

임상검체에서 분리된 폐구균 혈청형의 변동추이

이택진 · 전진경 · 최경민* · 용동은[†] · 이경원[†] · 김동수

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학교실[†], 관동대학교 의과대학 소아과학교실*

= Abstract =

Trends in Serotype Distribution of Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae*: A Single Center Experience from 2001 to 2006

Taek Jin Lee, M.D., Jin Kyong Chun, M.D., Kyoung Min Choi, M.D.*
Dong Eun Yong, M.D.[†], Kyoung Won Lee, M.D.[†] and Dong Soo Kim, M.D.

Departments of Pediatrics, Clinical Pathology[†], College of Medicine, Yonsei University
Department of Pediatrics*, College of Medicine, Kwandong University, Seoul, Korea

Purpose : We investigated whether there had been any change in the epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* in Korea before and after introduction of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine(PCV7).

Methods : Between September 2001 and August 2006, clinical isolates were collected from patients with pneumococcal infection in Severance Hospital, Seoul, Korea. We analyzed trends in serotype distribution and antibiotic resistance before and after the introduction of PCV7.

Results : There were 363 strains of *Streptococcus pneumoniae* isolated from clinical specimens; 143 before and 220 after PCV7 introduction. The predominant serotypes, in order of decreasing frequency, were 19F, 19A, 23F, 6B, 6A, 3, 9V, 14, 11A, 4, 29, and 18C; 152 isolates(41.9%) belonged to types included in PCV7. The proportion of clinical isolates that were nonsusceptible to penicillin increased from 58.8% in 2001 to 83.6% in 2006($P=0.046$). There was no significant diminution in pneumococcal infection caused by vaccine serotypes after the introduction of PCV7. In children younger than age 2 years, the proportion of clinical isolates that were vaccine serotypes was higher than in persons older than age 15 years (59.3% vs 37.8%, $P=0.004$).

Conclusions : There was no significant diminution in pneumococcal infection caused by vaccine serotypes after the introduction of PCV7, therefore more universal pneumococcal immunization program is recommended especially for children younger than age 2 years.

Key Words : *Streptococcus pneumoniae*, Pneumococcal infection, Pneumococcal conjugate vaccine, Antibiotic susceptibility

서 론

책임저자 : 김동수, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)2228-2050, Fax : 02)393-9118
E-mail : dskim6634@yumc.yonsei.ac.kr

미국에서는 2000년 2월부터 7가 폐구균 단백결합 백신(heptavalent pneumococcal conjugate vaccine)

의 5세 미만 소아에 대한 접종이 허가되었다. 이 단백결합 백신은 종래의 23가 다당질 백신(pneumococcal polysaccharide vaccine)과 달리 심각한 폐구균 감염의 위험이 상대적으로 높은 2세 미만의 소아에서도 효능(efficacy)이 입증되어, 미국소아과 학회에서 영유아를 대상으로 접종을 권장하고 있다^{1, 2)}. 7가 단백결합 백신에는 백신이 도입되기 이전 폐구균에 의한 침습적 감염(invasive disease)의 약 80%를 차지하던 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F 등의 혈청형(이하 백신 혈청형)들이 포함되어 있다³⁾. 또한 페니실린 내성 및 다약제 내성 폐구균은 대부분 6B, 9V, 14, 19F 및 23F 등의 5가지 혈청형에 속하며, 이 혈청형들 모두 7가 단백결합 백신에 포함되어 있다. 따라서 7가 단백결합 백신 도입으로 폐구균에 의한 침습적 감염의 감소와 더불어 항생제 내성 폐구균의 전파도 줄일 수 있을 것으로 기대되고 있다.

