142.97	0.639	**
sVNT 양성률(blocking, %)	54.15 ± 33.95		

\*\*P <0.001, \*P <0.05,

## 2.2. COVID-19 환자의 회복 후 시점별 sVNT 양성률 (blocking, %)과 PRNT<sub>50</sub> 역가의 분석

RT-PCR에서 양성으로 판정된 COVID-19 회복 환자 60명의 환자를 대상으로 증상 발생일로부터 7일 이상의 시점별로 Plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가와 surrogate virus neutralization test(sVNT) 검사를 진행하였다. COVID-19 양성 환자들의 1주 차 추적 혈청에서 28명 중 PRNT<sub>50</sub> 역가 10 이상 양성률은 20명(71.42%)이었고, PRNT<sub>50</sub> 역가  $169.9 \pm 62.91$ (Mean  $\pm$  SEM), sVNT 30% 이상 양성률은 19명(67.85%)이었고, sVNT 양성률(blocking, %)  $55.53 \pm 7.32\%$ (Mean  $\pm$  SEM)이었다. 4주 차 추적 혈청에서 44명 중 PRNT<sub>50</sub> 역가 10 이상 양성률은 43명(97.72%)이었고, PRNT<sub>50</sub> 역가  $826.54 \pm 111.7$ (Mean  $\pm$  SEM)이다. sVNT 30% 이상 양성률은 41명(93.18%)이었고,  $86.13 \pm 2.32\%$ (Mean  $\pm$  SEM)로 중화 항체가 증가하는 것을 확인하였다. 그러나 9개월 이상 추적 혈청에서 38명 중 PRNT<sub>50</sub> 역가 10 이상 양성률은 32명(84.21%)이었고, PRNT<sub>50</sub> 역가  $37.68 \pm 9.99\%$ (Mean  $\pm$  SEM), sVNT 30% 이상 양성률은 35명(92.10)이었고,  $55.18 \pm 5.04\%$ (Mean  $\pm$  SEM)로 감소하였다( $P < 0.001$ )(표5, 그림4). COVID-19 회복 환자들을 대상으로 양성률은 sVNT 양성률(blocking, %) 30% 이상의 기준으로 ROC-Curve 분석에서 AUC 값은 AUC 0.981( $P < 0.001$ ) 민감도는 90.75%, 특이도 100%이다(그림5).

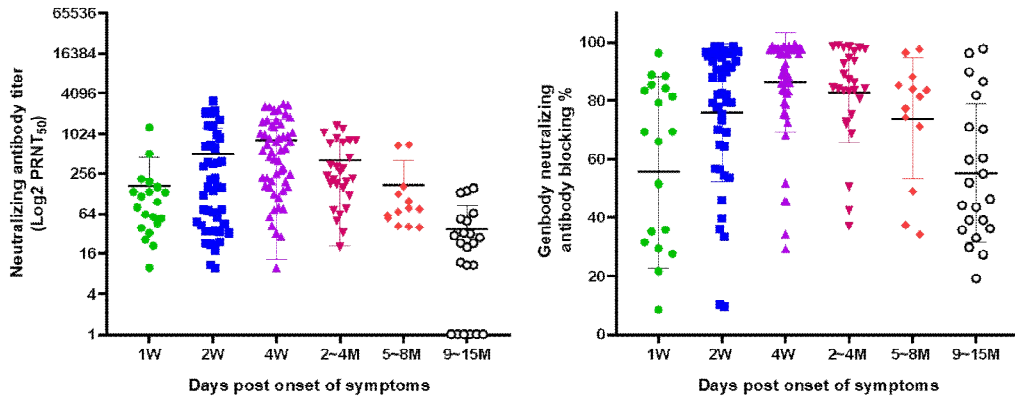


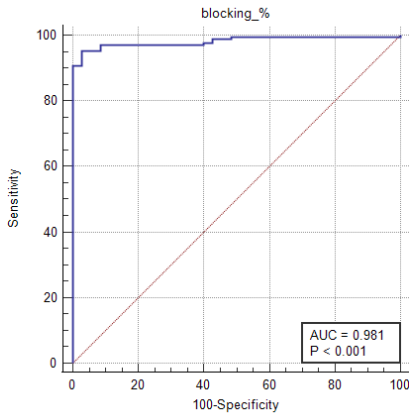
그림4. COVID-19 회복환자의 회복후 시점별 혈청을 이용한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가, surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %) 분포도

표5. COVID-19 회복환자의 회복 후 시점별 혈청을 이용한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가와 surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %) 비교

	1	2	4	2-4	5-8	9-15	<i>P</i> value
	week	week	week	month	month	month	
PRNT <sub>50</sub> 역가	169.9	503.1	826.54	410.4	171.2	37.68	
Mean ± SEM	±	±	±	±	±	±	**
sVNT	62.91	114.2	111.7	74.92	64.20	9.99	
양성률(blocking, %)	55.53	75.92	86.13	82.71	73.85	55.18	
Mean ± SEM	±	±	±	±	±	±	**
	7.32	3.62	2.32	3.23	5.78	5.04	

\*\*P <0.001, \*P <0.05





Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0.981
Standard Error <sup>a</sup>	0.00822
95% Confidence Interval <sup>b</sup>	0.952 to 0.995
z statistic	58.530
Significance level P (Area=0.5)	<0.0001

<sup>a</sup> DeLong et al., 1988  
<sup>b</sup> Binomial exact

Youden index

Youden index J	0.9252
Associated criterion	>25.22
Sensitivity	95.38
Specificity	51.32

Optimal criterion

Optimal criterion <sup>a</sup>	>21.25
Sensitivity	97.11
Specificity	51.32

<sup>a</sup> Taking into account disease prevalence (83.2%) and estimated costs:  
cost False Positive: 1, cost False Negative: 1  
cost True Positive: 0, cost True Negative: 0

Criterion values and coordinates of the ROC curve [Hide]

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV	Cost
>22.16	100.00	97.9 - 100.0	0.00	0.0 - 10.0	1.00		83.2	0.168	
>22.16	99.42	96.8 - 100.0	0.00	0.0 - 10.0	0.99		83.1	0.0	0.173
>0.53	99.42	96.8 - 100.0	51.43	34.0 - 68.6	2.05	0.011	91.0	94.7	0.0865
>3.87	98.84	95.9 - 99.9	51.43	34.0 - 68.6	2.04	0.022	91.0	90.0	0.0913
>7.58	98.84	95.9 - 99.9	57.14	39.4 - 73.7	2.31	0.020	91.9	90.9	0.0817
>9.36	97.69	94.2 - 99.4	57.14	39.4 - 73.7	2.28	0.040	91.8	83.3	0.0913
>9.79	97.69	94.2 - 99.4	60.00	42.1 - 76.1	2.44	0.039	92.3	84.0	0.0865
>10.02	97.11	93.4 - 99.1	60.00	42.1 - 76.1	2.43	0.048	92.3	80.8	0.0913
>21.25	97.11	93.4 - 99.1	51.32	34.0 - 68.6	1.88	0.052	89.3	80.3	0.0328
>21.56	95.38	91.1 - 98.0	91.43	76.9 - 98.2	11.13	0.051	98.2	80.8	0.0523
>25.22	95.38	91.1 - 98.0	97.14	85.1 - 99.9	33.38	0.048	99.4	81.0	0.0433
>29.66	90.75	85.4 - 94.6	97.14	85.1 - 99.9	31.76	0.095	99.4	68.0	0.0817
>29.82	90.75	85.4 - 94.6	100.00	90.0 - 100.0		0.092	100.0	68.6	0.0769
>99.53	0.00	0.0 - 2.1	100.00	90.0 - 100.0		1.00	16.8	0.832	

그림5. Plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가에 따른 surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %) - ROC-Curve. COVID-19 회복 환자들을 대상으로 ROC-Curve 분석에서 AUC 값은 AUC 0.981(P <0.001) 민감도는 90.75%, 특이도 100%였다.

표6. COVID-19 회복환자의 회복 후 시점별 혈청을 이용한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가와 surrogate virus neutralization test(sVNT)의 양성률 비교 분석

	plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints (Cut-off 역가 ≤1:10)				sVNT positive rate (Cut-off blocking % ≤30%)			
	Positive	Negative	Positive(%)	95% CI	Positive	Negative	Positive (%)	95% CI
1 week	20	8	71.42	80.31-95.31%	19	9	67.85	79.28-95.08%
2 week	43	1	97.72	94.09-99.97%	41	3	93.18	90.77-99.32
4 week	53	1	98.14	94.66-99.98%	53	1	98.14	94.66-99.98%
2-4 month	27	3	90	89.17-99.20%	30	0	100	89.17-99.20%
5-8 month	13	0	100	94.13-100%	13	0	100	94.13-100%
12 month~	32	6	84.21	68.75-93.98%	35	3	92.10	78.62-98.34%

### 3. S 단백질 결합 항체가 분석

코로나-19 백신 3차 접종 전 SARS-CoV-2 S 단백질 결합 항체가는 건강한 성인 그룹에서 높았으며, 건강한 성인은 중앙값(Median, IQR) 1,539 U/mL이었고, 면역저하자는 중앙값 155.7 U/mL로 두 그룹 간 유의미한 차이가 있었다( $P < 0.001$ ). 코로나-19 백신 3차 접종 후 1개월에 건강한 성인과 면역저하자의 S 단백질 결합 항체가는 증가하였고, 건강한 성인은 중앙값 12,462 U/mL이었으며, 면역저하자는 중앙값 5,821 U/mL로 두 그룹 간 유의미한 차이가 있었다( $P < 0.001$ )(표7, 그림6). 코로나-19 백신 3차 접종 후 3개월 이후 6개월까지 접종 후 기간이 길어질수록 건강한 성인과 면역저하자 간의 S 단백질 결합 항체가는 통계적으로 유의미한 차이가 없었다.

건강한 성인과 면역저하자에서 SARS-CoV-2 S 단백질 결합 항체가는 3차 백신 접종 후 1개월에 가장 높았고, 이후 점차 감소하는 경향을 보였다. 건강한 성인의 경우 백신 3차 접종 전과 비교하여 접종 후 1개월과 접종 후 3개월까지 S 단백질 결합 항체가가 높았으나( $P < 0.001$ ), 접종 후 6개월은 S 단백질 결합 항체가는 접종 전과 통계적인 차이는 없었다. 면역저하자의 경우 코로나-19 백신 3차 접종 후 1개월 이후 6개월까지 S 단백질 결합 항체가는 접종 전보다 높았다( $P < 0.001$ ).

코로나-19 백신 3차 접종 전에 비해 접종 후 1개월에 SARS-CoV-2 S 단백질 결합 항체가의 기하평균(GMT)을 비교하면 건강한 성인 그룹은 6배 증가하였고, 면역저하자의 경우 21배 증가하였다(표8, 그림7). 특히 혈액암 그룹은 14배 증가하였고, 고형암 그룹은 42배, 류마티스 그룹과 신장 이식 그룹은 15배 증가하였다(그림7). 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교하면 접종 후 6개월에 S 단백질 결합 항체가는 건강한 성인 그룹에서 1.4배 증가하였고, 면역저하자의 경우 7.2배 증가한 것으로 확인되었다.

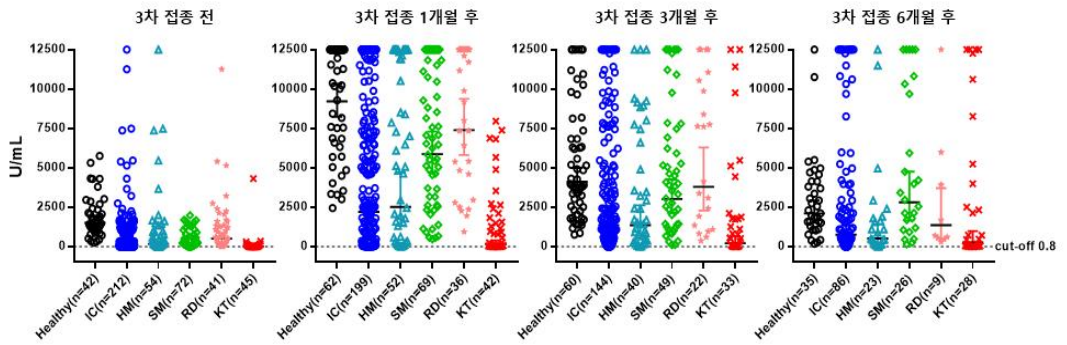


그림6. 건강한 성인과 면역저하자 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 SARS-CoV-2 S 단백질 결합 항체가(중앙값, median) 결과<sup>#</sup>

<sup>#</sup>HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

표7. 건강한 성인과 면역저하자를 대상으로 S 단백질에 대한 결합 항체 역가 차이 분석

		건강한 성인 <sup>a</sup>	면역저하자 <sup>b</sup>	P value
3차 접종 전 <sup>A</sup>	Median(IQR)	1539.0(1007.2-2486.2)	155.7(28.6-637.7)	**
	GMT(95% CI)	1501.3(1189.5-1889.7)	104.9(74.9-145.9)	
3차 접종 후 1개월 <sup>B</sup>	Median(IQR)	12462.0(7358.5-12500.0)	5821.0(1384.0-12500.0)	**
	GMT(95% CI)	9220.9(8164.72-10194.1)	2205.9(1521.3-3035.4)	
3차 접종 후 3개월 <sup>C</sup>	Median(IQR)	3909.0(2367.2-7231.5)	2377.5(767.3-7625.2)	0.083
	GMT(95% CI)	4118.4(3431.4-4954.5)	1363.1(942.4-1947.8)	
3차 접종 후 6개월 <sup>D</sup>	Median(IQR)	2299.0(1294.0-4144.0)	1589.5(330.7-5037.7)	0.430
	GMT(95% CI)	2104.9(1566.6-2808.9)	750.53(425.0-1279.0)	
paired T test		<0.001 <sup>A,B/A,C/B,C/B,D/C,D</sup>	<0.001 <sup>A,B/A,C/A,D/B,C/B,D</sup>	

\*\*P <0.001, \*P <0.05

cf> \*건강한 성인과 면역저하자를 대상으로 각 그룹내에서 S 단백질 3차 접종 전과 3차 접종 후 항체 역가 평균값 비교를 위한 Paired T test 건강한 성인(<sup>A,B/A,C/B,C/B,D/C,D</sup>), 면역저하자 (<sup>A,B/A,C/A,D/B,C/B,D</sup>) (P <0.001).

