

당뇨병 환자의 예방접종 최신지견

염준섭

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 감염내과

Vaccination for Diabetic Patients: An Update

Joon-Sup Yeom

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

As Korean populations are getting older and the number of adults with diabetes is continually increasing, importance of prevention of infectious diseases through vaccination has increased. With recent introduction of newly developed vaccines, especially protein-conjugated pneumococcal vaccine and quadrivalent influenza vaccine, guidelines for adult vaccination that include recommendation for diabetic patients have been revised. In this article, revised adult vaccination guidelines will be review based on recently published results of the effectiveness of protein conjugate pneumococcal vaccine for prevention of pneumonia and that of the quadrivalent influenza vaccine.

Keywords: Diabetes mellitus, Human influenza, Immunization, Pneumococcal infections

서론

2007년부터 2010년도까지 우리나라 30세 이상 성인을 대상으로 시행한 국민건강영양조사에 따르면, 국내 성인 10명 중 1명이 당뇨병 환자이며, 성인 10명 중 2명은 당뇨병 전 단계로, 성인 10명 중 3명이 당뇨병 및 잠재적 당뇨

병으로 조사되었다[1]. 특히 연령층이 높을수록 당뇨 유병률은 증가하여 45~64세 사이에서는 11.9%, 65세 이상에서는 22.7%가 당뇨병 환자였다. 또한 향후 40년간 당뇨병 환자는 지속적으로 증가하여 2050년에는 2010년보다 약 2배 증가한 약 600만 명에 달할 것으로 추정되었다[1]. 최근 지속적으로 우리 국민들의 평균 수명이 길어지고 있고

Corresponding author: Joon-Sup Yeom

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea, E-mail: jsyeom@skku.edu

Received: Nov. 11, 2015; Accepted: Nov. 13, 2015

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015 Korean Diabetes Association

노인에서의 당뇨병 유병률은 높으므로 성인 예방접종, 특히 당뇨병을 가진 성인의 예방접종은 대단히 중요하다. 이에 따라 우리나라에서도 성인예방접종 권고안이 질병관리본부, 대한감염학회 등을 통해 발표되었고 새로운 백신의 개발, 개발된 백신의 후속 연구 결과 등에 따라서 조금씩 권고안의 개정이 이루어지고 있다.

저자는 본 지를 통해서 성인 당뇨병 환자의 예방접종 권고 현황을 소개한 바 있다[2]. 기본적으로 당뇨병 환자를 포함한 모든 성인에서 접종이 권고되는 백신의 종류에는 변화가 없다. 그러나 이후 13가 단백결합 폐렴사슬알균에 대한 추가적인 연구 결과를 통해서 접종 권고안의 개정이 있었고, 인플루엔자 백신은 올해부터 기존 3가 백신과 함께 4가 백신이 공급되기 시작하면서 선택의 폭이 넓어졌다. 본 글에서는 폐렴사슬알균과 인플루엔자 백신의 최근 변경된 내용을 중점적으로 소개하고자 한다.

폐렴사슬알균 백신

우리나라 65세 이상 성인에서의 침습성 폐렴사슬알균 감염증(invasive pneumococcal disease)으로 인한 사망률은 35~50% 정도로 보고되고 있다[3]. 그러나 성인에서의 폐렴사슬알균 예방접종률은 15~23%로 낮은 수준이었다[4]. 이에 질병관리본부에서는 노인을 대상으로 2013년 5월부터 23가 다당류 폐렴사슬알균 백신(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPSV23)으로 무료 예방접종을 실시하고 있으며 2014년 말까지 65세 이상 인구수 대비 52.2%의 노인이 접종되었다[4]. 23가 다당류 폐렴사슬알균 백신은 23가지 폐렴사슬알균 혈청형을 포함하고 있으며 침습성 폐렴사슬알균 감염증에는 예방효과가 있는 것으로 보고되어 있다[5,6]. 그러나 PPSV23은 폐렴 예방 효과를 보여주지 못하였으며 폐렴사슬알균 감염증의 고위험군인 기저질환이 있는 환자에서 충분한 예방효과를 보여주지 못하였다. 또한 PPSV23 백신은 T-세포 비의존성 면역반응을 일으켜 백신 효과가 5년 정도로 짧고 군중면역 유도 능력이 없다는 단점이 있다.

