

# 마이코플라스마 폐렴에서 조기 스테로이드 사용의 유용성

김희성, 송명곤, 김용욱, 김경심, 김은영, 김령, 장해인, 조형민

광주기독병원 소아청소년과

## Efficacy of early steroid use in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia

Hee Seong Kim, Myung Gon Song, Yong Wook Kim, Kyoung Sim Kim, Eun Young Kim, Young Kim, Hae In Jang, Hyung Min Cho

Department of Pediatrics, Kwangju Christian Hospital, Gwangju, Korea

**Purpose:** The aim of this study was to evaluate whether or not the early use of steroid is useful for treating *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia.

**Methods:** A prospective study was conducted on 85 patients with *M. pneumoniae* pneumonia admitted to Gwangju Christian Hospital between September 2015 and April 2016. A total of 85 patients were enrolled. Of these, 33 were treated with steroids (methylprednisolone 1 mg/kg/day), while 52 were not; both were treated with macrolides. The overall duration of fever was compared between the 2 groups and findings on chest radiographs were evaluated for their deterioration.

**Results:** The duration of fever after admission ( $1.36 \pm 0.92$  days vs.  $2.17 \pm 1.30$  days,  $P=0.003$ ) and the overall duration of fever ( $4.42 \pm 2.13$  days vs.  $6.07 \pm 2.59$  days,  $P=0.003$ ) were significantly lower in the steroid group. The duration of fever before admission was not different between the steroid and macrolide groups ( $3.06 \pm 1.74$  days vs.  $3.90 \pm 2.21$  days,  $P=0.068$ ). On chest radiographs taken 3 days later, 1 of 33 patients in the steroid group and 5 of 50 patients in the macrolide group worsened, although there was no statistically significant difference between the 2 groups ( $P=0.395$ ). There was no significant difference in the duration of hospitalization between the 2 groups ( $6.72 \pm 1.54$  days vs.  $6.92 \pm 1.87$  days,  $P=0.618$ ).

**Conclusion:** Early administration of steroids on patients with *M. pneumoniae* pneumonia reduced the duration of fever, but there was no difference in duration of admission and x-ray deterioration. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:280-286)

**Keywords:** Mycoplasma pneumonia, Steroid, Macrolide

## 서론

마이코플라스마(*Mycoplasma pneumoniae*)는 소아기와 청소년기에 호흡기 감염 질환을 일으키는 흔한 원인 가운데 하나이며,<sup>1</sup> 지역 사회 획득 폐렴을 일으키는 주요한 원인 중 하나이다.<sup>2</sup> 마이코플라스마 감염은 대부분 양성 경과를 취하고 자가 호전되는 경과를 취하지만, 가끔씩 생명을 위협하는 심한 질환을 일으키는 경우도 있다.<sup>3,4</sup> 마이코플라스마는 세균이나, 진균, 리케차 등과 달리 세포벽이 없다. 이로 인해 세포벽으로 결합해 항균작용을 하는 페니실린 또는 세팔로스포린 등에는 저항성을 나타내며, 클래리스로마이신, 아지트로마이신, 록시트로마이신 등의 매크로라이드 항생제가 치료에 사용되어 진다.<sup>5</sup> 최근 매크로라이드 항생제에 저항성을 보이는 마이코플라스마 폐렴이 보고되고 있다. 저항성을 보이는 경

우, 마이코플라스마 폐렴이 더욱 악화되는 경우가 많다.<sup>6</sup> 이와 같이 매크로라이드 항생제 치료에 잘 반응하지 않는 심한 마이코플라스마 폐렴에서 스테로이드가 치료에 도움이 된다는 여러 보고들이 있었다.<sup>7-11</sup> 하지만 스테로이드 치료를 언제 시작해야 하는지에 대한 연구는 아직 부족한 상황이다.

이러한 이유 때문에 스테로이드의 투여는 매크로라이드 항생제에 잘 반응하지 않는 경우에 한하여 제한적으로 투여되어 왔다. 스테로이드 사용은 면역기능을 억제하여 감염을 악화시킬 수도 있지만, 마이코플라스마 폐렴의 악화는 감염 그 자체보다는 이전 마이코플라스마 감염에 대한 재감작으로 과도한 면역반응이 더 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있기에,<sup>8</sup> 가능한 초기에 스테로이드를 투여하는 것이 감염을 악화시키지 않고 도움이 될 것이라는 가정을 할 수 있다. 이에 저자들은 마이코플라스마 폐렴(*Mycoplasma*

*pneumoniae pneumonia*)에서 입원 첫째 날부터 스테로이드를 투여하는 것이 발열의 기간을 줄이며 동시에 흉부 방사선 소견상 감염의 악화 소견 없이, 치료에 도움이 되는지를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

이 연구는 2015년 8월부터 2016년 4월까지 광주기독병원에 내원한 환자들 중, 입원 당시에 열이 동반되며 영상의학과 전문의와 상의 아래 흉부 방사선 사진상 폐렴으로 진단된 환자들을 대상으로 보호자에게 이 연구의 주 내용 및 마이코플라스마 및 기타 폐렴에서 스테로이드 치료의 효용성 및 부작용에 관하여 설명 후 동의를 얻어 연구를 진행하였다.