표8. 건강한 성인과 면역저하자를 대상으로 S 단백질 결합 항체가(U/mL, GMT) 결과<sup>#</sup>

GMT	건강한 성인 (Healthy)	면역저하자 (IC)	혈액암 (HM)	고형암 (SM)	류마티스 (RD)	이식 (KT)
3차 접종 전	1501.3	104.9	173.1	140.2	504.9	8.7
	(1189.5	(74.9	(94.6	(90.7	(292.9	(4.3
	-1889.7)	-145.9)	-313.9)	-211.4)	-821.7)	-18.6)
3차 접종 후 1개월	9220.9	2205.9	2510.0	5865.6	7385.8	133.8
	(8164.72	(1521.3	(1351.9	(4612.6	(5732.3	(48.5
	-10194.1)	-3035.4)	-4500.4)	-7259.5)	-9277.1)	-384.1)
3차 접종 후 3개월	4118.4	1363.1	1357.6	3019.5	3788.2	212.7
	(3431.4	(942.4	(691.8	(2101.9	(2291.7	(70.3
	-4954.5)	-1947.8)	-2425.8)	-4150.5)	-6086.2)	-619.3)
3차 접종 후 4-6개월	2104.9	750.53	512.5	2805.9	1354.2	249.6
	(1566.6	(425.0	(168.1	(1634.9	(611.5	(62.4
	-2808.9)	-1279.0)	-1234.1)	-4544.1)	-3121.1)	-936.2)

<sup>#</sup>HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

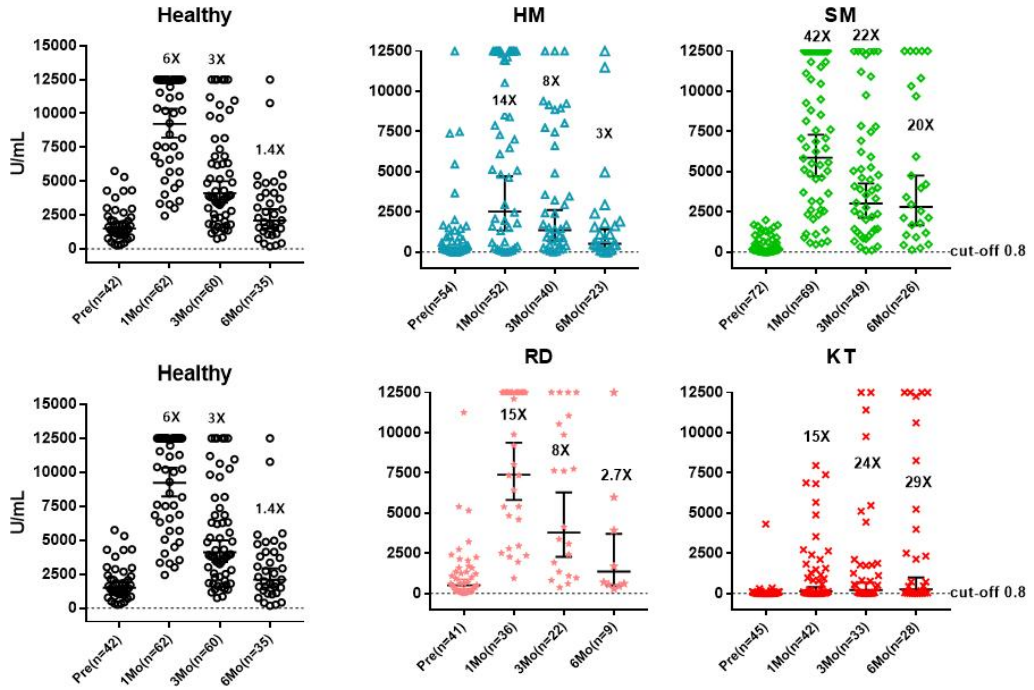


그림7. 건강한 성인과 면역저하자 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 SARS-CoV-2 S 단백질 결합 항체가(U/mL, GMT) 결과<sup>#</sup>

<sup>#</sup>HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

## 4. IGRA 이용한 세포 면역 반응 분석

코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 시점별 SARS-CoV-2 Wild-type/Alpha의 S 단백질(Original SP)에 의해 유도되는 IFN- $\gamma$  값은 건강한 성인 그룹에서 높았으며, 두 그룹 간 유의미한 차이가 있었다(표9, 그림9). 건강한 성인 그룹에서 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교하여 접종 후 1개월 이후 6개월까지 IFN- $\gamma$  값은 통계적인 차이가 없었으나, 면역저하자에서 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교하면 접종 후 1개월과 3개월까지 IFN- $\gamma$  값이 의미 있게 증가한 것으로 확인되었고( $P < 0.05$ ), 접종 후 6개월은 유의미한 차이는 없었다.

코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 시점별 SARS-CoV-2 Beta/Gamma의 S 단백질(Variant SP)에 의해 유도되는 IFN- $\gamma$  값은 건강한 성인 그룹에서 높았으며, 그룹 간 유의미한 차이가 있었다(표10, 그림10). 건강한 성인 그룹에서 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교하여 접종 후 1개월 이후 6개월까지 IFN- $\gamma$  값은 차이가 없었으나, 면역저하자에서 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교하면 접종 후 1개월과 3개월까지 IFN- $\gamma$  값이 증가한 것으로 확인되었고( $P < 0.05$ ), 접종 후 6개월은 유의미한 차이는 없었다.

즉 건강한 성인에서 3차 전과 접종 후 1개월 시점에서 세포 면역 반응의 증가는 관찰되지 않으나 접종 후 1개월 시점과 비교하면 4~6개월로 갈수록 세포 면역 반응이 감소함을 확인할 수 있었다. 반면 면역저자자는 3차 접종 전과 비교하여 3차 접종으로 인한 세포 면역 반응의 향상을 기대할 수 있었다.

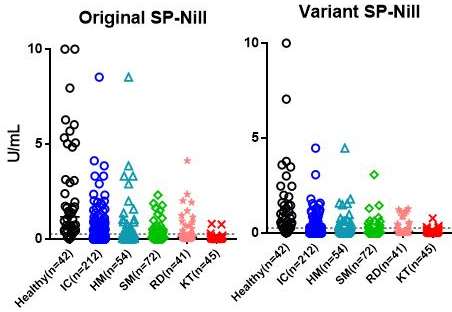
코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 1개월에 Original S 단백질 IFN- $\gamma$  기하평균(GMT)을 비교하면 건강한 성인 그룹에서 약 1.2배 증가하였고, 면역저자자는 3배 증가하였다. 특히 혈액암 그룹은 2.5배 증가하였고, 고형암 그룹은 4배, 류마티스 그룹 그룹은 4.4배, 신장 이식 그룹은 3배 증가하였다(표11, 그림11).



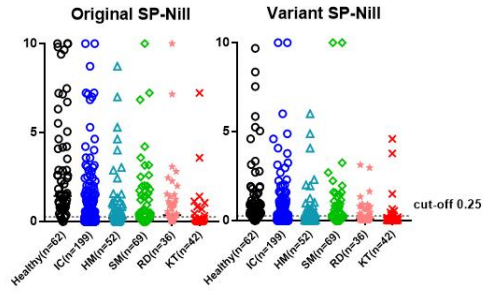
코로나-19 백신 접종 전과 비교하여 접종 후 6개월에 건강한 성인 그룹에서 Original S 단백질 IFN- $\gamma$  기하평균은 0.4배 차이가 있었고, 면역저하자의 경우 1.75배 차이가 있었다. 면역저하자 그룹 중 혈액암 그룹은 1.3배 차이가 있었고 고형암 그룹은 2.3배, 신장 이식 그룹은 6배 차이를 보였다(그림10).

코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 1개월에 Variant S 단백질 IFN- $\gamma$  기하평균을 비교하면 면역저하자 그룹 중 혈액암 그룹은 약 1.6배 증가하였고, 고형암 그룹은 8배, 류마티스 그룹은 2.5배, 신장 이식 그룹은 3배 증가하였다(그림12). 건강한 성인은 코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 1개월간 차이는 없었다.

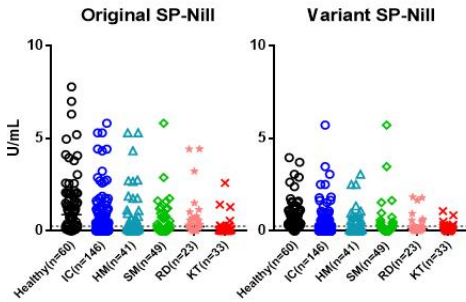
코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교하여 접종 후 6개월에 건강한 성인 그룹에서 Variant S 단백질 IFN- $\gamma$  기하평균은 0.5배 차이가 있었고, 면역저하자의 경우 2배 차이가 있었다. 면역저하자 그룹 중 혈액암 그룹과 류마티스 그룹은 차이가 없었고, 고형암 그룹과 신장 이식 그룹은 3배 차이를 보였다(그림12).



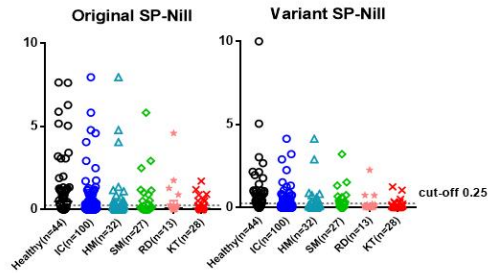
3차 접종 전



3차 접종 후 1개월



3차 접종 후 3개월



3차 접종 후 6개월

그림8. 건강한 성인과 면역저하자 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 IGRA(IFN- $\gamma$ ) 결과<sup>#</sup>

<sup>#</sup> HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

표9. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 SARS-CoV-2 Wild-type/Alpha S 단백질에 의해 유도되는 IGRA(IFN- $\gamma$ ) 결과

		건강한 성인 <sup>a</sup>	면역저하자 <sup>b</sup>	P value
3차 접종 전 <sup>A</sup>	Median(IQR)	1.3(0.5-3.6)	0.1(0.0-0.3)	**
	GMT(95% CI)	1.2(0.8-1.8)	0.04(0.03-0.06)	
3차 접종 후 1개월 <sup>B</sup>	Median(IQR)	1.5(0.7-4.2)	0.2(0.0-1.1)	**
	GMT(95% CI)	1.4(0.9-2.1)	0.12(0.08-0.18)	
3차 접종 후 3개월 <sup>C</sup>	Median(IQR)	1.4(0.6-2.1)	0.2(0.0-0.7)	**
	GMT(95% CI)	0.9(0.6-1.3)	0.1(0.06-0.14)	
3차 접종 후 6개월 <sup>D</sup>	Median(IQR)	1.1(0.3-2.0)	0.2(0.0-0.5)	*
	GMT(95% CI)	0.5(0.2-0.9)	0.07(0.0-0.12)	
paired T test		<0.05 <sup>B,C/B,D</sup>	<0.001 <sup>A,B</sup>	<0.05 <sup>A,C</sup>

\*\*P <0.001, \*P <0.05,

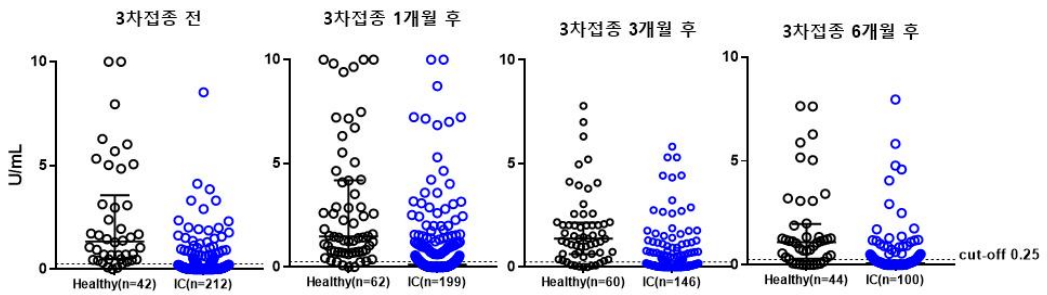


그림9. 건강한 성인과 면역저하자 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 SARS-CoV-2 Wild-type/Alpha S 단백질에 대한 IGRA(IFN- $\gamma$ ) 결과

표10. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 SARS-CoV-2 Beta/Gamma S 단백질에 의해 유도된 IGRA(IFN- $\gamma$ ) 결과

