



## 저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#) 

의학석사 학위논문

침습성 폐렴사슬알균 감염증이  
발생한 성인 환자에서 분리된  
폐렴사슬알균의 혈청형 분포 연구

2013 년 2 월

서울대학교 대학원

의학과 내과학

김 충 종

침습성 폐렴사슬알균 감염증이  
발생한 성인 환자에서 분리된  
폐렴사슬알균의 혈청형 분포 연구

지도 교수 오 명 돈

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함

2012 년 10 월

서울대학교 대학원

의학과 내과학

김 충 중

김충중의 의학석사 학위논문을 인준함

2012 년 12 월

위 원 장 \_\_\_\_\_ (인)

부위원장 \_\_\_\_\_ (인)

위 원 \_\_\_\_\_ (인)

## 초 록

서론: 항생제 및 백신의 발전에도 불구하고 폐렴사슬알균이 폐렴이나 뇌수막염 등 주요 중증 감염의 원인이 되고 있다. 그러나 국내 성인에서 발생한 침습성 폐렴사슬알균 감염증의 혈청형 분포에 대한 자료가 부족하여 효과적인 예방 대책 수립에 어려움이 있다. 본 연구에서는 침습성 폐렴사슬알균 감염증이 발생한 성인 환자에서 분리된 원인균의 혈청형 분포 및 치료 결과, 항생제 감수성 분포를 살펴보고자 하였다.

방법: 2007년 1월부터 2012년 6월까지 서울대학교병원에서 혈액배양이나 뇌척수액 배양을 통해 분리된 폐렴사슬알균을 대상으로 연구를 하였다. 혈청형의 구분은 Quellung 반응을 이용하였고 E-test를 통해 각 세균의 항생제 감수성을 검사하였다. 환자의 치료 결과에 대한 자료 및 감염 부위에 대한 자료는 후향적 의무기록 분석을 통해 수집하였다.

결과: 모두 103건의 침습성 폐렴사슬알균 감염증 자료를 분석하였다. 균혈증을 동반한 폐렴이 57건(55.3%)으로 가장 많았으며 뇌수막염이 16건(15.5%)으로 그 다음을 차지하였다. 혈청형 별로 구분하면 혈청형 19F가 10건으로 가장 많았으며 그 다음으로 혈청형 3

이 9건 이었다. 혈청형 6A 및 14가 각각 8건씩 분리되었고 백신에 포함되지 않는 혈청형은 17건으로 16.5%에 해당하였다. 이 중 혈청형 35가 7건을 차지하였다. 페니실린 비감수성 균주는 28건 (27.2%)이었으며 3세대 세팔로스포린 비감수성 균주는 6건 (5.8%) 이었다. 페니실린 비감수성 균주의 87.0%가 백신에 포함되는 혈청형에 속하였고 3세대 세팔로스포린 비감수성 균주는 모두 백신에 포함되는 혈청형에 속하였다.

결론: 성인 침습성 폐렴사슬알균 감염증의 원인균 혈청형은 백신에 포함되는 균주가 대부분을 차지하나 현재 나와있는 백신에 포함되지 않는 혈청형 중 일부가 높은 빈도로 보고되고 있다. 백신에 포함되지 않는 혈청형 중 일부는 페니실린에 비감수성이므로 향후 백신에 사용하는 혈청형을 결정할 때 이에 대한 고려가 필요하다.

**주요어 :** 폐렴사슬알균, 혈청형, 항생제 감수성  
**학 번 :** 2008-21886

## 목 차

제 1 장 서	론 .....	1
제 2 장 방	법 .....	3
제 3 장 결	과 .....	5
제 4 장 고	찰 .....	18
참고문헌	.....	23
Abstract	.....	27

## 표 목차

[표 1] Demographics and clinical characteristics of 103 adult patients with invasive pneumococcal disease .....	6
[표 2] Serotype/serogroup distribution of invasive pneumococcal isolates from 103 adult patients by the year.....	8
[표 3] Primary site of infection in 103 adult patients with invasive pneumococcal infection according to the serotypes/serogroup.....	13
[표 4] Antibiotic susceptibility of 103 invasive pneumococci isolated from adult patients according to the serotypes.....	14

## 그림 목차

[그림 1] Serotype distribution of invasive pneumococci isolated from 103 adult patients by the year .....	10
[그림 2] Distribution of the serotypes of 103 adult invasive pneumococcal isolates by the year .....	11
[그림 3] Distribution of minimal inhibitory concentration of (a) penicillin and (b) ceftriaxone according to the serogroup/serotype of 103 adult invasive pneumococcal isolates .....	16

# 제 1 장 서 론

폐렴사슬알균은 지역사회 폐렴, 급성 중이염 및 부비동염의 흔한 원인균이며 뇌수막염, 균혈증, 감염성 동맥류와 같은 중증의 침습성 감염을 일으키는 주요 병원균 중 하나이다. 폐렴사슬알균은 다당류로 만들어진 피막으로 둘러싸여 있으며 이 피막이 숙주의 주요 면역 기전으로부터 세균을 보호해 주고 숙주의 탐식세포가 세균을 탐식하지 못하도록 한다. 현재까지 약 94 종류의 폐렴사슬알균 피막 혈청형이 알려져 있으며(1, 2) 각각의 혈청형에 따라 혈청 반응, 면역학적 반응의 차이를 보인다(3, 4).

폐렴사슬알균 백신은 백신을 투여 받은 사람이 세균의 다당류 피막에 대한 항체를 형성하도록 함으로써 침습성 폐렴사슬알균 감염에 대한 예방 효과를 보인다. 현재 의료현장에서 사용하는 백신에는 다당류백신과 단백결합백신 두 종류가 있다. 이들 백신은 전체 폐렴사슬알균 혈청형 중 많이 분리되거나 침습성 질환을 잘 일으키는 혈청형을 포함하고 있다(5, 6). 단백결합백신은 기존에 사용하던 다당류 백신이 소아나 면역 저하자에서 면역을 유발하는 효과가 떨어지는 점을 해결하기 위해 개발되었으며, 2000년대 초에 의료 현장에 도입되었다. 먼저 도입되었던 7가 단백결합백신이 소아에서 인후두 집락율이 높고 페니실린 내성이 문제가 되는 주요 혈청형인 혈청형 19A와 6A를 포함하고 있지 않다. 이러한 단점을 보완하기 위해서 최근에 13가 단백결합백신이 도입되었다.

