

폐구균 단백 결합 백신의 효능 및 효과

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이 환 종

Efficacy and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine in children

Hoan Jong Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Streptococcus pneumoniae is an important cause of invasive infections as well as non-invasive infections such as acute otitis media and sinusitis both in children and adults. Resistance of *S. pneumoniae* to multiple antimicrobials is increasing and poses therapeutic challenges, and prevention became more important. 23-valent polysaccharide vaccine has been used for the last several decades, but is not effective in children <2 years of age, the highest risk group of invasive diseases. Recently, a 7-valent pneumococcal protein conjugate vaccine(PCV) which is effective in infants and young children has been developed. The efficacy of PCVs against invasive pneumococcal disease and pneumonia is well established and is documented in several well-conducted studies. However, the effect of PCVs on otitis media is less obvious and more complex. PCVs clearly reduce diseases caused by vaccine-type(VT) pneumococci, but replacement of VT serotypes by non-VT serotypes in nasopharyngeal carriage of *S. pneumoniae* is responsible for the increase in acute otitis media caused by non-VT serotypes. Three years after introduction of PCV in the US, some increase of invasive infections with serotype 19A possibly due to serotype switching within certain vaccine type strains has been noted. Since most antibiotic-resistance in *S. pneumoniae* is confined to VT serotypes, vaccine use also reduces antibiotic resistance. With development of PCV, there was a great advance in the prevention of pneumococcal diseases, but replacement with potential virulent organisms and development of antibiotic resistance in non-VT pneumococci is a possibility that needs careful monitoring. (Korean J Pediatr 2006;49:235-241)

Key Words : *Streptococcus pneumoniae*, Vaccine, Pneumococcal vaccine

폐구균 다당질 백신이 1983년부터 미국에서 사용되었으며 주로 성인의 침습성 폐구균 감염에 대한 예방 효과가 입증되었다. 이러한 백신은 T-세포 비의존성 면역 반응(T-cell independent immune response)을 일으키기 때문에 어린 소아에서는 면역원성이 낮고 효과가 적다. 그러므로 다당질 백신은 2세 미만의 소아에서는 사용되지 않았다. 그러나, 폐구균 피막 다당질(capsular polysaccharide)을 운반체 단백질(carrier protein)과 결합시킨 폐구균 단백 결합 백신(pneumococcal protein conjugate vaccine, PCV)은 T-세포 의존성 반응을 일으켜서 영아기에도 우수한 항체 반응과 면역 기억(immunologic memory)을 유발한다^{1,2)}.

현재 사용되고 있는 7가 PCV는 혈청형 4, 6B, 9V, 14, 18C,

19F 및 23F 등을 포함하고 있으며 CRM197 단백질에 결합시킨 것이다(PrevenarTM, Wyeth Pharmaceutical, USA). 미국에서는 2000년 2월에 미국 FDA의 인가를 받았으며 현재 세계적으로 50개국 이상에서 인가되었다. 미국에서는 2000년 후반기부터 미국 기본접종에 포함되어^{3,4)}, ① 연령 24개월 미만의 모든 소아에게 접종하며, ② 24-59개월의 소아 중에는 폐구균 감염의 위험이 높은 경우(겸상구 빈혈, 해부학적 및 기능적 무비증, 당뇨병, 만성 폐질환, 만성 심장 질환 등의 만성 질환, 뇌척수액 누출 및 면역 기능 억제 환자 등) 및 ③ 인공 와우 이식술(cochlear implant)을 받았거나 받을 사람들에게 추천한다. 또, 24-59개월의 모든 소아들에게 접종을 고려할 수 있으며, 이 경우에는 질병의 빈도를 고려하여 24-35개월의 소아, 어린이집 또는 유아원(day care center)에 다니는 소아 및 미국 Alaska와 원주민 및 Africa계 주민의 자녀들을 우선적으로 접종하도록 추천한다.

우리나라에서는 7가 PCV이 기본 접종에는 포함되어 있지 않

접수 : 2006년 2월 20일, 승인 : 2006년 2월 22일
책임저자 : 이환종, 서울대학교 어린이병원 소아과
Correspondence : Hoan Jong Lee, M.D.
Tel : 02)2072-3633 Fax : 02)745-4703
E-mail : hoanlee@snu.ac.kr

으며, 우리나라에서도 폐구균이 소아의 중증 감염의 중요한 원인의 하나이며 폐구균 단백 결합 백신의 필요성은 인정되나 백신이 고가인 점을 고려하여 질병의 위험 및 비용에 관해 보호자와 충분히 상의한 후에 접종 여부를 결정하도록 권하고 있다⁵⁾. 접종하는 방법은 Table 1과 같다.

현재 사용되고 있는 7가의 CRM197 결합 백신 외에도 여러 가지의 9-13가 백신이 개발되고 있으며^{2, 6)}, 11가 또는 13가 백신은 향후 4-5년 후에 사용될 수 있을 것으로 예상된다.

