

스테로이드 반응성 신증후군 환자에서 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine의 예방효과

서울대학교 의과대학 소아과학교실
한 혜원, 하 일수, 정 혜일, 이 환중, 최 용

= Abstract =

Efficacy of 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Steroid Responsive Nephrotic Syndrome

HyeWon Hahn, M.D., Il Soo Ha, M.D., Hae Il Cheong, M.D.,
Hoan Jong Lee, M.D., Yong Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: *Streptococcus pneumoniae* is a major pathogen in both adults and children, causing significant morbidity and mortality. In patients with nephrotic syndrome, *Streptococcus pneumoniae* is a major cause of spontaneous peritonitis, and the increasing incidence of penicillin-resistance strain facilitates the development of effective vaccine. The limitation of current pneumococcal polysaccharide vaccine prompted development of polysaccharide-protein conjugate vaccine.

Methods: We reviewed the medical record of total 225 steroid responsive nephrotic patients to ascertain the effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

Results: Twenty-eight patients have developed peritonitis during the courses, and 7 of those have recurrent peritonitis. Fifty-five patients were vaccinated and followed-up for 1-108 months (mean 38.5 months), and during the follow-up period, pneumococcus related peritonitis was not detected. Vaccine-related relapse of nephrotic syndrome was absent.

Conclusion: In spite of the non-consensus about the efficacy of PPV23, clinically it benefits, and until the clinical trial of PCV7 is completed, PPV23 will be recommended.

(J Korean Soc Pediatr Nephrol 2002 ; 6 : 56-60)

Key Words : Nephrotic syndrome, Peritonitis, *S. pneumoniae*, Pneumococcal vaccine

서 론

Streptococcus pneumoniae(폐렴구균)는 소아에서 심각한 질병을 초래하는 주 원인 중의 하나이며, 면역 결핍이나 만성 질환을 동반한 환자에서는 낮은 항체가로 인해 침습적 감염의 위험이 더욱 크다^{1,3}. 신증후군 환자에서도 폐렴구균은 중요한 병원균의 하나로, 특히 원발성 복막염의 주요한 원인균이다^{4,5}. 따라서 예방 접종이 추천되나, 이의 효과에 대해 논란이 있어 왔고^{6,10}, 실제 임상에서의 적용도 합의가 이루어 지지 않고 있었다^{11,12}.

최근 기존의 polysaccharide vaccine을 대체하는 7-valent pneumococcal conjugate vaccine(PCV7)이 소개되면서¹³⁻¹⁶ 신증후군 및 만성 신부전, 신 이식 후 면역 억제 상태의 환자들에게서 폐렴 구균 예방 접종의 정립이 필요하게 되었다. 저자들은 23-valent polysaccharide vaccine(PPV23)을 접종받은 신증후군 환자들의 임상 경과 관찰을 통해 그 예방 효과를 확인하고, 최근 문헌 고찰을 통해 향후 신 질환 환자들에게서 폐렴 구균 예방 접종의 지침을 세우고자 한다.

대상 및 방법

1980년 부터 2000년 까지 서울대학교병원 소아과에서 외래 추적 관찰 중인 신증후군 환자를 대상으로 하였다. 신 생검은 시행하지 않았으나 스테로이드에 반응을 보이는 환아들과 신 생검 결과 미세 변화형으로 진단 받은 환아들을 대상으로 하였고, 신 생검 결과 국소성 사구체 경화증으로 진단받거나 스테로이드에 반응을 보이지 않는 환아들은 제외하였다. 모두 255명의 환아가 포함되었고, 이 중 54명은 신 생검으로 미세 변화형 진단을 받았고 201명은 스테로이드에

반응하여 신 생검은 시행하지 않았다. 대상 환아의 연령은 연구 시점을 기준으로 2세에서 29세까지(중간값 13세) 분포하였고, 남녀 비는 여아가 30명, 남아가 225명이었다.

후향적으로 의무기록을 검토하였다.

복막염의 판정은 복수천자액배양검사서 양성이거나 또는 배양검사상 음성이더라도 복수천자액 백혈구 수가 1,000/mm³이상이면서 다핵구가 주로 보이는 경우, 복수천자를 시행하지 않은 경우에도 임상적으로 발열과 복부 압통, 반발통의 증세를 보이면서 말초 혈액 백혈구 증가(12,000/mm³이상), C reactive protein (CRP) 양성, 혈액배양검사 양성으로 정맥 항생제 투여에 반응을 보이는 경우까지 포함시켰다.

