

한국인 자가면역 류마티스 질환 환자에서의 백신접종 진료지침

서유빈^{1*}, 문수진^{2*}, 전찬홍³, 송준영⁴, 성윤경⁵, 정수진⁶, 권기태⁷, 김의석⁸, 김재훈⁹, 김현아¹⁰, 박동진¹¹, 박성훈¹², 박진균¹³, 안중경¹⁴, 오지선¹⁵, 윤재원¹⁶, 이주현¹⁷, 이희영¹⁸, 최민주¹⁹, 최원석²⁰, 최영화²¹, 최정현²², 허중연²¹, 정희진⁴, 이신석¹¹

¹한림대학교 의과대학 강남성심병원 감염내과, ²가톨릭대학교 의과대학 의정부성모병원 류마티스내과, ³순천향대학교 부천병원 류마티스내과, ⁴고려대학교 의과대학 구로병원 감염내과, ⁵한양대학교 류마티스병원 류마티스내과, ⁶연세대학교 의과대학 세브란스병원 감염내과, ⁷경북대학교 의학전문대학원 칠곡경북대학교병원 감염내과, ⁸분당서울대학교병원 감염내과, ⁹고려대학교 구로병원 류마티스내과, ¹⁰아주대학교 의과대학 아주대학교병원 류마티스내과, ¹¹전남대학교 의과대학 전남대학교병원 류마티스내과, ¹²대구가톨릭대학교 의과대학 대구가톨릭대학교병원 류마티스내과, ¹³서울대학교 의과대학 서울대학교병원 류마티스내과, ¹⁴성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 류마티스내과, ¹⁵서울아산병원 정보의학과, ¹⁶질병관리본부 감염병총괄과, ¹⁷인제대학교 의과대학 일산백병원 류마티스내과, ¹⁸분당서울대학교병원 예방의학과, ¹⁹가톨릭관동대학교 국제성모병원 감염내과, ²⁰고려대학교 의과대학 안산병원 감염내과, ²¹아주대학교 의과대학 아주대학교병원 감염내과, ²²가톨릭대학교 은평성모병원 감염내과

자가면역염증성 류마티스 질환(autoimmune inflammatory rheumatic disease, AIIRD) 환자에서의 백신접종 진료지침을 개발하기 위해 대한류마티스학회와 대한감염학회는 진료지침 개발 매뉴얼에 따라 권고안을 개발하였다. 진료지침의 적용 대상은 AIIRD를 앓고 있는 19세 이상의 성인이며 소아와 청소년은 포함하지 않았다. AIIRD 환자에서의 예방접종의 효과와 안전성에 대한 근거문헌이 충분하지 않아 기존에 개발된 근거중심의 진료지침을 수용 제작하였다. 예방접종이 AIIRD를 유발하거나 악화시킬 가능성은 낮으므로 필요한 예방접종을 권한다. AIIRD 환자가 진단되면 이에 대한 치료 전략을 수립함과 동시에 예방 접종력을 조사한다. 가능한 질병이 안정기에 있을 때 백신접종을 권고한다. 면역억제제를 복용 중인 AIIRD 환자는 약독화 생백신의 접종을 가능한 피해야 한다. 백신은 가능하면 면역억제제 치료 이전에 접종할 것을 고려한다. 인플루엔자 백신, 폐렴사슬알균 백신, A형 간염 백신, B형간염 백신, 대상포진 백신, 홍역-볼거리-풍진 백신, 인유두종바이러스 백신, 파상풍-디프테리아-백일해 백신의 접종을 권고한다. 여행을 계획중인 AIIRD 환자는 건강한 성인에게 일반적으로 권고되는 백신을 접종한다. 가족과 돌봄 제공자 역시 건강한 성인에게 일반적으로 권고되는 백신을 접종한다. 본 진료지침은 한국인 AIIRD 환자에서 우선 권고되는 백신의 종류와 접종 시점, 방법을 제시하려는 목적으로 개발되었다. 새로운 AIIRD 치료제가 개발되고 있고, 새로운 백신 또한 도입되고 있는 상황을 고려할 때 향후 주기적인 권고안 개정이 필요하다.

Key Words. Autoimmune inflammatory rheumatic disease, Vaccine, Immunization, Guideline

서론

자가면역염증성 류마티스 질환(autoimmune inflammatory rheumatic disease, AIIRD)은 원인이 명확하지 않지만, 면역체계의 조절장애로 인해 다양한 전신 기관을 침범하는 염증성 질환을 의미한다. 일반적으로 AIIRD 환자는 일반 인구집단과 비교해서 상대적으로 감염성 질환의 발생이 높은 것으로 알려져 있다[1-4]. 이는 질병 자체의 발병 기전으로 정상적인 면역반응이 소실된 데 기인하나, 치료과정에서 글루코코르티코이드와 면역억제제의 사용과 같은 약제 관련 요인도 배제할

수 없다. 이와 더불어 펠티 증후군, 간질성 폐렴 등과 같은 동반 질환, 질환의 악화와 수술에 따른 운동장애 발생 등도 감염성 질환의 빈도를 높이는 원인으로 보고 있다. 최근에는 류마티스 질환 자체에 대한 병인이 밝혀지면서 생물학적제제 및 소분자억제제와 같은 표적치료제가 개발되어 널리 사용되면서 기존의 전통적인 면역억제제와는 다른 새로운 기회 감염의 발생 가능성을 높이고 있다[5,6].

일반적으로 백신 접종은 감염 질환을 예방하는데 가장 효과적인 방법 중 하나이다. 그러나 AIIRD 환자에서의 예방접종은 그 필요성에 비해 잘 이루어지지 않고 있다[7,8]. 이는 다양

Received : May 28, 2020, Revised : June 9, 2020, Accepted : June 9, 2020

Corresponding to : 이신석 <http://orcid.org/0000-0001-6810-7355>
61469, 광주시 동구 계봉로 42, 전남대학교 의과대학 전남대학교병원 류마티스내과. E-mail : shinseok@chonnam.ac.kr
정희진 <http://orcid.org/0000-0002-2532-1463>
08308, 서울시 구로구 구로동로 148, 고려대학교 의과대학 구로병원 감염내과. E-mail : heejinmd@korea.ac.kr

*These authors contributed equally to this work.

This article is published simultaneously in the July 2020 issue of Infection and Chemotherapy.

Copyright © 2020 by The Korean College of Rheumatology. All rights reserved.

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

서유빈 외.

한 이유가 있을 것으로 추정되는데, 환자와 해당 질환의 치료를 담당하는 의사가 예방접종의 필요성에 대한 인식이 부족한 것이 가장 큰 이유일 수 있고, 필요성에 공감한다고 하더라도 예방접종으로 인해 기저질환이 악화될 가능성이나 접종 후 면역형성이 잘 되지 않을 수 있다는 우려가 있기 때문으로 생각된다. 따라서, 의사와 환자의 관심을 증진시키고 최신 지식에 대한 부족한 인식을 개선하고자 전세계적으로 많은 임상 진료 지침이 개발되고 있으며, 이를 통해 적절한 진료 행태의 변화를 유도하려는 노력이 계속되고 있다.

국내의 진료 환경의 변화와 진료지침 개발의 동향에 발맞추어 국내에서도 의료제도, 진료 행태, 환경적 특수성을 고려한 AIIRD 환자에서의 백신접종 진료지침에 대한 필요성이 꾸준히 대두되어 왔다. 이에 대한감염학회와 대한류마티스학회는 예방접종 진료지침을 개발하기 위해 AIIRD의 진단과 치료를 담당하는 류마티스 질환 전문가, 백신분야 전문가, 그리고 연구방법론 전문가로 구성된 AIIRD 예방접종 가이드라인 개발 위원회를 조직하였다. 지침 개발 기간은 2017년 6월부터 2019년 12월까지로 총 2년 6개월의 시간이 소요되었다. 본 진료지침은 류마티스내과와 감염내과 전문의뿐 아니라 AIIRD 환자가 만날 수 있는 일차 진료의사를 대상으로 하여 작성되었으며, 이들에게 우선적으로 접종해야 하는 백신의 종류와 접종 방법을 설명하고, 접종 시 주의해야 하는 사항을 안내하는 것을 목표로 하였다.

개발 방법

진료지침 적용대상 환자 및 포함 백신의 결정

진료지침의 적용 대상은 AIIRD를 앓고 있는 19세 이상의 성인 환자로 소아와 청소년은 포함하지 않았다. AIIRD로는 류마티스관절염(rheumatoid arthritis), 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus), 항인지질항체증후군(antiphospholipid syndrome), 성인형스틸병(adult onset still's disease), 전신경화증(systemic sclerosis), 피부경화증(scleroderma), 쇼그렌증후군(Sjögren's syndrome), 재발다발연골염(relapsing polychondritis), 류마티스다발근통(polymyalgia rheumatica), 혼합결합조직병(mixed connective tissue disease), 척추관절염(spondyloarthritis), 베체트병(Behçet's disease), 육아종증다발혈관염(granulomatosis with polyangiitis, Wegener's granulomatosis), 현미경적다발혈관염(microscopic polyangiitis), 호산구육아종증다발혈관염(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, Churg-Strauss syndrome), 결절다발동맥염(polyarteritis nodosa), 타카야수동맥염(Takayasu's arteritis), 거대세포동맥염(giant cell arteritis), 굿패스트증후군(Goodpasture syndrome), 한랭글로불린혈증혈관염(cryoglobulinemic vasculitis), 피부근염(dermatomyositis), 다발근염(polymyositis), 무근육병피부근염(amyopathic dermatomyositis), 봉입체근염(inclusion body myositis), 호산구근염(eosinophilic myositis), 호산

구근막염(eosinophilic fasciitis), 건선관절염(psoriatic arthritis), 주기성 발열증후군(periodic fever syndrome)을 포함하였다. 진료지침에 포함한 백신은 성인예방접종으로 우선 추천되는 인플루엔자 백신, 폐렴사슬알균 백신, B형간염 백신, A형간염 백신, 인유두종바이러스 백신, 파상풍-디프테리아-백일해 백신, 대상포진 백신, 홍역-볼거리-풍진 백신으로 한정하였다.

진료지침 개발위원회와 실무위원회의 구성

적용대상 환자와 추천하는 백신의 결정과 함께 구체적인 개발 방법을 논의하고 핵심 질문을 개발하기 위해 류마티스내과 전문의 4인, 감염내과 전문의 4인, 예방의학 전문의 1인을 포함하는 지침 개발위원회가 구성되었다. 그리고 별도로 류마티스내과 전문의 7인, 감염내과 전문의 7인으로 구성된 실무 위원회를 구성하여 각각의 백신과 관련하여 핵심질문을 검토하고 권고사항을 작성하였다. 진료지침 개발에 참여한 전문의는 백신제품에 대하여 이해관계(conflict of interest)에 있지 않았다(부록 1).

AIIRD 환자에서의 예방접종의 효과와 안전성에 대한 근거 문헌이 충분하지 않아 기존에 개발된 근거중심의 진료지침을 수용 개작하였다. 그리고 기존 진료지침들의 연구 방법을 검토하여 해당 지침의 자료 검색기간을 확인하고 이 후에 발표된 논문을 추가로 분석하여 최신 지견을 지침에 반영하였다. 추가로 검토한 최신 지견은 최근 활발하게 연구되고 있는 폐렴사슬알균 백신과 인유두종바이러스 백신, 파상풍-디프테리아-백일해 백신으로 한정하였다. 진료지침은 한국보건의료연구원에서 배포한 임상진료지침 개발 매뉴얼에 따라 개발되었다[9].

