

Guidelines for Hemodialysis-Associated Infection and Vaccination

Yoon Jong-Woo

Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University

서 론

신장기능이 정상인 일반인에 있어서 감염증의 빈도와 이와 동반된 사망은 의학이 발달하여 오면서 꾸준히 감소하여 왔지만 말기신부전증 환자에 있어서 감염증은 심혈관계 합병증 (cardiovascular complication)과 함께 여전히 가장 흔한 이환과 사망의 원인이 되고 있다. 이런 심혈관계 질환이나 감염증은 서로 유기적인 관계를 맺고 있으며 이 두가지 병적 기전에서 모두 중요한 역할을 담당하고 있는 것이 면역계 (immune system)이다. 말기신부전증 자체가 만성적으로 활성화된 염증반응과 관계가 있어 혈관의 석회화나 동맥경화증의 빠른 진행 그리고 인슐린 저항성의 증가와 같은 대사의 이상을 초래하기도 하지만 한편으로는 면역계의 이상으로 다양한 면역기전의 이상을 유발하는 일종의 면역 억제상태에 놓이게 되는 것이 감염증과 깊은 관계가 있다. 이때 말기신부전 환자는 요독증 자체에 의한 여러 가지 면역기전의 이상이나 부조화 뿐만 아니라 혈액투석을 위한 카테터의 사용이나 반복적인 동정맥루나 인조혈관의 천자, 복막투석 카테터의 사용으로 인한 복강내와 외부 환경과의 노출등 다양한 형태의 감염원에 쉽게 노출되어 있는 것이 특징적이라 하겠다.

말기신부전 환자에서 면역기능의 이상

말기신부전 환자는 polymorphonuclear leukocytes (PMNs), tissue macrophage, dendritic cell, natural killer cell 등이 관여하는 innate immunity와 B lymphocyte 등이 관여하는 adaptive immunity 모두에서 이상소견을 보인다.

1. Decreased granulocyte and macrophage phagocytosis

침입한 미생물에 대해 macrophage가 직접적으로 포식하거나 granulocyte의 granule로부터 분비되는 lysozyme 등을 분비하여 직접적으로 침입한 항원을 제거하는 능력이 감소되어있다.

2. Defective antigen presentation by monocyte/macrophage

이중 단백질을 포함한 미생물이 침입하면 면역계에서는 이를 감지하기 위한 체계가 발동하게 되는데 대표적인 것이 monocyte/macrophage에 의한 antigen presentation이다. 즉 외부 미생물의 침입을 인지하는 기능을 대식세포에서 하게 되는데 요독증을 일으키는 여러가지 uremic toxin의 영향으로 이 과정이 영향을 받을 수 있다. 특히 그람 양성균의 세포벽을 형성하는 polysaccharide나 그람 음성균이 분비하는 endotoxin의 일종인 LPS 등을 인지하는 Toll Like Receptors (TLRs)의 이상 등이 최근에 보고되고 있다. TLRs는 macrophage나 granulocyte 뿐 아니라 신장을 비롯한 여러 가지 장기의 세포에 존재하는 것으로 알려져 있어 침입한 미생물에 대한 인식 뿐 아니라 여러 가지 염증반응에 복잡하게 연관되어 있는 것으로 알려져 있다.

