

# 폐구균의 혈청형 분포와 항생제 감수성

연세대학교 의과대학 소아과학교실<sup>1</sup>, 미생물학교실<sup>2</sup>, 진단검사의학교실<sup>3</sup>

최경민<sup>1\*</sup> · 연수인<sup>2</sup> · 신전수<sup>2</sup> · 용동은<sup>3</sup> · 이경원<sup>3</sup> · 김동수<sup>1</sup>

## Serotype and Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*

Kyong Min Choi, M.D.<sup>1</sup>, Soo In Yeon, M.D.<sup>2</sup>, Jeon Soo Shin, M.D.<sup>2</sup>,  
Dong Eun Yong, M.D.<sup>3</sup>, Kyoung Won Lee, M.D.<sup>3</sup>, and Dong Soo Kim, M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, College of Medicine, Kwandong University, Kyunggi

<sup>2</sup>Departments of Microbiology, <sup>3</sup>Clinical Pathology, <sup>4</sup>Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

**Background :** Pneumococcus is the most common cause of acute otitis media, community acquired pneumonia and invasive bacterial diseases in children. Ninety serotypes have been identified, and the distribution differs according to geographic area and ages. The 7 valent pneumococcal protein conjugate vaccine is used widely. To evaluate the efficacy of the vaccine, it is essential to investigate the distribution of the pneumococcal serotypes.

**Materials and Methods :** The serotypes and antibiotic resistance of the pneumococcus isolated from 308 patients at Shinchon Severance hospital from September of 2001 to July of 2005 were analyzed.

**Results :** The pneumococci were isolated mostly from sputum and blood, and ear discharge in the descending order. Serotyping was possible in 265 cases, and the distribution of serotypes were 19F (16.2%), 19A (12.8%), 23F (8.7%), 6B (7.9%), and 6A (7.2%). Fifty two cases were isolated from those patients less than 16 years of age and the distribution of serotypes was 19F, 19A, 23F, 14, 6B, 6A and 4. Resistance to penicillin was 64.6% in all cases and 67.3% in children. The more common serotype showed the higher rate of penicillin resistance. Multi-drug resistance was demonstrated in 64.7%. Forty three percent of the total identified serotypes were included in the 7 valent pneumococcal conjugate vaccine. And 61.5% of the serotypes identified in children were included in the vaccine.

**Conclusion :** The 7 valent vaccine may be used effectively in Korea. But, further study is needed to address serotype switching after the use of the protein conjugated vaccine, which has been reported in other countries.

**Key Words :** *Streptococcus pneumoniae*, Serotype, Antibiotics, Resistance

## 서 론

폐구균은 소아에서 급성 중이염, 지역사회 획득성 폐렴의 가장 큰 원인이며, 침습성 세균 감염 질환의 가장 흔

한 원인 균주로, 균혈증, 복막염 및 뇌수막염 등의 침습성 질환과 중이염, 폐렴 등의 국소 감염 등 다양한 질환을 일으킨다. 폐구균은 피막(capsule)을 가진 그람양성세균으로 피막 다당질(polysaccharide, PS)의 특성에 따라 90개의 혈청형으로 분류된다(1). 그 중 일부의 혈청형들이 사람에게 심각한 질환을 일으키는데, 특히 2세 미만의 소아와 노령층에서 폐구균에 의한 침습성 질환에 높은 감수성을 보여 주로 소아에서 중이염, 폐렴, 균혈증, 뇌수막염 등이 발병하게 된다(2).

항생제의 지속적인 개발과 치료에도 불구하고 폐구균에 의한 균혈증은 아직까지도 높은 사망률을 보이고 있으며(2), 이는 항생제 내성과 관련이 있다. 전 세계적으로 항생제 내성 폐구균이 증가하고 있는데, 최근 3년 동안

Submitted 20 March, 2006, accepted 11 August, 2006

This study was supported by the Korean Health 21 R&D Project(01-PJ10-PG6-01GM03-0002), Ministry of Health and Welfare of Korea

\*the present address: Department of Pediatrics, Kwandong University College of Medicine, Myong Ji Hospital

697-24, Hwajung-dong, Dukyung-ku, Koyang, Kyunggi, 412-270, Korea

Tel : +82-31-810-5426, Fax : +82-31-969-0500

Correspondence : Dong Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine

134 Shinchon-dong, Seodaemoon-gu, Seoul, 120-752, Korea

Tel : +82-2-2228-2020, Fax : +82-2-393-9118

E-mail : dskim6634@yumc.yonsei.ac.kr

페니실린과 ceftriaxone에 내성을 지닌 폐구균이 2배로 증가하였다(3,4). 특히 성인보다는 소아에서 항생제 내성률이 더 높게 나타나는데, 이는 빈번한 항생제의 사용 등에 의한 것으로 추정된다(5,6).

