



폐구균 단백질 결합 백신의 직접 및 간접 효과

Direct and Indirect Effects of Pneumococcal Protein Conjugate Vaccine

최 은 화 | 서울의대 소아과 | Eunhwa Choi, MD

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine

E-mail : eunchoi@snu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(2): 119 - 126

Abstract

Streptococcus pneumoniae is a major etiology of serious bacterial infection among children worldwide. Among the 91 serotypes, the majority of invasive infections are caused by 10 common serotypes, 14, 16, 18, 19, 23, 4, 9, 7, 1, and 3. However, the ranking and serotype prevalence differ by age group and country. The heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) was licensed for use among infants and young children in many countries including Korea. The routine use of PCV7 has resulted in a decreased incidence of invasive pneumococcal disease by the vaccine serotypes among the vaccinees (direct effect). However, it is notable that substantial declines in invasive diseases among older children and adults ensued through indirect effects on transmission (i.e., herd immunity). In addition, there are increasing evidences to suggest that routine immunization with PCV7 is changing the epidemiology of pneumococcal diseases such as serotype distribution of invasive disease, nasopharyngeal colonization, and antibiotic resistance patterns. In contrast, there is a small increase in the number of invasive diseases caused by nonvaccine serotypes, so called 'replacement phenomenon', though it is still minor compared with overall declines of vaccine-serotype diseases. Of those, the increase in the 19A-related disease has become most prominent. In Korea, a remarkable increase of 19A was noted before the introduction of PCV7. The emergence of resistance and replacement of disease by nonvaccine strains should be closely monitored.

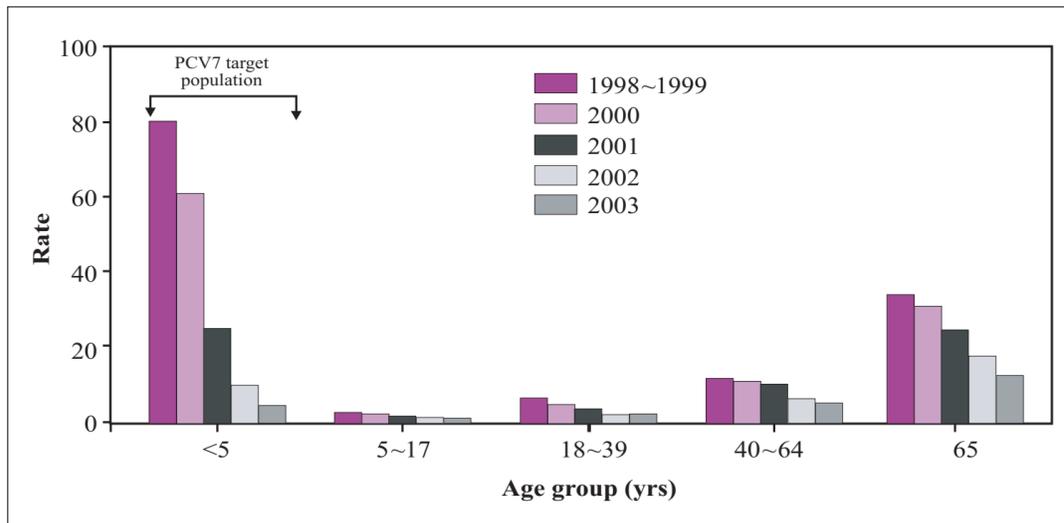
Keywords : *S. pneumoniae*; Pneumococcal conjugate vaccine; Serotype; Effectiveness

핵심용어: 폐구균; 폐구균단백결합백신; 혈청형; 백신 효과

서론

폐구균은 그람 양성 쌍구균으로서 피막 다당질(poly-saccharides)의 혈청학적 성질에 따라 현재까지 약 90여개의 혈청형으로 구분된다. 이 중 약 10여 가지 혈청형

에 의하여 대부분의 폐구균 감염증이 발병하며 각 지역과 시대 그리고 연령에 따라 흔한 혈청형에 차이가 있다. 소아에서 폐구균 감염증은 주로 혈청형 14, 6, 18, 19, 23, 4, 9, 7, 1 및 3 등에 의해 발생하고 혈청형 6, 9, 14, 19 및 23 등은 항생제 내성을 보이는 경우가 많다(1).