3. Reduced antibody formation by B lymphocyte and Th1 bias

말기신부전 환자는 B lymphocyte의 기능 이상에 의해 antibody 생성의 장애가 흔히 관찰되어 여러 종류의 vaccination 후에 일반인에 비해 항체의 생성능력이 현저히 저하되어 있다. 예로 말기신부전 환자의 경우 hepatitis B immunizationgn 후 항체 생성율이 감소 되어 있고 이는 환자의 면역기능 이상 정도를 파악하는 지표로 사용 되기도 한다. Naïve lymphocyte는 기능적으로 Th1 cell과 Th2 cell로 분화하게 되는데 Th1 cell은 interferon- γ , Interleukin-2와 같은 cytokine을 분비하여 cell-mediated immunity의 발현에 관여하고 Th2 cell은 IL-4, IL-10과 같은 cytokine 분비하여 B lymphocyte에 의한 면역글로불린 생성에 관여하게 되는데 말기신부전 환자의 경우 Th1 cell로의 분화가 더 활발하다고 알려져 있다 (Th1 bias). 그 결과 세포성면역과 체액성 면역 모두 이상이 있지만 항체를 생성하는 체액성 면역의 기능이상이 더욱 현저한 것으로 알려져 있다.

4. Impaired T cell mediated immunity

1) Defective function of costimulation derived from antigen producing cell

Monocyte와 같은 antigen producing cell의 표면에 존재하는 CD86 (B-7)과 같은 costimulation molecule의 자극에 의해 T lymphocyte의 분화와 증식이 활발하여 지는데 이와 같은 costimulation molecule의 기능과 자극이 감소되어 있어 T lymphocyte의 기능이 감소한다.

2) Naïve and central memory lymphocytopenia

Naïve T lymphocyte가 항원에 노출되게 되면 면역반응을 일으킨 후 기억세포 (memory cell)로 분화하여 존재하다가 재차 같은 항원에 노출시 특징적인 강력한 면역반응이 일어난다 (immunologic memory). 말기신부전 환자의 경우 naïve cell이나 central memory cell 등의 apoptosis가 증가하여 이러한 세포의 감소가 관찰된다

말기신부전 환자에서 흔히 문제가 되는 감염증과 vaccination

1. Hepatitis B

1960년대 이후 혈액투석이 광범위하게 사용되고 1970년대 이후 HBV의 혈청학적 진단이 가능해 지면서 hepatitis B는 혈액 투석환자를 진료하는 투석실에서 가장 중요한 문제가 되었다. 과거에는 빈번한 수혈에 의한 감염이 많았던 것으로 생각되나 면역 혈청검사가 가능해지고 조혈제의 사용이 일반화된 최근에는 수혈에 의한 전파는 현저히 감소한 것으로 생각된다. 그러나 Hepatitis B virus는 비교적 안정적 이어서 상온에서도 최소한 7일 이상 생존이 가능하기 때문에 눈으로 보이지 않는 작은 혈액 성분이나 감염된 혈액에 오염된 물품이나 장갑, 주사약제 용기의 표면이나 혈액 투석실 의료진의 손을 통해 피부 점막을 통해 전파될 수 있다. HBs Ag 양성 환자의 투석기를 분리하여 사용하는 등의 기본적인 노력 이외에도 손 씻기를 철저히 하거나 주사기를 용기에서 여러 번에 걸쳐 나누어 뽑아 쓰지 않도록 하고 환자들이 사용한 기구들을 따로 사용하는 등의 노력이 필요하다. 미국 CDC에서는 처음 투석을 시작하는 모든 환자에서 HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, ALT 등을 검사하고 Anti-HBs가 없는 감염이 가능한 환자나 vaccine 후에도 항체생성이 없는 경우 매달 HBsAg을 추적 관찰하고 Anti-HBs 양성인 환자는 1년에 한번씩 Anti-HBs를 측정하여 항체가가 10 mIU/mL 이하이면 추가접종을 하도록 권하고 있다. B형 간염의 경우 vaccine의 사용이 가능하기 때문에 새로운 감염을 예방하는데 중요한 역할을 할 수 있다. 일반적으로 말기 신부전 환자의 경우 면역상태의 저하로 인해 일반 건강한 성인에 비해 예방 접종 시 항체 생성율이 낮은 것으로 알려져 있다. 여러 연구를 종합해 보면 3회 예방접종 (0, 1, 6개월 또는 0, 1, 2개월)시 항체가 생성되는 비율이 약 64%정도로 건강한 성인의 90-95%에 비해 매우 낮고 3회의 추가 접종을 한 cycle더 시행하면 40-50% 항체생성이 증가한다는 보고가 있다. 또한 예방접종에 사용되는

