

인플루엔자 및 폐구균 백신

가톨릭의대 내과학교실

강 문 원

Influenza and Pneumococcal Vaccine

Moon Won Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

서 론

인플루엔자와 폐구균 감염증은 주로 호흡기 감염증을 일으키는 질환으로서 성인에서 백신의 효과가 확실히 인정되고 있는 질환이다. 이들 질환의 백신은 모든 사람들을 대상으로 하는 것이 아니고, 이러한 감염증으로 인하여 사망율이 높아지는 고위험군을 주 대상으로 하며, 두 가지 백신의 적응증이 거의 비슷하다. 특히 근래 고령자의 인구가 증가하는 추세에 있어 이들 감염증의 빈도가 점차 증가하리라 예상되므로, 적극적인 백신접종이 요구되고 있는 실정이다.

인플루엔자 백신

미국에서 1957~1986년까지 19회의 인플루엔자 유행이 있었으며, 고위험집단(high risk group)에서는 입원이 2~5배의 증가를 보였고, 매 유행시마다 10,000명 이상의 초과사망자(excess death)가 발생하였으나, 어떤 해에는 4만명 이상의 초과사망자가 발생하기도 하였다¹⁾. 이들의 주된 사망원인은 폐렴과 만성 심폐질환의 악화등 주로 호흡기합병증이며, 이들의 80~90%가 65세 이상의 노인이었다²⁾. 근래 미국뿐 아니라 국내에서도 고령자인구의 증가로 인하여 과거보다 인플루엔자 관리를 철저히 하지 않으면 이로 인한 사망자가 증가할 것이다. 폐렴은 인플루엔자 바이러스 자체에 의한 것과, 이차적으로 세균에 의한 것, 및 바이러스와 세균의 혼합감염에 의한 것 등으로 나누고 치명율이 매우 높으며, 폐구균,

황색포도구균, 및 *H. influenzae* 등이 세균성 폐렴의 주된 원인이다. 다른 합병증으로는 6개월에서 18세 사이의 aspirin 복용자에서 많이 발생하는 Reye 증후군이 있으며, 그 밖에도 심근염, 심낭염, Goodpasture's syndrome, encephalopathy, transverse myelitis 등이 있다³⁾.

인플루엔자를 예방하는 가장 좋은 방법은 예방접종이다. 1940년대 말부터 사백신(killed vaccine)을 사용하여 왔으며, 전반적으로 67~92%의 효과가 있다⁴⁾. 백신의 목적은 발병을 막기 위한 것보다는 증상을 약화시키는 것이며, 궁극적으로 합병증이 잘 생기는 사람에게 예방접종하여 이들의 사망을 감소시키는 것이다⁵⁾.

1. 바이러스의 구조 및 백신 제조

인플루엔자 바이러스는 구조적으로 바이러스 표면에 hemagglutinin과 neuraminidase가 있어 이들에 의하여 아형(subtype)이 결정되며, 같은 아형내에서도 항원의 변화가 자주 일어난다. Hemagglutinin에는 H1에서 H3까지 3가지 종류가, neuraminidase에는 N1, N2등 두종류가 있으며, 주로 hemagglutinin에 대한 항체가 면역에 관여한다. 그러나 인플루엔자 바이러스는 그 항원형이 자주 변하며(drift & shift), 변하는 정도가 심하면 변형된 바이러스에 대한 면역이 없기 때문에 환자가 많이 발생한다. 실제 1968년에 바이러스의 변형이 심하게 일어나(shift), 세계적인 인플루엔자의 유행이 있었으며, 2~3개월내에 미국 전체인구의 1/4정도가 감염되었을 정도였다. 이에 따라 백신의 성분도 거의 매년 바뀌게 되지만, 어떠한 종류의 인플루엔자 균주가 유행

하느냐를 예측하는 것은 매우 힘든 일이며, 주로 그 전 해 인플루엔자 유행시기의 마지막에 유행하던 균주가 그 다음 해에 유행을 일으키므로¹⁾ 이에 대한 screen을 하여 그 다음 해에 사용할 백신의 균주를 정한다. 근래에는 대부분 두가지의 A 형과 한가지의 B형 인플루엔자 바이러스를 15 µg씩 혼합하여 3가지의 균주(trivalent)로 백신을 제조하며, 만약 백신에 포함되지 않은 새로운 균주에 의한 유행이 확인되면 이 균주를 백신에 추가한다.