전 세계적으로 7가 단백결합 백신의 영향에 대한 광범위한 평가가 아직 진행 중에 있지만 점차 고무적인 결과를 보여주는 문헌들이 늘어나고 있다. 국내에서는 7가 단백결합 백신이 2003년 11월부터 도입되어 현재 사용되고 있다. 본 저자들은 먼저 백신이 국내에 도입되기 이전에 폐구균의 혈청형 분포와 항생제 감수성에 대해 자료를 수집한 바 있으며⁴⁾, 그 이후 조사한 결과들과 비교하여 국내에서의 7가 단백결합 폐구균 백신의 접종 이후 혈청형의 변화가 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 자료수집

2001년 9월부터 2006년 8월까지 세브란스병원에서 시행한 객담, 혈액, 뇌척수액, 이루 등의 임상 검체들의 배양검사서 폐구균이 동정된 환자들을 대상으로 하여 후향적으로 이들의 의무기록을 검토하였다. 한 환자에서 같은 시기에 여러 검체들에서 동일하게 폐구균이 분리된 경우에는 한 건으로 간주하여 조사하였다.

2. 혈청형과 항생제 감수성 검사

분리된 폐구균은 optochin 감수성 검사로 확인하

였으며 혈청형을 확인하기 전까지 -70°C 에서 냉동 보관 하였다. 혈청형은 항혈청(Starens Serum Institut, Copenhagen, Denmark)을 이용하여 Quellung 반응에 의해 확인하였다. 즉, 폐구균 부유액을 항혈청과 반응시킨 후 methylene blue로 염색하여 광학현미경으로 피막 주위의 침전반응을 확인하였다. 7가 단백결합 백신에 포함되어 있는 혈청형 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F 및 23F 등을 백신 혈청형(vaccine serotypes)으로 하였고, 혈청형 6A, 19A 등 백신관련 혈청형(vaccine-related serotypes)과 혈청형을 확인할 수 없었던 균주를 포함하여 다른 모든 혈청형들은 비백신 혈청형(non-vaccine serotypes)으로 정의하였다. 항생제 감수성 검사는 페니실린, erythromycin, tetracycline, levofloxacin 및 trimethoprim-sulfamethoxazole에 대해 Clinical and Laboratory Standards Institute(이전의 National Committee for Clinical Laboratory Standards)의 기준에 따라 디스크확산법(disk diffusion test)을 시행하였다.

3. 통계적 분석

각 군 간의 비교는 카이제곱 검사나 Fisher exact test를 이용하여 95%의 신뢰구간으로 P 값이 <0.05 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

폐구균 백신 도입 이전 시기에 143명과 그 이후에 220명으로 모두 363명의 환자의 검체에서 폐구균이 분리되었다. 전체 환자의 평균 연령은 51.6세였으며 남녀비는 1.3:1이었다. 이 중 15세 이하의 소아가 59명(16.3%)이었는데 이들의 평균연령은 3.2세, 남녀비는 1.4:1이었다. 폐구균이 분리된 임상 검체는 객담(66.4%), 혈액(11.3%), 이루(9.6%), 인두도말(3.9%) 등의 순이었고, 이 중 소아에서는 이루(49.2%), 혈액(18.6%), 인두도말(11.9%), 뇌척수액(6.8%) 등의 순이었다. 소아 환자 59명 중 46명의 예방접종력을 확인할 수 있었고 이 중 7가 단백결합 백신을 접종받은 환자는 없었다.

2. 폐구균의 혈청형

363명의 환자로부터 분리된 폐구균 중 314주(86.5%)에서 혈청형 분석이 가능하였다. 19F가 50주(13.8%)로 가장 많았으며 19A(11.0%), 23F(7.2%), 6B(6.6%), 6A(5.8%), 3(5.0%), 9V(4.7%), 14(4.4%), 11A(4.4%), 4(2.8%), 29(2.5%), 18(2.2%) 순이었다 (Table 1). 백신 혈청형은 152주(41.9%)였으며 백신 관련 혈청형(19A, 6A, 23A, 9N 등)을 포함하면 215주(59.2%)였다. 연령대별 혈청형의 빈도순은 모든

군에서 유사하였으나, 각 군에서의 백신 혈청형의 비율은 2세 미만(59.3%)과 2세 이상 15세 이하(63.0%)의 소아군에서 백신 혈청형의 비율이 15세 초과 성인군(37.8%)에 비해 높았다($P=0.004$). 특히 백신 관련 혈청형을 포함하였을 경우 각각 90.6%, 81.5%를 차지하여 15세 초과 성인군(53.9%)에 비해 현저히 높은 비율을 나타내었다. 연도별 혈청형의 분포는 차이가 없었으며 백신 도입 시기 전후를 비교해보았을 경우에도 차이가 없었다(Table 2).