*Per 100,000 population.

†For each age group, the decrease in VT IPD rate for 2003 compared with the 1998~1999 baseline is statistically significant ($P<0.05$).

Figure 1. Rate* of vaccine-type (VT) invasive pneumococcal diseases (IPD) before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), by age group and year—Active Bacterial Core Surveillance, United States, 1998~2003 (5)

폐구균은 전 세계적으로 소아에서 심각한 세균 질환의 가장 중요한 원인이다. 폐구균 질환을 예방하기 위한 백신으로 폐구균 다당질 백신이 사용되었으나 침습 폐구균 감염의 위험이 가장 높은 2세 미만 소아에서는 면역원성 및 예방 효과가 낮은 제한점이 있었다. 이를 보완하기 위하여 폐구균의 다당질과 운반체 단백을 결합시킨 폐구균 다당질 단백질 결합 백신이 개발되었으며, 이 중 7가 단백질 결합 백신이 전 세계적으로 사용되고 있다(2). 7가 단백질 결합 백신은 미국에서는 2000년 2월에 인가되었으며(3, 4) 현재까지 약 80개국에서 인가되었고 미국, 호주, 캐나다 등 17개국에서는 국가예방접종 프로그램에 포함되어 있다. 우리나라에서는 2003년 11월에 도입되어 사용하고 있다.

7가 단백질 결합 백신의 예방 효과에 대해서는 시판 전부터 현재까지 허가전 임상 연구와 다양한 연구들을 통하여 여러 가지 측면에서 평가되었는 바, 이 중 미국 질병관리본부의 주관 하에 시행된 Active Bacterial Core (ABC) 감시 결과 백신 사용으로 침습 감염을 예방하는 효과와 함께 군집 면역을 획득하는 효과가 인정되었다(5). 본 특집에서는 이러한 효과 중 백신 사용 후 나타난 직접 및 간접 효과를 주로 다루고자 하며 우리나라에서 소아의 폐구균 질환을 일으키는 혈청형의 분포와 백신 사용으로 기대되는 효과에 대하여 고찰하고자 한다.

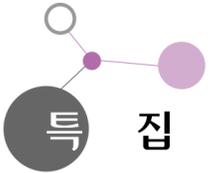
침습 질환에 대한 효과

미국 캘리포니아에서 시행된 허가전 연구에서는 37,868명의 소아에게 무작위로 7가 결합 백신 또는 C군 수막구균 다당질-CRM197 단백질 결합 백신을 2, 4, 6 및 12~15개월에 접종하고 접종 후 2년간 추적 관찰한 결과, 접종을 완료한 소아들 중에서 백신 혈청형에 의한 침습성 폐구균 감염이 40예가 발생하였다. 39예는 대조군에서, 1예는 7가 결합 백신 접종이 완료된 소아에서 발생하여 백신 접종이 완료된 소아에서 백신에 포함된 혈청형에 대한 백신의 효능은 97.4%

이었고 1회라도 접종받은 소아까지 포함하면 백신형에 의한 감염 52예 중 대조군에서 49예, 백신군에서 3예로서 효능은 93.9%이었다. 백신에 포함된 혈청형에 관계없이 모든 혈청형에 대해서 분석시 백신의 효과는 89.1%이었다(6). 폐구균 감염의 빈도가 매우 높은 미국 원주민인 White Mountain Apache 소아 약 8,000명을 대상으로 시행한 7가 백신의 임상 시험에서는 개개인보다는 지역을 단위로 무작위로 배정하여 개개인에 대한 백신의 효과 뿐만 아니라 보유율이 높은 지역에서의 군집 면역을 유발하는지 여부를 평가하였으며 이 연구에서는 침습 질환의 예방 효능은 86.4%이었다(7).

