

## 장기 이식환자에서의 예방접종

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내과학교실 감염내과

김윤정 · 김상일

## Vaccination Strategy in Organ Transplantation

Youn Jeong Kim, M.D. and Sang Il Kim, M.D.

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital,  
School of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Transplant candidates and recipients are at increased risk for infections, many of which are preventable by immunization. Patients who are waiting for transplant or post-transplant patients, as well as their household members and healthcare workers have completed the recommended vaccinations before transplantation. Live attenuated vaccines including varicella and MMR are generally not recommended after transplantation, thus protective level of antibodies should be detected before transplantation. Currently, pneumococcal vaccine and zoster vaccines are in clinical trial among post-transplant patients. In this article, we reviewed the guidelines for vaccination in solid organ transplant candidates and recipients and summarize the available literature on the efficacy and safety of vaccines for patients who are scheduled for or who have undergone organ transplantation.

**Key Words:** Transplants, Vaccination**중심 단어:** 이식, 예방접종

## 서론

장기를 이식 받은 환자는 면역억제제의 사용, 가지고 있는 기저질환, 환경의 노출로 인해 일반인에 비해 감염의 위험성이 크므로 백신으로 예방 가능한 질병에 대하여 면역력을 획득할 수 있도록 계획에 따라 백신접종을 해야 하며, 이식 후에도 필요한 백신에 대하여 적절한 시기에 면역력을 획득할 수 있도록 한다(1,2). 이식 후 백신 접종 시

면역억제제로 인해 백신으로 인한 면역 반응이 감소될 수 있으며, 또한 백신 접종 후 열성 반응이 나타날 수 있을 뿐만 아니라 생백신의 경우 면역이 떨어진 이식환자에서 접종 후 감염을 일으킬 수 있기 때문에 이식 전에 백신 접종을 추천한다. 또한 환자뿐만 아니라 환자와 친밀한 접촉을 하는 가족과 이들을 돌보는 의료진 또한 필요한 예방접종이 있다.

본 논문에서는 장기 이식 예정이거나 이식 후 환자에서 권장되는 예방접종의 종류와 효과, 안전성에 대한 연구 결과와 최근의 권장 지침에 대해 다루고자 한다.

Received December 3, 2014

Revised December 16, 2014

Accepted December 16, 2014

Corresponding author: Sang Il Kim

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine,  
Seoul St. Mary's Hospital, School of Medicine, The Catholic  
University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701,  
Korea

Tel: 82-2-2258-6002, Fax: 82-2-2258-1254

E-mail: drksi@catholic.ac.kr

## 1. 일반 원칙

일반적으로 이식 후 백신의 효과는 일반인에 비해 떨어진다. 따라서 이식을 기다리는 동안 예방접종을 통해 면역력을 획득하는 것이 중요한데, 이식 전에 미리 예방접종과 거력에 대한 조사와 항체 형성 유무에 대한 검사가 필요하

다. 이식 전·후 예방접종과 관련된 주요 검사항목은 다음과 같다(Table 1). MMR (measles-mumps-rubella)은 이식 후 면역억제제를 복용하면 접종 금기가 되므로 이식 전 검사결과를 바탕으로 추가 접종이 필요한 경우 스케줄에 따라 시행을 해야 한다. 이식 후라고 하더라도 Table에서 나열한 항목에 대해서는 항체가를 확인하여야 한다.

Table 1은 이식 전·후에 권장되는 예방접종이다. 반드시 이식 전에 항체가 확인 후 면역력이 없는 경우 두 달 전에 접종을 마쳐야 하는 것으로는 홍역, 볼거리, 풍진, 수두이다. 이식과 상관없이 항체가를 확인하여 접종하는 것은 A형 간염, B형 간염이며, 항체가와 상관없이 접종해야 하는 것은 인플루엔자(매년)이다. 접종력만을 확인하여 접종하는 것은 Tdap (파상풍, 디프테리아, 백일해) 혹은 Td (파상풍, 디프테리아)이다. 폐알균 백신과 대상포진 백신은 아직 연구 중에 있다.