3. 폐구균의 항생제 감수성

여러 항생제에 대한 비감수성 폐구균은 해마다 증가 추세에 있어(Fig. 1), 페니실린 내성률은 2001년 58.8%에서 2006년 83.6%까지 증가하였다($P=0.046$). 연령대별 항생제 내성 폐구균의 비율은 2세 미만의 소아에서 다른 연령대보다 높은 경향을 보였는데(Table 3), 특히 페니실린과 trimethoprim-sulfamethoxazole에 대한 내성률은 각각 90.6%와 90.0%로 다른 연령대에 비해 유의하게 높았다($P<0.05$). 혈청형별 페니실린 내성 폐구균의 비율은 23F(100%), 19F(96.0%), 9V(82.4%), 6B(75.0%), 14(68.8%), 4(60.0%) 등의 순이었으며, 이들 혈청형을 포함한 전체 백신 혈청형의 페니실린 내성률은 84.2%였다 (Table 4).

Table 1. Distribution of Pneumococcal Serotype by Age-group

Serotype	<2 years N(%)	2~15 years N(%)	>15 years N(%)	Total N(%)
Vaccine serotypes	19(59)	17(63)	115(38)*	152(42)
4	0(0)	3(11)	7(2)	10(3)
6B	4(13)	0(0)	20(7)	24(7)
9V	0(0)	0(0)	17(6)	17(5)
14	1(3)	5(19)	10(3)	16(4)
18C	0(0)	1(4)	7(2)	8(2)
19F	10(31)	5(19)	35(12)	50(14)
23F	4(13)	3(11)	19(6)	27(7)
Non-vaccine serotypes	13(41)	10(37)	189(62)	211(58)
Total	32(100)	27(100)	304(100)	363(100)

* $P=0.004$

Table 2. Distribution of Pneumococcal Serotype by Year*

Serotype	Pre-vaccine era, N(%)				Post-vaccine era, N(%)			
	2001	2002	2003	Total	2004	2005	2006	Total
Vaccine serotypes	7(41)	33(34)	14(50)	54(38)	49(49)	26(41)	23(42)	98(45)
4	0(0)	0(0)	1(4)	1(1)	5(5)	2(3)	2(4)	9(4)
6B	1(6)	5(5)	2(7)	8(6)	5(5)	8(13)	3(5)	16(7)
9V	1(6)	4(4)	1(4)	6(4)	5(5)	2(3)	4(7)	11(5)
14	0(0)	7(7)	0(0)	7(5)	5(5)	2(3)	2(4)	9(4)
18C	0(0)	1(1)	0(0)	1(1)	1(1)	4(6)	2(4)	7(3)
19F	5(29)	10(10)	5(18)	20(14)	17(17)	6(9)	7(13)	30(14)
23F	0(0)	6(6)	5(18)	11(8)	11(11)	2(3)	3(5)	16(7)
Non-vaccine serotypes	10(59)	65(66)	14(50)	89(62)	52(52)	38(59)	32(48)	122(56)
Total	17(100)	98(100)	28(100)	143(100)	101(100)	64(100)	55(100)	220(100)

*There was no difference of serotype distribution of pneumococcal isolates between pre-vaccine and post-vaccine era.

