

# Bacille Calmette–Guérin (BCG) 백신 접종 후 림프절염의 발생 빈도

김재홍<sup>1</sup> · 이규진<sup>1</sup> · 김종현<sup>1</sup> · 김성준<sup>1</sup> · 이수영<sup>1</sup> · 이혜진<sup>1</sup> · 조경순<sup>1</sup> · 권영주<sup>2</sup> · 이병찬<sup>2</sup> · 조상민<sup>2</sup> · 하정훈<sup>3</sup> · 이윤경<sup>4</sup> · 승소진<sup>4</sup>

BCG 림프절염 조사회

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실<sup>1</sup>, 성세병원 소아청소년과<sup>2</sup>, 하정훈 소아청소년과<sup>3</sup>, 한마음 소아청소년과<sup>4</sup>

## The Incidence Rate of Lymphadenitis after Bacille Calmette-Guérin (BCG) Vaccination

Jaehong Kim<sup>1</sup>, Kyujin Lee<sup>1</sup>, Jong-Hyun Kim<sup>1</sup>, Seong Joon Kim<sup>1</sup>, Soo Young Lee<sup>1</sup>, Hye Jin Lee<sup>1</sup>, Kyung Soon Cho<sup>1</sup>, Young Joo Kwon<sup>2</sup>, Byoung Chan Lee<sup>2</sup>, Sang Min Jo<sup>2</sup>, Jeong Hun Ha<sup>3</sup>, Yoon Kyung Lee<sup>4</sup>, So Jin Seung<sup>4</sup>, BCG Lymphadenitis Survey Committee

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, School of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Sungsa Hospital, Pyeongtaek, <sup>3</sup>Dr. Ha Jeong Hun's Pediatric Clinic, Seoul, <sup>4</sup>Hanmaeum Pediatric Clinic, Suwon, Korea

**Purpose:** Bacille Calmette-Guérin (BCG) lymphadenitis is a relatively frequent local adverse reactions after BCG vaccination. Its incidence rate is usually <1%. However, this rate may be different according to BCG strain, vaccination method or skill, etc. In the Republic of Korea, two BCG strains are used: intradermal Danish-1331 or percutaneous Tokyo-172. We surveyed the incidence rates of BCG lymphadenitis.

**Methods:** This survey was performed in total 25 centers (5 general hospitals, 20 private pediatric clinics). Immunized type of BCG strain in study subjects was verified by directly observing the scar. The occurrence of BCG lymphadenitis was asked to their parent. In cases of BCG lymphadenitis, location, diameter size, progression of suppuration, and treatment method were investigated, as well.

**Results:** The total number of study subjects was 3,342. Among these, the subjects suitable for enrollment criteria (total 3,222; Tokyo strain 2,501, Danish strain 721) were analyzed. BCG lymphadenitis regardless of its size developed in each five of subjects per strains, therefore, its incidence rate was 0.20% in Tokyo and 0.69% in Danish strain, respectively ( $P=0.086$ ). However, when applying the WHO criteria - the development of lymph node swelling with diameter 1.5 cm or more, the incidence rate of BCG lymphadenitis was 0.16% (4 cases) in Tokyo and 0.42% (3 cases) in Danish strain, respectively.

**Conclusions:** The incidence rate of lymphadenitis in two BCG types, percutaneous Tokyo and intradermal Danish strain BCG, is 0.20% and 0.69%, respectively. Both rates are acceptable.

**Key Words:** Bacille Calmette Guerin (BCG), lymphadenitis, adverse reaction, Dannish strain, Tokyo strain

접수: 2015년 10월 27일

수정: 2015년 10월 29일

승인: 2015년 10월 29일

책임저자: 김종현

가톨릭대학교 성빈센트병원 소아청소년과

Tel: (031)249-8212, Fax: (031)257-9111

E-mail: [jh00mn@catholic.ac.kr](mailto:jh00mn@catholic.ac.kr)

## 서론

결핵 예방에 사용되고 있는 Bacille Calmette–Guérin (BCG) 백신은 *Mycobacterium bovis*를 13년간 231회 계대 배양하여 약독화시킨 생백신으로 1921년 사람에게 처음 사용된 이래 대부분 국가에서 필수 예방접종 항목으로

포함시키고 있어 전 세계 신생아와 영아의 80% 이상이 접종받고 있다<sup>1)</sup>. 현재 사용하는 백신 중 가장 오래된 것임에도 불구하고 BCG에 대한 인체의 면역 기전이 명확히 밝혀지지 않아 그 면역원성 및 효과에 대해 논란이 있으나 영유아에서 주로 발생하는 중증 결핵인 수막염이나 속립 결핵과 같은 파종 결핵에는 상대적으로 높은 효과가 있다고 인정되는데, 이는 감염에 대한 예방효과는 없으나 첫 감염 부위에서의 균의 번식을 지연시킴으로써 림프 및 혈행 산포가 예방되는 것으로 설명되고 있다<sup>2)</sup>. 따라서 우리나라에서는 국가의 결핵 조절을 위해 생후 4주 이내의 모든 신생아에게 BCG 접종을 받도록 권장하고 있다<sup>3)</sup>.