미국에서 2000년 초반부터 7가 단백질 결합 백신을 기본 접종으로 사용한 후 ABC 감시 결과, 백신 접종군에서 침습 폐구균 질환을 예방하는 효과와 함께 비접종군에서도 군집 면역으로 인한 폐구균 질환의 감소 효과를 나타내는 것으로 보고하였다(Figure 1)(8). 2세 미만 영아에 기본 접종하였을 때 1998/1999년과 2003년의 전체 연령에서 발생한 침습 질환례를 비교한 결과, 백신 혈청형에 의한 침습 질환 29,599예가 감소하였는데 이 중 약 2/3는 군집면역 효과로 인해 접종을 받지 않은 성인 및 고령자, 신생아에서 침습 질환이 현저히 감소된 것으로 나타났다. 또 5세 미만의 소아에서 백신 혈청형에 의한 침습 질환의 빈도는 백신 사용 전





5세 미만 소아 10만명당 80예에서 2003년 4.6예로 94%가 감소된 것으로 보고하였다(5). 알래스카 일부 지역 원주민을 대상으로 한 연구에서 2001~2003년 2세 미만의 소아에서 모든 혈청형에 의한 침습 질환의 빈도는 백신 사용 전인 1995~2000년에 비하여 67% 감소하였고 백신 혈청형에 의한 질환은 96% 감소한 것으로 나타났다. 반면 백신 사용 후 기간을 2001~2003년과 2004~2006년으로 나누어 비교한 결과, 모든 혈청형에 의한 침습 질환이 2001~2003년에 비하여 2004~2006년에 오히려 82% 증가한 것으로 보고하여 향후 지속적인 관찰이 요구된다(9).

백신 접종군에서 각 혈청형별 백신 효과는 대조군에 비하여 19F를 제외한 6가지 혈청형이 93~100%의 효과를 보인 반면 19F는 그 효과가 87%로 가장 낮은 것으로 보고되었다. 백신 관련 혈청형에 대한 효과는 6A가 76%, 19A가 26% 정도로 보고되어 19A에 대한 교차 방어 효과는 낮은 것으로 나타났다(10).

폐렴에 대한 효과

캘리포니아 허가전 임상 연구의 부분적 분석에 의하면 흉부 X-선 검사상 이상 소견이 있는 임상적 폐렴에 대한 예방 효과가 12개월 미만 영아에서는 32%, 24개월 미만 소아에서는 23%이었는데 24개월 이상 소아에서는 9%의 예방 효과가 나타났다. 7가 백신을 1회 이상 접종받은 소아에서 임상적인 폐렴, 흉부 X-선 검사상 이상이 있는 폐렴 및 2.5cm 이상의 경결이 있는 폐렴의 예방 효과가 각각 11.4%, 33.7% 및 73.1%이었다(6). Gambia에서 9가 폐구균 단백질 결합 백신에 대한 임상 연구에서 방사선으로 증명된 첫 번째 폐렴에 대하여 37% 예방 효과, 임상적 폐렴은 7% 예방 효과를 나타내었다. 2세 미만의 소아에서 모든 원인으로 인한 폐렴의 입원률이 39% 정도 감소하였고 폐구균 폐렴에 의한 입원률은 65% 감소하였다고 보고하였다(11). 그러나 일부 보고에서는 7가 백신 접종 후 합병증을 동반한 폐구균 폐렴과 침습 질환에서 폐렴이 차지하는 비율이 높아진 것으로 보고된 바 있어 이에 대해서 향후 관찰이 필요할 것으로 생각된다(12~14). 반면에 남아프리카에서 9가 결합 백신

을 3회 접종하여 임상적 폐렴의 발병 정도를 비교한 결과, 백신 접종군은 대조군에 비하여 전체 폐렴례가 20% 정도 감소될(백신군 544예, 비접종군 679예, $P=0.00009$)뿐 아니라 바이러스가 규명된 폐렴의 빈도 또한 31% 정도 감소되는 효과(백신군 160예, 비접종군 231예, $P=0.0004$)가 나타났다(15). 이러한 소견은 호흡기 바이러스가 소아에서의 폐구균 폐렴에 중요한 역할을 한다는 점을 시사한다.

