

폐렴구균백신

송 준 영^{1,2} · 정 희 진^{1,2} | ¹고려대학교 의과대학 내과학교실 감염내과, ²아시아태평양 인플루엔자연구소

Pneumococcal vaccine

Joon Young Song^{1,2} · Hee Jin Cheong^{1,2}

¹Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, ²Asian Pacific Influenza Institute, Seoul, Korea

Streptococcus pneumoniae (pneumococcus) is an important pathogen with high morbidity and mortality worldwide. Pneumococcal vaccine is an important measure to reduce the pneumococcal disease burden. Currently, two pneumococcal vaccines are available in adults, including 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) and 13-valent pneumococcal protein-conjugate vaccine (PCV13). PCV13 consists of capsular polysaccharides derived from the 13 most common types that cause invasive diseases (serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 19A, and 23F). PPV23 covers 10 additional serotypes compared to PCV13, but it does not include serotype 6A. Even though limited in the number of serotypes, PCV13 has several important advantages over PPV23: T-cell dependent superior immunogenicity, booster effect, absence of hypo-responsiveness and protective effect on pneumonia. Although PPV23 is effective to prevent 50% to 80% of invasive pneumococcal diseases, it may be ineffective for high-risk immunocompetent and immunocompromised patients. In adults, the choice of pneumococcal vaccine should be based on the severity of underlying medical conditions and local serotype distribution. Serotype distribution is quite variable temporally and geographically. Continuous sero-surveillance is essential for the establishment of optimal vaccination strategy.

Key Words: Pneumococcal vaccines; *Streptococcus pneumoniae*; Pneumococcal infections

서론

국내외 연구자료에 따르면 폐렴구균은 노인에서 높은 사망률(평균 5-7%)을 보이는 지역사회획득폐렴의 가장 흔한 원인균으로 전체 원인균의 25-40%를 차지한다[1]. 폐렴구균에 의한 침습성 감염(invasive pneumococcal disease, IPD)의 사망률은 평균 20% 정도인데, 연령에 비례해 증가

해서 65세 이상 노인의 25-30%, 75세 이상 노인의 40% 정도가 사망에 이른다[2]. 비록 폐렴구균감염은 소아에서 호발하므로 소아의 군집면역을 높여 지역사회 내 유행을 억제하는 것이 중요하지만, 폐렴구균 감염증으로 인한 전체 직접의료비용의 50% 정도가 65세 이상 고령자에게 소요되며, 대부분의 사망 역시 노인에서 발생하고 있다[3]. 국내 10개 의료기관의 연구에 따르면 IPD환자의 일인당 평균 의료비용이 900만 원에 달하는 것으로 보고되었다[2].

나이가 함께 만성 기저질환이 IPD의 중요한 위험인자인데, 만성폐질환, 심혈관질환, 당뇨, 만성신질환, 만성간질환 등은 IPD 발생의 위험을 3-7배 증가시킨다[4,5]. 더욱이 두 가지 기저질환이 함께 있는 경우는 8배, 세 가지 기저질환을 갖고 있는 경우는 20배로 IPD 발생의 위험도가 훨씬 높아진다[6]. 에이즈, 혈액암 등의 면역저하질환을 가진 고위험군

Received: August 1, 2014 Accepted: August 15, 2014

Corresponding author: Joon Young Song
E-mail: infection@korea.ac.kr

© Korean Medical Association

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.

Table 1. Comparison of pneumococcal vaccine composition

Type	Adjuvant	Conjugation method	Carrier protein content	Polysaccharide content	KFDA approval
PPV23 ^{a)} (Pneumo 23)	None	None	None	All STs: 25 µg	Adults aged ≥ 50 yr and children (≥ 2 yr) with high-risk conditions
PCV10 ^{b)} (Synflorix)	Alum	Bifunctional spacer	NTHi protein D: 9-16 µg Tetanus toxoid: 5-10 µg Diphtheria toxoid: 3-6 µg	STs 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F: 1 µg STs 4, 18C, 19F: 3 µg	Infants and children (6 wk-59 mo)
PCV13 ^{c)} (Prevenar 13)	Alum	Reductive animation	CRM ₁₉₇ : 32 µg	ST 6B: 4.4 µg Other STs: 2.2 µg	Infants, children and adults (≥ 6 wk)
PCV7 ^{d)} (Prevenar)	Alum	Reductive amination	CRM ₁₉₇ : 20 µg	ST 6B: 4 µg Other STs: 2 µg	Infants and children (6 wk-59 mo)

KFDA, Korea Food and Drug Administration; PPV, pneumococcal polysaccharide vaccine; ST, serotype; PCV, pneumococcal protein-conjugate vaccine.

^{a)}PPV23 includes serotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, and 33F; ^{b)}PCV10 includes serotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F; ^{c)}PCV13 includes serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, and 23F; ^{d)}PCV7 includes serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F.