백신의 질병 예방 효과에 대해서는 아직 논란이 있는데 1991년, Shapiro 등이 다당류백신을 접종 받은 경우 백신에 포함된 혈청형에 대해서 침습성 폐렴사슬알균에 의한 감염을 47% 감소시켰다는 연구를 발표한 이래(7) 다양한 형태의 연구 결과들이 발표되었다. 2008년 발표된 메타 분석에서도 다당류백신을 접종 받은 경우 침습성 폐렴사슬알균 감염증의 발생을 감소시킬 수 있음을 확인하였으나 폐렴의 발생이나 모든 원인의 사망은 감소하지 않은 결과를 보였다(8). 단백결합백신의 경우 다당류백신과 비슷하거나 혹은 그 이상의 면역반응을 유도한다는 연구결과가 보고된 바 있으나 이 결과는 백신 접종 시 두 종류의 백신이 비슷한 정도의 항체 생성력을 가진다는 연구였으며 성인의 침습성 폐렴사슬알균 감염 예방 효과에 대한 임상 연구는 수행된 바가 없다.

폐렴사슬알균 백신에 포함되는 혈청형은 실제로 의료현장에서 분리되는 폐렴사슬알균의 혈청형 분포와 각 혈청형 별로 침습성 감염증을 일으키는 빈도, 그리고 예후를 고려하여 결정한다. 그러나 아직까지 우리나라 성인의 침습성 폐렴사슬알균 감염증에서 분리된 폐렴사슬알균의 혈청형 분포 및 각 혈청형 별 항생제 감수성 분포, 예후에 대해서는 보고된 바가 없다. 본 연구에서는 최근 5년간 일개 대학병원에서 분리된 침습성 폐렴사슬알균 감염증의 원인균 혈청형 분포를 살펴보고자 하였다.



## 제 2 장 방 법

### 대상환자 및 대상균주

본 연구의 연구 대상은 2007년 1월부터 2012년 6월까지 서울대학교병원에서 진료받은 환자 중 혈액배양이나 뇌척수액 배양에서 폐렴사슬알균이 분리된 환자의 분리 균주이다. 한 환자에서 여러 차례 세균이 분리된 경우 처음 분리된 균주 만을 연구 대상에 포함하였다. 다만 뇌척수액과 혈액에서 동시에 폐렴사슬알균이 분리된 경우에는 두 검체의 균을 모두 검사하였으며 동일한 혈청형으로 나온 경우 하나의 증례로 취급하였다. 침습성 폐렴사슬알균 감염증에 대한 치료가 끝난 후에 다시 감염된 증례는 각각의 감염병 사례를 별개의 증례로 취급하였다.

### 혈청형 분석 방법

폐렴사슬알균의 혈청형은 Quellung 반응을 통한 폐렴사슬알균 피막 반응을 이용하여 분석하였다. Quellung 반응은 항혈청 (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark)을 이용하였다. Quellung 반응의 실험 방법은 다음과 같았다.

먼저 혈청형 분석을 하고자 하는 폐렴사슬알균을 혈액한천배지에 접종하여 18시간에서 24시간 가량 배양하였다. 세균이 혈액한천배지에서 집락을 형성하면 집락을 루프로 따서 phosphate-buffered

saline에 0.5 McFarland로 희석하였다. 준비된 세균 희석액 1 $\mu$ l를 슬라이드에 떨어뜨리고 여기에 Quellung 반응을 보고자 하는 항혈청을 동량 떨어뜨려서 잘 섞어주었다. 슬라이드 위의 검체가 마르기 전에 커버글라스를 덮고 준비된 검체를 위상차 현미경 하에서 1,000배로 검경하였다. Quellung 반응 양성은 피막의 팽창이 명백히 확인된 경우로 정의하였다. Quellung 반응을 바탕으로 한 혈청형의 판단은 항혈청 제조사에서 제시한 chessboard 방법을 이용하여 해석하였다.

#### 항생제 감수성 검사 방법

폐렴사슬알균의 항생제 감수성은 Clinical and Laboratory Standards Institute 에서 제시하는 기준에 따라 실험하였다(9). 연구에 사용한 전체 폐렴사슬알균 분리주에 대해서 penicillin과 ceftriaxone E-test를 통해 최소 억제 농도를 확인하였다. 감수성 판정의 기준은 2008년에 바뀐 기준을 바탕으로(9) 뇌수막염 기준과 비뇌수막염 기준에 따른 내성, 중등도 감수성, 혹은 감수성으로 구분하였으며 내성과 중등도 감수성을 합쳐서 비감수성으로 구분하였다.

#### 통계 분석 방법

통계 분석을 위해서 SPSS 19.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다.

## 제 3 장 결 과

### 대상 환자

연구기간 동안 침습성 폐렴사슬알균 감염증은 총 117건 발생하였다. 이 중에서 동일한 환자에서 2차례의 감염이 있었던 경우는 3건이었다. 117개의 분리 균주 중에서 7개의 균주는 세균이 보관되어 있지 않아서 연구에서 제외하였다. 집락의 모양이 폐렴사슬알균과 유사하였으나 optochin 검사에서 억제대가 형성되지 않아 폐렴사슬알균이 아닌 것으로 판정한 7개의 균주도 분석에서 제외하였다. 따라서 총 103개의 균이 연구 대상이 되었다. 대상 환자들의 나이는 16세에서 49세 사이인 환자가 12명(11.7%), 50세에서 64세 사이인 환자가 38명(36.9%), 65세에서 74세 사이인 환자가 35명(34.0%), 75세 이상인 환자가 18명(17.5%) 이었다.

침습성 폐렴사슬알균 감염증 환자의 기본 정보는 표 1과 같다.

### 혈청형 분포

침습성 폐렴사슬알균 감염증의 원인균 103건의 혈청형 분석 결과는 표 2와 같다. 혈청형은 19F가 10건(9.7%)으로 가장 많았으며 그 다음으로 3이 9건(8.7%), 14와 6A가 8건(7.8%)씩 이었다. 7가 단백질합백신에 포함되는 혈청형이 39건(37.9%), 13가 단백질합백신에 포함되는 혈청형이 67건(65.0%), 23가 다당류백신에 포함되는 혈청형이 77건(74.8%)이었으며 백신에 속하지 않는 혈청형이 17

건(16.5%) 이었다. 연도별로 분리된 폐렴사슬알균 혈청형의 분포는 그림 1 및 그림 2와 같다.

Table 1. Demographics and clinical characteristics of 103 adult patients with invasive pneumococcal disease.

