

V 만성폐쇄성폐질환 환자에서 폐렴구균 예방 백신의 효과

이지현

차의과학대학교 분당차병원 호흡기내과

중심 단어: 만성폐쇄성폐질환, 폐렴구균 피막다당류 백신, 폐렴구균 결합 백신

Corresponding author: Ji-Hyun Lee, M.D., Ph.D.

Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59, Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea

Tel: +82-31-780-6140, Fax: +82-31-780-6143, E-mail: plmjhlee@cha.ac.kr

1. 서론

폐렴구균은 전세계적으로 지역사회 감염 폐렴의 가장 흔한 원인균이다. 만성호흡기 질환은 폐렴의 중요한 위험인자이며, 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)의 원인으로 가장 저명한 흡연은 폐렴을 비롯한 폐렴구균에 의한 침습적 질환의 주요 위험 인자이다. 고령이나 만성 호흡기질환이 있는 위험군의 경우 적절한 항생제의 치료에도 불구하고 폐렴구균 감염에 의한 사망률은 특히 높다^{1,2}.

폐렴구균은 건강한 소아 및 어른에서 정상적으로 비인두에 집락을 형성하는 그람 양성 구균으로, 병원소는 사람이 고 중간백터는 없으며 직접 접촉이나 비말 감염으로 전파된다¹. 비인두 집락 형성 후에는 자연스럽게 균이 소멸되거나, 무증상의 보균상태, 중이염, 부비동염, 기관지염 등의 점막 감염 질환, 혹은 폐렴이나 패혈증, 뇌막염과 같은 침습적 감염 등의 질병으로 발전하게 되는데, 이 경과 및 결과는 숙주, 병원균, 치료제 상호간의 요인들에 의해 결정되게 된다^{3,4}.

우리나라와 같은 온대 지방에서는 주로 겨울에서 봄에 걸쳐 폐렴이 발생한다. 아직 우리나라에서는 폐렴구균 감염의 발생률과 사망률 등에 대한 역학조사 결과가 없다. 통계청 「사망원인별 사망률 추이」에 의하면 한 해 동안 폐렴으로 인한 사망률은 인구 10만 명당 2002년 5.6명에서 2011년 17.2명으로 급증하고 있다⁵. 2013년 발표된 국내 다기관 후향적 관찰 연구에서는 50세 이상의 지역사회 감염 폐렴 환자 693예 중 228예(32.9%)에서 원인 미생물이 동정되었고, 폐렴구균은 이 가운데 51예로 22.4%를 차지하고 있었다. 병원 내 사망률이 3.2%였으며 특히 폐렴구균에 의한 폐렴의 사망률은 5.9%였다⁶.

2. 만성폐쇄성폐질환과 폐렴구균 감염증

COPD는 지역사회 획득폐렴의 주요 위험 인자이며 COPD의 원인으로 잘 알려진 흡연은 침습적 폐렴구균 질환의 중요한 위험 인자이다^{7,8}.

COPD는 유병률이나 사망률이 전세계적으로 매우 높은 질환이다. 국내 4기 국민건강영양조사(2007~2009년)에 따르면 40세 이상의 COPD 유병률은 12.9% (남 19.7%, 여 7.5%)였으며, 나이가 많을수록 유병률이 증가하여 65세 이상에서는 28.6%로 높았다⁹. 흡연율 역시 높아 2001년 전국실태조사에서는 우리나라 남자의 흡연율은 60%로 나타나 OECD 국가 평균 흡연율 32.1%에 비해 두 배 가까이 높은 상태였다. 이후 2009년 조사에서 남성 흡연율은 43.1%로 감소하였으나 여성과 청소년의 흡연율은 감소하지 않는 추세를 보이고 있다¹⁰.