백신은 인플루엔자 바이러스를 egg yolk에 배양시켜 formalin 으로 불활성화시킨 후, egg protein을 제거하여 정제한다. 이를 whole-virus 백신이라 하고, 이것을 lipid solvent로 화학처리 한 것을 split-product 백신이라 하며, whole-virus 백신이 split-product 백신보다 항원성이 더 높다⁴⁾. 투여방법은 근육내 주사로 하며, 성인의 경우 삼각근(deltoid muscle)에, 소아의 경우 대퇴부의 anterolateral aspect에 주입한다.

2. 백신의 적응증

예방접종 대상은 만성 심폐질환자, 양로원이나 만성 질환 요양소에 거주하는 사람, 65세 이상의 고령자, 당뇨, 만성 신부전증, 면역 억제자등과 같은 만성 대사질환자, 및 아스피린을 장기 투여하여야 하는 소아등과 같이 인플루엔자 바이러스에 감염될 경우에 심한 합병증을 일으킬 수 있는 사람에게 우선적으로 투여하여야 하며, 그 다음에는 이러한 고위험군의 사람들과 접촉이 많은 의사, 간호사등과 같은 병원종사자와 환자들의 가족에게 투여하고, 이외에도 인플루엔자 발병을 피하기 위하여 예방접종을 원하는 사람들에게 투여한다(Table 1). 1910년과 1950년대의 인플루엔자 유행시에 임신부의 사망률이 증가하였으며, 백신이 임신부에 영향을 미치지 않기 때문에 특히 인플루엔자의 고위험군에 속해있는 임신부에게는 백신을 투여하여야 하며, 가능하면 임신 첫 3개월이 지난 후에 하는 것이 좋으나, 인플루엔자의 유행시기에는 임신 첫 3개월이라고 백신을 미루는 것은 현명하지 못하다.

투여시기는 인플루엔자 유행시기 이전에 하는 것이 좋으며 미국의 경우 인플루엔자 유행이 12월부터 다음해 3월까지가 peak 이므로 가을에 주로 11월에 하는 것이 좋다. 전에 인플루엔자 백신을 투여 받지 않은 12살 이하의 사람은 최소 2주 간격으로 2회 투여하여야 하며, 시간이 감에 따라 면역능이 감소하고, 바이러스의 항원

Table 1. Recommended Recipients of Influenza Virus Vaccine

Persons at increased risk for complications of Influenza
Adults and children with chronic pulmonary and cardiac diseases
Residents of nursing homes and other chronic care facilities
Persons ≥ 65 years of age
Persons with chronic metabolic diseases, including diabetes mellitus, renal dysfunction, hemoglobinopathies, and immunosuppression
Children and teenagers receiving continuous aspirin therapy
Persons capable of transmitting influenza to high-risk persons
Physicians, nurses, and other personnel in hospitals and outpatient care settings who have contact with persons at increased risk
Providers of home care to high-risk persons
Members of a household including high-risk persons
Anyone who wishes to avoid influenza

성이 자주 변하기 때문에 매년 가을에 재접종하여야 한다. 예방접종후 혈구응집반응검사(HI test)를 하면 90%이상에서 A 형에 대하여 protective level인 1 : 40 이상을 보이지만⁵⁾, B 형에 대하여는 항체의 반응이 떨어진다. 백신균주와 유행균주가 잘 일치되었을 때 기저질환이 없는 사람에게 예방접종을 하면 70~80%의 사망율을 줄이는 효과를 얻을 수 있으나^{6,7)}, 두 균주 사이에 matching이 잘 안되었거나, 면역기능이 저하되었을 경우 및 집단적 생활을 하는 경우(institutional situation)에는 백신의 효과가 감소한다⁴⁾.