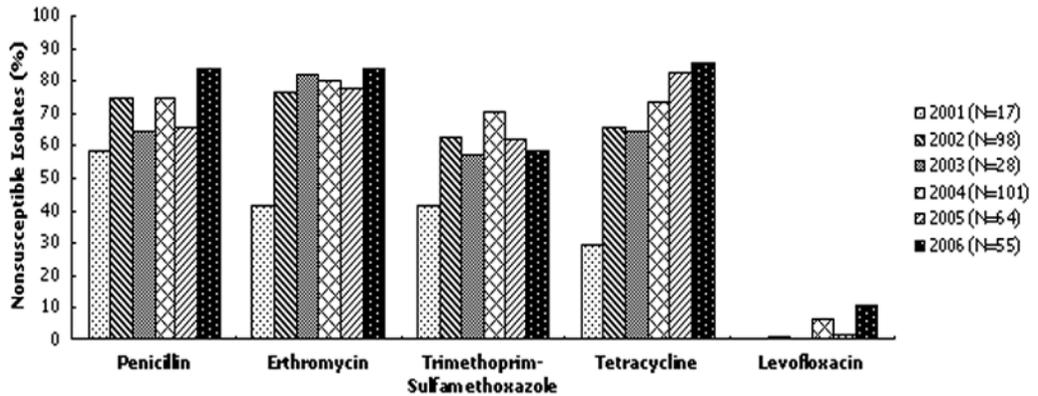


Fig. 1. Percentage of pneumococcal isolates nonsusceptible to various antibiotics, 2001 to 2006

Table 3. Proportion of Pneumococcal Isolates Nonsusceptible to Various Antibiotics by Age-group

Antibiotic	Percentage of isolates nonsusceptible to antibiotics		
	<2 years(N=32)	2~15 years(N=27)	>15 years(N=304)
Penicillin	90.6*	77.8	70.7
Erythromycin	93.3	81.5	77.1
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	90.0*	66.7	60.5
Tetracycline	80.0	77.8	72.8
Levofloxacin	3.3	0.0	4.3

*P<0.05

Table 4. Number of Pneumococcal Isolates Nonsusceptible to Penicillin by Serotype

Serotype	Nonsusceptible to penicillin (%)	Susceptible to penicillin (%)
Vaccine serotypes	128(84)*	24(16)
4	6(60)	4(40)
6B	18(75)	6(25)
9V	14(82)	3(18)
14	11(69)	5(31)
18C	4(50)	4(50)
19F	48(96)	2(4)
23F	27(100)	0(0)
Non-vaccine serotypes	137(65)	74(35)

*P<0.001

고찰

종래의 폐구균 다당질 백신의 항원은 T-세포 비

의존성 항원이기 때문에 면역 기억(immunologic memory)이 생기지 않으며 백신을 반복 투여하더라도 기왕 반응(booster response)이 일어나지 않는다. 또한 점막의 분비형 항체를 유발하지 않기 때문에 점막에 보균자가 되는 것을 감소시키지 못하며, 따라서 중이염 등의 점막 감염을 예방하지 못하고 사람 간의 균의 전파를 막지 못한다. 이러한 이유로 폐구균 다당질 백신은 침습적 폐구균 감염의 위험이 가장 높은 영아 및 2세 이하의 소아에서 면역원성 및 예방효과가 낮아 사용할 수 없었으며, 면역 결핍 질환, 악성 종양 등의 기저 질환이 있는 환자에서도 효과가 낮은 제한점이 있었다. 하지만 이 다당질 항원을 단백질과 결합시키면 T-세포 의존성 항원으로 작용하여 영아에서도 면역성이 우수하며 충분한 양의 IgG 항체를 생산하고 재접종 시 항체 반응이 증가하게 된다. 현재 국내에 도입되어 사용되고 있는 단백질결합 폐구균 백신은 7가지 혈청형(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)의 피막 다당질(cap-

sular polysaccharide)에 운반체 단백(carrier protein)을 결합시킨 혼합백신으로 디프테리아 독소의 변이 단백질인 CRM197를 운반체 단백질로 사용한다. 그동안 7가 단백결합 백신의 효과에 대한 여러 가지 연구가 진행되었으며, 특히 폐구균에 의한 침습적 감염에 대한 효과를 입증하는 연구들이 계속 보고되고 있다⁵⁻⁸⁾.