진료지침 핵심질문 선정

진료지침 개발위원회에서 토론을 통해 진료현장에서 실제 제기될 수 있는 의문점들을 바탕으로 핵심질문을 작성하였다. 그리고 핵심질문은 접종과 관련한 일반적인 질문들과 각각의 백신에 대한 구체적인 질문들로 분류하였다. 일반적인 접종과 관련한 질문 14개, 각각의 백신에 대한 질문 19개가 일차적으로 개발되었으나, 근거문헌이 없는 경우가 있어 기존의 진료지침들과 논문들을 검토하여 총 18개의 핵심 질문으로 정리하였다. 진료지침 개발위원회에서 개발된 18개의 핵심질문들은 실무위원회로 이관하여 2차 검토를 요청하였고, 해당 질문에 대한 근거자료의 유무와 국내 적용 가능성을 고려하여 15개의 핵심질문을 최종 선정하였다(표 1).

기존 진료지침 검색과 선정

진료지침 검색은 백신, 자가면역염증성 류마티스 질환, 치료 약제를 검색어로 조합하여 시행하였다. 검색 전략 중 백신 검색어로는 인플루엔자 백신, 폐렴사슬알균 백신, B형간염 백신, A형간염 백신, 인유두종바이러스 백신, 파상풍-디프테리아-백일해 백신, 대상포진 백신, 홍역-볼거리-풍진 백신을 포

표 1. 핵심질문 문항

- 핵심질문 1. AIIRD 환자에서 예방접종은 기저 질환을 악화시키는가?
- 핵심질문 2. AIIRD 환자에서 약독화 생백신은 안전한가?
 - 2-1. 면역억제치료를 받지 않는 환자에서 약독화 생백신은 안전한가?
 - 2-2. 면역억제치료를 받는 환자에서 약독화 생백신은 안전한가?
- 핵심질문 3. AIIRD 환자의 치료전략을 수립하는 데 있어 예방접종력에 대한 조사가 도움이 되는가?
- 핵심질문 4. AIIRD 환자에서 치료 상황을 고려하여 백신접종은 언제 해야 하는가?
- 핵심질문 5. AIIRD 환자에서 여행 시 풍토병 예방을 위한 백신접종은 도움이 되는가?
- 핵심질문 6. AIIRD 환자의 가족과 돌봄 제공자에게 예방접종을 해야 하는가?
- 핵심질문 7. AIIRD 환자에게 추천되는 백신과 각각의 예방접종은 안전하고 효과적인가?
 - 7-1. 인플루엔자 백신은 안전하고 효과적인가?
 - 7-2. 폐렴사슬알균 백신은 안전하고 효과적인가?
 - 7-3. B형간염 백신은 안전하고 효과적인가?
 - 7-4. A형간염 백신은 안전하고 효과적인가?
 - 7-5. 인유두종바이러스 백신은 안전하고 효과적인가?
 - 7-6. 파상풍-디프테리아-백일해 백신은 안전하고 효과적인가?
 - 7-7. 대상포진 백신은 안전하고 효과적인가?
 - 7-8. 홍역-볼거리-풍진 백신은 안전하고 효과적인가?

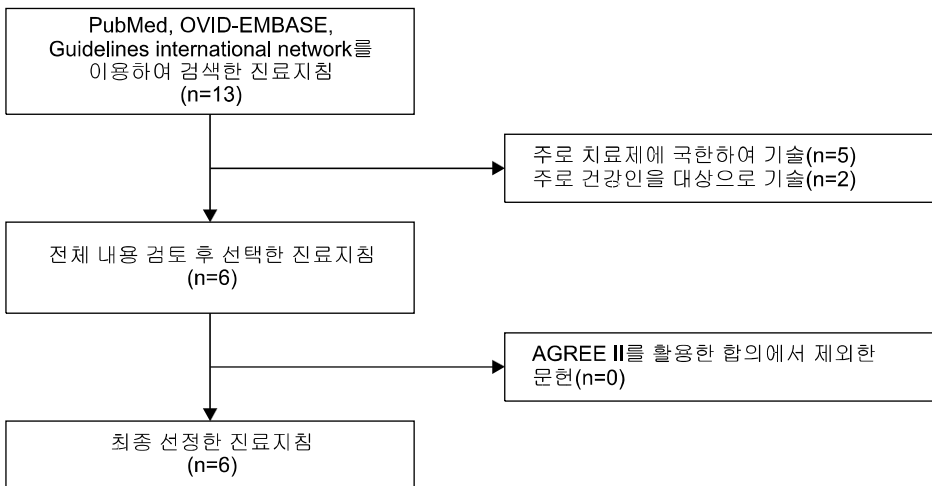


그림 1. 진료지침 수용 개작 개발을 위한 문헌검색과 선정과정. AGREE: Appraisal of Guidelines Research and Evaluation.

함하였고, 류마티스 질환으로는 류마티스관절염, 전신홍반루푸스, 항인지질항체증후군, 쇼그렌증후군, 성인형스틸병, 전신경화증, 재발다발연골염, 류마티스다발근통, 혼합결합조직병, 척추관절염, 베체트병, 육아종증다발혈관염, 호산구육아종증다발혈관염, 현미경적다발혈관염, 결절다발동맥염, 타카야수동맥염, 거대세포동맥염, 굿페스처증후군, 한랭글로불린혈증혈관염, 피부근염, 다발근염, 무근육병피부근염, 봉입체근염, 호산구근염, 호산구근막염, 건선관절염, 주기성 발열증후군을 검색식에 포함하였다. 약제로는 disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) blocking agent, glucocorticoid, methotrexate, sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine, azathioprine, mycophenolate, cyclosporine, tacrolimus, cyclophosphamide, infliximab, etanercept, abatacept, adalimumab, golimumab, rituximab, belimu-

mab, tocilizumab, certolizumab, ustekinumab, canakinumab, 그리고 anakinra를 포함하였다. 검색기간은 2010년도 1월부터 2018년도 8월까지였다. PubMed, OVID-EMBASE, Guidelines International Network의 사이트에서 영어로 작성된 총 13편의 진료지침이 검색되었다. 13개 진료지침의 내용을 검토하고 본 진료지침의 개발목적에 부합하는지를 사전 검토하였다. 13개의 진료지침 중 5개의 진료지침은 치료제에 국한되어 기술되어 있고, 2개의 진료지침은 AIIRD 환자에서의 백신접종이 아닌 주로 건강인을 대상으로 기술되어 있어 제외하였다. 최초 검색된 진료지침을 대상으로 작성 주체, 근거중심 개발, 권고등급 기술 여부를 검토하여 이차 선별을 시행하였다. 각 진료지침 당 총 3인의 지침개발위원과 실무위원이 진료지침 평가도구인 Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) II를 이용하여 범위와 목적, 이해당사자의 참여, 개발의 엄격성, 표현의 명확성, 적용성, 편집

서유빈 외.

표 2. AGREE II 평가를 통해 최종 선정된 진료지침

제목	국가/지역	기관	발행연도
1 EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases	Europe	European League Against Rheumatism	2011
2 Canadian Rheumatology association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety	Canada	Canadian Rheumatology Association	2012
3 Clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host	USA	Infectious Diseases Society of America	2013
4 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis	USA	American College of Rheumatology	2015
5 Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases	Switzerland	The Federal Commission for Swiss Vaccination Issues	2015
6 Recommendations for vaccination in adult patients with systemic inflammatory rheumatic diseases from the Portuguese Society of Rheumatology	Portugal	Portuguese Society of Rheumatology	2016

AGREE: Appraisal of Guidelines Research and Evaluation, EULAR: European League Against Rheumatism.

표 3. 근거수준(Level of evidence, LOE)의 정의

근거수준(LOE)	의미
높음(High)	효과 추정에 대한 신뢰가 추가 연구로 바뀌는 경우가 거의 없음
중간(Moderate)	효과 추정에 대한 신뢰가 추가 연구로 변할 수 있음
낮음(Low)	효과 추정에 대한 신뢰가 추가 연구로 크게 변할 수 있음
매우 낮음(Very low)	효과 추정에 대한 신뢰를 확신하지 않음

의 독립성을 점수로 평가를 하고 이를 종합하여 수용 개작에 합당한 진료지침 6개를 최종 선정하였다(그림 1, 표 2).

진료지침 작성과정과 최신성 검토

지침개발위원회에서 핵심질문을 중심으로 6개 진료지침의 권고사항을 종합하여 정리하였고, 실무위원회에서는 정리된 내용과 최신 논문을 바탕으로 핵심질문에 대한 권고사항과 근거를 기술하였다. 각 권고사항의 근거등급은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 방식에 따라 표기하였다. GRADE 형식에 따라 각 권고문의 근거 수준을 높음, 중간, 낮음, 그리고 매우 낮음으로 구분하였다. 권고 수준은 강한 권고, 약한 권고, 약한 부정, 강한 부정으로 평가하였다(표 3, 4).

본 지침에서 기술하는 총 8개의 백신 중 백신접종 대상자와 면역원성, 접종방법, 새로운 제형의 백신에 대해 활발하게 논의되고 있는 폐렴사슬알균 백신, 인유두종바이러스 백신, 파상풍-디프테리아-백일해 백신에 대해서는 추가로 최신 논문

표 4. 권고강도(Strength of recommendation, SOR)의 정의

권고강도(SOR)	의미
강한 권고(Strong recommendation)	해당 중재는 원하는 효과에 대한 충분한 근거가 있어 시행할 것을 권고함
약한 권고(Weak recommendation)	중재를 선택적으로 제공하거나, 전문가의 판단에 따라 특정 개인에게 시행할 것을 권고함
약한 부정(Weak against)	해당 중재의 부정적인 효과에 대한 일부의 근거가 있어, 가능한 시행하지 않을 것을 권고함
강한 부정(Strong against)	해당 중재의 부정적인 효과에 대한 충분한 근거가 있어, 시행하지 않을 것을 권고함

을 검토하였다. 자료 검색을 위해 PubMed와 EMBASE를 이용하였다. 기존 선정된 6개의 진료지침의 최종 문헌검색 기간이 2014년 10월까지였기 때문에, 최신성 검토는 2014년 11월부터 2018년 10월까지로 하였다. 검색문헌은 체계적 고찰, 무작위 대조시험 연구, 코호트 연구, 환자 대조군 연구, 가이드라인인 경우로 한정하였다. 언어는 영어로 제한하였다. 검색어는 기존 진료지침 검색 방법과 동일하게 적용하였다. 검색된 논문은 지침개발위원회에서 제목과 초록을 검토하여 본 지침개발의 목적에 부합하는지를 2인이 교차 판정하였다. 합의되지 않은 문헌은 2인이 상의하여 포함 여부를 최종 결정하였다. 폐렴사슬알균 백신은 처음 검색된 445편의 논문 중 6편, 인유두종바이러스 백신은 902편 중 7편, 파상풍-디프테리아-백일해 백신은 925편 중 6편이 최신화 작업에 포함되었고, 실

무위원회로 이관하여 진료지침 작성에 활용하도록 하였다 (표 5).

진료지침 권고사항에 대한 동의도 조사

백신접종과 관련한 일반적인 권고사항과 각 백신 별 권고사항에 대하여 지침개발위원회와 실무위원회 23명은 온라인으로 자료를 공유하고 내용을 검토하였다. 그리고 동의도 조사를 위해 대면회의를 진행하였다. 동의도 조사 전에 지침개발에 참여한 전문가들이 대상 백신이나 약제에 대해 후원을 받지 않았는지를 확인하고 판정을 진행하였다. 그리고 기존 진료지침서와 최신 연구결과, 현재 국내 의료여건과 백신의 건강상 편익, 이상반응에 근거하여 동의 여부를 논의하였다. 각

권고문에 대한 동의 여부를 9점 척도로 평가하였고, 전체 인원의 80% 이상이 7~9점에서 합의되면 동의로 판정하였다. 만약 동의가 되지 않으면 토론을 통해 권고문을 수정하고 권고강도를 조정한 후 재투표를 통해 최종 합의를 하였다.