COPD의 급성 악화는 COPD 환자의 사망에서 중요한 원인이다. 약 50%의 급성악화가 세균 감염을 동반하며, 한 연구에 따르면 세균성 급성악화의 1/3에서 폐렴구균이 동정되었다¹¹. 특히 호흡기내 세균이 지속적으로 상재하는 경우 급성 악화의 위험은 증가하게 되는데, 폐렴구균이 상재균으로 존재하는 경우 급성악화의 위험은 2.93 (95% confidence interval [CI], 1.41~6.07)로 증가하였다¹². 그러므로 COPD 환자에서 폐렴 백신은 금연, 흡입용 스테로이드 및 기관지 확장제 및 독감 백신과 함께 폐렴과 급성 악화를 막는 데 매우 중요한 치료 전략이다.

폐렴구균의 병원성은 polysaccharide capsule과 관련이 있으며 이는 매우 다양하여, 약 90여 종의 혈청형이 존재하므로 효과적인 백신을 만드는 데 장애가 되고 있다¹³. 폐렴구균에 대한 백신을 만드는 방법으로는 세 가지가 있다; 피막다당류 백신(capsular polysaccharide pneumococcal vaccines, PPV; 주로 어른이나 위험군의 환자에서 권유된다), 폐렴구균 결합백신(protein-polysaccharide conjugate pneumococcal vaccine, PCV; 고전적으로는 영 유아, 소아에서 권유되지만 50세 이상의 성인에서 침습적 질환에서 효과가 연구되고 있다), 또한 protein-based pneumococcal vaccine이 동물 모델에서 실험 중이다¹⁴⁻¹⁶.

COPD는 폐렴구균에 의한 감염증의 위험군으로 분류되므로 주요 COPD 치료 가이드라인에서 폐렴구균에 대한 예방 접종이 권고하고 있으나¹⁷ 이 환자에서 폐렴구균의 예방이 효과가 있는지에 관련된 연구는 제한적이고 논란이 있는 실정이다.

3. 폐렴 백신의 종류

최근 사용되고 있는 23가의 PPV는 1983년 처음 출시되었고 우리나라에서는 1991년부터 23가의 PPV23이 사용되고 있다. 7가 PCV는 우리나라에서 2003년 11월부터는 도입되어 주로 소아에서 사용되었고, 13가의 PCV (PCV13)는 2010년 3월 허가된 후, 2012년 5월부터 50세 이상의 성인에서 폐렴구균 예방 백신으로 적응증을 받았다.

1) PPV23

PPV23은 폐렴구균에 의한 침습적 감염증을 유발하는 혈청형의 90%를 차지하는 혈청형을 바탕으로 선택된 23 혈청형(1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F)의 피막다당류 백신으로 만들어진 것이다¹⁴.

PPV는 T세포 비의존성 면역 반응에 의해 혈청형 특이 항체를 생성하여 폐렴구균에 대한 옅소년 연관 탐식효과를 나타내고 있어¹⁴, 아직 면역계의 발달이 미숙한 2세 미만의 소아나 면역계의 기능이 떨어진 성인들에서는 항체 생성이 잘 되지 않아 효과가 적다.

일반적으로 면역계가 정상인 성인의 경우, 접종 2~3주 후에 80% 이상에서 항체가 생기지만 23가지 혈청형에 대한 각각의 항체 생성률이 일정하지 않고¹⁴, 노인이나 만성 질환자 또는 면역 저하자에서는 항체 생성률이 떨어질 수 있다. COPD 환자에서의 접종 후 항체 형성 면역 반응에 대해서는 정상인과 차이가 없다거나¹⁸, 반응이 낮다¹⁹는 등 연구마다 차이를 보인다. 몇몇의 연구에서 COPD 환자인 경우 정상인에 비해 접종 전 폐렴구균에 대한 항체 역가가 이미 높은 상태인 것이 보고되었는데, 이는 급성악화 등에 의해 이미 폐렴구균 감염증이 발생했던 때문으로 생각되며 이는 접종 후 항체 역가의 상승이 제대로 일어나지 않는 또 하나의 이유로 설명되고 있다¹⁹. PPV 백신은 T세포 의존성 면역 반응을 일으키지 못하여 예방 효과의 지속 시기에 제한이 있다. 일반적으로 처음 접종 후 항체의 역가는 5~10년간 유지되나 COPD 등의 기저 질환이 있는 경우 더 빨리 감소된다는 보고도 있다¹⁹. 재접종 시 항체의 역가가 다시 상승하기는 하지만 재접종으로 인해 항체생성이 급격히 증가하는 기왕성 반응(anamnestic response)은 일어나지 않는다¹⁴.

