

15년간(1991~2005년) 우리나라 소아에서 분리된 폐구균의 혈청형 분포의 변화

김소희 · 송은경 · 이준호 · 김남희 · 이진아 · 최은화 · 이환중

서울대학교 의과대학 소아과학교실

= Abstract =

Changes of Serotype Distribution of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Children in Korea over a 15 Year-period(1991~2005)

So-Hee Kim, M.D., Eun-Kyung Song, M.D., Jun-Ho Lee, M.D.
Nam-Hee Kim, M.D., Jin-A Lee, M.D.
Eun-Hwa Choi, M.D. and Hoan-Jong Lee, M.D.

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

Purpose : The prevalence of serotypes can be changed with respect to age of the patients, regions and times of the surveillance. The aim of this study is to analyze changes in serotype distribution of pneumococcal isolates from Korean pediatric patients.

Methods : Four hundred and sixty five strains of *S. pneumoniae* were isolated from various clinical specimens at the Seoul National University Children's Hospital during a 15 year-period, from 1991 to 2005, were subjected to serotype and penicillin susceptibility. The study period was divided into three 5 year-periods, 1991~1995(period I), 1996~2000(period II), and 2001~2005(period III).

Results : Common serotypes were 19F, 23F, 19A, 6B, 14, 6A and 9V in decreasing orders of frequency, and these 7 serotypes accounted for 79% of total 465 strains. In the serotype distribution of invasive infection isolates from children <60 months of age, similar serotypes accounted for 70% of 101 strains. In total strains, the proportion of serotype 19A and 6A increased, while that of serotype 19F and 14 decreased. The majority(75~92%) of vaccine types and cross-reactive types from invasive infection isolates was penicillin-resistant, whereas 34.4% of non-vaccine types was penicillin-resistant.

Conclusion : Distribution of serotypes of *S. pneumoniae* isolated from Korean children has changed significantly over the last 15 years. The surveillance for pneumococcal serotypes should be continued to monitor changes in serotype distribution which are essential for the establishment of pneumococcal vaccine policy.

Key Words : *Streptococcus pneumoniae*, Serotype, Pneumococcal conjugate vaccine

본 연구는 2006년도 질병관리본부 연구용역사업의 일환으로 이루어졌음.

책임저자 : 이환중, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02)2072-3633, Fax : 02)745-4703

E-mail : hoanlee@snu.ac.kr

서 론

1910년 Neufeld와 Haendel은 환자의 혈청(serum)

과 반응시킨 폐구균(*Streptococcus pneumoniae*) 피막의 팽창 정도의 차이에 기초하여 폐구균의 혈청형(serotype)을 분류하였다¹⁾. 이후 각 질환별 검체에서 분리한 폐구균 균주의 혈청형 확인과 그 분포에 대한 연구가 활발해졌다. 폐구균은 피막 다당질의 혈청학적 성질에 따라 현재까지 40여개의 혈청군(serogroup)과 90여개의 혈청형(serotype)이 알려져 있으며, 같은 혈청군 내의 혈청형 간에는 항원 구조의 유사성에 의해 교차 반응이 있을 수 있다¹⁾. 혈청형에 따라 침습성 질환의 발생 빈도와 항생제 내성의 빈도에 차이가 있으며, 감염군 및 집락군의 혈청형 분포는 조사 연령, 지역 및 시기 등에 따라 차이가 있다¹⁻⁷⁾.

폐구균에 대한 백신으로 23가 다당질 백신(polysaccharide vaccine)이 1983년부터 사용되어 왔다. 그러나 다당질 항원의 특성상, T-세포 비의존성 면역 반응(T-cell-independent immune response)에 의한 항체 생성 능력이 미숙한 24개월 미만 영유아에서는 면역원성(immunogenicity)이 불량하고, 60개월 미만의 정상 소아에서 일부 혈청형들(6A, 6B, 12, 19A, 19F, 23F)의 면역원성이 떨어져¹⁾, 다당질 백신은 폐구균에 의한 침습성 질환의 빈도가 높은 60개월 미만의 소아에서 예방 효능(efficacy)이 낮다. 이러한 단점을 보완하기 위해 폐구균 다당질에 운반체 단백질(carrier protein)을 결합시킨 폐구균 다당질-단백 결합 백신(pneumococcal polysaccharide protein conjugate vaccine)이 개발되었다. 이 결합 백신은 영유아에서도 면역원성이 우수하고, 기억세포(memory cell)의 작용으로 인해 기왕 반응(booster effect)이 유발된다^{8, 9)}. 미국에서는 소아에서 흔히 침습성 질환을 일으키는 7가지의 폐구균 혈청형이 포함된 7가 다당질-단백 결합 백신(PrevenarTM, Wyeth Lederle Vaccine, Philadelphia, USA)이 2000년 2월에 미국 식품의약청의 인가를 받았으며, 2002년 후반기부터 24개월 미만 모든 소아와 24~60개월 미만의 고위험군 소아에서 접종되기 시작하였고, 우리나라에서도 2003년 11월부터 선별 접종의 형태로 영아 및 소아에게 접종이 시작되었다.