다음 Table 2는 이식환자를 돌보는 가족과 의료진에게 권장되는 예방접종이다.

특히 가족 중에 홍역, 볼거리, 풍진, 수두 등 생백신으로만 예방이 가능한 질환에 걸릴 위험이 있는 소아가 있는

경우 반드시 접종을 고려해야 한다. 가족 중 소아의 백신으로 인해 면역저하 환자에게 질병이 전파되었다는 보고는 없으나 예방접종 후 발진이 생긴 경우 감수성이 있는 이식환자와의 접촉은 피해야 한다.

## 2. 각각의 백신

### 1) B형 간염 백신

HBV (hepatitis B virus)는 공여 장기나 혈액을 통해 전파될 수 있기 때문에 이식환자에서 B형 간염 예방접종이 필요하다. 미국 가이드라인(Advisory Committee of Immunization Practices, ACIP)에서는 항체가 없는 만성 간부전과 만성 신부전 환자에서 B형 간염 예방 백신을 권하고 있다. 하지만 투석을 하는 신부전 환자나 간부전 환자의 경우 일반인에 비해 면역반응이 떨어질 수 있다.

이식 전에 B형 간염 백신을 접종하는 것이 이식 후 백신을 접종하는 것보다 방어력이 더 좋기 때문에 이식 전 예방접종을 추천한다(3). 하지만 항체 역가는 이식 후 점차 떨어지므로 Hepatitis B surface antigen을 이식 후 6~12개월 마다 모니터링 해야 하고, 만일 역가가 10 IU/L 이하로

**Table 1.** Recommended vaccinations for patients undergoing transplantation

Vaccine	Pretransplant	Posttransplant	Comments
Killed vaccine			
Hepatitis A	+	+	Check antibody
Hepatitis B	+	+	Check antibody
Influenza	+	+	Inactivated vaccine was recommended
Pneumococci	+	+	Limited data of conjugate vaccine
Tetanus, diphtheria, pertussis (Tdap, Td)	+	+	
Hemophilus influenza B	+	+	
Meningococci	+	+	Based on risk factors
Live attenuated virus			
Measles, mumps, Rubella (MMR)	+	-	
Varicella zoster	+	-/+	Safety shown in small studies
Herpes zoster	+	-	No safety data in transplant recipients

**Table 2.** Recommended vaccination in close household members of transplant candidates/recipients or healthcare workers

Vaccine	Pretransplant	Posttransplant	Comments
Influenza	+	+	Live vaccine is contraindicated.
Hepatitis A	+	+	
Hepatitis B	+	+	
Hemophilus influenza B	+	+	
Tetanus, diphtheria, pertussis (Tdap, Td)	+	+	
Varicella zoster	+	+	
Measles, mumps, Rubella (MMR)	+	+	

떨어질 경우 추가 접종이 필요하다(4).

B형 간염 항원이 양성인 수용자로부터 장기를 받은 경우 백신의 방어력에 대해서는 데이터가 부족하다.

## 2) A형 간염 백신

만성 간질환 환자에서 A형 간염은 중증의 경과로 치명적이 될 수도 있다. 이식 전 항체검사를 통해 적응증이 되면 백신접종을 하여야 한다. 신장 이식환자에서 A형 간염 백신 1차 접종 후 항체 양전율이 일반인에 비해 떨어졌으나, 2차 접종 후 양전율은 72% 이상이었다(5).

## 3) 폐알균 백신

이식환자는 일반인에 비해 폐알균에 의한 침습성 질환의 위험이 13배 높기 때문에 예방접종이 필요하다(1). 폐알균 백신은 다당체 백신(23-valent polysaccharide vaccine, PPV23)과 조합백신(13-valent conjugated vaccine, PCV13)의 두 가지가 현재 사용되고 있다. 다당체 백신은 T 세포-independent 면역을 유발하며 면역학적 기억을 유발하지는 않는다. 따라서 PPV23은 젊은 어린이에는 적절하지 않으며 추가 접종을 하더라도 강력한 반응을 일으키지는 못하는 단점이 있으나, PCV13 보다 많은 serotype을 커버할 수 있는 장점이 있다.