Characteristics	number
Male/female	74 (71.8%) / 29 (28.2%)
Age (mean $\pm$ standard deviation, range)	63.8 $\pm$ 13.4 (23-94)
Site of infection	
pneumonia	57 (55.3%)
meningitis	16 (15.5%)
biliary tree infection	8 (7.8%)
primary bacteremia	15 (14.6%)
spontaneous bacterial peritonitis	4 (3.9%)
others	3 (2.9%)
Mortality	
7-day mortality	13 (12.6%)
30-day mortality	21 (20.4%)
Pneumococcal urinary antigen	
positive	46 (74.2%)
negative	16 (25.8%)
Not done	41

환자의 연령에 따라 주로 발생하는 혈청형을 구분하면 다음과 같다. 먼저 16세에서 49세까지의 환자 12명에서는 혈청형 6B, 23F가 각각 2건이었다. 백신에 포함되지 않는 혈청형은 1건 (8.3%) 이었다. 50세에서 64세까지의 환자는 38명이었는데 19F가 7건으로 가장 많았으며 그 다음으로 혈청형 6A가 5건, 혈청형 14가 4건, 혈청형 3, 7F, 19A 가 각각 3건, 혈청형 4, 22F가 각각 2건이었다. 백신에

포함되지 않는 혈청형은 6건(15.8%) 이었다. 65세에서 74세까지의 환자 35명 에서는 혈청형 6B, 11A, 19A, 19F, 23F, 35B가 각각 3건(8.6%), 혈청형 6A, 9V, 10A가 각각 2건씩(5.7%) 발생하였다. 백신에 포함되지 않는 혈청형은 8건 (22.9%) 이었다. 75세 이상의 환자 18명에서는 혈청형 3이 5건(27.8%)이었고 혈청형 11A, 14, 35B가 2건씩(11.1%) 이었다. 백신에 포함되지 않는 혈청형은 4건 (22.2%) 이었다

혈청형에 따른 감염 부위, 치료 결과 및 항생제 내성 분포

뇌수막염 환자에서 분리된 폐렴사슬알균의 혈청형은 19F가 5건 (31.3%), 19A가 2건(12.5%)이었으며 그 외에 혈청형 3, 6B, 9N, 11A, 14, 15C, 18, 23F, 27/32/41이 각 1건씩 이었다. 폐렴환자에서 분리된 폐렴사슬알균의 혈청형은 3이 6건(10.5%) 이었고 혈청형 14와 23F가 각각 5건(8.8%), 혈청형 9V, 11A가 각각 4건 (7.0%), 혈청형 6A, 7F, 19A, 19F, 35B가 각각 3건(5.3%)씩 이었다. 혈청형과 감염 부위 분포는 표 3과 같다.

균혈증 발생 후 7일 이내에 사망한 환자는 모두 13명이었고 혈청형 3이 3명, 혈청형 11A, 14, 19F가 각각 2명씩, 혈청형 6A, 9N, 35B, 13이 1명씩이었다. 균혈증 발생 후 30일 이내에 사망한 환자는 모두 21명이었고 7일 이내에 사망한 환자에 추가로 혈청형 35B가 3명, 혈청형 19F, 19A 가 각각 2명, 혈청형 6A가 1명 이었다.

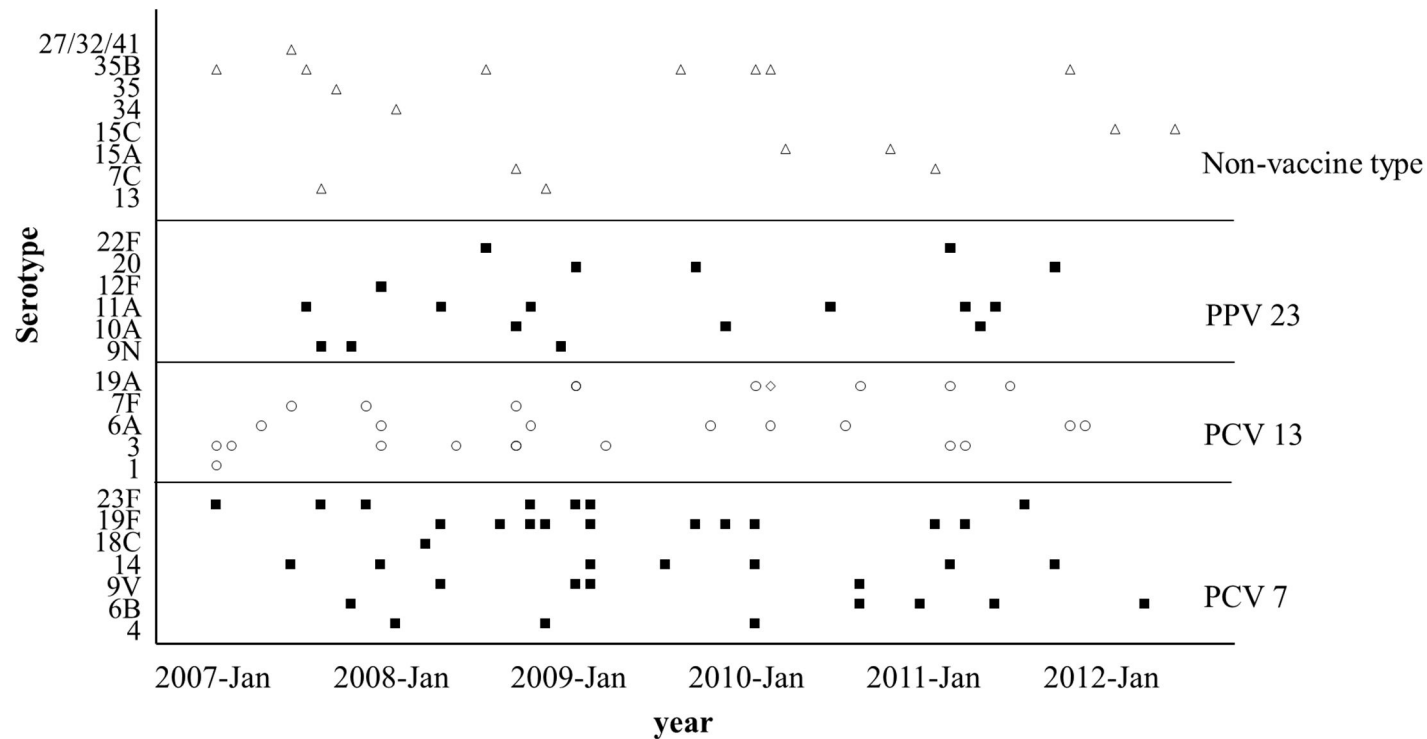
Table 2. Serotype/serogroup distribution of invasive pneumococcal isolates from 103 adult patients by the year.