백신의 효능(vaccine efficacy)과 효과(vaccine effectiveness)를 흔히 혼동하여 사용하고 있으나 엄밀히 말하면 다르다. 백신의 효능이란, 즉 백신이 작용을 하는지(“Does the vaccine work”)에 대한 것이고 이상적인 상태에서 이중 맹검에 의해 백신에 의해 질병이 감소하는 정도를 평가하는 것을 말한다. 백신의 효과는 백신이 사람들에게 도움이 되는지(“Does vaccination help people”)에 대한 것으로 임상적으로 백신을 사용하였을 때 얻을 수 있는 이점이 무엇인지에 대한 것이며, 주로 후향적, 관찰적 연구(observational study)를 통해 평가할 수 있다. 백신의 효과에는 군집면역, 백신의 공급 능력 등 백신 접종에 관련되는 모든 요소들이 영향을 미치게 된다. 이 지면에서는 PCV의 효능 및 백신 접종 후 나타나는 효과에 관해서 기술하고자 한다. 백신의 허가전 연구 및 면역원성 등에 대해서는 이전에 검토된 바 있다^{7, 8)}.

폐구균 단백 결합 백신의 침습성 감염 및 폐렴의 빈도에 대한 영향

침습성 감염에 대한 PCV의 효과는 여러 연구에서 증명되었다. CRM197 단백 결합 7가 폐구균 백신의 허가 전 중추연구(pivotal study)가 미국 Northern California에서 시행되었으며⁹⁾, 두 번째 연구로서 Navajo 및 White Mountain Indian 소아에서 시행되었다⁶⁾. 이 두 연구 모두에서 7가 백신은 안전하며 침습성 폐구균 감염의 예방에 매우 효과적이라는 것이 밝혀졌던 바, 백신에 포함된 혈청형(vaccine type, VT)에 의한 침습성 감염의 예방 효능(efficacy)이 85% 이상이였으며, California 연구에서는 흉부 방사선 검사상 이상을 보이는 폐렴의 예방 효능이

20%이었다.

이후, 세 번째와 네 번째 연구로서 South Africa^{10, 11)}와 Gambia¹²⁾에서 시행되었으며, 이 두 연구에서는 9가 백신이 사용되었다. 9가 백신에는 미국 등 선진국에서는 흔하지 않으나 일부 개발도상국에서 침습성 감염의 상당한 부분을 차지하는 혈청형인 1형과 5형이 추가로 포함되어 있다. 9가 백신을 사용한 이 두 연구에서도 VT에 의한 침습성 폐구균 감염의 예방에 효과적이었으며(각각 83% 및 77%), South Africa 연구에서는 HIV 감염아에서도 VT 혈청형 폐구균에 의한 침습성 감염의 예방 효과가 65%로서 HIV 비감염아에서의 예방 효과에 비해서는 낮으나 우수한 것으로 나타났다. 두 연구에서 방사선 검사상 폐포의 침윤을 보이는 폐렴의 예방효능이 각각 25%(HIV 비감염아) 및 37%이었다. South Africa 연구 결과에서 매우 흥미있는 사실로서 백신 접종자에서 여러 가지 호흡기 바이러스성 폐렴의 감소 효능이 31%이었으며¹⁰⁾, 이는 폐구균 폐렴의 발생에 바이러스가 관여한다는 것을 처음으로 증명한 것이다. 한편, Gambia 연구에서는 백신 접종아에서 전체적으로 사망률의 16%를 줄일 수 있었다¹²⁾.

2000년 후반기부터 2004년까지 7가 PCV이 소아 정기 접종에 포함된 나라는 미국뿐이므로 미국에서만 정기적인 사용 후 PCV의 폐구균 감염 발생에 미치는 영향에 관한 자료가 있다. 이에 의하면, 미국에서는 VT 혈청형에 의한 침습성 폐구균 감염이 현저히 감소하였으며, 이로 인해 전체적으로 소아에서의 침습성 폐구균이 현저히 감소하였다. Whitney 등이 보고한 미국 CDC의 2001년 자료에 의하면, 침습성 폐구균 감염의 연간 빈도가 1998-1999년의 인구 10만명당 24.3명에서 2001년에는 17.3명으로 감소하였다. 가장 큰 감소를 보인 연령군은 2세 이하군으로서 빈도가 10만명당 188.0명에서 59.0명으로 69%의 감소를 보였으며, VT 혈청형 및 VT-관련(related) 혈청형에 의한 감염이 각각 78% 및 50%가 감소하였다¹³⁾.

미국 CDC의 Active Bacterial Core Surveillance의 2004년 자료에 의하면, 전체적으로 1999-2000년의 인구 10만명당 23.3명에서 2003-2004년에는 인구 10만명당 13.1명으로 더욱 감소하였으며, 5세 미만 연령군에서는 88.7명에서 22.4명으로, 5세 이상에서는 18.4명에서 12.4명으로 감소하였다¹⁴⁾. 한가지 우려되는

Table 1. Recommended Schedule for Doses of 7-valent PncCRM

| Age at first dose | Primary series | Booster dose |
|--------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 2-6 mo | 3 doses, 2 mo apart [†] | 1 dose at 12-15 mo [‡] |
| 7-11 mo | 2 doses, 2 mo apart [†] | 1 dose at 12-15 mo |
| 12-23 mo | 2 doses, 2 mo apart [§] | |
| 24-59 mo | | |
| Healthy children* | 1 dose | |
| High risk children | 2 doses, 2 mo apart [§] | |

