

폐렴사슬알균 백신

경북대학교 의과대학 감염내과 권기태

고려대학교 의과대학 감염내과 송준영

미국 식품의약품관리국 (Food and Drug Administration, FDA)은 2021년에 15가 폐렴사슬알균 단백결합백신(15-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV15)과 20가 폐렴사슬알균 단백결합백신(20-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV20)을 18세 이상 성인에 대하여 허가하였고, 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)의 예방접종자문 위원회(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)는 성인에 대한 PCV15와 PCV20의 접종 권고안을 2021년 10월에 발표하였다[1]. 이전에 폐렴사슬알균 단백결합백신(pneumococcal conjugate vaccine, PCV)을 접종 받은 적이 없거나, 백신 접종력을 모르는 65세 이상 모든 성인과 기저질환이나 다른 위험인자를 가진 19세 이상 64세 이하 성인에게 PCV20를 1회 접종하거나, 또는 PCV15과 23가 다당류 폐렴사슬알균 백신 (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPSV23)을 각각 1회씩 순차적으로 접종하도록 권장하였다(Table 1). 이전에 PCV 접종을 받지 않았고, PPSV23을 접종받은 적이 있는 성인은 1년 이상 지난 후에 PCV20 또는 PCV15의 1회 접종을 권장하였다. 이전에 PPSV23을 접종받았다면 PCV15 접종 이후에 PPSV23을 추가로 접종할 필요는 없다. 이전에 13가 폐렴사슬알균 단백결합백신 (13-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV13)을 접종한 경우는, 1년 이상 지난 후에 PCV20을 접종하거나, 이전 지침의 일정에 따라 PPSV23 추가접종을 권장하였다[2-3]. PCV15과 PCV20는 인플루엔자 백신과 동시에 접종할 수 있다. 기타 다른 백신과 동시접종에 대해서는 평가가 진행 중이다.

미국에서 7가 폐렴사슬알균 단백결합 백신 (7-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV7)과 PCV13이 각각 2000년과 2010년에 5세 미만 소아에게 도입되면서, 5세 미만 소아에서 PCV7, PCV13 혈청형 침습성 폐렴사슬알균 감염증이 급격하게 줄어들었다[4]. 간접효과에 의해 백신을 접종하지 않은 성인에서도 PCV13 혈청형 침습성 폐렴사슬알균이 감소하였다. 2012년에는 PCV13과 PPSV23 순차접종이 면역저하자, 또는 뇌척수액 누수나 인공와우가 있는 성인에게 권장되었고, 2014년에는 65세 이상 모든 성인으로 PCV13, PPSV23 순차접종의 권장범위가 확대되었다[3, 5]. 그럼에도 불구하고, 65세 이상 고령자와 19-64세의 고위험군에서 전체 침습성 폐렴사슬알균 감염증의 90%이상 발생하고 있다[1]. 2018-2019년 기간 동안 미국의 65세 이상 성인에서 침습성 폐렴사슬알균 감염증의 발생률은 인구 10만 명당 24명이고, 혈청형 분포는 PCV13 혈청형이 27%이고, PCV15이 42%, PCV20가 54%, PPSV23이 62%이었다[1]. 위험인자를 가진 19-64세 성인에서 PCV13 혈청형은 30%를 차지하였고, PCV15이 43%, PCV20가 58%, PPSV23가 73%를 차지하였다[1]. 미국 성인에서 입원하는 지역사회폐렴의 연간 발생률은 2010-2016년 기간동안 인구 10만명 당 65세 미만은 126-422명이고, 65세 이상은 847-3,365명이었다[6]. 미국에서 2013-2016년 기간동안 입원하는 지역사회폐렴에서 폐렴사슬알균 백신 혈청형이 차지하는 비율은 PCV13이 4.6%, PCV15은 6%, PCV20은 7.9%이었다[7].