진료지침 검토, 승인 및 보급

진료지침은 대한류마티스학회와 대한감염학회에서 내부검토를 거쳐 관련 학회인 대한백신학회와 대한내과학회에 검토를 요청하고 승인을 받았다. 그리고 백신접종의 당사자인 AIIRD 환자의 의견을 수렴하기 위해 환자 단체인 한국팽근회, 루푸스를 이기는 사람들 협회, 한국강직성척추염협회에 지침서를 검토받았다. 최종 진료지침은 대한류마티스학회지

표 5. 최신 지견을 보완하기 위해 검토한 문헌

제목	연구 방법(study design)	발행 연도
1 Immunizations following solid-organ transplantation	Review	2014
2 Immunogenicity and safety of the bivalent human papilloma virus (HPV) vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study	Case-control study	2014
3 Effect of abatacepton the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients	Randomized controlled study	2015
4 Opsonic and antibody responses to pneumococcal polysaccharide in rheumatoid arthritis patients receiving golimumab plus methotrexate	Randomized controlled study	2015
5 The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients	Case-control study	2015
6 The association between antibody levels before and after 7-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization and subsequent pneumococcal infection in chronic arthritis patients	Case-control study	2015
7 HPV vaccine trials and tribulations: clinical perspectives	Review	2015
8 Pertussis prevalence in Korean adolescents and adults with persistent cough	Retrospective observation study	2015
9 Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept	Case-control study	2016
10 HPV infection and vaccination in Systemic Lupus Erythematosus patients: what we really should know	Review	2016
11 Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients	Review	2016
12 Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future	Review	2016
13 Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases	Review	2017
14 Committee opinion no. 704: human papillomavirus vaccination	Guideline	2017
15 Practice alert: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) vaccine update, 2017	Guideline	2017
16 Committee opinion no. 718: update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination	Guideline	2017
17 Tdap vaccination coverage during pregnancy - selected sites, United States, 2006 ~ 2015	Retrospective observation study	2017
18 Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: recommendations of the ACIP	Guideline	2018
19 Infections in pregnancy and the role of vaccines	Review	2018

Tdap: tetanus-diphtheria-pertussis, ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices.

서유빈 외.

(Journal of Rheumatic Diseases)와 대한감염학회지 (Infection & Chemotherapy)에 공동 출판하여 배포하기로 하였다. 또한, 5년 후 새롭게 발표되는 문헌을 검토하여 개정판을 발간하기로 하였다.

일반권고

KQ 1. AIIRD 환자에서 예방접종은 기저 질환을 악화시키는가?
예방접종으로 AIIRD가 유발되거나 악화될 가능성은 낮으므로 필요한 예방접종을 권고한다(LOE: 낮음/SOR: 강한 권고).

백신이 AIIRD를 유발할 가능성은 낮다. 그러나 예방접종 후 길랭-바레증후군, 특발성 혈소판감소자반증과 같은 자가면역 반응이 발생할 수 있고, 면역역강제(adjuvant)가 AIIRD의 잠재적 원인이 될 수 있다고 드물게 보고되고 있다[10-17]. 그러나 다수의 연구에서 기저질환의 악화 없이 안전하게 접종이 가능하다고 보고하고 있고, 대규모 역학연구에서도 AIIRD 환자에서의 이상반응 발생빈도가 일반인에서의 빈도와 다르지 않다고 보고하였다[18-20].

KQ 2. AIIRD 환자에서 약독화 생백신은 안전한가?
KQ2-1. 면역억제치료를 받지 않는 AIIRD 환자에서 약독화 생백신은 안전한가?
약독화 생백신 접종이 필요한 경우, 면역억제제를 복용하지 않는 AIIRD 환자에게 접종을 권고한다(LOE: 매우 낮음/SOR: 강한 권고).
KQ2-2. 면역억제치료를 받는 AIIRD 환자에서 약독화 생백신은 안전한가?
면역억제제를 복용 중인 AIIRD 환자는 약독화 생백신 접종을 가능한 피해야 한다(LOE: 매우 낮음/SOR: 약한 부정).

약독화 생백신은 세균 또는 바이러스의 병독성을 줄여서 감염 발생의 위험을 낮추고 면역원성은 유지되도록 만든 백신이다. 면역억제제를 복용하지 않는 AIIRD 환자는 특별한 금기가 없는 한 약독화 생백신을 접종할 수 있다. 그러나 면역억제제를 복용하는 AIIRD 환자에게 접종하는 경우에는 중증 감염이 발생할 우려가 있다. 최근 AIIRD 환자를 대상으로 많은 생물학적제제(biologic agents)가 개발되어 사용 중인데 이들 약제는 인체 면역을 낮추기 때문에 백신접종에 주의가 필요하다. 다수의 문헌에서도 면역억제제를 복용 중인 AIIRD 환자에서 약독화 생백신의 접종을 금하고 있다[21-26]. 그러나 홍역-볼거리-풍진 백신, 수두 백신, 대상포진 백신은 환자 개인별 위험-이익(risk-benefit)을 평가해서 면역억제 정도에 따라 제한적으로 접종을 고려할 수 있다. 약독화 생백신 접종 후

감염 발생의 위험은 백신의 종류와 면역억제 정도에 따라 달라진다. 2주 이내 단기간의 스테로이드 사용(프레드니솔론 기준 하루 20 mg 미만의 용량 투여), 주 0.4 mg/kg 이하의 메토티렉세이트 투여, 하루 3.0 mg/kg 미만의 아자티오프린을 투여하는 경우에는 대상포진 백신 접종을 고려할 수 있다[23].

KQ 3. AIIRD 환자의 치료전략을 수립하는 데 있어 예방접종률에 대한 조사가 도움이 되는가?
AIIRD가 진단되면 이에 대한 치료 전략을 수립함과 동시에 예방접종률에 대해 조사를 시행해야 한다(LOE: 전문가 의견/SOR: 강한 권고).

AIIRD 환자에서의 예방접종은 백신의 면역원성을 유지하면서도 안전해야 한다. AIIRD가 진단되더라도 곧바로 면역억제치료를 하지 않는 경우가 있다. 이 경우 치료 전 안전하게 약독화 생백신을 접종할 수 있고, 면역억제제에 의한 백신의 면역원성 저하를 최소화할 수 있다. 따라서 면역억제치료를 시작하기 전에 AIIRD 환자에 대한 예방접종률의 확인은 중요하다. 만약 접종하려는 백신과 관련하여 항체를 확인할 수 있는 검사 방법이 있다면 진단 초기에 검사를 시행하고 결과에 따라 접종 계획을 세우는 것이 필요하다.

KQ 4. AIIRD 환자에서 치료 상황을 고려하여 백신 접종은 언제 해야 하는가?
KQ4-1. 가능한 질병이 안정기에 있을 때 백신 접종을 권고한다(LOE: 매우 낮음/SOR: 강한 권고).
KQ4-2. 백신은 가능하면 면역억제 치료시작 이전에 접종할 것을 권고한다(LOE: 매우 낮음/SOR: 강한 권고).

AIIRD 환자를 진료하는 의사는 적절한 면역 형성과 안전한 접종을 위해 가능한 면역억제치료 이전에 접종을 권해야 한다[21-23,25,26]. 약독화 생백신 접종 후 면역원성은 일반적으로 3주 이내에 생성되므로 일반적으로 면역억제치료 시작 4주전에 접종하는 것이 권고된다[21] (표 6). 그러나 이러한 권고되는 기간은 면역억제치료제의 종류에 따라 달라질 수 있다. 항TNF제제, rituximab 치료 전에 접종할 때에는 4주의 시간적 간격이 적절하나, abatacept나 tocilizumab은 2~3주 정도의 간격을 두는 것이 권장된다[27-31]. 이와 달리, 불활화 백신은 고식적 합성(conventional synthetic) DMARDs 또는 생물학적제제 투여 중에도 비교적 안전하게 접종할 수 있다[22,26]. 그러나 투여 중인 면역억제 치료제의 종류에 따라 면역반응이 다소 상이할 수 있어 주의를 요한다. 메토티렉세이트나 항TNF제제와의 병합요법은 백신의 면역원성을 감소시킨다고 보고된 반면, adalimumab 단독 투약군에서는 인플루엔자 백신과 폐렴사슬알균 백신의 면역원성에 문제가 없다는 보고가 있다[32-34]. 또한, abatacept는 체액성 면역반

표 6. AIIRD 치료약제의 종류에 따라 치료 중단 후 추천되는 백신접종 시기

약품 범주	약제	반감기	불활화 백신	약독화 생백신
Glucocorticoid	Prednisolone	3~4시간	접종제한 없음*	1개월
	Synthetic DMARD	Methotrexate		3~10시간
Leflunomide		14일		3~24개월
Biologic DMARD	Etanercept	4.3일		1개월
	Adalimumab	14일		3개월
	Certolixumab	14일		
	Golimumab	12일		
	Infliximab	8~10일		
	Abatacept	13일		3개월
	Tocilizumab	13일		
	Rituximab	21일	6~12개월	

AIIRD: Autoimmune Inflammatory Rheumatic Disease, DMARD: disease-modifying antirheumatic drugs. *접종제한은 없으나, 백신접종의 긴급성 및 면역 억제제의 수준에 따라 접종여부를 판단해야 함.

응이 감소했다고 보고된 반면 tocilizumab은 유의한 영향이 없었다[35,36]. CD20에 대한 단클론항체인 rituximab은 B 세포 손실로 체액성 면역반응을 심하게 감소시키기 때문에 최소한 치료 4주전에 예방접종을 하는 것이 권고된다[22,37]. 이와 같이, 면역억제치료는 백신 접종 후 면역반응을 저해할 수 있어 일반적으로 치료 전에 접종하는 것이 권고되나, 백신 접종을 완료하기 위해 AIIRD에 대한 치료를 늦추는 것은 권고하지 않는다[21].

면역억제치료에 의한 백신 면역원성의 감소는 복용 중인 약제의 총량에 의존적이므로 이미 면역억제치료를 받고 있는 환자들은 치료 약제 용량이 가장 낮을 때 접종하는 것이 좋다[25]. 또한 면역억제치료 중단 후 약독화 생백신의 접종이 가능한 시기는 약제에 따라 상이한데 치료제의 약동학적 특성을 고려하여 접종 시기를 결정해야 한다[26]. 일반적으로 스테로이드는 하루 10~20 mg 이상의 프레드니솔론을 2주 이상 복용하였을 때 고용량으로 정의하며, 약제 중단 4주 후 백신 접종이 권장된다[38,39]. 정맥 내 대량 주입하는 치료를 했을 때에는 3개월 후 백신 접종을 시행하는 것이 좋다[38]. 메토틱렉세이트의 경우 0.4 mg/kg/week 또는 20 mg/week 이상을 복용하였을 때에는 약제 중단 후 1~3개월이 지나 접종하는 것이 좋다[25,40]. Leflunomide의 경우 반감기가 길기 때문에 투약 중단 후 3~6개월의 기간이 권장되나 체내에 2년까지 활성화된 형태로 잔존해 있을 수 있기 때문에 중단 후 2년을 권장하기도 한다[25,38,40]. 항TNF제제 중 etanercept는 다른 약제에 비해 상대적으로 반감기가 짧기 때문에 투약 1개월 후에 접종을 고려할 수 있으나 그 외 adalimumab, certolizumab, infliximab과 같은 약제들은 투여 중단 3개월 이후에 접종을 고려한다[25,38,40]. Abatacept, tocilizumab, ustekinumab과 같은 생물학적제제들도 반감기 5배의 기간을 고려하여 일반적으로 3개월 후에 접종하는 것이 권고되나, rituximab은 B세포의 회복기간을 고려하여 약독화 생백신과 불활화 백신 모두 접종 시까지 최소 6개월에서 1년의 기간이 요

구된다[22,25,26,28-30,40].