BCG는 다른 백신과 마찬가지로 여러 이상반응이 발생할 수 있는데, 접종 부위의 궤양, 켈로이드, 단순 및 화농 림프절염과 같은 국소 이상반응과, 매우 드물지만 발생되면 치명적일 수 있는 파종 BCG 전신 감염 및 BCG 골염과 같은 전신 이상반응이 있다<sup>1,3)</sup>. 이 같은 전신 이상반응은 BCG 균주 자체에 결함이 있는 경우이거나, 대부분 접종받은 숙주의 심한 면역결핍 상태와 관련이 있는데<sup>4)</sup>, BCG 골염은 3,000-1억 접종 당 1예, 파종 BCG 전신 감염은 100만 접종 당 1예의 빈도로 발생한다<sup>5)</sup>. 주로 문제가 되는 면역결핍 질환은 후천적인 경우는 HIV 감염, 선천적인 경우는 복합 면역결핍의 대표적 질환인 중증 복합 면역결핍증(severe combined immunodeficiency)과 식세포 이상증의 대표적 질환인 만성 육아종 질환(chronic granulomatous disease)이다<sup>6)</sup>.

반면에 가장 흔하게 생기는 국소 이상반응 중 하나인 림프절염은 특별한 치료 없이 자연 치유되는 단순 림프절염과 일부 치료가 필요하기도 한 화농 림프절염으로 구분한다. BCG 접종에 따른 정상적인 국소 반응은 2-3주 이내에 접종 부위의 조직이 파괴되면서 발적, 경결, 종창, 농포, 가피가 생긴 후 3개월 이내에 반흔을 남기며 아문다. 이 과정 중 BCG 균주가 소속 림프절로 이동, 증식하여 커지는데 주로 겨드랑이와 빗장 위(supraclavicular), 드물게 목 부위의 림프절을 침범한다. 이런 과정은 결핵균 감염이 있을 때 폐에 형성되는 원발 복합체와 같은 기전으로 이루어진다<sup>7)</sup>. 따라서 어느 정도 크기의 림프절염은 정상적으로 생길 수 있기에 국제보건기구에서는 림프절 직경이 1.5 cm 이상인 경우만을 이상반응으로 판단하기도 한다<sup>5)</sup>. 그러나 이것이 정상 또는 비정상인지 구분이 쉽지 않고, 또한 의료인이 아닌 일반인들에게는 크기에 상관없이 불안감을 초래하고 의료기관을 방문하게 하는 불편함을 유발한다. 그러므로 BCG 접종 후 접종 부위와 같은 쪽의 겨드랑이, 빗장 위 부위에 림프절의 붓기가 보호자에 의해 발

견되고, 특별한 검사를 시행하지 않은 상황에서 의심되는 다른 원인이 없는 것으로 의료인이 판단한다면 크기에 상관없이 BCG로 인한 국소 림프절염이라 정의하기도 한다<sup>8)</sup>.

현재 국내에서 사용 중인 두 균주, 즉 국가 예방접종인 Danish 균주 피내법과 민간 의료기관 중심으로 접종하고 있는 Tokyo 균주 경피법 BCG 접종 후의 림프절염 발생률은 국외 보고에 의하면 대체로 1% 미만이나<sup>9-11)</sup>, 아쉽게도 이에 대한 조사가 국내에서는 아직 이루어지지 않았다. 따라서 이에 대한 국내 자료를 얻기 위해 다기관 조사를 실시하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2010년 5월 20일부터 2주간 각 의료기관의 소아청소년과 외래를 방문한 6개월(생후 180일) 이상의 소아 중 2007년 9월 1일 이후(이 시기 이후로 국내 Pasteur 균주 피내법 BCG 사용 중단)에 출생한 BCG 접종자를 대상으로 하였다. 의료기관별로 대학병원, 종합병원, 일부 의원에서는 인원이나 균주별 비율 등 조사 시의 조건을 두지 않았으나, 대부분 의원에는 각 기관별로 50-100명의 인원, BCG 균주별로 1:1 조사를 요청하였다.

### 2. 방법

접종한 BCG 균주 종류는 접종 부위의 반흔 모양으로 Tokyo 및 Danish 균주를 구분하였고, 백신 접종 후 림프절염의 발생 여부는 보호자에게 직접 질문하여 조사하였다. BCG 국소 림프절염의 발생 여부는 BCG 접종 후 접종 부위와 같은 쪽의 겨드랑, 빗장 위 부위에 크기에 상관없이 보호자에 의해 인지될 정도의 림프절이 만져졌던 경우로 판단하였다.