신장 이식환자를 대상으로 한 연구에서 PCV7이 PPV23에 비해 면역 반응이 더 좋았다는 연구가 있다(73% vs. 53%)(6). 하지만 이 환자들을 관찰하였을 때 3년 안에 두 백신 모두 역가가 떨어졌다는 결과가 있었고(7), 이에 따라 면역 저하 환자에서는 추가 접종 전략이 필요하겠다.

미국이식학회에서는 이식환자에서 먼저 PCV13 접종 후 추가 접종으로 PPV23을 권하고 있다(8). 하지만 이식환자에서 PCV13에 대한 연구는 아직 부족하며, 가격 대비 효능에 대한 추가 연구가 필요하다.

## 4) 인플루엔자 백신

이식환자에서 인플루엔자는 폐렴 등 중증의 감염과 이식장기 부전을 증가시키며 사망률을 높인다고 알려져 있다(9). 성인 신장이식, 간이식, 심장이식 환자에서 연구한 결과 백신 후 항체 생성률은 일반인에 비해 현저히 떨어지지만, 소아 신장 이식환자는 정상적인 면역력을 보였다. 미국 이식학회는 보통 이식 후 3~6개월 후에 인플루엔자 백신을 맞도록 권고해 왔다(10). 하지만 이식 후 6개월 안에 인플루엔자 백신은 안전하며 거부반응이나 합병증과는 관계가 없다는 연구 결과들을 토대로 이식 후 1개월 후 초기에 인플루엔자 접종을 권고하기도 한다(11-13). 항체가

를 모니터링 할 필요는 없다. 면역력을 향상시키기 위해 피내 주사 연구, 면역증강제, 고용량 백신에 대한 시도가 있으나 결과가 부족하다. 흡입용 생백신은 이식환자에서 금기이다.

## 5) 대상포진 백신

대상포진은 varicella zoster 바이러스의 재활성에 의해 일어나는 것으로, 이식 후 20% 이상의 환자에서 발생한다. 최근 국내에서 사용할 수 있는 대상포진 백신은 생백신이기 때문에, 이식환자와 같은 면역 저하 환자에서 금기이다. 이식 전 대상포진 백신 투여에 대한 효과와 안전성에 대한 연구와 함께 이식 후 접종 가능한 대상포진 사백신에 대한 임상 연구가 진행 중이다.

## 6) 홍역, 볼거리, 풍진(MMR) 백신

일반적으로 생백신 투여는 이식환자에서 백신과 관련한 바이러스 질환의 위험이 있기 때문에 금기이다. 따라서 약독화 생백신인 MMR은 이식 전 항체 유무 확인 후에 이식 전 적어도 4주 전에 접종 완료하기를 권한다(2). 일부 연구에서 신장이식을 받은 소아환자에 풍진 예방접종을 시행하여 심각한 부작용 없이 혈청학적인 효과가 있었다고 보고하였지만 더 많은 연구가 필요하다(14). 특히 풍진 예방접종은 임신 가능 시기의 여성 이식환자에서 중요하다.

## 7) 수두 백신

Varicella zoster의 초감염 형태가 수두이다. 장기 이식 성인 환자의 경우 수두는 드물지만, 일반인에 비해 중증 질환을 일으키거나 치명적일 수 있다(15). 면역력이 없는 1970년 이후 출생자는 수두 백신의 접종대상이며 이식을 앞둔 환자의 경우 이전에 수두를 앓은 적이 없거나, 접종력이 없는 경우 항체를 측정하여 방어력이 없음이 확인되면 4~8주 간격으로 2회 접종한다. 신장이식 후 수두 백신을 접종한 소아환자 소규모 연구에서 66%가 항체가 생성되었다는 연구가 있으나 일반적으로 수두 백신은 생백신이기 때문에 이식 후 환자에서 금기이다. 미국 이식학회는(16) 이식 전 항체 검사 후에 수두 백신을 접종할 것을 권하고 있으며, 접종 시기에 대한 정확한 지침은 없으나, 이식 전 적어도 4주 전에 접종을 완료하기를 권한다. 이식 환자 중에서도 림프종이나 다른 종양이 있는 경우, 중증 혹은 급성기 감염이 있는 경우는 금기이다. 가족 중에 임신부 혹은 임신을 계획 중인 경우에는 수두 백신 접종자와 직접 접촉을 하지 않도록 주의하여야 한다.