*Includes children with sickle cell disease, asplenia, HIV infection, chronic illness, or immunocompromising condition

[†]For children vaccinated at age <1 yr, minimum interval between doses is 4 weeks

[‡]Booster doses to be given at least 8 weeks after the final dose of the primary series

[§]Minimum interval between doses is 8 weeks

것은 혈청형 19A에 의한 침습성 질환의 빈도가 5세 미만 소아 10만명당 1999-2000년의 2.6명에서 2003-2004년에는 6.5명으로 유의하게 증가하였으며(rate ratio[RR], 2.5[95% confidence interval(CI)], 1.7-3.7), 5세 이상에서도 0.48명에서 1.2명(RR, 2.65 [95% CI], 2.0-3.4)으로 유의하게 증가하여, 침습성 질환에서도 대체현상이 관찰되었다는 것이다. 이에 관해서는 대체현상 절에서 자세히 기술하였다.

폐구균의 보균율 및 전파에 대한 영향

폐구균의 정상적으로 비인두(nasopharynx)에 집락을 형성할 수 있다. 많은 사람들에서, 특히 영아 및 어린 소아들에서, 호흡기 점막에 수주 또는 수개월간 간헐적으로 또는 지속적으로 집락을 형성할 수 있다(colonize). 백신이 VT 혈청형 폐구균의 비인두 집락을 감소시킬 수 있으면, 백신 접종자에서 VT 혈청형의 집락을 줄이고 이로 인해 침습성 질병을 감소시킬 뿐만 아니라 다른 사람에게 전파도 줄일 수 있기 때문에 폐구균 감염의 역학에 큰 영향을 미치게 된다.

PCV 접종으로 비인두에 VT 혈청형 폐구균의 집락을 현저히 줄일 수 있다는 사실은 많은 연구에서 확인되었다^{6, 15-17}. 백신 접종자에서 비인두의 폐구균 보균율을 줄이면 다른 사람에게 폐구균의 전파가 줄어들기 때문에 백신 접종을 받지 않은 사람에서도 폐구균 질환이 감소할 수 있다. 이를 군집 면역(herd immunity)이라고 한다. 최근 Dagan 등¹⁸, Givon-Lavi 등¹⁹은 PCV로 폐구균의 전파를 줄일 수 있다는 사실을 잘 보여 주었다. 이들은 이중 맹검 연구에서, 유아원에 다니는 12-35개월의 소아 262명을 9가 PCV 접종군과 수막구균 단백 결합 백신 접종군으로 무작위로 나누어 접종하고 2년간 추적관찰하면서 1-2개월 간격으로 비인두 도찰 배양을 하였다. 동시에 상기 소아들의 연령 18개월 이하이며 백신을 접종받지 않은 동생들에서도 연령이 18개월이 될 때까지 매달 비인두 도찰 배양을 시행하였다. 그 결과, 유아원에 다니는 소아에서 2년간 채취한 검체에서 VT의 혈청형 폐구균의 분리율이 백신군에서는 13%, 대조군에서는 21%로 전체적으로 백신군에서 분리율이 감소하였다 ($P < 0.001$). VT-관련형의 하나인 6A의 분리율도 감소하였다 (7% vs. 13%; $P = 0.0032$). 한편, 백신 접종아의 동생들에서 채취한 비인두에서의 VT 혈청형의 폐구균의 분리율이 21%로 비접종아 동생들의 분리율 34%보다 유의하게 낮았다($P < 0.017$).

전술한 바와 같이 Whiteny 등의 보고¹³에서 미국에서 백신 접종이 시작된 2000년의 다음해인 2001년에 1998-1999년에 비해서 백신을 접종받은 연령이 1세 이하 연령군에서 VT 혈청형 및 VT-관련 혈청형에 의한 침습성 감염의 빈도가 각각 78% 및 50% 감소하였다. 그러나, 성인에서도 침습성 폐구균 감염이 2001년에는 백신 접종 전에 비해 감소하였다. 백신 접종자들의 부모에 해당하는 연령인 20-39세 군에서 전체적으로 32% 감소하였고($P < 0.001$), 조부모에 해당하는 연령인 65세 이상군에서는

18%가 감소하였으며($P < 0.001$), 그 감소의 정도는 VT 혈청형에 의한 감염의 경우에 더욱 현저하였다. 기본 접종에 포함된 후 더 오랫동안 관찰한 Black 등의 Northern California 연구에서는 PCV가 기본 접종에 포함된 후 3년 동안 관찰하였다²⁰. 백신 도입 후 3년째인 2003년에는, 백신 공급 부족으로 인해 많은 소아가 불완전하게 접종 받았음에도 불구하고, 5-19세군, 20-39세군, 40-59세군 및 >60세군에서 침습성 폐구균 감염이 전체적으로 각각 39%($P = 0.14$), 52%($P = 0.0009$), 16%($P = 0.16$) 및 27%($P = 0.0006$)가 감소하여, Whitney 등의 보고와 일치하는 소견을 보였다.

