

폐렴구균백신의 효과

박 호 선

영남대학교 의과대학 미생물학교실

Efficacy of Pneumococcal Vaccines

Hosun Park

Department of Microbiology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Streptococcus pneumoniae is a very important pathogen for children and elderly people. Two types of pneumococcal vaccines are available in the market: pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV) and pneumococcal conjugate vaccine (PCV). PPSVs have been used for more than 30 years, and PCVs for about 10 years. There have been many reports concerning the evaluation of the vaccines' efficacies in preventing pneumococcal diseases such as meningitis, pneumonia, and otitis media and bacteremia, but the clinical trials had been performed with different conditions, such as diverse vaccine valencies, age groups, races, target outcomes, immunological cut-off values, and follow-up periods. PPSV is recommended for elderly people and chronic disease patients such as asthma, diabetes mellitus, chronic renal failure, and hyposplenic patients. According to the data from several systemic reviews and population-based surveillances, PPSV is effective for pneumococcal pneumonia and vaccine-type bacteremia among healthy adults. Until now, however, there is insufficient evidence of the effectiveness of PPSV among high-risk adults. PCV is very effective in preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease (IPD) among children, but its efficacy for pneumonia is very low among children. The incidence of vaccine-related or non-vaccine-type IPDs is increasing after the introduction of 7-valent PCV (PCV7) as a routine immunization for children. Recently, 10- and 13-valent PCVs have been used for children, instead of PCV7. Therefore, continuous surveillance for serotype change among pneumococcal diseases is necessary to evaluate the vaccines' efficacy.

Key Words: Pneumococcal vaccine, Efficacy, Systemic review

서 론

폐렴구균은 그람양성 쌍구균으로 피막(capsule)을 구성하는 피막다당류(capsular polysaccharide)의 혈청학적 반응에 따라 현재까지 93종 이상의 혈청형이 존재하는 것으로 알려졌다. 피막다당류는 폐렴구균의 가장 중요한 병독성 인자로 혈청형에 따라 병독력이 다르다. 폐렴구균은 수막염, 균혈증, 급성중이염, 폐렴, 부비동염 등을 흔히 유발하며 소아에서는 수막염, 노인에서는 지역사회폐렴의 가장 중요한

원인 중 하나로 알려져 있다. 특히 만 2세 미만의 소아나 65세 이상의 노인에서 그 발병률이 매우 높다. 우리나라에서 세균성 수막염의 원인균 중 폐렴구균이 차지하는 비율은 보고에 따라 11.8-53.1%, 지역사회폐렴 환자에서 폐렴구균의 발생 빈도는 12.1-30.9%로 보고되었다.¹⁻¹⁹

1881년 폐렴구균이 분리된 이후 1900년대 초부터 crude whole-cell vaccine 개발이 시작되었고, 차세대 백신인 protein-based vaccine까지 다양한 백신이 개발되고 있으나, 현재 사용되고 있는 백신은 폐렴구균의 피막다당류만을 사용한 폐렴구균 피막다당류백신(Pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV)과 피막다당류에 여러 종류의 단백을 결합시켜 만든 폐렴구균 결합백신(Pneumococcal conjugate vaccine: PCV)

교신저자: 박호선, 705-717, 대구광역시 남구 현충로 170
영남대학교 의과대학 미생물학교실
Tel: (053) 620-4364, Fax: (053) 653-6628
E-mail: hspark@ynu.ac.kr

두 가지 종류로 구분할 수 있다. 백신에 포함된 혈청형의 수는 백신에 따라 다양하지만 기본적으로 침습성 폐렴구균 질환을 유발하는 혈청형을 포함하고 있다.

현재 사용되고 있는 폐렴구균백신이 종류에 따라 짧게는 1년, 길게는 30년 이상 사용되었고, 백신효과에 대한 여러 보고들이 있으나, 각 보고 마다 사용한 백신의 종류나 대상 피험자, 백신접종 스케줄 등이 다양하므로 결과 또한 다양하다. 백신의 적응증과 백신 접종 스케줄 등을 판단하기 위해서 백신의 효과에 대한 정보가 필요하므로 여러 연구자들이 폐렴구균 백신으로 실시된 무작위 대조 임상시험 (randomized controlled clinical trials: RCT) 결과나 코호트, 환자-대조군 연구들에 대한 체계적 고찰 (systemic review)들을 보고하였다. 저자는 지금까지 보고된 임상시험에 대한 체계적 고찰들과 인구기반 연구 결과들을 종합하여 폐렴구균 백신의 면역 원성과 임상 질환에 대한 효과를 기술하고자 한다.