폐구균은 피막을 이용하여 예방 백신을 제조하며, 각 피막 다당질에 대한 항체는 동일 혈청형 및 일부 교차 혈청형에 대한 예방 효과를 보인다. 이러한 혈청형의 분포는 나라와 지역에 따라 다른 차이를 보이고 있어, 폐구균 혈청형 분포 파악은 질병 관리 측면에서 매우 중요한 의미를 지닌다. 백신은 1914년 Wright에 의해 처음 폐구균 사백신이 시도된 이래, 1983년에서야 순수한 23가 폐구균 다당질 백신이 개발되었다(7). 그러나 이는 2세 미만의 소아에서 효과가 낮아 최근에서야 피막 다당질과 단백질을 결합하여 효율을 증대시킨 7-11가의 폐구균 백신이 개발되었다(8). 7가 백신은 2세 미만 소아에서도 면역 반응이 잘 유발되며 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F와 23F의 혈청형을 포함하고 있다. 7가 백신이 도입된 이후 혈청형의 분석은 더욱 중요한 의미를 가지게 되었는데, 이는 7가 폐구균 단백 결합 백신의 효과를 정확히 판정하기 위해서는 폐구균 혈청형 분포에 대한 자료가 필수적이기 때문이며, 각 지역의 폐구균 혈청형 분포에 따라 예방 접종의 효과가 다르게 나타날 수 있기 때문이다. 미국은 2000년 폐구균 단백결합 백신을 기본 접종으로 도입한 이후 소아에서 폐구균에 의한 침습성 질환이 감소하였다(9). 그러나 백신에 의한 항체는 해당 혈청형 및 일부 교차 항원성을 갖는 폐구균에만 예방 효과를 나타내므로 7가 백신이 예방 가능한 혈청형이 적고 지역마다 혈청형 분포가 달라 백신의 효용성에 문제점이 제기되었다(10). 실제로 연도 변화에 따라 다른 폐구균 혈청형이 관찰되었고(11), 7가 백신 접종 후 점차 폐구균 혈청형의 변화가 나타나고 있다.

이에 본 연구에서는 우리나라에서 분리되는 폐구균의 혈청형 및 항생제 감수성을 조사하여 현재 시행 중인 폐구균 7가 단백 결합 백신의 효용성을 살피고, 백신 시행에 따라 향후 발생할 수 있는 혈청형 변화 및 항생제 감수성의 변화를 예측해 보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상

본 연구에서는 2001년 9월부터 2005년 7월까지 세브란스 병원에 내원한 308명의 환자들로부터 분리된 308주의 폐구균을 대상으로 하였다. 이 중 소아가 55명, 성인이

253명이었다. 이들 환자로부터 분리된 균주를 대상으로 혈청형 분석을 시행하였으며, 폐구균의 혈청형은 연령, 항생제 감수성에 따라 분석하였다. 환자의 의무기록 검토를 통해 7가 폐구균 단백 결합 백신 시행 여부를 확인하고, 질환과의 상관관계를 조사하였다.

### 2. 혈청형 분석

폐구균 혈청형 분석은 환자로부터 분리된 폐구균 균주를 항혈청(Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark)과 반응시키고, methylene blue로 염색한 후 폐구균 피막이 부풀어 오르는 현상을 광학 현미경을 통해 관찰하는 Quellung 반응을 이용하였다.

2003년 12월을 기점으로 7가 백신 도입 전 후를 구분하고, 7가 폐구균 단백 결합 백신 도입 전, 후의 혈청형을 분석하고 변화 여부를 관찰한다.

### 3. 항생제 감수성 검사

Quellung 법을 이용해 혈청형이 판별된 폐구균의 페니실린, erythromycin, tetracycline, levofloxacin, cotrimoxazole, cefotaxime에 대한 항생제 감수성을 조사하였다. 항생제 감수성은 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (12)의 기준에 따라 판정하였다.