vaccine의 양도 40 µg정도로 일반적인 용량인 10-20 µg의 두 배 이상을 사용 할 것을 권하고 있다. 특히 앞으로 신장이식이 계획되어 있는 환자의 경우 HBsAg의 감염은 향후 면역억제제의 사용과 이식 후 예후 등에 매우 중요한 요소가 될 수 있기 때문에 vaccine의 사용이 더욱 중요하다고 생각된다.

2. Hepatitis C

C형 간염은 혈액투석 환자에서 가장 중요한 감염증 중 하나로 Hepatitis B에 비해 그 임상 양상이 활발하지 않고 뚜렷한 간기능의 이상을 보이지 않으면서 천천히 만성 간염으로 진행되는 경우가 많다. 1990년대 초반 HCV antibody test가 보편화되면서 수혈 등에 의한 전파가 크게 감소하였으나 혈액 투석실에서의 C형 간염의 전파는 여전히 주의하여야 할 문제이다. 수혈력, 수혈량, 투석 기간 등이 위험요소로 잘 알려져 있으며 혈액투석 환자에서의 이환율이 복막투석 환자의 이환율보다 높은 것으로 알려져 있고 건강한 일반인에서의 B형 간염과 C형 간염의 이환율과 비교하여 볼 때 혈액투석 환자의 경우 C형 간염의 이환이 상대적으로 높은 것을 볼 때 보편적인 감염관리 지침과 관련하여 투석 치료 중에 혈액이나 혈액에 오염된 기구에 노출되는 것이 C형 간염의 전파에 중요하다고 생각된다. 헤파린 병을 같이 쓰거나 HCV감염이 있는 환자와 없는 환자 사이에서 장갑을 교체하지 않고 사용하는 것, 공간적으로 환자가 접근되어 있거나 혈액 투석기를 함께 사용하는 것 등이 전파의 위험을 증가 시킨다고 알려져 있다. 미국 CDC는 anti-HCV 와 혈청 ALT를 최초로 검사한 후 음성인 환자의 경우 매 6개월 마다 측정할 것을 권하고 있고 경우에 따라 HCV RNA를 직접 검사 해 보아야 한다.

Table 1. Routine Serologic Testing of HD Patients for HBV and HCV

Patient status	On admission	Monthly	Semi-annual	Annual
All patients	HBsAg Anti-HBs Anti-HBc Anti-HCV ALT			
HBV susceptible, including vaccine nonresponders		HBsAg		
Anti-HBs positive alone				Anti-HBs
Anti-HCV negative			Anti-HCV ALT	

3. Hepatitis A

대부분의 산업화된 나라에서 A형 간염의 이환은 매우 낮은 정도이고 A형 간염에 노출된 경험이 적기 때문에 방어 항체를 가지고 있지 않은 경우 A형 간염의 이환이 많아질 가능성이 있다. 실제로 우리 나라에서의 A형 간염의 발생 빈도에 대한 몇몇 보고를 보면 200-300명/년 정도이던 것이 최근 몇 년 사이 약 8,000명/년 정도로 급격히 증가되는 것을 알 수 있다. 이는 과거 낮은 사회 경제적 상황과 공공 및 개인 위생 등이 불량한 시기에 유아기나 소년기에 A형 간염에 이환 되어 영구적인 면역을 획득하는 경우가 많았지만 최근 사회 경제적 상황과 위생 상태 등이 호전되면서 A형 간염에 이환 된 적이 없어 면역력이 없는 성인이 늘어 나면서 A형 간염의 이환이 폭발적으로 증가하고 있다고 추측하고 있다. A형 간염의 경우 일반적으로 만성간염으로의 진행이 없으며 99%의 환자에서 증상이 심하지 않은 정도의 간염증상 후 특별한 치료 없이 호전되는 것으로 알려져 있으나 약 1%에서 전격성 간염으로 사망에 이르게 하는 등 문제가 되고 있다. 이는 기존에 B형이나 C형 간염이 있는 만성 간질환 환자에서 가능성이 높아 이런 바이러스의 유병율이 높은 투석 환자에서는 A형 간염이 더욱 문제가 될 수 있다. A형 간염 vaccine은 1회 접종으로 97-100% 방어 면역이 획득되는 것으로 알려져 있고 몇몇 보고에서 투석환자에서도 예방 접종 후 양호한 항체 생성을 보고 하였으나 장기간에 걸친 추적 검사결과는 없는 실정이다. CDC에서는 투석환자중 B형이나 C형 간염 등의 만성 간질환이 있거