본 론

1. 폐렴구균백신의 종류

1) 폐렴구균 피막다당류백신

폐렴구균 피막다당류백신 (PPSV)은 1920년대 이후 2-23종류의 다양한 혈청형이 포함된 백신들이 개발되었다. 미국에서 1997년 14가 PPSV가 승인되고, 1983년도에 23가의 PPSV

가 승인되었다. 현재는 23가지 혈청형 (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F)의 피막다당류를 항원으로 사용한 백신인 Pneumovax 23 (marketed by Merck & Company, Inc.)과 Pnu-Immune 23 (Wyeth)이 사용되고 있다 (Table 1). 이 23종의 혈청형은 미국에서 7가 PCV가 소아에 사용되기 이전인 2000년에 성인에서 침습성 폐렴구균 감염을 유발하는 혈청형의 85% 이상을 차지하였던 혈청형들이다. PPSV는 T세포 비의존성 면역 반응을 유발하므로 면역계가 덜 성숙된 2세 미만의 소아에서는 면역 반응을 잘 유발하지 못하는 단점이 있으므로 현재는 거의 성인에서만 사용되고 있다.

2) 폐렴구균 결합백신

폐렴구균 결합백신 (PCV)은 폐렴구균의 피막다당류에 다양한 종류의 단백을 결합시킨 백신으로 T세포 의존성 면역 반응을 유발하여 항체 생성이 우수하며, 2세 미만의 소아에서도 면역 기억반응을 유발한다. 폐렴구균의 7가지 혈청형 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) 항원을 포함한 7가 PCV인 Prevenar™ (Wyeth Pharmaceuticals, Inc.)가 2000년 미국 FDA 승인을 얻어 영·유아 및 소아에서 사용되어 오다가, 2010년부터 기존 7가 백신에 6가지의 혈청형 (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A)이 추가된 13가 PCV 인 Prevenar13 (Wyeth, marketed by Pfizer, Inc)과 7가 백신에 3가지의 혈청형 (1, 5, 7F)이 추가된 10가 PCV인 SYNFLORIX (GSK)가 사용되고 있다

Table 1. Characteristics of the existing pneumococcal vaccines

Vaccine	Pnemo23	PRODIAX-23	Prevenar™	Prevenar13	SYNFLORIX
Company	Sanofi-Pasteur	Merck & CO. Inc	Wyeth Pharmaceutical	Wyeth Pharmaceutical	GlaxoSmithKline
Type	PPSV	PPSV	PCV	PCV	PCV
License year in Korea	1991	1993	2002	2010	2010
Vaccine Candidate	Adults & children ≥2 years	Adults	Infant & Toddler	Infant & Toddler	Infant & Toddler
Schedule Dosage	Primary	1 dose	<65 years 2 dose (5 years apart), ≥65 years 1 dose	2, 4, 6 mo 3 dose	2, 4, 6 mo 3 dose
	Boosting	-	-	12-15 mo 1 dose	12-15 mo 1 dose
Vaccine Serotype	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

PPSV: Pneumococcal polysaccharide vaccine, PCV: Pneumococcal conjugate vaccine, mo: month.

Table 2. Vaccine efficacy of the pneumococcal conjugate vaccines evaluated by immunogenicity

Reference	Study Design	Vaccine valency	Dose Schedule	Follow-up periods	Antibody cutoff value	Vaccine efficacy
Black 2000 ²¹ (USA, NCKP)	RCT	PCV7	3+1	~2 yr	≥0.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$	after 3 dose: >95%
Madhi 2007 ²² (South Africa)	RCT	PCV9	3	~6.16 yr	≥0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$	HIV negative children: 66-100% HIV positive children: 39-100%
Lucero 2009 ²³ (Philippines)	RCT	PCV11	3	18 wk 9 mo	≥0.35 $\mu\text{g}/\text{mL}$	18 wk: 76-100% 9 mo: 24-97%

RCT: randomized controlled trials, yr: year, wk: week, mo: month.

(Table 1). PrevenarTM과 Prevenar13은 폐렴구균의 피막다당류에 디프테리아 변형 독소인 CRM197을 결합시킨 백신이고, Synflorix는 non-typeable *Haemophilus influenzae*에서 유래한 D단백(NTHi protein D)과 파상풍 독소, 디프테리아 독소를 carrier protein으로 결합시킨 제품이다.

2. 폐렴구균백신의 효과

1) 폐렴구균백신의 면역원성

폐렴구균 피막다당류백신 외에 단백결합 백신이 새로 개발되어 이 백신들의 항체 유도 및 형성에 대한 양적·질적 평가의 중요성이 대두되게 되었고, WHO에서는 폐렴구균 백신의 면역원성 검사법을 표준화한 권고안을 제시하였다.²⁰ 폐렴구균 피막다당류에 대한 항체의 양을 정량적으로 측정하는 방법으로 과거에는 radioimmunoassay (RIA)가 사용되었으나, 최근에는 주로 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)가 사용되고, 항체의 기능을 평가하는 방법으로는 opsonophagocytic assay (OPA)를 사용한다.