### 2. 방법

연구 동의를 얻어 진행한 환자는 총 121명으로 동의를 얻은 환자 중에서 입원 첫 날에 무작위로 부여된 환자의 병록 번호에 따라 홀수 번호는 스테로이드를 투여하는 투여군으로, 짝수 번호는 스테로이드를 투여하지 않는 비투여군으로 설정하였다. 스테로이드 투여군은 입원 첫째 날부터 3일간 스테로이드(methylprednisolone 1 mg/kg/day)를 투여하였고, 스테로이드 비투여군에서는 스테로이드를 투여하지 않았다. 입원 전에 항생제를 투여하고 있던 환자는 총 34명으로 매크로라이드 계열의 항생제를 쓴 환자는 총 5명이었고, 입원 당시 매크로라이드 불응성 마이코플라스마 폐렴을 의심할만한 환자는 없었다. 양군 모두 동일하게 항생제는 매크로라이드(clarithromycin)를 투여하였고, 입원 전에 투여한 항생제에 따라 암피실린/설파탐 또는 3세대 세팔로스포린 등을 병용 투여하며, 각각 입원 시부터 열 지속 기간을 조사하였다. 마이코플라스마 폐렴의 진단은 흉부 방사선 사진에서 폐렴 소견 이외에, 입원 당일 또는 입원 4일째 재검사한 mycoplasma IgM<sup>12</sup> 양성이거나, 비인두 먼봉(nasopharyngeal swab)으로 검체를 채취한 폐렴 원인균 polymerase chain reaction (PCR) (Seezene, Seoul, Korea) 검사에서 양성이었던 경우로 정의하였다. Mycoplasma IgM는 Chorus Mycoplasma pneumonia IgM 검사시약(DIESSE Diagnostica, Siena, Italy)을 사용하였으며, 항체가는 환자 검체의 흡광도를 보정물질의 흡광도로 나눈 지수로 표현되는데, 0.9 미만은 음성, 0.9-1.0 미만은 모호, 1.1 이상은 양성으로 판정하였다. 두 가지 검사에서 모두 음성 소견을 받은 환자는 총 환자 121명 중 스테로이드 투여군 45명 중에 12명, 비투여군 76명 중에 24명으로, 총 36명이었으며 이들을 제외한 85명으로 대상으로 분석하였다. 총 85명 모두 mycoplasma IgM 검사를 실시하였다. 폐렴 원인균 PCR 검사 시행은 임상 증상에 따라 해당 환자 주치의가 임의로 시행하였다. 스테로이드 투여군에서 첫날 mycoplasma IgM 검사 양성 소견을 보인 자는 19명,

첫날 음성 소견 보였다가 3일 후에 재검사에서 양성을 보인 자는 6명이었으며, 폐렴 원인균 PCR에서는 16명을 검사 시행하여 13명이 양성으로 판정되었다. 비투여군에서는 첫날 mycoplasma IgM 양성 소견을 보인 자는 41명, 3일 후에 재검사에서 양성을 보인 자는 6명이었으며, 폐렴 원인균 PCR에서는 21명을 검사 시행하여 14명이 양성으로 판정되었다. 마이코플라스마 폐렴으로 진단된 환자들은 흉부 방사선 소견에서 폐렴의 양상에 따라 기관지 폐렴군과 대엽성 폐렴군으로 분류하고, 대엽성 폐렴군은 또 침범한 폐엽의 수에 따라 1개 폐엽, 2개 폐엽, 3개 이상 폐엽 침범군으로 또다시 분류하였다. 1세 이하의 영아, 천식 증상이 있어 스테로이드를 투여해야 했던 환자, 입원 당시 중증 폐렴 등으로 스테로이드를 바로 투여해야 했던 환자들은 제외하였다.

이 연구에서는 스테로이드 투여군과 비투여군에서 입원 후 열의 지속 기간 이외에도, 총 발열 기간, 천식 및 아토피 병력 등을 조사하였으며, 소아청소년과 전문의와 영상의학과 전문의가 입원 당일 흉부 방사선 사진과 3일 후 흉부 방사선 사진을 비교하여 악화 여부를 확인하였다. 또한 입원 첫째 날 및 4일째에 마이코플라스마 폐렴의 치료 반응과 관련이 있다고 알려진 C-반응단백, 젖산 탈수소 효소 수치를 검사하였다.

이 연구는 광주기독병원 생명윤리위원회의 승인을 받았다(KCHIRB-M-2015-033).

### 3. 통계 분석

통계 분석 및 처리를 위해 IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 스테로이드 투여군 및 비투여군의 기준선 특성 연구, 치료 효과의 비교 등에 있어서 independent *t*-test, paired *t*-test, Fisher exact test, chi-square test, one way analysis of variance (ANOVA) test를 사용하였다. Table 1에서 나이는 independent *t*-test, 성별은 chi-square test, 폐렴의 대엽 종류에 따른 구성비 비교는 one way ANOVA, 검사실 소견은 independent *t*-test, 천식 및 아토피 비율은 Fisher exact test를 사용하였으며, Table 2에서 열의 지속 기간은 independent *t*-test, 흉부 방사선 사진의 변화는 Fisher exact test, Table 3에서 검사실 소견의 변화는 모두 paired *t*-test를 사용하였다. 각각 통계치의 유의수준은 *P*-value 0.05 미만으로 설정하였다.