#### 8) 파상풍, 디프테리아, 백일해 백신

2005년부터 11세부터 64세 성인까지 접종 가능한 Tdap (Tetanus, diphtheria, acellular pertussis)이 개발되어 Td 접종 후 10년이 지난 성인은 적어도 한 차례는 백일해가 포함된 Tdap으로 추가 접종이 권장되며 1살 미만의 영아와 친밀하게 접촉하는 성인 및 의료진에서도 추가 접종이 권장된다. 이식환자에서 파상풍, 디프테리아, 백일해의 유행률 등에 대한 자료는 부족하다. 164명의 신장 이식환자를 대상으로 한 연구에서 13%는 파상풍에 대한 방어력이, 31%는 디프테리아에 대한 방어력이 없었다(17). 소아 이식환자에서 파상풍, 디프테리아 백신은 안전하였고 효과적이었지만, 디프테리아 항체가는 급격히 감소하였다(18,19).

Td와 Tdap은 생백신이 아니므로 이식 후 접종이 가능하나, 이식 후 백신의 효과에 대한 자료는 추가연구가 필요하다.

#### 9) 인유두종바이러스

면역 억제 환자에서 인유두종바이러스(human papillomavirus, HPV)는 생식기 사마귀뿐 아니라 자궁경부암이나 생식기암을 증가시킨다(20). HPV16, HPV18을 포함하는 2가 백신과, HPV6, 11까지 포함하는 4가 백신이 현재 유통된다. ACIP에서는 11~12세 여아에게 기본 접종을 하고, 예전에 접종한 적이 없는 26세 미만 여성에서 따라잡기 접종을 하도록 권하고 있다(21). 이식환자에서의 데이터는 아직 없다.

#### 10) 수막알균

일반 성인에서는 필수 예방접종은 아니다. 신임 훈련병, 군인가족, 유행지역(아프리카 수막염 벨트 지역, 사우디아라비아 메카 방문 등)으로의 여행자, 그리고 보체 결핍 혹은 비장 절제술 환자에서 접종을 고려할 수 있다. 이식환자는 이식 전과 후에 접종가능하며 위험인자를 고려하여 결정한다.

#### 11) 장티푸스

장티푸스 백신은 일반 성인에서 필수 접종은 아니다. 다만 이식환자 중 장티푸스 보균자와 밀접하게 접촉해야 하는 가족이나 유행지역(동남아시아, 인도, 중동, 중남미, 아프리카 등)으로 여행 혹은 장기간 체류하는 경우 접종을 고려할 수 있다. 경구로 투여하는 생백신은 금기이며 Vi 다당류 백신은 이식 후에도 접종 가능하다.

#### 12) B형 헤모필루스 인플루엔자

기능적 혹은 해부학적 무비중이 있는 환자, 보체 및 면역 결핍 환자, HIV 감염인, 그리고 조혈모세포 이식환자의 경우 접종이 권장되나 장기 이식환자에서는 소아를 제외하고는 권고될 만한 데이터는 없다(22).

#### 13) 황열

황열은 국내에서는 발병이 없고 아프리카나 남미를 방문하게 되는 경우에 황열 접종증명서가 필요한 경우가 있다. 황열은 생백신이므로 이식 전에는 접종이 가능하지만 이식 후에는 금기이다. 일부 국가에서는 면역저하 환자의 경우 접종증명서를 면제해 주는 경우가 있으므로 확인이 필요하다.