림프절염이 생긴 경우 의무기록이나 보호자의 기억을 통해 직경의 크기와 발생 부위(질문: BCG 백신을 접종받은 후 덩어리가 생겼다면 위치는 어디이고, 덩어리의 지름이 어느 정도일까요?), 림프절의 운명(질문: 덩어리가 어떻게 되었나요? ① 자연히 없어짐, ② 크기가 줄어들어 별 문제 없이 남아있음, ③ 그대로 있음, ④ 꺾어서 터졌음), 치료법(질문: 어떻게 치료하셨나요? ① 짜내서 없앴, ② 주사바늘로 찔러서 고름을 없앴, ③ 항결핵제를 복용함, ④ 수술을 함)에 대하여 확인하였다.

본 연구의 윤리적 평가는 가톨릭대학교 성빈센트병원 임상연구윤리위원회에 의해 이루어졌으며(VC09TNMI00 28), 통계 분석은 R version 3.1.2<sup>12)</sup>를 사용하였으며 접종 군주에 따른 성별의 분포는 카이제곱 검정, 조사 시 연령의 차이는 student t 검정을 실시하였고 유의수준은 모두 0.05로 정의하였다. BCG 접종 후 림프절염 발생에 영향을 줄 수 있는 성별, 조사 시 연령, BCG 군주의 종류를 설명 변수로 하여 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하였다.

## 결과

### 1. 연구 참여기관 및 피조사 인원

본 연구에 참여한 의료기관은 총 25곳으로 대학병원이 4곳, 종합병원이 1곳, 의원이 20곳이었고, 각 기관에 따른 군주별 조사 인원은 다음과 같았다.

-대학병원: 가톨릭대학교 성빈센트병원(Tokyo 군주 경피법[이하 T] 372례, Danish 군주 피내법[이하 D] 44례), 가톨릭대학교 의정부성모병원(T 172례, D 71례), 가톨릭대학교 부천성모병원(T 202례, D 31례), 가톨릭대학교 인천성모병원(T 79례, D 25례)

-종합병원: 성세병원(T 465례, D 139례, 모름 1례)

-의원: 하정훈 소아청소년과(T 291례, D 19례), 서정성세의원(T 100례), 한마음 소아청소년과(T 201례, D 48

례), 홍진희 소아청소년과(T 74례, D 26례), 이승현 소아청소년과(T 61례, D 40례), 튼튼연합 소아청소년과(T 28례, D 25례), 양수연 소아청소년과(T 64례, D 15례), 다정한 소아청소년과(T 42례, D 23례), 튼튼 소아청소년과(T 25례, D 25례), 박래경 소아청소년과(T 63례, D 37례), 천 소아청소년과(T 41례, D 2례), 박수진 소아청소년과(T 25례, D 25례), 임 소아청소년과(T 25례, D 25례), 군산쑥쑥 소아청소년과(T 47례, D 15례), 정양숙 소아청소년과(T 42례, D 8례), 고은아이 소아청소년과(T 70례, D 1례), 안산부인과 내 소아청소년과(T 25례, D 6례), 송헌섭 소아청소년과(T 25례, D 25례), 연세푸른 소아청소년과(T 25례, D 22례), 지영미 소아청소년과(T 40례, D 40례)

25개 의료기관에서 조사가 이루어진 인원은 총 3,342례이었으나, 조사지에 표시가 되어 있지 않아 군주를 모르는 경우 1례, 6개월 미만 연령인 경우 41례, 2007년 9월 이전에 출생한 경우 78례 등 연구군의 대상 기준에 맞지 않는 120례를 제외한 총 3,222례(T 2,501례, D 721례)에 대해서만 분석을 실시하였다(Fig. 1).

### 2. 피조사자의 인구학적 특징

남녀 성별은 Tokyo 군주 경피법 군에서 남자 1,261례, 여자 1,240례로 1:0.98, Danish 군주 피내법 군에서는 남자 426례, 여자 295례로 1:0.69 이어서 두 군간에 차이가

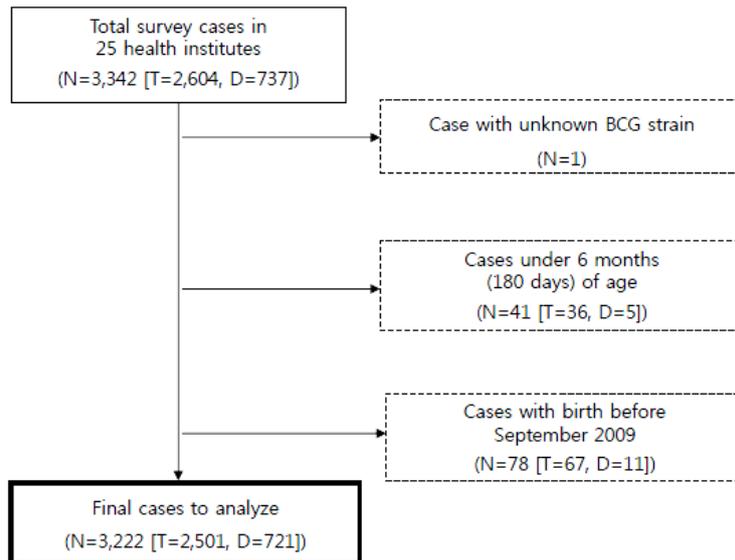


Fig. 1. The flow chart how to select the study population. Abbreviations: BCG, Bacille Calmette-Guérin; D, Dannish strain intradermal; N, number; T, Tokyo strain percutaneous.