## 결 과

### 1. 스테로이드 투여군 및 비투여군의 기준선 특성 연구

연구 대상 85명 환자들의 성별은 남아가 28명(32.9%)이며, 여아가 57명(67.1%)이었다. 연령은 1세부터 18세까지였으며, 평균 나이는 4.95세였다. 1-6세에서 61명(71.7%)이며, 7세 이상에서 24명(28.3%)이었다. 스테로이드 투여군은 총 33명이었으며, 비투여군은

52명이었다. 환자들 중에 천식이 있는 경우는 7명(8.2%), 아토피피부염은 10명(11.7%)이었다. 폐렴 양상은 기관지 폐렴 49명(57.6%), 대엽성 폐렴 36명(42.4%)이었으며, 대엽성 폐렴 환자 중 1개의 대엽을 침범한 환자는 28명(77.8%), 2개의 대엽을 침범한 환자는 7명

**Table 1.** Comparison of clinical and laboratory finding at admission between steroid treatment group and control group

| Characteristic                  | Not use of steroid (n=52) | Use of steroid (n=33) | P-value |
|---------------------------------|---------------------------|-----------------------|---------|
| Age (yr)                        | 5.10±3.16                 | 4.17±3.38             | 0.592   |
| Sex                             |                           |                       | 0.593   |
| Male                            | 16 (30.8)                 | 12 (36.4)             |         |
| Female                          | 36 (69.2)                 | 21 (63.6)             |         |
| Type of pneumonia               |                           |                       | 0.373   |
| Bronchopneumonia                | 28 (53.8)                 | 21 (63.6)             |         |
| Lobar pneumonia                 | 24 (46.2)                 | 12 (36.4)             |         |
| No. of lobes in lobar pneumonia |                           |                       | 0.473   |
| 1 Lobe                          | 18/24 (75.0)              | 10/12 (83.3)          |         |
| 2 Lobes                         | 5/24 (20.8)               | 2/12 (16.7)           |         |
| ≥ 3 Lobes                       | 1/24 (4.2)                | 0/12 (0)              |         |
| Laboratory finding              |                           |                       |         |
| CRP (mg/dL)                     | 2.24±2.40                 | 2.34±2.76             | 0.858   |
| LDH (U/L)                       | 634.17±177.71             | 606.31±139.97         | 0.403   |
| AST (U/L)                       | 40.15±21.53               | 33.54±9.54            | 0.057   |
| ALT (U/L)                       | 19.92±18.15               | 21.54±25.67           | 0.753   |
| Asthma                          | 3 (0.06)                  | 4 (0.12)              | 0.423   |
| Atopic dermatitis               | 7 (0.13)                  | 3 (0.09)              | 0.734   |

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).  
CRP, C-reactive protein; LDH, lactate dehydrogenase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

(19.4%), 3개의 대엽을 침범한 환자는 1명(2.8%)이었다(Table 4).

## 2. 스테로이드 투여군과 비투여군의 연령 및 성별 폐렴의 양상, 검사실 소견의 비교

스테로이드 투여군과 비투여군에서 연령은 각각 4.17±3.38세 vs. 5.10±3.16세, *P*값은 0.592였으며, 성별 분포는 각각 남자가 스테로이드 투여군 33명 중에 12명, 비투여군 52명 중에 16명으로, *P*값은 0.593으로 각각 양 군에서 통계적 유의성은 없었다. 이 외에 마이코플라스마 폐렴의 중증도에 영향을 미칠 수 있는 흉부 방사선 사진상 폐렴의 양상에서 스테로이드 투여군에서는 총 33명 중에 기관지성 폐렴 환자 21명 대엽성 폐렴 환자 12명, 비투여군에서는 기관

**Table 3.** Changes in laboratory findings on the first and fourth days of hospitalization

| Characteristic     | 1st day of admission | 4th day of admission | P-value* |
|--------------------|----------------------|----------------------|----------|
| Not use of steroid |                      |                      |          |
| CRP (mg/dL)        | 2.68±2.70            | 1.09±0.32            | 0.002    |
| LDH (U/L)          | 599.89±161.34        | 571.23±131.48        | 0.418    |
| AST (U/L)          | 41.10±24.55          | 32.54±10.84          | 0.056    |
| ALT (U/L)          | 20.95±20.36          | 21.92±21.23          | 0.841    |
| Use of steroid     |                      |                      |          |
| CRP (mg/dL)        | 2.82±3.05            | 0.61±0.90            | 0.002    |
| LDH (U/L)          | 603.86±147.76        | 525.77±125.83        | 0.066    |
| AST (U/L)          | 31.88±9.98           | 26.08±8.44           | 0.035    |
| ALT (U/L)          | 22.79±30.02          | 18.08±5.51           | 0.454    |

Values are presented as mean±standard deviation.

CRP, C-reactive protein; LDH, Lactate dehydrogenase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

\*Paired *t*-test.

**Table 2.** Comparison of clinical characteristics and changes of pneumonia findings between steroid treatment group and control group