나 이환이 많은 지역 또는 이런 곳에 여행하는 경우, 약물 남용자 등에 대해 vaccine사용을 권하고 있다.

4. Staphylococcus aureus

S. aureus에 의한 감염증은 혈액투석 환자의 가장 흔하고 중요한 감염증으로 USRDS의 보고에 의하면 투석치료 시작 1년 동안 발생하는 S. aureus에 의한 패혈증의 빈도가 1991년 환자 100명당 13.96명에서 2001년에는 26.16명으로 증가 하였다고 한다. 혈액투석 환자의 입원과 사망에 가장 중요한 원인 균이기도 하며 특히 각종 카테터의 사용과 관련하여 발생빈도가 더욱 증가하고 최근에는 methicillin이나 vancomycin에 내성을 획득하는 균주의 증가가 주목 되고 있어서 이 균에 의한 감염의 예방이 더욱 중요하게 되었다. 환자나 의료진의 손을 통해 S. aureus감염이 가능할 뿐더러 코 점막부위에 상주하는 경우가 많아 mupirocin의 예방적 사용이 권유되기도 하고 있다. S. aureus 감염의 예방을 위한 vaccine의 사용이 꾸준히 시도되고 있는 바 최근에는 S. aureus capsule polysaccharide에 대한 vaccine이 사용되고 있는데 이는 S. aureus 패혈증의 85% 이상에서 분리되는 capsular polysaccharide number 5, 8에 대한 조합 vaccine으로 (StaphVAX), Shinefield 등은 73개 투석센터의 1,804명의 성인 혈액 투석환자들을 대상으로 한번의 근육 주사 후 3주에서 40주 사이에 75-80%의 환자에서 80 µg/mL이상의 IgG 항체가 생성되어 S. aureus 패혈증을 부분적으로 예방 할 수 있다고 보고 하였으나 임상에서 일반적으로 사용하기 위해서는 보다 더 충분한 연구와 보고가 필요한 실정이다.

5. Streptococcus pneumoniae

폐렴은 혈액 투석환자의 이환과 사망의 중요한 원인으로 USRDS의 보고에 의하면 투석치료 시작 1년 동안 발생하는 폐렴에 의한 입원환자의 빈도가 1991년 환자 100명당 24.8건에서 2001년에는 30.6건으로 증가 하였다고 한다. 이러한 투석환자에서 발생하는 폐렴의 원인 균으로 Streptococcus pneumoniae가 약 53%로 가장 많으며 폐렴에 걸렸을 때의 사망률이 신부전 증 환자가 아닌 경우에 비해 14-16배나 높고 폐렴에서 회복된 후에도 심혈관계 합병증의 발생을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 이와 같이 혈액투석 환자에서 폐렴에 의한 이환과 사망이 높음에도 2001년 기록에 의하면 미국내 투석센터에서의 pneumococcal vaccine율이 58.5%정도로 아직 낮은 수준이다. 현재 23-valent polysaccharide vaccine이 사용되고 있고 vaccine 후 4주에 약 83%의 환자에서 예방효과가 있으며 이는 시간이 경과하며 항체의 역가가 감소한다. 현재 ACIP에서는 2세 이상의 만성 신 질환 환자에게 0.5 mL의 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine을 근육 또는 피하 주사 하고 5년 후에 재접종 할 것을 권하고 있다.