있었다( $P < 0.001$ ). 평균 연령도 Tokyo 균주 경피법 군에서 19.2개월, Danish 균주 피내법 군에서 18.1개월로 두 군간에 차이가 있었다( $P=0.001$ ) (Table 1).

### 3. BCG 림프절염 발생 레의 상황

BCG 백신 접종 후 보호자에 의해 림프절이 만져졌던 경우는 모두 10례로 Tokyo 균주 경피법과 Danish 균주 피내법을 접종받은 경우가 각각 5례이었다. 이 10례 중 9례는 액와, 1례는 빗장 위 부위에 생겼으며, 직경이 1.5 cm 이상이었던 경우는 Tokyo 균주 경피법 4례, Danish 균주 피내법 3례이었다. 화농화된 경우는 3례이었고, 수술은 6례에서 시행되었는데 이 중 4례는 화농화되지 않았음에도 불구하고 수술이 시행되었다(Table 2).

### 4. BCG 균주에 따른 림프절염의 발생률

BCG 백신 접종 후 크기에 상관없이 림프절염이 생겼던 경우는 모든 피조사자 3,222례 중 10례로 0.31%이었다.

BCG 균주에 따른 림프절염의 발생률은 Tokyo 균주 경피법에서는 2,501례 중 5례에서 발생되어 0.20%, Danish 균주 피내법에서는 721례 중 5례에서 발생되어 0.69%이었다( $P=0.086$ ). 림프절염이 생긴 10례 중 림프절 크기가 직경 1.5 cm 이상인 경우만을 림프절염이 발생한 것으로 정의한다면 Tokyo 균주 경피법은 4례, Danish 균주 피내법은 3례로 이와 같은 국제보건기구의 기준<sup>5)</sup>에 의한 림프절염 발생률은 각각 0.16%, 0.42%이었다.

BCG 접종 후 림프절염 발생과의 관련 인자를 확인하기 위해 BCG 균주, 성별, 조사 시의 연령을 예측 변수로 정하여 다중 로지스틱 회귀분석을 시행한 바 BCG 균주가 림프절염 발생과 통계적으로 유의한 관련 인자로 확인되었고, Tokyo 균주 경피법이 Danish 균주 피내법에 비해 접종 후 림프절염의 상대 위험도를 71% 감소시키는 결과를 얻었다(odd ratio 0.29, 95% 신뢰구간 0.08-1.03,  $P=0.049$ ).

### 고찰

전 세계적으로 결핵이 유행하고 있는 지역에서는 BCG 백신이 아직도 결핵 관리에 중요한 역할을 담당하고 있다. 1920년대에 개발된 BCG의 기원 균주는 파스퇴르 연구소에서 보관되고 있다가 2차 세계대전 이후 소실되었고, 소실 이전에 여러 국가의 실험실로 분배된 기원 균주는 각 실험실에 따라 배양조건이 변형되어 균주의 성장 특징, 생화학적 성질, 지연반응에 대한 능력, 동물에 대한 독성이 달라졌다. 이러한 여러 파생 BCG를 국제보건기구가 표준화하여 현재 각 국가에서 사용되고 있다<sup>13)</sup>. 이 중 대표적인 것들이 French (Pasteur) 균주 1173 P2, Danish (Copenhagen) 균주 1331, Glaxo 균주 1077, Tokyo 균주 172로 전 세계 사용량의 90% 이상을 차지하고 있다.

**Table 1. Demographic Findings of Study Population**

	Tokyo strain percutaneous	Dannish strain intradermal	P value
Number	2,501	721	
Sex			
Male	1,261 (50.4%)	426 (59.1%)	<0.001
Female	1,240 (49.6%)	295 (40.9%)	<0.001
Age			0.001
Mean±S.D.	581±232 days 19.2 months	550±231 days 18.1 months	
Median	573 days 18.9 months	531 days 17.5 months	

**Table 2. Characteristics of Cases with BCG Lymphadenitis**

No	BCG strain	Sex	Age at survey	Region	Size (diameter)	Suppuration	Treatment	Prognosis
1	Tokyo	M	8 m	axilla	0.5 cm	No	Observation	spontaneous resolution
2	Tokyo	M	15 m	axilla	1.5 cm	No	Observation	spontaneous resolution
3	Tokyo	M	26 m	axilla	2.0 cm	No	Surgery	
4	Tokyo	M	26 m	axilla	2.0 cm	No	Observation	spontaneous resolution
5	Tokyo	M	31 m	axilla	2.0 cm	Yes	Surgery	
6	Danish	M	15 m	axilla	3.0 cm	No	Surgery	
7	Danish	F	16 m	axilla	3.0 cm	Yes	Surgery	
8	Danish	M	25 m	supra-clavicular	2.0 cm	Yes	Compression & Drain	
9	Danish	F	26 m	axilla	1.0 cm	No	Surgery	
10	Danish	F	27 m	axilla	1.0 cm	No	Surgery	