국내에서는 단기간에 걸쳐서 구인강 집락균과 임상 검체에서 분리된 균주를 대상으로 한 혈청형 분포에 대한 보고는 있었으나, 장기간의 국내 폐구

균 혈청형 분포의 변동에 대한 연구는 아직 없었다. 본 연구는 1991년부터 2005년까지 15년간 서울대학교 어린이병원에서 분리된 폐구균의 혈청형을 연령, 시기 및 기저 질환 여부에 따라 분석하였으며, 특히 7가 다당질-단백 결합 백신과의 연관성을 분석하여 백신의 유용성을 평가하는 지표를 제공하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1991년 1월부터 2005년 5월까지 총 14년 5개월간, 서울대학교 어린이병원의 외래 방문 환자와 입원 환자에서 채취한 혈액, 뇌척수액, 호흡기 검체, 눈, 중이 분비물 등 다양한 임상 검체에서 분리된 균주를 대상으로 하였다. 폐구균은 용혈성과 집락 형태, 그람 염색 소견, catalase 검사, optochin(BBL Microbiology systems, Cockeysville, USA) 디스크 감수성 등으로 동정하였으며, 분리된 균주들은 -70℃에 냉동 보관하였다가 해동 후 재배양하여 혈청형 결정에 사용하였다. 1회의 감염에서는 2회 이상 분리되었다라도 처음에 분리된 1균주만 포함시켰으며, 혈청형 결정 결과 비피막형으로 판단되는 균주를 제외한 후, 총 465 폐구균 균주가 혈청형 분석에 포함되었다.

2. 혈청형 결정 및 페니실린 감수성 검사

혈청형은 폐구균 항혈청(pneumococcal antisera, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark)으로 quellung reaction을 이용하여 결정하였으며, 페니실린 감수성은 미국 NCCLS(National Committee for Clinical and Laboratory Standards)의 지침에 따라 oxacillin 디스크 확산법으로 검사하였다¹⁰⁾.

3. 혈청형 분포의 분석

폐구균의 혈청형을 폐구균이 분리된 환자의 입원 시기, 연령, 기저 질환 유무 및 분리된 검체의 종류에 따라 분류하여, 현재 사용되고 있는 7가 다당질-단백 결합 백신에 포함되는 비율을 분석하였다.

백신 혈청형(vaccine type)에는 7가 단백질 결합 백

신에 포함된 혈청형인 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F 등이 포함되고, 교차 반응 혈청형(cross-reactive type)에는 백신에 포함된 혈청형과 같은 혈청군에 속하는 6A, 9N, 19A, 23A 등이 포함되었으며, 그 외 혈청형은 비백신 혈청형(non-vaccine type)으로 분류하였다. 군주가 분리된 시기를 5년 단위로 나누어, 1991년부터 1995년까지의 I분기, 1996년부터 2000년까지의 II분기 및 2001년부터 2005년까지의 III분기로 나누었고, 연령군은 24개월 미만, 24개월 이상에서 60개월 미만, 60개월 이상 등의 3군으로 분류하였다. 검체별로는 혈액, 뇌척수액, 복수, 관절액, 흉수 등의 정상적으로 무균 상태인 체액과 농흉, 골수염에 동반된 폐쇄성 농양 등은 침습성 감염 검체로 분류하였고, 비침습성 감염 검체에는 비인두 도찰, 객담, 경기관 분비물, 중이 분비물, 비강 도찰, 소변, 개방성 농양, 안분비물 등이 포함되었다. 환아들의 기저 질환을 조사하여, 폐구균 감염에 취약한 만성 질환을 가지고 있거나 면역 억제 치료를 하고 있는 환아들을 고위험군으로, 특별한 기저 질환이 없는 환아들을 저위험군으로 분류하였으며, 고위험군에는 간경화, 간이식, 신중후군, 만성 신부전, 혈액 종양이나 고형암, 선천성 심질환, 당뇨병, 전신성 홍반성 루푸스, hyperIgE 증후군, 뇌실복강 단락을 가진 환아 등이 포함되었다¹¹⁾.