| Characteristic                        | Not use of steroid (n=52) | Use of steroid (n=33) | P-value |
|---------------------------------------|---------------------------|-----------------------|---------|
| Fever duration                        |                           |                       |         |
| Fever duration after admission (day)  | 2.17±1.30                 | 1.36±0.92             | 0.003   |
| Fever duration total (day)            | 6.07±2.59                 | 4.42±2.13             | 0.003   |
| Fever duration before admission (day) | 3.90±2.21                 | 3.06±1.74             | 0.068   |
| Fever duration of bronchopneumonia    |                           |                       |         |
| Fever duration after admission (day)  | 2.10±1.34                 | 1.33±0.79             | 0.023   |
| Fever duration total (day)            | 5.96±2.80                 | 3.95±1.74             | 0.006   |
| Fever duration before admission (day) | 3.85±2.23                 | 2.61±1.24             | 0.027   |
| Fever duration of lobar pneumonia     |                           |                       |         |
| Fever duration after admission (day)  | 2.25±1.29                 | 1.41±1.16             | 0.069   |
| Fever duration total (day)            | 6.20±2.37                 | 5.25±2.56             | 0.274   |
| Fever duration before admission (day) | 3.95±2.23                 | 3.83±2.24             | 0.876   |
| Hospitalization period (day)          | 6.92±1.87                 | 6.72±1.54             | 0.618   |
| Aggravation of pneumonia              |                           |                       |         |
| Lobar pneumonia                       | 3/24 (12.5)               | 0/12 (0)              | 0.536   |
| Bronchopneumonia                      | 2/26 (0.8)                | 1/21 (0.5)            | 1.000   |

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

**Table 4.** Baseline characteristics (n=85)

| Characteristic                  | Value        |
|---------------------------------|--------------|
| Age (yr)                        | 4.95±3.23    |
| Sex                             |              |
| Male                            | 28 (32.9)    |
| Female                          | 57 (67.1)    |
| Use of steroid                  |              |
| Use                             | 33 (38.8)    |
| Not use                         | 52 (61.1)    |
| Previous history                |              |
| Asthma                          | 7 (8.2)      |
| Atopic dermatitis               | 10 (11.7)    |
| Type of pneumonia               |              |
| Bronchopneumonia                | 49 (57.6)    |
| Lobar pneumonia                 | 36 (42.4)    |
| No. of lobes in lobar pneumonia |              |
| 1 Lobe                          | 28/36 (77.8) |
| 2 Lobes                         | 7/36 (19.4)  |
| ≥ 3 Lobes                       | 1/36 (2.8)   |

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

지성 폐렴 환자 28명 대엽성 폐렴 환자 24명으로 분포를 비교하였을 때  $P$ 값은 0.373으로 유의한 차이는 없었다. 입원 첫날 검사실 소견에서도 C-반응단백 등 4가지 항목 모두 두 군에 유의한 차이는 없었으며, 천식은 각각 스테로이드 투여군 4명 비투여군 3명, 아토피 피부염은 투여군 3명 비투여군 7명으로 모두 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 1).

### 3. 스테로이드 투여군과 비투여군의 열 지속 기간 비교

이 연구에서는 각각 두 그룹의 총 열 지속 기간 및 입원 후 열 지속 기간을 비교하였으며, 이 외에도 흉부 방사선 사진에서 폐렴 양상에 따라서 각각 열 지속 기간을 비교하였다.

스테로이드 비투여군과 투여군의 총 열 지속 기간은 각각  $6.07 \pm 2.59$ 일 vs.  $4.42 \pm 2.13$ 일( $P=0.003$ )로 투여군에서 유의하게 짧았고, 입원 후 발열 지속 기간도 각각  $2.17 \pm 1.30$ 일 vs.  $1.36 \pm 0.92$ 일( $P=0.003$ )로 투여군에서 유의하게 짧았다. 입원 전 열 지속 기간은 양 군에서 각각  $3.90 \pm 2.21$ 일 vs.  $3.06 \pm 1.74$ 일( $P=0.068$ )로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

스테로이드 비투여군과 투여군을 흉부 방사선 사진상 기관지 폐렴 및 대엽성 폐렴으로 세분화하여 입원 후 열 지속 기간 및 총 열 지속 기간, 입원 전 열 지속 기간 등을 모두 비교하였다. 대엽성 폐렴 환자군에서는 총 열 지속 기간은 각각  $6.20 \pm 2.37$ 일 vs.  $5.25 \pm 2.56$ 일( $P=0.274$ )로 유의한 차이가 없었으며, 입원 후 열 지속 기간도 각각  $2.25 \pm 1.29$ 일 vs.  $1.41 \pm 1.16$ 일( $P=0.069$ ), 입원 전 열 지속 기간도 각각  $3.95 \pm 2.23$ 일 vs.  $3.83 \pm 2.24$ 일( $P=0.876$ )로 모두 스테로이드 비투여군과 투여군 사이에 차이가 유의한 없었다. 기관지 폐렴

환자군에서는 총 열 지속 기간이 각각  $5.96 \pm 2.80$ 일 vs.  $3.95 \pm 1.74$ 일( $P=0.006$ )로 스테로이드 투여군에서 유의하게 짧았으며, 입원 후 열 지속 기간에서 각각  $2.10 \pm 1.34$ 일 vs.  $1.33 \pm 0.79$ 일( $P=0.023$ ), 입원 전 열 지속 기간에서도 각각  $3.85 \pm 2.23$ 일 vs.  $2.61 \pm 1.24$ 일( $P=0.027$ )로 모두 스테로이드 비투여군에 비하여 투여군에서 열의 지속 시간이 짧은 결과를 보였다(Table 2).

### 4. 스테로이드 투여군과 비투여군의 입원 일수 비교

총 입원 기간은 스테로이드를 투여하지 않은 비투여군과 투여군에서 각각  $6.92 \pm 1.87$ 일 vs.  $6.72 \pm 1.54$ 일( $P=0.618$ )으로 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다(Table 2).