폐구균의 체내 침습능력(invasive capacity)은 피막의 구성과 연관된 것으로 추측되는데, 따라서 침습적 감염을 일으키는 종류는 대개 몇 가지 혈청형들로 국한되며 7가 단백결합 폐구균 백신에는 이들 혈청형 대부분이 포함되어 있다. 단백결합 폐구균 백신이 미국 내에서 인가받기 전인 1990년대 후반 Northern California Kaiser Permanente Group⁵⁾에서는 백신 혈청형에 의한 침습적 감염에 대한 단백결합 백신의 예방 효능이 97% 이상이라고 보고하였다. 이후 보고된 연구들은 주로 미국에서 백신의 허가 전후시기로 나누어서 침습적 폐구균 감염의 발생률을 비교하였는데, 이 중 미국 질병관리본부의 지원을 받아 2001년에 발표한 Active Bacterial Core Surveillance Network의 연구⁷⁾가 대표적이다. 1996년부터 2001년까지 미국 내 모두 7지역의 약 1,600만명을 대상으로 한 이 연구에서 저자들은 폐구균 예방접종이 적극적으로 권장된 이후인 2001년 5세 미만의 소아에서 침습적 감염의 빈도가 59% 감소하였고, 특히 2세 미만에서의 백신 혈청형에 의한 침습적 감염은 78%나 감소하였다고 보고하였다. 결국 단백결합 백신에 의해 백신 혈청형에 의한 침습적 폐구균 감염이 현저히 감소하면서, 이로 인해 전체적인 폐구균에 의한 침습적 감염의 감소로 이어졌다고 할 수 있다.

이와 같은 양상은 폐구균의 집락(pneumococcal colonization) 분포의 변화에서도 확인해볼 수 있다. 즉, 단백결합 백신 접종이 비인두(nasopharynx)에서 백신 혈청형 폐구균의 집락을 감소시켰다는 여러 보고들이 있다⁹⁻¹²⁾. 폐구균은 정상적으로 비인두에 집락을 형성할 수 있는데, 이렇게 폐구균이 집락된 소아는 다른 소아나 가족 구성원들에게 폐구균을 전파하는 감염원이 될 수 있다^{13, 14)}. 따라서 백신이 백신 혈청형 폐구균의 비인두 집락을 감소시킬 수 있으면 이로 인한 침습적 감염의 기회를 줄일 뿐만

아니라, 비인두의 폐구균 보균율을 줄여 다른 사람으로의 폐구균 전파 또한 감소시킬 수 있는 것이다. 이를 백신의 군집 면역(herd immunity)이라고 하는데, 폐구균 단백결합 백신에서도 이러한 군집면역이 확인되었다. Active Bacterial Core Surveillance Network의 연구⁷⁾에 따르면 단백결합 폐구균 백신 도입 이후 백신 접종아 부모들의 연령대에 해당하는 20~39세 군에서 백신 혈청형에 의한 침습적 감염의 발생이 40% 감소하였다고 보고하였다($P < 0.001$). 또한 Northern California Kaiser Permanente Group의 연구¹⁵⁾에서도 유사한 결과를 보였다.

페니실린, macrolides 및 다른 항생제들에 대한 비감수성 폐구균주의 대부분이 백신 혈청형 또는 백신관련 혈청형(6, 9, 14, 19, 23)에 포함된다¹⁶⁻¹⁸⁾. 따라서 광범위한 단백결합 백신 접종으로 집단 내 비감수성 폐구균의 비율을 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다. 실제로 단백결합 백신 도입 후 폐구균 집락과 급성 중이염에서 항생제 내성균의 비율이 감소하였다^{9, 11, 19)}. 하지만 침습적 폐구균 감염에서는 백신 도입 후에도 항생제 내성 균주의 비율이 거의 감소하지 않았다고 보고되었다^{6, 7, 20, 21)}. Stephens 등²¹⁾은 macrolide 내성 폐구균에 의한 침습적 감염의 발생율이 2000년 10만명당 7.7명에서 단백결합 백신의 도입 후인 2002년 2.9명으로 69% 감소하였으나, 전체 침습적 폐구균 감염도 57% 감소하여 내성균주의 전체에 대한 비율에는 차이가 없었다고 보고했다.

아직까지 전체 단백결합 백신 접종아에서 백신 실패(vaccine failure)가 얼마나 되는지는 정확히 알려져 있지 않다. Northern California Kaiser Permanente Group에서는 11,000명을 대상으로 무작위 이중맹검 연구⁵⁾를 통해 백신 혈청형에 의한 침습적 폐구균 감염이 비 접종군에서 39명인데 반해, 백신 접종군에서는 1명에게만 발생하였다고 보고하였다. 또한 Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group에서는 2001년과 2002년 사이에 8개의 대형 소아병원에 백신 혈청형 또는 백신관련 혈청형에 의한 침습적 폐구균 감염으로 입원한 환아들 중 단백결합 백신을 3회 접종했던 환아가 10명, 4회 접종했던 환아가 2명에 지나지 않았다고 보고하였다²²⁾. 백신 실패는 폐구균에 의한 급성 중이염의 경

