



두창 백신의 접종 후 이상반응 및 이상반응 치료제 ‘백시니아 면역글로불린’

이상은, 김진원, 이화중, 정윤석*

질병관리청 감염병진단분석국 고위험병원체분석과

초 록

두창 백신은 백시니아 바이러스 기반의 백신이며 한때 전 세계적으로 발병했던 두창을 예방하는 데 효과적이다. 1980년 세계보건기구가 두창 근절 선언을 한 이후로 두창의 자연발생의 우려가 없기 때문에 현재는 일반 인구집단을 대상으로 하는 예방 접종은 하고 있지 않다. 그러나 두창 바이러스는 생물테러에 사용될 가능성이 높은 병원체로 생물테러 대응 인력 및 바이러스에 노출될 수 있는 사람들을 대상으로 두창 백신을 접종하고 있다. 이러한 두창 백신은 국소적이고 경미한 이상반응을 유발할 수 있으며, 1·2세대 두창 백신의 경우에는 생명을 위협할 수 있는 심각한 합병증이 나타나는 경우가 있다. 이에 두창 백신 접종으로 인해 발생하는 이상반응에 대한 치료제로써 백시니아 면역글로불린(vaccinia immune globulin)이 사용되고 있다. 그러나 백시니아 면역글로불린은 두창 백신을 접종한 사람의 혈청을 이용하여 생산하기 때문에 로트(lot) 간에 유효성과 생산량이 가변적이며 수요에 비해 공급이 부족한 경우가 발생할 수 있다. 이러한 단점을 보완하기 위하여 백시니아 바이러스에 대한 중화능을 갖는 사람 단클론 항체들을 제작하여 가변적인 생산이 가능하며 유효성의 표준화가 가능한 두창 백신 이상반응 치료제의 연구개발이 진행되고 있다.

주요 검색어: 두창 백신; 이상반응; 백시니아 면역글로불린; 이상반응 치료제

서 론

두창 바이러스는 포스바이러스과(*Poxviridae*) 올소포스바이러스속(*Orthopoxvirus*)에 속하며, 한때 많은 감염자와 높은 치사율로 전 세계에 큰 영향을 미쳤던 두창의 원인이 되는 바이러스이다. 1700년대 후반 에드워드 제너는 가축으로 키우는 소를 돌보는 사람들의 경우 우두를 가볍게 앓고 난 후에는 두창에 걸리는 빈도가 일반 사람들에 비하여 낮다는 것에 착안하여 현재 사용하고 있는 두창 백신의 시초가 되는 우두

농을 이용한 종두법을 개발하였다[1,2]. 세계보건기구(World Health Organization)가 1967년부터 전 세계적으로 두창 박멸을 위한 계획의 일환으로 실시한 두창 백신 예방접종 프로그램으로 자연 감염으로 인한 두창은 근절되었다[3]. 1980년 세계보건기구가 두창 근절 선언 이후 두창에 대한 백시니아 바이러스(*vaccinia virus*) 백신 접종이 점차 중단되었다. 그러나 두창 바이러스는 생물 테러에 사용될 가능성이 높은 병원체이므로 생물 테러 대응 인력 및 의료인, 실험실 종사자 등 바이러스에 노출될 위험이 있는 사람들에게 다수의 국가에

Received July 25, 2023 Revised August 22, 2023 Accepted August 23, 2023

*Corresponding author: 정윤석, Tel: +82-43-719-8270, E-mail: rollstone93@korea.kr

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



KDCA
Korea Disease Control and Prevention Agency

핵심요약

① 이전에 알려진 내용은?

두창 박멸 이후에는 일반 인구집단을 대상으로 하는 두창 백신의 접종은 중단되었다.

② 새로이 알게 된 내용은?

두창 백신은 국소적이고 경미한 이상반응뿐만 아니라 생명을 위협하는 심각한 이상반응을 일으킬 수 있다. 이에 두창 백신의 이상반응 치료제로써 백시니아 면역글로불린을 사용하였다.

③ 시사점은?

두창 바이러스는 생물테러에 오용될 가능성이 높은 병원체이므로 생물테러 대응 인력 등에게 두창 백신을 접종하고 있다. 이에 두창 백신 접종으로 인한 이상반응 치료제로써 사용되는 백시니아 면역글로불린은 생산량에 한계가 있다. 이러한 단점을 보완하고자 대량 생산이 가능하며 표준화된 중화항체의 개발이 진행되고 있으며 도입할 필요가 있다.