성인에서 폐렴구균 감염에 대한 PPV 백신의 예방 효과는 결과가 일관되지 않아 논란이 있다. 대부분의 메타 분석에 의하면 침습성 폐렴구균 감염에 대해서 예방 효과가 있었으나, 비침습적 감염증에 대해서는 효과가 분명치 않았다²⁰. 그럼에도 불구하고 대부분의 나라에서는 65세 이상의 성인과 2세부터 65세의 위험군 환자에서는 PPV23 백신을 접종하도록 권고하고 있으며, Advisory Committee on Immunization Practices of the Center for Disease Control의 최근

권고사항에도 COPD뿐 아니라 모든 흡연가, 천식 환자에서 PPV23를 접종하도록 하고 있다.

2) 폐렴구균 결합백신(PCV13)

폐렴구균 결합백신은 폐렴구균의 피막다당류에 디프테리아독소의 비독성 변형물을 결합시킨(cross-reactive material, CRM197) 백신으로, 결합된 단백질이 T세포 의존성 반응을 유발한다¹⁵. PPV가 T세포 비의존성 면역 반응에 의해 항체를 생성하므로 아직 면역계의 발달이 미숙한 2세 미만의 소아에서 항체 생성이 잘되지 않아 예방 효과가 낮고, 면역 기억을 유발하지 못하여 재접종이 필요한 반면, PCV는 T세포 의존성 반응을 일으켜 영아기 소아에서도 우수한 항체 반응과 면역 기억을 유발한다. 이외에도 PCV는 비인두의 상재 균을 감소시켜 간접적인 예방 효과를 보이는데, 전세계적으로 7가 PCV의 영 유아의 예방 접종이 실시된 후에 예방접종을 하지 않은 성인의 50%에서 침습적 폐렴구균 감염이 예방되었다고 한다(herd immunity)²¹.

그러나, 7가지 혈청형(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)은 성인의 침습성 폐렴구균 감염증의 50% 정도만 포함하므로 PPV23 백신에 비해 뛰어난 효과가 있다고 하기 어렵다. 뿐만 아니라 백신 혈청형에 의한 질환 감소와 더불어 비백신 혈청형에 의한 질환의 증가²², 특히 혈청형 19A에 의한 질환의 증가가 문제점으로 대두되었다. 특히 19A 혈청형의 증가는 폐니실린 내성과 다제 약제 내성의 증가 그리고 백신 회피현상을 시사하는 피막전환(capsular switching)과 새로운 유전형의 출현 등과 연관이 있으므로 백신의 효과가 감소될 수 있다²³.

새로운 13가의 결합백신은 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F 혈청형에 대한 예방 효과가 있어 이러한 제한점들을 해결해 줄 수 있을 것으로 생각되지만, 아직까지는 성인에서 PCV13의 면역 형성 및 임상 효과와 관련된 연구는 거의 없는 실정이다. 이 밖에도 PPV와 PCV의 순차적 접종의 효과 등에 대해서도 의견이 분분하다^{24,25}.

성인에서의 PCV13의 사용은 2011년 12월 FDA에서 승인되었고, 2012년 7월부터는 유럽에서 전 연령대로 확대 승인되었다. 하지만 PPV23에 비해 적은 수의 혈청형에 대한 면역 효과만 있으므로 PCV13이 PPV23을 완전히 대체할 수 있을지에 대해서는 이후에 발표되는 결과들을 좀 더 지켜보아야 할 것이다. 또한 PCV13이 광범위하게 장기적으로 사용될 경우 PCV7에서와 마찬가지로 혈청형의 치환이 일어날 수 있다는 점도 고려되어야 하겠다.