4. 통계 분석

SPSS(version 12.0)를 통계적 분석에 사용하였다. 각 혈청형별로 분기별 변동의 비교는 chi-square test를 이용한 linear by linear association 방법으로 시행하였고, 기저 질환별 혈청형 분포의 비교는 Fisher's exact test를 이용하였다. 통계학적 유의 수준은 P값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

연구기간 동안 분리된 군주 중 동일한 환자의 동일한 감염에서 2회 이상 중복 분리된 군주와 비피막형을 제외한 총 465군주의 폐구균이 분석에 포함되었다. 환아의 연령 분포는 1개월에서 16세까지로 중앙 연령은 3세였고, 남아가 262명, 여아가 203명이었다. 침습성 감염 검체에서 분리된 군주는

총 150군주(32%)로, 혈액 119군주(25%), 뇌척수액 13군주(2.8%), 폐쇄성 농양 7군주(1.7%), 흉수 6군주(1.3%), 복수 5군주(1.1%)이었고, 비침습성 감염 검체 분리 군주는 총 315군주(67.7%)로 경기관 분비물 72군주(15.5%), 비인두 도찰 68군주(14.6%), 객담 64군주(13.8%), 중이 분비물 54군주(11.6%), 비강 도찰 18군주(3.9%), 소변 13군주(2.8%), 개방성 농양 12군주(2.6%) 등이었다.

1. 연령군별 혈청형의 분포

3개의 연령군별로 24개월 미만군에는 총 212군주(46%), 24개월 이상 60개월 미만군에는 총 127군주(27%), 60개월 이상군에는 총 126군주(27%)가 포함되었고, 이러한 연령 분포는 분기별로 큰 차이를 보이지 않았다.

전체 군주 분석상 19F, 23F, 19A, 6B, 14, 6A, 9V 등이 흔한 혈청형이었고, 이들 7가지 혈청형이 전체의 79%를 차지하였다(Table 1). 연령군별 분석에서도 흔한 혈청형은 동일하게 관찰되었으나, 60개월 미만군에서는 이 혈청형들이 87%로 더 높은 비율을 보였고, 60개월 이상군에서는 이 혈청형들의 비율이 55%로 낮아지고, 나머지 혈청형들의 비율이 증가하였다. 7가 백신 혈청형의 비율은 전체 군주에서 64.1%이었고, 연령군별로 24개월 미만군에서는 68%, 24개월 이상 60개월 미만 군에서는 73%, 60개월 이상군에서는 48%이었다. 침습성 질환 검체에서 분리된 150군주에서 7가 백신 혈청형의 비율은 62.7%이었고, 연령군별로 24개월 미만군에서 67%, 24개월 이상 60개월 미만군에서 76%, 60개월 이상군에서 47%로 전체 군주에서와 비슷한 분포를 보였다.

2. 혈청형의 분기별 변동

총 465군주는 분기별로 I분기에 122군주(26%), II분기에 156군주(33%), 그리고 III분기에 187군주(40%)가 포함되었다.

1) 60개월 미만 연령군에서 혈청형의 분기별 변동

현재 7가 다당질 단백 결합 백신은 60개월 미만 연령군에서 사용되고 있기 때문에, 60개월 미만 연령군에서 분리된 군주들의 혈청형 분포를 분기별로 분석하였다. 60개월 미만 연령군의 전체 332군주에

Table 1. Distribution of Serotypes among 465 Total Isolates and 150 Invasive Isolates by Age Groups

Serotype	No. of total isolates(% in each age group)				No. of invasive isolates(% in each age group)			
	<24 m	24 m ~ <60m	≥60 m	Total	<24 m	24 ~ <60 m	≥60 m	Total
Vaccine types								
19F	55(25.9)	36(28.3)	14(11.1)	105(22.6)	9(14)	6(16)	5(10)	20(13.3)
23F	46(21.7)	22(17.3)	17(13.5)	85(18.3)	14(22)	7(18)	4(8)	25(16.7)
6B	21(9.9)	8(6.3)	10(7.9)	39(8.4)	7(11)	3(8)	3(6)	16(10.7)
14	13(6.1)	15(11.8)	7(5.6)	35(7.5)	7(11)	10(26)	4(8)	21(14)
9V	8(3.8)	10(7.9)	4(3.2)	22(4.7)	4(6)	3(8)	3(6)	10(6.7)
4	0	1(0.7)	5(4.0)	6(1.3)	0	0	0	0
18C	1(0.4)	1(0.7)	1(0.8)	3(0.6)	1(2)	0	1(2)	2(1.3)
Subtotal	144(67.9)	93(73.2)	58(46.0)	295(63.4)	42(67)	29 (76)	23(47)	94(62.7)
Cross-reactive types								
19A	30(14.1)	7(5.5)	9(7.2)	46(9.9)	10(16)	1(3)	0	11(7.3)
6A	12(5.7)	11(8.7)	11(8.7)	34(7.3)	3(5)	4(11)	6(12)	13(8.7)
23A	1(0.4)	3(2.4)	0	4(0.9)	0	0	0	0
9N	0	0	2(1.6)	2(0.4)	0	0	0	0
Subtotal	43(20.3)	21(16.5)	22(17.5)	86(18.5)	13(21)	5(13)	6(12)	24(16)
Non-vaccine types								
Others	25(11.8)	13(10.2)	46(36.5)	84 [*] (18.1)	8(13)	4(11)	20(41)	32 [†] (21.3)
Total	212(100)	127(100)	126(100)	465(100)	63(100)	38(100)	49(100)	150(100)

