

호흡기내과 의사를 위한 폐렴 리뷰

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실

김윤성

Respiratory Review of 2010: Pneumonia

Yun Seong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

Pneumonia represents a spectrum of diseases that range from community-acquired to health care-associated pneumonia. Despite advances in diagnosis, antimicrobial therapy, and supportive care, pneumonia remains an important cause of morbidity and mortality, particularly in elderly patients and in those with significant comorbidities. Community-acquired pneumonia (CAP) is the leading cause of death from infectious disease in Korea. This article provides a synopsis of recent studies regarding various types of pneumonia, with a focus on CAP.

Key Words: Pneumonia; Community-Acquired Infections

서 론

폐렴에 관한 최근 논문들을 검색하여 임상적으로 중요할 것으로 생각되는 것을 소개하고자 한다. 논문 검색은 중요 일반 학술지인 New England Journal of Medicine, JAMA, Lancet, Annals of Internal Medicine을 포함하였고, 호흡기 중요 학술지는 Thorax, Chest, European Respiratory Journal을 포함하였다. 폐렴 구균 백신에 대해서는 CMAJ (Canadian Medical Association Journal)를 인용하였고, Tuberculosis and Respiratory Diseases에 발표된 지역사회획득 폐렴의 치료지침 권고안¹을 참고하였다. 본 종설에서는 지역사회획득 폐렴을 중심으로 병원획득 폐렴, 그리고 신중인플루엔자 폐렴에 관한 주요 임상 논문을 다루고자 한다.

지역사회획득 폐렴

지역사회획득 폐렴(community-acquired pneumonia, CAP)은 항생제 치료에도 불구하고 사망률이 12~14%에 이르며, 감염성 질환 중 가장 흔한 사망 원인 중 하나이다. 2006년 국내에서 폐렴으로 인한 사망률은 인구 10만 명당 9.4명으로 국내 10대 사망 원인에서 감염으로 인한 사망 중 1위에 해당된다². 특히 고령층에서는 더 높은 사망률을 보이는데, 노인 인구의 급격한 증가로 인해 폐렴 유병률과 이로 인한 사망률은 증가 추세를 보일 것으로 예상된다.

1. Biomarker

National Institutes of Health (NIH)에서는 biomarker를 “정상적인 생화학적 과정, 병적인 상태, 또는 치료에 대한 약리학적 반응의 지표로서 객관적으로 측정되고 평가하는 특징을 가진 것”으로 정의하지만, 이러한 정의는 체온이나 호흡수 같은 임상적인 자료를 포함할 수 있다. 일반적으로는 진단이나 질환의 진행, 치료의 반응을 평가하는 생화학적 특징을 가진 것으로 범위를 좁혀 사용한다.

1) Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial³
불필요한 항생제 사용은 세균 내성률을 증가시키고, 의

Address for correspondence: **Yun Seong Kim, M.D.**
Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Beomeo-ri, Mulgeum-eup, Yangsan 626-870, Korea
Phone: 82-55-360-1414, Fax: 82-55-360-1757
E-mail: yskimdr@yahoo.co.kr
Received: May. 26, 2010
Accepted: May. 26, 2010

료비용과 약제 연관 유해 반응의 위험을 증가시키는 데 중요하다⁴⁵. 임상 징후와 증상, 흔히 사용되는 검사실 수치는 하기도감염의 원인이 바이러스 혹은 세균인지를 구별하는 데 믿을 만하지 않다. 많게는 하기도감염 환자의 75%가 바이러스에 의한 감염이 주이지만, 항생제를 처방 받고 있는 실정이다. 과거의 소규모 연구에서 procalcitonin (PCT) 알고리즘이 하기도 감염 환자에서 항생제 사용을 감소시켰다는 보고⁶를 바탕으로 저자들은 혈청의 PCT를 측정하여 세균성 하기도감염의 가능성을 예측하고 심각한 합병증 없이 항생제 사용을 줄일 수 있는지 알아보았다. 스위스에서 2006년 10월부터 2008년 3월까지 6개의 3차 병원 응급실에서 1,359명을 대상으로 무작위 대조연구를 시행하였다. PCT군은 PCT 알고리즘에 의하여, 대조군은 근거 중심의 가이드라인에 의하여 항생제를 처방 받았다. 하기도감염증의 포함 기준은 적어도 1개 이상의 호흡기증상(기침, 객담, 호흡곤란, 빈 호흡, 늑막통)과 청진 소견(수포음, 비음소리) 또는 1가지 이상의 감염 증후(중심 체온 $>38.0^{\circ}\text{C}$, 오한, 백혈구 수 $>10,000/\mu\text{L}$ 혹은 $<4,000/\mu\text{L}$)가 있는 경우로 하였다. CAP는 흉부 방사선 촬영에서 새로운 침윤이 있는 경우로 하였고, 급성 기관지염은 기저 흉부 질환이 없으면서 하기도감염이 있는 경우나 흉부 방사선 촬영에서 국소적인 흉부 징후나 침윤이 있는 경우로 정의하였다. 외래 환자의 경우에는 항생제 시작과 사용기간은 초기 PCT치를 기준으로 하였으며, 질환이 악화된 경우에만 재평가를 시행하였다. 응급실 내원 30일 내의 이상 결과가 첫 번째 목표점이었는데, PCT군에서는 103명(15.4%), 대조군에서는 130명(18.9%)으로 차이가 없었으며, 사망률의 차이도 없었다. 두 번째 목표점인 항생제 처방률과 전체적인 항생제 노출은 전체 대상과 하기도감염군 모두에서 PCT군에서 의미 있게 감소되었다. PCT에 의한 항생제 노출의 기간은 6개의 센터에서 25.7~38.7%의 감소를 보였다.