이러한 PPSV23 백신의 한계를 극복하기 위해 단백결합 백신이 개발되었고 소아에서 먼저 사용되어 우수한 면역원성을 보인 13가 단백결합 폐렴사슬알균 백신(13-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV13)이 성인에서 사용되기 시작하였다. 그러나 PCV13 백신이 폐렴 예방효과가 있는지에 대해서는 그동안 잘 알지 못했는데 2015년 발표된 약 85,000명의 65세 이상 성인을 대상으로 수행된 이중맹검, 무작위 배정, 위약 대조군 연구(community-acquired pneumonia trial in adults, CAPiTa)에서 PCV13 백신에 포함된 혈청형에 의한 폐렴사슬알균 폐렴 예방은 46%, 백신 혈청형의 비균혈증/비침습적 폐렴사슬알균 지역사회 폐렴 예방은 45%, 백신 혈청형의 침습성 폐렴사슬알균 감염증에는 예방효과가 75%로 발표되었다[7].

이러한 연구 결과를 바탕으로 미국 예방접종자문위원회에서는 2014년 성인의 폐렴사슬알균 예방접종 권장안을 개정하였다. 단백결합 백신을 이용한 소아 폐렴사슬알균 예방접종을 통해 얻은 군집면역 수준, CAPiTa 연구를 통해 입증된 PCV13의 폐렴사슬알균 폐렴에 대한 예방효과, 그리고 비용-효과 분석 결과 등을 바탕으로 모든 65세 이상 고령자에게 PCV13과 PPV23을 순차적으로 접종하도록 권고를 강화하였다[8]. 대한감염학회에서도 고령화, 당뇨병과 같은 만성질환자가 증가하고 있고 전체 사망 원인 중 폐렴에 의한 비율도 지속적으로 증가하고 있는 우리나라 상황을 고려하고 지금까지 외국에서 발표된 PPSV23 백신과 PCV13 백신의 효과에 대한 연구결과를 바탕으로 성인 예방접종권고안을 개정하였다[9].

폐렴을 포함한 비침습성 폐렴사슬알균감염증에 대한 예방효과를 보이는 PCV13 백신의 접종은 우리나라 상황에서도 반드시 필요하고, PCV13 백신 도입 이후 폐렴사슬알균 환자 중 PPV23 백신에만 포함된 혈청형이 차지하는 비율이 증가하는 경향을 보이고 있어 PPV23 백신 또한 접종할 필요가 있다. 두 백신을 모두 접종할 때에는 접종 순서에 따라 면역반응이 다르게 나타난다는 점을 고려해야 한다. PCV13을 먼저 접종하고 일정 기간 후에 PPSV23백신을 접종하면 면역 증강 현상이 나타나지만, PPSV23 백신을 먼저 투여하

는 경우 면역 저하 현상이 발생한다[10,11].

개정된 성인예방접종 권고안에서는 65세 이상 만성질환자는 다양한 혈청형에 의한 중증 폐렴사슬알균 감염증의 위험이 높기 때문에 PCV13 백신을 우선 접종하고 6~12개월 이후에 PPV23 백신을 추가 접종할 것을 권고하였다[9]. PCV13 백신과 PPV23 백신은 최소 8주의 간격을 두고 접종해야 한다. 65세 이상의 만성질환자에서 상황에 따른 권고안을 정리하면 Fig. 1과 같다. 18~64세 만성질환자(당뇨병, 만성 심혈관 질환, 만성 폐질환, 알코올 중독, 만성 간질환)에서는 PPV13 백신을 우선적으로 접종하되 PPV13 백신을 접종할 수 없다면 PPSV23 백신을 접종한다[9].