KQ 5. AIIRD 환자에서 여행시 풍토병 예방을 위한 백신 접종은 도움이 되는가?

여행을 계획중인 AIIRD 환자는 건강인에게 일반적으로 권고되는 예방접종을 시행한다(LOE: 낮음/SOR: 강한 권고).

면역저하자는 감염이 토착화 되어있는 곳을 여행할 때 건강인에 비해 감염병에 걸릴 위험이 높다. 따라서 여행 전 백신접종에 대해 미리 상담하는 것이 중요하다. 일부 백신의 경우 다회 접종이 필요하기 때문에 상담시기는 여행 6개월 전이 적절하나, 급하게 여행이 결정된 경우에는 안전성과 면역원성을 높이기 위해 빠른 시일 안에 상담 받는 것이 필요하다[22]. 여행을 대비해서 권고되는 백신으로는 A형간염 백신, B형간염 백신, 인플루엔자 백신, 수막알균 백신, 폐렴사슬알균 백신, 파상풍 백신, 장티푸스 백신, 콜레라 백신, 광견병 백신, 진드기 매개 뇌염 바이러스 백신, 황열 백신, 홍역-볼거리-풍진 백신 등이 있다.

1) 황열 예방접종

황열은 아프리카와 중남미 열대 지방의 제한된 지역에 토착화 되어있는 감염병으로 효과적인 치료법이 없으며 사망률이 20% 이상인 치명적인 질환이다. 따라서 황열이 토착화 된 지역을 여행하는 여행자는 황열 예방접종이 필수적으로 요구되나, 황열 백신은 다른 약독화 생백신에 비해 바이러스 증식력(replication capacity)이 강해서 면역억제 치료를 받는 환자에서는 감염 유발 가능성 때문에 접종을 권고하지 않는다[25]. 일반적으로 AIIRD환자는 황열이 토착화 되어있는 지역으로 여행가는 것을 피하도록 권고되나, 부득이하게 방문을 해야 한다면 접종 불가 사유를 기록한 소견서(waiver)를 작성한다[41].

KQ 6. AIIRD 환자의 가족과 돌봄 제공자에게 예방접종을 해야 하는가?
 가족과 돌봄 제공자는 건강인에게 일반적으로 권고되는 예방접종을 시행한다. 특히 인플루엔자 백신과 홍역-볼거리-풍진 백신, 수두 백신, 대상포진 백신은 건강인에게 일반적으로 권고되는 사항과 동일하게 접종한다(LOE: 중간/SOR: 강한 권고).

AIIRD 환자가 있는 가정에 함께 거주하는 면역 능력이 있는 구성원은 국내 예방접종 지침에 따라 백신을 접종해야 한다. 매년 인플루엔자 백신을 접종해야 하고, 홍역-볼거리-풍진 백신, 수두 백신, 대상포진 백신은 일반적으로 권고되는 사항에 따라 접종한다[42-48]. 황열 백신과 경구 장티푸스 백신도 필요에 따라 여행 전에 접종한다. 그러나 생백신의 경우 접종 후 전파의 가능성이 있으므로 일반적으로 접종 후 2주 동안 면역 억제제로 치료 중인 환자와 접촉에 주의해야 한다. 가족 중 로타바이러스 백신을 접종 받은 사람이 있다면 4주간 접종자의 대변과 접촉을 피하고 손위생을 준수해야 한다.

백신 별 접종 권고

인플루엔자 백신

AIIRD 환자는 매년 인플루엔자 백신을 접종해야 한다(LOE: 중간/SOR: 강한 권고).

1) 접종 대상자

모든 AIIRD 환자에게 인플루엔자 백신을 접종한다. AIIRD 환자를 대상으로 한 인플루엔자 감염의 역학연구는 부족하다. 65세 이상의 고령자를 대상으로 한 연구에서는 류마티스 질환과 혈관염을 포함하는 만성질환자군에서 인플루엔자 감염과 합병증으로 인한 입원이 증가한다고 보고하였다[49]. 46,030명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서는 류마티스관절염 환자에서 인플루엔자 감염률이 높고(409.33 vs. 306.12명/100,000 연 환자 수) 합병증의 비율이 2.75배 높은 것으로 보고되었다[50]. 이러한 위험 증가는 사용하는 약제와 무관하게 관찰되었다. 일반적으로 AIIRD 환자에서 인플루엔자의 감염과 합병증의 발생이 높다고 판단하기 때문에 인플루엔자 백신은 모든 AIIRD 환자에게 추천되며 대부분의 가이드라인에서도 최우선 접종 백신으로 권고하고 있다.

2) 백신 효과와 효능

류마티스관절염 환자에서의 면역원성은 건강인과 유사하고, 고식적 합성 DMARDs 또는 항TNF제제 사용에도 면역원성은 유지된다[34,51-61]. 전신홍반루푸스 환자에서는 면역

원성이 다소 감소된다고 보고되기도 하나 건강인과 비교하여 면역원성에 차이가 없다는 보고가 많다[18,20,57,62-70]. 육아종증다발혈관염, 전신경화증, 쇼그렌 증후군에서의 면역원성 또한 건강인과 비교하여 차이가 없다[19,71-73]. AIIRD 환자를 대상으로 한 인플루엔자 백신의 효과에 대한 연구는 드물지만, 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 대규모 관찰 연구에서는 백신 접종군에서 17% (95% 신뢰구간, 5%~29%) 감염이 감소하는 것이 확인되었다[74]. 그리고 류마티스관절염과 전신홍반루푸스 환자를 대상으로 한 연구에서도 인플루엔자 백신을 접종한 군에서 폐렴, 급성 기관지염, 바이러스 감염이 비접종 군보다 유의하게 감소되었다[74,75]. 인플루엔자 백신의 면역원성은 면역억제제 사용 여부와 약제의 종류에 따라 다를 수 있으나, 일반적으로 건강인과 유사하거나 약간 감소하는 것으로 보고된다.

3) 백신 안전성

인플루엔자 백신은 불활화 백신으로 면역이 저하된 상태에서도 안전하게 접종할 수 있다. 부작용은 건강인에게 사용하는 경우와 다르지 않다[51,57].

4) 접종 방법

유행이 시작하기 전에 접종해야 충분한 방어면역을 기대할 수 있기 때문에 인플루엔자 유행 시기 전에 미리 접종을 하고, 유행 중이더라도 빠른 시일 안에 접종을 한다. 국내 인플루엔자의 유행시기는 보통 11월부터 4월까지이다. 일반적으로 근육주사로 1회 접종을 하며 백신의 제형에 따라 투약 방법이 달라질 수 있어 사용법을 준수한다. 면역억제제를 사용 중인 경우에는 환자의 질병상태와 사용 중인 약제의 면역억제 정도, 반감기를 고려하여 접종 시점을 결정한다.

폐렴사슬알균 백신

AIIRD 환자에게는 폐렴사슬알균 백신을 접종해야 한다(LOE: 낮음/SOR: 강한 권고).

1) 접종 대상자

폐렴사슬알균 폐렴은 지역사회 획득 폐렴 중 약 30%~40%를 차지한다. 폐렴사슬알균 감염은 특히 65세 이상의 고령자, 만성질환환자, 면역저하환자에서 중증의 합병증 또는 사망까지 초래할 수 있다. AIIRD 환자에서 폐렴사슬알균 감염에 대한 역학 자료는 부족하나, 항TNF제제를 사용하는 환자에서 건강인 보다 5배 정도(5.97/1,000 vs. 1.07~1.2명/1,000 연 환자 수) 폐렴 발생이 증가하는 것으로 보고 되었다[76]. 류마티스관절염 환자에서는 폐렴으로 인한 사망률이 2~5배 증가되며, 입원율이 일반인보다 2배 정도 높다[77]. AIIRD 환자에서 폐렴사슬알균으로 인한 감염과 합병증의 발생이 증가하기 때문에 폐렴사슬알균 예방접종은 모든 AIIRD 환자에게 권

고된다.

2) 백신의 효과와 효능

일반적으로 AIIRD 환자에서 폐렴사슬알균 백신의 효과는 건강인과 거의 유사하다[78-84]. AIIRD 환자에게 투여하는 약제가 백신의 면역원성에 미치는 영향을 대략적으로 살펴보면, 일반적인 고식적 합성 DMARDs는 영향이 없었으며, 메토타렉세이트, rituximab, abatacept는 면역원성을 감소시키고, 항TNF제제 사용에 따른 폐렴사슬알균 백신 면역원성은 연구마다 다양하게 나타났다. 폐렴사슬알균 백신의 실제 임상에서의 효과에 대한 연구는 드물다. 류마티스관절염 환자를 대상으로 23가 다당류 백신(pneumococcal polysaccharide vaccine 23, PPSV23)의 효과를 연구한 무작위 대조 임상시험에서는 폐렴을 예방하는 효과가 명확하지 않았다. 이는 면역저하가 심한 환자들을 대상으로 진행한 연구이고 숫자가 충분하지 않았기 때문에 해석에 주의가 필요하다. 일부 환자군에서 백신 면역원성이 감소된다는 보고가 있으므로 접종 시기 조절 등 효과를 최적화하기 위한 노력이 필요하다[85].

3) 백신 안전성

폐렴사슬알균 백신은 불활화 백신이므로 면역상태와 상관 없이 접종할 수 있고, AIIRD의 질병 활성도에 영향을 미치지 않는다. AIIRD 환자에서 폐렴사슬알균 백신의 안전성에 대한 타당한 역학적인 연구는 아직까지 없다[77]. 면역증강제로 사용되는 알루미늄염이 발열, 주사 부위 통증과 불쾌감을 일으킬 수 있으며, 면역증강제 유발 자가면역/염증 증후군(autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, ASIA)을 일으킨다는 보고가 있으나 아직까지 폐렴사슬알균 백신과 관련한 보고는 없다[86]. 그러나 베체트병 환자에서 백신 접종 후 국소반응이 강하게 발현되고 전신염증 반응이 과하게 발현되었다는 보고가 있어 접종 후 주의 깊게 관찰을 해야 한다[87]. 1세 미만 소아에서 가와사키병이 폐렴사슬알균 백신과 관련한 이상반응으로 보고된 바 있다[88].

4) 접종 방법

2019년 현재 성인에게 접종 가능한 폐렴사슬알균 백신은 13가 단백결합 백신(pneumococcal conjugate vaccine 13, PCV13)과 23가 다당류 백신(PPSV23) 두 가지가 있다. PCV13은 건강인에게 우수한 면역원성과 함께 폐렴예방효과가 입증되어 있다. 폐렴사슬알균 감염의 고위험군에게는 두 가지 백신을 모두 접종하는 것이 비용-효과적이라는 연구 결과도 참고하여, AIIRD 성인환자에게는 PCV13과 PPSV23를 모두 접종할 것을 권고한다[89]. PCV13을 먼저 투여하면 면역증강현상(booster effect)이 나타나고, PPSV23을 먼저 투여하는 경우에는 저반응성(hypo-responsiveness)이 발생하기 때문에 PCV13을 먼저 접종하는 것이 유리하다[90].