#### 14) 콜레라

일반 성인에서 권장되는 바는 없으나 콜레라 유행지역으로 여행하는 경우 고려할 수 있다. 국내에 있는 백신은 경구용 불활성화 백신으로 이식 후 투여 가능하다. 주사제는 미국에서만 허가 받았고 면역원 생성은 낮고 이상반응은 많은 것으로 보고된다.

기타 백신의 경우 특수한 상황 하에서 시행을 고려하되 접종에 따른 위험도와 감염의 위험도를 신중하게 판단하여 감염내과와 상의 하에 접종을 고려한다.

## 결 론

장기 이식환자에서 적절한 예방접종은 장기 이식환자의 감염과 사망률을 감소시킬 수 있다. 예방접종의 효과를 최대화하고, 부작용을 감소시키기 위해 가능하다면 이식 전 예방접종이 필요하다. 이식을 예정하고 있는 환자는 대기기간 동안 예방접종에 대한 과거력 조사와 항체 유무 확인을 통해 필요한 예방접종을 계획하고 시행하여야 한다. 거대세포 바이러스 등 새로운 백신과 이식 후 백신 접종 시기 등 이식환자에서 백신과 관련한 추가 연구를 기대한다.

## REFERENCES

- 1) Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Green K, Prasad GV, Siegal D, et al. Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients: 10-year prospective population surveillance. Am J Transplant 2007;7:1209-14.
- 2) Kumar D. Immunizations following solid-organ trans-

- plantation. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:329-35.
- 3) Loinaz C, de Juanes JR, Gonzalez EM, López A, Lumbreras C, Gómez R, et al. Hepatitis B vaccination results in 140 liver transplant recipients. *Hepatogastroenterology* 1997; 44:235-8.
- 4) Chow J, Golan Y. Vaccination of solid-organ transplantation candidates. *Clin Infect Dis* 2009;49:1550-6.
- 5) Stark K, Gunther M, Neuhaus R, Reinke P, Schroder K, Linnig S, et al. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipients. *J Infect Dis* 1999;180:2014-7.
- 6) Kumar D, Rotstein C, Miyata G, Arlen D, Humar A. Randomized, double-blind, controlled trial of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2003;187:1639-45.
- 7) Kumar D, Welsh B, Siegal D, Chen MH, Humar A. Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients--three year follow-up of a randomized trial. *Am J Transplant* 2007;7:633-8.
- 8) 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;61:816-9.
- 9) Cordero E, Manuel O. Influenza vaccination in solid-organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17: 601-8.
- 10) Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L, Kotton CN, Halasa NB, Ison MG, et al. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations. *Am J Transplant* 2011;11:2020-30.
- 11) Birdwell KA, Ikizler MR, Sannella EC, Wang L, Byrne DW, Ikizler TA, et al. Decreased antibody response to influenza vaccination in kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009;54:112-21.
- 12) Cordero E, Perez-Ordóñez A, Aydiño TA, Torre-Cisneros J, Gavalda J, Lara R, et al. Therapy with m-TOR inhibitors decreases the response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11:2205-13.
- 13) Danziger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 4:311-7.
- 14) Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 10:160-3.
- 15) Parnham AP, Flexman JP, Saker BM, Thatcher GN. Primary varicella in adult renal transplant recipients: a report of three cases plus a review of the literature. *Clin Transplant* 1995;9:115-8.
- 16) Danziger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 4:S258-62.
- 17) Huzly D, Neifer S, Reinke P, Schröder K, Schönfeld C, Hofmann T, et al. Routine immunizations in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1997;63:839-45.
- 18) Pedrazzi C, Ghio L, Balloni A, Panuccio A, Foti M, Edefonti A, et al. Duration of immunity to diphtheria and tetanus in young kidney transplant patients. *Pediatr Transplant* 1999;3:109-14.
- 19) Enke BU, Bökenkamp A, Offner G, Bartmann P, Brodehl J. Response to diphtheria and tetanus booster vaccination in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 1997;64:237-41.
- 20) Human papillomavirus infection. *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 10:95-100.
- 21) Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56:1-24.
- 22) Briere EC, Rubin L, Moro PL, Cohn A, Clark T, MESSONNIER N, et al. Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63(RR-01):1-14.