7가 폐구균 단백 결합 백신 시행 이후 항생제 내성률의 변화 유무를 확인하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 특성

308명의 대상 환자 중 소아 55명, 성인 253명, 남자 160명, 여자 148명이었다. 평균 연령은 50.6세로 1개월에서 91.3세의 연령 분포를 보였고, 소아의 평균 연령은 3.1세로 1개월부터 13.3세의 연령 분포를 보였고, 남자 32명, 여자 23명이었다. 폐구균은 객담에서 192주(62.3%), 혈액에서 40주(13.0%), 이루에서 34주(11.0%), 인두 채취물에서 12주(3.9%) 등으로 분리 배양되었다. 24개월 이하의 소아에서는 이루, 혈액에서 분리된 예가 많았고, 2-15세의 소아에서는 이루에서 분리된 수가 가장 많았다(Table 1).

소아 환자 55명 중 42명에서 과거 예방접종력의 확인이 가능하였으며, 이중 폐구균 7가 단백결합 백신을 시행 받은 환아는 없었다.

### 2. 폐구균의 혈청형

308명으로부터 분리된 균주 중 265주에서 혈청형 분석

**Table 1. Source of Specimen according to Age**

Specimen	No.(%) of isolates			Total
	≤2 years	2-15 years	>15 years	
Sputum	0 ( 0)	2 ( 8.7)	190 (75.1)	192 (62.3)
Blood	5 (15.6)	5 (21.7)	30 (11.9)	40 (13.0)
Ear discharge	20 (62.5)	8 (34.8)	6 ( 2.4)	34 (11.0)
Throat	2 ( 6.3)	4 (17.4)	6 ( 2.4)	12 ( 3.9)
Eye discharge	1 ( 3.1)	0 ( 0)	5 ( 2.0)	6 ( 1.9)
Wound	0 ( 0)	0 ( 0)	5 ( 2.0)	5 ( 1.6)
CSF	3 ( 9.4)	1 ( 4.3)	1 ( 0.4)	5 ( 1.6)
Urine	1 ( 3.1)	0 ( 0)	3 ( 1.2)	4 ( 1.3)
Others*	0 ( 0)	3 (13.0)	7 ( 2.8)	10 ( 3.2)
Total	32 (100)	23 (100)	253 (100)	308 (100)

\*catheter tip, nasal discharge, peritoneal fluid, head abscess, pleural fluid, cervix discharge

**Table 2. Serotype Distribution according to Age**

Serotype	No. (%) of isolates			Total
	≤2 years	2-15 years	>15 years	
19F	9 (29.0)	4 (19.0)	30 (14.1)	43 (16.2)
19A	9 (29.0)	3 (14.3)	22 (10.3)	34 (12.8)
23F	4 (12.9)	3 (14.3)	16 ( 7.5)	23 ( 8.7)
6B	4 (12.9)	0 ( 0)	17 ( 8.0)	21 ( 7.9)
6A	2 ( 6.5)	1 ( 4.8)	16 ( 7.5)	19 ( 7.2)
3	0 ( 0)	1 ( 4.8)	15 ( 7.0)	16 ( 6.0)
14	1 ( 3.2)	4 (19.0)	9 ( 4.2)	14 ( 5.3)
11A	1 ( 3.2)	1 ( 4.8)	11 ( 5.2)	13 ( 4.9)
9V	0 ( 0)	0 ( 0)	13 ( 6.1)	13 ( 4.9)
4	0 ( 0)	2 ( 9.5)	6 ( 2.8)	8 ( 3.0)
18	0 ( 0)	1 ( 4.8)	5 ( 2.3)	6 ( 2.3)
Others*	1 ( 3.2)	1 ( 4.8)	53 (24.9)	55 (20.8)
Total	31 (100)	21 (100)	213 (100)	265 (100)

\*7C, 7F, 10A, 13, 15A, 15B, 19B, 22F, 23A, 24A, 24F, 29, 34

이 가능하였다. 혈청형은 19F가 43주(16.2%), 19A가 34주(12.8%), 23F가 23주(8.7%), 6B가 21주(7.9%), 6A가 19주(7.2%), 3이 16주(6.0%)와 14가 14주(5.3%) 등이었고, 2세 이하 소아에서는 19F, 19A, 23F, 6B 등의 순이었으며, 2세에서 15세 사이에서는 19F, 14, 19A, 23F 등의 순이었다(Table 2).