그러므로, PCV 접종으로 인해 백신 접종자에서 침습성 폐구균 감염이 현저히 감소하는 효과 외에도, 폐구균의 보균율 및 전파가 감소하여 군집 면역으로 인해 접촉자에서도 질병이 감소하는 효과를 얻을 수 있다.

대체 현상(The replacement phenomenon)

다양한 종류의 PCV들을 세계 여러 지역에서 다양한 연령군을 대상으로 2상 임상 시험을 시행하는 과정에서 뜻밖에 지속적으로 관찰되는 현상이 관찰되었다. 즉, 대부분의 연구에서 백신 접종자에서 VT 혈청형 폐구균의 비인두 집락율이 감소함과 동시에 VT에 포함되지 않는 혈청형 폐구균의 집락율이 증가하였다^{2, 6, 16, 17}. 이러한 예상하지 못한 현상을 대체 현상(replacement phenomenon)이라고 한다. 이러한 현상은 백신 접종 후, non-VT 혈청형 폐구균에 의한 감염이 증가할 가능성을 시사한다. 이러한 현상은 중이염에 대한 임상 시험 과정에서도 관찰되었으며, 중이염에서의 대체 현상에 관해서는 중이염 절에서 자세히 기술하였다.

이러한 대체 현상은 집락율^{18, 19} 및 중이염에서는 현저하며 백신 임상 시험 중에도 관찰되었으나, 침습성 질환에서는 미국에서 2000년 후반기부터 영아에 대한 정기 접종이 시작된 후에 2001년의 자료에서는 non-VT에 의한 질병의 증가가 있었으나 통계적으로 유의한 수준이 아니었다. 미국에서, 특히 HIV 감염자에서는, non-VT 혈청형 폐구균에 의한 침습성 질환이 증가하는 경향이 관찰되었다²¹. 그러나, 전술한 바와 같이, 미국 CDC 자료에서 2003-2004년에는 1999-2000년의 5세 미만 소아 10만명당 2.6명에서 6.5명으로 통계적으로 유의하게(RR, 2.5[95% CI], 1.7-3.7) 증가하였다¹⁴. 이러한 현상으로 볼 때, 침습성 질환에서의 대체 현상은 집락이나 중이염에서와 같이 백신 접종 후 즉시 나타나지는 않고 점진적으로 나타나지만 지속적으로 나타나는 현상일 가능성이 있다. 침습성 질환에서 대체현상이 일어나지만, VT에 의한 질병의 감소 정도가 대체 현상에 의해 증가하는 정도보다 훨씬 크기 때문에 전체적인 질병의 빈도는 백신 접종 전보다 훨씬 감소하였다^{13, 14, 20}.

또, 침습성 질환에서 19A에 의한 대체 현상에서 주목할 사항은, 백신 접종 후 분리된 19A의 균주들의 유전적 구성(유전형)

에 있어서, 백신 접종 전에 분리된 혈청형 19A를 구성하던 유전형이 주를 이루지만 일부 19A 혈청형 균주들의 유전형은 VT 균주들의 유전형으로 구성되어 있어서, 백신 접종 후 혈청형 19A가 증가하는 기전으로 VT 혈청형 균주들이 피낭 전환(capsular switching)에 의해 19A로 바뀌었을 가능성이 있다는 것이다. 향후 혈청형 및 유전형의 변화에 대한 지속적인 감시가 필요하다.

최근에 소아에서 특정한 혈청형, 특히 VT 혈청형의 폐구균의 집락과 포도상구균(*Staphylococcus aureus*)의 집락간에 반비례 관계에 있다는 보고가 있었다^{22, 23}. 이러한 보고는 이 두 균종간에 집락에 있어서 경쟁관계에 있다는 것을 의미하므로 상당히 우려되는 결과이다. 만약 이것이 사실이라면, 백신 접종이 광범위하게 시행되면 non-VT 혈청형 폐구균에 의한 대치 현상뿐만 아니라 포도상구균에 의한 대치 현상이 일어날 수 있으며, 이로 인해 포도상구균 감염이 증가할 수도 있다. 다행히 아직까지 PCV 사용으로 인해 포도상구균 감염이 증가한다는 증거는 발견되지 않았다.

폐구균의 항생제 내성에 대한 영향

유아원 생활 또는 대가족 제도 등의 밀집된 생활 여건에서 많은 양의 항생제 사용이 항생제 내성 폐구균의 출현 및 확산에 가장 중요한 요소라는 사실은 잘 알려져 있다. 또, 항생제 내성 폐구균의 집락 및 확산을 감소시키기 위한 조치의 하나로서 항생제 사용량을 현저히 감소시켜야 한다는 것도 잘 알려져 있다. 한편, PCV를 사용함으로써 일반적인 폐구균의 집락 및 확산뿐만 아니라 항생제 내성 폐구균의 집락 및 확산을 감소시킬 수 있을 전망이 밝다.