Type of vaccine	serotype	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
PCV7	4	-	1 (4.3%)	1 (4.2%)	1 (5.9%)	-	-	3 (2.9%)
	6B	-	1 (4.3%)	-	1 (5.9%)	2 (11.1%)	1 (16.7%)	5 (4.9%)
	9V	-	1 (4.3%)	3 (12.5%)	1 (5.9%)	-	-	5 (4.9%)
	14	1 (6.7%)	1 (4.3%)	3 (12.5%)	1 (5.9%)	2 (11.1%)	-	8 (7.8%)
	18	-	1 (4.3%)	-	-	-	-	1 (1.0%)
	19F	-	2 (8.7%)	4 (16.7%)	2 (11.8%)	2 (11.1%)	-	10 (9.7%)
	23F	2 (13.3%)	1 (4.3%)	3 (12.5%)	-	1 (5.6%)	-	7 (6.8%)
PCV13	1	1 (6.7%)	-	-	-	-	-	1 (1.0%)
	3	2 (13.3%)	4 (17.4%)	1 (4.2%)	-	2 (11.1%)	-	9 (8.7%)
	6A	1 (6.7%)	1 (4.3%)	1 (4.2%)	3 (17.6%)	-	2 (33.3%)	8 (7.8%)
	7F	1 (6.7%)	2 (8.7%)	-	-	-	-	3 (2.9%)
	19A	-	-	2 (8.3%)	3 (17.6%)	2 (11.1%)	-	7 (6.8%)
PPV 23	9N	1 (6.7%)	1 (4.3%)	1 (4.2%)	-	-	-	3 (2.9%)
	10A	-	1 (4.3%)	-	1 (5.9%)	1 (5.6%)	-	3 (2.9%)
	11A	1 (6.7%)	1 (4.3%)	1 (4.2%)	1 (5.9%)	2 (11.1%)	-	6 (5.8%)
	12F	-	1 (4.3%)	-	-	-	-	1 (1.0%)
	20	-	-	2 (8.3%)	-	1 (5.6%)	-	3 (2.9%)
	22F	-	1 (4.3%)	-	-	1 (5.6%)	-	2 (1.9%)

Type of vaccine	serotype	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
Non-vaccine type	7C	-	1	-	-	1	-	2 (1.9%)
	15A	-	-	-	1 (5.9%)	1 (5.6%)	-	2 (1.9%)
	15C	-	-	-	-	-	2 (33.3%)	2 (1.9%)
	35B	2 (13.3%)	1 (4.3%)	1 (4.2%)	2 (11.8%)	-	1 (16.7%)	7 (6.8%)
	Other than 35B	1 (6.7%)	1 (4.3%)	-	-	-	-	2 (1.9%)
	13	1 (6.7%)	-	1 (4.2%)	-	-	-	2 (1.9%)
	27/32/41	1 (6.7%)	-	-	-	-	-	1 (1.0%)
Total		15 (100%)	23 (100%)	24 (100%)	17 (100%)	18 (100%)	6 (100%)	103 (100%)

Note. PCV 7; 7-valent protein conjugate vaccine, PCV 13; 13-valent protein conjugate vaccine, PPV 23; 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

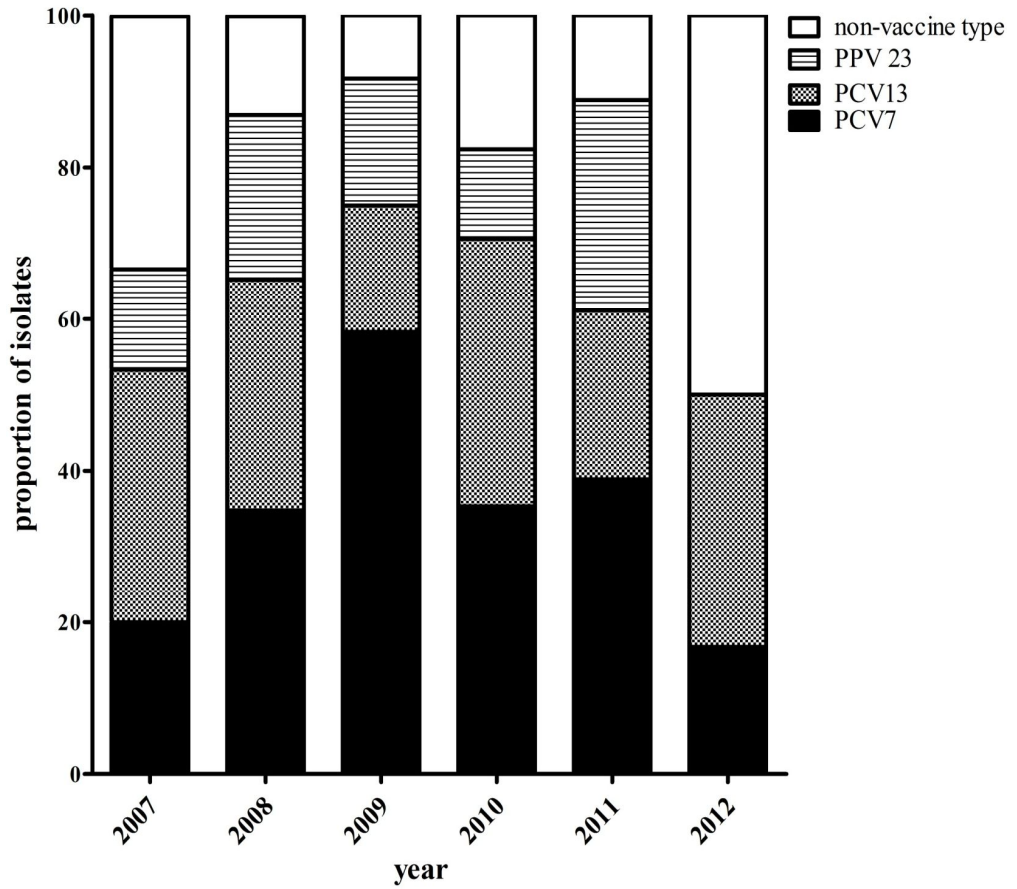
Figure 1. Serotype distribution of invasive pneumococci isolated from 103 adult patients by the year.



Note. PCV 7; 7-valent protein conjugate vaccine, PCV 13; 13-valent protein conjugate vaccine, PPV 23; 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine



Figure 2. Distribution of the serotypes of 103 adult invasive pneumococcal isolates by the year.