폐구균 7가 단백 결합 백신 시행 전 시기에는 19F, 19A, 23F, 3, 11A, 6B, 14, 35 및 6A의 9개 혈청형이 전체의 76.0%를 차지하였고, 백신 시행 이후에는 19F, 19A, 23F, 6B, 6A, 9V, 14, 4 및 3의 9개 혈청형이 75.0%를 차지하였다.

### 3. 폐구균의 항생제 감수성

총 308주 중 199주(64.6%)에서 페니실린에 대한 내성

을 보였고, 20주(6.5%)에서 중등도 내성을 보였다.

이를 검체별로 살펴보면 객담에서 분리되는 경우 73% (141/192), 혈액 10.0% (4/40), 이루 82.4% (28/34) 등의 내성율을 보였다. 혈액에서 분리된 폐구균의 페니실린 MIC (minimal inhibitory concentration)는 0.004-2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 분포를 보였고, cefotaxime의 MIC는 0.002-2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 32주(82.1%)가 감수성을 보였고, 6주(15.4%)에서 중등도 내성, 1주(2.6%)에서 내성을 보였다. 뇌척수액에서 분리된 5주의 경우 페니실린의 MIC는 0.003-0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  이었고 이 중 2주는 감수성을 보였고, 3주는 중등도 내성이었다. Cefotaxime의 MIC는 0.008-0.38  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었고, 5주 모두에서 감수성이었다.

혈청형별로 살펴보면 19F가 90.1% (39/43), 19A가 94.1% (32/34), 23F가 82.6% (19/23), 6B가 66.7% (14/21) 및 6A가 68.4% (13/19)로 흔하게 분리되는 혈청형의 경우에 그렇지 않은 혈청형에 비해 더 높은 페니실린 내성률을 나타내었다.

현재 사용 중인 폐구균 7가 백신에 포함되어 있는 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F와 23F의 7개 혈청형의 경우에도 페니실린 내성률은 74.2% (95/128)로 그 외 혈청형의 57.8% (104/180)에 비해 더 높은 항생제 내성률을 나타내었다.

페니실린 내성률을 연령별로 살펴보면 2세 이하의 경우 78.1%, 2세에서 15세 사이 연령 52.2%, 15세 이상 성인 환자의 경우 64.0%로 조사되었다. Cotrimoxazole과 erythromycin의 연령별 내성률은 각각 56.8-86.7%, 71.2-93.3%로 대체로 penicillin 내성률보다 높았고, 연령이 어린 군에서 높았다. Levofloxacin 내성률은 2%로 낮았고, tetracycline 내성률은 연령별로 47-60%의 분포를 보였다. 또한 페니실린에 내성을 보이는 균주의 경우 다른 항생제에 대해서도 더 높은 내성률을 보이는 것으로 나타났다(Table 3).

폐구균 7가 백신 시행 전, 후의 페니실린 내성률은 각각 70.6% 및 71.5%로 나타났다.

다제 내성 폐구균의 경우 3개 항생제에 대해 내성을 보이는 경우가 101주(33.3%), 4개 93주(30.7%), 5개 2주(0.7%)로 3개 이상의 항생제에 대해 내성을 보이는 경우가 전체의 64.7% (196/303)이었다. 이를 혈청형별로 살펴보면 19F 97.7% (42/43), 19A 97.0% (32/33), 23F 100% (23/23) 등으로 흔한 혈청형일수록 다제내성 빈도가 더 높은 것으로 나타났다(Table 4).

Table 3. Other Antibiotic Resistance according to Penicillin Susceptibility

	S	No. (%) of isolates			
		Cot	Lev	Tet	Ery
Penicillin susceptible group	R	9/ 86 (10.5)	1/ 85 (1.2)	27/ 86 (31.4)	22/ 86 (25.6)
	I	6/ 86 ( 7.0)	0/ 85 (0.0)	11/ 86 (12.8)	3/ 86 ( 3.5)
Penicillin intermediate group	R	18/ 19 (94.7)	1/ 19 (5.3)	17/ 19 (89.5)	18/ 19 (94.7)
	I	0/ 19 ( 0.0)	0/ 19 (0.0)	1/ 19 ( 5.3)	1/ 19 ( 5.3)
Penicillin resistant group	R	155/198 (78.3)	4/198 (2.0)	103/198 (52.0)	184/198 (92.9)
	I	7/198 ( 3.5)	2/198 (1.0)	55/198 (27.8)	7/198 ( 3.5)
Total	R	182/303 (60.1)	6/302 (2.0)	147/303 (48.5)	224/303 (73.9)
	I	13/303 ( 4.3)	2/302 (0.7)	67/303 (22.1)	11/303 ( 3.6)