		건강한 성인 <sup>a</sup>	면역저하자 <sup>b</sup>	P value
3차 접종 전 <sup>A</sup>	Median(IQR)	0.7(0.3-1.7)	0.0(0.0-0.2)	**
	GMT(95% CI)	0.6(0.3-0.9)	0.02(0.02-0.03)	
3차 접종 후 1개월 <sup>B</sup>	Median(IQR)	0.8(0.3-1.8)	0.1(0.0-0.6)	**
	GMT(95% CI)	0.6(0.3-0.9)	0.06(0.04-0.09)	
3차 접종 후 3개월 <sup>C</sup>	Median(IQR)	0.7(0.3-1.2)	0.1(0.0-0.4)	**
	GMT(95% CI)	0.5(0.3-0.7)	0.06(0.03-0.08)	
3차 접종 후 6개월 <sup>D</sup>	Median(IQR)	0.4(0.1-1.0)	0.1(0.0-0.3)	*
	GMT(95% CI)	0.3(0.1-0.5)	0.04(0.0-0.06)	
paired T test		<0.05 <sup>B,C/B,D/C,D</sup>	<0.001 <sup>A,B</sup> <0.05 <sup>A,C</sup>	

\*\*P <0.001, \*P <0.05

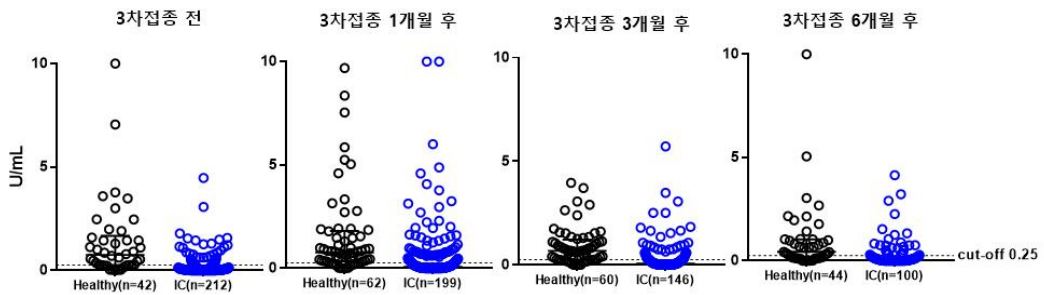


그림10. 건강한 성인과 면역저하자 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 SARS-CoV-2 Beta/Gamma S 단백질에 대한 IGRA(IFN- $\gamma$ ) 결과

표11. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 IGRA(IFN- $\gamma$ ) 결과

	GMT	건강한 성인(Healthy)	면역저하자(IC)	혈액암(HM)	고형암(SM)	류마티스(RD)	이식(KT)
접종 전	Original SP	1.2 (0.8-1.8)	0.04 (0.03-0.06)	0.08 (0.04-0.2)	0.03 (0.01-0.05)	0.09 (0.04-0.2)	0.01 (0.00-0.02)
	Variant SP	0.6 (0.3-0.9)	0.02 (0.02-0.03)	0.05 (0.02-0.1)	0.01 (0.01-0.02)	0.04 (0.02-0.09)	0.01 (0.00-0.02)
접종 1개월 후	Original SP	1.4 (0.9-2.1)	0.12 (0.08-0.18)	0.2 (0.08-0.3)	0.12 (0.06-0.2)	0.4 (0.2-0.8)	0.03 (0.0-0.07)
	Variant SP	0.6 (0.3-0.9)	0.06 (0.04-0.09)	0.08 (0.04-0.15)	0.08 (0.04-0.1)	0.1 (0.03-0.22)	0.03 (0.01-0.06)
접종 3개월 후	Original SP	0.9 (0.6-1.3)	0.1 (0.0-0.14)	0.13 (0.06-0.28)	0.1 (0.05-0.21)	0.24 (0.08-0.6)	0.03 (0.01-0.06)
	Variant SP	0.5 (0.3-0.7)	0.06 (0.03-0.08)	0.07 (0.03-0.14)	0.05 (0.02-0.1)	0.09 (0.03-0.24)	0.04 (0.02-0.08)
접종 6개월 후	Original SP	0.5 (0.2-0.9)	0.07 (0.0-0.12)	0.1 (0.03-0.26)	0.07 (0.02-0.18)	0.09 (0.01-0.43)	0.06 (0.03-0.14)
	Variant SP	0.3 (0.1-0.5)	0.04 (0.0-0.06)	0.05 (0.02-0.13)	0.03 (0.01-0.09)	0.04 (0.01-0.17)	0.03 (0.02-0.07)

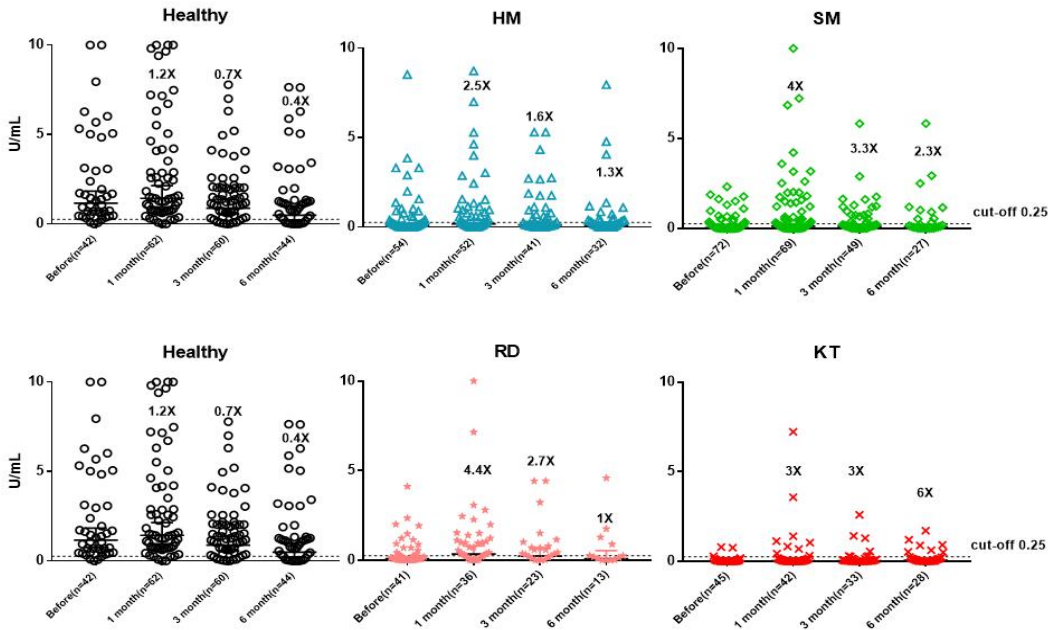


그림11. 건강한 성인과 면역저하자 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 SARS-CoV-2 Wild-type/Alpha S 단백질에 대한 IGRA(IFN- $\gamma$ , GMT) 결과<sup>#</sup>

<sup>#</sup> HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

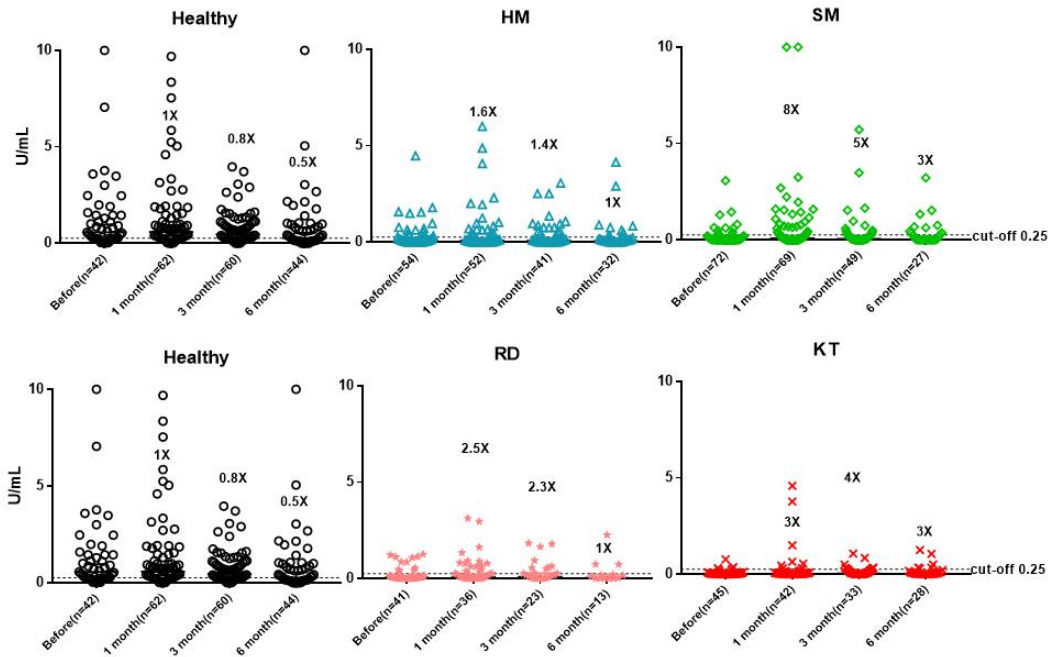


그림12. 건강한 성인과 면역저하자 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 SARS-CoV-2 Beta/Gamma S 단백질에 대한 IGRA(IFN- $\gamma$ , GMT) 결과<sup>#</sup>

<sup>#</sup>HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

## 5. sVNT 양성률(blocking, %) 결과

코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 1개월과 3개월 surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %)은 건강한 성인 그룹에서 높았으며 이는 통계적으로 유의미한 차이가 있었다( $P < 0.001$ ). 건강한 성인과 면역저하자에서 SARS-CoV-2 바이러스에 대한 sVNT 양성률은 코로나-19 백신 3차 접종 후 1개월에 가장 높았고, 이후 점차 감소하는 경향을 보였다. 건강한 성인과 면역저하자 두 그룹 모두 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교하여 접종 후 1개월 이후 3개월까지 sVNT 양성률이 증가하였다( $P < 0.001$ ).

코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교해 접종 후 1개월에 sVNT 양성률은 건강한 성인 그룹은 약 1.2배 증가하였고, 면역저하자 그룹은 약 4.8배 증가하였다(표13, 그림13). 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교해 접종 후 3개월에 sVNT 양성률은 건강한 성인 그룹에서 1.17배, 면역저하자 그룹에서 5배 증가한 것으로 확인되었다. 코로나-19 백신 3차 접종 후 3개월에 sVNT 양성률의 기하평균(GMT)은 건강한 성인 그룹은 93%, 고형암 그룹은 95.6%로 cut-off(blocking 30%) 이상으로 높은 sVNT 양성률을 나타냈다. 면역저하자 그룹 중 혈액암 그룹은 76.8%, 고형암 그룹은 81.2%로 확인되었으나 신장 이식 그룹의 경우 53.5%로 가장 낮은 sVNT 양성률을 확인하였고, 33명의 연구 대상자 중 7명(21.2%)은 blocking 30% 미만으로 sVNT 음성으로 확인되었다(그림14).

표12. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %)

sVNT 양성률(blocking, %)		건강한 성인 <sup>a</sup>	면역저하자 <sup>b</sup>	P value
3차 접종 전 <sup>A</sup>	Median(IQR)	90.1(69.9-94.6)	42.4(13.0-84.4)	**
	GMT(95% CI)	79.0(71.4-85.8)	14.8(9.9-21.4)	
3차 접종 후 1개월 <sup>B</sup>	Median(IQR)	98.3(97.0-99.2)	97.7(81.2-99.0)	**
	GMT(95% CI)	97.5(96.7-98.2)	71.4(62.7-78.9)	
3차 접종 후 3개월 <sup>C</sup>	Median(IQR)	96.6(92.2-97.9)	95.2(72.8-98.7)	**
	GMT(95% CI)	93.0(90.8-95.0)	74.6(68.6-80.4)	
paired T test		<0.001 <sup>A,B/A,C/B,C</sup>	<0.001 <sup>A,B/A,C</sup>	

\*\*P <0.001, \*P <0.05

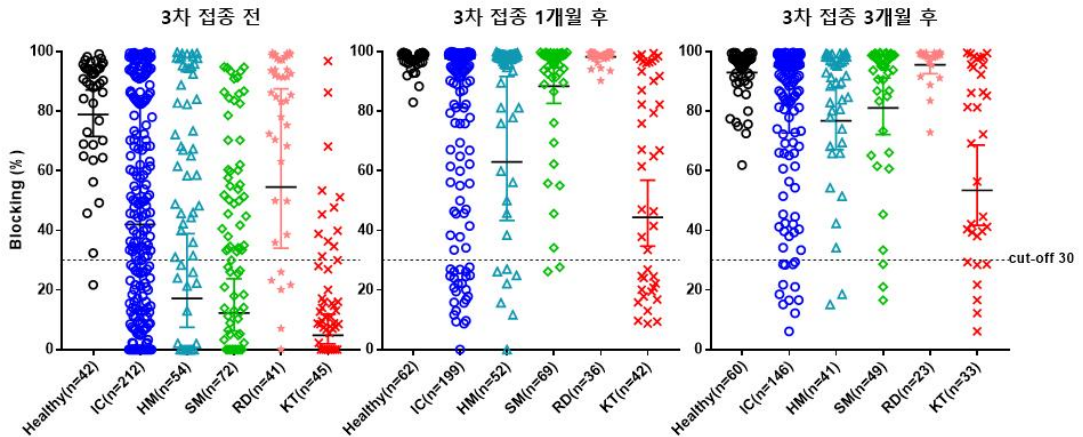


그림13. 건강한 성인과 면역저하자 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %) 결과<sup>#</sup>