Note. PPV 23; 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PCV 13; 13-valent protein conjugate vaccine, PCV 7; 7-valent protein conjugate vaccine

전체 폐렴사슬알균 중 penicillin 에 비감수성인 균주는 뇌수막염 환자에서 분리된 16 균주 가운데 11건(68.7%), 그 이외 부위의 감염 환자에서 분리된 87 균주 가운데 23건(26.4%) 이었다.

뇌수막염 환자에서 분리된 16 균주 가운데 8 균주(50.0%)는 ceftriaxone에 비감수성이었으며, 이들 8 균주는 모두 백신에 포함된 혈청형이었다. 뇌수막염 이외 부위의 감염 환자에서 분리된 87 균주 가운데 5균주(5.7%)가 ceftriaxone에 비감수성이었으며, 이들 5 균주는 모두 백신에 포함된 혈청형 이었다(표 4). 뇌수막염 이외의 감염증 환자에서 분리된 87 균주 가운데 백신에 포함된 혈청형을 가진 균주는 71 균주(87.6%) 였으며, 이들 71 균주 가운데 penicillin에 비감수성인 균주는 23 균주(32.4%) 였다. 한편 이들 71 균주 가운데 ceftriaxone에 비감수성인 균주는 5 균주(7.0%) 였다. 주요 혈청형의 최소억제농도 분포는 그림 3과 같다.

Table 3. Primary site of infection in 103 adult patients with invasive pneumococcal infection according to the serotypes/serogroup.

Type of vaccine	serotype	Pneu- monia	primary bacteremia	Menin- gitis	SBP	biliary tract origin	Etc.	Total
PCV 7	4	2	1	0	0	0	0	3
	6B	2	0	1	0	1	1	5
	9V	4	1	0	0	0	0	5
	14	5	0	1	1	0	1	8
	18	0	0	1	0	0	0	1
	19F	3	1	5	1	0	0	10
	23F	5	0	1	0	1	0	7
	Subtotal		21	3	9	2	2	2
PCV 13	1	1	0	0	0	0	0	1
	3	6	1	1	0	1	0	9
	6A	3	2	0	1	2	0	8
	7F	3	0	0	0	0	0	3
	19A	3	1	2	0	0	1	7
	Subtotal		16	4	3	1	3	1
PPV 23	9N	1	1	1	0	0	0	3
	10A	3	0	0	0	0	0	3
	11A	4	1	1	0	0	0	6
	12F	1	0	0	0	0	0	1
	20	2	1	0	0	0	0	3
	22F	1	1	0	0	0	0	2
	Subtotal		12	4	2	0	0	0
Non- vaccine type	7C	1	0	0	1	0	0	2
	15A	2	0	0	0	0	0	2
	15C	0	1	1	0	0	0	2
	35B	3	3	0	0	1	0	7
	Other than 35B	1	0	0	0	1	0	2
	13/28	1	0	0	0	1	0	2
	27/32/41	0	0	1	0	0	0	1
	Subtotal		8	4	2	1	3	0
Total		57	15	16	4	8	3	103

Note. SBP; spontaneous bacterial peritonitis, PCV 7; 7-valent protein conjugate vaccine, PCV 13; 13-valent protein conjugate vaccine, PPV 23; 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

Table 4. Antibiotic susceptibility of 103 invasive pneumococci isolated from adult patients according to the serotypes  
(a) Penicillin susceptibility

Vaccine type	non-meningitis isolates (n=87)			Vaccine type	meningitis isolates (n=16)		
	S ( $\leq 2\mu\text{g}/\text{m}\ell$ )	I	R ( $\geq 8\mu\text{g}/\text{m}\ell$ )		S ( $\leq 0.06\mu\text{g}/\text{m}\ell$ )	I	R ( $\geq 0.12\mu\text{g}/\text{m}\ell$ )
non-vaccine type (n=16)	16	0	0	non-vaccine type (n=2)	1	0	1
vaccine type (n=71)	48	21	2	vaccine type (n=14)	4	0	10
PCV 7 (n=30)	19	10	1	PCV 7 (n=9)	1	0	8
PCV 13 (n=55)	35	19	1	PCV 13 (n=12)	2	0	10
PPV 23 (n=63)	44	17	2	PPV 23 (n=14)	4	0	10

Note. PCV 7; 7-valent protein conjugate vaccine, PCV 13; 13-valent protein conjugate vaccine, PPV 23; 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