### 5. 스테로이드 투여군과 비투여군의 흉부 방사선 사진상 폐렴의 악화 여부 비교

스테로이드를 투여한 투여군과 비투여군에서 각각 3일 후에 재검사한 흉부 방사선 사진에서 악화 여부를 비교하였다. 총 85명 중에 3일 후에 흉부 방사선 사진 재검사를 시행한 환자는 총 83명으로 스테로이드 투여군 33명 비투여군 50명이었다. 스테로이드 비투여군 중에서는 입원 첫날 기관지 폐렴 양상을 보인 2명은 흉부 방사선검사를 받지 않고 퇴원하였다. 전체 비투여군 50명 중 5명이 악화되었으며, 투여군 33명 중 1명이 악화 소견을 보였으며  $P$ 값이 0.395로 유의한 차이는 없었다. 흉부 방사선 소견에 따라 각각 분류하여, 대엽성 폐렴을 보인 스테로이드 비투여군 24명 중에 3명이 폐렴의 악화 소견을 보였으며, 투여군에서는 12명 중에 악화 소견을 보인 환자는 없었으나, 두 군에서  $P=0.536$ 으로 유의한 차이는 없었다. 이와 마찬가지로 기관지 폐렴 환자에서도 비투여군에서 26명 중에 2명, 투여군에서 21명 중에 1명이 흉부 방사선 소견에서 악화된 소견을 보였으나 두 군에서  $P=1.000$ 으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

### 6. 스테로이드 투여군과 비투여군의 검사실 소견 변화 비교

총 85명을 대상으로 스테로이드 투여군과 비투여군에서 입원 첫째 날에 검사한 검사실 소견에서 두 군 사이에 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다(Table 1). 총 85명 중에 3일 재검사를 실시한 환자는 스테로이드 투여군 33명 중에 24명, 비 투여군 52명 중에 37명이었다. 재검사를 실시한 환자만을 대상으로 3일 후에 재검사한 검사실 소견에서 스테로이드 투여군에서는 C-반응단백이 입원 첫날과 입원 3일 후 각각  $2.82 \pm 3.05$  mg/dL vs.  $0.61 \pm 0.90$  mg/dL( $P=0.002$ ), 아스파르트산 아미노기전달효소(aspartate aminotransferase)가 각각  $31.88 \pm 9.98$  U/L vs.  $26.08 \pm 8.44$  U/L( $P=0.035$ )로 유의한 호전 소견을 보였으나, 이 외에 젖산 탈 수소 효소(lactate dehydrogenase), 알라닌 아미노기전달효소(alanine aminotransferase)에서는 의미 있는 호전은 없었으며, 마찬가지로 스테로이드 비투여군에서도 C-반응단백이 각각  $2.68 \pm 2.70$  mg/dL vs.



1.09 ± 0.32 mg/dL ( $P=0.002$ )로 유의한 호전 소견을 보였으나, 이외에는 모두 의미 있는 차이는 보이지 않았다(Table 3).

## 고 찰

저자들은 이번 연구에서 마이코플라스마 폐렴으로 입원하는 경우 스테로이드를 입원 첫날부터 투여하는 것이 폐렴의 악화 없이 스테로이드 비투여군에 비하여 입원 후 열의 지속 기간을 줄여주었음을 확인하였다. 하지만 이 연구가 모든 마이코플라스마 폐렴 환자들에게 꼭 스테로이드가 필요한 것인가에서는 명쾌한 해답을 주지는 못 할 것이다. 이 연구의 의의는 불응성 마이코플라스마 폐렴 환자 이외의 마이코플라스마 폐렴 환자들에서도 스테로이드 치료가 폐렴의 악화 없이 열의 지속 기간 등 증상 개선에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료 된다는 점이다.

마이코플라스마 폐렴은 학령전기 및 학령기를 통틀어 흔한 지역 사회 폐렴의 원인 중 하나이다.<sup>7,13</sup> 보통 양성 경과를 보이지만, 간혹 중증 감염을 일으키는 경우도 있다. 이러한 경우 증상 완화를 위해 항생제를 투여하게 된다.<sup>14</sup> 마이코플라스마 폐렴의 치료에는 매크로라이드 계열의 항생제를 사용하고 있으나, 최근 매크로라이드 항생제에 저항성을 보이는 마이코플라스마 폐렴이 아시아 및 프랑스, 이탈리아, 이스라엘, 미국 등에서 보고되고 있다.<sup>13-19</sup> 이로 인하여 매크로라이드 항생제 치료에 반응하지 않는 폐렴에서 새로운 치료법에 대한 연구가 다수 진행되고 있다. 또한 마이코플라스마 폐렴의 중증도를 예측하기 위한 여러 가지 연구들도 진행되고 있는 상태이다.<sup>17,20,21</sup>

Kawai 등<sup>6</sup> 및 Yoo 등<sup>22</sup>의 연구에서는 매크로라이드 항생제 치료 후에 48시간 이상 열이 지속되는 경우 저항성이 있다고 판단하였다. Youn 등<sup>23</sup>은 매크로라이드 항생제 불응성 폐렴을 매크로라이드 항생제를 포함한 적절한 항생제 투여에도 불구하고 7일 이상 열이 지속되거나, 한 개 이상의 대엽에서 지속적으로 대엽성 폐렴이 지속되는 것으로 정의하였다.

Bébér 등<sup>20</sup> 및 Okada 등<sup>17</sup>은 마이코플라스마 폐렴에서 매크로라이드 항생제 이외에 테트라사이클린 및 플루오로퀴놀론 등을 사용할 수 있다고 하였으나, 소아의 경우 초기 치료로는 부적절하며, 부작용보다 효용성이 더 큰 경우에만 제한적으로 사용되어야 한다고 하였다.