우 좀 더 흔하게 나타나는데, 핀란드에서 보고된 연구²³⁾에서는 786명의 단백결합 백신 접종아 중 중이액에서 백신 혈청형이 분리된 경우가 107명이고, 백신 관련 혈청형이 분리된 경우가 41명이라고 하였다. 7가 단백결합 폐구균 백신의 예방효과가 백신에 포함된 다른 혈청군에 비해 혈청군 19에서 상대적으로 적다는 연구들이 있는데, 즉 단백결합 폐구균 백신 접종 후 혈청형 19F에 의한 비인두 집락 형성¹²⁾이나 급성 중이염 발생^{23, 24)}은 감소하지만 그 감소폭은 다른 백신 혈청형에 비해 작다고 보고하였다. 또한 혈청형 6A와 같은 다른 백신관련 혈청형들에 비해 혈청형 19F의 19A에 대한 교차예방(cross-protection) 효과는 좋지 않기 때문에^{6, 12, 15, 21, 23)}, 혈청형 19A에 의한 침습적 폐구균 감염의 발생률은 단백결합 백신 도입 후에도 거의 변화가 없는 것으로 알려져 있다^{7, 21)}.

앞으로 단백결합 폐구균 백신의 효과에 영향을 줄 수 있는 요인으로 혈청형의 대체현상(serotype replacement)과 전환현상(serotype switching)을 들 수 있다. 혈청형 대체는 백신접종으로 인해 백신 혈청형이 감소하는 대신 비백신 혈청형에 의한 집락형성과 감염이 증가하는 현상을 뜻한다. 단백결합 폐구균 백신에 대한 여러 연구들에서 이러한 대체현상이 보고되었으나^{10~12)} 침습적 감염에서는 아직까지 유의한 대체현상이 발견되지 않았다^{5, 7, 8, 15, 21)}. Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group에서는 전체 침습적 폐구균 감염 중 비백신 혈청형에 의한 침습적 감염이 2001년 28%에서 2002년 66%로 증가하였지만, 이환된 환자의 절대수는 아직 적다고 보고하였다²²⁾. 혈청형의 전환현상은 백신 혈청형 폐구균의 피막 유전자가 비백신 혈청형으로 형질변환(transformation)되는 현상을 뜻한다. 물론 폐구균의 병독성(virulence)의 주요한 결정인자인 다당질 피막이 비교적 적은 침습성의 혈청형으로 전환되므로 병원성은 감소하리라고 추측되지만, 페니실린이나 다른 항생제 내성에 관여하는 유전 정보는 그대로 유지하는 것으로 알려져 있다. 백신 도입 이전부터 보고되었던 현상이지만 백신 도입으로 인해 비백신 혈청형으로 전환된 악성균주만 선택되어 남을 가능성이 커지고 있다. 따라서 향후 혈청형과 유전자형의 변화에 대한 지속적인 감시가

필요할 것이다.