서 두창 백신을 접종하고 있다[4]. 우리나라에서도 생물테러와 같은 공중보건 위기상황에 대비하여 2세대 두창 백신을 비축하고 있고 생물테러 대응 인력 등에게 백신을 접종하고 있다. 현재 허가된 백시니아 바이러스 기반의 두창 백신은 대부분 약독화 생백신으로, 올소폭스바이러스 감염을 예방하는 데 매우 효과적이다. 그러나 두창 백신은 국소적이고 경미한 이상반응을 유발할 뿐만 아니라 1·2세대 두창 백신의 경우에는 생명을 위협할 수 있는 심각한 합병증을 유발할 수 있다. 이에 두창 백신 접종 후 이상반응이 나타난 경우 두창 백신 이상반응 치료제로써 백시니아 면역글로불린(vaccinia immune globulin)이 사용되고 있다[5]. 이에 이 글에서는 두창 백신 접종으로 인해 발생할 수 있는 이상반응과 이에 대한 치료제로써 백시니아 면역글로불린에 대하여 소개하고자 한다.

두창 백신 이상반응

두창 백신은 백시니아 바이러스를 포함하는 생백신으로, 두창을 예방하는 데 효과적이지만 접종부위에 살아있는 백시니아 바이러스가 존재하게 되어 다양한 이상반응을 일으킬 수 있으며, 특히 1·2세대 두창 백신에서는 진행성 백시니아와 같은 심각한 이상반응을 일으킬 수 있다[5-9].

1. 국소 반응

두창 백신의 가장 흔한 이상반응은 주사 부위에 나타나는 국소 반응이다. 이러한 반응은 일반적으로 백신 접종 후 며칠 이내에 나타나며 접종 부위의 발적, 부기, 압통 및 가려움증을 포함할 수 있다. 농포 또는 소낭이라고 하는 작고 융기된 돌기가 발생할 수도 있다. 농포는 점차 딱지로 변하고 결국 떨어져 나가 작은 흉터를 남길 수 있다.

2. 전신 증상

일부에서는 백신 접종 후 경미한 전신 증상이 나타나기도 한다. 이러한 증상은 일반적으로 백신 접종 후 일주일 이내에 발생하며 열, 피로, 두통, 근육통 및 전반적인 불편감이 나타날 수 있다. 일반적으로 일시적으로 나타나는 증상이며 특별한 치료 없이 회복된다.

3. 우발적 자가접종

우발적 자가접종은 가장 흔한 이상반응이다. 백신 접종 부위에 밀접하게 접촉한 신체 부위로 바이러스가 옮겨질 때 우발적인 자가접종으로 병변이 생긴다. 가장 일반적인 부위는 얼굴, 눈꺼풀, 코, 입, 생식기 및 항문이다. 대부분의 병변은 치료 없이 치유된다.

4. 림프절병증

예방접종 부위 근처의 림프절병증 또는 종창성 림프절은

두창 백신의 흔한 이상반응이다. 백신에 의한 면역 반응으로 인해 림프절이 커지고 압통을 느낄 수 있다. 이것은 정상적인 반응이며 일반적으로 합병증 없이 저절로 좋아진다.

5. 전신성 백시니아

전신성 백시니아는 일반적으로 백신 접종 후 6-9일 이후에 홍반성 또는 수포성 발진이 전신적으로 발생하는 것이 특징이다. 병변이 적은 전신성 백시니아 환자들은 치료를 받지 않고도 회복할 수 있지만 광범위하거나 재발성 질환이 있는 환자는 백시니아 면역글로불린으로 치료해야 한다[10].

6. 백시니아 습진(종두습진)

백시니아 습진은 드물지만 아토피성 피부염이나 습진을 앓는 사람들에게 발생할 위험이 높은 이상반응이다. 병변은 국소적이거나 광범위하게 수포성 또는 농포성 발진이 발생할 수 있으며 이전 아토피성 피부염 병변 부위에 발생할 확률이 높다. 발진은 발열과 림프절병증을 동반하는 경우가 많다 [10].

7. 진행성 백시니아

진행성 백시니아는 면역결핍증을 가진 사람들 사이에서 극히 드물게 발생하며 두창 백신의 심각한 이상반응이다. 주로 HIV/AIDS 환자와 같이 면역 체계가 약하거나 면역 억제 요법을 받는 사람에게서 발생한다. 진행성 백시니아는 백신 접종 부위가 아물지 않고 괴사가 진행되거나 때때로 다른 부위(피부, 뼈, 내장)로 전이되기도 한다. 백시니아 면역글로불린과 항바이러스제가 도입되기 전에는 치명적이었으나 진행성 백시니아의 치료에 백시니아 면역글로불린을 사용한 후에는 생존율이 향상되었다[10].

8. 백신 후 뇌염

백신 후 뇌염은 접종자 백만 명 중 2-1,200명의 비율로

발생하며 백신 접종 후 8-15일 후에 발생한다[5]. 백신 종류에 따라 다르나, 증상 발생 후 1주 이내에 갑자기 사망할 수 있으며 환자의 약 25%가 사망하는 것으로 알려져 있다. 백신 접종 후 뇌염의 발병기전은 잘 알려져 있지 않지만, 대부분의 경우는 postviral encephalitis와 유사하다. 증상은 발열, 구토, 두통, 불편함 등이 있으며 때로는 혼수상태, 뇌수막염으로 진행될 수 있다.