(1) 효소면역측정법 (ELISA)에 의한 면역원성

각 임상시험마다 사용한 백신의 종류와 백신 효과에 대한 항체가 설정 기준, 추적 기간 등이 달라 백신의 면역원성을 직접적으로 비교하기는 어렵다. 백신 3회 접종 후 2년까지 추적한 미국의 North California Kaiser Permanente (NCKP) 연구에서는 항체가가 $\geq 0.15 \mu\text{g}/\text{mL}$ 의 소아가 95% 이상이었고,²¹ 남아프리카에서 6.16년까지 추적한 결과에서는 항체가가 $\geq 0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 인 소아가 HIV 음성인 경우 폐렴구균 혈청형에 따라 66-100%, HIV 양성인 경우는 39-100%였다.²² 필리핀 연구에서는 항체가가 $\geq 0.35 \mu\text{g}/\text{mL}$ 인 소아가 접종 18주 후에는 혈청형에 따라 76-100%, 9개월 후에는 24-97%로 접종 후 기간이 지남에 따라 혈청형에 따라 항체가 수준에 차이가 많이 나타나는 것을 알 수 있다 (Table 2).²³

미국과 남아프리카에서 실시한 3건의 임상시험을 토대로 소아에서 폐렴구균백신 1차 접종 1개월 후 anti-capsular polysaccharide IgG 항체가가 0.35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상인 경우 침습성 폐렴구균질환에 대한 방어력이 있는 것으로 간주되고 있다.²⁴ 그러나 점막감염 예방에는 더 높은 항체가가 요구되며, 혈청형에 따라 항체가가 다른 것으로 알려졌다. 성인에서는 기본적으로 보유하고 있는 항체가가 높기 때문에 아직까지 방어력을 대변해 주는 항체가는 알려지지 않았다.

(2) OPA

탐식세포가 항체를 매개로 항체의 도움을 받아 세균과 반응, 이를 탐식한 후 살균하는 능력을 측정하는 방법으로 폐렴구균 특이 항체와 보체의 존재 하에 중성구 등의 탐식세포에 의한 세균의 탐식과 살상 정도를 측정한다. 7가 PCV의 방어력 효과 연구에서 나온 일부 결과에 의하면 특정 혈청형에 대하여 ELISA로 IgG 농도가 $\geq 0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이면 OPA 역가가 $\geq 1:8$ 이라고 보고되었다.²⁵

2) 임상질환에 대한 폐렴구균 결합백신의 효과

소아에서 사용되는 단백결합 폐렴구균백신의 무작위 대조 임상시험에서 침습성 폐렴구균질환 (invasive pneumococcal disease: IPD)과 폐렴, 입원, 치사율 등에 대한 백신의 효과를 측정할 결과와 폐렴구균백신이 사용되기 이전과 이후의 IPD 발생률을 인구기반 감시체계 (population-based surveillance)로 조사한 백신의 효과가 보고되었다.

(1) 무작위 대조 임상시험 결과

2세 미만의 영·유아를 대상으로 실시한 3가지 연구 즉, 7가 단백결합백신 (PCV7)을 사용한 미국 NCKP와 미국 인디언 원주민에 대한 연구 및 9가 단백결합백신 (PCV9)을 사용한 남아프리카의 임상시험 자료에 포함된 대조군 32,363명과 백신군 32,471명에 대하여 분석한 결과 IPD 예방에 93%의

Table 3. Vaccine efficacy data from systemic reviews of randomized controlled trials

Outcomes	Vaccine efficacy (95% CI)			
	Siber (2007) ²⁴	Lucero (2009) ²⁶	Pavia (2009) ²⁷	Theodoratou (2010) ²⁸
IPD, vaccine serotypes	93.0% (81-98.2)	80% (58-90)	89% (73-96)	NT
IPD, all serotypes	NT	58% (29-75)	74% (54-85)	NT
IPD, non-vaccine serotypes	NT	8% (-117-61)	NT	NT
IPD, vaccine-related serotypes	NT	11% (-236-76)	NT	NT
X-ray defined pneumonia	NT	27% (15-36)	29% (22-35)	26% (12-37)
Clinical pneumonia	NT	6% (2-9)	6% (2-10)	7% (-12-15)
Acute otitis media	NT	NT	55% (43-64)	NT
All-cause mortality	NT	NT	NT	15% (2-26)

NT: not tested.

효과가 있는 것으로 나타났다 (Table 3).²⁴ 미국 NCKP, 미국 인디언 소아, 남아프리카, 잠비아, 필리핀, 핀란드에서 7가 PCV, 실험용 9가 또는 11가 백신을 12개월 미만의 소아에 접종 후 24개월간 대조군 56,029명과 백신군 57,015명을 추적 관찰 한 6개의 임상시험 결과에 대하여 intention-to-treat (ITT) 분석 결과 PCV의 예방 효과는 백신 혈청형에 의해 유발된 IPD (vaccine type IPD: VT-IPD)에 대해서는 80%, 모든 혈청형에 의한 IPD (all serotypes-IPD)에 대해서는 58%, X-ray에서 확인된 폐렴 (X-ray confirmed pneumonia)에 대해서는 27%, 임상적 폐렴 (clinical pneumonia)에 대해서는 6%로, PCV 종류에 관계없이 IPD에는 모두 효과가 있었으나, 폐렴에는 효과가 거의 없었다 (Table 3).²⁶