Abbreviations: S, Susceptibility; R, Resistant; I, Intermediate; Cot, Cotrimoxazole; Lev, Levofloxacin; Tet, Tetracycline; Ery, Erythromycin

Table 4. Serotype according to Multi-drug Resistance

Serotype (No. of tested)	No. (%) of isolates
19F (43)	39 (90.7)
19A (33)	32 (97.0)
23F (23)	21 (91.3)
6B (21)	15 (71.4)
6A (19)	13 (68.4)
3 (15)	1 ( 6.7)
14 (14)	7 (50.0)
11A (12)	8 (66.7)
9V (12)	8 (66.7)
4 (8)	4 (50.0)
18 (6)	3 (50.0)
Others* (97)	45 (48.5)
Total (303)	196 (64.7)

\*7C, 7F, 10A, 13, 15A, 15B, 19B, 22F, 23A, 24A, 24F, 29, 34, unknown serotype

## 고 찰

1910년 Neufeld와 Haendel이 Quellung 반응을 이용해 혈청형 분류를 시작한 이래 현재까지 90개의 혈청형이 알려져 있다. 혈청형의 분포는 시대, 지역, 질환별, 숙주인자(연령, 인종, 선행조건) 등에 따라 차이가 존재한다. 시기에 따라 폐구균 혈청형의 변화가 관찰되는 것은 항생제 사용, 사회 경제 상태, 인구 집단의 면역 약화 상태, 혈액배양검사 방법 등의 변화에 의한 것으로 사료된다. 실례로 1928년부터 1998년까지 분리된 폐구균 중 7가 백신에 포함된 혈청형 관련 질환은 15%에서 59%로 증가하였으나(13), 7가 백신 도입 이후 7가 백신에 포함되지 않은 혈청형이 7가 백신에 포함된 혈청형을 대체하여 그 빈도가 높아지고 있다(14-17). 7가 백신에 포함된 혈청형의 분포가 감소한다는 것은 7가 백신의 효과에 의한 것이지만, 또 다른 의미로 이 외의 다른 혈청형이 증가함으

로써 7가 백신의 효과가 감소할 수 있다. 국내의 임상검체에서 분리한 폐구균에 대한 혈청형 분석에 의하면 혈청형 6A, 6B, 14, 19F, 23F가 67%를 차지하였다는 보고가 있고(18), 다른 연구에서는 19F와 23F가 73%를 차지하였다는 보고가 있다(19). 또한 Lee 등(20)의 보고에 의하면 1998-1999년 기간 중 흔한 혈청군으로 6 (21.5%), 23 (16.5%), 19 (15.7%)가 보고되었다.

이번 연구에서는 19F, 19A, 23F, 6B, 6A, 3 및 14의 7개 혈청형이 64.2% (170/265)를 차지하였고, 위 7개 혈청형이 15세보다 연령이 많은 군에서는 58.6%인데 비해, 15세 이하 소아에서는 86.5% (45/52), 2세 이하의 소아에서는 93.5% (29/31)를 차지하여 연령이 어릴수록 7가 백신에 포함된 혈청형에 의한 감염이 많은 것으로 나타났다. 혈청형의 빈도는 기존의 연구와 약간의 차이는 있으나 대체적으로 유사한 양상을 나타내었다.

과거 30여 년간 폐구균 감염 치료를 위해 페니실린이 사용되어 왔다. 그러나 1965년 미국의 Boston에서 폐구균의 페니실린에 대한 감수성이 저하된다는 것이 처음 보고된 후(21), 1967년 호주에서 페니실린에 중등도 내성을 갖는 페니실린 내성 폐구균 혈청형 23이 분리되었으며(22), 1997년에는 South Africa에서 여러 약제에 동시에 내성을 보이면서 페니실린에 대한 최소 억제 농도가 4.0 µg/mL인 고도 내성 폐구균이 보고되었다(23). 이후 전 세계적으로 페니실린 내성 폐구균이 증가하고 있는 추세로, 최근 다기관 surveillance study에 따르면 최근 3년간 페니실린 및 ceftriaxone에 내성을 지닌 폐구균이 두 배로 증가한 것으로 보고되고 있다(4). 국내에서는 1984년 홍 등(24)과 1985년 김 등(25)이 당시까지 검사한 군주 중 페니실린에 내성을 보인 폐구균 군주는 없다고 보고하였으나, 1986년 이 등(26)이 페니실린 중등도 내성 군주를 처음으로 보고한 이후, 페니실린 내성률이 1986

년 1.7% (26)이었던 것이 1992년에는 71% (27)로 보고되었다. Song 등(28)은 1996-1997 기간 중 79.7%의 페니실린 내성률을 보고하였고, Lee 등(20)은 85.5%의 페니실린 내성률을 보고하였다.