접종은 PNEUMO 23TM(Pasteur Merieux Serum & Vaccines, Lyon, France)으로 하였다.

결 과

225명의 환아들 중, 28명의 환아에서 경과 중에 복막염이 발생하였고 그 중 7명에서는 반복하여 감염이 발생하였다.

225명의 대상 환아들 중 55명이 PPV23을 투여 받았다. 남자가 48명, 여자가 6명이었고 예방 접종 시 평균 연령은 8.1세(2세-18세)였고, 60개월 이하는 15명, 40명은 60개월 이상 이었다. 55명 중 41명은 완해 상태에서, 14명은 재발한 상태에서 스테로이드를 복용하면서 접종 받았다. 발병 후 접종까지 관찰 기간은 1개월에서 133개월 까지(평균 41개월)이었고, 접종 후 추적 관찰 기간은 1개월에서 108개월 까지(평균 38.5개월)이었다. 접종과 관련하여 신증후군이 재발한 예는 없었다. 접종 이전에 9명의 환아에서 복막염의 병력이 있었으며 이중 2명에서는 2회, 1명은 3회의 복막염이 있었다. 원인균은 14례 중 4례에서만 밝혀져 *E.coli* 가 3례, *S.pneumoniae*가 1례였고, 10례에서는 배양 검사 음성이었다. 접종과 관련하여 신증후군이 재발한 예는 없었다.

접종받지 않은 환아는 모두 201명으로 남자 158명, 여자 43명이었고 평균 연령은 14.3세(2-18세)이었다.

접수 : 2002년 2월 2일, 승인 : 2002년 3월 22일
책임저자 : 최 용
전화: 02) 760-3624 FAX: 02) 743-3455
E-mail : ychoi@plaza.snu.ac.kr

60개월 이하는 13명, 188명은 60개월 이상이였다. 11명의 환아에서 1회, 4명의 환아에서 2회, 1명의 환아에서 3회로 모두 22례의 복막염이 있었고 이중 원인균이 밝혀진 예는 3례로 *E.coli*가 1례, *S.pneumoniae*가 2례 였다.

폐렴 구균 예방 접종 후에 복막염이 발생한 환아는 1명 이였다. 이 환아는 접종 이전에 이미 3회의 원인균이 밝혀지지 않은 복막염의 병력이 있었으며, 재발한 상태에서 접종을 받았고, 접종 후 발생한 복막염 경과 중 시행한 복수천자액 배양검사에서는 *E.coli*가 배양 되었다(표 1).

Table 1. Comparison of the vaccinated and th unvaccinated group

	접종군		비접종군
	접종전	접종후	201
총환자	54		158
남	48		43
여	6		14.3(2- 19)
평균연령(세)	8(2- 18)		83.9(2- 228)
관찰기간(개월)	41(1- 133)	38.5(1- 108)	16
복막염(환자)	9	1	22
복막염(예)	15	1	
원인균	대장균 1례 폐렴균 1례	대장균 1례	대장균 1례 폐렴균 1례

고 찰

Pneumococcal vaccine은 1911년 부터 시도 되었고, 1946년 미국에서 처음 polysaccharide vaccine이 판매 되기 시작하였으나, penicillin과 sulfa 제제가 광범위 하게 쓰이기 시작하면서 사라졌다²⁾. 60- 70년대에 penicillin-resistant pneumococci가 보고되고 80년대에 들어 급증하기 시작하자, 1977년 14-valent polysaccharide pneumococcal vaccine이 소개되고 1983년 현재까지 쓰이고 있는 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine으로 대체되었다²³⁾.

신증후군 환아는 폐렴구균감염의 고위험군이며, 특히 폐렴구균은 원발성 복막염의 주 원인균으로⁴⁾ 정

등⁵⁾의 보고에 따르면 국내 소아 신증후군 환아의 원 발성 복막염에서 복막천자액 배양검사 양성 환아의 53.3%에서 폐렴구균이 배양되어 가장 흔한 원인균이 다. 본 연구에 포함된 배양 음성인 예에서도 폐렴 구균이 원인균인 예가 많을 것으로 추정된다.