<sup>#</sup>HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation



표13. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %)

	sVNT양성률 (blocking, %)					
	건강한 성인(Healthy)	면역저하자(IC)	혈액암(HM)	고형암(SM)	류마티스(RD)	이식(KT)
3차 접종전	79.0% (71.4-85.8)	14.8% (9.9-21.4)	17.1% (6.6-35.8)	12.2% (6.4-23.1)	54.6% (32.7-76.3)	5.0% (2.1-11.4)
3차 접종 후 1개월	97.5% (96.7-98.2)	71.4% (62.7-78.9)	63.0% (42.1-82.0)	88.5% (82.3-94.1)	98.3% (97.5-98.9)	44.4% (34.7-55.6)
3차 접종 후 3개월	93.0% (90.8-95.0)	74.6% (68.6-80.4)	76.8% (66.3-86.2)	81.2% (71.5-90.2)	95.6% (92.5-98.1)	53.5% (41.9-68.2)

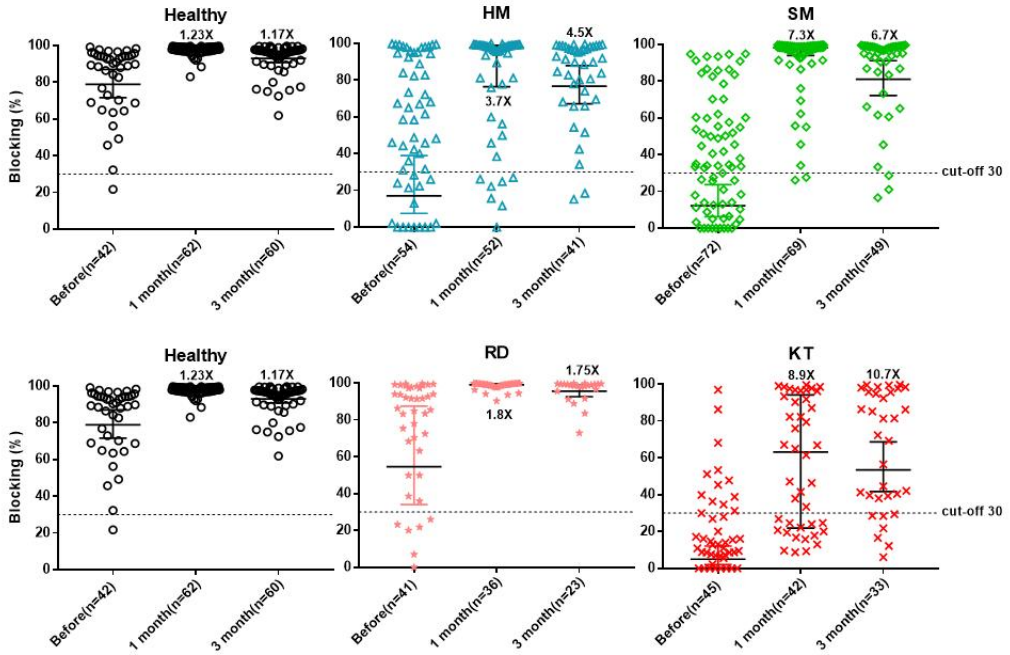


그림14. 건강한 성인과 면역저하자 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 surrogate virus neutralization test(sVNT) 양성률(blocking, %) 결과<sup>#</sup>

<sup>#</sup>HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

## 6. 중화항체 PRNT<sub>50</sub> 역가 측정

코로나-19 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가 측정 대상자의 나이(중앙값)는 건강한 성인 58세, 면역저하자 58세로 차이가 없었으나 혈액암, 고형암 그룹들의 경우 류마티스, 신장 이식 그룹보다 나이가 많았다( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ ). 면역저하자의 경우 건강한 성인에 비해 기저질환(당뇨, 고혈압, 암, 만성 신장질환)을 많이 가지고 있었다( $P < 0.001$ ,  $P < 0.05$ ). 추가로 건강한 성인과 비교해 면역저하자에서 단핵구(monocyte, %)의 수치는 높았다( $P < 0.001$ ). 특히 면역저하자 그룹 중 단핵구(monocyte, %) 수치는 혈액암 그룹에서 가장 높았다( $P < 0.001$ ). 백혈구(WBC) 수치는 혈액암 그룹에서 특히 낮게 확인되었다( $P < 0.05$ )(표14).

코로나-19 백신 3차 접종 후 건강한 성인과 면역저하자에서 SARS-CoV-2 바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가를 확인하기 위해 plaque assay를 수행하였으며, SARS-CoV-2 바이러스 성장을 50% 억제하는 항체를 PRNT<sub>50</sub> 역가로 결정하였다. 본 연구에서는 SARS-CoV-2 Wild-type과 Omicron 바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가를 측정하였다. 코로나-19 백신 3차 접종 전 SARS-CoV-2 Wild-type 바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값(median, IQR)은 건강한 성인에서 1:128로 가장 높았고, 면역저하자는 1:16으로 건강한 성인과 비교해 낮았으며 신장 이식 그룹은 1:8로 면역저하자 그룹 중 가장 낮았다(표15, 그림15). 코로나-19 백신 3차 접종 후 1개월에 SARS-CoV-2 Wild-type 바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가는 건강한 성인과 면역저하자 모든 그룹에서 증가하였다.

코로나-19 백신 3차 접종 후 시점에 따른 SARS-CoV-2 Wild-type 바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가의 각 그룹 간 차이를 비교하면 코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 1개월에 혈액암 그룹과 신장 이식 그룹 간 유의미한 차이가 있었고( $P < 0.05$ ), 접종 후 3개월에 건강한 성인과 신장 이식 그룹 간 유의미한 차이가 있었다( $P < 0.05$ ). 그러나 접종 후 6개월은 건강한 성인과 면역저하자 그룹 간에 유의미한 차이는 없었다.

코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 비교에서, 건강한 성인 그룹은 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교하면 접종 후 1개월 이후 6개월까지 SARS-CoV-2 Wild-type

바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가가 의미 있게 증가하였다( $P < 0.05$ ). 면역저하자 그룹 중 혈액암 그룹과 고형암 그룹은 접종 후 1개월에 PRNT<sub>50</sub> 역가가 의미 있게 증가하였고( $P < 0.05$ ), 혈액암 그룹과 류마티스 그룹, 신장 이식 접종 후 6개월에 PRNT<sub>50</sub> 역가가 의미 있게 증가하였다( $P < 0.05$ ).

코로나-19 백신 3차 접종 후 돌파 감염자를 확인하였을 때 건강한 성인은 약 41%, 면역저자자는 약 32%이었다. 특히 면역저하자 중 신장 이식 그룹에서 돌파 감염률이 약 66%로 가장 높았다(표16).

NP 결합 항체가에서 양성인 대상자를 제외하였을 때 코로나-19 백신 3차 접종 후 6개월 SARS-CoV-2 Wild-type 바이러스에 면역저하자의 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값은 1:256에서 1:1256으로 같지만, 특히 코로나-19 백신 3차 접종 후 6개월에 혈액암 그룹에서 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값은 1:640에서 1:256, 류마티스 그룹에서 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값은 1:2,176에서 1:256, 신장 이식 그룹에서 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값은 1:384에서 1:64로 감소하였다(표17, 그림16). NP 결합 항체가 양성인 대상자 중에 코로나-19 백신 3차 접종 후 돌파 감염자를 제외하였을 때 코로나-19 백신 3차 접종 후 6개월 SARS-CoV-2 wild-type 바이러스에 면역저하자의 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값은 1:256에서 1:1256으로 같지만, 특히 코로나-19 백신 3차 접종 후 6개월에 혈액암 그룹에서 PRNT<sub>50</sub> 역가가 1:640에서 1:256, 류마티스 그룹에서 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값은 1:2,176에서 1:256, 신장 이식 그룹에서 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값은 1:384에서 1:64로 감소하였다(표18, 그림17).

코로나-19 백신 3차 접종 전 SARS-CoV-2 Omicron 바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값(median, IQR)은 건강한 성인에서 8로 가장 높았으나 매우 낮은 값이며, 면역저하자의 PRNT<sub>50</sub> 역가는 건강한 성인과 비교해 대부분 중화항체가 형성되지 않음을 확인하였다(표19, 그림18). 코로나-19 백신 3차 접종 후 1개월에 SARS-CoV-2 Omicron 바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가는 건강한 성인과 면역저하자 그룹 모두에서 증가하였다.

코로나-19 백신 3차 접종 후 시점에 따른 SARS-CoV-2 Omicron 바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가를 각 그룹 간 차이를 비교하면 코로나-19 백신 접종 전과 접종 후 1개월에 건강한 성인과 신장 이식 그룹 간 유의미한 차이가 있었다( $P < 0.05$ ). 코로나-19 백신 3차 접종 후 3개월 이후 6개월까지 건강한 성인과 면역저하자 그룹 간에 유의미한 차이는 없었다.

건강한 성인 그룹은 백신 3차 접종 전과 비교하면 접종 후 1개월과 6개월에 SARS-CoV-2 Omicron 바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가는 증가하였다( $P < 0.05$ ). 면역저하자 그룹 중 혈액암 그룹은 접종 후 1개월에 PRNT<sub>50</sub> 역가는 증가하였고( $P < 0.05$ ), 혈액암 그룹과 신장 이식

그룹은 접종 후 6개월에 PRNT<sub>50</sub> 역가가 의미 있게 증가하였다( $P < 0.05$ ).

코로나-19 백신 3차 접종 후 NP 결합 항체에서 양성인 대상자를 제외하였을 때 코로나-19 백신 3차 접종 후 6개월 SARS-CoV-2 Omicron-type 바이러스에 면역저하자의 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값은 1:48에서 1:24로 감소하였다. 특히 코로나-19 백신 3차 접종 후 6개월에 혈액암 그룹에서 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값은 1:48에서 1:32, 고형암 그룹 그룹에서 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값은 1:12에서 1:8, 류마티스 그룹에서 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값은 1:288에서 1:8, 신장 이식 그룹에서 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값은 1:96에서 1:32로 감소하였다(표19, 표20, 그림19).

NP 결합 항체에서 양성인 대상자 중에 코로나-19 백신 3차 접종 후 돌과 감염자를 제외한 PRNT<sub>50</sub> 역가와 제외하지 않은 PRNT<sub>50</sub> 역가를 비교하였을 때 코로나-19 백신 3차 접종 후 6개월 SARS-CoV-2 Omicron-type 바이러스에 면역저하자의 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값은 1:48에서 1:16으로 감소하였다. 특히 코로나-19 백신 3차 접종 후 6개월에 혈액암 그룹에서 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값은 1:48에서 1:32, 고형암 그룹 그룹에서 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값은 1:12에서 1:8, 류마티스 그룹에서 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값은 1:288에서 1:8, 신장 이식 그룹에서 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값은 1:96에서 1:16.5로 감소하였다(표19, 표21).

NP 결합 항체에서 양성인 대상자 중에 코로나-19 백신 3차 접종 후 돌과 감염자를 제외하였을 때 PRNT<sub>50</sub> 역가 1:16 미만을 음성 기준으로 코로나-19 백신 3차 접종 후 6개월 시점에 SARS-CoV-2 Wild-type의 건강한 성인 그룹은 음성률 0%이고 면역저하자는 음성률 17.85%로 확인되었다. 특히 면역저하자 그룹 중 신장 이식 그룹에서 가장 높은 음성률 50%이었다(표22).

NP 결합 항체에서 양성인 대상자와 코로나-19 백신 3차 접종 후 돌과 감염자를 제외하였을 때 PRNT<sub>50</sub> 역가 1:16 미만을 음성 기준으로 코로나-19 백신 3차 접종 후 6개월 시점에 SARS-CoV-2 Omicron-type의 건강한 성인 그룹은 음성률 0%이고 면역저하자는 음성률 42.85%로 확인되었다. 특히 면역저하자 그룹에서 중 고형암 그룹에서 가장 높은 음성률 62.5%이었다(표22).

코로나-19 백신 3차 접종 후 코로나-19 진단법(PCR, 신속항원진단)을 이용하여 돌과 감염이 확인된 양성 환자에 대한 결합 항체 NP 양성률은 코로나-19 백신 3차 접종 후 6개월 시점에 건강한 성인 그룹은 양성률 6.52%이고 면역저하자는 양성률 40.62%로 확인되었다. 특히 면역저하자 그룹에서 중 고형암 그룹에서 가장 높은 양성률 63.15%이었다(표23).