여러 가지 항생제에 내성을 가진 세균이 등장함에 따라 자연적으로 소실되는 질환이나 비세균성 감염증에서는 항생제 사용을 줄이고, 세균 감염에서는 항생제 사용기간을 줄일 수 있는 보다 효과적인 노력이 필요하다⁴. 그러나 항생제 과다사용이나 오용 등을 감소시키는 전략들을 사용하지만 일상적인 환자 치료에 있어서의 결과는 매우 다양하다⁷. 저자들의 PCT cutoff 범위를 이용한 알고리즘은 임상적인 가이드라인에 의한 알고리즘에 비해 유해한 결과는 열등하지 않았으며, 항생제 노출을 줄이고 이와 연관된 부작용을 감소시키는데 효과적이었다. PCT의 혈중 최

고 농도가 높고, 정상으로 감소하는데 시간이 지연되면 심한 전신 감염, 세균 제거의 속도 감소, 미생물의 높은 독력을 나타낸다고 하였다. 이 연구의 단점으로는 사망률이 임상적으로는 가장 중요한 변수인데, PCT군이 유해한 결과는 낮았으나, 사망률이 대조군보다 조금 높게 나타났다. 이러한 것은 의사들이 가이드라인에 따르도록 모니터링 되는 것을 알기 때문에 항생제를 실제보다 적게 쓰고 (Hawthorne effect), PCT 검사를 시행함으로써 의사들이 항생제를 줄이는 경험이 많아져서 대조군에서 항생제 처방률의 변화에 영향을 미쳤을 수 있다(spillover effect). 또한 항생제 사용에 대한 마지막 결정은 주치의에 의해 좌우되었는데, 주치의는 항상 연구 프로토콜을 따라야 할 의무가 없었으므로, 이것이 PCT에 의한 치료의 효과를 낮추는 요소가 되었을 수도 있다. 결론적으로 스위스보다 항생제 처방이 높은 나라에서는 PCT 가이드라인이 항생제 노출을 줄이고, 항생제의 부작용과 내성의 위험도를 낮추는 방법이 될 수 있다고 하였다.

2) Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia⁸

Pneumonia Severity Index (PSI)⁹, CURB65 (Confusion, Urea nitrogen, Respiratory rate, Blood pressure, ≥ 65 years of age), 간략화된 버전인 CRB65 (Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, ≥ 65 years of age)¹⁰는 CAP 환자의 사망률을 예측하는데 중요하며, 현재까지 검증이 되고 있다^{11,12}. 그러나 이러한 도구들도 단점을 가지고 있는데, 증증도의 각기 다른 양단의 예측에 각각 유용하다고 알려져 있으며, 또한 진단 시 사망 가능성을 예측하므로, 환자의 예후에 가장 중요한 요소로 간주되는 숙주의 염증 반응을 나타내지 못한다¹³. C-reactive protein (CRP), PCT를 이용한 이전의 연구와 최근의 proadrenomedullin 연구는 초기의 증증도와 나쁜 예후와의 연관성을 보여 주었다¹⁴. 저자들은 CAP로 입원한 환자에서 가장 흔히 사용되는 예측도구인 PSI와 CURB65/CRB65 지수와 함께 여러 가지 biomarker를 측정하여 30일 사망률의 예측에 부가적인 도움이 되는지를 알아보려고 하였다. 포함기준은 새로운 방사선 침윤이 있고 적어도 2개 이상의 부합되는 임상 증상이 있을 때로 하였다. 혈액 샘플은 첫째 날에 채취하였고, interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10 그리고 tumor necrosis factor (TNF)- α , PCT, CRP를 측정하였다. 사망군은 고령, 신경학적 이상, 초기에 중증인 환자가 많았고, PSI class V와 CURB65가 3 이상인 경우에 흔하였다. PSI와 CURB65 지수에서 PCT와 IL-8의 중앙값은 심한 질환에서

높았다.

시토카인과 표지자와 초기 중증도의 연관 분석에서는 PCT가 PSI (rho 0.27, $p < 0.0001$), CURB65 (rho 0.29, $p < 0.0001$), CRB65 (rho 0.26, $p < 0.0001$)과 높은 상관 관계를 보였다. IL-6, IL-8, CRP, PCT가 높을수록 30일 내에 사망한 환자가 많았다.