항생제 내성 폐구균, 특히 페니실린 고도 내성, macrolide 내성, 및 다약제 내성 폐구균은 대부분이 혈청형 6B, 9V, 14, 19F 및 23F 등의 5가지 혈청형에 속한다. 이러한 혈청형들은 소아 연령에서 흔히 질병을 일으키므로 개발되는 모든 PCV에 포함되어 있으며, 백신 접종으로 이러한 혈청형이 감소하면 폐구균의 항생제 내성률이 감소된다. 이러한 사실은 침습성 감염과^{10, 13, 20} 보균자 연구^{18, 19}에서 잘 밝혀졌다. 전술한 바와 같이 Dagan 등의 유아원 연구에서 대조군 접종자에 비해서 9가 PCV 접종자에서 항생제 내성률이 높은 VT 혈청형의 폐구균 집락율이 감소하고(13% vs. 21%) 한편 항생제 내성률이 낮은 non-VT 혈청형의 집락율이 증가하였으며(44% vs. 33%), 결과적으로 각 대상아에서 2년 동안 채취한 모든 비인두 도찰에서 페니실린(20% vs. 27%; $P<0.001$), TMP/SMX(20% vs. 26%; $P<0.001$), erythromycin(8% vs. 12%; $P<0.001$) 내성 폐구균의 분리율이 감소하였다¹⁸. 한편, 이 연구와 동시에 Givon-Lavi 등이 유아원생의 동생들을 대상으로 시행한 연구에서도, 9가 PCV 접종자의 동생들에서 채취한 비인두 도찰에서 항생제 내성 폐구균의 분리율이 대조군 백신을 접종받은 동생들에서 채취한 비인두 도찰에

서 분리되는 빈도보다 낮았다¹⁹. 결국, PCV은 백신 접종자에서 항생제 내성 폐구균의 집락을 감소시킬 뿐만 아니라 항생제 내성균의 전파도 감소시킨다.

항생제의 사용이 내성균의 확산에 기여하므로 백신 접종으로 항생제 사용을 줄일 수 있으면, 폐구균에 대한 직접적인 효과와는 별도로, 항생제 내성의 감소에 도움을 줄 수 있다. PCV 접종자에서는 대조군에 비해서 항생제 사용이 감소하였다는 보고가 있다. Dagan 등²⁴의 보고에서는 9가 PCV을 접종받은 유아원생들에서는 상기도 감염시 항생제 처방률이 대조군에 비해서 20%가 감소하였다($P<0.001$). Northern California에서 7가 PCV의 대규모 임상 시험에서는 PCV을 1회 이상 접종받은 소아에서는 항생제 처방률이 5.4%가 감소하였으며, 계획된 백신을 모두 접종받은 소아에서는 백신을 처음으로 접종한 후부터 3.5세까지의 기간동안 100명당 35회의 항생제 처방이 감소하였다²⁵.

백신 접종으로 백신 접종자 및 접종자와 접촉한 사람에서 항생제 내성 폐구균에 의한 침습성 감염이 감소한다. Whiteny 등의 보고에서는 미국에서 7가 PCV 도입 다음해에 페니실린 비감수성 폐구균 및 감수성 폐구균에 의한 침습성 감염률이 백신 도입 전에 비해 전체적으로 각각 35%(10만명당 6.3명에서 4.1명으로 감소) 및 28%(10만명당 18.1명에서 13.1명으로 감소) 감소하였으며, 백신 접종 대상인 2세 이하 연령군에서는 페니실린 비감수성 균주 감염과 감수성 균주 감염이 각각 70%(10만명당 70.0명에서 20.9명으로), 67%(115.5명에서 38.5명으로 감소하였다¹³). 이러한 결과는 백신 도입 후 3년간 관찰한 Black 등의 연구에서도 확인되었다²⁰. 9가의 CRM197 단백 결합 백신으로 시행된 South Africa의 임상 시험에서는 백신 접종자에서 페니실린 내성 폐구균에 의한 침습성 감염 빈도가 대조군에 비해 67%가 감소하였다¹⁰.

전술한 바와 같이 PCV 접종으로 항생제 내성 폐구균의 전파를 줄일 수 있으면, 백신 접종자가 포함된 집단(cohort) 내의 폐구균의 항생제 내성을 줄일 수 있는 가능성이 있다. 실제 미국에서는 2002년에는 1998-1999년에 비해서 20-39세 및 >60세 연령군에서 페니실린 비감수성 균주에 의한 침습성 감염의 빈도가 각각 47%, 37%가 감소하였다²⁶. 그러므로 PCV의 사용으로 항생제 내성 폐구균의 감염, 집락 및 전파를 줄일 수 있다.

이상과 같이 PCV이 항생제 내성 폐구균 감염의 감소에 큰 기여를 할 수 있지만, 한편 항생제 내성 균주로서 non-VT 혈청형이 있으며, 특히 대치 현상이 일어날 수 있다는 사실을 고려할 때, 향후 이러한 균주들이 문제가 될 수 있다. 최근 Israel에서는 아직 7가 PCV이 사용되지 않지만 중이염의 원인으로 혈청형 15B/C, 21, 35F 및 35B에 속하는 페니실린 비감수성 균주 클론들이 흔히 분리되며²⁷, 향후 백신이 광범위하게 사용되면 이러한 균주들에 의한 대치 현상이 일어날 가능성도 있다. 또, 미국 Alsaka에서는 백신 도입 후 VT 혈청형 폐구균의 소아 집락율이 감소하였으나, 이와 함께 non-VT 혈청형 균주, 특히 페니실린 비감수성 35B형의 증가가 관찰되었다²⁸.