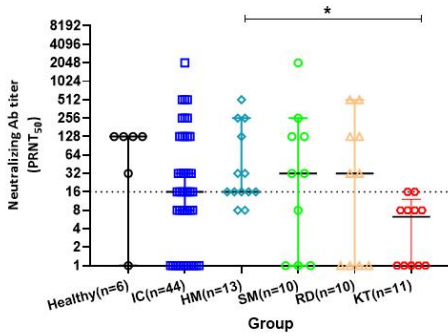
표14. Plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가 측정 대상자들의 특성<sup>#</sup>

Characteristics	Healthy <sup>a</sup> (n=10)	IC (n=45)	<i>P</i> Value Healthy,IC	HM <sup>b</sup> (n=13)	SM <sup>c</sup> (n=10)	RD <sup>d</sup> (n=10)	KT <sup>e</sup> (n=12)	<i>P</i> Value a~e
Male gender, N (%)	5(50.0%)	23(51.1%)	0.949	5(38.5%)	6(60.0%)	5(50.0%)	7(58.3%)	0.843
Age, Median(IQR)	58.5 (38.0-73.0)	58.0 (49.5-71.5)	0.796	74.0 (66.5-77.0)	64.0 (57.0-72.25)	50.0 (47.0-59.25)	51.0 (40.75-53.75)	** *b,d/c,e **b,e
BMI,Median(IQR)	22.6 (20.12-25.17)	23.21 (20.93-26.61)	0.396	21.4 (20.06-26.37)	23.25 (21.1-26.99)	24.03 (21.77-26.97)	21.60 (19.26-26.79)	0.737
Underlying disease	4(40.0%)	39(86.7%)	*	13 (100.0%)	10 (100.0%)	4(40.0%)	12 (100.0%)	* *a,b/a,c/ a,e/b,d/c, d/d,e
Cardiovascular disease, N (%)	2(20.0%)	7(15.6%)	0.731	3(23.1%)	1(10.0%)	0(0%)	3(25.0%)	0.488
Diabetes mellitus, N (%)	0(0.0%)	14(31.1%)	*	3(23.1%)	3(30.0%)	1(10.0%)	7(58.3%)	* *a,e/d,e
Hypertension, N (%)	3(30.0%)	27(60.0%)	0.085	6(46.2%)	6(60.0%)	3(30.0%)	12(100.0%)	* **a,e/b,e /d,e *c,e
Chronic lung disease, N (%)	0(0.0%)	0(0.0%)	.	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	.
Cancer, N (%)	0(0.0%)	23(51.1%)	*	13(100.0%)	10(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	** **a,b/a,c /b,d/b,e/ c,d/c,e
Chronic kidney disease, N(%)	0(0.0%)	13(28.9%)	0.052	0(0.0%)	1(10.0%)	0(0.0%)	12(100.0%)	** **a,e/b,e /c,e/d,e

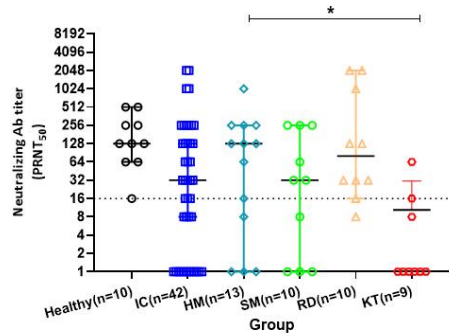
Vaccine type(1차,2차,3차)									
Ad/Ad/mRNA, N (%)	2(20.0%)	15(33.3%)		6(46.2%)	7(70.0%)	0(0.0%)	2(16.7%)		
mRNA/mRNA/mRNA, N (%)	7(70.0%)	16(35.6%)	0.127	7(53.8%)	3(30.0%)	0(0.0%)	6(50.0%)	**	*b,e/c,e
Othergroup, N (%)	1(10.0%)	14(31.1%)		0(0.0%)	0(0.0%)	10(100.0%)	4(33.3%)		
CBC									
WBC (103/mL)	5.7 (4.3-6.65)	5.9 (4.2-6.8)	0.656	4.4 (3.7-5.9)	5.8 (4.3-6.13)	7.05 (4.7-8.05)	6.55 (5.23-7.8)	*	*b,e
Neutrophils (%)	53.6 (47.3-58.25)	56.2 (49.55-66.9)	0.423	56.8 (43.75-69.6)	56.0 (48.78-63.3)	54.55 (49.58-72.55)	55.6 (49.53-68.52)	0.922	
Lymphocytes (%)	35.9 (31.7-42.5)	31.0 (21.55-37.1)	0.113	30.3 (18.05-33.6)	28.95 (22.95-35.9)	34.95 (20.23-40.38)	33.9 (23.75-40.73)	0.254	
Monocyte(%)	7.0 (5.05-8.15)	9.3 (6.4-12.15)	**	11.8 (9.7-16.0)	10.6 (8.45-13.85)	6.5 (5.93-9.1)	6.6(5.75-8.8)	**	**a,b *a,c/b,d/ b,e
Eosinophil(%)	2.6 (0.95-5.0)	1.8 (1.15-3.0)	0.537	2.2 (1.55-3.0)	2.45 (1.5-4.18)	1.5(0.85-1.95)	1.35 (0.75-3.3)	0.457	
Platelet(103/ $\mu$ L)	252.0 (196.0-296.5)	203.0 (156.5-268.5)	0.167	153.0 (116.5-194.5)	274.5 (143.5-300.0)	232.0 (173.0-282.0)	212.5 (183.0-267.75)	*	*a,b/b,c

\*HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation;

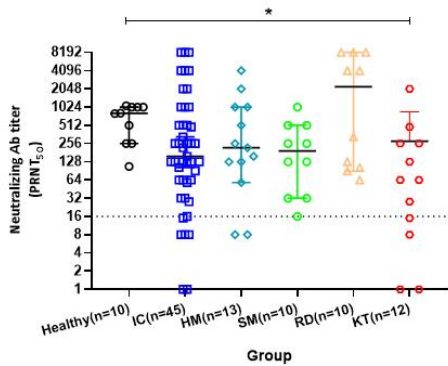
\*\*P <0.001, \*P <0.05



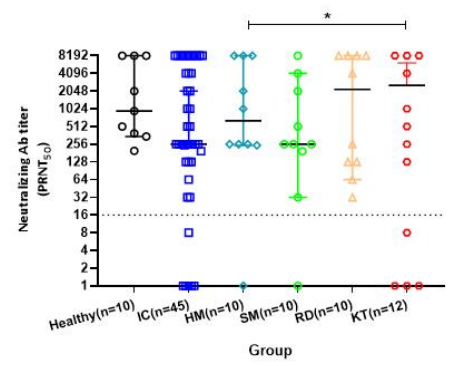
3차 접종 전



3차 접종 후 1개월



3차 접종 후 3개월



3차 접종 후 6개월

그림15. 건강한 성인과 면역저하자 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 검체를 이용한 SARS-CoV-2 Wild-type에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가 결과<sup>#</sup>

<sup>#</sup> HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

표15. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 SARS-CoV-2 Wild-type 바이러스에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가(중화항체 역가를 1:X 의 X 로 표현)<sup>#</sup>

	면역저하			면역저하자				P value
	건강한 성인 (Healthy) <sup>a</sup>	자(IC) Median (IQR)	P value	혈액암 (HM) <sup>b</sup>	고형암 (SM) <sup>c</sup>	류마티스 (RD) <sup>d</sup>	이식 (KT) <sup>e</sup>	
3차 접 종 전 <sup>A</sup>	128 (24.25-128)	16 (1-128)	0.349	16 (16-192)	32 (1-160)	32 (1-224)	8 (1-8)	*b,e
3차 접 종 후 1개월 <sup>B</sup>	512 (256-1280)	32 (1-160)	0.198	1024 (272-1536)	384 (224-2048)	256 (128-2560)	64 (10-256)	*b,e <0.05



3차 접종 후 3개월 <sup>C</sup>	807 (256-1024)	157 (61-768)	0.04	218 (93-1024)	192 (32-512)	2213 (99.75-4096)	64 (8-256)	*a,e
3차 접종 후 6개월 <sup>D</sup>	939 (369-8192)	256 (128-8192)	0.69	640 (253-8192)	256 (153.5-2560)	2176 (112-8192)	384 (2.75-7168)	>0.05
paired T-test	<0.05 <sup>A,B/A,C</sup>	<0.05 <sup>A,B/D/C,D</sup>		<0.05 <sup>A,B/A,D</sup>	<0.05 <sup>A,B</sup>	<0.05 <sup>A,C/A,D</sup>	<0.05 <sup>A,D</sup>	

<sup>#</sup>HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases;KT, kidney transplantation

\*\*P <0.001, \*P <0.05

표16. 코로나-19 백신 3차 접종 대상자들의 돌파 감염 여부<sup>#</sup>

	건강한 성인 (Healthy) (n=126)	면역저하자 (IC) (n=223)	혈액암 (HM) (n=56)	고형암 (SM) (n=75)	류마티스 (RD) (n=47)	이식 (KT) (n=45)
돌파 감염자	52	72	6	26	10	30
감염률(%)	41.26	32.28	10.71	34.66	21.27	66.66

<sup>#</sup>HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

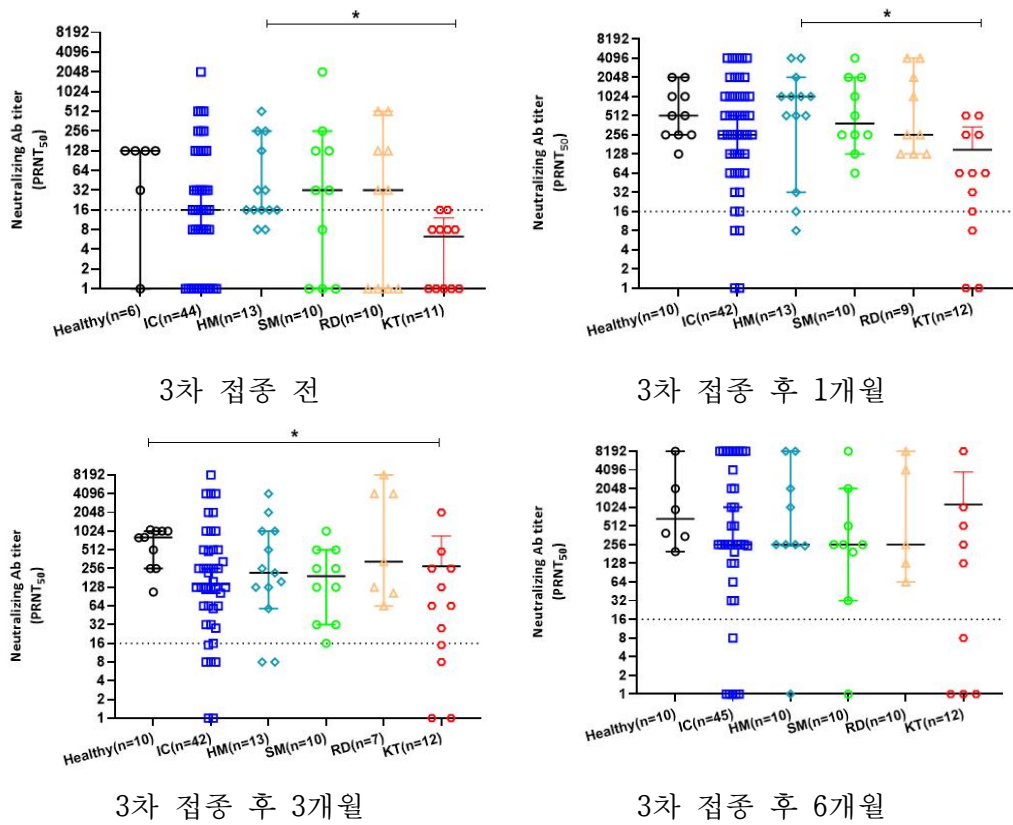


그림16. 건강한 성인과 면역저하자 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종 후 NP 양성 제외 시점별 검체를 이용한 SARS-CoV-2 Wild-type에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가 결과<sup>#</sup>

<sup>#</sup>HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

표17. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 결합 항체 NP 양성 제외 한 시점별 SARS-CoV-2 Wild-type 바이러스에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가#

	건강한 성인 (Healthy) <sup>a</sup>	면역저하자 (IC) Median (IQR)	면역저하자				P value
			혈액암 (HM) <sup>b</sup>	고형암 (SM) <sup>c</sup>	류마티스 (RD) <sup>d</sup>	이식 (KT) <sup>e</sup>	
3차 접종 전 <sup>A</sup>	128 (24.25-128)	16 (1-128)	16 (16-192)	32 (1-160)	32 (1-224)	8 (1-8)	
3차 접종 후 1개월 <sup>B</sup>	512 (256-1280)	256 (64-1024)	1024 (272-1536)	384 (224-2048)	256 (128-3072)	64 (10-256)	*b,d
3차 접종 후 3개월 <sup>C</sup>	807 (256-1024)	142.5 (51.5-512)	218 (93-1024)	192 (32-512)	330 (103-4096)	64 (9.75-256)	*a,e
3차 접종 후 6개월 <sup>D</sup>	665 (309.8)	256 (96-2048)	256 (256-5120)	256 (113-1280)	256 (96-6144)	64 (1-768)	
paired T-test	<0.05 <sup>A,B/</sup>	<0.05 <sup>A,C/</sup> 0.001 A,B/A,C/	<0.05 A,B/A,C		<0.05 <sup>A,B,A/C</sup>	<0.05 <sup>A,C</sup>	

#HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

\*\*P <0.001, \*P <0.05

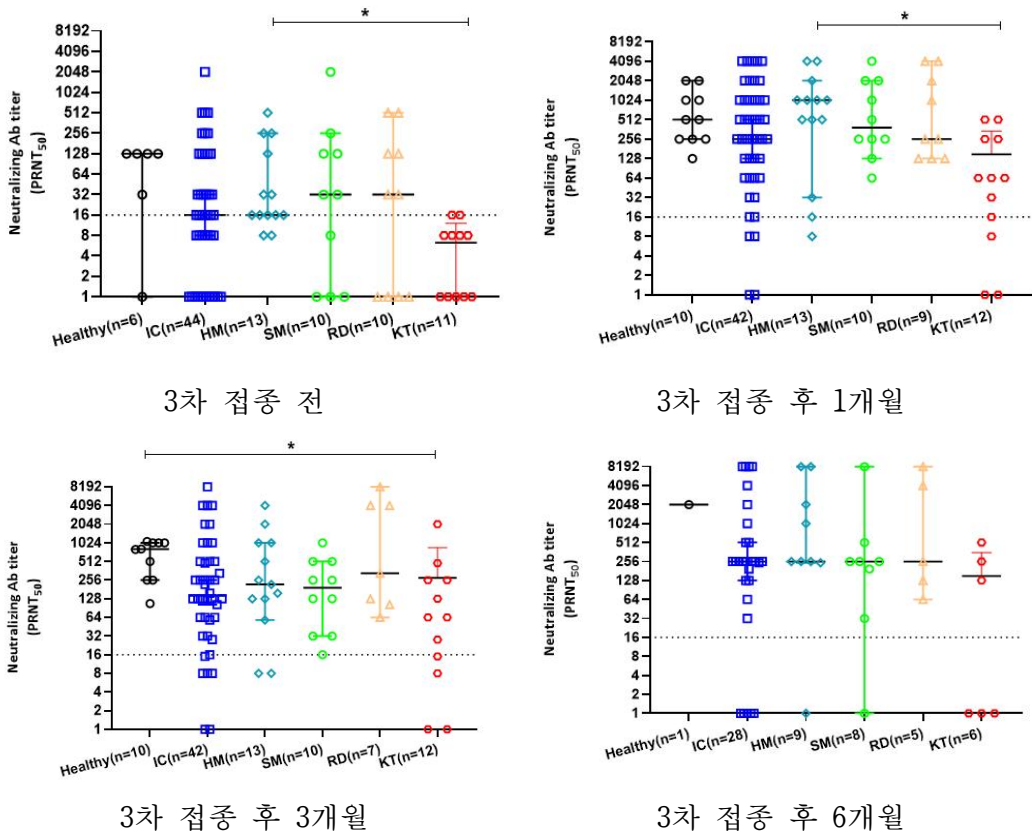


그림17. 건강한 성인과 면역저하자 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종 후 NP 양성, 돌파감염자 제외 시점별 검체를 이용한 SARS-CoV-2 Wild-type에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가 결과<sup>#</sup>

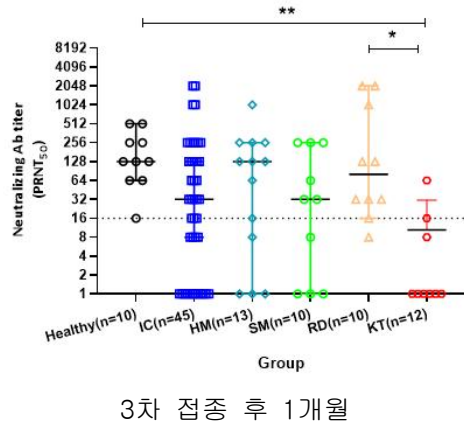
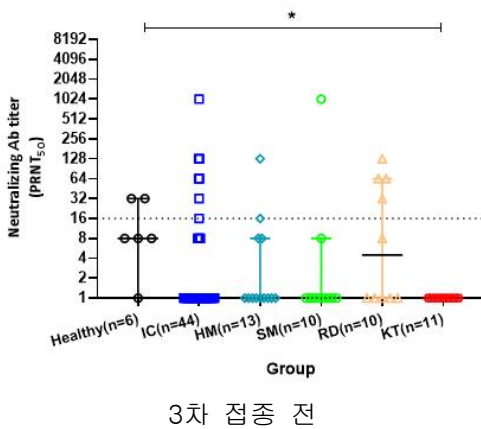
<sup>#</sup>HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

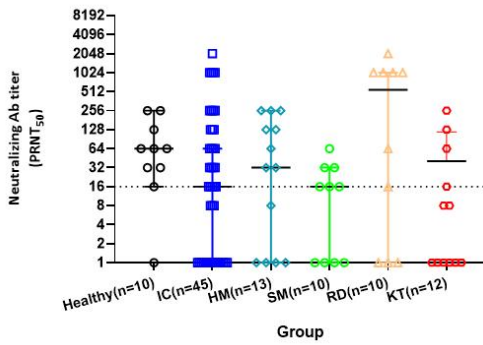
표18. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 결함 항체 NP 양성 제외한 시점별 SARS-CoV-2 Wild-type 바이러스에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가<sup>#</sup>

	건강한 성인 (Healthy) <sup>a</sup>	면역저하자 (IC) Median (IQR)	면역저하자				P value
			혈액암 (HM) <sup>b</sup>	고형암 (SM) <sup>c</sup>	류마티스 (RD) <sup>d</sup>	이식 (KT) <sup>e</sup>	
3차 접종 전 <sup>A</sup>	128 (24.25-128)	16 (1-128)	16 (16-192)	32 (1-160)	32 (1-224)	8 (1-8)	
3차 접종 후 1개월 <sup>B</sup>	512 (256-1280)	256 (64-1024)	1024 (272-1536)	384 (224-2048)	256 (128-3072)	64 (10-256)	*b,d
3차 접종 후 3개월 <sup>C</sup>	807 (256-1024)	142.5 (51.5-512)	218 (93-1024)	192 (32-512)	330 (103-4096)	64 (9.75-256)	*a,e
3차 접종 후 6개월 <sup>D</sup>	2048 (2048-2048)	256 (80-896)	256 (256-5120)	256 (72.5-448)	256 (96-6144)	64 (1-320)	
paired T-test	<0.05 A,B/A,C	<0.05 0.001 A,B/ A,B/B,D/C,D	<0.05 A,B/	<0.05 A,B	<0.05 A,C/		

<sup>#</sup>HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

\*\*P <0.001, \*P <0.05

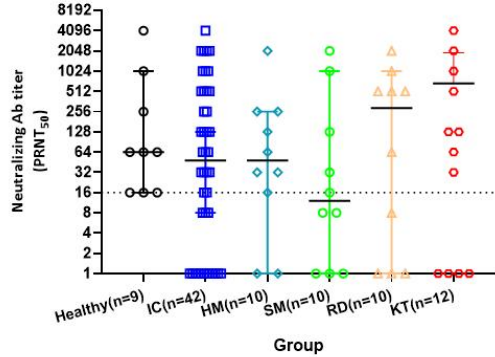




3차 접종 후 3개월

그림18. 건강한 성인과 면역저하자 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 검체를 이용한 SARS-CoV-2 Omicron에 대한 PRNT<sub>50</sub>(plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints) 역가 결과<sup>#</sup>

<sup>#</sup>HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation



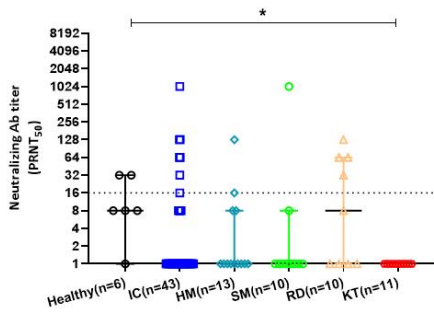
3차 접종 후 6개월

표19. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점별 SARS-CoV-2 Omicron 바이러스에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT50) 역가<sup>#</sup>

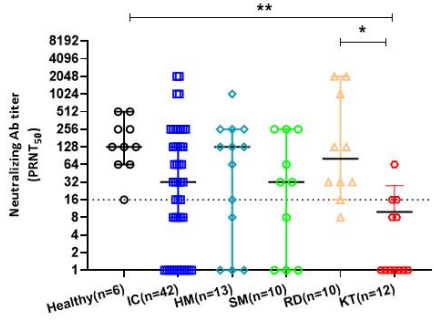
	건강한 성인 (Healthy) <sup>a</sup> Median (IQR)	면역저하 자(IC) Median (IQR)	P value	면역저하자				P value
				혈액암 (HM) <sup>b</sup> Median (IQR)	고형암 (SM) <sup>c</sup> Median (IQR)	류마티스 (RD) <sup>d</sup> Median (IQR)	이식 (KT) <sup>e</sup> Median (IQR)	
3차 접종 전 <sup>A</sup>	8 (6.25-32)	1 (1-6.25)	0.457	1 (1-8)	1 (1-2.75)	4.5 (1-64)	1 (1-1)	*a,e
3차 접종 후 1개월 <sup>B</sup>	128 (64-320)	32 (1-160)	0.323	128 (4.5-256)	32 (1-256)	80 (28-1280)	1 (1-14)	**a,e /*d,e
3차 접종 후 3개월 <sup>C</sup>	64 (28-160)	16 (1-128)	0.096	32 (1-192)	16 (1-32)	544 (1-1024)	4.5 (1-52)	>0.05
3차 접종 후 6개월 <sup>D</sup>	64 (16-640)	48 (1-512)	0.264	48 (12.25-256)	12 (1-352)	288 (1-640)	96 (1-896)	>0.05
paired T-test	<0.05 <sup>A,B/A,D</sup>	<0.05 <sup>A,B/A,C/A,D</sup>		<0.05 <sup>A,B/A,D</sup>	>0.05	>0.05	0.001 <sup>A,D</sup>	

<sup>#</sup> HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

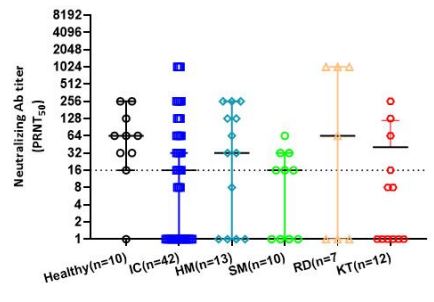
\*\*P <0.001, \*P <0.05



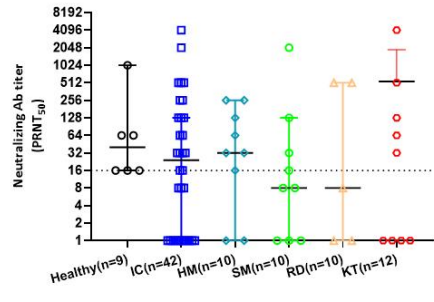
3차 접종 전



3차 접종 후 1개월



3차 접종 후 3개월



3차 접종 후 6개월

그림19. 건강한 성인과 면역저하자 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종 후 NP 양성 제외한 시점별 혈청을 이용한 SARS-CoV-2 Omicron에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가 결과<sup>#</sup>

<sup>#</sup> HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

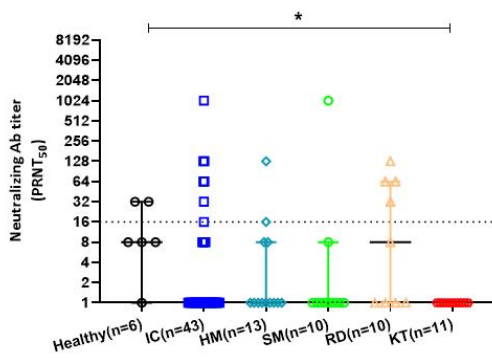
표20. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 NP 양성 제외한 시점별 SARS-CoV-2 Omicron 바이러스에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가<sup>#</sup>

	건강한 성인 (Healthy) <sup>a</sup>	면역저하자(IC) Median (IQR)	면역저하자				P value
			혈액암 (HM) <sup>b</sup>	고형암 (SM) <sup>c</sup>	류마티스 (RD) <sup>d</sup>	이식(KT) <sup>e</sup>	
3차 접종 전 <sup>A</sup>	8 (6.25-32)	1 (1-6.25)	1 (1-8)	1 (1-2.75)	8 (1-64)	1 (1-1)	*a,e
3차 접종 후 1개월 <sup>B</sup>	128 (64-320)	32 (1-160)	128 (4.5-256)	32 (1-256)	80 (28-1280)	1 (1-14)	*a,e/ d,e
3차 접종 후 3개월 <sup>C</sup>	64 (28-160)	16 (1-128)	32 (1-192)	16 (1-32)	64 (1-1024)	4.5 (1-52)	*a,e

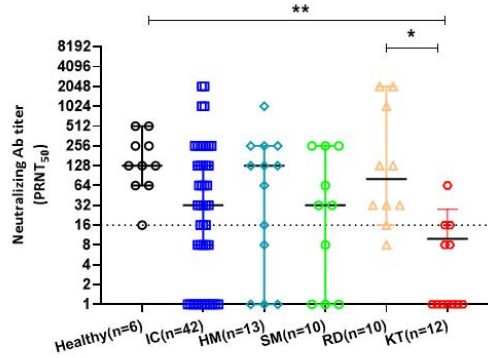
3차 접종 후 6개월 <sup>D</sup>	40 (16-604)	24 (1-112)	32 (8.5-192)	8 (1-80)	8 (1-512)	32 (1-320)	
paired T-test	<0.05 <sup>A,B/A,C</sup>	<0.05 <sup>A,B/D,C,D</sup> 0.001 <sup>A,B/</sup>	<0.05 <sup>A,B/</sup>	<0.05 <sup>A,B</sup>	<0.05 <sup>A,C/</sup>		

<sup>#</sup>HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

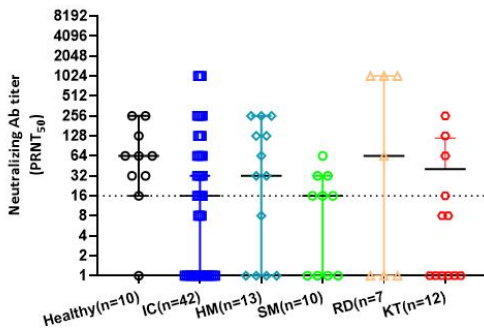
\*\*P <0.001, \*P <0.05



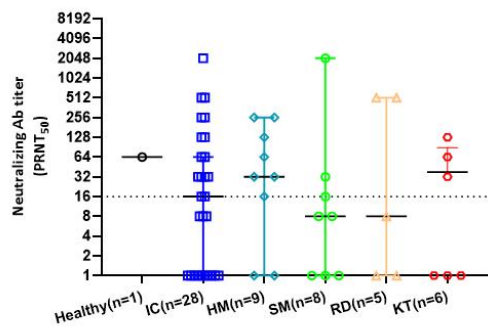
3차 접종 전



3차 접종 후 1개월



3차 접종 후 3개월



3차 접종 후 6개월

그림20. 건강한 성인인과 면역저하자 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종 후 NP 양성, 돌파감염자 제외 시점별 혈청을 이용한 SARS-CoV-2 Omicron에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가 결과<sup>#</sup>