French와 Danish 균주는 강(strong) 균주, Glaxo와 Tokyo 균주는 약(weak) 균주로 강 균주가 약 균주에 비해 실험동물 모델에서 피부 과민반응의 정도가 크고 방어력 면에서 우수하다고 알려져 있다<sup>14)</sup>. 그러나 사람을 대상으로 해서는 균주에 따른 결핵 방어력에 대한 면역원성 및 예방효과의 차이에 대해서는 현재까지 결론이 나지 않았다. 그 이유는 아직까지 결핵 방어력에 대한 면역원성을 증명할 수 있는 인체의 정확한 대리 표지자(surrogate marker)를 찾지 못했기 때문이며, 또한 예방효과를 알기 위해서는 장기간의 대단위 연구가 필요한데 이의 수행이 잘 이루어지지 않았기 때문이다<sup>1,14,15)</sup>.

BCG의 접종 방법으로는 경구, 피내, 피하, 경피 등 여러 방법이 과거부터 사용되었으나, 정확한 용량을 일정하게 투여할 수 있는 장점을 가진 피내법을 국제보건기구는 추천하고 있다. 따라서 피내법이 전 세계적으로 가장 많이 사용되고 있으며, 우리나라 또한 국가 예방접종으로 피내법만을 권장하고 있다. 그러나 균주와 마찬가지로 접종 방법에 따른 방어효과의 차이에 대하여 결론을 내릴만한 보고는 아직 없다<sup>14)</sup>.

세계적으로 40억 이상의 인구에 접종해 온 BCG의 이상반응은 드문 것으로 평가되고 있는데, 접종 후 BCG 백신주가 숙주 내에서 치명적 또는 전신적으로 퍼졌던 예의 대부분은 세포면역 기전에 결손이 있었던 경우, 즉 HIV 감염, 중증 복합 면역결핍증, 만성 육아종 질환 등이 대부분이었다<sup>6)</sup>. 그러나 최근 국소 이상반응과 면역계 간의 관련성에 초점을 둔 연구<sup>16,17)</sup>들이 보고되고 있으며, 또한 중증 복합 면역결핍증<sup>18)</sup>과 만성 육아종 질환<sup>19)</sup> 등과 림프절염과 같은 국소 이상반응과의 관련성도 제시되고 있다. 아울러 세포면역학과 분자면역학의 발달로 인해 과거에는 설명하지 못하던 면역결핍 상태인 interferon- $\gamma$  receptor 1 결핍, interleukin-2 receptor common  $\gamma$  chain 변이, interleukin-12 receptor  $\beta 1$  결핍 등과의 관련성도 제시되고 있다<sup>3)</sup>.

흔한 국소 이상반응으로는 국소 피부 궤양, 켈로이드, 림프절염 등이 있는데 면역이 정상인 접종자의 1% 미만에서 발생하고 대개 BCG를 접종받고 나서 수 주에서 수 개월 후에 발생하며 간혹 수 년 후에 나타나기도 한다. 이러한 이상반응과 관련성이 있는 백신 요인으로는 균주의 종류<sup>2,5,14)</sup>, 백신에 포함되어 있는 생균 및 사균의 숫자<sup>20)</sup>, 접종량<sup>2,20,21)</sup>, 접종 방법<sup>22)</sup> 및 술기<sup>2,9)</sup> 등이 있다. 균주의 종류에 따른 차이로 Pasteur와 Danish 균주 등 강 균주를 사용했을 때가 Tokyo 균주 등 약 균주를 사용했던 경우보다 이상반응 발생률이 높은 경향을 보이며<sup>2,5,14)</sup>, 경피법보다

는 피내법에서 더 많이 발생된다고 알려져 있다<sup>23)</sup>.

앞서 언급한 바와 같이 BCG 접종 후 림프절염의 발생률은 이상반응의 발생 여부를 결정하는 림프절의 크기 기준을 어떤 것으로 선택하느냐에 따라 차이가 있다. 국제보건기구에서 권장하는 림프절 직경인 1.5 cm 이상<sup>5)</sup>을 선택한다면 그 발생률은 낮아질 것이고, 림프절의 크기에 상관없이 보호자에 의해 인지되는 기준<sup>8)</sup>을 선택한다면 그 발생률은 높아질 것이다. 따라서 국소 림프절염의 발생 빈도는 판정 기준과 위에서 언급된 균주의 종류, 술기 등 여러 요인에 따라 접종자 1,000명 당 적게는 1명<sup>24)</sup>, 많게는 74명<sup>25)</sup>으로 보고자에 따라 매우 다양하기는 하나 한 국가의 예방접종 사업이 원활히 진행되기 위해서는 1% 미만<sup>2)</sup>이 받아들여지는 수치이다.