중이염과 그 후유증에 대한 영향

앞에서 고찰한 바와 같이 PCV이 폐구균의 침습성 감염, 집락 및 전파에 미치는 영향을 이해하면, PCV이 급성 중이염에 미치는 영향을 이해하는데 도움이 된다. 현재까지 시행된 3개의 연구에서, PCV는 VT 혈청형 폐구균에 의한 급성 중이염의 60%를 감소시키는 것으로 나타났다^{9, 29, 30}. 그러나, 폐구균은 모든 급성 중이염의 50% 미만에서 원인이 되며, 폐구균에 의한 급성 중이염의 75%정도가 VT 혈청형에 기인한다는 것을 감안하면, VT 혈청형에 의한 급성 중이염을 60% 감소시키는 PCV으로써 전체 중이염 중 예방할 수 있는 비율은 6-20% 정도이다. 또, 전술한 대치현상이, 침습성 감염에서는 아직 뚜렷하지 않으나, 중이염에서는 나타나서 백신 접종자에서 non-VT 혈청형에 의한 급성 중이염이 증가하기 때문에 예방효과는 더욱 떨어진다.

Finland에서 PCV의 중이염의 예방 효능에 대한 임상 시험 2개가 시행되었던 바, 각 시험에서 CRM197 단백 결합 7가 백신²⁹과 *Neisseria meningitidis*의 outer membrane protein(OMP)에 결합시킨 7가 백신³⁰이 사용되었다. 이들 PCV의 VT 혈청형 폐구균에 의한 급성 중이염에 대한 예방 효능은 56 또는 57%로 비슷하였다. VT-관련 혈청형 폐구균에 의한 급성 중이염의 예방 효능은 CRM197-PCV의 경우는 51%이었으나, OMP-PCV의 경우는 전혀 효능이 없었다. 한편, non-VT 혈청형에 의한 급성 중이염은 27-33%가 증가하였으며, 또한 *H. influenzae*와 *M. catarrhalis*에 의한 중이염도 증가하였다. 결국, 전체적으로, CRM197-PCV 접종자에서는 대조군에 비해 급성 중이염의 빈도가 6%(95% CI: -4%~+16%; $P=NS$) 감소했으며 OMP-PCV 접종자에서는 1%(95% CI: -12%~+10%; $P=NS$) 증가하였다. 이러한 결과는 대치 현상이 비단 non-VT 혈청형의 폐구균뿐만 아니라 *H. influenzae*, *M. catarrhalis* 등의 다른 급성 중이염 병원체에 의해 일어날 수 있다는 것을 보여주며, PCV 접종으로 급성 중이염의 빈도의 큰 감소는 없을 것임을 시사한다.

다만, 백신 접종으로 급성 중이염에 변화를 초래할 수 있다. 즉 PCV를 접종하면 VT 혈청형 폐구균에 의한 급성 중이염은 감소하고 non-VT 혈청형 폐구균, *H. influenzae*, 및 *M. catarrhalis* 등 의한 급성 중이염이 증가할 것으로 예상된다. 세균 배양이 음성인 급성 중이염이 다소 증가할 수도 있을 것으로 예상된다. 이러한 변화로 인해 백신 접종으로 중이염의 빈도는 감소시키지 못하지만, 병원 방문 횟수, 이관(ventilation tube) 삽입을 요하는 고막 삼출의 빈도, 또는 중이염으로 인한 항생제 사용 횟수 등으로 평가했을 때 질병의 심한 정도를 감소시킬 가능성이 있다.

9가 PCV를 접종받은 유아원생에서 급성 중이염과 급성 중이염으로 인한 항생제 사용이 감소하였다는 보고가 있다²⁴. 최근 Northern California의 임상 시험 대상아들에서 발생한 중이염

을 분석한 결과가 보고되었다. 이 연구에서는 37,868명에게 무작위로 CRM197-7가 PCV 백신과 대조군 백신을 접종하고 3.5년간 추적 관찰하였다²⁵. 대조군 소아들은 급성 중이염으로 인해 연간 1.8회 병원을 방문하였다. 한편 3회의 PCV 기초접종을 투여 받은 소아들에서는 급성 중이염으로 인한 방문 횟수는 7.8%(95% CI: 5.4-10.2%), 중이염 빈도는 6.6%(95% CI: 4.3-8.8%)가 감소하였으며 항생제 처방률이 5.7%(95% CI: 4.2-7.2%) 감소하였다. 자주 재발하는 중이염에 대해서는 재발하는 빈도가 높은 중이염일수록 예방효과가 높았다. 즉, 중이염으로 3회 이상 의료 기관을 방문하는 경우를 10% 감소시키나, 6개월 내에 10회 이상 방문하는 경우는 26% 감소하였다. 이관 삽입을 요하는 경우는 24%(95% CI: 12-35.2%) 감소하였다. 이러한 결과는 접종 후 3.5년간 추적 관찰했을 때, PCV는 중이염의 예방 효과가 어느 정도 있으며 자주 재발하는 중이염 및 이관 삽입에 대한 예방 효과가 더욱 크다는 것을 의미한다.