백시니아 면역글로불린의 발견 및 제조과정

1940년대 후반에 Henry Kempe는 두창 백신 이상반응에 대한 해결책으로 두창 백신을 접종한 사람의 혈청에서 감마글로불린 형태의 항체를 정제하여 두창 백신 접종 후 이상반응이 나타나거나 이상반응이 예상되는 사람에게 투약하는 방법을 고안했다. 그는 일부 영아의 경우 두창 백신 접종을 해도 면역 반응(take reaction)이 나타나지 않는다는 사실을 관찰했고, 이러한 현상은 백시니아 바이러스에 대한 높은 수준의 모계 유래 항체가 영아에게 존재하여 접종한 두창 백신에 포함된 백시니아 바이러스의 복제를 억제하기 때문이라고 생각했다. 또한 이러한 현상으로 미루어 두창 백신을 접종할 때 접종 부위에만 특이적으로 발생하는 피부 병변(pock)이 전신으로 확산되지 않고 접종 부위에만 제한적으로 발생했다가 아물고 접종자에게 두창에 대한 면역이 형성되는 주된 이유를 추론하였는데, 이는 두창 백신 접종자에게서 접종에 의해 백시니아 바이러스에 대한 항체가 생성되어 이들 항체가 백시니아 바이러스가 접종 부위를 넘어서 전신으로 복제되고 확산되는 것을 억제하기 때문이라는 것이다. 따라서 두창 백신 접종에 의해 백시니아 바이러스에 대한 항체 형성에 문제가 있는 사람들은 전신성 백시니아나 습진 백시니아와 같은 심각한 이상증상이 나타나는 것을 관찰하였다. Henry Kempe는 이러한 사실들에 착안하여 두창 백신 접종 후 백시니아 바이러스에 대해 높은 수준의 항체가 생성된 사람들로부터 면역글로불린을 정제하

여 두창 백신 접종 후 복합적인 이상반응을 나타내는 사람들이나 항체 생성에 문제가 있어 심각한 이상반응이 나타날 것으로 예상되는 사람들에게 투여하면 도움을 줄 수 있을 것으로 예상했다[11]. 1950년대 두창 백신 접종 후 백시니아 바이러스에 대하여 고면역(hyperimmune)을 나타내는 미군의 혈장으로부터 감마글로불린을 생산하여 두창 백신의 이상반응에 대한 치료제로 사용하였다[12]. 전신성 백시니아, 백시니아 습진 등의 이상반응에 대하여 근육 내 주사로 치료 효과를 확인하였으며, 진행성 백시니아의 경우에는 몇 주에 걸친 반복 투여로 치료효과를 확인하였다[6,12]. 또한 두창 백신 이상반응에 대한 예방목적으로도 사용할 수 있다. 1, 2세대 두창 백신의 경우 아토피성 피부염과 같이 피부 질환이 있는 사람, HIV/AIDS 환자와 같이 면역 체계가 약한 사람, 임산부를 포함한 일부 사람들에게 금기이지만 백시니아 면역글로불린 투여 후 두창 백신을 접종하여 이상반응을 예방하는 목적으로 유용할 수 있다[5].

백시니아 면역글로불린은 2가지 유형의 제제가 있다. Vaccinia immune globulin intramuscular (VIGIM)는 근육 내 투여되는 백시니아 면역글로불린으로 두창 백신의 합병증을 치료하는 데 사용되었고 vaccinia immune globulin intravenous (VIGIV)는 정맥 내 투여에 적합한 백시니아 글로불린으로 VIGIM 제제에 비해 투여량이 개선되었으며 내약성이 좋다는 이점이 있다.

VIGIV의 생산 공정은 바이러스 오염의 위험을 절대적으로 최소화해야 하며 다음과 같이 제조된다. VIGIV는 백시니아 바이러스 생백신(Dryvax®; Wyeth-Ayerst Laboratories, Inc.)을 접종한 건강한 공여자로부터 채취한 혈장을 이온 교환 컬럼 크로마토그래피법으로 정제한다. 정제된 감마글로불린 용액은 용매/세정제를 처리하여 살균하고, 10% maltose와 0.03% polysorbate 80 (pH 5.0-6.5)으로 안정화한다.

VIGIV 생산을 위해 공여된 모든 혈장은 미국 Food and Drug Administration (FDA) 허가를 받은 혈청검사에 의해

B형 간염 표면 항원(hepatitis B surface antigen), 인간 면역 결핍 바이러스(HIV-1/2) 및 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus)에 대한 항체 존재 여부를 확인하고 hepatitis B virus, HIV-1, HCV에 대한 핵산 검사(nucleic acid testing)도 수행한다. VIGIV의 효능은 중화항체 검사법을 통해 결정된다[5].