6. Influenza

인플루엔자는 항원 변이 정도에 따라 매년 감염율이 달라지지만 가을-겨울에 걸쳐 거의 매년 유행하며 입원과 사망을 유발하는 질환으로 미국의 경우 매년 20,000-35,000명이 사망하는 질환이다. 인플루엔자 감염으로 인한 입원과 사망은 65세 이상의 노인이나 투석환자와 같은 고위험군 환자에서 더욱 중요하기 때문에 vaccine으로 유행율과 사망률을 효과적으로 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 말기 신부전 환자에서 vaccine에 의한 항체 생성 효과 (역가가 4배 이상 증가)는 일반인에 비해 감소되어 50-70 %정도로 알려져 있지만 두해 연속으로 같은 항원으로 vaccination할 경우 방어 항체 생성율이 거의 100%에 가깝게 증가하는 것으로 알려져 있다. 또한 인플루엔자 vaccination을 시행한 경우 심근경색, 심장질환과 관련된 급사와 심장질환으로 인한 입원을 감소시켰다는 보고가 있어 투석환자의 입원과 사망을 감소시키는 것으로 알려져 있다. CDC에서는 신장질환 환자에게 10월 초부터 약독화된 인플루엔자 vaccine을 0.5 mL 근육주사 할 것을 권하고 있다.

요 약

Although bacterial infections have diminished as a cause of death in the general population, it constitute

the second most common cause of death in the end-stage renal disease patients. This is thought to be due to alterations in the function of immune system and defective host response as well as unique exposures of end-stage renal disease patients. The reported immunological abnormalities in end-stage renal disease patients include decreased granulocyte and macrophage phagocytosis, defective antigen presentation by monocyte/macrophage, reduced antibody formation by B lymphocyte and Th1 bias and impaired T cell mediated immunity. Careful efforts in hemodialysis center staff including hand washing, sanitation, cleansing of equipment, separation of dialysis machine and patients may help to reduce blood-borne infectious disease transmission. Vaccination is invaluable tool in preventing many infectious diseases. Although vaccination responses are usually low in many disease compare to healthy adult, successful vaccination of this patients are possible and can decrease the risk for complications from vaccine-preventable disease. Recommended vaccination in hemodialyzed patients include hepatitis B, hepatitis A, Streptococcus pneumoniae, Influenza and varicella. Recently some hopeful data for Staphylococcus aureus vaccinations are reported. Although many efforts have been carried out to prevent infectious disease by vaccination, vaccination rate for many recommended disease is still not satisfied in hemodialysis unit. Most of presented vaccinations are also commonly used for prevent infection in general population. Because of specific immunologic difference in end-stage renal disease patients, there are some different manner of vaccination methods in several point. Although some vaccines, like influenza in usual annual doses provide protection, some other vaccines such as hepatitis B and pneumococcus require more frequent dosing, larger doses to achieve and maintain protective antibody titers. Efforts for prevention and treatment of infections in end-stage renal disease population including recommended vaccination may improve clinical outcomes.

참 고 문 헌

- 1) M Dinitis-Pensy, GN Forrest, AS Cross, et al : The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis* 46:997-1001, 2005
- 2) AT Kauz, DT Gilbertson: Overview of vaccination in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13:209-214.
- 3) AB Hauser, AE Stingham, S Kato, S Bucharles, et al: Characteristics and causes of immune dysfunction related to uremia and dialysis. *Perit Dial Int* 2008;28:S183-S187.
- 4) LS Dalrymple, AS Go: Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1487-1493
- 5) A Kausz, D Pahari: The value of vaccination in chronic kidney disease. *Semin Dial* 17:9-11, 2004
- 6) H Shinefield, SBlack, A Fattom, et al: Use of staphylococcus conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 346:491-496, 2002
- 7) KM Kunisaki, EN Janoff: Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet infect Dis* 9:493-504, 2009
- 8) DT Gilbertson, M Unruh, AM McBean, et al: Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int* 63:738-743, 2003
- 9) JW Yoon, S Gollapudi, ND Vaziri: Naïve and central memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease. *Kidney Int* 70:371-376, 2006