이와 함께 중증 마이코플라스마 폐렴의 주 치료 중에 하나로 스테로이드가 지속적으로 연구되고 있다. 마이코플라스마로 인한 폐렴 양상은 경한 폐렴부터 심각한 폐렴까지 그 경과가 다양하지만, 감염에 의한 면역반응은 대부분 비슷한 양상을 보인다. 보통 폐 손상은 마이코플라스마에 의한 직접 세포 손상보다는 과다한 면역반응으로 인해 발생한다.<sup>24</sup> 특히 매크로라이드 항생제에 반응이 없고, 흉부 방사선 사진에서 폐렴이 진행하는 마이코플라스마 폐렴은 기

전이 정확히 알려져 있지는 않지만, 이전에 마이코플라스마 감염에 의해 감염된 T 세포의 과다 면역반응에 의한 세포 매개성 면역이 중요한 역할을 한다고 여겨지고 있다.<sup>8</sup> 그러므로 과다 활성화된 면역반응으로 인한 초기 폐 손상을 막기 위한 면역 억제가 중요하며, 스테로이드 치료가 이렇게 활성화된 면역반응을 억제하여 폐렴을 호전시키는 것으로 생각한다.

Luo 등<sup>21</sup>은 불응성 마이코플라스마 폐렴 환자에서 스테로이드 및 매크로라이드 항생제의 병용 투여와 매크로라이드 항생제 단독 투여를 비교하였다. 불응성 마이코플라스마 폐렴의 정의는 적절한 매크로라이드 치료에도 불구하고 열이 7일 이상 지속되는 경우로 하였다. 58명을 대상으로 전향적 연구로 진행하였으며 스테로이드를 동반 투여한 치료군 28명, 매크로라이드 항생제 단독 투여 30명을 대상으로 호흡곤란 및 무기폐, 흉막 삼출, 검사실 소견에서 호전 여부를 비교하였다. 스테로이드의 투여는 프레드니손(prednisone) 2 mg/kg/day 용량으로 5일간 투여하였다. 연구 결과에서 호흡곤란 및 흉부 방사선 사진상 호전 여부, 혈청 페리틴 및 젖산 탈 수소 효소 등 검사실 소견에서 모두 스테로이드를 동반 투여한 치료군에서 대조군에 비하여 의미 있는 호전 소견을 보여, 스테로이드를 동반 투여를 권고하였다.

이 외에도 Lee 등<sup>8</sup>은 적절한 매크로라이드 투여에도 흉부 방사선 사진상 폐렴의 악화를 보인 환자들에게 프레드니손(prednisone) 1 mg/kg/day 용량으로 스테로이드를 3-7일간 투여하였다. 스테로이드를 투여한 군에서 흉부 방사선 사진상 폐렴의 호전이 빨랐으며, 및 검사실 소견에서도 백혈구 수의 감소가 관찰되어, 매크로라이드에 반응하지 않는 심한 마이코플라스마 폐렴 환자에서 스테로이드 투여를 권고하였다.

Tamura 등<sup>11</sup>은 불응성 마이코플라스마 폐렴 환자에서 메틸프레드니손(methylprednisolone) 30 mg/kg 용량으로 하루 1회 3일간 투여하였으며, Miyashita 등<sup>3</sup>은 불응성 마이코플라스마 폐렴 환자에서 메틸프레드니손(methylprednisolone) 1 g/day 용량으로 3일간 스테로이드를 투여하였다. 두 연구에서 모두 스테로이드를 투여한 군에서 빠르게 임상 증상 및 검사실 소견의 호전을 보였다.

이전까지의 연구들은 보통 매크로라이드 항생제에 저항성이 있는 마이코플라스마 폐렴이라고 판단되는 경우에 한해 스테로이드를 투여하였기 때문에 투여 시기가 늦어졌다. 이번 연구에서는 매크로라이드 항생제 치료 반응을 관찰하지 않고, 스테로이드 조기 투여가 병의 경과를 단축시키는 가를 알아보는 연구이다.

이 연구에서 확인하고자 했던 것은 스테로이드 투여에도 폐렴의 악화 소견 없이, 마이코플라스마 폐렴의 주 증상 중 하나인 열 지속 기간의 감소였다. 이 밖에도 무작위로 선정된 두 그룹에서 입원 당일까지 열의 지속 기간 및 마이코플라스마 폐렴에 영향을 미칠 수 있는 기타 요소들 간에 차이가 있는지를 확인하였다. 이전 여러 연구들에서 마이코플라스마 폐렴에 영향을 줄 수 있는 요인들을 보

고하였다. Shin 등<sup>4</sup>은 천식 및 알레르기성 질환을 가진 환자의 경우에 마이코플라스마 폐렴이 매크로라이드에 관한 저항성이 더 높아서 치료가 잘 안되었다고 보고하였다. 검사실 소견에서는 Wang 등<sup>25</sup>의 연구에서는 치료 후에 악화되는 환자군에서 중성구의 비율 및 C-반응단백 수치가 의미 있게 높게 나왔으나, 백혈구 및 젖산 탈수소 효소 수치는 유의미한 차이는 없었다. 반면 Shin 등<sup>4</sup>의 연구와 Inamura 등<sup>26</sup>에서는 열이 오래 지속된 환자의 경우 젖산 탈수소 효소 수치가 유의미하게 높았으며, 백혈구 및 C-반응단백에서는 유의미한 차이는 보이지 않았다. 이번 연구에서는 열 지속 시간 및 폐렴의 중증도에 영향을 미칠 수 있는 천식 및 알레르기 병력 및 검사실 소견에서 두 그룹 간의 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다.