세포독성 약물(cytotoxic drug)을 투여중인 환자, 또는 항암제와 인플루엔자 백신을 같이 투여하는 환자의 약 50%정도에서만 항체가 생성된다⁸⁾. 만성신부전증에서 항체반응률이 약간 낮거나 같고⁹⁾, 신장이식환자에서 면역반응이 떨어지며¹⁰⁾, 신장기능이 파괴된 정도와 백신에 대한 면역반응이 감소하는 것과 비례한다¹¹⁾. 신이 식후에 사용되는 cyclosporin에 의하여도 면역반응이 떨어질 수 있으나, azathioprine에 의하여는 거의 영향을 받지 않는다¹²⁾.

전신성 홍반성낭창(SLE) 환자에게 백신투여시 처음 투여할 때에는 문제가 없으나¹³⁾, 재투여시에 tolerate 한지 확실히 밝혀지기 까지는 주의가 필요하다¹⁴⁾. HIV

감염자에서는 백신투여 후 항체반응이 떨어지며¹⁵⁾, AIDS 환자에서 가장 안 좋으나¹⁶⁾, zidobudine의 투여에 의하여 항체 생성능력이 약간 호전된다¹⁵⁾.

백신은 부화란(embryonated hen's egg)에서 배양하여 만들기 때문에 계란에 과민반응을 보이는 사람에게는 투여하면 안 되며, 일반적으로 계란을 먹을 수 있는 사람에게는 안전하게 투여할 수 있다. 또한 formalin을 이용하여 바이러스를 죽이므로 감염성이 없다. 즉, 인플루엔자를 일으키거나 viremia를 일으키지 않으므로 임신 부에게 투여할 수 있다. 급성 열성 질환이 있는 경우에는 열이 떨어진 후에 주사하여야 한다¹⁷⁾.

3. 부작용

인플루엔자 백신의 부작용은 경미한 편으로, 약 1/3의 접종자에서 접종 8~24시간 후에 접종부위에 통증 또는 발적을 보이며, 1~2일간 지속된다^{7,18)}. 약 5%에서 접종 부위의 통증이 심하게 일시적으로 온다. 전신성 부작용으로 열, 근육통, 권태감등을 보이나 1~2%로 매우 드물며, 접종 후 6~12시간 후에 발생하여 1~2일간 지속된다¹⁷⁾. 아이들에게 전신성 부작용이 더 자주 발생하여, 약 24~40%에서 열이 나며⁴⁾, split 백신보다 whole 백신이 부작용이 많기 때문에 12세 이하의 어린이에게는 split 백신을 투여 하여야 한다⁴⁾. 폐구균 백신과 동시에 투여할 수 있으나, 접종부위는 서로 다른 곳에 하여야 하며, 이외에 소아과에서 기본적으로 투여하는 다른 예방접종과도 안전하게 같이 투여할 수 있다¹⁾.

1976년 Swine influenza에 대한 백신을 4500만명에 투여하였더니 백신투여 후 Guillain-Barré syn-

drome이 현저히 증가하였으며, 이로 인한 사망율이 5% 정도로 백신투여자 백만명당 1명꼴의 사망자가 발생하였으나¹⁹⁾, 이는 인플루엔자에 의한 사망율인 5000~10000명당 1명보다 훨씬 적기때문에 부작용이 발현하여도 백신의 효과가 충분히 인정된다.