1952년부터 우리나라에서는 여러 균주의 BCG 백신을 사용하였지만 이에 대한 임상 자료, 즉 효능이나 이상반응에 대한 연구 결과가 축적되지 못하였다. 2007년 9월 이후로는 더 이상 사용되고 있지 않는 Pasteur 균주 피내법의 국소 림프절염 발생률에 대한 연구<sup>26,27)</sup>가 있으며, 1993년부터 사용하기 시작한 Tokyo 균주 경피법에 의한 림프절염의 발생률은 연구<sup>28,29)</sup>마다 관찰한 대상자의 숫자가 100명 안팎으로 정확한 발생률을 파악하기 어렵다. 또한 2007년 9월 이후로 Pasteur 균주 대신 국가 공식 BCG 균주로 지정된 Danish 균주 피내법에 대한 림프절염 발생률 조사<sup>30)</sup>는 조사방법이 수동적 성격이 강해 림프절염의 실제 발생률을 충분히 포함시키지 못하여 정확한 발생률을 알기 어렵다.

본 연구자들의 이번 조사에 의하면 크기에 상관없이 보호자에 의해 인지되는 기준으로의 BCG 접종 후 림프절염 발생률은 Tokyo 균주 경피법 0.20%, Danish 균주 피내법 0.69%이고, 1.5 cm 이상 직경의 림프절을 기준으로 한다면 Tokyo 균주 경피법 0.16%, Danish 균주 피내법 0.42%이다. 그러나 본 연구가 BCG 피접종자의 보호자와 직접 대면을 하기는 하였으나 후향적으로 기억을 통해 조사한 것이었기에 림프절의 크기를 기준으로 하는 것보다는 림프절의 촉진 여부로 림프절염의 발생 유무를 판단한 수치가 더욱 신빙성이 높다고 판단된다.

국외에서 이루어진 BCG 접종 후 림프절염 발생률에 대한 최근 조사도 매우 제한적이어서 Mori 등<sup>9)</sup>에 의하면 Tokyo 균주 경피법으로 접종하였을 때 0.7 cm 이상의 림프절염을 일으키는 빈도가 0.73%라 보고하고 있으며, Danish 균주 피내법으로 접종하였을 때 이스라엘<sup>10)</sup>과 남아프리카 공화국<sup>11)</sup>에서의 조사에서 림프절염 발생률은 각각 0.56%, 0.63%로 보고하고 있어 본 연구의 수치와 매우

유사하였다.

BCG 접종 후 림프절염은 장시간 경과 후에 자연 치유 되는 경우도 있지만, 많은 수에서 화농 림프절염으로 진행하여 누공을 형성하고 자연 배농이 이루어진 뒤 누공이 닫히면서 반흔을 남기며 치유된다. 치유가 될 때까지 보통 수개월이 걸리며, 이로 인한 의료기관 이용에 따른 불편과 부모들의 극심한 불안을 초래하기도 한다<sup>8)</sup>. 아직까지 BCG 림프절염에 대한 치료법이 완전하게 정립되지는 않았으나 화농화되지 않은 단순 림프절염은 많은 비율에서 수 개월에 걸쳐 자연적으로 소실될 수 있으므로 아무런 조치 없이 일단 관찰을 하는 것이 바람직하다. 더욱이 화농 림프절염도 인체에 유해하지 않고 특별한 치료 없이 자연 치유가 될 수 있기 때문에 수술적 제거는 가능한 피해야 한다. 만약 화농화 된다면 굵은 주사바늘로 흡인하여 배농시키거나, 반복적 흡인에도 실패했을 때는 적출할 수 있다<sup>31,32)</sup>. 이와 같이 수술적 치료는 가능한 실시하지 않아야 할 방법임에도 불구하고 이번 조사에서 림프절염이 발생한 10례 중 6례에서 수술이 시행되었고, 이 중 4례는 화농화되지 않았음에도 발견과 동시에 수술이 시행된 것으로 파악된다. 이러한 상황에 대한 올바른 치료를 위해 대대적인 의료인 교육이 반드시 필요하다고 판단된다.

앞서 기술한 바와 같이 본 연구는 후향적으로 진행되어 몇 가지 한계점을 가지고 있는데 보호자의 기억을 통해 림프절염 발생 여부를 확인한 것과 피조사자의 모집에 있어 BCG 균주별 대상자 수, 연령 및 성별의 비율에 차이가 있는 것이다. BCG 균주별 대상자 수에 차이가 있었던 것은 당시 신생아들에 대한 Tokyo 균주 경피법과 Danish 균주 피내법의 BCG 접종 비율이 약 80% 대 20%로 짧은 조사기간 동안 Danish 균주 피내법 접종자를 충분히 확보하지 못했기 때문이다. Danish 균주 피내법 접종자에서 남자가 많았던 이유 또한 Tokyo 균주 경피법은 반흔을 덜 남기고 Danish 균주 피내법은 반흔을 많이 남길 수 있다는 옳지 않은 사실이 안내되어 Danish 균주가 미용상으로 덜 민감한 남자에게 접종된 상황이 짧은 조사기간 동안 극복되지 못한 것으로 추측된다.