이번 연구에서는 폐렴의 중증도와 관계 없이 메틸프레드니손(methylprednisolone) 1 mg/kg/day 용량으로 3일간 투여하였다. 이전 연구들에서는 Luo 등<sup>21</sup> 프레드니손(prednisone) 2 mg/kg/day 5일, Tamura 등<sup>11</sup> 메틸프레드니손(methylprednisolone) 30 mg/kg 3일, Miyashita 등<sup>3</sup> 메틸프레드니손(methylprednisolone) 1 g/day 3일 용량으로 투여하였다. 모두 불응성 마이코플라스마 폐렴에서 투여하였다. 전향적으로 진행된 이번 연구에서는 마이코플라스마 폐렴으로 의심되는 환자들에게 입원 첫째 날부터 스테로이드 투여하였고, 이로 인한 감염의 악화 가능성을 배제 할 수 없었기 때문에 이전에 연구들보다 비교적 적은 용량으로 연구를 진행하였다.

입원 지속 일수에 관한 평가에서는 스테로이드 비투여군과 투여군에서 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다. 이는 스테로이드의 치료가 발열 기간을 줄이는 부분에서는 의미가 있었지만, 입원 치료를 유지하는 요소로 열 이외의 기침 및 가래 등과 같은 기타 증상과 입원을 지속하는데 소요되는 비용 및 보호자 개인의 사정(환아의 형제 자매 동반 유무 및 병원과의 거주지 거리 등)등이 복합적으로 관여하기 때문으로 생각되었다.

이번 연구의 제한점으로는 첫째, 스테로이드 투여 후에 열 지속 시간 및 총 열 지속 기간이 전체 모집단에서는 스테로이드 투여군과 비투여군 사이에 의미 있는 차이를 보여 주었지만, 폐렴의 양상에 따라 세분화한 부분에서는 기관지성 폐렴 및 대엽성 폐렴에서 각각 다른 결과를 보여주었다는 것이다. 이는 각각 폐렴 양상에 따른 모집단의 숫자가 적었고, 스테로이드 사용 용량과 사용 기간이 적어서, 이러한 요인들이 폐렴의 양상에 따라 결과에 차이를 준 것이 아닌가 추측되었다. 둘째, 대상 모집 과정에서 마이코플라스마 폐렴 환자를 무작위로 선정하였으며, 매크로라이드 치료에 잘 반응하지 않을 것 같은 환자만을 대상으로 한 것이 아니기 때문에, 이번 연구 결과로는 불응성 또는 매크로라이드에 잘 반응하지 않을 것 같은 환자들에게 스테로이드 치료가 필요 할 것이라든가 결론을 내리기는 어려울 것이다. 셋째, 입원 초기에 폐렴의 중증도 평가가 명확히 이루어지지 못하여 중증도에 따른 스테로이드 투여 효과의 차이를 선명하게는 보여주지는 못하였다. 넷째, 입원 당일부터

검사실 소견이 양호하여 재검사하지 못하거나, 열등 임상 증상의 빠른 호전으로 조기 퇴원으로 재검사하지 못한 경우도 있었으며, 흉부 방사선 사진도 3일 후에 재검사를 하였으나, 그 이후에는 퇴원 및 외래에서 지속적인 추적 관찰은 하지 못하여 흉부 영상 소견에서 호전을 보이는 기간 등은 비교할 수 없는 아쉬움이 있었다. 다섯째, 무작위 배정하며 전향적 연구를 진행하려 노력하였으나, 연구를 진행한 모집단에 크기가 적었고, 통계적인 유의한 차이는 없었지만, 남녀 성비 및 스테로이드 투여군과 비투여군의 집단 크기의 차이 등이 드러남이 정말 무작위 배정이 잘 되었는가 하는 아쉬움으로 남았다.

결론적으로 이번 연구에서는 불응성 마이코플라스마 폐렴 환자 또는 불응성이 의심되는 환자 이외의 마이코플라스마 폐렴 환자에서도 스테로이드 치료가 폐렴의 악화 없이 열의 지속 기간 등 증상 개선에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료되었다. 이전의 스테로이드의 투여는 충분한 시간을 두고 마이코플라스마 폐렴 환자에서 불응성일 경우에만 투여하여 왔다. 불응성과 관계없이 마이코플라스마 폐렴 환자에게 스테로이드를 투여한 이번 연구의 결과가 모든 마이코플라스마 폐렴 환자에서 조기 스테로이드의 투여의 이유가 될 수는 없을 것이다. 이번 연구를 진행하였던 환자들은 대부분 스테로이드의 투여 없이도 자연스럽게 호전될 수 있었으리라 생각되기 때문이다. 하지만 이번 연구에서 스테로이드의 투여가 폐렴의 악화 등의 부작용 없이 열의 경과를 단축 시킨 바 매크로라이드 치료에 잘 반응되지 않을 것으로 생각되어지는 마이코플라스마 폐렴에서, 예를 들면 매크로라이드 항생제 치료 후 48시간 이상 열이 있거나,<sup>6,22</sup> 대엽성 폐렴 소견을 보이거나,<sup>23</sup> 검사실 소견에서 C-반응단백, 백혈구 혹은 젖산 탈수소 효소 수치 등이 상승되어 있는 경우<sup>4,25,26</sup> 등에서는 추후에 불응성 마이코플라스마 폐렴 등으로 진단되기 이전에 초기에 스테로이드의 투여를 제안하는 바이다. 다만 추후에 매크로라이드 치료에 잘 반응하지 않을 것으로 생각되어지는 마이코플라스마 폐렴에서 스테로이드의 적절한 용량 및 투여 방법 그리고 시기에 관하여 지속적이고 광범위한 연구가 필요 할 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- Chen ZR, Yan YD, Wang YQ, Zhu H, Shao XJ, Xu J, et al. Epidemiology of community-acquired Mycoplasma Pneumoniae respiratory tract infections among hospitalized Chinese children, including relationships with meteorological factors. *Hippokratia* 2013;17:20-6.
- Atkinson TP, Balish MF, Waites KB. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of Mycoplasma pneumoniae infections. *FEMS Microbiol Rev* 2008;32:956-73.
- Miyashita N, Kawai Y, Inamura N, Tanaka T, Akaike H, Teranishi H, et al. Setting a standard for the initiation of steroid therapy in refractory or severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia in adolescents and adults. *J Infect Chemother* 2015;21:153-60.