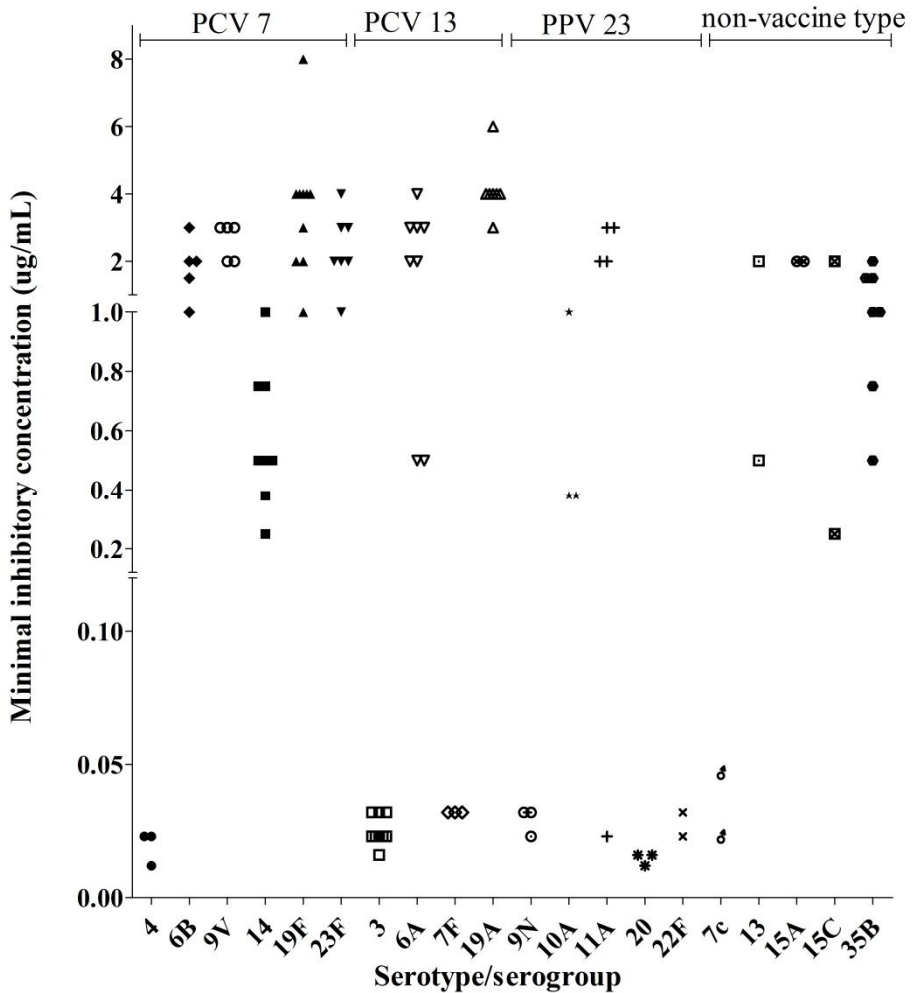
(b) Ceftriaxone susceptibility

Vaccine type	non-meningitis criteria (n=87)			Vaccine type	meningitis criteria (n=16)		
	S ( $\leq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ )	I	R ( $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ )		S ( $\leq 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ )	I	R ( $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ )
non-vaccine type (n=16)	16	0	0	non-vaccine type (n=2)	2	0	0
vaccine type (n=71)	66	4	1	vaccine type (n=14)	6	0	8
PCV 7 (n=30)	28	2	0	PCV 7 (n=9)	3	0	6
PCV 13 (n=55)	51	4	0	PCV 13 (n=12)	4	0	8
PPV 23 (n=63)	59	3	1	PPV 23 (n=14)	6	0	8

Note. PCV 7; 7-valent protein conjugate vaccine, PCV 13; 13-valent protein conjugate vaccine, PPV 23; 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

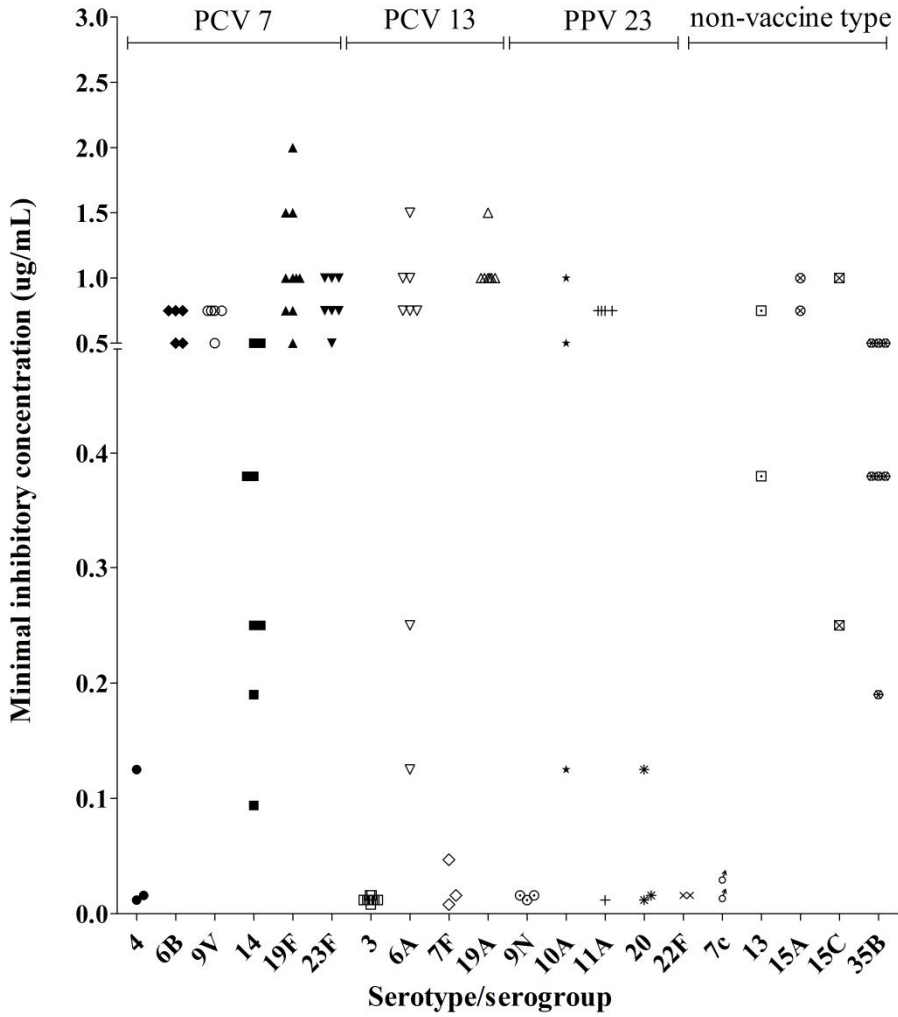
Figure 3. Distribution of minimal inhibitory concentration of (a) penicillin and (b) ceftriaxone according to the serogroup/serotype of 103 adult invasive pneumococcal isolates

(a) penicillin



Note. PCV 7; 7-valent protein conjugate vaccine, PCV 13; 13-valent protein conjugate vaccine, PPV 23; 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

(b) ceftriaxone



Note. PCV 7; 7-valent protein conjugate vaccine, PCV 13; 13-valent protein conjugate vaccine, PPV 23; 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

## 제 4 장 고 찰

노령인구의 증가, 면역억제 환자의 증가, 비장절제술이나 개두술의 증가로 성인에서도 침습성 폐렴사슬알균 감염의 발생이 증가할 것으로 예상된다. 따라서 성인에서도 폐렴사슬알균 백신 접종 대상이 늘어나고 있으며 성인에서의 폐렴사슬알균 백신의 유효성에 대한 관심이 증가하고 있다. 본 연구에서는 최근 5년 6개월간 일개 대학 병원에서 분리된 침습성 폐렴사슬알균 균혈증 원인균을 대상으로 혈청형의 분포와 각 혈청형별 치료 결과, 그리고 항생제 감수성 결과를 연구하였다. 연구 결과 성인의 침습성 감염에서 가장 많이 분리되는 혈청형은 19F였고 그 뒤를 이어 혈청형 3과 6A가 많이 분리되었다. 침습성 감염 중 사망률이 높았던 경우는 혈청형 3, 19F, 35B 였으며 혈청형 19F는 뇌수막염과 관련이 높았다.