은 단일 질병만으로도 IPD의 위험이 20배 이상 높다[4,5]. 따라서, 노인과 만성질환자에 대한 적극적인 예방접종이 개인의 건강을 증진하고, 사회적인 질병부담을 줄이는 측면에서 강조되어야 한다. 이 글에서는 폐렴구균백신의 종류에 따른 조성, 장단점과 성인 접종 권고안을 살펴보고자 한다.

폐렴구균백신의 종류

폐렴구균은 피막으로 싸여 있는 그람양성 쌍구균으로 피막 다당류가 가장 중요한 병독성 인자이다[7]. 피막 다당류의 화학적 구조와 혈청학적 반응에 따라서 혈청형을 구분하는데, 2014년 기준으로 94개의 혈청형이 발견되었다[7]. 혈청형 특이 항체가 해당 혈청형 폐렴구균 감염에 대해 방어작용을 하며, 백신접종의 목적은 혈청형 특이 면역을 유도하는 것이다. 폐렴구균백신의 면역원성은 백신에 포함된 다당류의 구조와 함량, 운반체 단백질의 종류, 다당류와 운반체 단백질의 비율, 화학결합 방법 등에 의해서 결정된다[8].

현재 23가 다당류백신(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23)과 단백질결합백신(protein-conjugated vaccine, PCV) 등 크게 두 가지 종류의 폐렴구균백신이 사용되고 있다(Table 1). PCV 중 7가 PCV (PCV7)는 더 이상 생산되지 않으며, 혈청형이 확대된 10가 PCV (PCV10)와 13가 PCV (PCV13)로 대체되었다. PCV10 (Synflorix; GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium)

은 소아용(6주 - 59개월) 백신이며, PCV13 (Pre-venar 13; Pfizer, New York, NY, USA)은 생후 6주 이상 전 연령의 소아 및 성인에서 허가를 받았다. 성인에서는 PPV23과 PCV13이 허가를 받아 접종이 가능하다.

PPV와 PCV는 서로 다른 백신 조성 때문에 면역반응에 있어 특징적인 차이를 보인다(Table 2). 첫째, 다당류 항원은 T세포에 의해서 인식이 되지 않으므로 T세포의 도움을 받지 못하는 독립적인 B세포 반응으로 항체를 생산한다(T세포 비의존성 면역). 일반적으로 T세포 비의존성 면역반응은 T세포 의존성 면역반응에 비하여 항원-항체 결합력(avidity)과 친화력(affinity)이 낮고 지속기간이 짧은 저농도의 항체를 생산한다는 제한점이 있다. 다당류 폐렴구균백신은 비록 T세포 비의존형이라 하더라도 폐렴구균 다당항원의 구조적 특징으로 인하여 다른 PPV에 비해 충분한 양과 지속기간을 보이는 양질의 항체를 생산할 수 있다. 그럼에도 불구하고 유소아에서는 B세포의 미성숙으로 인하여 T세포의 도움이 없이는 충분한 면역반응을 기대할 수 없다. 반면에, PCV인 PCV13은 단백질운반체를 통해서 T세포를 감작시키고, 감작된 T세포는 B세포를 활성화시키고 분화를 촉진한다(T세포 의존성 면역). 즉, B세포는 형질세포로 분화되어 장기간 지속되는 양질의 항체를 생산하고, 기억 B세포로 분화되어서 재접종 시 기왕효과(booster effect)를 기대할 수 있다. 또한, 점막면역을 유도해 비인두 집락률을 낮출 수 있다. 이것이 PPV가 갖지 못한 PCV의 가장 중요한 강점이 된다[7].

둘째, PCV는 단백질운반체(carrier protein)를 이용해 면역

Table 2. Pros and cons of pneumococcal vaccines: PPV23 vs. PCV13

	Pros	Cons
PPV23	Diverse serotype coverage Long-term clinical experience Low vaccine cost Proven efficacy against invasive pneumococcal diseases (50% to 80%)	Poor immunogenicity (T-cell independent response) Booster effect (-) Hyporesponsiveness (+) Suppression of NP carriage (-) Protective efficacy against pneumococcal pneumonia (-)
PCV13	Superior immunogenicity (T-cell dependent response) Booster effect (+) Hyporesponsiveness (-) Suppression of NP carriage (+) Protective efficacy against pneumococcal pneumonia (+)	Limited serotype coverage Short clinical experience High vaccine cost

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

원성을 높임으로써 백신에 포함되는 혈청형별 다당류 항원량을 10배 이상 감량하였다(Table 1) [9]. PCV의 적은 다당류 항원 함량은 PPV의 약점인 재접종 시 낮은 수준의 면역반응(hypo-responsiveness)을 극복하는 중요한 요인으로 작용한다(Table 2). 즉, 백신에 포함된 과다한 다당류 항원은 B세포를 소진시킴으로써 일정기간(1-5년) 이내에 폐렴구균백신을 재접종하면 초기 접종만큼의 항체가 상승을 얻지 못하는 것이다[9]. 따라서 재접종이 필요한 집단에서의 면역형성에 매우 중요한 의미가 있다. 셋째, PPV23은 PCV13에 비해서 많은 혈청형을 포함하므로 소아에 비해서 다양한 혈청형이 IPD를 일으키는 성인에서 더욱 효과적일 수 있다. 다만, PCV13에 추가된 혈청형 6A는 PPV23에 포함되어 있지 않다.