급성 중이염에 대한 효과

캘리포니아에서 시행된 허가전 연구 결과, 2개월부터 백신을 접종받은 영아에서 7가 백신이 급성 중이염으로 인한 병원 방문의 횟수, 중이염의 빈도, 자주 발생하는 중이염(6개월 내에 3회 이상 또는 1년에 4회 이상 중이염이 발생) 및 이관 삽입을 예방하는 효과는 각각 8.9%, 7.0%, 9.3% 및 20.1%로 나타났으며 자연 배농된 검체에서 분리된 폐구균을 분석한 결과, 백신 혈청형에 의하여 발생한 중이염에 대한 예방 효과는 66.7%이었다(6). 핀란드에서 시행된 중이염의 예방 효과에 대한 연구에서도 배양 검사상 확인된 혈청형에 대한 예방 효과가 57%, 모든 폐구균에 대한 예방 효과가 34%, 모든 중이염에 대한 예방 효과가 6%로서 캘리포니아에서의 연구와 비슷한 결과를 보였다(16). 또 핀란드 연구에서는 백신에 포함되지 않은 혈청형에 의한 중이염이 33% 증가한 것으로 보고하였다. 이상의 결과를 요약하면 비인두 집락균의 변화로 백신 혈청형이나 백신 관련 혈청형에 의한 급성 중이염은 감소하였으나 비백신 혈청형에 의한 급성 중이염은 증가하는 것으로 판단된다.

비인두 집락률에 대한 효과

7가 백신 접종자들에서 비인두 집락률을 평가한 연구 결과, 백신 접종이 전반적인 폐구균 집락률을 변화시키지는 않는 것으로 나타났다. 하지만 백신 혈청형의 획득은 감소하고 비백신 혈청형의 획득이 증가하는 것으로 나타났다(17~20). 급성 중이염으로 내원한 2~24개월 연령의 275명을 대상으로 한 연구에서는 백신 혈청형에 의한 집락률이



2000년에 22%에서 2003년에 2%로 감소하였으며 비백신 혈청형에 의한 집락률은 7%에서 16%로 증가하였다(21). 이스라엘에서 9가 백신을 접종받은 어린이집에 다니는 학동전기 영아는 균집 면역을 제공하여 백신 접종을 받지 않고 어린이집에 다니지 않은 나이 어린 형제에서 백신 혈청형에 의한 비인두 집락률을 감소시키는 것으로 보고하였다. 이 연구에서 백신을 접종받지 않은 소아의 형제의 백신 혈청형에 의한 집락률이 36%인 반면, 백신을 접종받은 소아의 형제의 백신 혈청형은 14%로 더 낮은 것으로 보고하였다. 하지만 백신을 접종받은 소아의 형제에서는 비백신 혈청형에 의한 집락률이 대조군에 비하여 더 높은 것으로 나타났다(22). 단백 결합 백신 사용 후 비인두 집락 변화의 임상적 의미는 아직 명확하지 않다. 새로운 비백신 혈청형의 일부 중 페니실린 내성 균주가 비인두에 집락됨으로써 나타나는 임상적 의미는 이러한 새로운 혈청형이 국소 또는 침습 질환을 유발할 수 있는지에 따라 결정될 것으로 추측된다.

항생제 내성에 대한 효과

대부분의 연구에서 미국에서 7가 백신 사용 후 침습 균주의 페니실린과 다른 항생제에 대한 내성률이 감소한 것으로 나타났다(23~27). 항생제 내성률이 감소하게 된 원인은 항생제 내성률이 높은 백신 혈청형이 감소하고 비접종군에 비하여 백신 접종군 소아에 항생제를 덜 사용하기 때문에 백신 접종군에서 선택 압력(selective pressure)으로 인하여 내성균을 획득할 가능성이 낮기 때문인 것으로 생각한다. 이와 같이 대부분의 연구가 백신을 사용한 이후로 항생제 내성률이 감소한 것으로 보고하였지만 최근에 비백신 혹은 백신 관련 혈청형의 증가로 인하여 항생제 내성이 증가한다는 보고가 있어서 추후 지속적인 관찰이 요구된다.