이 연구에서는 CRP값과 2가지의 지수를 같이 사용하면 사망률 예측이 가장 정확하였다고 하였다. 이러한 2가지 지수는 CAP에 의한 사망을 예측하는 데 중요하지만, 몇 가지 제한점을 가지고 있다. PSI는 사망 가능성이 낮은 경우에 유용한 반면, 젊은 환자에서의 위험도를 낮게 평가할 수 있고, CURB65는 사망 가능성이 높은 경우에 유용한 반면, 환자의 동반질환을 정확하게 반영하지 못하는 단점을 가진다. 따라서 Niederman¹⁵은 중증도를 평가하고 입원을 결정할 때 2가지 지수의 정보를 같이 고려할 것을 제안하였다. 그렇지만, 2가지 지수 모두 감염에 대한 환자의 반응에 대한 정보를 제공해 주지 못하는 제한점을 가지고 있다. 이 연구에서는 2가지 지수를 교정한 다변량 분석에서 CRP와 IL-6이 독립된 예측 인자라고 하였다. 그러나, 이 연구는 CAP 외래 환자는 포함하지 않았으므로, 외래 환자에서 적용하기에는 곤란한 제한점을 가지고 있다. 결론적으로 PCT, CRP는 PSI와 CURB65 지수와 함께 사용함으로써 사망 예측률을 향상시키며, 전염증성 시토카인을 측정함으로써 biologic marker와 견줄만한 정보를 제공할 수 있을 것으로 생각하였다.

3) Diagnostic and prognostic values of pleural fluid procalcitonin in parapneumonic pleural effusions¹⁶

저자들은 부폐렴성 흉수(parapneumonic pleural effusion)에서 PCT의 진단적 및 예후적 역할에 대하여 연구를 시행하였다. 응급실에 내원한 82명의 흉수 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 대상군을 부폐렴성 폐렴군 45명, 비부폐렴성 폐렴군 37명으로 나누어 흉수와 혈청 PCT 값을 측정하였으며, 부폐렴성 폐렴군에서는 3일째에 다시 측정하였다. 흉수와 혈청 PCT 값은 부폐렴성 폐렴군에서 비부폐렴성 폐렴군보다 의미 있게 높았으며(각각 $p=0.01$, and 0.003), 혈청 PCT 값이 흉수 PCT 값보다 진단적 가치가 높았다. 부폐렴성 흉수 환자 중 고위험군에서 흉수 PCT, 혈청 PCT 값이 1일째, 3일째 유의하게 높았으며, 3일째 흉수/혈청 PCT 비는 흉관 배액이 7.5일 이상 필요한 환자 군에서 유의하게 낮았다. 결론적으로 부폐렴성 흉수를 비부폐렴성 흉수와 구별하는 데 혈청 PCT 값이 더 유용하였으며, 흉수 PCT와 혈청 PCT 값 모두 고위험

군을 감별하는 데 유용하였으며, 흉수/혈청 PCT 비는 흉관 배액의 기간을 예측하는 데 도움이 된다고 하였다.

2. Risk of Inhaled Corticosteroids (ICS)

흡입성 스테로이드제제를 단독으로 사용하거나, 장시간작용 β_2 -항진제를 병용하였을 경우에 COPD 환자에서 악화를 줄이고, 삶의 질을 향상한다고 알려져 있지만, 감염의 위험과 관련된다는 보고가 있다¹⁷. 이제까지의 대규모 임상 연구에서 흡입성 스테로이드제제가 폐렴의 위험도를 50% 정도나 증가시켰다는 보고도 있고¹⁷, Ernst 등¹⁸은 폐렴으로 입원하는 위험을 70% 증가시켰다는 연구도 있다. 그렇지만, 이러한 위험은 beclomethasone으로 환산하여 1,000 $\mu\text{g/d}$ 이상의 용량을 사용하였을 때 위험도가 증가한다고 생각되며¹⁹, 어떤 연구에서는 위험도가 감소한다는 보고도 있었다^{20,21}.

1) Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data²²

저자들은 흡입 budesonide가 COPD 환자에서 폐렴의 위험도에 미치는 영향을 알아보기로 meta-analysis를 시행하였다. Formoterol 사용 유무에 관계없이 흡입성 budesonide (320~1,280 $\mu\text{g/d}$)를 사용한 7개의 대규모 연구의 안정된 COPD 환자를 포함하여 placebo나 formoterol만 사용한 대조군과 비교하여 6개월의 경과 관찰을 하였다. 첫 번째 목표는 연구기간과 연구가 끝난 지 15일 이내에 이상 반응으로 폐렴의 발생 위험도를 보는 것이었다. 전체 환자수는 7,042명이었으며, 흡입성 스테로이드 사용군은 3,801명, 대조군은 3,241명이었다. 폐렴은 계절적인 차이를 보였으며 2~4월, 10~11월 사이에 흔하였다. 양 군에서 폐렴의 빈도는 차이가 없었으며, 폐렴의 발생과 연관된 인자는 고령과 FEV₁ (%)의 감소이었다.