PCV를 영아기에 접종함으로써 자주 재발하는 중이염을 감소시킬 수 있지만, 이미 자주 재발하는 중이염의 병력이 있는 소아에서 PCV의 효과는 회의적이다. Veenhoven 등은 중이염의 병력이 있는 소아들에서 PCV로써 중이염을 예방할 수 있는지 연구하였다³¹. 연구 시작 전 1년 이내에 2회 이상 중이염이 있었던 1-7세의 소아 383명을 연령, 경험한 중이염의 회수에 따라 4군으로 계층화하여 무작위로 배정한 후, 시험군에게는 CRM197-7가 PCV를 연령에 따라 1-2회 접종하고 6-7개월 후 23가 폐구균 다당질 백신을 접종하였으며 대조군에게는 A형 또는 B형 간염 백신을 시험군과 같은 schedule로 투여하고, 접종 완료 1개월 후부터 18개월간 중이염 재발여부에 관해 추적 관찰하였다. 중이염의 원인균을 분석하고 비인두의 폐구균 집락을 및 혈청형에 대해서도 주기적으로 검사하였다. 그 결과, 폐구균 백신군에서 급성 중이염의 빈도가 감소하지 않았다(rate ratio 1.25, 95% CI: 0.99-1.57). 비인두에서 VT 혈청형 폐구균이 감소하였지만 non-VT 혈청형에 의한 대치 현상으로 인해 폐구균 집락율에는 차이가 없었다. 이러한 결과는 재발성 중이염의 병력이 있는 유아(toddler) 및 소아에서 PCV으로 중이염의 재발 방지에 도움이 되지 않는다는 것을 시사한다. 즉, 어린 영아기에 접종하면 재발성 중이염의 예방 효과가 어느 정도 있으나 재발성 중이염이 발생한 경우에는 도움이 되지 않는다는 것을 의미한다.

불완전하기는 하나 현재까지 축적된 자료에 의하면, 예정된 PCV를 모두 접종받은 소아에서 중이염에 있어서는 다음의 변화들이 예상된다³². 즉, ① VT 혈청형 폐구균에 의한 급성 중이염이 감소하여, 재발의 빈도가 낮거나 이관 삽입을 요하는 삼출성 중이염(otitis media with effusion) 등의 후유증이 남는 중이염의 빈도가 낮아서 중증도가 낮은 중이염이 많아질 가능성이 있다. ② Non-VT 혈청형 폐구균으로 대치 현상이 일어나서 항생제 내성 폐구균에 의한 급성 중이염이 감소한다. ③ *H. influenzae* 및 *M. catarrhalis*가 급성 중이염의 원인일 가능성이 많아져서 과거보다 β -lactamase 생성 균주에 유효한 항생제에

Table 2. Percentage of Subjects Reporting Fever within 2 Days after Immunization of 7-valent PCV or Control Vaccines at 2, 4, 6 and 12-15 Months of Age

| Vaccines administered | Percentage of infants with fever >38°C | | | | Percentage of infants with fever >39°C | | | |
|-----------------------|--|--------|--------|--------|--|--------|--------|--------|
| | Dose 1 | Dose 2 | Dose 3 | Dose 4 | Dose 1 | Dose 2 | Dose 3 | Dose 4 |
| 7 PncCRM+DTaP | 15.7 | 26.6 | 22.1 | 19.6 | 0.8 | 2.8 | 1.8 | 1.5 |
| DTaP | 9.5 | 15.3 | 18.3 | — | 0.5 | 0.6 | 0.0 | — |
| 7 PncCRM | — | — | — | 13.4 | — | — | — | 1.2 |

반응하는 경우가 증가할 수 있다.

PCV 백신의 안전성

7가 PncCRM 백신은 다른 소아 백신들과 같이 접종했을 때 안전한 백신으로 판단되나, 미국 California의 임상 시험 결과에 의하면 반응성(reactogenicity; 국소 반응 및 발열의 빈도)은 다른 백신에 비해 비교적 높을 것으로 추측된다³³⁾. 주사 부위에 중등도의 국소 반응(발적의 크기가 2.4 cm 이상이거나 압통이 있는 경우)이 접종 횟수에 따라 4.9-6.1%에서 나타났으며, 횟수가 증가하더라도 국소 반응의 빈도가 증가하지 않았다. 4번째 접종 시에 국소 반응의 빈도가 가장 낮았다.

발열(접종 후 48시간 이내 >38°C)은 PncCRM 백신군에서 대조군인 MenCRM 백신군에 비해 2배의 빈도를 보였으며, 2번째 접종 후에 가장 흔히 발생하였다(Table 2)³⁴⁾. DTaP, 인플루엔자균 백신(Hib 백신), OPV 또는 IPV를 PncCRM 백신과 같이 접종한 군에서 출음이 27.4-48.9%, 보챔이 37.6-39.9%, 수유 감소 또는 식욕 감소가 12.7-17.8%에서 나타났다. PncCRM 백신군에서 발열의 빈도가 높았을 뿐만 아니라 해열제를 사용한 경우도 대조군에 비해 더 많았다. 727명에서는 다른 백신은 접종 받지 않고 PncCRM 백신만 접종받았다. 이 소아들 중 38°C 이상 및 39°C 이상의 발열이 각각 13%, 1.2%에서 있었으며, 보챔(45.8%), 울림(15.9%), 깊게 잠들지 못함(21.2%), 식욕 감소(12.8%), 구토(6.3%), 설사(12.8%) 및 발진 또는 두드러기(1.2%) 등이 나타났다.