우리나라 환자들에서 분리된 폐렴사슬알균의 혈청형 분포에 대한 연구는 대부분 소아의 인후두 집락균을 대상으로 시행되었는데 비교적 최근에 시행된 연구에서는 인후두 검체에서 주로 분리되는 혈청형을 6A, 19A, 19F, 35B 순서로 보고하고 있다(10). 전국 규모로 수집된 자료를 분석한 경우에는 혈청형 분포에 약간 차이를 보여서 17세 미만에서는 혈청형 19A가 전체의 33.3%를, 18세 이상에서는 혈청형 19F가 21.1%, 19A가 14.0%를 차지하였다(11). 아시아 11개국에서 수집한 검체를 이용한 연구에서 우리나라의 분리 균주 주요 혈청형을 보면 19F가 가장 많았으며 그 다음으로 혈



청형 19A, 3, 6A 등의 분포를 보였으며 혈청형 9는 5.2%를 차지하였다(12). 이번 연구에서는 기존의 연구와 달리 침습성 감염을 일으킨 균주 만을 포함하였으며 또한 연구 대상도 성인으로 한정하였는데 이로 인해 혈청형 분포의 차이를 보인 것으로 보인다.

폐렴사슬알균의 혈청형 분포는 분리된 환자의 연령과 지역에 따라 차이를 보인다. 성인 침습성 폐렴사슬알균에서의 혈청형 분포는 덴마크에서는 혈청형 1, 4, 14가 높은 빈도로 분리되고(13) 독일에서는 혈청형 14, 3, 4가 비교적 높은 빈도로 분리된다(14). 반면 대만에서는 혈청형 14, 23F, 6B의 순서로 분리된다는 보고가 있으며(15) 일본에서는 성인에서 12F, 3, 6B의 순서로, 소아에서는 6B, 19F, 14의 순서로 분리되었다(16). 또한 태국에서 수행된 연구에서는 65세 이상 성인의 무균 검체에서 분리된 폐렴사슬알균 혈청형 분포가 6B, 19A, 23F, 4, 9V의 순서를 보이는 등 나라마다 차이를 보이고 있다(17). 침습성 감염에서는 인후두 집락균과 다른 혈청형 분포를 보일 수 있는데 이것은 인후두 집락균의 분포가 나라 및 지역마다 다르고 또한 각 혈청형마다 침습성 감염을 일으킬 수 있는 능력이 다르기 때문으로 해석할 수 있다(18, 19).

침습성 폐렴사슬알균 감염의 원인균 혈청형 분포는 성인과 소아에서 차이를 보이는데 본 연구에서는 19F가 가장 많은 빈도를 차지한 것에 비해 질병관리본부에서 시행한 연구에서는 19F의 빈도가 낮고 대신 23F, 14, 19A 등이 높은 빈도를 차지하고 있다(11). 이는 소

아와 성인에서 백신 접종률의 차이 때문에 발생하는 현상으로 추정한다. 외국의 연구에서도 성인과 소아의 혈청형 빈도 차이를 보고하고 있으나(13, 14) 이것이 꼭 백신 포함 혈청형과 관련이 있는 것은 아니다.

덴마크에서 시행된 연구에서 혈청형 31, 11A, 35F, 16F, 19F, 3, 10A 등이 높은 사망률과 관련이 있다는 결과를 보였다(13). 최근 발표된 메타 분석에서 각 혈청형별로 사망률을 비교하여 보았을 때, 혈청형 3, 6A, 6B, 9N, 19F에서 사망률이 높았던 반면에 1, 7F, 8 등은 낮은 사망률을 보였다(20). 본 연구에서는 혈청형 별로 사망률을 비교할 만큼 대상자의 수가 많지 않아 통계 분석을 하지는 않았으나 침습성 폐렴사슬알균 감염으로 사망한 경우는 주로 혈청형 3, 19F, 35B 로 외국의 경우와 큰 차이를 보이지 않았다. 본 연구 자료에서는 혈청형 35B에 해당하는 환자에서 사망하는 경우가 4명으로 전체 35B 혈청형 환자의 57%가 사망하여 비교적 높은 사망률을 보였다.

혈청형에 따라 항생제 감수성의 분포가 다를 수 있는데 백신에 포함된 혈청형이 실제 임상검체에서 분리된 세균 중 항생제 비감수성 균을 어느 정도까지 포함하는지에 대해서도 각 연구마다 다른 결과를 보이고 있다. 태국에서 소아의 침습성 및 비침습성 감염증 원인

균을 대상으로 한 연구에서는 7가 단백결합백신에 포함된 혈청형이 페니실린 비감수성균과 3세대 세팔로스포린 비감수성균을 각각 83%, 100% 포함하고 있었다(17). 말레이시아에서 수행된 연구에서는 비침습성 감염을 포함한 임상 검체에서 분리된 폐렴사슬알균 중 페니실린에 비감수성을 가지는 경우는 대부분 19F 와 23F였다(21). 최근에 보고되는 연구에서는 혈청형 19A, 6C, 6D에서 페니실린 비감수성, 혹은 다제내성을 보이는 경우가 많음을 보고하고 있다(12, 22-24). 본 연구에서는 혈청형 6B, 19A, 19F에서 비교적 높은 최소억제농도 분포를 보인 반면 혈청형 3, 7, 20은 낮은 최소억제농도 분포를 보였다.

본 연구에는 두 가지 제한점이 있다. 먼저 침습성 폐렴사슬알균 감염증이 발생한 사람들이 이전에 백신을 접종 받았는지에 대한 정보를 파악하지 못하였다. 백신 접종력은 침습성 폐렴사슬알균 감염 발생 및 혈청형 분포에 큰 영향을 주는 인자이며 백신의 예방 효과를 파악하고자 하는 경우에도 중요한 인자이다. 본 연구에서는 환자의 치료 결과에 대한 자료를 후향적 의무기록 분석을 통해 정리하였기 때문에 백신 접종력에 대한 자료를 파악하지 못하였다는 제한점이 발생하였다. 그러나 우리나라 성인에서 폐렴사슬알균 예방접종률이 매우 낮다는 점을 고려할 때(25) 대부분의 환자가 백신 접종력이 없을 것으로 추정된다.

다음으로 연구기간이 5년 6개월로 비교적 짧고 연구에 포함된 환자 수가 많지 않아 장기간의 변화 경향이나 백신 도입에 따른 변화 양상, 드물게 분리되는 혈청형의 분포에 대한 자료를 확인할 수 없었다.

결론적으로, 침습성 폐렴사슬알균 감염증이 발생한 성인환자에서 분리된 원인균의 혈청형은 백신에 포함되는 균주가 대부분을 차지하나 백신에 포함되지 않는 혈청형 중 일부가 높은 빈도로 보고되고 있다. 이러한 혈청형 중 일부는 항생제 내성이나 높은 사망률과 연관되어 있다. 그러므로 향후 국내에서 사용할 백신에 포함하는 혈청형을 결정할 때 이에 대한 고려가 필요하다.