소아에서 사용되고 있는 두 가지 PCV인 PCV13과 PCV10을 살펴보면, 혈청형 차이(3, 6A, 19A)뿐만 아니라 운반체 단백질의 종류와 화학결합의 방법에도 차이가 있다(Table 1) [8]. 우선, PCV13은 디프테리아 독소이드의 비독성 변형체인 CRM₁₉₇을 운반체 단백질로 사용하는 반면에, PCV10은 NTHi protein D (nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D), 파상풍 독소이드(tetanus toxoid)와 디프테리아 독소이드(diphtheria toxoid) 등 세 가지 운반체 단백질에 혈청형별 다당류가 결합되어 있다[8]. 사용된 운반체 단백질의 종류와 양에 따라서 혈청형 별로 면역원성에 차이를 보인다. 또한, 화학결합의 방법에 차이가 있는데 PCV13은 환원성

아민화(reductive amination)를 통해 다당류와 운반체 단백질의 공유결합을 유도하는 반면에 PCV10은 이중기능 스페이서(bifunctional spacer)를 이용한다. PCV13의 환원성 아민화를 통한 화학결합은 다당류의 항원결정기(epitope)에 변화를 줄 수 있고, 면역원성에 영향을 미친다. PCV7의 혈청형 19A에 대한 교차면역원성 부재, 혈청형 19F에 대한 PCV7/PCV13의 낮은 면역원성 등이 화학결합에 의한 항원결정기 변형과 연관이 있을 것으로 추정된다[10]. 실제로, PCV7은 혈청형 19A에 대해서 OPA (opsonophagocytic killing assay) 상 교차면역원성을 보이지 못했고, PCV7도입 이후 대치현상(replacement phenomenon)으로 오히려 혈청형 19A 감염이 두드러지게 증가하였다[11,12]. PCV10의 이중기능 스페이서를 이용한 화학결합은 항원결정기의 변형을 유발하지 않으며, 이러한 이유로 일부 연구자들은 PCV10이 혈청형 6A, 19A등에 대해서 교차면역원성이 있을 것이라고 기대를 하지만 뒷받침하는 근거 자료가 아직까지는 부족하다.

폐렴구균백신의 효능 및 효과

PPV23은 T세포 비의존성 면역반응에 의해 항체를 생성하므로 면역체계의 발달이 미숙한 2세 미만의 소아에서는 사용하지 않는다. PPV23는 접종 2-3주 후 80% 이상의 성인에서 항체를 만들지만 23가지 혈청형 각각에 대한 평균항체가(기하평균)와 항체 생성률은 일정하지 않다[12]. PPV 접종 후 생성된 항체가는 대개 5년 이상 지속되지만 기저 질환이 있는 경우에는 더 빨리 떨어질 수 있다. 그러나, 혈청형 별로 백신접종 후 생성되는 항체 역가가 다양하고, 예방효과를 예상하는 방어 역가가 정립되어 있지 않기 때문에 면역원성 자료만으로 재접종 기준을 만들기 어렵다[12].

PPV23의 비침습성 폐렴구균 폐렴을 예방하는 효과에 대해서는 연구마다 다양한 결과를 보였지만 이중맹검연구의 메타분석에서는 일관적으로 폐렴발생이나 사망에 대해 유의한 예방효과를 보이지 못했다[13]. 반면에, PPV23은 건강한 성인과 노인의 IPD를 50-80% 예방하는 효과를 보여 주었다[14]. 그러나, 만성질환자와 75세 이상의 초고령자에서는

유의한 예방효과를 보이지 못했다[14,15]. 따라서, 초고령자와 면역저하자의 경우는 효능이 개선된 백신의 개발 필요성이 꾸준히 제기되어 왔다.

PPV23의 IPD에 대한 예방효과가 입증되어 있기 때문에, PCV13은 PPV23과의 면역원성과 안전성 비교를 통해 50세 이상 성인에서 허가를 받았다[16]. PCV13의 면역원성을 평가한 두 가지 연구가 있는데, 004 trial은 PPV23 접종력이 없는 50-64세 성인을 대상으로 하였고, 3005 trial은 PPV23 접종력(5년 이상 경과)이 있는 70세 이상 노인을 대상으로 면역원성을 평가하였다. 50-64세 성인을 대상으로 한 004 trial에서는 PCV13을 투여한 경우, 공통된 12개 혈청형 중에서 8개(1, 4, 6B, 7F, 9V, 18C, 19A, 23F)의 혈청형에 대한 면역원성은 PPV23보다 우수하였고, 4개(3, 5, 14, 19F) 혈청형에 대한 면역원성은 PPV23과 유사하였다. PPV23 접종력이 있는 70세 이상 노인을 대상으로 시행한 3005 trial에서도 PCV13은 공통된 12개의 혈청형 중에서 10개(1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 18C, 19F, 19A, 23F)의 혈청형에 대한 면역원성은 PPV23보다 우수하였고, 2개(3, 14) 혈청형에 대한 면역원성은 PPV23과 유사하였다.