인플루엔자 백신

인플루엔자 백신은 매년 세계보건기구를 통해서 발표되는 북반구와 남반구에서 각각 유행할 것으로 예상되는 백신주를 가지고 생산된다. 기존에 전 세계적으로 사용되어온 인플루엔자 백신은 인플루엔자 A형(A/H1N1, A/H3N2) 두 가지와 B형 한 가지에 대한 항원을 포함한 3가 백신이었다. B형 인플루엔자 바이러스는 항원형에 따라서 B/Victoria와 B/Yamagata 두 가지 계통으로 분류되고, 계통간의 교차면역원성은 거의 없다. 그럼에도 불구하고 3가 백신에는 한 가지 B형 인플루엔자 바이러스만이 포함되어 왔고 B형 바이러스의 백신주-유행주 계통 불일치는 백신의 효과를 떨어뜨리는 주요 원인 중 하나로 생각되고 있다.

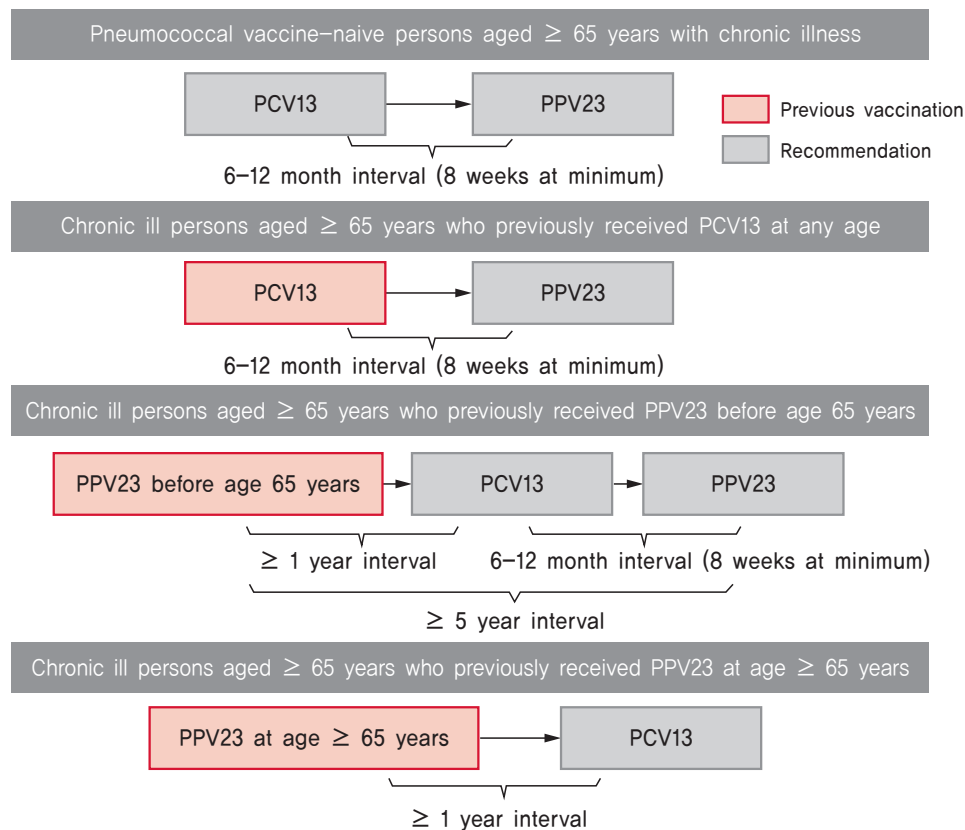


Fig. 1. Recommendations on pneumococcal vaccine for adults 65 years of age or older with a chronic medical condition. Reused from the article of Choi et al. (Infect Chemother 2015;47:68-79) [9] with original copyright holder's permission.