^{*}includes 24 serotypes(number): 1(3), 3(6), 5(1), 7C(2), 10A(5), 10B(2), 10F(1), 11A(9), 12F(2), 13(4), 15A(4), 15B(7), 15C(8), 20(3), 21(1), 22F(2), 24F(8), 27(1), 34(3), 35B(6), 35F(2), 37(1), 38(1), 48(1)

[†]includes 17 serotypes(number): 1(2), 3(1), 5(1), 10A(1), 10B(2), 10F(1), 11A(2), 12F(2), 13(1), 15B(1), 15C(4), 20(1), 24F(6), 27(1), 34(3), 35B(2), 35F(1)

서 분기별 혈청형의 변동은 백신 혈청형이 86%, 67%, 62%로 감소하는 추세이었고, 교차 반응 혈청형이 7%, 19%, 27% 로 증가하는 추세이었다(Table 2). 이러한 분기별 변동을 각 혈청형별로 살펴보면, 백신 혈청형에 포함되는 혈청형 19F, 14의 감소가 통계적으로 유의한 반면($P=0.009$, $P=0.007$), 혈청형 9V의 감소는 통계적인 유의성이 없었다($P=0.29$). 교차 반응 혈청형에 포함되는 혈청형 6A와 19A가 증가하였고, 혈청형 19A의 증가가 통계적 유의성을 보였다($P=0.004$). 60개월 미만군의 침습성 감염 검체에서 분리된 101균주에 대한 분석에서도 백신 혈청형의 비율은 79%, 73%, 59%로 감소하였고, 교차 반응 혈청형의 비율은 10%, 12%, 31%로 증가하였으나, 비백신 혈청형의 비율은 10%, 15%, 9%로 크

게 변화하지 않았다. 침습성 감염 균주의 각 혈청형별 분석에서 백신 혈청형에 포함되는 혈청형 19F, 14, 9V의 감소와 교차 반응 혈청형에 포함되는 혈청형 19A, 6A의 증가가 관찰 되었고, 이 중 19A의 증가($P=0.006$)는 통계적 유의성을 보였고, 19F의 감소($P=0.051$)는 경계적 유의성(marginally significance)을 보였다(Fig. 1).

2) 24개월 미만 연령군의 침습성 감염 균주에서 혈청형의 분기별 분포

24개월 미만 연령군에서의 침습성 감염 63균주 분석에서, 분기별 분포상 백신 혈청형의 비율이 79%, 73%, 52%로 감소하는 추세였고($P=0.048$), 교차 반응 혈청형의 비율은 5%, 14%, 43%로 증가하는 추세였다($P=0.005$). 각 혈청형별 분석에서 혈청형

Table 2. Changes of Pneumococcal Serotype Distribution for Total Isolates in Children <60 months of Age during a 15-year Period

Serotype	No. of isolates(% in each period group)				P*
	1991~1995	1995~2000	2000~2005	Total	
Vaccine types					
19F	31(36.0)	28(23.1)	32(24.2)	91(26.8)	0.009
23F	21(24.4)	21(17.4)	26(19.7)	68(20.0)	0.47
6B	4(4.7)	13(10.7)	12(9.1)	29(8.5)	0.32
14	13(15.1)	9(7.4)	6(4.5)	28(8.3)	0.007
9V	5(5.8)	9(7.4)	4(3.0)	18(16.3)	0.29
4	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0.86
18C	0	0	2(1.5)	2(1.5)	0.12
Subtotal	74(86.0)	81(66.9)	82(62.1)	237(69.9)	<0.001
Cross-reactive types					
19A	1(1.2)	17(14.0)	19(14.4)	37(10.9)	0.004
6A	4(4.7)	5(4.1)	14(10.6)	23(6.8)	0.06
23A	1(1.2)	1(0.8)	2(1.5)	4(1.2)	0.77
Subtotal	6(7.0)	23(19.0)	35(26.5)	64(18.8)	<0.001
Non-vaccine types					
Others	6(7.0)	17(14.0)	15(11.4)	38(11.2)	0.403
Total	86(100.0)	121(100.0)	132(100.0)	339(100.0)	

*calculated with chi-square test, significant at $P<0.05$

19A는 1분기 0(0%)에서, 2분기 3(14%), 3분기 7(33%)로 증가하여 그 증가가 통계적으로 유의하였으나($P=0.006$), 6A는 1(5%), 0(0%)에서 3분기에 2(10%)로 증가하였으나 통계적 유의성은 없었다($P=0.53$).