4. 문제점

미국에서 매년 인플루엔자 백신을 맞아야 하는 사람이 약 5천만명인데 실제 백신을 투여받는 사람은 이의 20% 정도밖에 미치지 못한다(Table 2)²⁰⁾. 그 이유는 의사들이 인플루엔자 예방에 관심이 적으며, 백신을 맞아야 하는 환자들이 이를 피하거나, 거부하거나 또는 잘 알지 못하고, 백신투여에 드는 비용을 의료계에서 부담하지 않는 등의 원인이 있다. 따라서 백신의 접종율을 높이기 위한 방법으로는 첫째, 양로원, 또는 만성질환 요양원에 거주하는 사람들에게는 매년 필수적으로 예방접종을 하여야 하며, 둘째, 다른 고위험군의 환자들에게는 매년 가을 정기적인 병원 방문시에 백신접종을 하거나, 예방접종을 맞도록 엽서, 전화등을 이용하여 환기시키며, 셋째, 만약 고위험군의 환자들이 가을에 입원하여 있는 경우에는 퇴원시에 예방접종을 하는 등이 있다.

또한, 인플루엔자의 사백신이 효과는 있지만 감염을 완전히 예방하지는 못하기 때문에 효과가 더 좋은 생백신에 대한 필요성이 인정되고 있다. CA (cold adaptation) vaccine, avian recombinant vaccine 등이 있으며, 부작용이 경미하고, 혈청뿐 아니라 비점막에서도 항체를 증명할 수 있고²¹⁾, 백신접종후 인플루엔자 바이러스로 유발시험(challenge)하였을 때 사백신보다 방어효

Table 2. Influenza Immunization in the United States, 1978-1985

Year	Total Population	No. of Doses Distributed	No. of Persons Immunized	Percent Immunized		
				≥ 65 Years	20-64 Years HRC	Both HR Groups
1977 - 1978	214.2	26.9	20.6	23.5	15.9	19.9
1978 - 1979	216.1	19.9	18.3	21.8	13.8	18.9
1979 - 1980	218.4	18.3	15.1	19.6	11.7	16.1
1980 - 1981	225.5	12.4	15.5	20.2	11.4	16.4
1981 - 1982	227.5	19.8	15.4	21.7	11.5	17.3
1982 - 1983	229.7	17.0	14.7	21.6	10.1	16.5
1983 - 1984	232.0	17.9	14.2	22.2	9.9	16.8
1984 - 1985	234.1	14.2	14.7	22.6	10.3	17.3

과가 더 좋았다²²⁾.

폐구균 백신

폐구균은 모든 폐염의 원인균중 10~25%를 차지하며, 매년 4만명 이상이 사망하고, 특히 폐구균에 의한 균혈증, 및 뇌막염일때에는 사망율이 40~55%로 매우 높고²³⁾, 65세 이상의 고령자에게는 균혈증이 잘 발생한다.

1914년 Wright에 의하여 남아프리카에서 처음 사균 백신이 시도되었으며, 1945년에는 McLeod에 의하여 4-valent 백신을 이용한 첫 field trial이 성공적으로 끝났다²⁴⁾. 이후 페니실린이 폐구균 감염증에 효과적으로 사용되면서 환자에서 분리된 폐구균의 혈청형 검사도 할 필요가 없고 백신도 필요없게 될것이라고 생각하였으나, 페니실린사용 후에도 폐구균에 의한 사망율이 계속 높고, 특히 치료에도 불구하고 대부분의 사망이 첫 5일 이내에 일어나며²⁵⁾, 나이가 많을수록 사망율이 높아, 날이 갈수록 다시 백신의 필요성을 느끼게 되었다.

1970년대 초 처음으로 polyvalent polysaccharide vaccine이 남아프리카의 광부들을 대상으로 시도되어²⁶⁾, placebo 또는 meningococcal vaccine을 투여받은 군보다 폐구균에 의한 질병이 감소²⁷⁾한 것을 관찰하였으며, Papua New Guinea 에서도 폐구균 백신의 투여로 폐염의 발생이 현저하게 감소하였다²⁸⁾.

1978년 처음으로 미국에서 14종류의 서로 다른 폐구균의 캡슐다당류(capsular polysaccharide)를 50 µg씩 혼합한 백신을 시판(commercial vaccine)하게 되었고, 1983년에는 23종류의 polysaccharide를 25 µg씩 함유한 새로운 백신으로 바뀌었으며²⁹⁾, 균혈증을 일으키는 폐구균의 88%를 포함하고 있다³⁰⁾(Table 3).