결론

PCV은 VT 혈청형 폐구균에 의한 침습성 감염 및 폐렴을 매우 효과적으로 예방할 수 있으며 안전한 백신이다. 백신 접종에서의 직접적인 예방효과 외에도, PCV은 VT 혈청형 폐구균의 집락 및 전파를 감소시켜서 간접적인 효과를 성인과 고령자들을 포함하여 접종을 받지 않은 인구 집단에서의 폐구균 감염을 감소시킨다. VT 혈청형에 의한 급성 중이염을 감소시키거나 non-VT 혈청형 폐구균 및 폐구균 이외의 병원체에 의한 급성 중이염이 증가하여 재발성 중이염 또는 중이 삼출 등의 후유증을 유발하는 급성 중이염이 감소하는 등의 중이염의 중증도에 변화를 초래할 것으로 예상된다. PCV은 항생제 내성 균주 폐구균의 집

락 및 감염을 감소시키며, 백신 접종자에서는 항생제 사용량을 줄일 수 있다. 한편, 침습성 감염에서 나타나는 대치현상에 대한 주의깊은 관찰이 필요하다.

References

- O'Brien KL, Santosham M. Potential impact of conjugate pneumococcal vaccines on pediatric pneumococcal diseases. *Am J Epidemiol* 2004;159:634-44.
- Dagan R, Jacobs MR, Greenberg D. Pneumococcal infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan S (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders; 2004:1204-58.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine(Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000;106:362-6.
- Centers for Disease Control. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;46:1-24.
- Korean Pediatric Society, Committee on Infectious Diseases. Guideline for immunization in Korean infants and children. 5th edition, Kwang Moon Press, Seoul, Korea, 2002 p181-203.
- O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* 2003;362:355-61.
- Lee HJ. Pneumococcal protein conjugate vaccine. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2000;7:20-30.
- Lee HJ. Immunogenicity and safety of pneumococcal protein conjugate vaccine. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2003; 10:145-52.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
- Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbeli N, Pierce N, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003;349:1341-8.
- Madhi SA, Klugman KP: Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 2004;10:811-3.

- 12) Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al. Gambian Pneumococcal Vaccine Trial Group. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1139-46.
- 13) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46.
- 14) Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B, et al. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis* 2005;192:1988-95.
- 15) Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson O, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996;174:1271-8.
- 16) O'Brien KL, Dagan R. The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine* 2003;21:1815-25.
- 17) Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-54.
- 18) Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:532-40.
- 19) Givon-Lavi N, Fraser D, Dagan R. Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of *Streptococcus pneumoniae* among their younger siblings. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:524-32.
- 20) Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:485-9.
- 21) Schuchat A, Flannery B, Heffernan R. Invasive pneumococcal disease in HIV-AIDS: has introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine(PCV-7) reduced HIV-related disease burden in the US? Paper presented at: 4th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases; 2004; Helsinki, Finland. Abstract EPI-05, May 9-13, 2004.
- 22) Bogaert D, van Belkum A, Sluiter M, Luijendijk A, de Groot R, Rumke HC. et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet* 2004;363:1871-2.
- 23) Regev-Yochay G, Dagan R, Raz M, Carmeli Y, Shainberg B, Derazne E, et al. Association between carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in children. *JAMA* 2004;292:716-20.
- 24) Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:951-8.
- 25) Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:10-6.
- 26) Kyaw MH. National trends in antibiotic resistant invasive pneumococcal disease in the conjugate vaccine era. Paper presented at: 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2003; Chicago, IL. Abstract G-2045.
- 27) Porat N, Barkai G, Jacobs MR, Trefler R, Dagan R. Four antibiotic resistant *S. pneumoniae* clones unrelated to the pneumococcal conjugate vaccine serotypes, including 2 new serotypes, causing acute otitis media in southern Israel. *J Infect Dis* 2004;189:385-92.
- 28) Moore M, Park S, Hennessy T. Impact of a PCV7 vaccine on carriage of nonsusceptible pneumococci in urban Alaska children. Paper presented at: 4th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases; 2004; Helsinki, Finland.
- 29) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
- 30) Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, Palmu A, Savolainen H. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin Infect Dis* 2003;37:1155-64.
- 31) Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomized study. *Lancet* 2003;361:2189-95.
- 32) Dagan R. The potential effect of widespread use of pneumococcal conjugate vaccines on the practice of pediatric otolaryngology: the case of acute otitis media. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2004;12:488-94.
- 33) Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger KS, Hogerman DA, Madore DV. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 1998;101:604-11.
- 34) Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang I, Lewis N, Fireman B. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:757-63.