3. 기저 질환 유무에 따른 혈청형 분포

침습성 검체에서 분리된 총 150균주에 대하여 환아들의 기저 질환에 따라 위험군을 분류하여 혈청형의 분포를 분석하였다. 고위험군에는 간경화가 진단되거나 간이식을 시행받은 환아 22명, 신증후군 환아 14명, 만성 신부전 환아 3명, 혈액 종양이나 고형암으로 항암 치료 중인 환아 25명, 선천성 심질환 환아 10명, 당뇨병 환아 1명, 전신성 홍반성 루푸스 환아 5명, hyperIgE 증후군 1명, 뇌실복강 단락을 가진 환아 1명 등 82명이었고, 이들에서 분리된 총 88균주는 침습성 감염 균주의 58.6%를 차지하였다.

고위험군 환아의 연령군 분포는 24개월 미만 24명(27%), 24개월 이상 60개월 미만 22명(25%), 60개월 이상 42명(48%)으로, 60개월 이상 연령군이 전체 감염 발생 환아의 약 50%이었으나, 기저 질환이 없었던 저위험군 환아의 연령군 분포는 24개월 미만 39명(63%), 24개월 이상 60개월 미만 16명(26%), 60개월 이상 7명(11%)으로, 60개월 이상 연령군이 차지하는 비율이 현저히 감소하였다. 60개월 미만 연령군 중 저위험군에서는 백신 혈청형의 비율이 67%, 교차 반응 혈청형의 비율이 23.6%이었고, 고위험군에서는 백신 혈청형의 비율이 73.9%, 교차 반응 혈청형의 비율이 10.8%로 위험군 간의 혈청형 분포는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.46$). 60개월 이상 연령군에서는 백신 혈청형과 교차 반응 혈청형의 비율은 저위험군에서 각각 57%, 0%이었고, 고위험군에서 각각 60.2%, 14.3%이었다($P=0.55$).

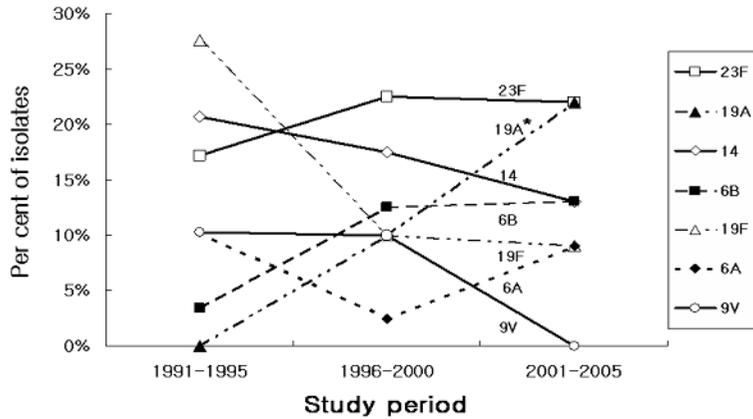


Fig 1. Changes of serotype distribution of 101 strains of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with invasive infections < 60 months of age during a 15-year period.
 *The change in the proportions of serotypes 19A($P=0.006$) was statistically significant.

Table 3. Penicillin Susceptibility Results as to Types in Total and Invasive Isolates

Serotype	Total isolates	Invasive isolates
	No.of total/PC-R*(% of each type)	No.of total/PC-R*(% of each type)
Vaccine types		
19F	105/104(99.0)	20/19(95.0)
23F	85/81(95.3)	25/24(96.0)
6B	39/35(89.7)	16/15(93.8)
14	35/34(97.1)	21/19(90.5)
9V	22/20(90.9)	10/9(90.0)
4	6/2(33.3)	0
18C	3/1(33.3)	2/1(50.0)
Cross-reactive types		
19A	46/46(100.0)	11/11(100.0)
6A	34/27(79.4)	13/10(76.9)
23A	4/3(75.0)	0
9N	2/0(0)	0
Non-vaccine types		
Others	84/36(42.9)	32/11(34.4)

*PC-R : No. of penicillin resistant strains

4. 7가 백신 관련 혈청형의 페니실린 내성률

전체 465균주에서 페니실린 내성률은 백신 혈청형과 교차 반응 혈청형에서 각각 93.9%, 83.4%, 비

백신 혈청형에서는 42.9%로 나타났다(Table 3). 특히 침습성 감염 균주에서의 페니실린 내성률은 백신 혈청형에서 92.6%, 교차 반응 혈청형에서 75.0%, 비백신 혈청형에서 34.4%로 백신 관련 혈청형에서

높은 페니실린 내성률을 보였다. 한편, 60개월 미만의 소아에서 분리된 균주 중, 페니실린 내성을 보인 전체 313 균주의 72.8%가 백신 혈청형에, 18.8%가 교차 반응 혈청형에 포함되었고, 이 중 침습성 검체에서 분리된 89균주의 75.3%가 백신 혈청형에, 16.9%가 교차 반응 혈청형에 포함되었다.