성인에서 PCV13의 효능/효과 평가자료는 부족한데, PPV23에 비해서 우월한 면역원성을 보였고 PCV의 특성상 점막면역을 유도할 수 있어서 PPV23과 달리 폐렴에 대한 예방에 대한 효과가 있을 것으로 기대가 되었다. 소아용 PCV로 사용되었던 PCV7은 성인 HIV 감염인에서 폐렴구균 감염 재발을 75% 예방하는 효능을 보였고, 소아에서는 지역사회폐렴 발생/입원, 중이염 발생과 무증상 비인두 집락을 유의하게 감소시켰다[17,18]. 이러한 배경에서, PCV13의 폐렴에 대한 효능을 평가하는 Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPITA) 연구가 2008년 9월부터 2013년 8월까지 65세 이상 노인 8만 5천여 명을 대상으로 네덜란드에서 시행되었다[19]. 대상자를 PCV13 접종군과 위약군으로 무작위 배정하는 이중맹검 연구로 중간분석 결과가 국제폐렴구균학회(International Society for Pneumococcus and Pneumococcal Diseases)에서 발표되었다. 발표된 자료에 따르면 PCV13 혈청형 지역사회획득폐렴, PCV13 혈청형 비침습성 지역사회획득폐렴,

PCV13 혈청형 IPD에 대해서 각각 45.6%, 45%, 75%의 효능을 보였다[19]. 모든 원인의 폐렴에 대한 예방효과와 접종 후 시간의 경과에 따른 예방효과의 변화 등 추가적인 분석 결과가 발표될 예정이다.

폐렴구균백신의 안전성

폐렴구균백신 접종 후 약 30-50%에서 접종 후 통증, 홍반, 부종 등과 같은 경미한 국소 이상반응이 발생하며, 대체로 48시간 이내에 소실된다[16]. 발열과 근육통과 같은 중등도의 이상반응이나 주사 부위 경화와 같은 심한 국소 이상반응은 드물다. 피내 주사할 경우 심한 국소 이상반응이 생길 수 있다. 아나필락시스와 같은 심한 전신 이상반응은 드물게 보고되었으며, 길랭-바레 증후군과 같은 신경학적 질환과 사망에 대한 보고는 없다. 재접종의 경우 심한 국소 이상반응이 발생하였다는 보고가 있으나, 초기 접종 때보다 증가하지 않는다고 보는 견해가 일반적이다.

PPV23는 0.5 mL를 1회 근육 또는 피하로 주사할 수 있다. 반면에, PCV13은 피하 주사하는 경우에도 국소 이상반응이 빈번해 어깨 삼각근에 근육주사를 해야 한다. PCV13과 PPV23 접종 후 이상반응은 대체로 유사하였으며, PPV23을 접종 받은 70세 이상 노인에서 PCV13을 접종 받은 70세 이상 노인에 비해서 근육통, 피로감, 접종 부위 발적 및 부종 등을 더 많이 호소하였다[16].

폐렴구균 혈청형 분포와 백신의 방어 범위

PCV13 도입 초기인 2011-2012년 전후에 시행된 미국과 유럽의 임상연구 자료를 살펴보면 평균적으로 PPV23가 PCV13에 비해서 15% 정도 많은 혈청형을 차지하는 것으로 보고되었다[20]. 반면에, 대부분의 아시아 국가에서는 PPV23와 PCV13의 혈청형 분포 차이가 5% 전후로 상대적으로 작게 나타났다[21]. 심지어 일본의 경우는 PCV13이 차지하는 비율이 오히려 높게 조사되었다. 혈청형 6A는

Table 3. Pneumococcal vaccine recommendations by Advisory Committee on Immunization Practices in adults aged ≥ 19 years with underlying medical conditions

Risk categories	Medical conditions	PCV13 recommendation ^{a)}	PPV23 recommendation ^{a)}	
			Vaccination	Revaccination
Immuno-competent persons	Chronic heart diseases ^{b)}	±	+	
	Chronic lung diseases ^{d)}	+	+	
	Diabetes mellitus	±	+	
	Cerebrospinal fluid leak	++	++	
	Cochlear implant	++	++	
	Alcoholism	±	+	
	Chronic liver diseases	±	+	
	Smoking	±	+	
Functional or anatomical asplenia		++	++	+
Immuno-compromised persons	Congenital immunodeficiency	++	++	+
	HIV infection	++	++	+
	Chronic renal failure	++	++	+
	Nephrotic syndrome	++	++	+
	Leukemia	++	++	+
	Lymphoma	++	++	+
	Generalized malignancy	++	++	+
	Iatrogenic immunosuppression ^{d)}	++	++	+
	Solid organ transplant	++	++	+
	Multiple myeloma	++	++	+
	Congenital immunodeficiency	++	++	+