비인두 집락 균주의 항생제 내성에 관한 연구 역시 페니실린 내성률이 감소하였다는 보고도 있으나 변화가 없었던 보고도 있으며 19A, 15A, 35B 등 비백신 혈청형이 증가하여 페니실린 내성률이 증가하였다고 보고한 연구도 있어 아직 비인두 집락균의 항생제 내성률의 변화에 대한 백신의 효과에 대해서는 결론내리기 이르다(17, 19, 28).

대치 현상(Replacement Phenomenon)

최근의 연구에서 7가 백신 사용 후 침습 질환에서 혈청형의 대치 현상이 나타나는 것으로 밝혀져 관심이 집중되고 있다(5, 9, 12, 13, 29). 대치 현상이란 백신 접종 후 백신 혈청형의 감소와 동시에 백신에 포함되지 않은 혈청형의 증가가 관찰되는 현상으로 이는 허가전 임상 연구에서 비인두 집락균과 중이염 등의 비침습 감염에서 관찰되었다. 하지만 이러한 대치 현상은 백신의 사용으로 인하여 나타나는 효과 중 원하지 않은 효과이다. 2003년의 보고에 의하면 2세 미만 영아에 기본 접종하였을 때 백신 혈청형에 의한 침습 질환 29,599예가 감소하였는데 비백신 혈청형에 의한 질환은 4,721예가 증가되어 전체적으로 24,878예가 감소하였다(5). 하지만 백신혈청형에 의한 질환 감소에 비하여 비백신 혈청형에 의한 질환의 증가 정도는 아직 작은 것으로 판단하고 있다. 비백신 혈청형에 의한 침습 질환의 증가 중 혈청형 19A에 의한 질환이 가장 현저한 것으로 보고되었는데 미국 ABC 감시 결과에 의하면 백신 사용 전에 비하여 2003~2004년에 19A에 의한 질환은 5세 미만 10만명당 2.6예에서 6.5예로 증가한 것으로 보고하였다(5, 8, 9, 33, 34). 현재 미국 5세 미만 소아에서 침습 질환의 가장 중요한 혈청형은 19A이다. 혈청형 19A의 증가는 페니실린 내성과 다제약제 내성의 증가 그리고 백신 회피 현상을 시사하는 피막 전환(capsular switching)과 새로운 유전형의 출현 등이 동반되어 나타나는 것으로 보여져 백신의 효과가 감소될 수 있음을 의미한다(32).

우리나라 소아에서 폐구균 질환의 혈청형 분포

우리나라 소아의 구인강 집락균과 임상 검체에서 분리된 균주의 혈청형 분포는 19F, 23F, 19A, 6B, 6A, 14 및 9V 등이 혼한 것으로 나타났다. 또 단일 기관에서 1991년부터 2006년까지 혈청형 분포의 변화 양상을 분석한 연구 결과, 백신이 도입되기 전부터 7가 단백 결합 백신에 포함된 혈청형이 감소한 반면, 혈청형 19A를 비롯한 백신 관련 혈청형





Table 1. Recommended schedule for doses of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), including catch-up immunizations in previously unimmunized and partially immunized children

Age at Examination (mo)	Immunization History	Recommended Regimen*
2~6	0 doses	3 doses, 2 mo apart; fourth dose at age 12~15 mo
	1 dose	2 doses, 2 mo apart; fourth dose at age 12~15 mo
	2 doses	1 dose, 2 mo after the most recent dose; fourth dose at age 12~15 mo
7~11	0 doses	2 doses, 2 mo apart; third dose at 12 mo
	1 or 2 doses before age 7 mo	1 dose at age 7~11 mo, with another dose at 12~15 mo (≥ 2 mo later)
12~23	0 doses	2 doses, ≥ 2 mo apart
	1 dose before age 12 mo	2 doses, ≥ 2 mo apart
	1 dose at ≥ 12 mo	1 dose, ≥ 2 mo after the most recent dose
	2 or 3 doses before age 12 mo	1 dose, ≥ 2 mo after the most recent dose
24~59		
Healthy children	Any incomplete schedule	Consider 1 dose, ≥ 2 mo after the most recent dose
Children at high risk [†]	Any incomplete schedule of <3 doses	1 dose, ≥ 2 mo after the most recent dose and another dose ≥ 2 mo later
	Any incomplete schedule of 3 doses	1 dose, ≥ 2 mo after the most recent dose

* For children immunized at <12 mo, the minimum interval is 4 weeks. Doses administered at ≥ 12 mo should be ≥ 8 weeks apart.