1. 백신의 적응증

백신접종은 1. 비장절제술을 하였거나 sickle cell disease와 같이 비장기능이 안 좋은 환자, 또는 다발성 골수종, Hodgkin's병, 만성 알콜중독자, 신부전증, 간경화증, 및 뇌척수액의 누출등과 같이 폐구균에 의한 중독한 감염증의 위험이 높은군, 2. 만성 심폐 질환자, 3. 65세 이상의 고령자, 4. 2살 이상의 HIV 감염자등에 예방접종하여야 하며¹⁷⁾, 단순히 소아에서 부비동염 또는 중이염을 예방하기 위하여서는 예방접종이 권장되지 않

Table 3. Correlation of the Danish and American Sero-type Designation

Danish type	American type	Danish type	American type
*1	1	*20	20
*2	2	21	21
*3	3	*22F	22
*4	4	22A	63
*5	5	*23F	23
6A	6	23A	46
*6B	26	23B	64
*7F	51	24F	24
7A	7	24A	65
7B	48	24B	60
7C	50	25	25
*8	8	27	27
9A	33	28F	28
9L	49	28A	79
*9N	9	29	29
*9V	68	31	31
10F	10	32F	32
*10A	34	32A	67
11F	11	*33F	70
*11A	43	33A	40
11B	76	33B	42
11C	53	33C	39
*12F	12	34	41
12A	83	35F	35
13	13	35A	47
*14	14	35B	66
15F	15	35C	61
15A	30	36	36
*15B	54	37	37
15C	77	38	71
16	16	39	69
*17F	17	40	45
17A	78	41F	38
18F	18	41A	74
18A	44	42	80
*18B	55	43	75
18C	56	44	81
*19F	19	45	72
*19A	57	46	73
19B	58	47F	52
19C	59	47A	84
		48	82

* : contained in 23-valent vaccine

Table 4. Recommendations for Pneumococcal Vaccine

Adults
<ol style="list-style-type: none"> 1. Immunocompetent adults who are at increased risk of pneumococcal disease or its complications because of chronic illness (e.g., cardiovascular disease, pulmonary disease, diabetes mellitus, alcoholism, cirrhosis, or CSF leaks) or who are greater than or equal to 65 years old 2. Immunocompromised adults at increased risk of pneumococcal disease or its complications (e.g., persons with splenic dysfunction or anatomic asplenia, Hodgkin's disease, lymphoma, multiple myeloma, chronic renal failure, nephrotic syndrome, or conditions such as organ transplantation associated with immunosuppression) 3. Adults with asymptomatic or symptomatic HIV infection
Children
<ol style="list-style-type: none"> 1. Children greater than or equal to 2 years old with chronic illnesses specifically associated with increased risk of pneumococcal disease or its complications (e.g. anatomic or functional asplenia, nephrotic syndrome, CSF leaks, and conditions associated with immunosuppression) 2. Children greater than or equal to 2 years old with asymptomatic HIV infection 3. The currently available 23-valent vaccine is not indicated for patients having only recurrent upper respiratory tract disease, including otitis media and sinusitis

고 있다(Table 4).

대부분의 건강한 성인의 경우 예방접종후 2~3주내에 각 균주에 대한 항체가 2배 이상 상승하며, 2살이하의 어린이, 면역억제자, HIV 감염자등에서는 항체가 덜 올라간다. 대개 백신접종후 5년간은 항체가 증가된채로 유지되지만, 신중후군 어린이³¹⁾, 비장절제술, sickle cell disease 등에서는 항체가 빨리 감소한다³²⁾ (Table 5).

백신에 함유된 균주에 의한 균혈증의 60~64%를 예방할 수 있으며¹⁷⁾, 65세 이상의 고령자에서는 고위험군이 아닌 44~61%의 예방효과를, 만성 알콜중독자, 만성 심폐질환에서는 60%의 예방효과³³⁾, 다른 위험인이 없는 55세 이상의 경우 61~70%의 예방효과가 있다^{34,35)}.