그러나 몇몇 한계에도 불구하고 본 연구를 통하여 1993년부터 사용되기 시작하였지만 그동안 전혀 조사가 되지 않았던 Tokyo 균주 경피법 BCG 접종 후 림프절염 발생률 0.20%와 2009년 9월부터 국가 공식 균주로 정해진 Danish 균주 피내법 BCG 림프절염 발생률 0.69%의 수치를 확보하였다. 두 균주 간에 약간의 차이는 있으나 두 균주 모두 국소 림프절염의 발생률이 1% 미만으로, 우리나라의 결핵 예방을 위한 BCG 예방접종사업에 적용할 때

두 균주 모두 이상반응 면에서 문제가 없을 것으로 생각된다.

## 감사의 글

본 연구는 식품의약품안전처 학술연구용역사업 연구비(과제번호: 09122MFDS421)의 일부에 의해 이루어졌으며, 본 연구에 도움을 주신 BCG 림프절염 조사회에 깊은 감사를 드립니다.

-BCG 림프절염 조사회: 김은정(군산 쑥쑥 소아청소년과), 김종산(안 산부인과 내 소아청소년과), 김호성(고은아이 소아청소년과), 문경희(제주 튼튼 소아청소년과), 박래경(박래경 소아청소년과), 박수진(박수진 소아청소년과), 방준호(서정성세 소아청소년과), 송현섭(송현섭 소아청소년과), 양수연(양수연 소아청소년과), 이구현(연세 푸른 소아청소년과), 이석규(튼튼 연합 소아청소년과), 이승현(이승현 소아청소년과), 임형석(임 소아청소년과), 정양숙(정양숙 소아청소년과), 조주래(다정한 소아청소년과), 지영미(지영미 소아청소년과), 천선아(천 소아청소년과), 홍진희(홍진희 소아청소년과) (이상 가나다 순)

## References

1. World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2004;79:27-38.
2. Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull World Health Organ* 1990;68:93-108.
3. The Korean Pediatric Society. BCG vaccine. In: Lee HJ, editor. *Immunization guideline*. 7th ed. Seoul: The Korean Pediatric Society; 2012:40-54.
4. Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvet E. A bibliography of the complications of BCG vaccination. A comprehensive list of the world literature since the introduction of BCG up to July 1982, supplemented by over 100 personal communications. *Adv Tuberc Res* 1984;21:194-245.
5. World Health Organization. *Immunization safety surveillance. Guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization*. Manila: Western Pacific Regional Office, WHO,