본 연구에서 객담, 이루 등에서 채취된 점막 감염 검체의 경우 항생제 내성이 매우 높게 나타난 반면, 혈액에서 분리된 침습성 감염의 경우 항생제 내성이 점막 감염과 비교할 때 상대적으로 낮은 것으로 나타났다. 흔하게 분리되는 혈청형의 경우 그렇지 않은 혈청형에 비해 더 높은 항생제 내성을 나타내었으며, 7가 백신에 포함되어 있는 혈청형과 그 외의 혈청형을 비교하여 보았을 때도 7가 백신에 포함되는 혈청형의 경우에 더 높은 항생제 내성률을 나타내어, 이전의 결과와 일치하는 결과를 보였다.

또한 페니실린 내성률은 소아에게서 분리되는 폐구균이 성인에게서 분리되는 경우에 비해 내성의 빈도가 더 높다고 알려져 있다(5,6). 이는 소아의 경우 폐구균에 의한 감염에 더 잘 이환되고, 항생제 사용의 빈도가 성인보다 더 높기 때문인 것으로 여겨지고 있다. 본 연구에서도 연령별로 항생제 내성률을 살펴보면, 2세 이하의 소아에서 항생제 내성률이 가장 높았고, 성인 연령으로 진행 될수록 항생제 내성률이 감소하는 양상을 보여 다른 연구들과 같은 결과를 보였다.

본 연구에서는 7가 백신 도입 전후 현재까지 항생제 내성률의 변화는 관찰되지 않았는데, 이는 현재까지 7가 백신의 시행 시기가 짧고, 선택 접종에 따른 대규모의 접종이 이루어지지 않았기 때문인 것으로 생각된다.

페니실린에 대한 내성 폐구균은 다른 항생제에 대해서도 내성을 지니게 되는 경우가 많다. 이러한 페니실린 내성 균주 획득과 관계된 인자로는 10세 이하의 소아 연령, 항균제의 사용, 면역기능의 저하, 심한 기저질환 등이 보고되고 있다(29). 국내에서는 페니실린 뿐 아니라 3가지 이상의 항생제에 대해 내성을 보이는 다제내성 폐구균의 빈도가 높다. 본 연구에서는 다제내성을 보이는 경우가 64.7%에 달했는데, 김 등(30)의 76.3%였다는 보고보다는 낮다. 본 연구에서 보듯이 혈청형별로 내성률이 큰 차이를 보이기 때문에 다제내성률 빈도는 연구에 포함된 균주의 혈청형 분포에 영향을 받을 것으로 생각된다.

7가 백신의 효과는 백신 접종 지역의 우세 혈청형에 따라 그 효과가 다르게 나타날 것이 예상된다. 미국 및 서구의 경우 소아 침습성 질환을 일으키는 혈청형의 80% 정도가 7가 폐구균 단백 결합 백신에 포함된 혈청형인 것으로 보고되고 있으며, 그 외의 지역에서는 50-70%를 포함하는 것으로 알려져 있다. 국내의 경우 이 등(31)의

보고에 의하면 혈청형 간의 교차 반응을 고려할 때 57-80%를 포함하는 것으로 보고하고 있다. 본 연구에서는 7가 백신에 포함되는 혈청형이 전체의 48.3% (128/265)이었으며, 이를 연령별로 살펴보면 2세 이하 소아의 경우 58.1% (18/31), 2세에서 15세 이하 소아의 경우 66.7% (14/21)이었으며, 교차 반응을 하는 혈청형을 포함할 경우 이보다 더 높게 나타날 것으로 예상된다. 전체 소아 연령에서 분리된 폐구균의 60% 이상이 7가 백신에 포함되기 때문에 우리나라에서도 7가 백신이 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 사료된다. 단, 외국의 사례를 볼 때 폐구균 혈청형 변화에 대한 지속적인 조사가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 2001년부터 2005년까지의 비교적 짧은 기간에 이루어져 현재까지 예방 접종 도입에 따른 혈청형 변화 여부 및 항생제 내성률 변화를 정확히 판별하기에는 그 한계가 있으며, 또한 서울 지역의 한 병원에서 분리된 검체만을 대상으로 한 한계가 있다. 따라서 향후 지속적으로 폐구균 혈청형 변화에 대한 조사를 시행하고 다기관이 참여하는 전국적 역학 조사가 필요할 것이다.