PCV13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPV23, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

최근 분석된 인플루엔자 역학 자료를 보면 백신에 포함되었던 B형 인플루엔자 바이러스와 실제 유행했던 B형 바이러스는 50%밖에 일치하지 않았으며, 인플루엔자 유행 시기에 두 계통의 B형 바이러스가 동시에 유행하는 경우도 많았다[12]. 미국의 경우는 2001~2011년 사이의 10절기 중에 5절기 동안 B형 인플루엔자 백신주와 주유행주 계통의 불일치를 보였고, 분리된 바이러스의 46%가 백신주와 다른 계통이었다[13]. 유럽의 경우도 마찬가지로 1999~2012년 사이의 B형 인플루엔자 백신주와 주된 유행주의 불일치를 보였고, 분리된 바이러스의 42~58%가 백신주와 다른 계통에 속했다[13,14]. 우리나라 인플루엔자 의사환자 발생 분율과 바이러스 검출 양상은 대체로 겨울(12~1월)과 봄(4~5월)에 두 번의 정점을 이루는 유행 분포를 보이며, 겨울에는 A(H3N2)형, 봄에는 B형 바이러스가 많이 검출되었다[15]. 질병관리본부의 2013~2014년 인플루엔자 바이러스 표본감시 결과에 따르면 확인된 인플루엔자 바이러스 중 B형이 52.9%를 차지하였고, A(H3N2)가 30.6%, A(H1N1)pdm09형이 16.5% 확인되었다[15]. 이처럼 국내에서도 두 가지 계통의 B형 인플루엔자 바이러스가 차지하는 비중이 적지 않으며, 두 가지 계통의 B형 바이러스가 동시에 유행하는 양상을 보여주고 있어 백신 효과를 증가시키기 위해서는 4가 백신에 대한 관심이 필요하다. 세계보건기구는 2013~2014 절기부터 두 가지 계통의 B형 인플루엔자 바이러스주를 포함하는 4가 백신 접종을 권장하기 시작했다[16].

4가 백신은 임상시험을 통해 3가 백신과 비교해 면역원성 측면에서 비열등성을 보였고, 이상반응은 차이를 보이지 않았다[17,18]. 또한, 소아를 대상으로 한 대규모 효능평가 임상시험에서 59.3%의 인플루엔자 예방 효과를, 중등도 또는 중증 인플루엔자 감염의 예방에도 74.2% 효능을 보여 안정성과 효과가 확인되었다[19]. 4가 백신의 비용-효과에 대한 연구는 많지 않은데 최근 발표된 결과에 따르면 4가 백신은 3가 백신에 비해 인플루엔자 발생을 감소시키는 데 비용-효과적이었으며 특히 면역저하자에서는 더 큰 도움이 되었다[20-22]. 국내 제약회사에서도 4가 인플루엔자 백신 개발에

성공하였고 향후 더 많은 4가 백신의 출시되어 경쟁을 통해 가격이 인하된다면 4가 인플루엔자 백신의 접종은 더 많아질 것으로 예상된다.

결론

우리나라 인구의 노령화와 당뇨병 환자는 지속적으로 증가할 것으로 예측되고 있다. 이들은 인플루엔자 감염과 이로 인한 합병증, 지역사회 폐렴의 고위험군에 해당하며 질병 예방을 위해 백신 접종은 대단히 중요하다. 우리나라 정부에서는 노령 인구를 대상으로 한 무료 예방접종 사업을 시행하고 있어 과거보다 백신 접종률이 많이 개선되고 있다. 새롭게 개발된 폐렴사슬알균 백신과 4가 인플루엔자 백신은 폐렴과 인플루엔자 예방에 보다 효과적인 백신으로 향후 더 많은 접종이 이루어질 것으로 예상된다. 또한 새로운 연구 결과를 바탕으로 향후 성인예방접종 권고안은 지속적으로 개정될 것이다. 여러 가지 감염병에 취약한 당뇨병 환자들이 예방접종을 통해 건강을 유지할 수 있도록 적극적인 홍보와 지속적인 투자가 이루어져야 한다.