국내 폐구균 혈청형 관련 연구를 살펴보면, Chong 등²⁵⁾은 국내 대형병원 임상검체에서 분리된 89균주를 대상으로 한 연구에서 23F(37.1%), 19F(36.0%), 14(4.5%), 6B(2.2%), 11A(2.2%), 15B(2.2%) 등의 순으로, Lee 등²⁶⁾은 역시 대형병원 임상검체에서 분리된 131균주를 대상으로 19F(26%), 23F(24%), 14(7%), 6B(5%), 6A(4%), 9V(3%) 등의 순으로 보고하여 단백결합 백신 도입 이전 국내 임상검체에서 분리되는 폐구균백신 혈청형의 비율이 약 65~81% 정도로 추산된다. 또한 정상 소아들의 비인두 집락에서 분리된 폐구균의 경우, 이 등²⁷⁾은 72균주를 대상으로 혈청형은 19F(31%), 14(21%), 11A(13%), 23F(11%), 18C(6%), 19A(3%) 등의 순으로, 김 등²⁸⁾은 73균주를 대상으로 23F(22%), 6A(13%), 6B(11%), 19A(11%), 19F(11%), 23A(7%), 15C(6%), 14(3%) 등의 순으로 보고하였으며 이들 결과들을 합산하면 백신 혈청형이 전체 비인두 폐구균 집락의 약 59%를 차지하는 것으로 추산된다. 본 연구에서는 임상검체에서 분리된 폐구균 중 백신 혈청형이 약 42% 정도 차지하며 백신 도입 전후 큰 차이가 없는 것으로 나타났는데, 이는 국내에서 아직 단백결합 백신 도입에 따른 폐구균 혈청형 분포의 변화, 즉 백신 혈청형에 의한 감염의 감소효과가 없는 것을 의미한다. 미국의 경우 질병관리본부의 집계로는 생후 19~35개월의 소아들 중 단백결합 폐구균 백신의 접종아가 벌써 2003년도 70%를 넘어 2005년도에는 80%에 육박한다고 한다²⁹⁾. 이에 반해 아직 정확한 통계자료는 없지만 국내에서는 단백결합 폐구균 백신 접종률이 이에 크게 미치지 못할 것으로 예상되며, 국내에서 단백결합 백신의 영향 또한 아직은 미미한 정도에 머물러 있는 것으로 생각된다. 국내 소아의 임상검체에서 분리된 폐구균 중 페니실린 비감수성 균주의 비율은 계속 증가하여 현재 90% 이상 되며²⁷⁾ 다제 내성(multi-drug resistance)도 계속 증가하고 있는 것으로 보고되고 있다. 따라서 앞으로 고위험 군과 영유아에 대한 단백결합 폐구균 백신 접종을 더욱 적극적으로 권장하는 동시에 이 백신의 효과, 효용성 및 안전성에 대한 체계적이고 전국적인 평가와 감시가 지속적으로 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 국내에 7가 단백결합 백신이 도입된 이후 폐구균 혈청형 분포 및 항생제 내성률 등에 미친 영향을 평가하고자 하였다.

방법 : 2001년 9월부터 2006년 8월까지 5년 간 세브란스병원에 내원한 환자 중 배양검사에서 폐구균이 검출된 363명으로부터 분리된 폐구균의 혈청형과 항생제 감수성을 조사하여 국내에 7가 단백결합 백신 접종이 도입된 시기를 기준으로 이에 대한 변화가 있는지 알아보았다.

결과 : 폐구균 백신 도입 이전 143명과 그 이후 220명, 모두 363명의 환자의 검체에서 폐구균이 분리되었다. 2세 미만의 소아가 32명, 2세 이상 15세 이하 27명, 15세 초과인 성인이 304명이었다. 폐구균이 분리된 임상 검체는 객담(66.4%), 혈액(11.3%), 이루(9.6%), 인두도말(3.9%) 등 순이었고, 이중 15세 이하의 소아에서는 이루(49.2%), 혈액(18.6%), 인두도말(11.9%), 뇌척수액(6.8%) 등 순이었다.

분리된 폐구균 중 314주(86.5%)에서 혈청형 분석이 가능하였는데, 19F(14%), 19A(11%), 23F(7%), 6B(7%), 6A(6%), 3(5%), 9V(5%), 14(4%), 11A(4%), 4(3%), 29(3%), 18(2%) 순이었다. 연령대별 혈청형의 빈도수는 모든 군에서 유사하였으나, 각 군에서의 백신 혈청형의 비율은 2세 미만(59.3%)과 2세 이상 15세 이하(63.0%)의 소아군에서 15세 초과 성인군(37.8%)에 비해 높았다($P=0.004$). 연도별 혈청형의 분포는 차이가 없었으며 백신 도입 시기 전후를 비교해보았을 경우에도 차이가 없었다.