## 요 약

**목 적 :** 폐구균은 소아에서 지역사회 획득 폐렴 및 침습성 세균 감염 질환의 가장 흔한 원인 균주이다. 현재까지 90개의 혈청형이 알려져 있는데, 시대와 지역에 따라 혈청형 분포의 차이를 보인다. 현재 7가 폐구균 단백 결합 백신이 사용 중인데, 그 효용성을 정확히 판단하기 위해서는 각 지역의 폐구균 혈청형 분포에 대한 연구가 필수적이다.

**재료 및 방법 :** 2001년 9월부터 2005년 7월까지 신촌세브란스 병원에 내원하여 배양 검사 상 폐구균 감염이 확진된 308명의 환자로부터 분리된 폐구균의 혈청형 분석과 항생제 감수성 조사를 시행하였다.

**결 과 :** 폐구균은 객담(62.3%)에서 분리된 경우가 가장 많았고, 혈액(13.0%), 이루(11.0%), 인두(3.9%) 등의 순이었다. 265주에서 혈청형 분석이 가능하였는데, 19F (16.2%), 19A (12.8%), 23F (8.7%), 6B (7.9%), 6A (7.2%) 및 3(6.0%)의 순으로 나타났다. 15세 이하 소아에서는 52주에서 혈청형 분석이 시행되었는데, 19F, 19A, 23F, 14, 6B, 6A, 4 및 11A의 순이었다. 페니실린 내성률은 64.6%였으며, 소아 환자의 경우 67.3%였는데, 2세 이하 소아의 경우 78.1%의 높은 페니실린 내성률을 나타내었다. 이를 혈청형 별로 살펴보면 흔하게 분리되는 균일수록 더 높

은 항생제 내성률을 나타내었다. 다제 내성 폐구균의 빈도는 64.7%로 나타났다. 7가 폐구균 단백질 결합 백신에 포함되는 혈청형은 전체의 48.3%였으며, 소아의 경우 61.5%로 나타났다.

**결론:** 7가 폐구균 단백질 결합 백신이 우리나라에서도 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 생각되며, 향후 예상되는 혈청형 변화에 대한 지속적인 조사가 필요할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- Henrichsen J: Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 33:2759-62, 1995
- Plotkin SA, Mortimer EA: *Vaccines 2nd ed. P517-564, Philadelphia, W.B Saunders Co. 1994*
- Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliott JA, Facklam RR: *Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. JAMA* 271:1831-5, 1994
- Kaplan SL, Mason EO Jr, Barson WJ, Wald ER, Ardit M, Tan TQ, Schutze GE, Bradley JS, Givner LB, Kim KS, Yogev R: *Three-year multi-center surveillance of systemic pneumococcal infections in children. Pediatrics* 102:538-45, 1998
- Marton A: *Pneumococcal antimicrobial resistance: the problem in Hungary. Clin Infect Dis* 15:106-11, 1992
- Koornhof HJ, Wasas A, Klugman K: *Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: a South African perspective. Clin Infect Dis* 15:84-94, 1992
- Robbins JB, Austrian R, Lee CJ, Rastogi SC, Schiffman G, Henrichsen J, Makela PH, Broome CV, Facklam RR, Tiesjema RH, Parke JC: *Considerations for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups. J Infect Dis* 148:1136-59, 1983
- Wuorimaa T, Kayhty H: *Current state of pneumococcal vaccines. Scand J Immunol* 56:111-29, 2002
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, Schechat A: *Active bacterial core surveillance of the emerging infectious program network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med* 348:1737-46, 2003
- Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR: *Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. Clin Infect Dis* 30:100-21, 2000
- Finland M, Barnes MW: *Changes in occurrence of capsular serotypes of Streptococcus pneumoniae at Boston City Hospital during selected years between 1935 and 1974. J Clin Microbiol* 5:154-66, 1977
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 15th Informational Supplement. Document M100-S15, CLSI, Wayne, PA 2005*
- Feikin DR, Klugman KP: *Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: Implication for the era of pneumococcal conjugate vaccines. Clin Infect Dis* 35:547-55, 2002
- Pelton SI: *Acute otitis media in the era of effective pneumococcal conjugate vaccine: will new pathogens emerge? Vaccine* 19(Suppl 1):S96-99, 2000
- Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, Hoffman JA, Givner LB, Yogev R, Barson WJ: *Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics* 113:443-9, 2004
- Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA, Greenwood BM: *Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. Lancet* 348:271-2, 1996
- Mbelle N, Wasas A, Huebner R, Kimura A, Chang I, Klugman K: *Immunogenicity and impact on carriage of 9-valent pneumococcal conjugate vaccine given to infants in Soweto, South Africa. Proceedings from the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 28-October 1, 1997; Toronto, Canada. LB-12, p. 13.*
- Lee HJ, Park JY, Jang SH, Kim JH, Kim EC, Choi KW: *High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of Streptococcus pneumoniae from a university hospital in Korea. Clin Infect Dis* 20:826-35, 1995
- Chong Y, Lee K, Kwon OH, Henrichsen J: *Capsular types and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae isolated in Korea. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14:528-531, 1995
- Lee NY, Song JH, Kim S, Peck KR, Ahn KM, Lee SI, Yang Y, Li J, Chongthaleong A, Tiengrim S, Aswapokee N, Lin TY, Wu JL, Chiu CH, Lalitha MK, Thomas K, Cherian T, Perera J, Yee TT, Jamal F, Warsa UC, Van PH, Carlos CC, Shibl AM, Jacobs MR, Appelbaum PC: *Carriage of antibiotic-resistant pneumococci among Asian children: a multinational surveillance by the Asian network for surveillance of resistant pathogens (ANSORP). Clin Infect Dis* 32:1463-9, 2001