고 찰

b형 인플루엔자균 백신 접종이 시행된 후 폐구균은 세균성 패혈증과 뇌수막염의 가장 중요한 원인균으로 인식되고 있다¹⁾. 폐구균은 사람의 상기도에서 집락화되어 있다가, 여러 요인들에 의해 침습성 및 비침습성 감염을 일으키게 된다. 현재까지 90여 가지의 혈청형이 알려져 있으며, 지역과 시기에 따라 질병을 발생시키는 혈청형의 분포에 차이를 보일 수 있다. 혈청형 분포에 대한 연구로, 1935년에서 1974년까지 Boston City Hospital에서 분리된 폐구균 균주에 대한 조사에서 20세기 초반에는 혈청형 1, 2, 3이 대부분을 차지하였으나, 1979년에서 1982년에는 5%미만으로 감소하였고, 혈청형 6, 14, 18, 19의 비율이 높아졌다는 변화가 보고되었고, 1978년에서 1994년까지 미국 CDC에서 여러 기관의 자료를 조사한 논문에서는 혈청형 14, 6B, 19F, 18C, 23F의 비율이 60% 이상을 차지하고, 이 기간 동안 혈청형 14의 비율은 꾸준히 증가하는 반면, 혈청형 3과 18C의 비율은 감소하는 추세를 보였다는 결과가 발표되었다⁹⁾. 2000년에서 2001년까지 중국 상하이의 어린이병원 환자로부터 분리된 112균주에 대한 혈청형 분포 조사에서 혈청형 19F가 36%로 가장 많았고, 혈청형 23F, 6A, 14, 6B 등의 비율이 각각 5% 이상을 차지하였으며, 7가 백신 혈청형은 전체 검체의 81%를 차지하였다⁷⁾. 한편 2001년에서 2003년까지 오스트리아의 41개 병원에 입원한 소아 환자의 침습성 검체에서 분리된 77균주에서는 혈청형 14(41%), 23F(9%), 6B(7%), 18C(7%) 등이 흔한 혈청형으로 조사되었다⁴⁾.

본 연구 결과, 1991년에서 2005년까지 서울대학교 어린이 병원에서 분리된 폐구균의 혈청형은 전체 균주에서는 혈청형 19F가 22.6%로 가장 많았으며, 다음으로 혈청형 23F(18.3%), 19A(9.9%), 6B(8.4

%), 14(7.5%), 6A(7.3%), 9V(4.7%)의 순서를 보였다. 본 연구가 시행된 15년간 폐구균 혈청형의 분포에서 나타난 가장 뚜렷한 변화는 백신 혈청형이 감소한 반면, 교차 반응 혈청형이 증가 추세에 있다는 점이다. 전체 465균주에서 혈청형의 분기별 변동을 분석한 결과에서 나타난 바와 같이, 백신 혈청형의 비율은 75%, 62%, 57%로 감소하였고 교차 반응 혈청형의 비율은 7%, 19%, 25%로 증가한 반면, 비백신 혈청형의 비율은 17%, 19%, 17%로 큰 변화를 보이지 않았다[자료 미제시]. 60개월 미만 연령군의 침습성 감염 검체에서 분리된 101균주에 대한 분석에서도 분기별로 백신 혈청형의 비율이 79%, 73%, 59%로 감소하고, 교차 반응 혈청형의 비율이 10%, 12.5%, 31%로 2000년 이후에 비율이 크게 증가하였다[자료 미제시]. 특히 혈청형 19A는 1분기 0(0%)에서 4(10%), 7(22%)로 현저히 증가하는 추세가 뚜렷하였다.

같은 혈청군 내 교차 반응 혈청형과 백신 혈청형은 피막 다당질 구조에서 미세한 차이만 있어, 백신 혈청형(6B, 19F 등)에 의한 항체가 교차 반응 혈청형(6A, 19A 등)에 대한 면역 반응을 유발할 수 있는 것으로 기대하였다^{12, 13)}. 이에 대하여 23가 다당질 백신은 의미있는 정도의 면역능이 유발된다는 보고가 있으나^{14, 15)}, 7가 단백 결합 백신의 경우에는 6A, 19A에 대한 면역능의 발생이 6B, 19F에 비해 떨어지며 특히 19A에 대한 교차 예방은 불량한 것으로 보고되었다¹⁶⁾. 이러한 이유로 향후 개발되는 13가 폐구균 다당질 단백 결합 백신에는 혈청형 1, 3, 5, 7F 외에 6A와 19A를 포함시키는 것이 고려되고 있다.