이러한 결과는 Drummond 등¹⁹과 Singh 등²³이 보고한 meta-analyses의 결과와는 다른 결과를 보여 주었는데, 이는 fluticasone과 비교하여 budesonide가 lipopolysaccharide 자극에 대한 전염증성 시토카인 생성 억제에 덜 효과적이라는 실험실 내 결과²⁴가 하나의 원인일 수 있고, Drummond 등¹⁹이 발표한 것처럼 폐렴의 위험도가 용량과 연관이 있다는 가설과 연관될 수도 있다. 이 연구의 제한점으로는 첫 번째, 7개의 연구 중 어느 하나도 폐렴의 진단을 명확하게 정의하지 않았으며, 단지 이상 반응으로 보고된 것을 분석하였고, 체계적으로 검증하거나 정립된 임상적인, 또는 방사선학적인 정의를 사용하지 않았다. 두 번째, 대조군에서 탈락자가 많아서 결과를 해석하는

데 어려움이 있었고, 세 번째로 대부분 12개월 동안 진행된 연구를 포함하였으므로, 12개월 이후의 폐렴 발생에 대한 영향을 알 수 없다는 점이였다. 그렇지만, fluticasone 연구에서도 폐렴은 6개월 내에 흔하였으므로, 1년 내에 이러한 합병증이 있었으면 발견할 수 있었다고 생각되어 COPD 환자에서 budesonide 사용은 폐렴의 발생에 영향이 없다고 결론지었다.

2) Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results²⁵

TORCH study의 post hoc 분석에서, 저자들은 유해반응으로 폐렴의 잠재적인 위험 인자를 알고자 하였다. 이 연구는 6,184명의 중등증에서 중증 COPD 환자를 대상으로 3년간 시행되었는데, 하루 2번 흡입성 salmeterol (SAL) 50 ug, fluticasone propionate (FP) 500 μ g, 그리고 혼합제제(SFC)와 위약 사용군으로 나누어 무작위, 이중맹검법을 적용하였다. FP와 SFC 치료군에서 SAL, 위약군보다 폐렴의 빈도가 높았다. 폐렴의 위험 인자는 55세 이상의 나이, FEV₁이 추정 예측치의 50% 미만, 연구 전 COPD 악화가 있었으며, Medical Research Council dyspnea score가 낮았을 때, 체질량 지표가 25 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 이하였다. 그러나 SFC군에서 폐렴으로 인한 사망은 증가하지 않았으며, FP군에서는 결론을 내리기 힘들었다. 결론적으로 ICS 포함 제제가 COPD 치료에 이점이 있지만, 의료인은 폐렴의 발생 가능성을 늘 염두에 두어야 한다고 하였다.

3. 예후

중증 지역사회획득 폐렴은 중환자실 입원의 주요 적응증이며, 환자의 사망률과 밀접하게 관련되어 있다²¹. 단순 흉부 촬영(chest radiographs, CXR)은 폐렴의 진단에 가장 중요하지만, 예후를 예측하는 역할에 대해서는 많이 알려져 있지 않다. CAP로 중환자실에 입원한 환자에서 24~48시간 내에 CXR를 촬영하는 것은 일반적이지만, 방사선 영상의 변화에 대한 임상적인 의의를 기술한 연구는 아직까지 드문 실정이다. 아울러, 균혈증도 사망의 높은 위험도와 연관되어 있지만²⁶, 균혈증도 만성 장기 부전이나 알코올 중독 환자에서 흔하므로 사망률을 예측하는 데 어려움이 있다.

1) Radiologic progression of pulmonary infiltrates predicts a worse prognosis in severe community-acquired pneumonia than bacteremia²⁷

균혈증과 폐침윤의 방사선학적 악화가 중환자실에 입

원한 CAP 환자에서 쇼크와 사망률을 증가시키지는 확실하지 않으므로, 이러한 두 가지 요소가 환자의 예후에 어떠한 중요성을 가지는지를 조사하였다. 457명을 대상으로 네 군으로 나누었는데, RB군은 방사선학적 폐침윤의 악화와 균혈증을 보인 경우, R군은 방사선학적 악화는 있으나 균혈증은 없는 경우, B군은 균혈증은 있으나 방사선학적 악화는 없는 경우, C군은 방사선학적 악화와 균혈증 모두 없는 경우로 하였다. RB군은 초진 시 APACHE II scores가 높았으며, 다른 군에 비해 중하였으며, 패혈증 쇼크나 기계환기의 필요성이 높았다. RB군과 R군에서 쇼크의 발생률이 높은 반면, 균혈증만 있는 군에서는 위험도가 증가하지 않았다. C군과 비교하여 RB군과 R군에서 중환자실에서 사망률이 높았으며, 균혈증만 있는 군에서는 위험도가 커지지 않았다. 이러한 결과는 면역억제 환자를 제외하였을 때도 사망률에 같은 결과를 보였다. 네 군에서 생존자들의 재원기간이나 기계환기의 기간은 차이가 없었지만, 균혈증이 있거나 방사선학적 악화를 보이거나 이 중 두 가지를 모두 가진 환자에서 재원기간이 긴 것을 보여 주었다.