① 폐렴사슬알균 백신 미접종자: PCV13을 먼저 1회 접종하

고, 최소 8주가 지난 후에 PPSV23을 1회 접종한다. 이후 5년이 지난 후에 PPSV23을 추가로 1회 접종한다.

② PPSV23을 1회 접종한 환자: PPSV23 접종 후 1년의 기간이 지난 후에 PCV13을 1회 접종한다. PCV13 접종 후 최소 8주가 경과하고, 이전 PPSV23 접종 후 5년이 지났을 때, PPSV23을 추가로 1회 접종한다.

③ PPSV23을 2회 접종한 환자: 마지막 접종 후 1년이 지난 후에 PCV13을 1회 접종한다.

④ 65세 이전에 PCV13 1회, PPSV23 2회를 모두 접종한 환자: 65세가 지나서 이전 PPSV23 접종 후 5년이 지나서, PPSV23을 한 번 더 접종한다.

B형간염 백신

B형간염 항체가 없는 AIIRD 환자를 대상으로 B형간염 백신을 접종한다(LOE: 낮음/SOR: 강한 권고).

1) 접종 대상자

AIIRD 환자는 면역억제제의 사용으로 B형간염의 재활성화 가능성이 높고, B형간염이 재활성화 된 경우 합병증의 발생 위험이 높다[91-93]. 후향적 연구에 따르면 HBsAg 양성인 123명의 류마티스관절염 환자 중 30명(24.4%)의 환자에서 치료 중 B형간염이 재활성화 되었다[94]. AIIRD 환자의 예방접종과 관련한 다수의 국외 가이드라인에서도 B형간염 항체가 없는 AIIRD 환자(HBsAg, anti-HBc, anti-HBs 모두 음성)와 미접종 비감염자는 B형간염 백신을 접종하도록 권고하고 있다. B형간염 백신은 특히 고위험군에서 더욱 적극적으로 접종하도록 권장되고 있다. 대한감염학회-대한간학회, 미국류마티스학회와 캐나다류마티스학회의 가이드라인에 따르면 B형간염 고위험군의 정의는 주사약물 남용자, 다수의 파트너와 성적인 관계를 갖는 경우, B형간염 유행지역 여행자 혹은 장기체류자, 혈액제제를 자주 투여 받는 사람, 남성 동성애자, B형간염 환자의 접촉자, B형 간염에 노출될 위험이 있는 의료진과 실험실 종사자이다[95,96]. 또한, 항TNF제제나 rituximab과 같은 생물학적제제를 투약 중인 AIIRD 환자나 고용량의 스테로이드를 복용 중인 면역저하 환자도 고위험군이다[21].

2) 백신 효과와 효능

일반적으로 B형간염 백신 접종 후 혈청 항체역가가 10 IU/L에 도달한 경우에 예방효과가 있다고 본다. B형간염 항체가 없는 AIIRD 환자(HBsAg, anti-HBc, anti-HBs 모두 음성)를 대상으로 B형간염 백신을 3회(0, 1, 6개월) 접종한 경우 비교적 높은 68%~93%의 환자에서 효과적인 항체생성률을 보였다. 그러나 고식적 합성 DMARDs를 투약 중인 경우 항체생성률이 70%, 생물학적제제 투여시 50%, rituximab 투여시 25%로 낮기 때문에 면역억제제를 사용 중인 경우에는 접종

서유빈 외.

후 항체 생성 여부를 확인해야 한다[97]. 항체생성 여부를 평가하기 위해서는 마지막 접종 4~6주 후에 anti-HBs 항체의 역가를 측정해야 한다. B형간염 백신 접종 후 항체생성이 되지 않은 경우에는 B형간염 백신을 다시 3회(0, 1, 6개월) 접종하도록 권고한다.

과거 B형간염 바이러스에 노출이 의심되는 anti-HBc 단독 양성(HBsAg, anti-HBs 음성)인 AIIRD 환자에서도 백신 접종이 어느 정도 이점이 있을 것으로 생각되나, 이에 대한 연구가 많지 않아 일관된 진로지침은 없는 상태이다[98]. Anti-HBc 단독 양성인 경우에는 위양성인지 또는 잠재 감염 상태인지를 판단하기 위해 HBV DNA 검사를 시행하고, 음성이라면 예방접종을 시도해 볼 수 있다[99].

3) 백신 안전성

B형간염 백신은 불활화 백신으로 면역이 저하된 상태에서도 안전하게 접종할 수 있다. 부작용은 건강인에게 사용하는 경우와 다르지 않다. 44명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 대조군 연구에서는 백신접종에 따른 이상반응의 빈도에 차이가 없었다[97,100]. 그리고 B형간염 예방백신이 AIIRD 환자의 질병을 악화시킨다는 보고는 없다.

4) 접종 방법

B형간염 백신은 B형간염 항체가 없는 AIIRD 환자를 대상으로 총 3회(0, 1, 6개월) 접종한다. B형간염 백신의 3회 접종 후에도 항체가 형성되지 않는 무반응자인 경우에는 B형간염 백신을 다시 3회(0, 1, 6개월) 접종하는 것이 추천된다. 아직까지 AIIRD 환자에서 B형간염 예방접종의 가속접종(accelerated schedule, 예를 들어 0, 1, 2, 12개월 접종)과 고용량 접종의 효과에 대한 근거는 명확하지 않다.

A형간염 백신

건강인에서의 적응증과 동일하게 A형간염 백신의 접종을 고려한다(LOE: 낮음/SOE: 약한 권고).

1) 접종 대상자

AIIRD 환자가 A형간염에 더 취약하거나 합병증의 발생 위험이 더 높다는 근거는 없다. AIIRD 환자의 예방접종과 관련한 국외의 가이드라인에서도 A형간염 백신 접종과 관련하여 명시된 것이 거의 없다[22,23]. 그러나 일반적으로 AIIRD 환자의 경우에도 건강인과 동일한 적응증으로 A형간염 백신을 접종 받도록 권고하고 있다. 대한감염학회에서 제안하고 있는 A형간염 백신 접종 대상자는 만성 간질환자, 어린이를 돌보는 시설 근무자, A형간염 바이러스에 노출 위험이 있는 의료진과 실험실 종사자, 요식업 종사자, A형간염 유행지역(미국, 캐나다, 서유럽, 북유럽, 일본, 뉴질랜드, 호주 이외의 국가) 여행자 혹은 장기체류자, 혈액제제를 자주 투여 받는

자, 남성 동성애자, 마약주사 남용자, A형간염 환자의 접촉자 등이다[96]. 국내 A형간염의 역학을 고려하여 40세 미만의 경우에는 항체검사 없이, 40세 이상에서는 항체검사를 시행한 후 음성일 경우에 백신을 접종하도록 권고한다[101].

2) 백신 효과와 효능

연구결과를 종합하여 볼 때 AIIRD 환자의 경우 건강인과 비교하여 면역원성이 많이 떨어지지 않는 것으로 보인다. 다만 면역억제제를 투여 중인 경우에는 면역원성이 감소할 가능성이 있으므로 가능하면 면역억제제 투여 전이나 종료 후에 백신을 접종하도록 한다. 그러나 면역억제제를 투여 중이라도 노출로 인해 감염의 위험이 높다면 A형간염 백신을 접종하도록 한다.

3) 백신 안전성

A형간염 백신은 불활화 백신으로 면역이 저하된 상태에서도 안전하게 접종할 수 있다. 부작용은 건강인에게 사용하는 경우와 다르지 않다[102].

4) 접종 방법

일반적으로 근주 주사를 하며 제품의 사용법에 따라 접종한다. 첫 접종을 하고 6~18개월 사이에 2차 접종을 시행한다. 면역억제제를 사용 중인 경우에는 환자의 질병 상태와 사용 중인 약제의 면역억제 정도, 반감기를 고려하여 접종 시점을 결정한다.

인유두종바이러스 백신

AIIRD 환자에게는 인유두종바이러스 백신을 접종한다(LOE: 낮음/SOR: 강한 권고).

1) 접종 대상자

국내의 다기관 단면연구에서 전신홍반루푸스 환자는 대조군에 비해 고위험 인유두종바이러스 감염률이 높고(24.6% vs. 7.9%, 오즈비 3.8), 자궁경부 세포검사 이상의 빈도도 높았다(16.4% vs. 2.8%, 오즈비 4.4) [103]. 자궁경부 세포검사 이상 소견에 대해 전신홍반루푸스 자체가 독립적인 위험 인자였고(오즈비 3.5, 95% 신뢰구간 1.8~6.9), 면역억제제 사용과의 유의한 관련성은 없었다. 인유두종 바이러스 감염에 대한 전반적인 유병률은 전신홍반루푸스 환자에서 더 높았으며(11.8% vs. 7.3%), 다중 인유두종 바이러스 감염 또한 전신홍반루푸스 환자에서 더 높았다(4.7% vs. 1.1%) [104]. 반면 전신홍반루푸스 환자에서의 바이러스 제거율은 일반집단보다 감소되어 있었다[105]. 인유두종바이러스 백신은 AIIRD를 가진 젊은 성인, 특히 성접촉을 시작하기 전 연령인 13~16세 사이 여성에게 접종을 권고하며, 늦어도 26세 이전에는 접종하도록 한다[23,25,106]. 미국에서는 45세까지 백

신접종이 허가가 되어 있지만, 26세를 초과한 경우에는 환자의 성접촉력과 면역억제 상태를 고려하여 접종 여부를 판단해야 한다. 생물학적제제를 포함한 면역억제제 투여를 받고 있는 류마티스관절염 환자는 적응이 되는 경우 인유두종바이러스 백신접종이 권장된다[95]. 젊은 남성 AIIRD 환자에서도 과거 백신접종력이 없다면 인유두종바이러스 백신접종을 권고한다. 특히 전신홍반루푸스 환자에서 인유두종바이러스 감염에 대한 임상보고가 많기 때문에 적극적으로 접종을 고려해야 한다.

2) 백신 효과와 효능

전신홍반루푸스 환자에서 인유두종바이러스 백신의 항체 양성률은 76%로 정상인에서의 93%보다 낮았다. 저용량 스테로이드를 투여한 군은 스테로이드를 투여하지 않은 군보다 인유두종바이러스 16의 항체 역가가 유의미하게 낮았고 (1,870 mMU vs. 3,818 mMU), 면역 억제제인 mycophenolate mofetil를 투여하는 전신홍반루푸스 환자는 인유두종바이러스 6, 16, 18의 항체 역가가 mycophenolate mofetil를 투여하지 않는 환자보다 낮은 경향을 보였다[107]. 이러한 연구 결과는 스테로이드나 mycophenolate mofetil과 같은 면역억제제의 투여가 인유두종바이러스 백신의 면역원성을 낮출 수 있음을 시사한다.

3) 백신 안전성

인유두종바이러스 백신은 불활화 백신으로 AIIRD로 인한 면역 상태나 면역억제제의 사용과 무관하게 안전하게 접종할 수 있다. 최근 전신홍반루푸스 환자에서 인유두종바이러스 백신의 효능과 안전성을 평가한 대조군 연구 결과에 따르면 백신접종 후 1년간 전신홍반루푸스의 질병 활성도는 변화가 없었다[107]. 이상반응의 빈도와 중증도는 건강인과 다르지 않으며 백신 접종이 AIIRD 질병을 악화시킨다는 근거는 많지 않다. 백신 접종 후 혈전 발생이 보고된 바 있지만(상대적 위험도 0.2/100,000) 대부분의 경우 혈전 발생의 위험 요인을 이미 갖고 있었다[108]. 따라서, 항인지질항체증후군이 있다면 백신 투여 후 혈전 발생을 면밀하게 관찰할 필요가 있다.