[†] Children with asplenia, chronic heart or lung disease, diabetes mellitus, cerebrospinal fluid leak, cochlear implant, sickle cell disease, HIV infection, or another immunocompromising condition.

이 증가 추세에 있는 것으로 나타났다. 백신 혈청형의 비율 감소는 전체 균주에서 뿐만 아니라 연령 2세 미만과 5세 미만인 어린 연령의 소아에서 분리된 침습 균주에서 더욱 뚜렷하게 나타났다(35). 우리나라의 소아에서 분리된 폐구균의 항생제 내성률이 높은 것은 잘 알려진 사실로 전체 균주의 약 85%가 페니실린 내성을 보이고 침습 감염 균주는 페니실린 내성률이 80% 정도의 상태로 유지되고 있다. 전체 균주의 혈청형별 페니실린 내성률은 백신 혈청형이 95%, 백신관련 혈청형이 91% 그리고 비백신 혈청형이 46% 정도이다(35).

우리나라 소아에서의 폐구균 백신의 전망

국내에서 202명의 영아를 대상으로 2, 4, 6개월에 7가 결합 백신을 접종한 후 백신의 면역원성과 안전성을 조사한 다기관 연구에서 두 번째 접종 후 항체가를 측정한 영아의 63~98%가, 그리고 세 번째 접종 후 항체가를 측정한 환자의 97~100%가 항체가 0.35 μ g/mL 이상의 면역원성을 보

였다. 두 번째 접종 후 7가지 혈청형에 대한 기하 평균치는 모두 0.35 μ g/mL 이상이었으며 6B를 제외한 나머지 6가지 혈청형에 대하여 1 μ g/mL 이상의 항체가를 나타냈다. 이러한 결과는 국내 영아에서의 면역원성이 미국, 유럽 및 대만의 영아에 비하여 더 높을 것을 시사한다(36).

7가 폐구균 단백질 결합 백신이 2003년 11월에 도입된 후 접종률은 매년 증가하고 있으며 지역적인 차이는 있으나 2007년 기준으로 접종 대상자의 40% 정도가 접종받았을 것으로 추측된다. 2008년 소아과학회 예방지침서에는 폐구균 결합백신을 고위험군 소아는 반드시 접종하도록 하며 건강한 소아에게는 기본 접종은 아니지만 접종받았을 때 그 효과가 인정되므로 접종을 권장하고 있으며 접종 방법은 Table 1과 같다(37). 우리나라 소아의 침습 감염에서 폐구균 감염증은 연령 3개월~5세까지 면역력이 정상인 소아에서 발생한 대표적인 침습 세균 질환 중 44%를 차지하여 가장 흔한 원인균으로 보고되어(38) 영아 및 소아에 폐구균 단백질 결합 백신을 접종함으로써 예방적인 효과가 있을 것으로 기대된다.