Pavia 등²⁷이 7, 9 또는 11가 PCV 백신을 사용한 무작위 대조 임상시험 9개의 논문을 선택하여 메타분석을 실시한 결과 PCV는 ITT 분석에서 VT-IPD에 대하여 89%의 예방 효과를 나타내었고, all serotypes-IPD에 대해서는 74%의 효과를 나타내었다. 백신혈청형에 의한 급성중이염 (acute otitis media: AOM)에 대해서는 55%의 효과가 있었으며, 임상적인 폐렴은 6%, X-ray로 확인된 폐렴은 29%를 예방하는 효과를 보였다. 따라서 PCV는 IPD에 대한 예방 효과는 높은 것으로 확인되었으나, 급성중이염이나 폐렴 예방에는 그다지 효과가 크지 않는 것으로 밝혀졌다. 개발도상국에서 9가와 11가 폐렴구균 백신은 X-ray로 확인된 폐렴에 대해서 26%, 임상적으로 심한 폐렴 (severe clinical pneumonia)은 7%, 임상적 폐렴에 대해서는 7%의 효과를 나타내는 것으로 확인되었다.²⁸

위의 체계적 고찰들을 종합해 보면 VT-IPD의 경우는 건강한 소아의 경우 80-93% 정도의 방어 효과가 있고, all serotypes-IPD에 대해서는 58-74%의 효과가 있는 것으로 나타났으나, 백신관련 혈청형에 대하여는 오히려 질환이 증가한 경우도

있었다. 그러나 X-ray로 확인된 폐렴에 대해서는 26-29%의 효과만 나타났고, 임상적으로만 진단된 폐렴이나 폐렴과 관련된 사망률에 대해서는 크게 효과가 없는 것으로 나타났다 (Table 3).

(2) 인구기반 감시 (population-based surveillance) 결과

미국과 스페인, 영국, 네덜란드 등에서는 백신의 효과를 평가를 위하여 인구기반 감시체계를 이용하여 폐렴구균에 의한 IPD 발생률, 비인두 보유율 등을 PCV7 도입 전과 후에 측정하거나, PCV7 접종 후 인구기반의 환자-대조군 연구를 실시하였다.²⁹⁻⁴⁰ 백신 도입 전과 후의 IPD 발생률은 연령대, 인종, 백신 도입 후 기간에 따라 차이가 나지만 PCV7 VT-IPD 발생률은 80-98% 감소하여 백신의 효과가 매우 높았고, all serotypes-IPD 감소율은 10-83%로 대상에 따라 다양하였고, 비백신형 (non vaccine type: NVT)에 의한 IPD 발생은 증가하였다. 백신형에 의한 수막염은 95% 감소하였으나, 비백신 혈청형에 의한 수막염은 77% 증가하였다.

백신이 사용되면서 소아에서 백신형 폐렴구균의 비인두 보유율도 낮아질 뿐 아니라, 성인에서도 간접적인 영향으로 IPD와 비인두 보유율이 낮아졌다. 하지만 비백신 혈청형이나 백신관련 혈청형인 19A, 6A, 22F, 7F, 6C 등에 의한 질환이 증가하는 군대치 현상이 나타나고 있다.

백신 혈청형에 의한 IPD의 발생을 돌파감염으로 보고, 이들 중에서 연령에 맞는 스케줄로 백신 접종을 받은 경우를 백신 실패로 정의하였을 때, 백신접종 횟수가 적은 경우에는 돌파 감염이 많았고, 이들 중 31%는 다른 질병이 있는 소아들이었다.³³ 백신 실패는 대부분 균혈증이 동반된 폐렴과 균혈증이었는데 백신 실패의 71%가 따라잡기 스케줄에 의한 접종을 받은 소아였고, 이들 중 37%가 다른 질병을 가지고 있었다.³³

3) 임상질환에 대한 폐렴구균 피막다당류백신의 효과

1940년대부터 혈청형의 수가 최소 2개에서 23개까지 포함되는 다양한 종류의 피막다당류 폐렴구균백신들에 대하여 임상시험이 이루어졌고, 최근에 사용되고 있는 23가 PPSV로는 1980년대부터 임상시험이 시작되었다. 따라서 2000년대 초까지 보고된 체계적 고찰들은 2-14가 백신들을 사용한 임상시험에 대한 분석이고, 2000년대 중반 이후에 보고된 체계적 고찰들에는 23가 백신에 대한 임상시험 자료가 포함되어 있다.