4) 접종 방법

인유두종바이러스 백신은 11~12세 여아에게 기초 접종을 한다. 백신 미접종자나 3회 백신접종을 완료하지 못한 경우에는 4가와 9가 백신은 13~26세 여성, 2가 백신은 13~25세 여성에게 접종하도록 한다. 국내에서 인유두종바이러스 백신은 3회 접종이 권고된다. 1차 접종 1~2개월 후 2차 접종, 6개월 후 3차 접종을 시행하며 1차와 2차 접종 간의 최소 간격은 4주, 2차와 3차 접종 간의 최소 간격은 12주, 1차와 3차 접종 간의 최소 간격은 5개월이다. 1차 접종 이후 2, 3차 접종을 하지 않아 접종이 완료되지 않은 상태라면 1차 접종부터 다시 시작할 필요는 없으며 추천하는 접종간격에 따라 추가 접종을 한다. 이 경우 26세가 넘어도 접종을 할 수 있다. 생물학적제제를 포함

한 면역억제제를 사용 중인 경우에도 인유두종바이러스 백신 접종은 가능하나 질병 활성도가 안정된 상태에서 백신접종이 권장된다.

파상풍-디프테리아-백일해 백신

AIIRD 환자에게는 파상풍-디프테리아-백일해 백신을 접종한다(LOE: 중간/SOR: 강한 권고).

1) 접종 대상자

AIIRD 환자는 일반적인 권고에 따라 파상풍-디프테리아-백일해 백신을 접종을 해야 한다. 최근 24주 이내에 rituximab 치료를 받은 환자에게 오염된 상처가 발생한 경우에는 면역글로블린 투여로 수동 면역을 한다[23].

2) 백신 효과와 효능

류마티스관절염이나 전신홍반루푸스 환자에서의 파상풍 백신에 대한 면역원성은 면역억제제 투여와 상관없이 건강인에 비해 다소 감소하는 것으로 알려져 있다[109]. 면역억제제 사용에 따른 백신의 면역원성의 감소는 투약 중인 면역억제제의 종류에 따라 다르게 나타난다. 메토티렉세이트의 경우 건강인에 비해 다소 감소한 정도로 보고되지만, 메토티렉세이트와 rituximab 병합 투약할 경우 메토티렉세이트 단독 투약군과 비교하여 면역원성은 유사하였다[110]. 류마티스관절염 환자에서 연구된 바는 없지만 건강인에서 abatacept 투약 2주 후에 파상풍 백신을 접종한 경우 면역원성이 떨어짐을 확인하였다[111]. Abatacept 투여 8주 뒤에 파상풍 백신을 투여한 군은 2주 뒤에 파상풍 백신을 투여한 군에 비해 면역원성이 유지되기는 하지만 abatacept를 투여하지 않은 군에 비해선 면역원성이 감소하였다. 메토티렉세이트와 tocilizumab을 투여한 류마티스관절염 환자에서 파상풍 백신에 대한 면역원성은 메토티렉세이트 단독 투약군 대비 차이가 없었다[36]. 질병 활성도가 높은 전신홍반루푸스 환자에서 파상풍-디프테리아-백일해 백신의 효과가 떨어진다는 연구도 있지만 그렇지 않다는 연구 결과들도 있어 이에 대해선 추가적인 연구가 필요하다[84,112-114].

3) 백신 안전성

성인용 파상풍-디프테리아 백신과 파상풍-디프테리아-백일해 백신은 불활화 백신으로 AIIRD로 인한 면역 상태나 면역억제제의 사용과 상관없이 안전하게 사용할 수 있다. 부작용의 빈도와 중증도는 건강인과 다르지 않으며, 백신접종이 류마티스관절염이나 전신홍반루푸스의 질병 활성을 증가시킨다는 근거는 없다[84].

4) 접종 방법

AIIRD 환자에서 파상풍-디프테리아 백신과 파상풍-디프테

서유빈 외.

리아-백일해 백신의 사용은 일반 성인과 동일하다. 18세 이상의 성인에서 소아기 DTP (Diphtheria toxoid, whole cell pertussis, and tetanus toxoid vaccine) 접종을 받지 않았거나, 기록이 분명치 않은 경우, 또는 1958년(국내 DTP 도입 시기) 이전 출생자의 경우에는 3회를 접종한다. 파상풍-디프테리아-백일해 백신을 첫 번째로 접종하고 4~8주 후 파상풍-디프테리아 백신, 이후 6~12개월 뒤 다시 파상풍-디프테리아 백신을 접종한다. 첫 번째에 파상풍-디프테리아 백신을 접종하였다면 이후 두 번째 혹은 세 번째 일정 중 한 번을 파상풍-디프테리아-백일해 백신으로 투여한다. 이후 매 10년마다 파상풍-디프테리아 백신을 추가 접종한다. 임신부는 신생아의 백일해 예방을 위해 이전 파상풍-디프테리아 백신 혹은 파상풍-디프테리아-백일해 백신 접종력과 무관하게 매 임신 27~36주에 파상풍-디프테리아-백일해 백신을 접종한다.

대상포진 백신

50세 이상의 AIIRD 환자는 대상포진 백신의 접종을 고려한다(LOE: 매우 낮음/SOR: 약한 권고).

1) 접종 대상자

AIIRD 환자는 면역억제제나 면역조절 장애 등으로 인해 대상포진 감염의 위험이 증가한다. AIIRD 환자를 대상으로 한 역학연구는 부족하지만, 건강인에 비해 류마티스관절염, 전신홍반루푸스, 육아종증다발혈관염, 다발근염, 피부근염 환자에서 대상포진 발생의 위험이 높은 것으로 알려져 있다[115]. 대한감염학회에서는 금기사항이 없는 한 60세 이상 성인에서 과거 대상포진을 앓았던 병력과 상관없이 접종을 권고하고 있다. 또한 50~59세 성인은 개별 피접종자의 상태에 따라 대상포진 백신의 접종 여부를 결정하도록 하고 있다. 대부분의 국외 AIIRD 환자 진료지침에서는 60세 이상이면 심하게 면적이 억제되지 않은 AIIRD 환자의 경우 대상포진 백신을 접종하도록 권고하고 있다[23,26,95]. 유럽 가이드라인과 미국 질병관리본부에서는 저용량의 메토티렉세이트 (<0.4 mg/kg/week 또는 <20 mg/week), 글루코코르티코이드(프레드니솔론 기준 하루 20 mg 미만), 아자티오프린 (<3.0 mg/kg/day)을 사용 중이라도 접종을 할 수 있다고 기술하고 있다.

2) 백신 효과와 효능

류마티스관절염 환자에서 대상포진 백신의 임상적 효과와 안전성을 평가한 전향적 임상연구는 없다. 생물학적제제를 투여 받는 환자를 포함한 AIIRD 환자에서 대상포진 접종에 대한 두 개의 대규모 후향적 연구에서는 대상포진 백신 접종 후 대상포진 발병율은 접종군이나 비접종군에서 비슷하였으나, 대상포진의 위험을 39% (29%~48%) 낮추는 결과를 보였다[116,117]. 또 다른 후향적 연구에서는 대상포진 백신을

접종한 군에서 그렇지 않은 군에 비해 대상포진 발생이 감소하지만, 접종 후 5년 이상이 경과되면서 그 효과가 소실되는 결과를 보였다[118]. 10명의 루푸스 환자를 대상으로 한 전향적 파일럿 연구에서도 면역원성이 다소 감소하는 경향이 있지만 그 영향은 크지 않은 것으로 보고하였다[119].

3) 백신 안전성

현재 유통 중인 대상포진 백신은 약독화 생백신이기 때문에 면역억제제를 사용 중이라면 접종에 주의가 필요하다. 유럽 가이드라인과 미국 질병관리본부에서는 저용량의 메토티렉세이트 (<0.4 mg/kg/week 또는 <20 mg/week), 글루코코르티코이드 (<20 mg/day prednisone or equivalent), 아자티오프린 (<3.0 mg/kg/day)을 사용 중이더라도 접종을 할 수 있다고 기술하고 있다. 그러나 고용량의 스테로이드 또는 면역억제제를 사용하는 경우, 두 종류 이상의 저용량 면역억제제를 사용하거나, 생물학적제제를 사용 중인 경우에는 접종을 피해야 한다.

4) 접종 방법

현재 국내에 유통 중인 대상포진 백신은 1회 피하 접종을 한다. 대상포진 백신 관련하여 가장 이슈가 되는 것은 불활화 백신인 싱그릭스(GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) 등장이다. 아직 우리나라에는 이 백신이 도입되지 않았고 유통되기까지 시간이 다소 소요될 것으로 예상된다. 이 백신의 경우 근육주사를 2회 하는 것으로 되어 있으며 불활화 백신이기 때문에 약독화 생백신의 단점을 보완할 수 있을 것으로 기대되고 있다. 미국 예방접종 자문위원회에서는 류마티스관절염 환자에서 싱그릭스 접종을 권고하고 있지만, 면역저하자나 중등도 이상의 면역억제제를 투여 받는 경우에는 아직 싱그릭스 접종 권고를 보류하고 있다[120].

홍역-볼거리-풍진 백신

생물학적 제제, 면역억제제를 사용하는 AIIRD 환자는 홍역-볼거리-풍진 백신을 되도록 피한다(LOE: 매우 낮음/SOR: 약한 부정).
백신 접종 이력이 없는 경우 홍역-볼거리-풍진 노출 위험에 따라 홍역-볼거리-풍진 백신을 고려할 수 있다(LOE: 매우 낮음/SOR: 약한 권고).

1) 접종 대상자

면역억제제를 투약 중인 AIIRD 환자에서의 약독화 생백신의 사용은 금기이다. 그러나 면역억제 정도가 경미한 경우 홍역-볼거리-풍진 백신을 고려할 수 있다[23]. AIIRD 환자를 대상으로 한 홍역-볼거리-풍진 감염역학 연구는 매우 부족하다. 우리나라는 2014년 세계보건기구로부터 홍역 퇴치 국가로 인증을 받았으나, 국외 유입사례가 간헐적으로 발생하고

있다. 일반적으로 AIIRD 환자에서 홍역-볼거리-풍진 감염과 합병증의 위험이 높다고 생각되기 때문에, 감염 위험성이 높고 생백신에 의한 감염 가능성이 낮다고 판단되는 경우에는 환자의 면역 상태, 치료 약제를 고려하여 백신을 접종하도록 한다[23,121].

2) 백신 효과와 효능

AIIRD 환자에서 홍역-볼거리-풍진 백신의 효능에 대한 연구는 이루어져 있지 않다. 소아관절염 환자를 대상으로 한 연구에서는 접종 후 적절한 면역원성이 유지되고 메토틀렉세이트와 항TNF제제를 포함한 생물학적제제 사용이 면역원성에 영향을 주지 않았다고 보고한 바 있다[122,123]. 결론적으로 홍역-볼거리-풍진 백신의 면역원성은 면역억제제 사용 여부와 약제의 종류에 따라 다를 수 있으나 일반적으로 건강인과 유사하거나 약간 감소하는 것으로 추정된다.

3) 백신 안전성

홍역-볼거리-풍진 백신은 약독화 생백신으로 생물학적제제, 면역억제제를 사용하는 경우, 또는 면역이 저하된 AIIRD 상태에서는 되도록 피한다. 면역이 저하된 상태에서 백신을 접종할 경우 백신주에 의해 감염될 수 있기 때문이다[124]. 대상포진 백신과 달리 면역억제제 사용과 용량에 따른 접종 가능성에 대해서는 구체적으로 언급되지 않고 있다.