참고문헌

1. Dagan R, Jacobs MR, Greenberg D. Pneumococcal infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan S, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Vol 1. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 1204-1258.
2. O' Brien KL, Santosham M. Potential impact of conjugate pneumococcal vaccines on pediatric pneumococcal diseases. Am J Epidemiol 2004; 159: 634-644.
3. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2000; 49(RR-9): 1-55.
4. 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: 362-366.
5. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998-2003. MMWR 2005; 54: 893-897.
6. Black S, Shinfield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 187-195.
7. O' Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, Kumar G, Parkinson A, Hu D, Hackell J, Change I, Kohberger R, Siber G, Santosham M. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomized trial. Lancet 2003; 362: 355-361.
8. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 2003; 348: 1737-1746.
9. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, Butler JC, Rudolph K, Parkinson A. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of pneumococcal conjugate vaccine coverage. JAMA 2007; 297: 1784-1792.
10. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, Nyquist AC, Gershman KA, Vazquez M, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Glode MP, Zell ER, Jorgensen JH, Beall B, Schuchat A. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. Lancet 2006; 368: 1495-1502.
11. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, Oluwalana C, Vaughan A, Obaro SK, Leach A, McAdam KP, Biney E, Saaka M, Onwuchekwa U, Yallop F, Pierce NF, Greenwood BM, Adegbola RA. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2005; 365: 1139-1146.
12. Schutze GE, Tucker NC, Mason EO Jr. Impact of the conjugate pneumococcal vaccine in arkansas. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 1125-1129.
13. Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, Barlow S, Daly J, Korgenski K, Firth S, Glover D, Jensen J, Mason EO, Shutt CK, Pavia AT. Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: emergence of nonvaccine serogroups. Clin Infect Dis 2005; 41: 21-29.
14. Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 250-254.
15. Madhi SA, Klugman KP. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. Nat Med 2004; 10: 811-813.
16. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, Takala A, Kayhty H, Karma P, Kohberger R, Siber G, Makela PH. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med 2001; 344: 403-409.
17. Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, Finkelstein JA. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. Pediatrics 2005; 116: 408-413.
18. Whitney CG. Impact of conjugate pneumococcal vaccines. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 729-730.
19. Moore MR, Hyde TB, Hennessy TW, Parks DJ, Reasonover AL, Harker-Jones M, Gove J, Bruden DL, Rudolph K, Parkinson A, Butler JC, Schuchat A. Impact of a conjugate vaccine on community-wide carriage of nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in Alaska. J Infect Dis 2004; 190: 2031-2038.
20. Millar EV, O' Brien KL, Watt JP, Bronsdon MA, Dallas J, Whitney CG, Reid R, Santosham M. Effect of community-wide conjugate pneumococcal vaccine use in infancy on nasopharyngeal carriage through 3 years of age: a cross-sectional study in a high-risk population. Clin Infect Dis 2006; 43: 8-15.
21. Pelton SI, Loughlin AM, Marchant CD. Seven valent pneu-





- mococcal conjugate vaccine immunization in two Boston communities: changes in serotypes and antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1015-1022.
22. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a non-valent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 532-540.
 23. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, Hoffman JA, Givner LB, Yogev R, Barson WJ. 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: 443-449.
 24. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, Lewis E, Fireman B. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 485-489.
 25. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, Arbogast PG, Halasa NB, Mitchel E, Schaffner W, Craig AS, Edwards KM, Griffin MR. Reduction in high rates of antibiotic-nonsusceptible invasive pneumococcal disease in Tennessee after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 641-648.
 26. Stephens DS, Zughair SM, Whitney CG, Baughman WS, Barker L, Gay K, Jackson D, Orenstein WA, Arnold K, Schuchat A, Farley MM. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *Lancet* 2005; 365: 855-863.
 27. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, Thomas AR, Harrison LH, Bennett NM, Farley MM, Facklam RR, Jorgensen JH, Besser J, Zell ER, Schuchat A, Whitney CG. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006; 354: 1455-1463.
 28. Hanage WP, Huang SS, Lipsitch M, Bishop CJ, Godoy D, Pelton SI, Goldstein R, Huot H, Finkelstein JA. Diversity and antibiotic resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* carriage isolates in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *J Infect Dis* 2007; 195: 347-352.
 29. Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, Farley MM. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in Metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1569-1576.
 30. Gertz RE Jr, McEllistrem MC, Boxrud DJ, Li Z, Sakota V, Thompson TA, Facklam RR, Besser JM, Harrison LH, Whitney CG, Beall B. Clonal distribution of invasive pneumococcal isolates from children and selected adults in the United States prior to 7-valent conjugate vaccine introduction. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4194-4216.
 31. Beall B, McEllistrem MC, Gertz RE, Wedel S, Boxrud DJ, Gonzalez AL, Medina MJ, Pai R, Thompson TA, Harrison LH, McGee L, Whitney CG. Pre- and postvaccination clonal compositions of invasive pneumococcal serotypes for isolates collected in the United States in 1999, 2001, and 2002. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 999-1017.
 32. Pai 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: 1988-1995.
 33. Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, Bishop CJ, Hsu KK, Kellenberg J, Huang SS, Goldstein R, Hanage WP. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 468-472.
 34. Messina AF, Katz-Gaynor K, Barton T, Ahmad N, Ghaffar F, Rasko D, McCracken GH Jr. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas, TX, children from 1999 through 2005. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 461-467.
 35. Kim SH, Song EK, Lee JH, Kim NH, Lee JA, Choi EH, Lee HJ. Changes of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in Korea over a 15 year-period (1991~2005). *Korean Journal of Pediatric Infectious Diseases* 2006; 13: 89-98.
 36. Kim NH, Lee J, Lee SJ, Lee H, Kim KH, Park SE, Lee HJ. Immunogenicity and safety of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (diphtheria CRM197 protein conjugate; Prevenar) in Korean infants: differences that are found in Asian children. *Vaccine* 2007; 25: 7858-7865.
 37. Pickering, Baker CJ, Long SS, Mc Millan JA, eds. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th ed, Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics 2006: 525-537.
 38. Lee HJ, Choi EH, Kim MJ, Cheon BC. Change of etiologic agents in invasive infections among immunocompetent children from the multicentered study and distribution of serotype of *Streptococcus pneumoniae* during the period, 2003~2006. *Korea Center for Disease Control and Prevention* 2006.