이 연구는 대규모, 전향연구로 중환자실 입원이 필요한 중증 CAP 환자에서 입원 48시간 내에 CXR의 악화는 불량한 예후의 독립된 인자로서 사망의 위험을 3배나 증가함을 보여주었다. 그렇지만, 균혈증은 놀랍게도 예후에 특별한 영향을 보여주지는 않았다. 현재까지 입원 시 CXR에서 예후와 관련된 요소는 흉수의 존재와 다엽성 침윤이었지만, 이번 연구로 고위험의 새로운 subgroup을 알 수 있었고, 이는 향후 연구가 필요할 것으로 생각된다. 이 연구의 제한점은 저자들이 48시간의 CXR 결과만으로 판단하였으므로, 48시간 이내의 중요한 방사선학적 차이에 관한 자료를 가지고 있지 않으며, 향후 치료에 영향을 줄 수 있는 방사선학적 악화의 원인에 대한 평가가 이루어지지 않았다. 또한 중환자실 퇴원 후에 경과 관찰이 되지 않아 균혈증이 없었던 군에서 인지하지 못한 균혈증 환자들이 포함되었을 가능성도 있다. 또한 목표에 도달한 전체 환자수가 적어서 균혈증과 사망률 사이의 관련성이 적은 것으로 나타났을 가능성이 있다. 결론적으로 입원 48시간 내의 CXR 악화는 중요한 예후의 요소로 생각되며, 이러한 변화는 임상에서도 쉽게 발견할 수 있으므로, 이러한 군을 대상으로 치료에 대한 효과를 검증하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

2) Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health care-associated, and hospital-acquired pneumonia²⁸

이 연구는 다기관, 전향적 관찰연구로 이탈리아의 55개 병원의 1,941 병상을 포함하였으며, 폐렴으로 입원한 362명의 환자를 대상으로 하였다. 362명 중 61.6%는 CAP, 24.9%는 의료 관련 폐렴, 13.5%는 병원 획득 폐렴이었다. 의료관련 폐렴 환자는 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 점수가 CAP 환자보다 높았으며(3.0 vs. 2.0), 영양 상태가 불량하였으며(11.1% vs. 4.5%), 양측성 침윤(34.4% vs. 19.7%), 다엽성 침윤(27.8% vs. 21.5%)이 흔하였다. 또한 의료관련 폐렴 환자는 사망률이 높았고, 평균 재원기간이 길었다. 로지스틱 회귀분석에서 우울증, 백혈구 감소증, 가이드라인을 벗어난 경험적 치료는 병원에서 사망률과 관계가 있었다. 이 연구의 제한점으로는 의료관련 폐렴 환자군이 적었고, 미생물학적 검사가 일관성이 없었다. 또한 입원이 필요한 환자만을 포함하였으므로, 이러한 결과를 외래환자에게 적용하기는 어려울 것으로 생각된다.

4. 예방

*Streptococcus pneumoniae*에 의한 질환은 주로 어린이, 노인층 그리고 HIV 감염과 같은 기저질환이 있는 환자에서 중요하다²⁹. 폐렴구균 다당류 백신은 50년 전에 개발되어, 2가의 백신으로부터 최근 23가 백신으로 발달하여 1980년대 초부터 사용하고 있다. 23가 백신은 지리적 조건에 따라 침습적 폐렴구균 질환의 72~95%의 혈청형을 포함하고 있다. 많은 산업화 국가는 폐렴구균 백신을 65세 이상이거나 2~64세라도 폐렴구균 질환의 위험도가 높은 군에서 접종을 권유한다. 그러나 이에 대한 효과는 불확실하고, 연구마다 다른 결과를 보여주고 있다.

1) Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis³⁰

저자들은 이전의 연구들을 모아 백신의 효과를 보고, 각 연구의 방법적인 질을 알아보기 위해 meta-analysis를 시행하였다. 방법은 폐렴구균 다당류 백신 사용군과 대조군을 비교한 연구를 검토하여 폐렴의 발생률과 사망을 조사하였다. 8개의 결과로 나누어 분석하였는데, (1) 폐렴구균 폐렴 확진: 전형적인 임상과 방사선 소견을 보이고, *S.pneumoniae*가 정상적으로는 무균적인 체액(혈액 등)에서 검출; (2) 폐렴구균 폐렴 추정: 전형적인 임상증상 또는 방사선 소견을 보이고, *S. pneumoniae*가 호흡기 샘플에