4. Shin JE, Cheon BR, Shim JW, Kim DS, Jung HL, Park MS, et al. Increased risk of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children with atopic sensitization and asthma. *Korean J Pediatr* 2014;57:271-7.
5. Waites KB. New concepts of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:267-78.
6. Kawai Y, Miyashita N, Yamaguchi T, Saitoh A, Kondoh E, Fujimoto H, et al. Clinical efficacy of macrolide antibiotics against genetically determined macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in paediatric patients. *Respirology* 2012;17:354-62.
7. Chan ED, Welsh CH. Fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *West J Med* 1995;162:133-42.
8. Lee KY, Lee HS, Hong JH, Lee MH, Lee JS, Burgner D, et al. Role of prednisolone treatment in severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:263-8.
9. Miyashita N, Obase Y, Ouchi K, Kawasaki K, Kawai Y, Kobashi Y, et al. Clinical features of severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults admitted to an intensive care unit. *J Med Microbiol* 2007;56(Pt 12):1625-9.
10. Radisic M, Torn A, Gutierrez P, Defranchi HA, Pardo P. Severe acute lung injury caused by *Mycoplasma pneumoniae*: potential role for steroid pulses in treatment. *Clin Infect Dis* 2000;31:1507-11.
11. Tamura A, Matsubara K, Tanaka T, Nigami H, Yura K, Fukaya T. Methylprednisolone pulse therapy for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *J Infect* 2008;57:223-8.
12. Jung HW, Jearn LH, Kim TY. The comparison between particle agglutination assay and enzyme immunoassay in the detection of *Mycoplasma pneumoniae*-specific antibody. *Lab Med Online* 2012;2:41-6.
13. Peuchant O, Ménard A, Renaudin H, Morozumi M, Ubukata K, Bébér CM, et al. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in France directly detected in clinical specimens by real-time PCR and melting curve analysis. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:52-8.
14. Averbuch D, Hidalgo-Grass C, Moses AE, Engelhard D, Nir-Paz R. Macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae*, Israel, 2010. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1079-82.
15. Chironna M, Sallustio A, Esposito S, Perulli M, Chinellato I, Di Bari C, et al. Emergence of macrolide-resistant strains during an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:734-7.
16. Kawai Y, Miyashita N, Kubo M, Akaike H, Kato A, Nishizawa Y, et al. Nationwide surveillance of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:4046-9.
17. Okada T, Morozumi M, Tajima T, Hasegawa M, Sakata H, Ohnari S, et al. Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in a 2011 outbreak among Japanese children. *Clin Infect Dis* 2012;55:1642-9.
18. Yamada M, Buller R, Bledsoe S, Storch GA. Rising rates of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in the central United States. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:409-11.
19. Zheng X, Lee S, Selvarangan R, Qin X, Tang YW, Stiles J, et al. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*, United States. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1470-2.
20. Bébér C, Pereyre S, Peuchant O. *Mycoplasma pneumoniae*: susceptibility and resistance to antibiotics. *Future Microbiol* 2011;6:423-31.
21. Luo Z, Luo J, Liu E, Xu X, Liu Y, Zeng F, et al. Effects of prednisolone on refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:377-80.
22. Yoo SJ, Kim HB, Choi SH, Lee SO, Kim SH, Hong SB, et al. Differences in the frequency of 23S rRNA gene mutations in *Mycoplasma pneumoniae* between children and adults with community-acquired pneumonia: clinical impact of mutations conferring macrolide resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:6393-6.
23. Youn YS, Lee KY, Hwang JY, Rhim JW, Kang JH, Lee JS, et al. Difference of clinical features in childhood *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *BMC Pediatr* 2010;10:48.
24. Youn YS, Lee SC, Rhim JW, Shin MS, Kang JH, Lee KY. Early additional immune-modulators for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: an observation study. *Infect Chemother* 2014;46:239-47.
25. Wang M, Wang Y, Yan Y, Zhu C, Huang L, Shao X, et al. Clinical and laboratory profiles of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Int J Infect Dis* 2014;29:18-23.
26. Inamura N, Miyashita N, Hasegawa S, Kato A, Fukuda Y, Saitoh A, et al. Management of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: utility of measuring serum lactate dehydrogenase level. *J Infect Chemother* 2014;20:270-3.