PCV13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPV23, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; HIV, human immunodeficiency virus

^{a)}Recommendation (+, single-dose vaccination; ++, sequential PCV13-PPV23 vaccination; ±, optional vaccination by clinical decision based on the severity of co-morbid diseases), ^{b)}Uncomplicated hypertension is excluded; ^{c)}Chronic obstructive pulmonary diseases, emphysema and asthma are included; ^{d)}Immunosuppressive drugs include long-term systemic steroids and radiation therapy.

PCV13에 포함되어 있으나 PPV23에 포함되어 있지 않기 때문에 혈청형 6A 비율이 상대적으로 높은 아시아 국가에서 PPV23와 PCV13의 차이가 작은 것으로 생각된다. 대륙, 지역별로 감염을 일으키는 주요 혈청형에 차이가 있기 때문에 나라별로 폐렴구균백신 선택에 있어서 혈청형 분포를 고려할 필요가 있다. 향후, PCV13 접종률의 증가에 따른 대체현상(replacement phenomenon)으로 PPV23과 PCV13의 혈청형 분포 차이는 증가할 가능성이 있기 때문에 지속적인 감시활동이 필요하다. 비록 대체현상이 발생한다고 하더라도 과거 PCV7 도입 후 발표된 자료에서 볼 수 있듯이 백신 혈청형에 의한 질병의 감소 정도가 대체현상에 의해 증가하는 정도보다 훨씬 크기 때문에 전체적인 발생률의 감소가 유지될 가능성이 높다[22].

우리나라의 경우에 PCV13과 PPV23가 차지하는 비율의 차

이는 최근까지 5–7% 수준으로 보고되었는데[23,24], 모든 연령대에서 혈청형 19A, 19F, 6A, 3, 11A 등이 흔하게 분리되었다. 특히, 최근에는 혈청형 3와 11A에 의한 감염이 증가하고 있는데, 특히 성인에서 두드러지게 나타났다[23,24].

폐렴구균백신의 접종권고

대한감염학회는 미국 예방접종자문위원회(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)에서 제시한 적응증과 동일하게 PPV23 접종을 권장하고 있다(Table 3) [25,26]. 과거 접종력이 없거나 5년 이내에 접종 받은 적이 없는 모든 65세 이상 성인, 65세 미만 면역저하자, 비장절제를 받았거나 기능적으로 무비증인 환자, 기타 만성질환자에게 1회 주사하며, 통상적인 재접종은 추천하지 않는다. 그러나, 65세 이전에 1차로 접종 받은 65세 이상의 성인

에서 5년이 지난 경우, 기능적 또는 해부학적 무비증, 면역저하자(선천성 면역 저하, HIV 감염, 만성신부전, 신증후군, 백혈병, 림프종, 호지킨씨병, 종양질환, 장기간 스테로이드를 포함한 면역억제제 투여, 치료방사선요법, 고형장기이식, 조혈모세포이식, 다발성골수종 환자)의 경우엔 초회 접종 5년 후 재접종을 권장한다. 세 번 이상의 접종에 대해서는 백신의 안전성과 효과에 대한 정보가 부족하므로 일반적으로는 추천하지 않는다.

2012년 미국 ACIP는 19세 이상 성인 중에서 뇌척수액 누출, 인공 와우, 기능적 또는 해부학적 무비증, 면역저하 등이 동반된 고위험군에 대해서 수정된 접종 권고안을 제시하였다(Table 3) [25]. 과거에 PPV23 또는 PCV13의 접종력이 없다면 PCV13을 먼저 접종하고, 최소 8주 이상 간격을 두고, PPV23을 추가 접종하도록 하였다. PPV23의 재접종은

