

## 류마티스관절염과 전신홍반루푸스 환자에서의 대유행 H1N1 인플루엔자 백신 접종 반응

류 완 희

전북대학교 의학전문대학원 류마티스내과학교실

### H1N1 Influenza Vaccination Response in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus Patients

Wan-Hee Yoo

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,  
Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

감염은 류마티스질환의 이환율과 사망률에 영향을 주는 가장 중요한 원인중의 하나이다. 류마티스질환을 앓고 있는 환자에서 감염이 증가하는 원인으로는 저하된 내인성 면역반응, 즉 외부 병원소에 대해 정상적으로 반응해야 할 면역체계가 저하되어 외부침입에 취약해 질 수 있겠고, 치료과정에서 사용되는 스테로이드와 다양한 면역억제제로 인한 2차성 감염과 기저 류마티스질환의 조절되지 않는 질병활성도 등이 영향을 줄 수 있겠다 (1).

H1N1은 인플루엔자 A의 아형으로 사람에서 발병하는 인플루엔자에서 가장 흔한 유형이다. 2009년 3월부터 인플루엔자바이러스 A형 H1N1 아종의 변종에 의한 독감 대유행이 발생하면서 대유행 H1N1 인플루엔자에 대한 백신접종이 더욱 중요해졌고, 실제로 건강한 환자 뿐만 아니라 면역저하 환자에서도 백신접종을 권장하고 있다 (2). 그러나 류마티스질환 환자를 포함한 면역저하자에서의 인플루엔자 백신의 효용성과 안정성에 대해서는 아직 논쟁의 여지가 남아있는 상태이고, 이와 관련된 연구가 진행되고 있는 상태이다.

최근 김 등 (3)은 류마티스관절염과 전신홍반루푸스 환자를 대상으로 2009 대유행 인플루엔자 A(H1N1) 백신 접종

반응에 대해 연구를 진행하였다. 2009 대유행 인플루엔자 백신을 접종한 류마티스관절염 환자 43명, 전신홍반루푸스 환자 31명, 건강 대조군 40명을 대상으로 면역 반응을 평가하기 위해 백신접종 전과 접종 4주 후에 기하 평균 항체 역가와 역가 증가비, 혈청 방어율, 혈청 전환율 등을 측정하였다. 저자들은 결과에서 환자군과 건강대조군사이에 혈청 전환율은 차이를 보이지 않았으나, 평균 항체 면역 증가비에 있어서는 환자군에서 현저하게 낮은 수치를 보여서 면역 저하 환자 군에서 백신 접종 후 면역 반응이 감소한다고 보고하였다. 이러한 경향은 Adler 등 (4)의 연구에서도 확인할 수 있다. 이들은 류마티스관절염과 혈관염 등 결체조직질환을 가진 총 149명 환자들과 40명의 건강한 사람들 사이의 백신접종 후에 혈청방어율 등을 비교하였는데, 건강한 사람보다 류마티스관절염 환자의 혈청 방어율이 낮게 측정되는 것을 확인하였다. 더 나아가 6개월 후의 방어효과를 보이는 항체지속여부를 확인한 결과 항체역가의 지속시간도 환자군에서 짧은 것으로 보고하였다. 그러나 반대로 Del Porto 등 (5)의 연구에서는 총 24명의 류마티스관절염 환자(12명의 전신홍반루푸스 환자와 12명의 류마티스관절염 환자)와 건강대조군사이의 백신

<Received : June 21, 2013, Accepted : June 26, 2013>

Corresponding to : Wan-Hee Yoo, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, 20, Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 561-712, Korea. E-mail : [ywhim@jbnu.ac.kr](mailto:ywhim@jbnu.ac.kr)

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2013 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