4. COPD 환자에서 백신의 효과

COPD 환자에서 시행된 PPV 백신 관련 무작위 임상 연구(randomized controlled study, RCT)는 모두 7개만이 보고되었고^{18,26,31} 그 결과도 확실한 결론에 이르지 못하고 있다(Table 1)³². 이유로는 연구마다 폐렴, 급성악화, 폐기능 변화, 입원, 응급실 방문, 사망률 등 확인하고자 하는 변수가 달랐을 뿐 아니라, 몇 연구에서는 COPD의 진단도 폐기능 검사를 이용하지 않고 시행되었다는 점 등이 거론되고 있다.

COPD에서의 PPV의 효과와 관련된 RCT들을 순서대로 살펴보면, 우선 1987년 시행되었던 COPD 환자에서의 14가 PPV 백신의 효과에 대한 두 개의 연구는 백신의 효과를 관찰하지 못하였다^{18,26}. 가장 많은 환자를 대상으로 스페인에서 시행되었던 2006년의 RCT는 596명의 폐기능 검사로 진단된 COPD를 PPV23과 위약 대조임상 연구였고, 65세 이상의 COPD 환자에서는 효과가 없다고 결론이 나왔으나 FEV1 < 40%의 심한 기도폐쇄가 있는 경우(odds ratio [OR], 0.52; 95% CI, 0.20~1.07), 특히 65세 이하로 FEV1 < 40%의 심한 기도폐쇄를 보인 경우(OR, 0.09; 95% CI, 0.01~0.65) 백신의 효과를 관찰할 수 있었다²⁷. 같은 해 49명의 COPD 환자를 대상으로 했던 연구에서는 PPV23 투여 후 항체의 역가가 상승하는 것은 확인이 되었으나 폐렴, 급성악화 및 입원을 등의 임상적인 효과는 관찰하지 못했다²⁸.

2006년 첫 Cochrane systematic review에서는 앞서 언급한 4개의 연구가 포함되어 총 937명의 환자가 포함되었고, COPD 환자에서 PPV는 폐렴이나 사망률의 감소에 효과가 없다고 결론지었다³³. 이후 2006년 373명의 COPD 환자를 대상으로 297명의 백신 접종군과 76명의 대조군 비교에서 백신이 급성 악화(OR, 0.56; 95% CI, 0.39~0.79), 급성 호흡기 감염(OR, 0.68; 95% CI, 0.47~0.96)을 유의하게 감소시켰으나, 폐렴은 두 군에서 각각 2명씩만 발생하여 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지는 않았다²⁹. 2007년의 196명의 COPD 환자를 대상으로 한 RCT에서도 X-ray로