PCV15은 PCV13의 혈청형과 22F와 33F 혈청형을 포함한다(Table 2). 50세 이상 건강한 성인, 18-49세의 아메리칸 원주민 및 고위험 인자를 1개 이상 가진 성인, 18세 이상 HIV 감

염 성인에서 PCV13과 비교하여 PCV15의 면역원성과 안전성을 평가하는 2상, 3상 무작위 대조군 임상시험이 수행되었다[8-11]. PCV15은 PCV13과 공유하는 13개의 혈청형에 대해서는 비열등성을 만족하였고, 혈청형 3과 PCV15에만 포함되어 있는 22F, 33F에 대해서는 우월한 면역원성을 보였다. PPSV23을 2-12개월 간격으로 순차 접종하는 임상시험에서도 PCV15은 PCV13에 비해 비슷하거나 우월한 면역원성을 보였다[12]. HIV 감염인 302명을 포함하는 18세 성인 5,630명 대상으로 수행된 7가지의 무작위 대조 임상시험에서 PCV15의 안전성이 평가되었다[1]. PCV15 접종 1년 후 PPSV23을 순차접종한 경우와 인플루엔자 백신과 동시접종한 경우를 포함하였다. 대부분의 이상반응은 접종부위 통증, 피로, 근육통이었고, 6개월 이내 심각한 이상반응은 PCV15은 2.5%, PCV13은 2.4%로 차이가 없었으며, 백신과 연관된 심각한 이상반응이나 사망은 없었다[1].

PCV20은 PCV13 혈청형과 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F를 포함하고 있다(표2). 60-64세 성인과 18세 이상 성인(안정적인 기저질환자 포함, 면역저하제 제외)을 대상으로 PCV13 및 PPSV23과 비교하여 면역원성과 안전성을 평가하는 2상, 3상 임상시험이 수행되었다[13-15]. PCV13 혈청형에 대해서, 비열등성 기준을 만족하였으나, 낮은 면역원성을 보였다. PCV20 혈청형 중, PCV13 혈청형을 제외한 7가지 혈청형 중 6개에 대해서 PPSV23과 비교했을 때 면역원성이 우월하였다. PCV20를 접종받은 18세 이상 정상면역의 성인 4,552명을 대상으로 백신의 안전성을 평가하였다. 접종부위 통증 근육통, 피로, 두통과 관절통이 가장 흔한 이상반응이었고, 백신접종 6개월 이내 심각한 이상반응의 빈도는 PCV20는 1.5%, 대조군은 1.8%로 차이가 없었으며, 백신과 관련된 심각한 이상반응이나 사망은 없었다.

2019년 이후 65세 이상 성인에서 침습성 폐렴사슬알균 감염증의 혈청형 분포를 살펴보면, PPSV23에도 포함되지 않은 비백신(non-vaccine) 혈청형의 빈도가 40%에 가까운 상황이다 [1]. 이를 극복하기 위해 백신 도입 이후 발생 빈도가 많이 감소한 PCV7 혈청형은 제외하고, 백신 혈청형 중 아직까지 발생 빈도가 높은 혈청형 3, 19A 등과 비백신 혈청형인 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B를 포함하는 21개 혈청형으로 21가 폐렴사슬알균 단백결합백신 (21-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV21)을 개발하여 600명을 대상으로, 1, 2상 임상시험을 수행하였으며, 결과가 발표되었다(표 2)[16]. PCV21과 PPSV23의 면역원성을 비교하였을 때, PCV21은 PPSV23에 비해서 공통 혈청형 (shared serotypes)에서 비열등성을 만족하였으며, 일부 공통 혈청형에서는 우월하였다. PCV21에 포함되어 있고 PPSV23에 없는 혈청형에서는 PCV21의 면역원성이 우월하였다. PCV21이 PPSV23보다 이상반응의 빈도가 조금 더 높기는 하였으나, 백신과 관계있는 심각한 이상반응은 발생하지 않았다. 현재 2,600명 등록을 목표로 3상 임상시험이 진행 중이다[17].