<sup>#</sup>HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

표21. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 NP 양성 제외 한 시점별 SARS-CoV-2 Omicron 바이러스에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가<sup>#</sup>

	건강한 성인 (Healthy) <sup>a</sup>	면역저하 자(IC) Median (IQR)	면역저하자				P value
			혈액암 (HM) <sup>b</sup>	고형암 (SM) <sup>c</sup>	류마티스 (RD) <sup>d</sup>	이식 (KT) <sup>e</sup>	
3차 접종 전 <sup>A</sup>	8 (6.25-32)	1 (1-6.25)	1 (1-8)	1 (1-2.75)	8 (1-64)	1 (1-1)	*a,e
3차 접종 후 1개월 <sup>B</sup>	128 (64-320)	32 (1-160)	128 (4.5-256)	32 (1-256)	80 (28-1280)	1 (1-14)	*a,e/ d,e
3차 접종 후 3개월 <sup>C</sup>	64 (28-160)	16 (1-128)	32 (1-192)	16 (1-32)	64 (1-1024)	4.5 (1-52)	
3차 접종 후 6개월 <sup>D</sup>	64 (64-64)	16 (1-112)	32 (8.5-192)	8 (1-28)	8 (1-512)	16.5 (1-80)	
paired T-test	<0.05 <sup>A,B/A,C</sup>	<0.05 <sup>A,B/BD/C,D</sup> 0.001 <sup>A,B/</sup>	<0.05 <sup>A,B/</sup>	<0.05 <sup>A,B</sup>	<0.05 <sup>A,C/</sup>		

<sup>#</sup>HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

\*\*P <0.001, \*P <0.05

표22. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 NP 양성, 돌파감염자 제외 시점별 SARS-CoV-2 Wild, Omicron 바이러스에 대한 plaque reduction neutralization test 50% neutralization endpoints(PRNT<sub>50</sub>) 역가 음성율<sup>#</sup>

%	Type	건강한 성인 (Healthy) <sup>a</sup>	면역저하 자(IC) Median (IQR)	면역저하자			
				혈액암 (HM) <sup>b</sup>	고형암 (SM) <sup>c</sup>	류마티스 (RD) <sup>d</sup>	이식 (KT) <sup>e</sup>
3차 접종 전 <sup>A</sup>	Wild	0	37.93	20	10	20	83.33
	Omicron	100	86.20	90	87.5	60	100
3차 접종 후 1개월 <sup>B</sup>	Wild	0	13.79	10	0	0	50
	Omicron	0	27.58	30	25	0	50
3차 접종 후 3개월 <sup>C</sup>	Wild	0	13.79	10	0	0	50
	Omicron	0	37.93	30	37.5	20	66.66
3차 접종 후 6개월 <sup>D</sup>	Wild	0	17.85	11.11	12.5	0	50
	Omicron	0	42.85	22.22	62.5	40	50

<sup>#</sup>HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation



표23. 건강한 성인과 면역저하자 대상 코로나-19 백신 3차 접종 후 돌파 감염자에 대한 결합 항체 NP 양성률<sup>#</sup>

%	건강한 성인 (Healthy) (n=46)	면역저하자 (IC) (n=64)	혈액암 (HM) (n=6)	고형암 (SM) (n=19)	류마티스 (RD) (n=11)	이식 (KT) (n=28)
3차 접종 전	2.17(1)	0	0	0	0	0
3차 접종 후 1개월	0	0	0	0	0	0
3차 접종 후 3개월	0	21.87(14)	33.33(2)	21.05(4)	36.36(4)	14.28(4)
3차 접종 후 6개월	6.52(3)	40.62(26)	50(3)	63.15(12)	54.54(6)	17.85(5)

<sup>#</sup>HM, hematologic malignancy; SM, solid organ malignancy; RD, rheumatic diseases; KT, kidney transplantation

## IV. 고찰

본 연구는 면역저하자에서 코로나-19 백신 3차 접종에 대한 백신효과 평가를 최종목표로 수행된 연구이며, 건강한 성인 및 면역저하자(혈액암, 고형암, 류마티스, 신장 이식 환자) 연구 대상자 선정 기준에 따라 연구 대상자를 모집하여 건강한 성인(Healthy) 124명, 면역저하자(IC) 223명이 포함되었다. 면역저자자는 혈액암(HM) 56명, 고형암(SM) 75명, 류마티스(RD) 47명, 신장 이식 환자(KT) 45명이 확보하였다. 이는 코로나-19 백신 3차 접종 전(base-line) 연구 대상자를 모집하고자 하였으나 연구 시작 시점에서 면역저하자의 코로나-19 백신 3차 접종자가 대부분으로 연구 대상자 모집에 어려움이 있었다.

ECLIA Roche kit를 이용하여 코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 건강한 성인 그룹과 면역저하자들의 SARS-CoV-2 S 단백질 결합 항체가(U/mL)를 측정하였고, 코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 1개월에 면역저하자와 비교하여 건강한 성인 그룹에서 S 단백질 결합 항체가는 높게 나타났으며 통계적으로 유의미한 차이가 있었다( $P < 0.001$ ). 접종 후 3개월 이후 6개월까지 접종 후 기간이 길어질수록 건강한 성인 그룹과 면역저하자 그룹 간의 S 단백질 결합 항체가는 유의미한 차이가 없었다. 건강한 성인과 면역저하자에서 SARS-CoV-2 S 단백질 결합 항체가는 3차 백신 접종 후 1개월에 가장 높았고, 이후 점차 감소하는 경향을 보였다. 면역저하자의 경우 코로나-19 백신 3차 접종 후 1개월 이후 6개월까지 S 단백질 결합 항체가는 접종 전보다 높았다( $P < 0.001$ ). 코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 1개월에 SARS-CoV-2 S 단백질 결합 항체가의 기하평균(GMT)을 비교하면 건강한 성인 그룹에서 6배 증가하였고, 면역저하자의 경우 21배 증가하였다. 특히 혈액암 그룹은 14배 증가하였고, 고형암 그룹은 42배, 류마티스 그룹과 신장 이식 그룹은 15배 증가하였다. 접종 후 6개월은 건강한 성인 그룹에서 1.4배 증가하

였고, 면역저하자의 경우 7.2배 증가한 것으로 확인되었다. 접종 후 기간이 길어질수록 건강한 성인 그룹과 면역저하자 그룹 간의 S 단백질 결합 항체가의 큰 차이는 없었다. N. Longlune 등은 코로나-19 백신 1차 접종 전 0% SARS-CoV-2의 항체 생성률이 0%(95% CI 101명 중 0명)를 보였고, 2차 접종 전 4%(95% CI, 101명 중 4명), 3차 접종 전 40(95% CI, 99명 중 40명) 3차 접종 후 4주 차 68%(95% CI, 101명 중 67)으로 확인하였다. 추가로 3차 접종 전 항체 생성이 없었던 환자 59명 중 26명(44%) 항체 생성을 보고하였다[17]. ACIP(Advisory Committee on Immunization Practices)에서 면역저하자에 대해서 mRNA 백신을 2회 접종 후 28일 이후에 3차 접종에 대해서 권고하였다[18]. 코로나-19 mRNA 백신 2차 접종 후 혈청 음성률은 약 50~70%이지만, 3차 접종받은 이식 그룹에서 코로나-19에 대한 항체 생성률은 2차 접종 후 항체 생성률에 비해서 높다고 보고하였다.

SARS-CoV-2 wild-type/Alpha의 S 단백질(Original SP)과 SARS-CoV-2 Beta/Gamma의 S 단백질(Variant SP)에 의해 유도되는 IFN- $\gamma$ 를 측정하였다. 코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 시점별 SARS-CoV-2 Wild-type/Alpha의 S 단백질(Original SP)과 SARS-CoV-2 Beta/Gamma의 S 단백질(Variant SP)에 의해 유도되는 IFN- $\gamma$ 는 건강한 성인 그룹에서 높았으며, 면역저하자와 유의미한 차이가 있었다( $P < 0.05$ ). 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교하여 접종 후 1개월 이후 6개월까지 IFN- $\gamma$  값은 건강한 성인 그룹에서 차이가 없었으나, 면역저하자에서 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교하면 접종 후 1개월과 3개월까지 IFN- $\gamma$  값이 증가한 것으로 확인되었고( $P < 0.05$ ), 접종 후 6개월은 유의미가 차이는 없었다. 코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 1개월에 Original S 단백질 IFN- $\gamma$  기하평균(GMT)을 비교하면 건강한 성인 그룹에서 약 1.2배 증가하였고, 면역저하자는 3배 증가하였다. 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교하여 접종 후 6개월에 건강한 성인 그룹에서 Original S 단백질 IFN- $\gamma$ (GMT)은 0.4배 차이가 있었고, 면역저하자의 경우 1.75배 차이가 있었다. G.D. Offizi 등은 건강한 성인과 간 이식 환자의 사이에서 백신 1차 접종 전

과 1차 및 2차 접종 후 IFN- $\gamma$  수치를 측정하였다. 간 이식 환자에서 IFN- $\gamma$  중앙값은 1차 접종 전 3.5pg/ml(IQR 0.1-10.8), 1차 접종 후 9.5pg/ml(IQR 2.1-29.9), 2차 접종 후 49.1pg/ml(IQR 5.3-189.3)이었고, 건강한 성인의 IFN- $\gamma$  중앙값은 접종 전 0.85pg/ml(IQR 0.1-5.7), 1차 접종 후 112.2pg/ml(IQR 53.5-205.0), 2차 접종 후 344.0pg/ml(IQR 193.6-699.6)이었다. 건강한 성인과 간 이식 환자에 백신을 접종하였을 때 IFN- $\gamma$  수치가 증가하는 것과 두 그룹 간에 IFN- $\gamma$ 의 수치적 차이를 보고하였다[19]. R.M. Pedersen 등의 연구에서는 신장 이식 환자 중 2차 접종 후 4주 차에 S 단백질에 대한 항체가 반응이 없었고, 2차 접종 후 1주와 4주에 IFN- $\gamma$  검출되지 않았으며, PRNT<sub>50</sub> 역가는 코로나-19 백신 3차 접종 후 1:4 미만으로 유지되어서 코로나-19에 대한 중화항체 역가에 어떠한 변화도 없었다고 보고하였다[20]. 본 연구에서는 건강한 성인 그룹과 면역저하자 그룹에서 코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 1개월 이후 6개월까지 시점별 SARS-CoV-2 wild-type/Alpha 및 Beta/Gamma의 S 단백질에 의해 유도되는 IFN- $\gamma$  수치를 측정하였고 건강한 성인 그룹에서 IFN- $\gamma$  수치가 가장 높은 것으로 나타났으며 이는 통계적으로 유의미하였다. 코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 1개월과 3개월까지 비교하면 면역저하자 그룹에서 IFN- $\gamma$  값이 증가한 것으로 확인되었고( $P < 0.05$ ), 코로나-19 백신 접종 전과 접종 후 6개월은 유의미한 차이는 없었다. 즉 건강한 성인에서 코로나-19 백신 3차 전과 접종 후 1개월 시점에서 세포 면역 반응의 증가는 관찰되지 않으나 접종 후 1개월 시점과 비교하면 4~6개월로 갈수록 세포 면역 반응이 감소함을 확인할 수 있었다. 반면 면역저자자는 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교하여 3차 접종으로 인한 세포 면역 반응의 향상을 기대할 수 있었다.

surrogate virus neutralization test(sVNT) kit를 이용하여 건강한 성인 그룹과 면역저하자 그룹에서 코로나-19 백신 3차 접종 전과 접종 후 1개월 이후 3개월까지 시점별 SARS-CoV-2 바이러스에 대한 sVNT 양성률(blocking, %)를 측정하였고, 건강한 성인 그룹에서 sVNT 양성률은 높았으며, 이는 통계적으로 유의미하였다. 건강

한 성인과 면역저하자 두 그룹 모두 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교하여 접종 후 1개월 이후 3개월까지 모든 시점에서 sVNT 양성률은 높았다( $P < 0.001$ ). 코로나-19 백신 3차 접종 전과 비교해 접종 후 1개월에 sVNT 양성률은 건강한 성인 그룹은 약 1.2배 증가하였고, 면역저하자 그룹은 약 4.8배 증가하였다. 코로나-19 백신 접종 후 3개월에 sVNT 양성률은 건강한 성인 그룹에서 1.17배, 면역저하자 그룹에서 5배 증가한 것으로 확인되었다.