백신투여 5년 후 항체가 최고치의 3/4로 감소하였고 10년후에는 항체를 조사한 6개의 type 중 2개에서만 최고치수준을 유지하고 있어³⁶⁾ 추가면역(booster

Table 5. Anticapsular Antibody Responses Induced by Pneumococcal Vaccine in Persons with Diseases Placing Them at High Risk of Pneumococcal Disease

Underlying conditions causing inadequate antibody production
Lymphadenopathy with human immunodeficiency virus infection Hodgkin's, treated with chemotherapy Hodgkin's, after splenectomy Allogenic bone marrow transplant Sickle cell disease Systemic lupus erythematosus Multiple myeloma Renal transplant Chronic dialysis Trisomy 21
Underlying conditions in patients who produce adequate antibody levels
Nephrotic syndrome Cirrhosis Chronic obstructive pulmonary disease Leukemia, treated, in children Hodgkin's, before treatment Insulin dependent diabetes mellitus Uremia Splenectomized children, adults Sjogren syndrome Aged

immunization)의 필요성이 요구되며, CDC에서는 전에 14-valent 백신을 맞았거나, 폐구균 감염증 고위험군(high risk group)에서 23-valent 백신을 맞았더라도 백신 맞은지 6년이 지났으면 다시 맞을 것을 권장하고 있다. 신중후군, 신부전증등과 같이 항체가 빨리 감소하는 경우에도 재접종을 권장하며, 소아에서 신중후군, asplenia, sickle cell anemia 등이 있으면 3~5년후에 재접종을 권장하고 있다(Table 6)³⁷⁾.

2. 부작용

약 50%에서 발적, 주사부위의 통증 등의 국소적반응이 발생하며, anaphylaxis 등의 심한 전신반응은 1% 미만에서 일어난다³⁸⁾. 임신부에서의 안전성은 아직 밝혀지지 않았으므로, 폐구균 감염증의 위험성이 높은 임신부는 임신전에 백신을 투여받아야 한다³⁷⁾.

Table 6. Revaccination of 23-Valent vaccine

1. For persons who received the 14-valent vaccine if they are at highest risk of fatal pneumococcal infection (e.g., asplenic patient)
2. For adults at highest risk who received the 23-valent vaccine greater than or equal to 6 years before
3. For those shown to have rapid decline in pneumococcal antibody levels (e.g., patients with nephrotic syndrome, renal failure, or transplant recipients)
4. For children with nephrotic syndrome, asplenia, or sickle cell anemia who would be less than or equal to 10 years old at revaccination (3-5 years)

선택적 비장절제술 또는 장기이식을 계획하고 있는 환자에게는 최소한 수술 2주전에 백신을 투여하여야 하며, 항암제 또는 면역억제제를 사용하여 할 환자에게도 이러한 약제 투여 2주전에 백신을 투여하여야 한다³⁷⁾.

13개월 이내에 백신을 재투여하면 부작용이 심하지 않³⁹⁾, 그 이외에는 백신을 재투여하여도 부작용이 많지 않다^{40,41)}.

미국내에 폐구균 백신을 맞아야 할 사람은 65세 이상 군에서 2천7백만명, 65세 이하에서는 2천백만명 정도로 합계 약 4천8백만명이나, 1985년 기준으로 이중에서 10%도 안되게 백신을 투여 받았다²³⁾. 즉, 외래 방문시 또는 퇴원시에 폐구균 백신을 접종하여야 하지만 안하였다. 폐구균에 의하여 심한 질환을 앓는 사람들의 2/3 이상이 최근 5년내에 최소 1회 이상 입원하였던 병력이 있으므로 나이가 많은 환자들에게 병원에서 퇴원시에 폐구균 백신을 투여하는 것이 좋다⁴²⁾.

앞으로 효과가 더 좋은(more immunogenic) 백신의 개발이 필요하고, 특히 2살 이하의 어린이에게 투여하여야 할 백신, 특정한 외피(capsule)와 단백을 결합시킨 conjugate vaccine 등이 개발되어야 할 과제이다³⁷⁾.