우리나라에서는 1990년대 초에 PPSV23이 도입되었고, 2003년에 PCV7이 허가되었으며, 2010년에 10가 폐렴사슬알균 단백결합 백신 (10-valent pneumococcal conjugate vaccine)과 PCV13이 허가되었다[18]. PCV13은 2014년 10월부터 18세 이상 성인에게 사용할 수 있도록 허가연령이 확대되었다[18]. 2013년부터 65세 이상 노인을 대상으로 PPSV23을 국가예방접종 사업에 도입하여 시행하고 있으며, 2014년부터는 5세 미만 소아를 대상으로 PCV10/PCV13을 국가예방접종사업에 포함하여 접종하고 있고, 5세 이상이라 하더라도 침습성 폐렴사슬알균 감염증의 위험인자를 가진 12세 이상 소아에게는 국가예방접종사업의 일환으로 PCV10/PCV13과 PPSV23 접종을 지원하고 있다[18]. 우리나라에서 수행된 2015년의 조사에 의하면 24개월 미만의 소아에서 PCV10/PCV13의 접종률은 98%에 달했으며, 65세 이상의 노인에서 PPSV23의 누적 접종률은 60%에 도달하였다[19-20]. PCV를 소아에게 필수적으

참고 문헌

1. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:109-17
2. Matanock A, Lee G, Gierke R, et al. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥ 65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:1069-75
3. CDC. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:816-9
4. Centers for disease control and prevention (CDC). Pneumococcal Home/Surveillance and Reporting. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html>. Accessed Date 03 Aug 2022
5. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:822-5
6. McLaughlin JM, Khan FL, Thoburn EA, et al. Rates of hospitalization for community-acquired pneumonia among US adults: A systematic review. *Vaccine* 2020;38:741-51
7. Isturiz R, Grant L, Gray S, Alexander-Parrish R, Jiang Q, Jodar L, Peyrani P, Ford KD, Pride MW, Self WH, Counselman F, Volturo G, Ostrosky-Zeichner L, Wunderink RG, Sherwin R, Overcash JS, File T, Ramirez J. Expanded Analysis of 20 Pneumococcal Serotypes Associated With Radiographically Confirmed Community-acquired Pneumonia in Hospitalized US Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2021;73:1216-22
8. Ermlich SJ, Andrews CP, Folkerth S, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults ≥ 50 years of age. *Vaccine* 2018;36:6875-82
9. Peterson JT, Stacey HL, MacNair JE, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 65 years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2019;15:540-8
10. Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, et al. A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50

years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine* 2022;40:162-72

11. Mohapi L, Pinedo Y, Osiyemi O, et al. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in adults living with HIV. *AIDS* 2022;36:373-82

12. Song J-Y, Chang C-J, Andrews C, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥ 50 years: A randomized phase III trial (PNEU-PATH). *Vaccine* 2021;39:6422-36

13. Essink B, Sabharwal C, Xu X, et al. Phase 3 Pivotal Evaluation of 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) Safety, Tolerability, and Immunologic Noninferiority in Participants 18 Years and Older. *Open Forum Infectious Diseases* 2020;7:S2-S

14. Klein NP, Peyrani P, Yacisin K, et al. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age. *Vaccine* 2021;39:5428-35

15. Hurley D, Griffin C, Young M, Jr, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age. *Clinical Infectious Diseases* 2020;73:e1489-e97

16. Merck Sharp & Dohme LLC. A Phase 1/Phase 2 Study of Polyvalent Pneumococcal Conjugate Vaccine (V116) in Adults (V116-001). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04168190>. Accessed Date 09 Sep 2022

17. Merck Sharp & Dohme LLC. Safety and Immunogenicity of V116 in Pneumococcal Vaccine-naïve Adults (V116-003, STRIDE-3). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05425732>. Accessed Date 03 Sep 2022

18. 질병관리본부. 폐렴구균. 예방접종 대상 감염병의 역학과 관리: 질병관리본부; 2017: 249-72

19. Heo JY, Seo YB, Jeong HW, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in the era of extended serotype-covering multivalent pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 2020;38:7747-55

20. Kim JH, Baik SH, Chun BC, et al. Adult invasive pneumococcal disease in the Republic of Korea: Risk medical conditions and mortality stratified by age group. *Int J Infect Dis* 2018;74:136-44

21. Yoon JG, Jang AY, Kim MJ, et al. Persistent serotype 3 and 19A invasive pneumococcal diseases in adults in vaccine era: Serotype-dependent difference in ceftriaxone susceptibility. *Vaccine* 2022;40:2258-65