건강한 성인 그룹과 면역저하자 그룹에서 SARS-CoV-2 wild-type과 Omicron 바이러스에 대한 중화능을 확인하기 위해 SARS-CoV-2 바이러스 성장을 50% 억제하는 항체가를 결정하는 plaque assay를 수행하였다. 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점에 따른 SARS-CoV-2 wild-type 바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값 (median, IQR) 각 그룹 간 차이를 비교하면 코로나-19 백신 접종 전과 접종 후 1개월에 혈액암 그룹과 신장 이식 그룹 간 유의미한 차이가 있었고( $P < 0.05$ ), 접종 후 3개월에 건강한 성인과 신장 이식 그룹 간 유의미한 차이가 있었다( $P < 0.05$ ). 접종 후 6개월은 건강한 성인과 면역저하자 그룹 간에 유의미한 차이는 없었다. 코로나-19 백신 3차 접종 전 SARS-CoV-2 Omicron 바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가의 중앙값 (median, IQR)은 건강한 성인에서 8로 가장 높았으나 매우 낮은 값이며, 면역저하자의 PRNT<sub>50</sub> 역가는 대부분 형성되지 않음을 확인하였다. 코로나-19 백신 3차 접종 후 1개월에 SARS-CoV-2 Omicron 바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가는 건강한 성인과 면역저하자 그룹 모두에서 증가하였다. 코로나-19 백신 3차 접종 후 시점에 따른 SARS-CoV-2 Omicron 바이러스에 대한 PRNT<sub>50</sub> 역가의 각 그룹 간 차이를 비교하면 코로나-19 백신 접종 전과 접종 후 1개월에 건강한 성인과 신장 이식 그룹 간 유의미한 차이가 있었다( $P < 0.05$ ). 접종 후 3개월 이후 6개월까지 건강한 성인과 면역저하자 그룹 간에 유의미한 차이는 없었다. M. Gavriatopoulou 등은 건강한 성인과 혈액암 그룹 대상으로 코로나-19 백신 접종 후 1일, 22일, 50일에 중화항체를 측정된 결과를 보고하였는데, 중화항체 역가 30%를 양성 기준으로

하였을 때 1일째는 양성률의 차이가 없었으나, 22일에 건강한 성인(대조군)은 39.8%, 혈액암 그룹은 20.5%로 혈액암에서 중화항체 양성률이 낮았음을 보고하였다[21]. L. Monin 등의 연구에서 고형암과 혈액암 그룹 총 151명을 대상으로 BNT162b2(화이자®) 백신 접종 후 21일째에 2차 접종 후 항체 형성 및 바이러스 중화능, T 세포 반응을 확인하는 연구를 진행하였다. 2차 접종하였을 때 항체 형성률은 건강한 성인 100%(12/12), 혈액암 60%(3/5), 고형암 95%(18/19)로 확인되지만 2차 접종하지 않았을 때 각각 86%, 11%, 30%로 혈청 양성률과 바이러스 중화능, T 세포 반응 등이 떨어진다는 것을 보고하였다. 코로나-19 백신 접종 후 2차 접종을 2주 이내에 하였을 때 고형암 그룹에서 면역원성이 유의하게 증가함을 보고하였다[22]. 3차 접종 후 이상 반응에 대한 설문조사 결과 건강한 성인과 면역저하자를 비교했을 때 건강한 성인보다 면역저하자에서 반응원성(reactogenicity)이 더 적게 발생하였다. 발적, 발열, 오한, 근육통, 피로도, 두통, 설사에 대한 점수는 건강한 성인에서 반응원성 점수가 통계적으로 유의하게 높았다( $P < 0.05$ ). 면역저하자보다 건강한 성인이 모든 이상 반응에서 더 많이 경험했다고 응답하였다. 그중 통증이 두 군 다 70% 이상으로 이상 반응 중 가장 높았고, 건강한 성인은 발열과 설사를 경험했다고 응답한 대상자가 있었으나 면역저하자에서는 없었다. 건강한 성인에 비해 면역저하자에서는 반응원성이 더 적게 발생하였다.

본 연구에서의 제한점은 모든 환자를 대상으로 PRNT<sub>50</sub> 역가를 분석하지 못하였고, sVNT kit 검사를 통해서 간접적으로 평가를 하였다. sVNT kit 검사의 경우 SARS-CoV-2 Wild type 바이러스의 S 단백질을 이용하며, SARS-CoV-2 Omicron 바이러스의 S 단백질에 대한 sVNT 평가하지 못했다는 제한점이 있었다. IGRA 검사의 경우 SARS-CoV-2 Wild-type, Alpha, Beta, Gamma의 변이주의 항원만 검사하였기 때문에 현재 유행 중인 SARS-CoV-2 Omicron BA4, BA5에 대한 세포 면역 반응을 확인하지 못한 제한점이 있었다. 연구 디자인이 시험 대조군 연구가 아니라 관찰연구로 건강한 성인과 면역저하자 그룹의 나이, 백신 접종 종류

등 적절히 randomization 하지 못한 제한점이 있었다. 코로나-19 유행이 장기화하면서 연구 대상자 중 코로나-19 백신 3차 접종 후 1개월, 3개월, 6개월 시점 중간에 코로나-19에 감염되는 돌과 감염 등의 문제가 발생하여 접종 후 시점에 따른 항체가 형성, 세포 면역 반응, 중화항체역가 등 연구의 목적에 맞는 정확한 분석에 어려움이 있었다. 건강한 성인뿐만 아니라 면역저하자에서도 코로나-19 백신 3차 접종 후 1개월 체액성, 세포성 면역 반응 등 면역원성의 향상이 확인되었다. 그러나 신장 이식 그룹 등 면역저하자 그룹에서 3차 접종 후의 체액성, 세포성 면역 반응이 건강한 성인보다 낮음을 확인하였다. 그러나 3차 접종 후 건강한 성인과 면역저하자의 체액성, 세포성 면역 반응의 차이는 현저히 개선됨을 확인하였다. COVID-19의 유행이 계속 진행됨으로 새롭게 발견되는 델타, 오미크론 등 변이주에 대한 감염률이 백신 접종자들에게도 높게 확인되었음[17, 24]. 따라서 면역저하자들을 대상으로 코로나-19 백신 3차 접종하여도 면역 반응이 최적이지 아닐 수 있으므로 마스크 등의 barrier measures가 유지되어야 하며 추가적인 백신이 고려되어야 한다.

## 참고문헌

1. K.B. Anand, S. Karade, S. Sen and R.M. Gupta, SARS-CoV-2: Camazotz's Curse, MJAFI, 2020.
2. M. Kandeel, M.E.M. Mohamed, H.M.A. El Lateef, K.N. Venugopala, H.S. El Beltagi, Omicron variant genome evolution and phylogenetics, J Med Virol, 2021.
3. J. Lang, N.Y.J. Deng, K. Liu, P.Y.,G. Zhang, C. Jiang, Inhibition of SARS Pseudovirus Cell Entry by Lactoferrin Binding to Heparan Sulfate Proteoglycans. PLoS ONE. 2011.
4. T.T. tok, G. Tatar, "Structures and Functions of Coronavirus Proteins: Molecular Modeling of Viral Nucleoprotein", Scires Literature, 2017.
5. Cetners for Disease Control and Prevention, Understanding How COVID-19 Vaccines Work, 2022.
6. J. PACES, Z. STRIZOVA, D. SMRZ and J. CERNY, COVID-19 and the Immune System, Physiol Res, 2020.
7. A. J. Lee and A.A. Ashkar, The Dual Nature of Type I and Type II Interferons, Front. Immunol, 2018.



8. S.W Kang, H M. Brown and S. G. Hwang. Direct Antiviral Mechanisms of Interferon-Gamma. *Immune Netw*, 2018.
9. M.D. Knolla, C. Wonodia, Oxford - AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy, Elsevier public health emergency collection, 2021.
10. E. Kon, U. Elia and D. Peer, Principles for designing an optimal mRNA lipid nanoparticle vaccine, *ScienceDirect*, 2022.
11. O.S. Kates, B.M. Haydel, S.S. Florman, M.M. Rana, Z.S. Chaudhry, M.S. Ramesh, K. Safa, C.N. Kotton, E.A Blumberg, B.D Besharatian, S.D Tanna, M. G. Ison, M. Malinis, M.M. Azar, R.M Rakita, J.A. Morillas, A. Majeed, A.S Sait, M. Spaggiari, V. Hemmige, S.A Mehta, H. Neumann, A. Badami, J.D. Goldman, MPH, A. Lala, M. Hemmersbach-Miller, M.E. McCort, V. Bajrovic, C. OrtizBautista, R. Friedman-Moraco, S. Sehgal, E.D Lease, C.E. Fisher, MPH and A.P. Limaye, COVID-19 in solid organ transplant: A multi-center cohort study, *OUP Public Health Emergency Collection*, 2020.
12. C. Couat, L. Esposito, A.L. Hebral, Safety and Immunogenicity of Anti - SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplants, *Ann. Intern. Med*, 2021.
13. Z.X. Thng, M.D. De Smet, C.S Lee, V. Gupta, J.R. Smith, P.J. McCluskey, J.E. Thorne, J.H. Kempen, M. Zierhut, Q.D. Nguyen, C. Pavesio, R. Agrawa,

- COVID-19 and immunosuppression: a review of current clinical experiences and implications for ophthalmology patients taking immunosuppressive drugs, BJO, 2021.
14. L. Perrot, M. Hemon, J.M. Busnel, O.M. Pistor, C.Picard, C. Zandotti, T. P.ham, J. Roudier, S.D. Jego,h,i and N. Balandraud, First flare of ACPA-positive rheumatoid arthritis after SARS-CoV-2 infection, Elsevier public health emergency collection, 2021.
  15. K.A. Terracinaa and F.K Tana, Flare of rheumatoid arthritis after COVID-19 vaccination, Elsevier public health emergency collection, 2021.
  16. B. Mizrahi, R. Lotan, N. Kalkstein, A. Peretz, G. Perez, A. Ben-Tov, G. Chodick, S. Gazit and T. Patalon, Correlation of SARS-CoV-2-breakthrough infections to time-from-vaccine, Nat. Commun, 2021.
  17. N. Longlune, M.B. Nogier, M. Miedougé, C. Gabilan, C. Cartou, B. Seigneuric, A.D. Bello, O. Marion, S. Faguer, J. Izopet, N. Kamar, High immunogenicity of a messenger RNA-based vaccine against SARS-CoV-2 in chronic dialysis patients, Nephrol Dial Transplant, 2021.
  18. Centers for Disease Control and Prevention, COVID-19 Vaccines Work, 2021, [cited Dec. 23, 2021].URL <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/effectiveness/work.html>.
  19. G.D. Offizi, C. Agrati, U. Visco-Comandini, C. Castilletti, V. Puro, P. Piccolo, M.

- Montalbano, S. Meschi, E. Tartaglia, C. Sorace, S. Leone, D. Lapa, G. Grassi, D. Goletti, G. Ippolito, F. Vaia, G.M. Ettorre, R. Lionetti, Coordinated cellular and humoral immune responses after two-dose SARS-CoV2 mRNA vaccination in liver transplant recipients, *Liver Int*, 2022.
20. R.M. Pedersen, D.S. Tornby, C. Bistrup, I.S. Johansen, T.E. Andersen and U.S. Justesen, Negative SARS-CoV-2 antibodies, T-cell response and virus neutralization following full vaccination in a renal transplant recipient: a call for vigilance, *Elsevier Public Health Emergency Collection*, 2021.
21. M. Gavriatopoulou, E. Terpos, I. Ntanasis-Stathopoulos, A. Briasoulis, S. Gumeni, P. Malandrakis, D. Fotiou, M. Migkou, F. Theodorakakou, E. Eleutherakis-Papaiakovou, N. Kanellias, E. Kastritis, I.P. Trougakos and M.A. Dimopoulos<sup>1</sup>, Poor neutralizing antibody responses in 106 patients with WM after vaccination against SARS-CoV-2: a prospective study, *Blood Adv*, 2021.
22. L. Monin, A.G Laing, M. Muñoz-Ruiz, D.R McKenzie, I.D.M.D. Barrio, T. Alaguthurai, C. Domingo-Vila, T.S Hayday, C. Graham, J. Seow, S. Abdul-Jawad, S. Kamdar, E. Harvey-Jones, R. Graham, J. Cooper, M. Khan, J. Vidler, H. Kakkassery, S. Sinha, R. Davis, L. Dupont, I.F. Quijorna, C. O'Brien-Gore, P.L. Lee, J. Eum, M.C. Poole, M. Joseph, D. Davies, Y. Wu, A. Swampillai, B.V North, A. Montes, M. Harries, A. Rigg, J. Spicer, M.H. Malim, P. Fields, P. Patten, F.D. Rosa, S. Papa, T. Tree, K.J. Doores, A.C. Hayday, S. Irshad, Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective

observational study, Elsevier Sponsored Documents, 2021.

23. L. Buchwinkler, C.A. Solagna, J. Messner, M. Pirklbauer, M. Rudnicki, G. Mayer, J. Kerschbaum, Antibody Response to mRNA Vaccines against SARS-CoV-2 with Chronic Kidney Disease, Hemodialysis, and after Kidney Transplantation, *Journal of Clinical Medicine*, 2022.
  
24. K. Wu, A. Choi, M. Koch, S. Elbashir, L. Ma, D. Lee, A. Woods, C. Henry, C. Palandjian, A. Hill, J. Quinones, N. Nunna, S. O'Connell, A.B. McDermott, S. Falcone, E. Narayanan, T. Colpitts, H. Bennett, K.S. Corbett, R. Seder, B.S. Graham, G.B. Stewart-Jones, A. Carfi, D.K. Edwards, Variant SARS-CoV-2 mRNA vaccines confer broad neutralization as primary or booster series in mice, *Elsevier Public Health Emergency Collection*, 2021.