서 검출되거나 *S. pneumoniae* 혈청전환을 보일 때; (3) 모든 원인에 의한 폐렴; (4) 모든 원인에 의한 기관지염; (5) 모든 원인에 의한 사망; (6) 폐렴에 의한 사망; (7) 폐렴구균 감염에 의한 사망; (8) 균혈증이나 침습적인 폐렴구균 질환: *S. pneumoniae*가 혈액 같은 무균 체액에서 검출되는 경우로 하였다. 22개의 연구, 101,507명의 참가자를 분석하였는데, 현재의 23가 백신은 8개의 연구에서 사용되었다. 14개의 연구(64%)는 서유럽이나 미국, 5개(23%)는 저소득 국가, 3개(13%)는 러시아에서 이루어졌다. 방법적으로 우수한 연구에서도 백신의 예방 효과는 분명하지 않았고(relative risk [RR] 1.20, 95% confidence interval [CI] 0.75~1.92, 폐렴추정군; 1.19, 95% CI 0.95~1.49, 이중 맹검법에 의한 모든 경우의 폐렴군; p for heterogeneity >0.05), 모든 원인에 의한 사망률도 차이가 없었다. 노인이나 만성질환이 있는 환자에서도 백신의 예방 효과는 불분명하였다.

저자들은 산업화된 많은 국가들이 폐렴구균 접종을 추천하는 노인과 만성 호흡기질환을 가진 환자에서도 예방 효과가 불분명하였다고 하였으며, 이는 양질의 연구(예를 들면, 이중 맹검법, adequate concealment of allocation 사용)에서도 비슷하다고 하였다. 1994년에 처음으로 발표된 폐렴 다당류 백신의 meta-analysis³¹는 폐렴구균 확진과 추정 환자에서 예방효과가 있음을 보고하였고, 최근의 Cochrane review³²에서도 침습적 폐렴구균에 대하여 대응비가 0.26으로 매우 효과가 있음을 보고하였는데, 이는 관찰 연구가 연구의 특성상 무작위 대조 연구보다 백신의 효과를 잘 볼 수 있는 것으로 설명될 수 있다. 또한, 백신을 맞은 개인이 백신 접종을 받지 않은 개인에 비해 위험도가 높지 않다면, 선택 편견이 이러한 차이를 나타낼 수도 있다³³. 연구의 제한점으로는 개개의 연구 결과의 진단이 불확실하여 이들을 종합한 meta-analysis에서도 영향을 받았을 수도 있다. 폐렴구균 폐렴 추정의 진단은 폐렴의 증상과 징후, 객담의 *S. pneumoniae* 배양을 기준으로 하였는데, 객담배양은 감염과 집락형성을 구별하지 못하므로 불확실한 진단으로 이어져서 백신의 효과가 낮게 평가 되었을 수도 있다. 그렇지만, 특별히 심각한 부작용은 어느 연구에서도 관찰되지 않았다. 이 연구를 통하여 침습성 폐렴구균 질환에 정도의 예방 효과가 있다하더라도 현재 이용되는 폐렴 다당류 백신은 폐렴구균을 예방하는데 만족스럽지 못하므로, conjugated 백신이나 다른 방법의 개발이 필요한 실정이다.

병원획득 폐렴

병원획득 폐렴(hospital-acquired pneumonia)은 환자 사망의 가장 흔한 원인으로 사망률의 24~76%를 차지한다^{34,35}. 이러한 폐렴의 발생을 예방하는 것은 병원 재원 일수를 줄이고, 치료비용, 이환율, 사망률을 줄이는 데 매우 중요하다. 이러한 예방법으로는 구인두 세균의 흡인을 방지하기 위한 선택적 구인두 탈 감염, 위산 억제 약제의 사용 제한, 성대하 분비물의 지속적 흡인 등이 있다³⁶. 내과계 입원환자에서 위산억제 요법을 받는 것은 40~70% 정도로 생각되며, 이 중 반수에서는 처음으로 위산억제 요법을 시행 받는 것으로 알려져 있고^{37,38}, 1/2에서는 퇴원 후에도 계속해서 위산억제 요법을 받는 것으로 알려져 있다³⁹. 이렇게 위산억제 요법은 입원 환자에서 점차적으로 증가하고 있으나, 대부분의 경우 명확한 적응증이 없이 사용되는 경우도 많은 실정이다.

Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia⁴⁰

위산억제 요법과 병원획득 폐렴 사이의 관련성을 알고자 연구를 시행하였다. 전향적 코호트 연구로 2004년 1월부터 2007년 12월까지 보스턴의 병원에 3일 이상 입원한 환자를 대상으로 하였으며, 중환자실 입원 환자는 제외하였다. 위산억제 요법은 proton-pump 억제제나 histamine₂-수용체 억제제를 처방받은 것으로 정의하였다. 이 연구는 최종 63,878명의 입원 환자를 포함하였으며, 52%의 환자가 위산억제 요법을 받았고, 이 중 2,219명(3.5%)의 환자에서 병원획득 폐렴이 발생하였다. 위산억제 요법을 받은 환자군에서 병원획득 폐렴의 보정되지 않은 빈도는 비노출군보다 높았다(4.9% vs. 2.0%; odds ratio [OR], 2.6; 95% CI, 2.3~2.8). 다변량 회귀 분석에서도 위산억제 요법군에서 병원획득 폐렴의 빈도가 보정된 비교위험도가 교차비 1.3으로 높았다. 이러한 빈도는 proton-pump 억제제 사용 군에서는 의미가 있었으나, 히스타민 수용체 억제제는 대조 위험비가 높지 않았다. 결론적으로 위산억제 요법은 병원획득 폐렴의 빈도를 30% 증가시켰으나, 이러한 위험은 proton-pump 억제제만 유의성이 있었으며, 이는 흡인성 폐렴에서 뚜렷하였다. 그러나 이 연구에서 위산억제 요법이 위장관 출혈을 억제하는 이점에 대한 고려는 하지 않았으나, 다른 보고에서 위장관 출혈은 0.5% 이하이므로⁴¹, 사용억제에 대한 위험성을 높이지는 않을 것으로 생각된다. 그러나 진단에 사용된 ICD-9-CM coding의