1983년 PPV23이 소개된 후, 1985년 부터 추천되기 시작하여 Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics(AAP)는 1994년¹⁷⁾, Advisory committee on Immunization Practices (AICP)는 1993년¹⁸⁾, 24개월 이상 신증후군 환아에서 PPV23을 접종하고, 접종 3-5년 후 10세가 되지 않는 환아에서 재접종을 고려할 것을 추천하였다. 그러나 신증후군 환아에서 PPV23의 효과는 논란의 대상으로, Tejani 등⁹⁾은 정상 대조군에 비해 항체 형성이 떨어진다고 보고하였으며, Fuchshuber 등¹⁰⁾은 정상 대조군과 마찬가지로 4 fold-increase(FI)를 보이나 접 종 6개월 후 부터 항체가 계속 감소하여 재접종을 고려하여야 한다고 하였다. Fikrig 등⁷⁾, Spika등⁸⁾, Lee 등⁶⁾은 스테로이드 반응성 신증후군 환아에서 항체가 는 정상 대조군과 비교하여 낮으나 FI는 정상 대조군 과 마찬가지로 반응을 보이라고 하였다. 결과 예방 접종 이 효과적이지 않을 가능성에, 신증후군 환자에서 오히려 재발을 자극하는 면역원으로 작용할지도 모른다는 우려로 인해, 1994년 미국에서도 실제 접종에는 합의가 제대로 이루어지지 못했으나¹¹⁾, 실제로 항체가 측정 결과와는 달리, 임상적으로는 추천된 접종 의 효과가 인정되었다¹¹⁾. Lee 등⁶⁾의 연구에 48명의 신증후군 환자가 포함되었으며, 이들 중 10명의 환아는 본 연구에도 포함되어 항체가 확인은 이들 일부에서만 이루어 졌으나, 접종 이후로 최대 108개월 까지 추적 관찰한 결과 폐렴 구균과 연관 되어 감염이 발생한 례가 없어 임상적으로는 효과를 보이는 것으로 사료 된다.

현재 쓰이고 있는 PPV23는 몇 가지 문제점을 가지고 있다. 우선, 5- 10년이 경과하면 항체가 감소하며, 접종 후 기간이 길어지면 예방 효과가 감소하는 것으로 생각된다. 또한 penicillin 저항성을 보이는 혈청형 중 수 개가 면역원으로 작용 효과가 떨어진다. T

세포 비의존형 면역원이므로 T세포 의존형 반응(면역 기억)을 유발하지 못하며, 가장 이환율과 사망율이 높은 2세 미만 환자군과 중이염의 예방에는 효과가 없다. 이러한 문제점이 단백 결합 백신(protein conjugate vaccine)의 개발을 촉진시켜, 2000년 2월 7-valent pneumococcal conjugate vaccine(PCV7)이 유소아에서 사용이 허가되었다. AICP는 2-23개월의 모든 소아, 24-59개월의 모든 고위험군 소아에서 PCV7의 접종(2개월 간격 2회 PCV7 접종 후 2개월 이상 간격으로 PPV23 접종)을 추천하였으며 5세 이상 고위험군 환아에서는 현행대로 PPV23의 접종을 추천하였다. 또한 24-59개월의 고위험군 소아에서 PPV23 접종 후 PCV7을 접종하면 T세포 의존형 반응을 유발하여 부가 효과를 얻을 수 있다고 하여, 이미 PPV23을 접종 받은 환아에서 PCV7을 2개월 이상 간격을 두고 접종할 것을 권유하였다. 아직 국내에 PCV7의 도입이 이루어 지지 않았고, Haemophilus influenzae type b 백신(Hib)의 예를 비추어 볼 때, 국내 도입 후에도 고가의 가격이 가격-효과비를 좌우할 것으로 보인다. 신증후군이 대부분 2세 이상에서 발병하는 것을 고려하면, 현재까지의 방법대로 5세 미만이나 이후 모두 신증후군 진단 후 PPV23을 접종하고 5세 미만에서 PCV7 도입 후 PCV7을 추가로 접종하는 것이 가장 안전한 방법으로 생각된다.

폐렴 구균 감염은 지역별, 연령별, 질환별 유발 혈청형이 상이하나, 23가의 PPV에 반해 PCV는 백신 제조의 기술적 문제로 인해 7가 이상은 만들기가 어렵다. 따라서 백신 개발시 지역별 포함 혈청형 결정이 어려운 문제이며, 환자에게 처방을 할 때는 연령별, 질환별로 빈발하는 혈청형을 염두에 두고 처방하여야 한다. 국내 빈발 혈청형을 포함하는 PCV7이 국내에 도입되어 상용화 되기 전까지, 그리고 5세 이상에서 대규모 임상 실험을 통해 효과가 입증되기 전까지 모든 신증후군 환아를 대상으로 현행대로 PPV23을 접종하는 것이 안전한 방법으로 생각된다.