Peer Reviewer Commentary

이 환 종 (서울의대 소아과)

폐구균은 소아 및 성인에서 폐렴, 중이염 등의 점막 감염과 수막염, 균혈증 등의 침습성 감염의 가장 중요한 원인균이다. 최근에 폐구균 단백질결합 백신이 개발되어 2000년부터 영아의 정기접종에 포함된 미국에서는 폐구균 질환의 역학에 큰 변화가 일어나고 있다. 본 논문은 폐구균 단백질결합 백신의 침습성 질환, 폐렴, 급성 중이염, 비인두 집락, 항생제 내성 폐구균 감염 등에 대한 직접 및 간접 효과와 그에 따른 역학의 변화에 관한 최신 지견을 잘 요약하였다고 판단된다. 또한 우리나라 소아에서 분리되는 폐구균 혈청형 분포, 우리나라 소아에게서 백신의 면역원성, 백신 사용현황 등에 관한 자료들을 잘 정리하였다.

조 대 선 (전북의대 소아과)

폐구균 단백질결합 백신은 소아 감염병 중 가장 중요한 세균 병원체 중 하나인 폐구균에 대한 백신으로서 기존의 다당질 백신이 2세 미만 소아에서 면역원성이 낮아 활용되지 못하던 단점을 보완하여 개발된 단백질결합 백신이다. 백신을 사용하고 있는 나라 및 지역에서는 백신 혈청형에 의한 침습 질환, 폐렴, 중이염 등의 유의한 감소와 항생제 내성률의 감소 등 긍정적인 효과를 보고하고 있고 다른 한편으로는 백신에 포함되지 않은 혈청형에 의한 감염증 증가를 보고하고 있다. 본 논문은 이러한 백신의 직-간접적인 효과를 체계적으로 잘 보여주고 있다. 우리나라에서도 이러한 7가 단백질결합 백신을 수입하여 사용하고 있고 대한소아과학회에서도 효과를 인정하여 소아에게 접종을 적극적으로 추천하고 있으나, 국가필수 예방접종에는 포함되어 있지 않았고 접종 비용이 고가인 점 등의 이유로 아직 우리나라 전체 소아를 대상으로 보면 접종률이 높지 않은 상태이다. 이러한 점을 고려하여 우리나라에서도 비용-효과 등 여러 가지 백신 효과를 보다 다각적으로 증명하는 노력이 필요할 것으로 사료된다.