Table 4. Cost-effectiveness studies comparing PCV13 versus PPV23 in adults

	Smith et al. [3] (US)	Weycker et al. [29] (US)	Wu et al. [30] (Taiwan)	Ordonez et al. [28] (Colombia)
Age group (yr)	≥ 50	≥ 50	≥ 65	≥ 50
Source for IPD	US CDC surveillance	US CDC surveillance	Taiwan CDC surveillance	US data from Weycker et al. [29]
Source of CAP	US Nationwide inpatient sample estimate and national hospital discharge survey	Pneumonia impact study	Taiwan NHIRD	US data from Weycker et al. [29]
Outpatient pneumonia	Not included	Included	Included	Included
Source for serotype coverage	US CDC surveillance	US CDC surveillance	Taiwan CDC surveillance	Regional vaccine system (SIREVA II)
Herd effects	Rate (IPD and CAP) adjusted down	Rate (IPD and CAP) adjusted down	No adjustment	No adjustment
PPV23 effect on IPD	Age-based effectiveness on covered serotypes			
PPV23 effect on CAP	None			
PCV13 effect on non-bacteremic CAP	Pneumococcal CAP (30% of all-cause CAP) based on IPD effectiveness (50-64 yr, 82% of IPD; ≥ 65 yr, 75% of IPD)	All-cause CAP based on pediatric studies and adjusted for age (50-64 yr, 25%; 65-74 yr, 24%; 75-84 yr, 23%; ≥ 85 yr, 22%)	All-cause CAP based on pediatric studies and adjusted for age (65-74 yr, 24%; 75-84 yr, 23%; ≥ 85 yr, 22%)	All-cause CAP based on pediatric studies and adjusted for age (50-64 yr, 24%; 65-74 yr, 22%; 75-84 yr, 20%)
PPV23 waning	Based on previous publications	Based on previous publications	Based on previous publications	Not considered
PCV13 waning	By expert panel (less than PPV23)	50% of PPV23 waning rate	50% of PPV23 waning rate	50% of PPV23 waning rate
Outcome measure	ICER	ICER	Cost saving	ICER and cost saving
Recommendations	PCV13 is recommended Old adults ≥ 65 yr High-risk young adults	PCV13 is recommended Old adults ≥ 50 yr Revaccination (every 5-10 yr)	PCV13 is recommended Old adults ≥ 65 yr	PCV13 is recommended Old adults ≥ 50 yr

PCV13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPV23, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; IPD, invasive pneumococcal disease; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; CAP, community-acquired pneumonia; NHIRD, National Health Insurance Research Database; ICER, incremental cost-effectiveness ratio.

기존의 권고안에 따라서 5년 간격을 두고 시행한다. PPV23을 최근에 접종 받았다면, 저반응성(hyporesponsiveness)을 최소화하기 위해서 적어도 1년 이상 간격을 두고 PCV13을 접종해야 하며, PCV13 접종 후 PPV23의 재접종은 PCV13 접종과 8주 이상, PPV23 접종과 최소 5년 이상 간격을 두고 시행해야 한다[25]. 2014년도 미국 ACIP에서는 면역저하자 뿐 아니라 당뇨, 만성폐질환, 만성심혈관질환 등의 만성질환을 가진 환자의 경우도 중증도를 고려한 의료진의 결정에 따라서 PCV13 접종을 할 수 있도록 개정하였다[27]. 대한감염학회에서도 PCV13을 포함해서 폐렴구균백신의 성인예방접종 개정 권고안을 발표할 예정이다.

폐렴구균백신의 비용편익

폐렴구균백신의 비용편익을 비교 평가하기 위해서는 대상

인구의 연령대에 따라서 세부화된 폐렴구균질환의 종류별 질병부담(발생률, 입원율, 사망률, 의료비용 등), 기저질환, 백신의 종류별 효과와 지속기간, 소아에서 PCV13 백신 접종을 통한 군집면역 수준, 경제적 요인(백신 가격) 등에 대한 자료를 수집해야 한다. 수집한 변수를 대입한 Karnov 모델링 등을 통해서 백신의 종류 또는 정책 별 ICER (incremental cost effectiveness ratio) 또는 비용감축 값을 구해서 비용편익을 예상하게 된다.

성인에서 폐렴구균백신의 비용편익을 평가한 연구들을 살펴보면, 공통적으로 소아 PCV13 접종을 통한 군집면역 수준과 비침습성폐렴에 대한 예방효과가 어느 정도인지 여부를 비용편익을 결정하는 핵심요소로 제시하고 있다[3,28-30]. 미국과 콜롬비아에서 시행된 연구는 50세 이상 성인을 대상으로 했고, 대만에서 시행된 연구는 65세 이상 노인을 대상으로 비용-편익을 평가했다(Table 4). 미국의 Smith 등 [3]은 모든 지역사회폐렴의 30% 정도를 폐렴구균폐렴으로

간주하고, PCV13의 폐렴구균폐렴에 대한 예방효과는 성인에서 예방효과를 평가한 연구가 없기 때문에 IPD에 대한 예방효과와 75-82%로 가정해서 연령에 따라 보정하였다. 반면에, 나머지 세 연구들은 소아에서 PCV13의 폐렴에 대한 예방효과를 연령대별로 보정해서 예상한 예방효과를 기준으로 비용효과를 평가하였다[28-30]. 모든 연구에서 PPV23는 폐렴에 대한 예방효과가 없는 것으로 간주하였다. 소아의 PCV13 접종률이 높은 미국의 경우는 군집면역을 반영했지만 대만과 콜롬비아는 접종률이 매우 낮아서 군집면역을 고려하지 않았다.