(1) 무작위 대조 임상시험 결과

Hutchison 등⁴¹이 1938년부터 1996년까지의 자료 중 2-17가의 백신들을 사용한 13개의 임상시험에서 65,000명에 대하여 메타 분석을 한 결과 백신 접종 후 각 질환의 위험도는 백신형 폐렴구균의 전신질환에 대해서는 83%, 전신성 폐렴구균 질환은 73%, 백신형에 의한 폐렴은 75%, 모든 형의 폐렴구균에 의한 폐렴은 42%, 비백신형 폐렴구균 폐렴은 27% 감소하는 것으로 분석되었고, 노인과 만성질환자에서 폐렴구균의 백신의 효과가 낮지는 않았다.⁴¹ 그러나 Moore 등⁴²이 1966년부터 2000년까지의 자료에서 6-23가의 백신들을 사용한 13개의 임상시험, 45,226명에 대해 실시한 메타분석에서 건강한 성인에서는 모든 원인에 의한 폐렴과 폐렴구균에 의한 폐렴의 상대 위험도가 각각 0.56, 0.16으로 효과가 있었으나, 고위험 환자에서는 1.08, 0.88로 효과가 없었다. 하부호흡기 감염이나 폐렴구균관련 사망에 대해서는 건강한 성인과 고위험군 모두에서 효과가 없었다. Cornu 등⁴³도 1966년부터 1999년까지의 자료 중 6-23가 폐렴구균 백신을 사용하여 18세 이상의 성인을 대상으로 실시한 14개의 시험에서 총 48,837명에 대하여 메타분석을 실시하였다. 폐렴구균에 의한 폐렴에 대해 71%, 폐렴구균 의심이 가는 폐렴에 대해 40%, 폐렴에 의한 사망에 대해서는 32% 예방 효과가 있었으나, 모든 원인에 의한 폐렴이나 사망은 예방하지 못하였다. 특히 고위험군이 포함된 성인에서는 폐렴 및 사망에 대해 뚜렷한 예방 효과가 없었다.

1980년부터 1999년까지 6-23가 백신을 사용하여 성인을 대상으로 실시한 임상시험 자료에서 PPSV는 폐렴구균 패혈증에 대해 산업화 인구와 비산업화 인구에서 상대위험도가 각각 0.53, 0.14로 예방효과가 있었으나, 고위험군에서는 사망, 모든 원인에 의한 폐렴, 폐렴구균에 의한 폐렴, 패혈증

모두에 대해 효과가 없었다.⁴⁴ 1974년부터 2007년까지 4-23가 백신을 사용한 임상시험 자료에서 48,656명이 참여한 15개 결과를 메타 분석 한 결과 IPD에 대한 Odd's ratio (OR)가 0.26으로 예방 효과가 좋은 것으로 나타났으나, 만성질환이 있는 성인에서는 효과가 명확하지 않고, 모든 원인의 폐렴이나 사망에 대해서는 효과를 입증할 만한 근거를 찾을 수 없었다.⁴⁵ Huss 등⁴⁶은 1974년부터 2007년까지 자료에서 3-23가의 PPSV를 사용한 22개의 임상시험에 대한 메타분석을 실시하였고, 이중 23가 백신이 사용된 임상시험은 8개였다.⁴⁶ 13개 연구는 노인이나 만성 질환을 가지고 있거나 폐렴 병력이 있던 사람을 7개에서는 광부나 군인을 대상으로 하였다. 분석에서 결과 종류에 따라 2-19개의 임상시험, 794-82,665명의 피험자가 포함되었다. 메타분석 결과 각 질환에 대한 상대 위험도는 폐렴구균에 의한 확실한 폐렴에 대해서 0.62, 폐렴구균으로 의심이 되는 폐렴은 0.64, 모든 원인에 의한 폐렴은 0.73이었다. 폐렴에 의한 사망이나 패혈증을 포함하여 다른 결과들에 대해서는 백신의 효과가 없는 것으로 나타났다.⁴⁶ 이중 눈가림 등을 실시하여 임상시험의 질이 높은 경우에는 PPSV의 효과가 없는 것으로 나타났고, 광부와 군인에서는 효과가 있었으나, 이 집단에서는 이중 눈가림이 실시되지 않았다. 따라서 일반적으로 폐렴구균백신 접종 대상자인 노인과 만성 호흡기 질환자들에게 폐렴구균 피막다당류 백신은 예방 효과가 거의 없는 것으로 나타났다.

Sheikh 등⁴⁷이 천식환자에서 폐렴구균 질환의 유병률과 사망률 감소에 효과가 있는지 체계적 고찰을 실시하였다. 천식으로 진단된 환자를 대상으로 실시한 RCT 논문 3개 중 1개만이 분석 포함기준에 적합하였으나, 이 연구 역시 눈가림도 아니고 대조군과 시험군 배정이 부적절하였다.⁴⁷ 따라서 폐렴구균백신이 일반적으로 천식환자에게 권장되고 있으나, 아직까지 천식환자에게 폐렴구균백신을 사용하는데 대한 근거는 부족한 실정이다.