## 참고 문헌

1. Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P, Hjuler T, Lambertsen L, Kaltoft M, et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clin Infect Dis*. 2010 Feb 1;50(3):329-37.
2. Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 1995 Oct;33(10):2759-62.
3. Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *J Infect Dis*. 2003 May 1;187(9):1424-32.
4. Weinberger DM, Trzcinski K, Lu YJ, Bogaert D, Brandes A, Galagan J, et al. Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence. *PLoS Pathog*. 2009 Jun;5(6):e1000476.
5. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Mar;19(3):187-95.
6. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson O, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis*. 1996 Dec;174(6):1271-8.

7. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 1991 Nov 21;325(21):1453-60.
8. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 (1):CD000422.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 18th information supplement, CLSI document M100-S18. Wayne PA: National Committee for Clinical and Laboratory Standards, 2008.
10. Cho EY, Kang HM, Lee J, Kang JH, Choi EH, Lee HJ. Changes in serotype distribution and antibiotic resistance of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* from children in Korea, after optional use of the 7-valent conjugate vaccine. *J Korean Med Sci*. 2012 Jul;27(7):716-22.
11. Lee S, Lee K, Kang Y, Bae S. Prevalence of serotype and multidrug-resistance of *Streptococcus pneumoniae* respiratory tract isolates in 265 adults and 36 children in Korea, 2002-2005. *Microb Drug Resist*. 2010 Jun;16(2):135-42.
12. Kim SH, Song JH, Chung DR, Thamlikitkul V, Yang Y, Wang H, et al. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar;56(3):1418-26.

13. Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, Valentiner-Branth P, Christensen JJ, Lambertsen L, et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *PLoS Med.* 2009 May 26;6(5):e1000081.
14. Imohl M, Reinert RR, Ocklenburg C, van der Linden M. Association of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with age in invasive pneumococcal disease. *J Clin Microbiol.* 2010 Apr;48(4):1291-6.
15. Lin SH, Liao WH, Lai CC, Tan CK, Liao CH, Huang YT, et al. Comparison of clinical features, antimicrobial susceptibility, serotype distribution and outcomes of patients with hospital- and community-associated invasive pneumococcal disease. *Int J Antimicrob Agents.* 2010 Aug;36(2):119-23.
16. Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, Takahashi S, Takano M, Komori T, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect.* 2010 Jan;138(1):61-8.
17. Srifeungfung S, Tribuddharat C, Comerungsee S, Chatsuwat T, Treerathanaweeraphong V, Rungnobbakhun P, et al. Serotype coverage of pneumococcal conjugate vaccine and drug susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from invasive or non-invasive diseases in central Thailand, 2006-2009. *Vaccine.* 2010 Apr 26;28(19):3440-4.
18. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis.* 2005 Feb;5(2):83-93.

19. Sa-Leao R, Pinto F, Aguiar S, Nunes S, Carrico JA, Frazao N, et al. Analysis of invasiveness of pneumococcal serotypes and clones circulating in Portugal before widespread use of conjugate vaccines reveals heterogeneous behavior of clones expressing the same serotype. *J Clin Microbiol*. 2011 Apr;49(4):1369-75.
20. Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EA, Ndiritu M, Klugman KP, Ruckinger S, et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2010 Sep 15;51(6):692-9.
21. Le CF, Palanisamy NK, Mohd Yusof MY, Sekaran SD. Capsular serotype and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Malaysia. *PLoS One*. 2011;6(5):e19547.
22. Choi EH, Lee HJ, Cho EY, Oh CE, Eun BW, Lee J, et al. Prevalence and genetic structures of *Streptococcus pneumoniae* serotype 6D, South Korea. *Emerg Infect Dis*. 2010 Nov;16(11):1751-3.
23. Green MC, Mason EO, Kaplan SL, Lamberth LB, Stovall SH, Givner LB, et al. Increase in prevalence of *Streptococcus pneumoniae* serotype 6C at Eight Children's Hospitals in the United States from 1993 to 2009. *J Clin Microbiol*. 2011 Jun;49(6):2097-101.
24. Ko KS, Baek JY, Song JH. Multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 6D clones in South Korea. *J Clin Microbiol*. 2012 Mar;50(3):818-22.
25. Lim J, Eom C, Kim S, Ke S, Cho B. Pneumococcal vaccination rate among elderly in South Korea. *J Korean Geriatr Soc*. 2010;14(1):18-24



## Abstract

# Serotype Distribution of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Adult Patients with Invasive Pneumococcal Disease

Chung–Jong Kim

Internal medicine, College of Medicine

The Graduate School

Seoul National University

Introduction: *Streptococcus pneumoniae* is one of the major pathogen of pneumonia, meningitis and many other serious infections. As pneumococcal vaccines are widely used nowadays, information on the distribution of pneumococcal serotypes is important in choosing the vaccine. However, distribution of pneumococcal serotypes in adult is not well described in Korea. In this study, we investigated the serotype distribution, antimicrobial susceptibility, and outcome of invasive pneumococcal disease in adults.

Methods: *S. pneumoniae* isolated from blood or cerebrospinal

fluid during January, 2007 and June 2012 at the Seoul National University Hospital were analyzed. Serotypes were determined by Quellung reaction. Minimal inhibitory concentrations of penicillin and ceftriaxone were determined by E-test. Primary site and outcome of infection was determined by review of medical records.

Results: A total 103 isolates from invasive pneumococcal infection in adults were included. Pneumonia was the most frequent site of infection (57, 55.3%), followed by meningitis (16, 15.5%) and primary bacteremia (15, 14.6%). The most common serotype was 19F (10, 9.7%), and serotype 3 and 9 were next common ones. Non-vaccine serotypes were isolated in 17 (16.5%) cases. Among the non-vaccine serotypes, serotype 35B was commonly isolated. Of 87 isolates from patients with non-meningitis invasive pneumococcal infections, 23 (26.4%) were penicillin non-susceptible; of 16 isolates from patients with meningitis, 11 (68.8%) were penicillin non-susceptible ( $P=0.001$ ). Vaccine serotypes covered 97.1% (33/34) of penicillin resistant isolates.

Conclusion: Currently available pneumococcal vaccines cover the majority of serotypes isolated from invasive pneumococcal diseases in adults. However, some serotypes that are not included in the vaccines were not uncommon. Some isolates of these non-vaccine serotypes were also penicillin non-susceptible.

**Keywords :** *Streptococcus pneumoniae*, serotype, antibiotic susceptibility

**Student Number :** 2008-21886