건강한 사람을 대상으로 VIGIV를 투여했을 경우 두통, 주사 부위의 국소 반응, 메스꺼움 등 이상반응이 5-7% 보고되었으며, 심각한 이상반응은 없었다. 그러나 선택적 IgA 결핍이 있는 사람은 VIGIV가 일부 IgA를 포함하고 있으므로 아나필락시스 반응을 보일 수 있어 주의할 필요가 있다[5,13].

백시니아 면역글로불린은 두창 백신 이상반응의 치료 및 예방에 유용한 치료제로, 2005년 미국 FDA 승인을 받았으며, 국내에는 생물테러 감염병 등에 대비하여 국가필수의약품으로 지정·비축 중이다. 그러나 두창 백신을 접종한 사람의 혈청으로부터 생산하기 때문에 생산 로트(lot) 간에 유효성과 생산량이 가변적이며 수요에 비해 공급이 부족한 경우가 발생할 수 있다. 이러한 면역글로불린의 단점을 보완하기 위해 백시니아 바이러스에 대해 중화능을 갖는 사람(human) 단클론 항체들의 조합을 기반으로 제작하여 필요시 대량생산이 가능하며 생산 시마다 유효성이 표준화된 두창 백신 이상반응 치료제의 연구개발이 진행되고 있다. 백시니아 바이러스가 속하는 올소폭스바이러스속의 바이러스들은 200여 개가 넘는 단백질과 이를 암호화하는 DNA로 이루어진 유전체로 구성되어 있다. 이들 올소폭스바이러스 속의 종들 간에는 유전자와 단백질 모두 높은 상동성(orthologue)이 있는 것으로 알려져 있다. 이에 마우스를 모델로 한 실험에서는 백시니아 바이러스 표면 항원 중 H3와 B5에 대한 항체가 올소폭스바이러스속에 속하는 바이러스의 감염을 중화하는 데 중요한 역할을 하는 것을 확인하였고 VIG과 비교하였을 때 동등한 효과를 나타내는 것을 확인하였다[14]. 또한 백시니아 바이러스의 주요 항원(A27, D8, H3, L1, B5, A33)에 대한 단클론 항체를 생산하고 이를 조합한 제제를 제작하여 실험한 결과, 백시니아 면

역글로불린과 비교하였을 때 백시니아 바이러스를 비롯한 올소콕스바이러스속의 바이러스들에 대한 동등 이상의 세포 감염 중화능과 동물 감염 방어력을 나타내는 것을 확인한 연구 결과가 있다[14,15].

결 론

두창 백신은 백시니아 바이러스를 포함하는 생백신이며, 일반적으로 두창을 예방하는 데 효과적이다. 그러나 두창 백신은 대부분 경미하고 국소적인 이상반응이 일어날 뿐만 아니라 1·2세대 백신은 보다 심각한 이상반응을 유발할 수 있다. 가장 흔한 이상반응은 발적, 부기, 압통 및 가려움증을 특징으로 하는 주사 부위의 국소 반응이지만 면역 저하자인 경우에는 심각한 영향을 미쳐 생명을 위협할 수도 있다.

1940년대 후반에 백시니아 면역글로불린의 발견은 두창 백신 예방접종과 관련된 심각한 이상반응을 완화할 수 있는 잠재적인 해결방안을 제시했다. 두창 백신의 접종으로 백시니아 바이러스에 대한 항체와 면역력을 갖는 사람들로부터 백시니아 면역글로불린을 획득하여 두창 백신 접종 후 이상반응을 나타내는 사람 및 면역이 저하되어 있어 이상반응이 예상되는 사람들에게 백시니아 면역글로불린을 수혈(transfusion)함으로써 두창 백신 접종 후 이상반응에 대한 치료 및 예방이 가능할 것이라고 예상하여 1950년대 후반 두창 백신 접종 후 백시니아 바이러스에 대해 고면역을 나타내는 미군의 혈장으로부터 감마글로불린을 생산하여 두창 백신의 이상반응에 대한 치료제로 사용했다.

두창 백신은 한때 치명적이었던 두창을 근절하는 데 중요한 역할을 했으며 이는 면역과 백신 분야에서 중요한 역사적 발전으로 남아 있다. 두창 발생의 근절 이후에 자연 발생사례가 보고된 적이 없어 일반인을 대상으로 하는 예방접종은 시행되고 있지 않다. 그러나 두창 바이러스가 생물테러에 사용될 가능성이 있어 생물테러 대응 요원이나 의료진, 실험실 중

사자 등을 대상으로 하는 예방접종은 계속되고 있다. 두창 백신의 경우 접종 후 다른 백신 접종에서 나타나는 국소적이고 경미한 이상반응이 나타날 수 있을 뿐만 아니라, 1, 2세대 백신 접종 시 발생할 수 있는 이상반응 때문에 이들 백신을 이용한 일상적인 감염병 예방을 목적으로 하는 백신 접종은 더 이상 시행하고 있지 않다. 그러나 체내에서 복제되지 않아 높은 안전성을 갖는 3세대 두창 백신을 최근 국내에 도입하였으나, 이는 엠폭스 유행에 대응하기 위하여 긴급 도입하여 고위험군을 대상으로 제한적인 접종을 실시하고 있으며 일반인을 대상으로 두창 예방을 목적으로 하는 백신 접종은 시행되고 있지 않다.