여러 항생제에 대한 비감수성 폐구균은 해마다 증가 추세에 있어, 페니실린 내성률은 2001년 58.8%에서 2006년 83.6%까지 증가하였다($P=0.046$). 연령대별 항생제 내성 폐구균의 비율은 2세 미만의 소아에서 다른 연령대보다 높은 경향을 보였으며, 특히 페니실린과 trimethoprim-sulfamethoxazole에 대한 내성률은 각각 90.6%와 90.0%로 다른 연령대에 비해 유의하게 높았다($P<0.05$). 혈청형별 페니실린 내성 폐구균의 비율은 23F(100.0%), 19F(96.0%), 9V(82.4%), 6B(75.0%), 14(68.8%), 4(60.0%) 등의 순이었으며, 이들 혈청형들을 포함한 전체 백신 혈청형

의 페니실린 내성률은 84.2%였다.

결론 : 아직 7가 단백결합 백신에 의한 혈청형의 분포 변화나 페니실린 내성균주의 감소는 확인할 수 없었으나, 소아에서 분리되는 폐구균 중 백신 혈청형의 비율이 매우 높으므로 보다 적극적인 백신접종이 필요할 것으로 보인다.

참 고 문 헌

- 1) 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.
- 2) Advisory Committee on Immunization Practices. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. MMWR Morb Mort Wkly Rep 2000;49:1-35.
- 3) Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. Clin Infect Dis 2002;35:547-55.
- 4) Choi KM, Kim JH, Shin KM, Yeon SI, Shin JS, Yong DE, et al. Serotypes and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*. Korean J Pediatr Infect Dis 2003;10:159-66.
- 5) 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.
- 6) Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. 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.
- 7) 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.
- 8) Flannery B, Schrag S, Bennett NM, Lynfield R, Harrison LH, Reingold A, et al. Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasive *Streptococcus pneumoniae* infections. JAMA 2004;291:2197-203.
 - 9) 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.
 - 10) Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA, Greenwood BM. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. Lancet 1996;348:271-2.
 - 11) Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. J Infect Dis 1999;180:1171-6.
 - 12) Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. J Infect Dis 2002;185:927-36.
 - 13) Gwaltney JM Jr, Sande MA, Austrian R, Hendley JO. Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families: II. relation of transfer of *S. pneumoniae* to incidence of colds and serum antibody. J Infect Dis 1975;132:62-8.
 - 14) Reichler MR, Allphin AA, Breiman RF, Schreiber JR, Arnold JE, McDougal LK, et al. The spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a day care center in Ohio. J Infect Dis 1992;166:1346-53.
 - 15) 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.
 - 16) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. N Engl J Med 2000;343:1917-24.
 - 17) Joloba ML, Windau A, Bajaksouzian S, Appelbaum PC, Hausdorff WP, Jacobs MR, et al. Pneumococcal conjugate vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates and the antimicrobial susceptibility of such isolates in children with otitis media. Clin Infect Dis 2001;33: 1489-94.
 - 18) Finkelstein JA, Huang SS, Daniel J, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Goldmann D, et al. Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine era: predictors of carriage in a multicomunity sample. Pediatrics 2003;112:862-9.
 - 19) Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. Pediatr Infect Dis J 2004;23:824-8.
 - 20) Shafinoori S, Ginocchio CC, Greenberg AJ, Yeoman E, Cheddie M, Rubin LG. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and the severity of winter influenza-like illnesses on invasive pneumococcal infections in children and adults. Pediatr Infect Dis J 2005;24:10-6.
 - 21) Stephens DS, Zughaier SM, Whitney CG, Baughman WS, Barker L, Gay K, et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. Lancet 2005;365:855-63.
 - 22) Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics 2004;113: 443-9.
 - 23) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med 2001;344:403-9.
 - 24) Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, et al. Community-wide

- vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:829-33.
- 25) 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.
- 26) Lee HJ, Park JY, Jang SH, Kim JH, Kim EC, Choi KW. High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a university hospital in Korea. *Clin Infect Dis* 1995;20:826-35.
- 27) Lee JA, Kim NH, Kim DH, Park KW, Kim YK, Kim KH, et al. Serotypes and penicillin susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from clinical specimens and healthy carriers of Korean children. *J Korean Pediatr Soc* 2003; 46:846-853.
- 28) Kim SM, Hur JK, Lee KY, Shin YK, Park SE, Ma SH, et al. Epidemiological study of pneumococcal nasal carriage and serotypes among Korean children. *Korean J Pediatr* 2004;47:611-6.
- 29) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National, state, and urban area vaccination coverage among children aged 19-35 months-United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:988-93.