

최근 3번의 대유행 동안 한국 소아에서 발생한 마이코플라스마 폐렴의 임상적 특징

위화현, 민동훈, 김덕수, 박문수, 심재원, 정혜림, 심정연

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소아청소년과

Clinical characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Korean children during the recent 3 epidemics

Hwa Hyun Wy, Dong Hoon Min, Deok Soo Kim, Moon Soo Park, Jae Won Shim, Hye Lim Jung, Jung Yeon Shim

Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: *Mycoplasma pneumoniae* (MP) is a major cause of community-acquired pneumonia in children. Since 2000, emerging macrolide-resistant MP has been reported. Three epidemics of MP pneumonia have occurred in Korea during the past 10 years: 2006–2007, 2011, and 2015. We investigated the differences in MP pneumonia of each epidemic in terms of clinical, laboratory, and radiologic perspectives.

Methods: We retrospectively analyzed 529 medical records of children (1–18 years of age) who were admitted and diagnosed with MP pneumonia at Kangbuk Samsung Hospital during the past 3 epidemic periods. We compared the clinical, laboratory, and radiologic characteristics of MP pneumonia among individual epidemics and between children younger and older than 6 years of age.

Results: The mean age of the patients was 5.7 years old, which had increased by each epidemic and showed the highest (6.3 years old) in 2015 compared to previous epidemics. Among 3 epidemics, there were no sex differences. The duration of fever after admission and hospitalization, and the percentage of lobar pneumonia and use of systemic steroids increased significantly in 2015 epidemic. Since 2006, the mean levels of erythrocyte sedimentation rate and lactate dehydrogenase had increased and in 2015 it marked the highest. Children older than 6 years showed a higher proportion of lobar pneumonia and pleural effusion as well as longer duration of fever (before and after admission) and hospitalization days than those younger than 6 years.

Conclusion: This study suggests an increasing incidence of refractory MP pneumonia which required a more frequent use of systemic steroids over the past 10 years, and children older than 6 years were found to have more severe pneumonia than those younger than 6 years. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:8–14)

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*, Pneumonia, Epidemics, Child, Korea

서론

마이코플라스마 폐렴균은 학동기 소아와 청소년에서 발생하는 하부 호흡기 감염과 지역사회 획득 폐렴의 가장 흔한 원인이다.¹ 전 세계적으로 4–7년 주기로 유행이 나타나며, 한국질병관리본부에 따르면 한국에서는 약 3–4년마다 유행하고 최근 2006–2007년, 2011년, 2015년에 유행이 관찰되었다.^{2–7}

마이코플라스마 폐렴균 진단 방법은 여러 가지가 있으나 혈청

IgM의 양성률과 4배 이상의 IgG 수치 증가가 가장 흔한 진단 방법으로 쓰이고 있다.⁸ 마이코플라스마 감염은 대부분 경증이며, 자연 치유되는 경향을 보이지만, 생명을 위협하는 전격성 혹은 괴사성 폐렴, 호흡곤란증후군 등으로 진행하기도 한다.^{9–11} 특히 2000년 이후 마크로라이드 항생제에 내성을 보이는 마이코플라스마 폐렴균이 전 세계적으로 늘고 있다. 동정된 마이코플라스마 균주 중에서 마크로라이드 내성 균주의 비율은 일본의 경우 2010년 65.5%, 2011년 89.5%,¹² 중국은 2009년 83%–92%,^{13,14} 우리나라도 23S rRNA 변

Correspondence to: Jung Yeon Shim <http://orcid.org/0000-0001-9367-2233>
Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine,
29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea
Tel: +82-2001-2484, Fax: +82-2001-1413, E-mail: jy7.shim@samsung.com
Received: August 19, 2016 Revised: October 25, 2016 Accepted: October 28, 2016