4) 접종 방법

홍역 유행 국가로 여행 계획이 있는데 홍역에 대한 면역력이 확실하지 않은 경우 예방접종을 권고한다. AIIRD 환자의 경우 과거 예방접종력, 면역억제제 사용, 면역저하 상태 등을 확인하고 접종 가능 여부를 판단해야 한다. 예방접종력 확인(과거 홍역을 앓았던 경우, 홍역항체가 양성인 경우 또는 만 51세 이상인 경우는 접종 불필요) 결과 2회 접종을 완료하지 않았거나 접종 여부가 불확실한 경우에는 최소 4주 간격으로 2회 접종을 완료하고 여행지로 출국하도록 권고한다. 임신을 준비하는 AIIRD 환자에서는 풍진 항체 검사를 시행 후 음성인 경우 접종을 받아야 한다. 다만 면역억제제를 사용하기 최소 4주 전에 접종하는 것을 추천한다. 면역억제제 사용 중인 경우에는 환자의 질병 상태와 사용 중인 약제의 면역억제 정도와 반감기를 고려하여 접종 시기를 결정한다.

고찰 및 결론

본 진료지침은 한국인 AIIRD 환자에서 적절한 예방접종의 종류와 접종 방법을 제시하려는 목적으로 개발되었으며 대상은 일차 진료를 담당하고 있는 임상이다. 진료지침의 개발은 전문가 위원회가 참여하여 기존의 진료지침을 검토하고 적절한 권고안을 합의하는 수용 개작을 통해 이루어졌다.

본 진료 지침의 내용은 기존의 진료지침들과 크게 다르지 않다. 예방접종은 감염 질환을 예방하는 가장 효과적인 방법이

고, 접종으로 인해 AIIRD가 악화될 가능성은 낮으므로 AIIRD 환자는 정상적인 면역력을 가진 건강인에서의 예방접종 진료지침에 근거하여 백신접종을 적극 고려해야 한다. 이를 위해 AIIRD 치료를 시작하기 전에 우선 예방접종력을 확인하고, 가능한 한 면역억제제 사용 전에 예방접종을 시행하는 것이 바람직하다. 대부분의 불활화 백신은 안전하게 사용 가능하나 약독화 생백신은 면역억제제를 사용하는 AIIRD 환자에서는 되도록 사용을 피해야 한다. 또한 가족과 돌봄 제공자도 건강인에 준해 예방접종을 받아야 한다.

본 권고안이 가지고 있는 한계는 첫째로, 진료지침 마련을 위한 근거 자료가 부족하다는 점이다. AIIRD는 질병 자체의 발생 빈도가 낮을 뿐만 아니라 환자에 따라 면역억제의 정도와 건강상태가 상이하고 기저질환의 치료를 위해 사용하는 치료제 또한 다양하다. 이로 인해 수준 높은 무작위 대조군 연구는 소수에 불과하여 체계적 문헌 고찰을 시행하기에 한계가 있다. 또한 한국인 AIIRD 환자에서 예방접종 현황을 파악하거나 그 효과와 영향을 분석한 문헌도 거의 없는 실정이다. 둘째로 진료지침의 개발 과정에 다양한 집단의 의견과 요구가 반영되지 못하였다. 진료지침의 사용자 스스로가 개발과 집행 과정에 참여하는 것은 지침에 대한 책임감을 높이고 관심을 유도하는데 효과적이다. 따라서 종합병원 의사, 개원의, 간호사 등 일선 전문가가 함께 개발 과정에 참여하는 것이 바람직하며 환자의 참여와 의견 수렴도 필요하다. 세 번째로 진료지침의 적용 가능성에 대한 검토가 충분하지 않았다. 국내 의료제도 및 의료 전달 체계의 특수성에 대한 고려가 부족하며 제한된 자원 하에서 이를 시행할 수 있을지에 관한 분석이 이루어지지 못했다. 즉, 백신접종에 대한 비용효과분석이 부족하다. 또한 보급과 실행을 위한 방법에 대한 고민이 부족한 점도 지적된다.

본 진료지침은 AIIRD 환자에서 예방접종에 대한 최초의 지침으로, 새로운 AIIRD 치료제가 계속 개발되어 추가되고 있으며, 새로운 백신 또한 도입되고 있는 상황을 고려할 때 향후 주기적인 권고안 개정과 개선이 필요할 것으로 보인다.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by Korean College of Rheumatology and the Korean Society of Infectious Diseases.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: H.J.C., S.S.L. Data curation: C.H.J.,

S.J.J. Investigation: K.T.K., E.S.K., J.H.K., H.A.K., D.J.P., S.H.P., J.K.P., J.K.A., J.S.O., J.W.Y., J.H.L., H.Y.L., M.J.C., W.S.C., Y.H.C., J.H.C., J.Y.H. Methodology: H.Y.L. Supervision: H.J.C., S.S.L. Writing - original draft: Y.B.S., S.J.M. Writing - review & editing: S.J.J., C.H.J., J.Y.S., Y.K.S.

REFERENCES

1. Falagas ME, Voidonikola PT, Angelousi AG. Tuberculosis in patients with systemic rheumatic or pulmonary diseases treated with glucocorticosteroids and the preventive role of isoniazid: a review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:477-86.
2. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segaert S, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1815-27.
3. Bosch X, Guilbert A, Pallarés L, Cervera R, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus* 2006;15:584-9.
4. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2294-300.
5. Martin-Mola E, Balsa A. Infectious complications of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35:183-99.
6. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:327-46.
7. Glück T, Müller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis* 2008;46:1459-65.
8. Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O, Dougados M. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. *Vaccine* 2015;33:1446-52.
9. Kim SY, Choi MY, Shin SS, Ji SM, Park JJ, Yoo JH, et al. Handbook for clinical practice guideline developer version 1.0. Seoul, National Entertainment Collectibles Association, 2015, p. 1-428.
10. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One* 2012;7:e33536.
11. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol* 2014;13:600-13.
12. Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR. Thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination: a systematic review of the literature and guidance for management. *J Pediatr* 2010;156:623-8.
13. Andrews N, Stowe J, Miller E, Svanström H, Johansen K, Bonhoeffer J, et al.; VAESCO consortium. A collaborative approach to investigating the risk of thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination in England and Denmark. *Vaccine* 2012;30:3042-6.
14. Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2001;84:227-9.
15. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009;18:1217-25.
16. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet* 2003;362:1659-66.
17. Perricone C, Colafrancesco S, Mazor RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun* 2013;47:1-16.
18. Louie JS, Nies KM, Shoji KT, Fraback RC, Abrass C, Border W, et al. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1978;88:790-2.
19. Zycinska K, Romanowska M, Nowak I, Rybicka K, Wardyn KA, Brydak LB. Antibody response to inactivated subunit influenza vaccine in patients with Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol* 2007;58 Suppl 5(Pt 2):819-28.
20. Ristow SC, Douglas RG Jr, Condemi JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1978;88:786-9.
21. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al.; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309-18.
22. Cordeiro I, Duarte AC, Ferreira JF, Gonçalves MJ, Meirinhos T, Rocha TM, et al. Recommendations for vaccination in adult patients with systemic inflammatory rheumatic diseases from the Portuguese Society of Rheumatology. *Acta Reumatol Port* 2016;41:112-30.
23. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:414-22.
24. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1-26.
25. Bühler S, Eperon G, Ribi C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14159.
26. Bombardier C, Hazlewood GS, Akhavan P, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al.; Canadian Rheumatology Association. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. *J Rheumatol* 2012;39:1583-602.
27. Ledingham J, Deighton C; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:157-63.
28. Pham T, Fautrel B, Gottenberg JE, Goupille P, Hachulla E,

- Masson C, et al.; Rheumatic Diseases & Inflammation Group (Club Rhumatismes et Inflammation, CRI) of the French Society for Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR). Rituximab (MabThera) therapy and safety management. Clinical tool guide. *Joint Bone Spine* 2008;75 Suppl 1:S1-99.
29. Pham T, Claudepierre P, Constantin A, de Bandt M, Fautrel B, Gossec L, et al.; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Tocilizumab: therapy and safety management. *Joint Bone Spine* 2010;77 Suppl 1:S3-100.
 30. Pham T, Claudepierre P, Constantin A, Fautrel B, Gossec L, Gottenberg JE, et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine* 2009;76 Suppl 1:S3-55.
 31. Pham T, Claudepierre P, Deprez X, Fautrel B, Goupille P, Hilliquin P, et al.; Club Rhumatismes et Inflammation, French Society of Rheumatology. Anti-TNF alpha therapy and safety monitoring. Clinical tool guide elaborated by the Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), section of the French Society of Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR). *Joint Bone Spine* 2005;72 Suppl 1:S1-58.
 32. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:106-11.
 33. Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, Rijkers GT, et al. Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2008;26:3528-33.
 34. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007;34:272-9.
 35. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, Saad CG, Moraes JC, Silva CA, et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:476-80.
 36. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Klearman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis* 2015;74:818-22.
 37. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1016-26.
 38. Morel J, Czitrom SG, Mallick A, Sellam J, Sibilia J. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Joint Bone Spine* 2016;83:135-41.
 39. Brenol CV, Azevedo VF, Bonvehi PE, Coral-Alvarado PX, Granados J, Muñoz-Louis R, et al. Vaccination recommendations for adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases in Latin America. *J Clin Rheumatol* 2018;24:138-47.
 40. Tanrıöver MD, Akar S, Türkçapar N, Karadağ Ö, Ertenli İ, Kiraz S. Vaccination recommendations for adult patients with rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol* 2016;3:29-35.
 41. Staples JE, Gershman M, Fischer M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-27.
 42. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, Elder AG, O'Donnell B, Knight PV, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997;175:1-6.
 43. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K, Walker A, Murray GD, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:93-7.
 44. Babcock HM, Gemeinhart N, Jones M, Dunagan WC, Woeltje KF. Mandatory influenza vaccination of health care workers: translating policy to practice. *Clin Infect Dis* 2010;50:459-64.
 45. Pearson ML, Bridges CB, Harper SA; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Influenza vaccination of health-care personnel: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-16.
 46. Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56:1-40.
 47. Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, Steinberg SP, Sweet AR, Keatley RM, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine* 2000;19:916-23.
 48. Grossberg R, Harpaz R, Rubtcova E, Loparev V, Seward JF, Schmid DS. Secondary transmission of varicella vaccine virus in a chronic care facility for children. *J Pediatr* 2006;148:842-4.
 49. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998;158:1769-76.
 50. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:158.
 51. Chalmers A, Scheifele D, Patterson C, Williams D, Weber J, Shuckett R, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. *J Rheumatol* 1994;21:1203-6.
 52. 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.
 53. Denman EJ, Denman AM, Greenwood BM, Gall D, Heath RB. Failure of cytotoxic drugs to suppress immune responses of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1970;29:220-31.
 54. Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, Litinsky I,