두창 백신 접종으로 인한 이상반응의 치료제로써 주로 백시니아 면역글로불린이 사용되고 있다. 백시니아 면역글로불린은 두창 백신 접종자의 혈장을 이용한 제제로 생산 로트마다 유효성이 가변적이고 생산에 한계가 있어 공급이 부족한 경우가 발생할 수 있다. 이를 극복하기 위해 생산 시마다 표준화된 유효성을 가지며 필요시 대량생산이 가능한 백시니아 바이러스에 대한 중화능을 갖는 단클론항체의 조합을 기반으로 한 치료제의 개발이 진행 중에 있다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Author Contributions: Conceptualization: SEL, JWK, HJY. Data curation: SEL. Formal analysis: SEL, HJY. Writing – original draft: SEL, JWK, HJY. Writing – review & editing: JWK, HJY, YSC.

References

1. Melamed S, Israely T, Paran N. Challenges and achievements in prevention and treatment of smallpox. *Vaccines (Basel)* 2018;6:8.
2. Ellis H. James Phipps, first to be vaccinated against smallpox by Edward Jenner. *J Perioper Pract* 2021;31:51-2.
3. World Health Organization. The global eradication of smallpox: final report of the Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication, Geneva, December 1979. World Health Organization; 1980.
4. Xiao Y, Isaacs SN. Therapeutic vaccines and antibodies for treatment of orthopoxvirus infections. *Viruses* 2010;2: 2381-403.
5. Wittek R. Vaccinia immune globulin: current policies, preparedness, and product safety and efficacy. *Int J Infect Dis* 2006;10:193-201.
6. Bray M. Pathogenesis and potential antiviral therapy of complications of smallpox vaccination. *Antiviral Res* 2003;58:101-14.
7. Hopkins RJ, Lane JM. Clinical efficacy of intramuscular vaccinia immune globulin: a literature review. *Clin Infect Dis* 2004;39:819-26.
8. Cono J, Casey CG, Bell DM; Centers for Disease Control and Prevention. Smallpox vaccination and adverse reactions. Guidance for clinicians. *MMWR Recomm Rep* 2003;52(RR-4):1-28.
9. Fulginiti VA, Papier A, Lane JM, Neff JM, Henderson DA. Smallpox vaccination: a review, part II. Adverse events. *Clin Infect Dis* 2003;37:251-71.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine adverse reaction images [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2016 [cited 2016 Dec 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/vaccine-adverse-reaction-images.html>
11. Bray M. Henry Kempe and the birth of vaccinia immune globulin. *Clin Infect Dis* 2004;39:767-9.
12. Kempe CH, Berge TO, England B. Hyperimmune vaccinal gamma globulin; source, evaluation, and use in prophylaxis and therapy. *Pediatrics* 1956;18:177-88.
13. Hopkins RJ, Kramer WG, Blackwelder WC, et al. Safety and pharmacokinetic evaluation of intravenous vaccinia immune globulin in healthy volunteers. *Clin Infect Dis* 2004;39:759-66.
14. McCausland MM, Benhnia MR, Crickard L, et al. Combination therapy of vaccinia virus infection with human anti-H3 and anti-B5 monoclonal antibodies in a small animal model. *Antivir Ther* 2010;15:661-75.
15. Gilchuk I, Gilchuk P, Sapparapu G, et al. Cross-neutralizing and protective human antibody specificities to poxvirus infections. *Cell* 2016;167:684-94.e9.

Adverse Reactions after Smallpox Vaccination and Adverse Reaction Treatment by Vaccinia Immune Globulin

Sang Eun Lee, Jin-Won Kim, Hwajung Yi, Yoon-Seok Chung*

Division of High-Risk Pathogens, Bureau of Infections Disease Diagnosis Control,
Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

The smallpox vaccine, which is based on vaccinia virus, has been effective in preventing this disease. Since the World Health Organization declared the eradication of smallpox in 1980, there has been no concern about the natural occurrence of smallpox, so vaccinations of the general population is not currently being conducted. However, as the variola virus is a pathogen that is possibly to be used in bioterrorism and is vaccinated against bioterrorism response personnel and people who may be exposed to the virus. These smallpox vaccines can cause local and minor adverse reactions, and in the case of the first and second generation smallpox vaccines, serious life-threatening complications may occur. Accordingly, vaccinia immune globulin (VIG) is used as a treatment for abnormal reactions caused by vaccination of the smallpox. However, since "VIG" is produced using the sera of people vaccinated against smallpox, the effectiveness and production between lots are variable, and demand may exceed supply. To compensate for these shortcomings, research and development of a smallpox vaccine side effect treatment that can be produced in various ways, based on human monoclonal antibodies with neutrality against the vaccinia virus and with standard effectiveness is underway.