접종 후의 면역원성을 확인한 결과 4주 뒤에 관찰한 결과에서는 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다는 의견도 있다. 이처럼 서로 다른 의견을 보이는 연구들이 많이 발표되고 있지만, 환자수의 제한과 면역원성을 판단하는 인자와 그 시점 등에 약간의 차이가 있어서 각 연구간의 직접 비교는 힘들지만 앞으로 많은 수의 환자에서 접종 후의 6개월 정도의 장기간 동안 면역원성을 확인하는 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다. 면역원성이 감소했다고 보고한 연구자들은 이러한 원인에 대해서는 여러 요인이 작용했을 것으로 생각되지만 치료과정에서 사용되는 스테로이드나 면역억제제의 사용과도 관련이 있을 것으로 보고하고 있다 (6). 면역억제제 중에서는 azathioprine (AZA), cyclophosphamide (CYC) 또는 mycophenylate mofetil (MMF) 등을 사용한 류마티스질환 환자에서 백신을 접종한 이후에 항체형성의 억제 효과에 대해 보고된 바 있으며 (7), Akiwa 등은 평균  $17.4 \pm 14.2$  mg/day의 스테로이드를 복용하고 있는 환자들에서 혈청전환율이 감소한다고 보고하기도 하였다 (8). 그러나 항류마티스제로 많이 사용하고 있는 Methotrexate (MTX)는 혈청생성에 영향을 주지 않는 것으로 보고하고 있다 (9). Gabay 등 (7,10)은 면역억제제를 사용하거나 스테로이드를 사용하는 환자에서는 두배 용량의 백신을 접종해야 건강한 환자에서 단일용량의 백신을 투여한 효과를 볼 수 있음을 보고하기도 하였고, Akiwa 등 (8)은 1차 접종 후에 일정시간이 지난 후 추가적인 접종이 필요하다고 하기도 하였다. 그러나 이에 대해서는 좀더 연구가 필요한 시점으로 생각된다. 백신접종의 안정성에 대한 고찰도 이루어지고 있다. 백신접종 후 오히려 기저질환의 질병활성도가 증가한다거나 전혀 다른 심각한 부작용이 발생할 경우 예방목적의 백신접종이 그 의미를 상실하게 되기 때문이다. Urowitz 등 (11)은 총 103명의 전신홍반루푸스 환자를 대상으로 백신접종 후 환자가 가지고 있던 자가항체의 역가 등을 접종전과 비교해 확인해 보았다. 환자들은 반 이상이 스테로이드와 항류마티스제 등을 복용하던 중이었다. 4주 후와 14주 후에 자가항체의 역가를 측정해 보았을 때 통계학적으로 유의한 역가의 차이는 확인할 수 없었다. 또한 실제로 환자를 추적 관찰하면서 금성악화를 보이는 빈도 또한 백신접종을 하지 않은 군과 비교했을 때 차이를 보이지 않았다. Abu-shakra 등 (12)도 인플루엔자 백신이 자가항체의 생성을 증가시켜서 역가를 일시적으로 상승시킨다는 결과를 보여주긴 하였으나 이에 따른 임상적 증상의 변화는 없었다고 이야기 하고 있다. 특히 anti-cardiolipin 항체의 역가가 백신접종 6주와 12주 이후에 특히 높게 측정되었으나 역시 혈전형성의 빈도가 증가하지 않았다. 이는 연구에 따라서, 또는 환자에 따라서 백신접종에 의해 류마티스질환의 면역학적 인자의 미미한 변화는 보이는 경우도 있었지만, 실제로 임상적으로 의미있는 변화는 없었다고 대부분 이야기 하고 있어서 안정성 측면에서는 안심할 수 있을 것으로 보인다. 김 등 (3)은 이번