(2) 인구기반 조사 연구 결과

1966년부터 2003년까지 14가와 23가 백신을 사용한 13개의 환자-대조군 또는 코호트 연구들을 메타분석한 결과 IPD 예방효과는 53%였고, 노인과 만성질환자가 주로 있는 연구에서 IPD 예방효과는 47-55%, 폐렴 예방 효과는 32%였다.⁴⁸ 2002년부터 2007년까지 스페인에서는 중년층과 노인층을 대상으로 폐렴에 대한 백신의 효과를 인구기반 환자-대조군 연구를 통해 평가하였다. 전체 폐렴구균에 의한 폐렴에서 백신의 효과는 48%, 균혈증 환자에서는 66%, 비균혈증

Table 4. Serotype percentages of each vaccine covering pneumococcal disease in South Korea

Reference	Age	Sampling Period	Prevenar	SYNFLORIX	Prevenar13	Pneumo23 PRODIAX-23
Chong, et al. ⁴⁹ (1995)	all age	1989-1992	80.89%	82.02%	86.51%	91.01%
Park, et al. ⁵⁰ (1994)	1 mo-81 yr	1991.01-1993.04	65.54%	66.41%	72.51%	75.57%
Lee, et al. ⁵¹ (2006)	all age	2001.09-2006.08	42%	NA	NA	NA
Kim, et al. ¹⁸ (2008)	0-90 yr	2004.03-2007.08	40.25%	45.02%	78.78%	88.31%
Kim, et al. ⁵² (2006)	1 mo-16 yr	1991.01-2005.05	63.44%	64.30%	81.50%	80.21%
Lee, et al. ¹² (2007)	1 mo-16 yr	1991-2006	60.75%	62.65%	81.08%	84.81%
Lee, et al. ⁵³ (2008)	0-15 yr	2001.01-2006.12	42.59%	48.14%	96.29%	94.44%

mo: month, yr: year, NA: not available

환자에서는 42%였으며, 백신 혈청형에 의한 균혈증 감염에서 76%로 가장 효과적이었다.³⁹ 연령대 별로는 65-79세 그룹 (OR: 0.52)과 80세 이상 그룹 (OR: 0.44)에서는 백신이 유의하게 효과적임에 반해 50-64세 그룹 (OR: 0.94)에서는 효과적이지 않았다.

3. 백신에 포함되어 있는 폐렴구균 혈청형 비율

국내 환자에서 흔하게 분리되는 폐렴구균 혈청형은 19F, 23F, 19A, 14, 6A, 6B 및 9V 등이다.^{12,18,49-53} 폐렴구균 질환에서 혈청형에 대한 정보가 있는 국내자료를 이용하여 각 백신에 포함되어 있는 혈청형의 비율을 분석해보면 영·유아에서 사용하는 7가 PCV 인 Prevenar는 시기에 따라 40-80.9%, 10가 PCV인 Synflorix는 45-82%, 13가 PCV인 Prevenar13은 72-96.3%, 성인에서 사용되는 PPSV인 Pneumo 23은 75-94.4%였다 (Table 4).⁵⁴ 2000년 이후의 자료에서 7가와 10가 PCV에 포함된 혈청형 분포가 낮은 이유는 7가 PCV 사용 이후에 7가와 10가 백신에 포함되어 있지 않은 19A형에 의한 질환이 증가하였기 때문이다.

결 론

폐렴구균 질환을 예방하기 위하여 영·유아 및 노인층을 대상으로 폐렴구균백신이 사용되고 있다. 폐렴구균 결합백신이 우리나라에서는 아직까지 영·유아의 기본 예방접종에 해당하는 백신은 아니지만, 접종률이 높은 편이며, 외국에서는 이미 기본 예방접종에 포함되어 있는 나라들이 많다. 성인에서 사용하고 있는 23가 폐렴구균 피막다당류백신은 우리나라에서는 아직 많이 사용되지는 않지만, 노인 인구의 증가와 질병 예방에 대한 관심도가 높아지면서 백신의 사용이 증가 할 전망이다. 국내에서도 폐렴구균 백신을 사용한

임상시험이 있었으나, 대부분 항체가 측정이나 부작용을 확인하고자 하는 시험으로 백신접종 전후 질병 발생률의 변화에 대한 연구는 거의 없는 실정이다.

외국에서 실시한 임상 시험자료와 인구기반의 조사자료들에 대한 체계적 고찰에 의하면 소아에서 폐렴구균 결합백신은 백신 혈청형에 의한 침습성 폐렴구균 질환에 대해 예방 효과가 매우 좋은 것으로 나타났으나, 폐렴에는 거의 효과가 없었다. 23가 폐렴구균 피막다당류백신은 65세 이상의 노인이나, 만성질환자들에게 접종을 권고하고 있으나, 아직까지 만성질환자들에서 폐렴구균 질환 예방에 대한 효과가 뚜렷하지 않다.