3. HIV 감염증에서의 폐구균 백신

HIV 감염증때에 침습성 질환(invasive disease)의 위험이 높기때문에 Immunization Practice Advisory Committee (ACIP)에서 2살 이상의 HIV 감염증환자에게 23-valent 백신을 권장하고 있으며³⁷⁾, HIV 감염증환자에 발생된 폐구균에 의한 균혈증의 85%가 23-valent 백신에 포함되어 있다. HIV 감염증에서 면역억제가 심하면 항체 생성이 낮지만, 증상이 없는 HIV

감염증 또는 지속적 전신성 임파선 종대(persistent generalized lymphadenopathy)의 경우 항체반응이 적절히 일어난다.

HIV 감염증환자에게 폐구균 백신에 의한 예방효과를 증대시키기 위하여는 백신의 재접종, 단백과 결합시킨 conjugate 백신의 투여, 항체반응을 촉진시키기 위하여 zidobudine의 투여, 경구용 항생제를 이용한 예방법, 및 주기적으로 면역 globulin을 투여하여 수동면역을 증가시키는 방법등이 있다⁴³⁾.

REFERENCES

- 1) Immunization Practice Advisory Committee: *Prevention and control of influenza: Part I, vaccine*. MMWR 38:297, 1989
- 2) Baker WH, Mullooly JP: *Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population*. Am J Epidemiol 112:798, 1980
- 3) Douglas RG, Jr: *Prophylaxis and treatment of influenza*. N Engl J Med 322:443, 1990
- 4) Douglas RG, Jr, Betts RF: *Influenza virus*. In Mandell GL, Douglas RG, Jr., Bennett JE ed. *Principles and practice of infectious diseases*. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone Inc. 1990
- 5) Cate TR, Couch RB, Kasel JA, et al: *Clinical trials of monovalent influenza A/New Jersey/76 virus vaccines in adults: Reactogenicity, antibody response, and antibody persistence*. J Infect Dis 136:S450, 1977
- 6) Gross PA, Weksler ME, Quinnan GV, Jr, et al: *Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine*. J Clin Microbiol 25:1763, 1987
- 7) La Montagne JR, Noble GR, Quinnan GV, et al: *Summary of clinical trials of inactivated influenza vaccine-1978*. Rev Infect Dis 5:723, 1983
- 8) Ortals DW, Liebhafner H, Presant CA, et al: *Influenza immunization of adult patients with malignant diseases*. Ann Intern Med 87:522, 1977
- 9) Jordan MC, Rousseau WE, Tegtmeier GE, et al: *Immunogenicity of inactivated influenza vaccine in chronic renal failure*. Ann Intern Med 79:790, 1973
- 10) Kumer SS, Ventura AK, Vander Werf B: *Influenza vaccination in renal transplant recipients*. JAMA 239:840, 1978
- 11) Pabico RC, Douglas RG Jr, Betts RF, et al: *Antibody response to influenza vaccination in renal transplant*