Key words: Smallpox vaccine; Adverse effects; Vaccinia immunoglobulin; Adverse effects treatments

*Corresponding author: Yoon-Seok Chung, Tel: +82-43-719-8270, E-mail: rollstone93@korea.kr

Introduction

The variola virus belongs to the genus *Orthopoxvirus* in the family *Poxviridae*. It is the causative agent of smallpox, a once widespread and deadly disease. In the late 1700s, Edward Jenner developed the cowpox-based vaccination method, the basis of the smallpox vaccine, after discovering that cattle farmers who had previously experienced mild cowpox symptoms had a lower smallpox incidence than the general population

[1,2]. Following the introduction of the global smallpox vaccination program by the World Health Organization (WHO) in 1967, naturally occurring smallpox infections have been successfully eradicated [3]. In 1980, after WHO announced the successful eradication of smallpox, vaccinia virus vaccination began to be phased out. Given the high potential of the variola virus to be used as a bioterrorism agent, many countries continue to vaccinate individuals at risk of exposure, such as bioterrorism response personnel, healthcare professionals, and

Key messages

① What is known previously?

After the eradication of smallpox, general population vaccination against this disease was stopped.

② What new information is presented?

The smallpox vaccine can cause serious life-threatening adverse reactions as well as local and minor adverse reactions. Accordingly, VIG was used as a smallpox vaccine adverse reactions treatments.

③ What are implications?

Variola virus is a pathogen that can be abused for bioterrorism and is vaccinated bioterrorism response personnel and others. Accordingly, VIG, which used as a smallpox vaccine adverse reactions treatments, has a limit in production. To compensate for these shortcomings, the development of mass-produced and standardized neutralizing antibodies is underway, and it is necessary to introduce them.

laboratory staff [4]. The Republic of Korea (ROK) stockpiled second-generation smallpox vaccines and provides them to bioterrorism response personnel to prepare for public health emergencies. Most approved vaccinia virus-based smallpox vaccines are attenuated live vaccines that prevent orthopoxvirus infections. Smallpox vaccines have local and mild adverse reactions, while first and second-generation smallpox vaccines may even cause life-threatening complications. Thus, vaccinia immune globulin (VIG) is used to treat adverse reactions to smallpox vaccination [5]. This study describes smallpox vaccination adverse reactions and introduces VIG as a therapeutic agent for these adverse reactions.

Adverse Reactions to Smallpox Vaccination

Smallpox vaccines are live vaccines containing the vaccinia virus. While they effectively prevent smallpox, introducing the living vaccinia virus in the injection site may induce several adverse reactions. In particular, first- and second-generation smallpox vaccines may cause serious adverse events, such as progressive vaccinia [5-9].

1. Local Reactions

A local reaction around the injection site is the most common smallpox vaccine adverse reaction. These local reactions generally occur within a few days after vaccination, including erythema, swelling, tenderness, itchiness, and pustules or vesicles. Pustules eventually become scabs and fall off, leaving a small scar.

2. Systemic Symptoms

In some cases, mild systemic symptoms may occur following vaccination. These symptoms include fever, fatigue, headache, muscle pain, and overall discomfort, and may occur within a week after vaccination. These symptoms are transient in most cases and resolve spontaneously.

3. Accidental Infection or Accidental Inoculation

Accidental inoculation is the most common adverse reaction. Accidental virus inoculation from the injection site to a body part that comes into close contact with the injection site might cause lesions. The face, eyelids, nose, mouth, genital area, and anus are the most affected body parts. Most lesions heal without any treatment.

4. Lymphadenopathy

Lymphadenopathy around the vaccination site is a common adverse reaction to smallpox vaccines. Lymph nodes may enlarge and tenderness may be felt in the lymph nodes as a result of the immune response caused by the vaccine. This is a normal physiological response and generally resolves spontaneously without complications.

5. Generalized Vaccinia

Generalized vaccinia causes systemic erythematous or pustular rash 6–9 days after vaccination. Patients with mild generalized vaccinia may recover without treatment. However, those with severe or recurrent conditions require VIG [10].

6. Eczema Vaccinatum

Eczema vaccinatum is rare but relatively more common among people with pre-existing atopic dermatitis or eczema. Localized or extensive pustular or papular rash may occur, most likely around areas previously affected by atopic dermatitis. The rash is often accompanied by fever and lymphadenopathy [10].

7. Progressive Vaccinia

Progressive vaccinia is an extremely rare but severe adverse reaction of smallpox vaccination affecting individuals with immunodeficiency. It typically affects immunocompromised patients, including those with HIV/AIDS or undergoing immunosuppressant therapy. Progressive vaccinia may hinder the healing of the vaccination site and lead to necrosis or occasionally metastasize to other areas of the body (skin, bones, and internal organs). VIG and antiviral agents have increased the survival rate of progressive vaccinia, which was previously fatal [10].