약 10여 년간 영·유아에서 7가 PCV가 사용되면서 백신 혈청형에 의한 침습성 폐렴구균 질환은 감소하고 백신에 포함되어 있지 않은 혈청형에 의한 질환이 증가하여 폐렴구균 질환의 혈청학적 역학에 변화가 생긴 것으로 보고되었고, 국내에서도 19A와 같은 백신관련 혈청형이 증가하는 군대치 현상이 나타났다. 최근에 10가 및 13가 PCV가 사용되기 시작하였으므로 향후 또 다른 역학 변화가 있을 수 있을 것으로 예측된다. 따라서 폐렴구균 백신의 효과를 평가하기 위해서는 폐렴구균 질환을 유발하는 혈청형에 대한 지속적인 역학 조사가 필요하며, 실제로 폐렴구균 질환 발생률에 대한 조사가 이루어져야 한다.

참고문헌

1. Cho JB, Chang SH, Kim DH, Kang JM, Shin DH. A clinical observation on purulent meningitis in infancy and childhood. J Korean Pediatr Soc 1972;15:54-62. Korean.
2. Lee SH, Yun DJ. Clinical studies of purulent meningitis in infants and children. J Korean Pediatr Soc 1976;18:568-76. Korean.
3. Chang SH, Kim YG, Lim BK, Kim JS. Clinical studies of purulent meningitis in infants and children. J Korean Pediatr Soc 1983;25:304-14. Korean.

4. Kim HK, Lee WG. Cerebrospinal fluid lymphocytosis in acute bacterial meningitis on children. J Korean Pediatr Soc 1988; 31:707-14. Korean.
5. Park JK, Kim EH, Hwang TJ. A clinical observation on meningitis in infancy and childhood. J Korean Pediatr Soc 1984;27: 554-62. Korean.
6. Lee BH, Lee MI, Nam HK, Sohn KC. Clinical observations of meningitis. J Korean Pediatr Soc 1989;32:180-90. Korean.
7. Lee CO, Choi SN, Kim YW, Kim KB. Clinical studies of meningitis cases in children. J Korean Pediatr Soc 1991;34:206-16. Korean.
8. Kim KH, Sohn YM, Kang JH, Kim KN, Kim DS, Kim JH, et al. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children, 1986-1995. J Korean Med Sci 1998;13:60-4.
9. Kim HJ, Lee JW, Lee KY, Lee HS, Hong JH, Hahn SH, et al. Causative organisms in children with bacterial meningitis(1992-2002). J Korean Pediatr Soc 2003;46:1085-8. Korean.
10. Park DC, Choi IS, Heo JH, Lee KW. Acute bacterial meningitis: causative organisms, clinical characteristics and prognosis. J Korean Neurol Assoc 2000;18:556-61. Korean.
11. Cho SY, Kim TY, Lee H, Kim KH, Yoo ES, Kim HS, et al. Bacterial meningitis in children experienced at a university hospital, 1993-2006. Korean J Pediatr 2008;51:1077-84. Korean.
12. Lee HJ. Disease burden of pneumococcal infection and serotypes of *streptococcus pneumoniae* in Korean children. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2007. Korean.
13. Woo JH, Kang JM, Kim YS, Shin WS, Ryu JH, Choi JH, et al. A prospective multicenter study of community-acquired pneumonia in adults with emphasis on bacterial etiology. Korean J Infect Dis 2001;33:1-7. Korean.
14. Kim JS, Jang YT, Kim JD, Park TH, Park JM, Kilgore PE, et al. Incidence of *haemophilus influenzae* type b and other invasive diseases in south Korean children. Vaccine 2004;22: 3952-62.
15. Kim HT, Jang HO, Moon JS, Nam SY, Kim DW, Lee CG, et al. Etiology of community-acquired bacteremia in healthy children. Korean J Pediatr 2005;48:716-22. Korean.
16. Lee YJ, Lee SJ, Park HJ, Lee YH, Kang SY, Kim YC, et al. A clinical study of child bacterial meningitis in Daejeon and Chungcheong area: 2001-2005. Korean J Pediatr 2007;50: 157-62. Korean.
17. Choi WS, Noh JY, Huh JY, Youn YK, Kim MJ, Jo YM, et al. Clinical features of invasive pneumococcal disease in Korea. Infect Chemother 2010;42:156-61. Korean.
18. Kim MJ. Disease burden of pneumococcal infection and serotype of *streptococcus pneumoniae* in Korean adults. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2008. Korean.
19. Chong YP, Jung KS, Lee KH, Kim MN, Moon SM, Park S, et al. The bacterial etiology of community-acquired pneumonia in Korea: a nationwide prospective multicenter study. Infect Chemother 2010;42:397-403. Korean.
20. WHO. Recommendation to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Geneva: WHO; 2009. Available from: [http://www.who.int/biological/areas/vaccines/pneumo/Pneumo final 23 APRIL 2010.pdf](http://www.who.int/biological/areas/vaccines/pneumo/Pneumo%20final%2023%20APRIL%202010.pdf).
21. 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. Northern California Kaiser Permanente vaccine study center group. Pediatr Infect Dis J 2000;19:187-95.
22. Madhi SA, Adrian P, Kuwanda L, Jassat W, Jones S, Little T, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine in human immunodeficient virus infected and non-infected children in the absence of a booster dose of vaccine. Vaccine 2007;25:2451-7.
23. Lucero MG, Nohynek H, Williams G, Tallo V, Simoes EA, Lupisan S, et al. Efficacy of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia among children less than 2 years of age in the Philippines: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatr Infect Dis J 2009;28:455-62.
24. Siber GR, Chang I, Baker S, Fernsten P, O'Brien KL, Santosham M, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. Vaccine 2007;25:3816-26.
25. Jódar L, Butler J, Carlone G, Dagan R, Goldblatt D, Käyhty H, et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. Vaccine 2003;21:3265-72.
26. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parreño RA, Nohynek H, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. Cochrane Database Syst Rev 2009;(4): CD004977.
27. Pavia M, Bianco A, Nobile CG, Marinelli P, Angelillo IF. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. Pediatrics 2009;123:e1103-10.
28. Theodoratou E, Johnson S, Jhass A, Madhi SA, Clark A, Boschi-Pinto C, et al. The effect of haemophilus influenzae type b and pneumococcal conjugate vaccines on childhood pneumonia incidence, severe morbidity and mortality. Int J Epidemiol 2010; 39 Suppl 1:i172-85.
29. Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using world health organization standardized interpretation of chest radiographs. Pediatr Infect Dis J 2006;25:779-81.
30. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 2005;294: 2043-51.
31. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. Lancet 2006;368:1495-502.
32. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. J Infect Dis 2010;201:32-41.
33. Park SY, Van Beneden CA, Pilishvili T, Martin M, Facklam