연구마다 분석 방법에 차이가 있지만, PCV13이 비침습성 폐렴에 대해서 소아 수준 이상의 예방효과를 보인다면 노인과 고위험군에서 PPV23와 비교해 비용대비 효과적일 것이라는 제안을 하고 있다[3,28-30]. CAPiTA 연구의 결과를 이용해 PCV13과 PPV23의 비용-편익을 평가할 필요가 있다.

결론

폐렴구균백신은 백신을 통하여 감염병으로 인한 사망위험을 가장 효과적으로 줄일 수 있는 최우선 백신 중 하나이다. 폐렴구균 감염증의 질병부담이 소아에서 성인으로, 만성질환자를 중심으로 점점 더 증가하는 시대적 상황을 고려할 때 소아뿐 아니라 성인에서 과연 어떤 백신을 선택할 것인가 또한 매우 중요한 문제이다. 다행히도 2013년 노인을 대상으로 폐렴구균 PPV 국가접종사업이 시작되었고 2014년 소아에서의 폐렴구균 PCV 국가접종사업이 시작됨으로써 적어도 국가차원에서의 연령별 고위험군에 대한 백신지원이 이루어지기 시작했다는 것은 매우 고무적인 일이다.

미국에서의 예를 보면 소아에서의 PCV7 접종은 비인두 집락과 전파를 억제함으로써 백신 접종자뿐 아니라 접종을 받지 않은 노인에서도 간접적인 예방효과를 보여 주었다. 그러나, 만성질환을 갖고 있는 성인에서는 소아에서 PCV7접종이 이미 이루어지고 있고 성인들 역시 PPV23을 접종함에도 불구하고 백신 혈청형에 의한 감염이 지속되는 현상이 관찰되었다[31]. 따라서, 소아 백신접종을 통한 간접적인 예

방과 더불어 성인 개인별 기저질환을 고려한 폐렴구균백신 접종전략이 필요하며, 성인에서 PCV13의 도입은 고위험군을 중심으로 폐렴구균감염 질병부담을 줄이는 주춧돌로 작용할 것이다.

PPV23는 50-74세의 건강한 노인과 경증 만성질환자에서 IPD의 발생을 예방하는데 효과적이다[14,15]. 그러나, 실제 중증 폐렴구균감염의 위험이 높은 면역저하자과 2-3개의 만성질환을 갖고 있는 환자에서는 효과가 떨어지고, 폐렴에 대한 예방효과가 없다는 단점이 있다[13-15]. 더욱이, PPV23는 재접종 시 면역원성이 낮은 문제점(hyporesponsiveness)이 있다[9]. 즉, PPV23는 재접종을 권하지 않는 50-64세의 경증 만성질환자와 65-74세 건강한 노인에서 접종을 제한적으로 고려할 수 있다. 그러나, 재접종이 필요한 고위험군에서 PPV23의 일차적 투여를 피해야 한다. 다만, PCV13 투여 후 8주 간격을 두고, 추가 접종함으로써 다양한 혈청형의 감염을 예방하는 효과를 기대할 수 있다[25].

결론적으로, 성인에서 폐렴구균백신 접종 전략은 기저질환의 중증도를 고려해 개별화할 필요가 있다. 백신 접종률 증가에 따른 혈청형 대치현상과 IPD 발생률 변화를 주의 깊게 관찰해야 하며, 더 많은 혈청형을 포함하는 PCV의 개발이 요구된다.

찾아보기말: 폐렴구균백신; 폐렴구균; 폐렴구균 감염

ORCID

Joon Young Song, <http://orcid.org/0000-0002-0148-7194>

Hee Jin Cheong, <http://orcid.org/0000-0002-2532-1463>

REFERENCES

1. Song JH, Jung KS. Treatment guidelines for community-acquired pneumonia in Korea: an evidence-based approach to appropriate antimicrobial therapy. J Korean Med Assoc 2010;53:20-42.
2. 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.
3. Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Raymund M, Nuorti JP, Zimmerman RK. Cost-effectiveness of adult vaccination

- strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 2012;307:804-812.
4. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, Miller E. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect* 2012;65:17-24.
 5. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, Whitney CG; Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005;192:377-386.
 6. Pelton SI, Weycker D, Farkouh RA, Shea KM, Edelsberg J, Strutton DR. Relative rates of pneumococcal disease are disproportionately high in adults with multiple chronic medical conditions. In: Kenes International. Proceedings of 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases; 2014 Mar 9-13; Hyderabad, India. Geneva: Kenes International; 2014. p. OP-390.
 7. Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical implications of pneumococcal serotypes: invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance. *J Korean Med Sci* 2013;28:4-15.
 8. Poolman JT, Peeters CC, van den Dobbelsteen GP. The history of pneumococcal conjugate vaccine development: dose selection. *Expert Rev Vaccines* 2013;12:1379-1394.
 9. Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, Angus B, Peto TE, Beverley PC, Mant D, Pollard AJ. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis* 2012;205:1408-1416.
 10. Poolman J, Frasc C, Nurkka A, Kayhty H, Biemans R, Schuerman L. Impact of the conjugation method on the immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19F polysaccharide in conjugate vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18:327-336.
 11. Cho EY, Kang HM, Lee J, Kang JH, Choi EH, Lee HJ. Changes in serotype distribution and antibiotic resistance of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* from children in Korea, after optional use of the 7-valent conjugate vaccine. *J Korean Med Sci* 2012;27:716-722.
 12. Song JY, Moseley MA, Burton RL, Nahm MH. Pneumococcal vaccine and opsonic pneumococcal antibody. *J Infect Chemother* 2013;19:412-425.
 13. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:48-58.
 14. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000422.
 15. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 2012;30:6802-6808.
 16. Sanford M. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed): in older adults. *Drugs* 2012;72:1243-1255.
 17. Lee H, Choi EH, Lee HJ. Efficacy and effectiveness of extended-valency pneumococcal conjugate vaccines. *Korean J Pediatr* 2014;57:55-66.
 18. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafulirwa G, Longwe H, Mwaiponya M, Zijlstra EE, Molyneux ME, Gilks CF. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010;362:812-822.
 19. Fedson DS. Preventing non bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults: Historical background and considerations for choosing between PCV13 and PPV23. *Hum Vaccin Immunother* 2014 Apr 14 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.4161/hv.28797>.
 20. Fedson DS, Nicolas-Spony L, Klemets P, van der Linden M, Marques A, Salleras L, Samson SI. Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Expert Rev Vaccines* 2011;10:1143-1167.
 21. Kim SH, Song JH, Chung DR, Thamlikitkul V, Yang Y, Wang H, Lu M, So TM, Hsueh PR, Yasin RM, Carlos CC, Pham HV, Lalitha MK, Shimono N, Perera J, Shibl AM, Baek JY, Kang CI, Ko KS, Peck KR; ANSORP Study Group. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1418-1426.
 22. Grabenstein JD, Weber DJ. Pneumococcal serotype diversity among adults in various countries, influenced by pediatric pneumococcal vaccination uptake. *Clin Infect Dis* 2014;58:854-864.
 23. Lee S, Bae S, Lee KJ, Yu JY, Kang Y. Changes in serotype prevalence and antimicrobial resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Korea, 1996-2008. *J Med Microbiol* 2013;62(Pt 8):1204-1210.
 24. Song JY, Nahm MH, Cheong HJ, Kim WJ. Impact of preceding flu-like illness on the serotype distribution of pneumococcal pneumonia. *PLoS One* 2014;9:e93477.
 25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:816-819.
 26. Recommended immunization schedule for adults in Korea, by the Korean Society of Infectious Diseases, 2012. *Clin Exp Vaccine Res* 2014;3:110-112.
 27. Bridges CB, Coyne-Beasley T; Advisory Committee on Immunization Practices. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2014. *Ann Intern Med* 2014;160:190.

28. Ordonez JE, Orozco JJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccine 13-valent in older adults in Colombia. *BMC Infect Dis* 2014;14:172.
29. Weycker D, Sato R, Strutton D, Edelsberg J, Atwood M, Jackson LA. Public health and economic impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in US adults aged ≥ 50 years. *Vaccine* 2012;30:5437-5444.
30. Wu DB, Roberts CS, Huang YC, Chien L, Fang CH, Chang CJ. A retrospective study to assess the epidemiological and economic burden of pneumococcal diseases in adults aged 50 years and older in Taiwan. *J Med Econ* 2014;17:312-319.
31. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Reingold A, Bennett NM, Hadler J, Cieslak PR, Whitney CG; Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005;294:2043-2051.

Peer Reviewers' Commentary

본 종설은 성인 특히 만성질환자와 노인연령에서 질병부담이 높은 폐렴구균 질환의 예방을 위한 폐렴구균 예방접종에 관한 것이다. 1980년대 개발된 23가 다당질 폐렴구균백신(PPV23)이 최근까지 맞추어져 왔다. 현재 국내 국가예방접종사업에서도 65세 이상에서 무료 접종되고 있으나 면역원성의 지속성이 낮고 폐렴에 대한 예방효과가 회의적이었다. 최근 소아에서 사용되던 13가 단백결합 폐렴구균백신(PCV13)이 성인에서 허가되었고 우수한 면역원성, 폐렴에 대한 예방효과로 만성질환자, 면역저하자 및 노령층에서의 접종이 권고되어지고 있어서 국가의 정책 변화가 필요한 상황이다. 이 종설은 지금까지 국내외에서 발표된 최신 연구 결과를 바탕으로 국내 폐렴구균 전문가가 기술한 것으로 폐렴구균 질환과 백신에 대한 이해를 넓혀 줄 것이다.

[정리: 편집위원회]