타당성이 완벽하지 않고, 위산억제 요법과 병원획득 폐렴의 시간적인 연관성을 고려하지 못한 단점이 있다. 또한 히스타민 수용체 억제제 사용 시 통계학적으로 유의한 연관성을 보여주지는 않았지만, 위험도를 증가시킬 수 있을 가능성을 배제하기는 힘들 것으로 생각된다.

Swine-origin influenza A (H1N1)에 의한 폐렴

2009년 4월 17일, 첫 2예의 세계적 유행 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 감염이 캘리포니아에서 보고된 이래 이 바이러스는 전 세계로 급속히 전파되었다⁴². 이후 2009년 6월 11일, World Health Organization (WHO)는 세계적 유행 경보 레벨을 6으로 격상시켰다. 첫 보고에서는 전 세계적인 2009 인플루엔자 A (H1N1) 유행이 1918년 인플루엔자에 비해 경할 것으로 추정하였으나, 임상 증상과 합병증의 가능성이 높은 집단에서의 데이터가 쌓일수록 만성 폐질환, 면역억제자, 임신 같은 위험요소를 가진 환자들은 H1N1 감염으로 심각한 질환의 위험도가 높은 것으로 알려져 있다.

1. Pneumonia and Respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico⁴³

2009년 3월말, 멕시코에서 호흡기 감염의 집단발병이 발생하였고, 이는 후에 새로운 swine-origin influenza A (H1N1) 바이러스(S-OIV)로 진단되었다. 저자들은 멕시코 시티에서 S-OIV로 확진된 호흡기 질환을 폐렴으로 입원한 환자들의 임상적, 역학적 특징을 알아보았다. 모든 환자들은 인플루엔자 유사 증상과 흉부 방사선 촬영에서 증가된 음영을 보이고, 비인두 면봉법이나 기관지 흡인 샘플을 얻어서 real-time RT-PCR을 시행하였다. 또한 집단발병의 초기에 노출된 의료종사자에서의 감염도 조사하였다. 2009년 3월 24일부터 4월 24일까지, 급성 호흡기 질환으로 입원한 98명의 환자 중에서 S-OIV로 확진된 18명의 폐렴 환자를 포함하였다. 18명 중 반 수 이상은 나이가 13~47세이였으며, 8명만이 기저 질환을 가지고 있었다. 모든 환자는 발열, 기침, 호흡곤란이나 호흡기 장애, 혈청 LDH 증가, 양측성 반점형 폐렴을 보였다. 다른 흔한 증상은 CK의 증가(62%), 임파구 감소(61%)이었다. 12명은 기계환기가 필요하였고, 7명이 사망하였다. 초기의 환자와 접촉한 의료인 22명이 7일 이내에 경증 또는 중등도의 인플루엔자 유사 증상을 보였다. 그들은 oseltamivir를 처방 받았으나, 입원한 환자는 없었다. 결론적으로 S-OIV 감염은 과

거에 건강하였던 젊은 층이나 중년층에서 심한 질환, 급성 호흡곤란증후군과 사망을 초래하였다. 그러나 의료종사자들의 이차 감염은 심한 경우는 없었다. 아직까지 심한 S-OIV 질환의 위험요소는 밝혀진 것이 없지만, 이 연구에서 환자의 사망률이 높은 이유는 입원이 지연되고, oseltamivir의 시작이 지연된 것이 하나의 원인으로 생각된다. 1918년 전 세계적 유행 시 사망의 많은 수는 세균 감염과 관련 있었지만, 이 연구에 포함된 환자들은 세균성 감염이 중증 질환의 주된 요소는 아닐 것으로 생각되며, 이는 대부분의 환자들이 입원 전 항생제 치료를 받고 있었기 때문이다. 기계환기 환자의 58%가 사망하였는데, 이 중 4명은 병원성 폐렴을 가지고 있었지만, 대부분의 환자는 폐 손상이 인플루엔자 바이러스에 의한 일차적 영향으로 발생된 것으로 생각된다. 향후 중증 질환의 예측 요소를 밝히고, 즉각적인 oseltamivir 치료와 계절성 독감 백신에 의한 예방의 효과에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

2. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California⁴⁴

이 연구는 2009년 4월 23일부터 8월 11일까지 캘리포니아 공중보건국에 보고된 인플루엔자 A (H1N1)로 확진된 환자 중 입원하였거나 사망한 환자를 대상으로 하였다. 연구 기간 중 1,088예가 등록되었으며, 나이의 중앙값은 27세이었고, 68%에서 계절독감 합병증의 위험 요소를 가지고 있었다. CXR를 촬영한 823명의 66%인 547명은 폐 침윤이 있었으며, 31%에서 중환자 치료가 필요하였다. 신속 항원 검사를 시행한 618명 중 208명인 34%는 위음성이었다. 이차적 세균 감염은 단지 4%에 불과하였다. 전체적인 사망률은 11%이었으며, 50세 이상에서 가장 높은 빈도를 보였다. 가장 흔한 사망 원인은 바이러스성 폐렴과 급성 호흡곤란증후군이었다. 저자들은 입원한 환자에서 나이의 중앙값은 계절독감보다 낮았으며, 영아에서 가장 높은 입원율을 보였으며, 50세 이상에서 가장 높은 사망률을 보여주었고, 대부분의 환자는 계절독감의 합병증에 대한 위험 인자를 가지고 있었다고 결론지었다. 이 연구의 제한점으로는 자료가 표준화되지 않은 의무기록으로부터 얻어졌고, 확진 검사가 제한적으로 이용되어 실제보다 환자의 발견이 낮았을 가능성이 있다. 또한 비만 환자에서 인공환기 기간의 증가, 재원 일수의 증가를 보였는데, 비만이 계절독감이나 신중 인플루엔자 합병증의 독립된 위험 요소인지는 추가 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Song JH, Jung KS, Kang MW, Kim DJ, Pai H, Suh GY, et al. Treatment guidelines for community-acquired pneumonia in Korea: an evidence-based approach to appropriate antimicrobial therapy. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:281-302.
2. Korea National Statistical Office. Annual report on the cause of death statistics 2007: nationwide. Daejeon: Korea National Statistical Office; 2007.
3. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the PROHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1059-66.
4. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, et al. Increasing prevalence of multi-drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000;343:1917-24.
5. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis* 2008;47:735-43.
6. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-7.
7. Menendez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martin-Villasclaras JJ, Borderias L, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:757-62.
8. Menendez R, Martinez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009;64:587-91.
9. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
10. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-82.
11. Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurrola M, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006;27:151-7.

12. Ewig S, Kleinfeld T, Bauer T, Seifert K, Schafer H, Goke N. Comparative validation of prognostic rules for community-acquired pneumonia in an elderly population. *Eur Respir J* 1999;14:370-5.
13. Deng JC, Standiford TJ. The systemic response to lung infection. *Clin Chest Med* 2005;26:1-9.
14. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Muller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care* 2006;10:R96.
15. Niederman MS. Recent advances in community-acquired pneumonia: inpatient and outpatient. *Chest* 2007;131:1205-15.
16. Lin MC, Chen YC, Wu JT, Ko YC, Wang CC. Diagnostic and prognostic values of pleural fluid procalcitonin in parapneumonic pleural effusions. *Chest* 2009;136:205-11.
17. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
18. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:162-6.
19. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
20. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
21. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
22. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjobring U, Thoren A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;374:712-9.
23. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
24. Ek A, Larsson K, Siljerud S, Palmberg L. Fluticasone and budesonide inhibit cytokine release in human lung epithelial cells and alveolar macrophages. *Allergy* 1999;54:691-9.
25. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.
26. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275:134-41.
27. Lisboa T, Blot S, Waterer GW, Canalis E, de Mendoza D, Rodriguez A, et al. Radiologic progression of pulmonary infiltrates predicts a worse prognosis in severe community-acquired pneumonia than bacteremia. *Chest* 2009;135:165-72.
28. Venditti M, Falcone M, Corrao S, Licata G, Serra P. Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health care-associated, and hospital-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2009;150:19-26.
29. Obaro SK, Monteil MA, Henderson DC. The pneumococcal problem. *BMJ* 1996;312:1521-5.
30. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:48-58.
31. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:2666-77.
32. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD000422.
33. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005;366:1165-74.
34. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:877-84.
35. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993;270:1965-70.
36. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003;361:2068-77.
37. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3118-22.
38. Pham CQ, Regal RE, Bostwick TR, Knauf KS. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine

- service. *Ann Pharmacother* 2006;40:1261-6.
39. Parente F, Cucino C, Gallus S, Bargiggia S, Greco S, Pastore L, et al. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1503-6.
40. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009;301:2120-8.
41. Qadeer MA, Richter JE, Brotman DJ. Hospital-acquired gastrointestinal bleeding outside the critical care unit: risk factors, role of acid suppression, and endoscopy findings. *J Hosp Med* 2006;1:13-20.
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine influenza A (H1N1) infection in two children—Southern California, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:400-2.
43. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quinones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-9.
44. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896-902.
-