- 1999.
6. Talbot EA, Perkins MD, Silva SF, Frothingham R. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997;24:1139-46.
  7. Ustvedt HJ. Local reactions in BCG vaccination. *Bull World Health Organ* 1950;2:441-68.
  8. Goraya JS, Viridi VS. Bacille Calmette-Guérin lymphadenitis. *Postgrad Med J* 2002;78:327-9.
  9. Mori T, Yamauchi Y, Shiozawa K. Lymph node swelling due to bacille Camette-Guerin vaccination with multipuncture method. *Tuber Lung Dis* 1996;77:269-73.
  10. Daoud W. Control of an outbreak of BCG complications in Gaza. *Respirology* 2003;8:376-8.
  11. Jeena PM, Chhagan MK, Topley J, Coovadia HM. Safety of the intradermal Copenhagen 1331 BCG vaccine in neonates in Durban, South Africa. *Bull World Health Organ* 2001;79:337-43.
  12. R Core Team (2015). R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: <https://www.R-project.org/>. Assessed 26 October 2015.
  13. Corbel MJ, Fruth U, Griffiths E, Knezevic I. Report on a WHO consultation on the characterisation of BCG strains, Imperial College, London 15-16 December 2003. *Vaccine* 2004;22:2675-80.
  14. Smith KC, Orme IM, Starke JR. Tuberculosis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2013:789-811.
  15. Fine PEM, Carneiro IAM, Milstien JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes: a discussion document. Geneva: WHO; 1999.
  16. Samileh N, Ahmad S, Farzaneh A, Shahnaz R, Lida F, Mohammad N. Immunity status in children with Bacille Calmette-Guerin adenitis. A prospective study in Tehran, Iran. *Saudi Med J* 2006;27:1719-24.
  17. Serour F, Mizrahi A, Somekh E, Feinberg J, Picard C, Casanova JL, et al. Analysis of the interleukin-12/interferon-gamma pathway in children with non-tuberculous mycobacterial cervical lymphadenitis. *Eur J Pediatr* 2007;166:835-41.
  18. Yeganeh M, Heidarzade M, Pourpak Z, Parvaneh N, Rezaei N, Gharagozlou M, et al. Severe combined immunodeficiency: a cohort of 40 patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:303-6.
  19. Lee PP, Chan KW, Jiang L, Chen T, Li C, Lee TL, et al. Susceptibility to mycobacterial infections in children with X-linked chronic granulomatous disease: a review of 17 patients living in a region endemic for tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:224-30.
  20. Nyerges G, Drinoczy M. Significance of the number of viable units in BCG vaccines. *Dev Biol Stand* 1986;58:331-6.
  21. Teulieres L, Diouf MA, Chaud P, Saint-Cyr A, Saliou P. Comparative trial of administration of half (0.05 mg) and quarter (0.025 mg) dose of intradermal Pasteur BCG on 291 infants from birth to 1 year in French Guyana. *Vaccine* 1991;9:521-4.
  22. Teo SS, Smeulders N, Shingadia DV. BCG vaccine-associated suppurative lymphadenitis. *Vaccine* 2005;23:2676-9.
  23. Gheorghiu M. The present and future role of BCG vaccine in tuberculosis control. *Biologicals* 1990;18:135-41.
  24. Bolger T, O'Connell M, Menon A, Butler K. Complications associated with the bacille Calmette-Guerin vaccination in Ireland. *Arch Dis Child* 2006;91:594-7.
  25. World Health Organization. Expanded programme on immunization, biologicals unit: lymphadenitis associated with BCG immunization. *Wkly Epidemiol Rec* 1988;63:381-8.
  26. Baek HS, Chang JY, Moon SJ, Oh SH. Lymphadenitis following intradermal BCG vaccination. *Korean J Pediatr* 2006;49:46-50.
  27. Hwang JS, Choi YY, Ma JS, Hwang TJ. A clinical study on BCG lymphadenitis. *Korean J Pediatr* 1997;40:614-8.
  28. Lee JS, Sohn YM. Observation of response to PPD skin test and local side reactions at multiple inoculation sites after percutaneous inoculation with BCG Tokyo 172 strain. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2000;7:201-10.
  29. Oh MH, Kim KH, Sim JG. The clinical study on conversion rate of Mantoux test, change of local lesion and complication after multipuncture BCG vaccination in neonates. *Korean J Pediatr* 1997;40:1120-30.
  30. Kim HJ, Oh SY, Lee JB. Comparison of each strains (Pasteur, Danish, Tokyo) of BCG efficacy using tuberculin test and adverse reactions. Korea Center for Diseases Control and Prevention, Osong, 2008.
  31. Goraya JS, Viridi VS. Treatment of Calmette-Guerin Bacillus adenitis: a metaanalysis. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:632-4.
  32. Banani SA, Alborzi A. Neddle aspiration for suppurative post-BCG adenitis. *Arch Dis Child* 1994;71:446-7.

## 요약

**목적:** BCG 접종 후의 비교적 흔한 이상반응인 국소 림프절염은 일반적으로 1% 미만에서 발생하는데 BCG 균주와 접종법 등에 따라 발생률이 다를 수 있다. 현재 우리나라에서는 Danish 균주 피내법과 Tokyo 균주 경피법의 BCG가 접종되고 있으며, 이에 대한 국소 림프절염의 발생률을 조사하였다.

**방법:** 총 25개의 의료기관(종합병원 5개소, 소아청소년과 의원 20개소)에서 조사가 이루어졌다. BCG 균주의 종류는 접종 부위의 반흔을 직접 확인하였고, BCG 접종 후 림프절염의 발생 여부는 보호자에게 직접 질문을 하여 확인하였다. 림프절염이 발생한 경우는 그 위치, 크기, 화농화 여부 및 경과, 치료법에 대해서도 조사하였다.

**결과:** 모두 3,342례에서 조사되었고, 이 중 기준에 적합한 대상자만을 분석하였는데 총 3,222례로 Tokyo 균주 경피법이 2,501례, Danish 균주 피내법이 721례이었다. 림프절의 크기를 고려하지 않을 때의 BCG 림프절염은 각 균주마다 5례에서 발생하여 그 발생률이 Tokyo 균주 경피법은 0.20%, Danish 균주 피내법에서는 0.69%이었다( $P=0.086$ ). 그러나 국제보건기구의 기준, 즉 림프절의 직경이 1.5 cm 이상일 때를 림프절염이 발생한 것으로 정의했을 때 Tokyo 균주 경피법은 0.16% (4례), Danish 균주 피내법에서는 0.42% (3례)이었다.

**결론:** 현재 국내에서 사용하고 있는 두 가지 BCG 균주, Tokyo 균주 경피법과 Danish 균주 피내법에 대한 림프절염 발생률은 각각 0.20%와 0.69%로 두 균주 모두 받아들여지는 수치이다.