Table 1. Randomized controlled trials evaluating the efficacy of the polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Study (year)	Participant	Vaccinated/ unvaccinated	Mean age, year (range)	Diagnostic criteria	Follow-up	Outcome	No. of participants vaccinated/unvaccinated	Odds ratio (95% confidence interval)
Davis <i>et al.</i> (1987) ^{26,*}	103 COPD	50/53	62.5 (40~80)	Clinical and functional criteria	2 years	Invasive pneumococcal disease All-cause pneumonia	1/0 3/7	2.12 (0.11~125.1) 0.44 (0.12~1.62)
Leech <i>et al.</i> (1987) ^{18,*}	189 COPD	92/97	66.5 (40~89)	Clinical and functional criteria	2 years	Death from cardiorespiratory cause Death from all causes Invasive pneumococcal disease Death from cardiorespiratory cause	14/13 1/0 5/7	1.25 (0.42~3.75) 1.20 (0.50~2.88) 2.11 (0.1~124.4) 0.74 (0.23~2.42)
Alfageme <i>et al.</i> (2006) ²⁷	596 COPD	298/298	62.5 (61~73)	Spirometric criteria	3 years	Death from all causes All-cause pneumonia Pneumonia by pneumococcus or unknown etiology	6/11 38/87 25/33	0.55 (0.19~1.54) 1.03 (0.64~1.67) 0.76 (0.46~1.24)
Steentoft <i>et al.</i> (2006) ²⁸	49 COPD	37/12	67.5 (47~86)	Spirometric criteria	6 months	Death from cardiorespiratory cause Death from all causes All-cause pneumonia	33/30 57/58 11/5	1.11 (0.66~1.88) 0.98 (0.65~1.47) 0.59 (0.15~2.32)
Ya Tseimakh <i>et al.</i> (2006) ²⁹	373 COPD	297/76	57.9 (NA)	Diagnostic criteria not stated	6 months	Hospital admission Acute exacerbations All-cause pneumonia	18/6 30/9 2/2	0.95 (0.26~3.48) 1.44 (0.23~1.00) 0.16 (0.01~1.83)
Teramoto <i>et al.</i> (2007) ^{30,†}	196 COPD	100/96	77.8 (75~81)	Diagnostic criteria not stated	2 years	Acute respiratory infection COPD exacerbation All-cause pneumonia	267/101 226/104 16/32	0.68 (0.47~0.96) [†] 0.56 (0.39~0.79) [†] 0.39 (0.21~0.75)
Furumoto <i>et al.</i> (2008) ^{31,†}	167 chronic lung disease	87/80	69 (40~80)	Diagnostic criteria not stated	2 years	All-cause pneumonia Acute exacerbations	6/5 14/23	1.72 (0.46~6.45) 0.48 (0.23~1.00)

*Vaccine used was a 14-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in trials by Davis *et al.* and Leech *et al.*, whereas it was a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the rest of randomized controlled trials.

[†]Data calculated by the present authors; not reported in the original article.

COPD: chronic obstructive pulmonary disease, NA: not available.

Adopted from the article of Vila-Corcoles and Ochoa-Gondar (Expert Rev Vaccines 2012;11:221-36)³².

진단된 폐렴의 빈도가 백신 접종(OR, 0.39; 95% CI, 0.21~0.75)으로 감소하였다³⁰. 하지만 이 두 개의 연구는 초록으로만 발표되고 논문으로 작성되지 않아 결과에 대해 확신할 수는 없고 또한 COPD의 진단 방법에 대해서도 기술되어 있지 않았다. 2008년 167명의 60세 이상 COPD 환자를 대상으로 했던 연구(87명은 PPV23과 독감백신 투여, 80명은 독감백신만 투여)에서는 폐렴백신을 접종받은 환자들에서 급성악화의 빈도는 감소를 보였으나(OR, 0.48; 95% CI, 0.23~1.00) 폐렴의 위험은 감소하지 않았다(OR, 1.72; 95% CI, 0.46~6.45)³¹. 2010년 update된 Cochrane systematic review에서는 위에 언급되었던 7가지의 연구를 포함하여 메타 분석을 시행하였는데, 폐렴의 발생(OR, 0.72; 95% CI, 0.51~1.01), 급성악화의 감소(OR, 0.58; 95% CI, 0.30~1.13), 전체 사망률(OR, 0.94; 95% CI, 0.67~1.33) 및 심폐 관련 사망률(OR, 1.07; 95% CI, 0.69~1.66) 모두에서 의미 있는 결과를 보이지는 못했다³⁴. RCT의 결과와는 다르게 RCT가 아닌 관찰 연구 및 후향적 코호트 연구들에서는 몇몇 연구에서 폐렴으로 인한 입원의 감소, 혹은 사망률 감소 등의 효과를 보이기도 하였으나, 역시 일관된 결과를 보이지는 않았다³⁵⁻³⁷.

COPD에서 PCV의 효과에 대해서는 연구가 많지 않다. Dransfield 등³⁸은 112명의 중등증 및 중증 COPD 환자를 대상으로 한 PPV23과 PCV7의 비교 연구에서 PCV7 접종 1달 후 immunoglobulin G (IgG) 농도와 opsonization killing index로 측정된 면역형성 능력에서 PCV7이 우세하였다고 보고하였으며, 이 효과는 백신접종 2년 후에도 유지되었다³⁹. 하지만, COPD의 급성 악화나 폐렴, 입원율에는 차이를 보이지 않았다.