연구에서 다른 방법으로 백신접종 후에 질병활성도에 미치는 영향을 확인하였다. IL-17과 CXCL13의 농도를 분석하여 보고하였는데, 결과에서 백신 접종전과 접종후의 농도 차이가 유의하게 없어서 인플루엔자 백신이 혈청 사이토카인과 케모카인의 변화에 대한 영향이 적음을 간접적으로 시사한다고 이야기하였다. 물론 CXCL13이 전신홍반루푸스에서 질병활성도와 양의 상관관계를 보인다는 의견이 있지만 (13), 단일치료로서 CXCL13의 변화와 인플루엔자백신과의 관계를 통해 질병활성도에 영향을 주지 않는다는 결론을 내리기에는 아직 부족함이 있을 것으로 보인다. 현재로서는 이를 판단하기에는 실제적 임상증상의 변화는 정도나, 금성악화를 보이는 빈도 등이 더 중요한 판단인자라고 생각된다. 또한 이전의 연구에서도 보았듯이 백신접종 후 시간이 경과함에 따라서 다른 면역항체들의 농도가 변하기도 하고, 류마티스질환을 가지고 있는 환자에서 백신접종 후에 혈청 방어율이 6개월 이상 지속되지 못하고 현저히 감소하는 경향을 볼 때, CXCL13의 농도도 4주이후 뿐만 아니라 12주, 24주 이후에도 확인할 필요가 있을 것으로 생각된다. 그 이외에 앞에서 언급했던 연구들에서 정상인과 비교시 백신접종에 따른 부작용발생은 정상대조군과 비교해서 차이는 없는 것으로 보고하고 있다. 김 등 (3)의 연구는 한국인을 대상으로 진행하였다는데 큰 의의가 있다고 하겠다. 환자수의 제한점과 더불어 환자의 추적관찰 시점이 너무 짧은 점 등이 제한점이 될 수 있겠지만 임상증상뿐 아니라 CXCL13과 IL-17의 농도를 같이 확인하여 질병의 활성도를 확인하고자 했다는 점에서 앞으로 진행될 백신접종의 효용성과 안정성에 대한 대규모 연구에 좋은 도움이 될 수 있을 것으로 보인다. 결론적으로 여러 연구를 종합해볼 때 백신접종 후 혈청방어율이 환자군에서 낮게 나타난 연구도 있기는 했지만 질병의 활성도에 영향을 주지 않고 기타 다른 심각한 부작용도 발생하지 않은 점 등으로 미루어 류마티스관절염과 전신홍반루푸스 환자에서의 백신접종은 심각한 독감 등의 감염을 방지하기 위해서라도 반드시 시행해야 할 것으로 보인다.

## References

- Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2007;26:663-70.
- Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep* 2007;56:1-54.
- Kim JH, Choi HN, Kim SH, Lee H, Park SH, Kim SK, et al. Pandemic H1N1 Influenza vaccination responses in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus

- patients. *J Rheum Dis* 2013;20:87-93.
- 4. Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease—a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:695-700.
  - 5. Del Porto F, Laganà B, Biselli R, Donatelli I, Campitelli L, Nisini R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine* 2006;24:3217-23.
  - 6. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003;362:1733-45.
  - 7. Gabay C, Bel M, Combescure C, Ribi C, Meier S, Posfay-Barbe K, et al; H1N1 Study Group. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum* 2011;63:1486-96.
  - 8. Aikawa NE, Campos LM, Silva CA, Carvalho JF, Saad CG, Trudes G, et al. Glucocorticoid: major factor for reduced immunogenicity of 2009 influenza A (H1N1) vaccine in patients with juvenile autoimmune rheumatic disease. *J Rheumatol* 2012;39:167-73.
  - 9. Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, Levy V, Mendelson E, Sukenik S, et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:2555-7.
  - 10. Saad CG, Borba EF, Aikawa NE, Silva CA, Pereira RM, Calich AL, et al. Immunogenicity and safety of the 2009 non-adjuvanted influenza A/H1N1 vaccine in a large cohort of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1068-73.
  - 11. Urowitz MB, Anton A, Ibanez D, Gladman DD. Autoantibody response to adjuvant and nonadjuvant H1N1 vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1517-20.
  - 12. Abu-Shakra M, Press J, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies. *Clin Rheumatol* 2002;21:369-72.
  - 13. Schiffer L, Kümpers P, Davalos-Misslitz AM, Haubitz M, Haller H, Anders HJ, et al. B-cell-attracting chemokine CXCL13 as a marker of disease activity and renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3708-12.