- RR, Whitney CG, et al. Invasive pneumococcal infections among vaccinated children in the United States. *J Pediatr* 2010;156:478,483.e2.
34. Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, Torroba L, Navarro-Alonso JA, Irisarri F, et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;44:1436-41.
 35. Millar EV, Pimenta FC, Roundtree A, Jackson D, Carvalho Mda G, Perilla MJ, et al. Pre- and post-conjugate vaccine epidemiology of pneumococcal serotype 6C invasive disease and carriage within Navajo and white mountain apache communities. *Clin Infect Dis* 2010;51:1258-65.
 36. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:760-8.
 37. Rodenburg GD, van Gils EJ, Veenhoven RH, Jones N, Tcherniaeva I, Hak E, et al. Comparability of antibody response to a booster dose of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants primed with either 2 or 3 doses. *Vaccine* 2010;28:1391-6.
 38. Lehmann D, Willis J, Moore HC, Giele C, Murphy D, Keil AD, et al. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in aboriginal and non-aboriginal western Australians from 1997 through 2007 and emergence of nonvaccine serotypes. *Clin Infect Dis* 2010;50:1477-86.
 39. Vila-Corcoles A, Salsench E, Rodriguez-Blanco T, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Valdivieso A, et al. Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: a matched case-control study. *Vaccine* 2009;27:1504-10.
 40. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Guzman JA, Rodriguez-Blanco T, Salsench E, Fuentes CM, et al. Effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine against invasive pneumococcal disease in people 60 years or older. *BMC Infect Dis* 2010;10:73.
 41. Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, Lloyd S, Altmayer CA, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. meta-analysis. *Can Fam Physician* 1999;45:2381-93.
 42. Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? meta-analysis of the prospective trials. *BMC Fam Pract* 2000;1:1.
 43. Cornu C, Yzebe D, Leophonte P, Gaillat J, Boissel JP, Cucherat M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001;19:4780-90.
 44. Watson L, Wilson BJ, Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine* 2002;20:2166-73.
 45. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000422.
 46. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:48-58.
 47. Sheikh A, Alves B, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD002165.
 48. Conaty S, Watson L, Dinnes J, Waugh N. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine* 2004;22:3214-24.
 49. Chong Y, Lee K, Kwon OH, Henrichsen J. Capsular types and antimicrobial resistance of *streptococcus pneumoniae* isolated in Korea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:528-31.
 50. Park JY, Kim MR, Jang SH, Lee HJ, Choi KW, Kim EJ, et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of *streptococcus pneumoniae* isolated from the clinical specimen. *Korean J Infect Dis* 1994;26:9-19. Korean.
 51. Lee TJ, Chung JK, Kim DS. The causative organisms of pediatric bacterial meningitis: a single center experience from 1996 to 2005. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2006;13:124-9. Korean.
 52. Kim SH, Song EK, Lee JH, Kim NH, Lee JA, Choi EH, et al. Changes of serotype distribution of *streptococcus pneumoniae* isolated from children in Korea over a 15 year-period (1991-2005). *Korean J Pediatr Infect Dis* 2006;13:89-98. Korean.
 53. Lee TJ, Chun JK, Kim KH, Kim KJ, Kim DS. Serotype distribution of pneumococcus isolated from the ear discharge in children with otitis media in 2001-2006. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2008;15:44-50. Korean.
 54. Park HS. Plan for the evaluation of usefulness of vaccines that are not included in the national immunization program. Report of National Institute of Food and Drug Safety Evaluation 2011;90-4. Korean.