Table 2. ORs and 95% CIs for the Impact of Influenza Vaccination on Mortality and Hospitalization in Patients on Peritoneal Dialysis and Hemodialysis

Outcome	Hemodialysis		Peritoneal Dialysis	
	1998–1999	1997–1998	1997–1998	1998–1999
Any-cause hospitalization	0.93 (0.90–0.95)	0.95 (0.92–0.98)	0.90 (0.83–0.98)	1.01 (0.93–1.11)
Any-cause mortality	0.77 (0.73–0.81)	0.75 (0.71–0.80)	0.70 (0.59–0.82)	0.83 (0.71–0.97)
Cardiac mortality	0.82 (0.76–0.88)	0.84 (0.77–0.92)	0.77 (0.61–0.98)	0.90 (0.72–1.13)

Data from Gilbertson et al.

Table 3. Vaccinations for Patients on Renal Replacement Therapy

Vaccine	Administration and Schedule	Booster Doses	Contraindications and Precautions	Comments
Hepatitis B recombinant vaccine	Engerix, 40 µg IM at 0, 1, 2, 6 mo Recombivax, 40 µg IM at 0, 1, 6 mo	When anti-HBs titer < 10 mU/L	Hypersensitivity to yeast, latex, or any component of the vaccine; multiple sclerosis	There must be 4 wk between doses and 2 and 8 wk between doses 2 and 3 (Recombivax); brands may be used interchangeably
Influenza trivalent inactivated vaccine	0.5 mL IM annually, preferably in October or November	Not recommended	Hypersensitivity to eggs; latex allergy; acute febrile illness	Can be administered at the same time as pneumococcal vaccine; live influenza vaccine is not recommended
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 23-valent polysaccharide vaccine	0.5 mL SC or IM	Revaccination 5 y after first dose	Hypersensitivity to any component of the vaccine; acute febrile illness; severely compromised cardiovascular or pulmonary function	May be administered at the same time as influenza vaccine; currently, revaccination after a second dose is not routinely recommended
Tetanus toxoid	Primary immunization: 3 doses of 0.5 mL of either tetanus toxoid or tetanus/diphtheria toxoid IM with 4-8 wk between doses 1 and 2 and 6-12 mo between doses 2 and 3	0.5 mL every 10 y	Hypersensitivity to thimerosal; neurological reactions to tetanus toxoid; acute febrile illness; latex allergy	In areas where diphtheria poses a risk, tetanus/diphtheria toxoid may be preferred to tetanus toxoid
Varicella live attenuated vaccine	0.5 mL (minimum, 1,350 PFU) SC; second dose of 0.5 mL 4-8 weeks later	Not recommended	Severe immunodeficiency, including immunosuppressive therapy, human immunodeficiency virus, leukemia, lymphoma, or other blood dyscrasias. Anaphylaxis to neomycin or hypersensitivity to any vaccine component including gelatin.	Not routinely recommended; consider for patients awaiting renal transplantation; recipients of vaccine may be capable of transmitting the vaccine virus to close contacts for up to 6 weeks
Hepatitis A inactivated vaccine	1 mL of Havrix or Vaqta IM into the deltoid	6-12 mo later	Hypersensitivity to any component of the vaccine, including neomycin; latex allergy; febrile illness	Not routinely recommended; administer to patients with chronic liver disease, traveling to endemic areas, with intravenous drug use and male patients who have sex with men

Abbreviations: IM, intramuscular; SC, subcutaneous.