- 21) Kislak JW, Razavi LM, Daly AK, Finland M: *Susceptibility of pneumococci to nine antibiotics. Am J Med Sci* 250:261-8, 1965
- 22) Hansman D, Andrews GA: *A resistant pneumococcus. Lancet* 2:264-5, 1967
- 24) Hong SI, Kwon TH, Park CS, Seok JS, Kim SI: *Analysis of antimicrobial susceptibility patterns of various microorganisms isolated from Seoul national university hospital. Korean J Clin Pathol* 4: 149-61, 1984
- 25) Kim HO, Kang CK, Chong YS, Lee SY: *Organisms Isolated from blood at the Yonsei Medical Center, 1974-1983. Korean J Infect Dis* 17:15-32, 1985
- 26) Lee SY, Chong YS: *Isolation of penicillin G resistant Streptococcus pneumoniae and antimicrobial resistance of  $\beta$ -hemolytic Streptococcus and Enterococcus. Journal of the Korean Society for Chemotherapy* 4:44-51, 1986
- 27) Chong YS: *Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae and Enterococcus sp. Journal of the Korean Society for Chemotherapy* 11:48-55, 1993
- 28) Song JH, Lee NY, Ichiyama S, Yoshida R, Hirakata Y, Fu W, Chongthaleong A, Aswapokee N, Chiu CH, Lalitha MK, Thomas K, Perera J, Yee TT, Jamal F, Warsa UC, Vinh BX, Jacobs MR, Appelbaum PC, Pai CH: *Spread of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in Asian countries: Asian network for surveillance of resistant pathogens (ANSORP) study. Clin Infect Dis* 28:1206-11, 1999
- 29) Garcia-Leoni ME, Cercenado E, Rodeno P, Bernaldo de Quiros JC, Martinez-Hernandez D, Bouza E: *Susceptibility of Streptococcus pneumoniae to penicillin: a prospective microbiological and clinical study. Clin Infect Dis* 14:427-35, 1992
- 30) Kim KH, Lee JE, Whang IT, Ryu KH, Hong YM, Kim GH, Lee K, Kang ES, Hong KS: *Serogroup and antibacterial resistance of Streptococcus pneumoniae isolated from oropharynx in children attending day care center. J Korean Pediatr Soc* 45: 346-53, 2002
- 31) Lee JA, Kim NH, Kim DH, Park KW, Kim YK, Kim KH, Park JY, Choi EH, Lee HJ: *Serotypes and penicillin susceptibility of Streptococcus pneumoniae isolated from clinical specimens and healthy carriers of Korean children. J Korean Pediatr Soc* 46:846-53, 2003