REFERENCES

1. Korea Diabetes Association, Korea Center for Disease Control and Prevention. Diabetes fact sheet in Korea. Available from: http://www.diabetes.or.kr/temp/Diabetes_Fact_sheet2012.pdf (accessed 2015 Nov 1).
2. Joo EJ, Yeom JS. Adult immunization in patients with diabetes mellitus: current immunization status and recommended schedule in Korea. J Korean Diabetes 2013;14:103-10.
3. Song JY, Choi JY, Lee JS, Bae IG, Kim YK, Sohn JW, Jo YM, Choi WS, Lee J, Park KH, Kim WJ, Cheong HJ. Clinical and economic burden of invasive pneumococcal disease in adults: a multicenter hospital-based study. BMC Infect Dis 2013;13:202.

4. Kim ES, Park YJ, Park O. Elderly immunization program against invasive pneumococcal disease in Korea, 2014. *Public Health Wkly Rep* 2015;8:366-8.
5. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Preventing pneumococcal disease in the elderly: recent advances in vaccines and implications for clinical practice. *Drugs Aging* 2013;30: 263-76.
6. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD000422.
7. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, van Werkhoven CH, van Deursen AM, Sanders EA, Verheij TJ, Patton M, McDonough A, Moradoghli-Haftvani A, Smith H, Mellelieu T, Pride MW, Crowther G, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jansen KU, Lobatto R, Oosterman B, Visser N, Caspers E, Smorenburg A, Emini EA, Gruber WC, Grobbee DE. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25.
8. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, Hadler S, Pilishvili T; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:822-5.
9. Choi WS, Choi JH, Kwon KT, Seo K, Kim MA, Lee SO, Hong YJ, Lee JS, Song JY, Bang JH, Choi HJ, Choi YH, Lee DG, Cheong HJ; Committee of Adult Immunization; Korean Society of Infectious Diseases. Revised adult immunization guideline recommended by the Korean society of infectious diseases, 2014. *Infect Chemother* 2015;47:68-79.
10. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, Scott DA, Emini EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine* 2014;32:2364-74.
11. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, Scott DA, Emini EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine* 2013;31:3594-602.
12. Noh JY, Kim WJ. Influenza vaccines: unmet needs and recent developments. *Infect Chemother* 2013;45:375-86.
13. Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:81-8.
14. Heikkinen T, Ikonen N, Ziegler T. Impact of influenza B lineage-level mismatch between trivalent seasonal influenza vaccines and circulating viruses, 1999-2012. *Clin Infect Dis* 2014;59:1519-24.
15. Korea Centers for Disease Control & Prevention. Korean influenza sentinel surveillance report, 2013-2014. *Public Health Wkly Rep* 2014;7:1089-98.
16. Eurosurveillance Editorial Team. WHO recommendations on the composition of the 2013/14 influenza virus vaccines in the northern hemisphere. *Euro Surveill* 2013;18. pii: 20411.
17. Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, Yu CJ, Bayas JM, Gabor JJ, Esen M, Fernandez Roure JL, Narejos Perez S, Alvarez Sanchez C, Feng Y, Claeys C, Peeters M, Innis BL, Jain V. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate

- versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥ 18 years. *BMC Infect Dis* 2013;13:343.
18. Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine* 2013;31:5572-8.
19. Jain VK, Rivera L, Zaman K, Espos RA Jr, Sirivichayakul C, Quiambao BP, Rivera-Medina DM, Kerdpanich P, Ceyhan M, Dinleyici EC, Cravioto A, Yunus M, Chanthavanich P, Limkittikul K, Kurugol Z, Alhan E, Caplanusi A, Durviaux S, Boutet P, Ofori-Anyinam O, Chandrasekaran V, Dbaibo G, Innis BL. Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med* 2013;369:2481-91.
20. You JH, Ming WK, Chan PK. Cost-effectiveness of quadrivalent influenza vaccine in Hong Kong: a decision analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:564-71.
21. Chit A, Roiz J, Aballea S. An assessment of the expected cost-effectiveness of quadrivalent influenza vaccines in Ontario, Canada using a static model. *PLoS One* 2015;10:e0133606.
22. Thommes EW, Ismaila A, Chit A, Meier G, Bauch CT. Cost-effectiveness evaluation of quadrivalent influenza vaccines for seasonal influenza prevention: a dynamic modeling study of Canada and the United Kingdom. *BMC Infect Dis* 2015;15:465.