- Comaheshter D, Levartovsky D, et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:442-7.
55. Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65:191-4.
 56. Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, et al. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:713-6.
 57. Herron A, Dettleff G, Hixon B, Brandwin L, Ortvals D, Hornick R, et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA* 1979;242: 53-6.
 58. Kubota T, Nii T, Nanki T, Kohsaka H, Harigai M, Komano Y, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;17:531-3.
 59. Nii T, Kubota T, Nanki T, Komano Y, Harigai M, Kohsaka H, et al. Reevaluation of antibody titers 1 year after influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF blockers. *Mod Rheumatol* 2009;19:216-8.
 60. Turner-Stokes L, Cambridge G, Corcoran T, Oxford JS, Snaith ML. In vitro response to influenza immunisation by peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 1988;47:532-5.
 61. van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010;62:75-81.
 62. Williams GW, Steinberg AD, Reinertsen JL, Klassen LW, Decker JL, Dolin R. Influenza immunization in systemic lupus erythematosus. A double-blind trial. *Ann Intern Med* 1978;88:729-34.
 63. Holvast B, Huckriede A, Kallenberg CG, Bijl M. Influenza vaccination in systemic lupus erythematosus: safe and protective? *Autoimmun Rev* 2007;6:300-5.
 64. Mercado U, Acosta H, Avendaño L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Invest Clin* 2004;56:16-20.
 65. Wiesik-Szewczyk E, Romanowska M, Mielnik P, Chwalińska-Sadowska H, Brydak LB, Olesińska M, et al. Anti-influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients: an analysis of specific humoral response and vaccination safety. *Clin Rheumatol* 2010;29:605-13.
 66. Caza T, Oaks Z, Perl A. Interplay of infections, autoimmunity, and immunosuppression in systemic lupus erythematosus. *Int Rev Immunol* 2014;33:330-63.
 67. Borba EF, Saad CG, Pasoto SG, Calich AL, Aikawa NE, Ribeiro AC, et al. Influenza A/H1N1 vaccination of patients with SLE: can antimalarial drugs restore diminished response under immunosuppressive therapy? *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1061-9.
 68. Brodman R, Gilfillan R, Glass D, Schur PH. Influenzal vaccine response in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1978;88:735-40.
 69. Pons VG, Reinertsen JL, Steinberg AD, Dolin R. Decreased cell-mediated cytotoxicity against virus-infected cells in systemic lupus erythematosus. *J Med Virol* 1979;4:15-23.
 70. Holvast A, van Assen S, de Haan A, Huckriede A, Benne CA, Westra J, et al. Studies of cell-mediated immune responses to influenza vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60:2438-47.
 71. Setti M, Fenoglio D, Ansaldi F, Filaci G, Bacilieri S, Sticchi L, et al. Flu vaccination with a virosomal vaccine does not affect clinical course and immunological parameters in scleroderma patients. *Vaccine* 2009;27:3367-72.
 72. Holvast A, Stegeman CA, Benne CA, Huckriede A, Wilschut JC, Palache AM, et al. Wegener's granulomatosis patients show an adequate antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2009;68:873-8.
 73. Pasoto SG, Ribeiro AC, Viana VS, Leon EP, Bueno C, Neto ML, et al. Short and long-term effects of pandemic unadjuvanted influenza A(H1N1)pdm09 vaccine on clinical manifestations and autoantibody profile in primary Sjögren's syndrome. *Vaccine* 2013;31:1793-8.
 74. Kobashigawa T, Nakajima A, Taniguchi A, Inoue E, Tanaka E, Momohara S, et al. Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand J Rheumatol* 2013;42:445-50.
 75. Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol* 2006;13:373-5.
 76. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013;68:1057-65.
 77. Rákóczi É, Szekanecz Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. *RMD Open* 2017;3:e000484.
 78. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 2002;34: 147-53.
 79. Karsh J, Pavlidis N, Schiffman G, Moutsopoulos HM. Immunization of patients with Sjögren's syndrome with pneumococcal polysaccharide vaccine: a randomized trial. *Arthritis Rheum* 1980;23:1294-8.
 80. Hesselstrand R, Nagel J, Saxne T, Geborek P, Skattum L, Kapetanovic MC. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:625-30.
 81. Nived P, Saxne T, Geborek P, Mandl T, Skattum L, Kapetanovic MC. Antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine is not impaired in patients with rheumatoid arthritis or primary Sjögren's syndrome without disease modifying treatment. *BMC Rheumatol* 2018;2:12.
 82. Grabar S, Groh M, Bahuaud M, Le Guern V, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter placebo-controlled randomized double-blind study. *Vaccine* 2017;35:4877-85.
 83. Nived P, Nagel J, Saxne T, Geborek P, Jönsson G, Skattum L, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with systemic vasculitis receiving standard

- of care therapy. *Vaccine* 2017;35:3639-46.
84. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, Dyer PD, Older SA, Muehlbauer S, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum* 1998;41:1828-34.
 85. Izumi Y, Akazawa M, Akeda Y, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2017;19:15.
 86. Watad A, Quaresma M, Brown S, Cohen Tervaert JW, Rodríguez-Pint I, Cervera R, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome)- an update. *Lupus* 2017;26:675-81.
 87. Hügle T, Bircher A, Walker UA. Streptococcal hypersensitivity reloaded: severe inflammatory syndrome in Behcet's disease following 23-valent polysaccharide *Streptococcus pneumoniae* vaccine. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:761-2.
 88. Felicetti P, Trotta F, Bonetto C, Santuccio C, Brauchli Pernus Y, Burgner D, et al. Spontaneous reports of vasculitis as an adverse event following immunization: a descriptive analysis across three international databases. *Vaccine* 2016;34:6634-40.
 89. Choi MJ, Kang SO, Oh JJ, Park SB, Kim MJ, Cheong HJ. Cost-effectiveness analysis of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in an adult population in South Korea. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:1914-22.
 90. Russell FM, Carapetis JR, Balloch A, Licciardi PV, Jenney AW, Tikoduadua L, et al. Hyporesponsiveness to re-challenge dose following pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age, a randomized controlled trial. *Vaccine* 2010;28:3341-9.
 91. Tanaka E, Urata Y. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors. *Hepatol Res* 2012;42:333-9.
 92. Oshima Y, Tsukamoto H, Tojo A. Association of hepatitis B with antirheumatic drugs: a case-control study. *Mod Rheumatol* 2013;23:694-704.
 93. Xuan D, Yu Y, Shao L, Wang J, Zhang W, Zou H. Hepatitis reactivation in patients with rheumatic diseases after immunosuppressive therapy--a report of long-term follow-up of serial cases and literature review. *Clin Rheumatol* 2014;33:577-86.
 94. Chen MH, Chen MH, Liu CY, Tsai CY, Huang DF, Lin HY, et al. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologics treatment. *J Infect Dis* 2017;215:566-73.
 95. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1-25.
 96. The Korean Society of Infectious Diseases. Vaccination for adult. 2nd ed. Seoul, MIP, 2012.
 97. Intongkam S, Samakamthai P, Pakchotanon R, Narongroeknawin P, Assavatanabodee P, Chaiamnuy S. Efficacy and safety of hepatitis B vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying antirheumatic drugs and/or biologics therapy. *J Clin Rheumatol* 2019;25:329-34.
 98. Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, Chen YH, Hsieh CW, Chen DY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1719-25.
 99. Wang Q, Klenerman P, Semmo N. Significance of anti-HBc alone serological status in clinical practice. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:123-34.
 100. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:623-5.
 101. Kim KA, Lee A, Ki M, Jeong SH. Nationwide seropositivity of hepatitis A in Republic of Korea from 2005 to 2014, before and after the outbreak peak in 2009. *PLoS One* 2017;12:e0170432.
 102. Asklner HH, Rombo L, van Vollenhoven R, Hallén I, Thörner Å, Nordin M, et al. Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: a prospective, open-label, multi-centre study. *Travel Med Infect Dis* 2014;12:134-42.
 103. Lee YH, Choe JY, Park SH, Park YW, Lee SS, Kang YM, et al. Prevalence of human papilloma virus infections and cervical cytological abnormalities among Korean women with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci* 2010;25:1431-7.
 104. Tam LS, Chan AY, Chan PK, Chang AR, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum* 2004;50:3619-25.
 105. Tam LS, Chan PK, Ho SC, Yu MM, Yim SF, Cheung TH, et al. Natural history of cervical papilloma virus infection in systemic lupus erythematosus- a prospective cohort study. *J Rheumatol* 2010;37:330-40.
 106. Anderson EJ. Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission. *Lancet Infect Dis* 2008;8:642-9.
 107. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:659-64.
 108. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302:750-7.
 109. Nies K, Boyer R, Stevens R, Louie J. Anti-tetanus toxoid antibody synthesis after booster immunization in systemic lupus erythematosus. Comparison of the in vitro and in vivo responses. *Arthritis Rheum* 1980;23:1343-50.
 110. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:64-74.
 111. Tay L, Leon F, Vratsanos G, Raymond R, Corbo M. Vaccination response to tetanus toxoid and 23-valent pneumococcal vaccines following administration of a single dose of abatacept: a randomized, open-label, parallel group study in healthy subjects. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R38.
 112. Abe T, Homma M. Immunological reactivity in patients with systemic lupus erythematosus. Humoral antibody and cellular immune responses. *Acta Rheumatol Scand* 1971;17:35-46.

113. Devey ME, Bleasdale K, Isenberg DA. Antibody affinity and IgG subclass of responses to tetanus toxoid in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1987;68:562-9.
114. Kashef S, Ghazizadeh F, Derakhshan A, Farjadian S, Alyasin S. Antigen-specific antibody response in juvenile-onset SLE patients following routine immunization with tetanus toxoid. *Iran J Immunol* 2008;5:181-4.
115. Westra J, Rondaan C, van Assen S, Bijl M. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:135-45.
116. Zhang J, Delzell E, Xie F, Baddley JW, Spettell C, McMahan RM, et al. The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R174.
117. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA* 2012;308:43-9.
118. Yun H, Xie F, Baddley JW, Winthrop K, Saag KG, Curtis JR. Longterm effectiveness of herpes zoster vaccine among patients with autoimmune and inflammatory diseases. *J Rheumatol* 2017;44:1083-7.
119. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, Macwana S, Bean KM, Powe T, et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *J Rheumatol* 2013;40:1875-80.
120. Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, et al. Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:103-8.
121. Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blaese RM, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:961-6.
122. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, Swart J, Gorter S, de Vries LD, et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA* 2013;309:2449-56.
123. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:144-8.
124. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation- a systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine* 2017;35:1216-26.

부록 1. 진료지침 개발위원회와 실무위원회 구성

위원회	담당 분야	대한감염학회	대한류마티스학회
개발 위원회		정희진(고려대학교 구로병원)	이신석(전남대학교병원)
		송준영(고려대학교 구로병원)	성윤경(한양대학교병원)
		서유빈(한림대학교 강남성심병원)	전찬홍(순천향대학교 부천병원)
		정수진(연세대학교 세브란스병원)	문수진(가톨릭대학교 의정부성모병원)
실무 위원회	일반권고	송준영(고려대학교 구로병원)	성윤경(한양대학교병원)
	인플루엔자 백신	윤재원(질병관리본부 감염병총괄과)	이주현(인제대학교 일산백병원)
	페렴사슬알균 백신	서유빈(한림대학교 강남성심병원)	김재훈(고려대학교 구로병원)
		권기태(칠곡경북대학교병원)	박진균(서울대학교병원)
	A형간염 백신	최민주(가톨릭관동대학교 국제성모병원)	박성훈(대구가톨릭대학교병원)
	B형간염 백신	김의석(서울대학교병원)	전찬홍(순천향대학교 부천병원)
	인유두종바이러스 백신	정수진(연세대학교 세브란스병원)	박동진(전남대학교병원)
	파상풍-디프테리아-백일해 백신	최정현(가톨릭대학교 은평성모병원)	오지선(서울아산병원)
	대상포진 백신	허중연(아주대학교병원)	문수진(가톨릭대학교 의정부성모병원)
	홍역-볼거리-풍진 백신	최원석(고려대학교 안산병원)	안중경(성균관대학교 강북삼성병원)
		최영화(아주대학교병원)	김현아(아주대학교병원)