- patients: Correlation with allograft function. *Ann Intern Med* 85:431, 1976
- 12) Versluis DJ, Beyer WEP, Masurel N, et al: Impairment of the immune response to influenza vaccination in renal transplant recipients by cyclosporin but not azathioprine. *Transplantation* 42:370, 1986
 - 13) Ristow SC, Douglas RG Jr, Condemni JJ: Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 88:786, 1978
 - 14) White CS, Adler WH, McGann VG: Repeated immunization: Possible adverse effects. *Ann Intern Med* 81:594, 1974
 - 15) Nelson KE, Clements ML, Miotti P, et al: The influence of human immunodeficiency virus infection on antibody responses to influenza vaccines. *Ann Intern Med* 109:383, 1988
 - 16) Miotti PG, Nelson KE, Dallabetta GA, et al: The influence of HIV infection on antibody response to a two-dose regimen of influenza vaccine. *JAMA* 262:779, 1989
 - 17) Centers for Disease Control: Update on adult immunization. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. *MMWR* 40:RR-12, 1991
 - 18) Quinnan GV, Schooley R, Dolin R, et al: Serological responses and systemic reactions in adult after vaccination with monovalent A/USSR/77 and trivalent A/USSR/77, A/Texas/77, B/HongKong/72 influenza vaccines. *Rev Infect Dis* 5:748, 1983
 - 19) Centers for Disease Control: Follow-up on Guillain-Barré syndrome-United States. *MMWR* 26:52, 1977
 - 20) Fedson DS: Influenza and pneumococcal immunization strategies for physicians. *Chest* 91:437, 1987
 - 21) Wright PF, Karzan PT: Live attenuated influenza vaccine. *Prog Med Virol* 24:70, 1987
 - 22) Clements ML, Betts RF, Murphy BR: Advantage of live attenuated cold-adapted influenza A virus over inactivated vaccine for A/Washington/80/H3N2 wild type virus infection. *Lancet* i:705, 1984
 - 23) Williams WW, Hickson MA, Kane MA, Kendel AP, Spika JS, Hinman AR: Immunization policies and vaccine coverage among adults: The risk for missed opportunities. *Ann Intern Med* 108:616, 1988
 - 24) Austrian R: Pneumococcal infections. In Germanier R ed. *Bacterial vaccines*. Orlando Academic Press 1984
 - 25) Austrian R, Gold J: Pneumococcal bacteremia with a special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 60:759, 1964
 - 26) Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, et al: Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians* 89:184, 1976
 - 27) Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, et al: Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 238:2613, 1977
 - 28) Riley ID, Tarr PI, Andrews M, et al: Immunisation with a polyvalent pneumococcal vaccine: Reduction of adult respiratory mortality in an New Guinea Highlands community. *Lancet* i:1338, 1977
 - 29) Robbins JB, Austrian R, Lee CJ, et al: Considerations for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups. *J Infect Dis* 148:1136, 1983
 - 30) Mufson MA: *Streptococcus pneumoniae*. In Mandell GL, Douglas RG, Jr., Bennett JE ed. *Principles and practice of infectious diseases*. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone Inc. 1990
 - 31) Spika JS, Helsey NA, Le CT, et al: Decline of vaccine-induced antipneumococcal antibody in children with nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 7:466, 1986
 - 32) Giebink GS, Le CT, Schiffman G: Decline of serum antibody in splenectomized children after vaccination with pneumococcal capsular polysaccharide. *J Pediatr* 105:576, 1984
 - 33) Shapiro ED, Clemens JD: A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections. *Ann Intern Med* 101:325, 1984
 - 34) Sims RV, Steinmann WC, McConville, JH, et al: The clinical effectiveness of the pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 108:653, 1988
 - 35) Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al: The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 325:1453, 1991
 - 36) Mufson MA, Krause HE, Schiffman G, et al: Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of health adults. *Am J Med Sci* 30:279, 1987
 - 37) Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) & Centers for disease control: Recommendations of the immunization practices advisory committee. Pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 261:1265, 1989
 - 38) Semel JD, Seskind C: Severe febrile reaction to

- pneumococcal vaccine. JAMA 241:1792, 1979*
- 39) Borgono JM, McLean AA, Vella PP, et al: *Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants. Proc Soc Exp Biol Med 157:148, 1978*
 - 40) Koskela M, Leinonen M, Haiva, et al: *First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. Pediatr Infect Dis 4:45, 1986*
 - 41) Mufson MA, Krause HE, Schiffman G, et al: *Reactivity and antibody responses of volunteers given two or three doses of pneumococcal vaccine. Proc Soc Exptl Biol Med 177:220, 1984*
 - 42) Fedson DS, Chiarello LA. *Previous hospital care and pneumococcal immunization. Arch Intern Med 143: 885, 1983*
 - 43) Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, Hopewell PC: *Pneumococcal disease during HIV infection. Epidemiologic, clinical, and immunologic perspectives. Ann Intern Med 117:314, 1992*
-