8. Postvaccinal Encephalitis

Postvaccinal encephalitis occurs in 2 to 1,200 people per million vaccinated people and 8–15 days after vaccination [5]. Sudden death can occur within a week of symptoms and the mortality rate is around 25%. Although the pathogenesis of postvaccinal encephalitis remains unclear, it is similar to that of postviral encephalitis in most cases. Its symptoms include fever, vomiting, headache, and discomfort. In some cases, it may lead to coma and meningitis.

The Discovery and Production of VIG

In the late 1940s, Henry Kempe proposed isolating gamma globulin antibodies from the serum of individuals who had received the smallpox vaccine and administering a purified version to individuals with or at risk for adverse reactions. Kempe observed that some infants did not react to the smallpox vaccination, possibly due to high maternal antibodies against the vaccinia virus, which inhibited the replication of the vaccinia virus in the smallpox vaccine. Additionally, he inferred that the localized skin pocks at the vaccination site that heal without spreading systemically and the development of immunity to smallpox were probably the result of the generation of antibodies against the vaccinia virus in response to vaccination, preventing the virus from replicating and spreading beyond the vaccination site. He observed that smallpox vaccination that failed to produce antibodies against the vaccinia virus caused severe adverse reactions such as generalized vaccinia or eczema vaccinatum. Based on these observations, Henry Kempe proposed that immune globulin from individuals with high level of antibodies against the vaccinia virus after smallpox vaccination could help those who had complex adverse reactions or

were expected to have severe adverse reactions due to antibody production problems [11].

In the 1950s, gamma globulin was produced from the plasma of U.S. military personnel who were hyperimmune to the vaccinia virus following smallpox vaccination. It was used as a therapeutic agent to treat adverse reactions to the smallpox vaccine [12]. Intramuscular injections of gamma globulin were found to be effective in treating adverse reactions, such as generalized vaccinia and eczema vaccinatum, and repeated doses over several weeks were effective in treating progressive vaccinia [6,12]. Furthermore, it can be used as prophylaxis against adverse reactions to the smallpox vaccine. First- and second-generation smallpox vaccines are contraindicated for individuals with skin conditions such as atopic dermatitis, those with weakened immune systems such as those having HIV/AIDS, and specific populations including pregnant women. However, VIG could be administered prophylactically in these individuals before smallpox vaccination to prevent potential adverse reactions [5].

VIG is classified into two types based on the route of administration: vaccinia immune globulin intramuscular (VIGIM) and VIG intravenous (VIGIV). VIGIM is used to treat smallpox vaccine complications, while the key benefit of VIGIV is improved dosing and tolerability compared to VIGIM.

Viral contamination must be minimized during VIGIV production. VIGIV is purified via ion-exchange chromatography from plasma collected from healthy donors who received Dryvax® (Wyeth-Ayerst Laboratories, Inc.; vaccinia virus live vaccine). The purified gamma globulin solution is then sterilized through solvent/detergent treatment and stabilized using 10% maltose and 0.03% polysorbate 80 (pH 5.0–6.5).

All plasma donated for VIGIV production undergoes U.S. Food and Drug Administration (FDA)-approved serological testing for the presence of antibodies to Hepatitis B surface antigen, HIV-1/2, and hepatitis C virus (HCV), along with nucleic acid testing for HBV, HIV-1, and HCV. The efficacy of VIGIV is determined through neutralizing antibody assays [5].

When VIGIV was administered to healthy individuals, adverse reactions, including headache and local reactions at the injection site, and nausea were reported in 5–7% of cases, with no cases of serious adverse events. Nevertheless, caution should be exercised for individuals with selective IgA deficiency, as VIGIV contains some IgA and may trigger an anaphylactic reaction [5,13].

Smallpox vaccination adverse reactions can be treated and prevented with VIG. The ROK stores it as a national essential medicine for bioterrorism and infectious disease epidemics after FDA certification in 2005. However, because it is made from the serum of individuals vaccinated with the smallpox vaccine, its efficacy and production volume fluctuate between lots, and supply may be insufficient. To address this drawback, research and development are underway to create therapeutic agents for smallpox vaccine adverse reactions that can be mass-produced and have standardized efficacy based on combinations of human monoclonal antibodies with neutralizing properties against the vaccinia virus. Viruses in the genus *Orthopoxvirus*, such as the vaccinia virus, consist of over 200 proteins and their encoding DNA. These viruses share high orthology in their genes and proteins. Experiments using mouse models have shown that antibodies against the H3 and B5 surface antigens of the vaccinia virus play a critical role in neutralizing infections caused by viruses within the genus *Orthopoxvirus* and that these antibodies have equivalent

efficacy to that of VIG [14]. Furthermore, experiments involving the production and combination of monoclonal antibodies targeting the major antigens (A27, D8, H3, L1, B5, and A33) of the vaccinia virus demonstrated equivalent or superior cellular infection neutralization and defense against animal infections caused by viruses within the genus *Orthopoxvirus* compared to VIG [14,15].