폐구균 백신의 효율성을 보고한 최근의 연구에서 7가 백신 사용 후 혈청형의 대체 현상(replacement phenomenon)이 나타나는 것으로 밝혀져 관심이 집중되고 있다. 대체 현상이란 백신 접종 후 백신 관련 혈청형의 감소와 동시에 백신에 포함되지 않은 혈청형의 증가가 관찰되는 현상으로, 이는 주로 비인두강내 집락균과 중이염 등의 비침습성 감염에서 관찰되었다^{12, 13, 17)}. 백신 접종이 2000년 후 반부터 시작된 미국에서는 백신 혈청형에 의한 침습성 질환은 현저히 감소하였으며 침습성 질환에서 대체 현상이 뚜렷하지 않았다. 그러나, 2003년 미

국의 침습성 질환 분리 균주의 분석에서 혈청형 19A에 의한 침습성 질환의 빈도가 증가하는 추세가 관찰되었으며, 균주들의 유전자 분석 결과에 의하면 19A 혈청형의 일부는 백신에 포함된 혈청형 균주들의 유전자형(genotype)을 가지고 있어서 19A 혈청형의 일부는 백신에 포함된 혈청형 균주들의 피막 전환(capsular switching)에 의해 생겨난다는 것을 시사하였다. 이러한 소견들은 향후 대치현상으로 인해 백신의 효과가 감소될 수 있음을 의미한다¹⁸⁾. 전술한 바와 같이 현재 개발되고 있는 13가 백신에는 혈청형 19A가 포함되어 있으나 향후 또 다른 혈청형이 증가할 가능성을 완전히 배제할 수 없으므로 혈청형 분포에 대한 감시가 지속적으로 필요하겠다.

한편, 본 연구에서 지난 15년간 폐구균 혈청형 분포의 분석에서 가장 현저한 소견인 혈청형 19A의 증가가 국내에서는 백신을 사용하기 전부터 관찰되었는 바, 이러한 소견은 미국에서 백신 사용 후 19A가 증가한 것과 대조가 되는 현상으로서, 향후 국내에서 분리되는 폐구균의 유전형 분석에 관한 연구가 혈청형의 시대에 따른 변화에 대한 기전을 추정하는데 필요하다고 생각된다.

우리 나라의 폐구균 페니실린 내성률이 높은 것은 잘 알려져 있다^{19, 20)}. 본 연구에서도 전체 465균주의 83.7%가 페니실린 내성을 보였고, 혈청형별로는 백신 혈청형이 93.9%, 교차 반응 혈청형이 83.4%, 비백신 혈청형은 42.9%이었다. 침습성 감염 균주는 페니실린 내성률이 77.3%이었고, 백신 혈청형은 92.6%, 교차 반응 혈청형은 75.0%의 내성률을 보였으나, 비백신 혈청형에서는 내성률이 34.4%로 낮았다. 따라서 발병 빈도가 높은 백신 혈청형이나 교차 반응 혈청형은 페니실린 내성률이 높으나, 현재 발병률이 낮은 비백신 혈청형은 페니실린 내성률이 높지 않아 향후 백신 접종으로 백신 혈청형에 의한 질병이 감소하면 항생제 내성균에 의한 폐구균 질환의 발병도 감소할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 최근 15년간 서울대학교 어린이 병원 에서 분리된 폐구균 감염 균주를 대상으로 연령별, 시기별, 기저 질환별로 혈청형의 분포의 추이를 분석하였는데 의의가 있다. 다만, 서울대학교 어린

이 병원에서 분리된 균주만을 대상으로 한 자료이므로, 그 의미를 전반적인 국내의 데이터로 일반화할 수 없다는 제한점이 있다. 따라서, 국가적 차원에서 예방 접종 방침을 수립하기 위해서는 다른 지역에서의 연구도 병행되어야 할 것으로 생각된다. 또한, 전체 균주수와 특히 침습성 감염 균주의 수가 적어, 혈청형 분포의 변동이 과장되어 해석될 수 있다는 취약점이 있으므로 향후 추가적인 연구가 필요하다. 우리나라에서는 2003년부터 7가 단백 결합 폐구균 백신을 도입하여 사용하고 있으나 아직까지 백신의 접종 현황과 백신 접종의 비용 효과 분석에 대한 연구는 이루어지지 않은 상태이다. 향후 장기간에 걸쳐서 국내에서 흔한 혈청형의 변동에 대한 지속적인 관찰이 필요하다고 생각된다.

요 약

목적 : 폐구균 단백 결합 백신이 개발되었지만 이에 포함되는 혈청형은 7가지로 한정되어 있어, 지역별 주요 폐구균 혈청형의 분포에 따라 백신의 유용성에 차이가 있을 수 있다. 본 연구에서는 우리나라 소아에서 분리된 폐구균의 혈청형의 분포를 분석하고 지난 15년간 시기에 따른 변화 양상을 분석하고자 하였다.