저자들은 신증후군 환아 225명의 의무기록을 검토하여 PPV23 폐렴구균 백신의 예방 효과를 확인하였다. 전체 대상 환아에서 항체가를 직접 확인하지는

못하였으나, 백신 접종 후 발병한 환자는 없어 임상적으로는 효과가 있다고 생각된다. PCV7의 도입에 따른 접종의 지침을 세우는 데 도움이 될 것으로 생각되며 PCV7의 도입 이후 항체가 측정을 기본으로 하는 대규모 임상 실험이 이를 입증하는 데 필요할 것으로 생각된다.

한 글 요 약

Streptococcus pneumoniae(폐렴구균)는 소아에서 심각한 질병을 초래하는 주 원인 중의 하나이며, 면역 결핍이나 만성 질환을 동반한 환아에서는 낮은 항체가로 인해 침습적 감염의 위험이 더욱 크다. 신증후군 환아에서도 폐렴구균은 중요한 병인균의 하나로, 특히 원발성 복막염의 주요한 원인균이다. 최근까지 23가의 polysaccharide pneumococcal vaccine이 복막염 예방 목적으로 추천되어 왔으나, 새로이 7가의 conjugate vaccine이 소개되면서 신증후군 환아에서 폐렴구균 예방접종의 정립이 필요하다고 생각되어, 현재까지 접종 받은 환아들의 의무 기록을 검토하였다.

1980년 이후 20년간 23가의 polysaccharide pneumococcal vaccine을 접종 받은 2세에서 18세 사이의 55명의 환아들을 평균 38.5개월 간 추적 관찰하였다. 폐렴구균에 의한 복막염은 발생하지 않아 임상적으로 효과가 있는 것으로 생각되며, 향후에 conjugate vaccine이 국내에서 상용화되기 전까지 병용하여도 안전할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Mulholland K. Strategies for the control of pneumococcal diseases. *Vaccine* 1999;17: S79- S84
2. Poland GA. The burden of pneumococcal disease: the role of conjugate vaccines. *Vaccine* 1999;17:1674- 9
3. Rubin LG. Pneumococcal vaccine. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:269- 85

4. Goresek MJ, Lebel MH, FRCP(C), Nelson JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1988;81:849-56
5. 정해일, 이환중, 서정기, 최용, 고광욱. 소아 신증후군 환아에 있어서의 원발성 복막염. *소아과* 1985;28:65-74
6. Lee HJ, Kang JH, Henrichsen J, Konradsen HB, Jang SH, Shin HY, et al: Immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in healthy children and in children at increased risk of pneumococcal infection. *Vaccine* 1995;13: 1533-8
7. Fikrig SM, Schiffman G, Phillip JC, Moel DI. Antibody response to capsular polysaccharide vaccine of *Streptococcus pneumoniae* in patients with nephrotic syndrome. *J Infect Dis* 1978;137:818-21
8. Spika JS, Halsey Na, Fish AJ, Lum GM, Lauer BA, Schiffman G, et al. Serum antibody response to pneumococcal vaccine in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1982;69:219-23
9. Tejani A, Fikrig S, Schiffman G, Gurumurthy K. Persistence of protective pneumococcal antibody following vaccination in patients with the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1984;4:32-7
10. Fuchshuber A, Kuhnemund O, Keuth B, Lutticken R, Michalk D, Querfeld U. Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11: 468-73
11. Steele RW. Current status of vaccines and immune globulins for children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1994;8:7-10
12. Schnaper HW. Immunization practices in childhood nephrotic syndrome: a survey of north american pediatric nephrologists. *Pediatr Nephrol* 1994;8:4-6
13. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). *MMWR* 2000;49:2-35
14. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Technical report: Prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000;106: 367-76
15. Eskola J. Immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatric Infect Dis J* 2000;10:388-93
16. Shinefield HR, Black S. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines in large scale field trials. *Pediatric Infect Dis J* 2000;19: 394-7
17. Committee on infectious diseases, American Academy of Pediatrics. Immunization in special circumstances. Immunodeficient and immunosuppressed children. Report of the Committee on infectious diseases, 23rd ed. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, Illinois, 1994
18. Advisory Committee on Immunization Practices. Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR* 1993;42(Suppl 4):1-18