지금까지 여러 연구를 통하여 COPD에서 폐렴구균백신의 효과에 대한 연구가 진행되었고 결론적으로 COPD 환자에서 폐렴구균백신 효과를 밝히는 데는 성공하지 못했다. 하지만 가장 대규모의 RCT가 600명 이하의 환자를 대상으로 3년간 추적관찰했던 것으로, 이 기간 중 폐렴구균에 의한 폐렴이 확인된 예도 5예 밖에 되지 않은 점²⁷ 등을 고려할 때 무조건 백신의 효과가 없었다는 결론을 도출하기는 어려운 실정이다. 뿐만 아니라 비록 RTC는 아니었으나 여러 관찰 연구들에서 백신의 효과 및 효용성에 대한 여러 고무적인 결과들을 보여주었다. 정상 면역을 갖는 환자를 대상으로 시행된 연구들에 대한 메타분석 역시, 폐렴의 발생이나 사망 예방을 위한 PPV 접종을 지지하는 확실한 근거를 제시하지는 못하였으나, 침습적 폐렴구균 감염증에 대해서는 RCT에서 74% (95% CI, 56~85), 관찰연구에서 52% (95% CI, 37~61)로 감소를 보이는 것으로 보고하였다²⁰.

COPD 환자에서 PPV의 효과와 관련된 2개의 메타분석은 모두 RCT만을 포함시키고 있으며 PPV의 효과를 입증하기 위해서는 더 큰 규모의 RCT가 필요하다고 결론짓고 있다. 하지만, 이미 침습적 폐렴구균 감염증에 효과가 있다고 알려진 상태에서 COPD 같은 위험군에서 새로운 RCT를 계획하는 것은 윤리적으로 문제의 소지가 있다. 그러므로 잘 짜여진 관찰 연구를 계획하는 것도 좋은 대안이 될 수 있을 것이다.

COPD 환자에서 PCV13 관련 효과와 연관해서는 2008년 네덜란드에서 65세 이상의 성인을 대상으로 PCV13 관련 무작위 위약 비교 임상연구(community-acquired pneumonia immunization trial in adults, CAPITA)가 진행되어 2013년 8월 종료되었고, 2014년에 결과가 발표될 예정이다⁴⁰.

5. 결론

COPD 환자는 폐렴 구균 감염의 위험군이지만, 현재까지 COPD 환자들에서 PPV23 효과에 대한 RCT들의 결과만을 고려하면 효과를 입증하기에는 근거가 부족하다. 하지만 정상 성인 대상의 대부분의 메타연구에서는 침습적 폐렴구균 감염증에는 효과가 있음이 보고되었고, COPD 환자에서 백신 접종을 권고안도 이 결과들에 근거한다. COPD 환자에서 PCV13와 PPV23 중 어느 것을 사용할지에 대해서는 각 백신들의 장단점 및 비용-효과적인 측면을 잘 살펴 결정해야 할 것이고, 최근까지 진행되어온 CAPITA 연구의 결과가 COPD 환자에서의 PCV13의 역할에 대한 정보를 제공할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Ortvist A, Hedlund J, Kalin M. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and clinical features. Semin