방법 : 1991년 1월부터 2005년 5월까지 서울대학교 어린이병원 소아 환자의 각종 임상 검체에서 분리된 폐구균 465균주의 혈청형을 quellung reaction 으로 결정하였고, penicillin 감수성은 oxacillin 디스크 확산법으로 검사하였다. 연구기간은 1991~1995년(I분기), 1995~2000년(II분기), 2001~2005년(III분기) 등 3개의 분기로 나누어 분석하였다.

결과 : 465균주의 주된 혈청형은 19F(22%), 23F(18%), 19A(10%), 6B(8%), 14(7%), 6A(7%), 9V(5%) 등이었고, 전체 균주의 79%이었다. 60개월 미만 연령군의 침습성 감염 검체에서 분리된 101균주에서의 주된 혈청형은 혈청형 23F(21%), 14(17%), 19F(15%), 19A(11%), 6B(10%), 6A(7%), 9V(7%) 등으로 총 70%이었다. 전체 균주에서 I, II, III의 각 분기별 혈청형 분포는 백신 혈청형에 포함된 혈청형 19F, 14가 감소하는 추세이었고, 교차 반응 혈청형에 포함된 혈청형 6A, 19A가 증가하는 추세이었다.

침습성 감염 군주에서 페니실린 내성률은 백신 혈청형에서 92.6%, 교차 반응 혈청형에서 75.0%로 높았으나, 비백신 혈청형에서는 34.4%로 낮았다.

결론 : 최근 15년간 소아의 임상 검체에서 분리된 폐구균의 혈청형은 주로 19F, 23F, 19A, 6B, 14, 6A, 9V 등이 가장 흔하였고, 최근에 혈청형 19A, 6A가 증가하는 추세이고, 혈청형 19F와 14가 감소하였다. 향후 백신 사용과 관련하여 국내 폐구균 혈청형의 분포에 관한 지속적인 관찰이 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Dagan R, Jacobs MR, Greenberg D. Pneumococcal infections. In : Feigin RD, Cherry JD, editors. Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co 2004: 1204-58.
- 2) 이진아, 김남희, 김동호, 박기원, 김윤경, 김경효 등. 소아의 임상 검체 및 건강한 소아의 비인두에서 분리된 폐구균의 혈청형 및 페니실린 감수성. 소아과 2003;46:846-63.
- 3) 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.
- 4) Rendi-Wagner P, Georgopoulos A, Kundi M, Mutz I, Mattauch M, Nowak J, et al. Prospective surveillance of incidence, serotypes and antimicrobial susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* among hospitalized children in Austria. J Antimicrob Chemother 2004;53:826-31.
- 5) Hsu K, Pelton S, Karumuri S, Heisev-Grove D, Klein J. Population-based surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 2005; 24:17-23.
- 6) Butler JC, Breiman RF, Lipman HB, Hofmann J, Facklam RR. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* infections among preschool children in the United States, 1978-1994: implications for development of a conjugate vaccine. J Infect Dis 1995;171:885-9.
- 7) Zhao GM, Black S, Shinefield H, Wang CQ, Zhang YH, Lin YZ, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns in *Streptococcus pneumoniae* isolates from hospitalized pediatric patients with respiratory infections in Shanghai, China. Pediatr Infect Dis J 2003;22: 739-42.
- 8) 이환중. 폐구균 단백 결합 백신. 소아감염 2000; 7:20-30.
- 9) 이환중. 폐구균 다당질-단백 결합 백신의 효과 및 안전성. 소아감염 2003;10:145-52.
- 10) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twelfth international supplement. Wayne, PA, NCCLS, 2002;P66-7.
- 11) CDC. Prevention of Pneumococcal Disease; Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States. MMWR 1997;46:1-19.
- 12) Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Pay P, Elvin L, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J 2000;19:187-95.
- 13) Giebink GS, Meier JD, Quartey MK, Liebler CL, Le CT. Immunogenicity and efficacy of *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide-protein conjugate vaccines against homologous and heterologous serotypes in the chinchilla otitis media model. J Infect Dis 1996;173:119-27.
- 14) Robbins JB, Austrian R, Lee CJ, Rastogi SC, Schiffman G, Henrichsen J, et al. Considerations for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups. J Infect Dis 1983;148:1136-59.
- 15) 김경효. 폐구균 다당질 백신 내 혈청형 6B에 의해 유도되는 교차 반응 혈청형 6A에 대한 기능적 면역. 소아과 2005;48:506-511.
- 16) Yu X, Gray B, Chang S, Ward JI, Edwards KM, Nam MH. Immunity to cross-reactive serotypes induced by pneumococcal conjugate vaccines in infants. J Infec Dis 1999;180:1569-76.

- 17) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Eerola M, Haapakoski J, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
- 18) Rai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis* 2005;192:1988-95.
- 19) Choi EH, Lee HJ. Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. *Clin Infect Dis* 1998;26:1346-54.
- 20) 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.