Conclusion

The smallpox vaccine is a live vaccine that contains the vaccinia virus and is generally effective in preventing smallpox. The vaccine can cause mild and localized adverse reactions, while first and second-generation vaccines can induce more severe adverse reactions. The most common adverse reactions include erythema, swelling, tenderness, and itching around the injection site. However, life-threatening conditions may develop in immunocompromised individuals.

The discovery of VIG in the late 1940s offered a cure for severe adverse reactions associated with smallpox vaccine immunization. It was speculated that obtaining VIG from individuals who developed antibodies and immunity against the vaccinia virus after smallpox vaccination and transfusing it to people who developed adverse reactions or were expected to develop them due to their immunocompromised state would help treat and prevent them. In the late 1950s, gamma globulin was produced from the plasma of U.S. military personnel who were hyperimmune to the vaccinia virus following smallpox vaccination and used to treat adverse reactions to the smallpox vaccine.

Smallpox vaccination helped eradication of the deadly smallpox infection in human population. General smallpox

immunization has been discontinued because spontaneous smallpox infections have not occurred since eradication. Bioterrorism response personnel and laboratory staff receive smallpox vaccinations since the virus could be exploited in bioterror attacks. Smallpox vaccination is no longer routinely administered for infection prevention because of the local and mild adverse reactions following vaccination and the potential adverse reactions to first- and second-generation vaccines. The ROK recently introduced safe third-generation smallpox vaccines that do not replicate in the body. However, they are only administered to high-risk populations in response to the potential monkeypox outbreak.

VIG, which is mainly used to treat adverse reactions to the smallpox vaccine, is produced from the plasma of smallpox-vaccinated individuals. Therefore, its efficacy varies and production is limited, which may lead to inadequate supply. Research is underway to develop mass-produced therapeutic agents based on a combination of monoclonal antibodies with vaccinia virus neutralizing abilities.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Author Contributions: Conceptualization: SEL, JWK, HJY. Data curation: SEL. Formal analysis: SEL, HJY. Writing – original draft: SEL, JWK, HJY. Writing – review & editing: JWK, HJY, YSC.

References

1. Melamed S, Israely T, Paran N. Challenges and achievements in prevention and treatment of smallpox. *Vaccines (Basel)* 2018;6:8.
2. Ellis H. James Phipps, first to be vaccinated against smallpox by Edward Jenner. *J Perioper Pract* 2021;31:51-2.
3. World Health Organization. The global eradication of smallpox: final report of the Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication, Geneva, December 1979. World Health Organization; 1980.
4. Xiao Y, Isaacs SN. Therapeutic vaccines and antibodies for treatment of orthopoxvirus infections. *Viruses* 2010;2: 2381-403.
5. Wittek R. Vaccinia immune globulin: current policies, preparedness, and product safety and efficacy. *Int J Infect Dis* 2006;10:193-201.
6. Bray M. Pathogenesis and potential antiviral therapy of complications of smallpox vaccination. *Antiviral Res* 2003;58:101-14.
7. Hopkins RJ, Lane JM. Clinical efficacy of intramuscular vaccinia immune globulin: a literature review. *Clin Infect Dis* 2004;39:819-26.
8. Cono J, Casey CG, Bell DM; Centers for Disease Control and Prevention. Smallpox vaccination and adverse reactions. Guidance for clinicians. *MMWR Recomm Rep* 2003;52(RR-4):1-28.
9. Fulginiti VA, Papier A, Lane JM, Neff JM, Henderson DA. Smallpox vaccination: a review, part II. Adverse events. *Clin Infect Dis* 2003;37:251-71.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine adverse reaction images [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2016 [cited 2016 Dec 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/vaccine-adverse-reaction-images.html>
11. Bray M. Henry Kempe and the birth of vaccinia immune globulin. *Clin Infect Dis* 2004;39:767-9.
12. Kempe CH, Berge TO, England B. Hyperimmune vaccinal gamma globulin; source, evaluation, and use in prophylaxis and therapy. *Pediatrics* 1956;18:177-88.
13. Hopkins RJ, Kramer WG, Blackwelder WC, et al. Safety and pharmacokinetic evaluation of intravenous vaccinia immune globulin in healthy volunteers. *Clin Infect Dis* 2004;39:759-66.
14. McCausland MM, Benhnia MR, Crickard L, et al. Combination therapy of vaccinia virus infection with human anti-H3 and anti-B5 monoclonal antibodies in a small animal model. *Antivir Ther* 2010;15:661-75.
15. Gilchuk I, Gilchuk P, Sapparapu G, et al. Cross-neutralizing and protective human antibody specificities to poxvirus infections. *Cell* 2016;167:684-94.e9.