- Respir Crit Care Med 2005;26:563-74.
2. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al; Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005;192:377-86.
 3. Kalin M, Ortvist A, Almela M, Aufwerber E, Dwyer R, Henriques B, et al. Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries. *J Infect Dis* 2000;182:840-7.
 4. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortvist A, Rello J, et al; International Pneumococcal Study Group. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:440-4.
 5. Statistics Korea. Mortality rate trends by cause of death in Korea [Internet]. Daejeon: Statistics Korea. Available from: http://www.index.go.kr/egams/stts/jsp/potal/stts/PO_STTS_IdxMain.jsp?idx_cd=1012.
 6. Yoo KH, Yoo CG, Kim SK, Jung JY, Lee MG, Uh ST, et al. Economic burden and epidemiology of pneumonia in Korean adults aged over 50 years. *J Korean Med Sci* 2013;28:888-95.
 7. Torres A, Dorca J, Zalacaín R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1456-61.
 8. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000;342:681-9.
 9. Hwang YI, Yoo KH, Sheen SS, Park JH, Kim SH, Yoon HI, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the result of Forth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Tuberc Respir Dis* 2011;71:328-34.
 10. 오연목, 송주희, 홍윤기, 이상도. COPD 국내 역학. *Obstr Lung Dis* 2013;1:1-3.
 11. Saint S, Flaherty KR, Abrahamse P, Martinez FJ, Fendrick AM. Acute exacerbation of chronic bronchitis: disease-specific issues that influence the cost-effectiveness of antimicrobial therapy. *Clin Ther* 2001;23:499-512.
 12. Bogaert D, van der Valk P, Ramdin R, Sluijter M, Monninkhof E, Hendrix R, et al. Host-pathogen interaction during pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Infect Immun* 2004;72:818-23.
 13. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005;5:83-93.
 14. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 529-88.
 15. Abraham-Van Parijs B. Review of pneumococcal conjugate vaccine in adults: implications on clinical development. *Vaccine* 2004;22:1362-71.
 16. Tai SS. Streptococcus pneumoniae protein vaccine candidates: properties, activities and animal studies. *Crit Rev Microbiol* 2006;32:139-53.
 17. GOLD Executive Committee. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc., Available from: www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html.
 18. Leech JA, Gervais A, Ruben FL. Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ* 1987;136:361-5.
 19. Musher DM, Luchi MJ, Watson DA, Hamilton R, Baughn RE. Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non-type-specific cell wall polysaccharide. *J Infect Dis* 1990;161:728-35.
 20. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000422.
 21. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al; Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46.
 22. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2008;46:174-82.
 23. Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B; Active Bacterial Core Surveillance Team. Postvaccine

- genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis* 2005;192:1988-95.
24. O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis* 2007;7:597-606.
 25. Lazarus R, Clutterbuck E, Yu LM, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis* 2011;52:736-42.
 26. Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, Christianson LC. Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. A pilot study. *Chest* 1987;92:204-12.
 27. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
 28. Steentoft J, Konradsen HB, Hilskov J, Gislason G, Andersen JR. Response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive lung disease—the effect of ongoing, systemic steroid treatment. *Vaccine* 2006;24:1408-12.
 29. Ya Tseimakh I, Martynenko I, Paraeva S. Prophylactic efficacy of pneumococcal vaccination for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 2006;28(Suppl 50):S178.
 30. Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Ishil M, Ouchi Y, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in elderly patients with COPD. Presented at: American Thoracic Society International Conference, San Francisco, CA, USA, 2007;175:A137.
 31. Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y, et al. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2008;26:4284-9.
 32. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Pneumococcal vaccination among adults with chronic respiratory diseases: a historical overview. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:221-36.
 33. Granger R, Walters J, Poole PJ, Lasserson TJ, Mangtani P, Cates CJ, et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001390. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD001390.
 34. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD001390.
 35. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2437-42.
 36. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Ansa X, Rodriguez-Blanco T, Salsench E, de Diego C, et al; EVAN Study Group. Effectiveness of pneumococcal vaccination in older adults with chronic respiratory diseases: results of the EVAN-65 study. *Vaccine* 2008;26:1955-62.
 37. Watanuki Y, Miyazawa N, Kudo M, Inoue S, Goto H, Takahashi H, et al. Effects of pneumococcal vaccine in patients with chronic respiratory disease. *Eur Respir Rev* 2008;17:43-5.
 38. Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, Harnden S, Criner GJ, Martinez FJ, et al; COPD Clinical Research Network. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:499-505.
 39. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al; NIH COPD Clinical Research Network. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012;55:e35-44.
 40. Hak E, Grobbee DE, Sanders EA, Verheij TJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med* 2008;66:378-83.