© 2017 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

이를 보이는 군이 2006년 14.7%에서 2011년 62.9%로 계속 증가하고 있다.¹⁵

마크로라이드 내성 균주의 증가뿐 아니라 숙주의 세포면역 증가로 인한 과도한 염증 반응 역시 발열 기간, 영상의학적 폐렴의 악화, 합병증의 증가 등 임상 증상을 악화시키는 요인으로 생각되고 있다.¹⁶ 전신 스테로이드는 세포매개 면역반응을 억제함으로써 면역매개성 폐 손상을 감소시키고 임상 경과를 호전시키는 것으로 알려져 있다.^{17,18} 숙주의 과도한 세포매개 면역반응은 나이에 따른 차이가 있어서 항생제 불응성 마이코플라스마 폐렴의 경우 항생제 반응성 마이코플라스마 폐렴보다 평균 나이가 높다는 연구 결과가 있다.¹⁹ 5세 이상에서는 어린 연령보다 상대적으로 면역 기능이 성숙하여 마이코플라스마 균에 대한 면역반응이 비정상적으로 항진될 가능성이 높고, 실제 스테로이드 치료를 요한 항생제 불응성 마이코플라스마 평균 나이도 6.1세로 보고되었다.¹⁷

한국에서 10년 또는 그 이상에 걸친 유행 시기 동안 마이코플라스마 폐렴으로 입원한 환아를 비교 분석했던 연구는 있으나 주로 발생 계절 등 역학에 관한 분석^{20,21}이었으며, 환아의 임상적, 혈액학적, 영상의학적 차이를 비교 분석한 보고는 없었다. 또한 최근 유행 시기인 2015년도를 포함한 장기적 비교 연구는 아직 없었다.

이번 연구에서는 국내에서 대유행이 있었던 2006–2007년, 2011년, 2015년의 3개 유행 년도에 마이코플라스마 폐렴으로 입원 치료를 받았던 소아를 대상으로 임상적, 혈액학적, 영상의학적 소견을 비교하여 마이코플라스마 폐렴의 변화 추이를 분석하고, 내성균이 늘어난 최근의 경향을 입원 후의 발열 기간 지표로 알아보고자 했다. 또한 6세를 전후로 임상적, 영상의학적 차이가 있는지 보고자 했다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 1월부터 2007년 12월, 2011년 1월부터 12월, 2015년 7월부터 2016년 2월까지 총 3번의 마이코플라스마 폐렴 대유행 기간 동안 성균관대학교 강북삼성병원 소아청소년과에 폐렴으로 입원한 환자 중 마이코플라스마 폐렴으로 진단된 환자 529명을 대상으로 하였다. 마이코플라스마 진단 기준으로는 환자의 혈청 검체로 Serodia Myco II Particle Agglutination Test (Fujirebio Diagnostics Inc., Tokyo, Japan)를 이용하여 마이코플라스마 항체 역가가 1:640 이상 또는 시간 간격을 두고 검사해서 4배 이상 증가한 환자를 마이코플라스마 감염으로 진단²²하였으며, 2015년 10월부터는 본원 진단검사의학과 마이코플라스마 검사 방법의 교체로 enzyme immunoassays 방법을 이용한 IgG, IgM 항체의 정량적 측정(RIDAS-CREEN *Mycoplasma pneumoniae* IgM; R-Biopharm AG, Darmstadt, Germany)으로 마이코플라스마 IgM이 양성(>71.0 U/mL)

으로 측정된 경우 마이코플라스마 감염으로 정의하였다.²³

2. 방법

연구는 의무기록 열람을 통하여 후향적으로 분석되었다. 기본적인 임상 양상은 연령, 성별, 입원 전 발열 기간, 입원 후 발열 기간, 전체 발열 기간(발열의 경우 고막체온 섭씨 38도 이상을 기준), 산소 투여 여부, 입원 중 전신 스테로이드 투약 여부, 흉관 삽관 여부 및 입원 기간을 조사하였다.

혈액 검사로는 말초 혈액 백혈구 수, 림프구 비율, 호산구 수, C-반응 단백질(C-reactive protein), 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), lactate dehydrogenase (LDH) 등을 조사하였다. 흉부 X-선 검사는 2명의 영상의학과 전문의가 판독한 것을 기초로 하여 기관지성 폐렴, 대엽성 폐렴으로 분류하였고, 흉수삼출액 동반 여부를 조사하였다.

이러한 지표를 3번의 대유행 연도별로 비교 분석하였고, 또한 6세를 전후로 분석하였다. 본 연구는 강북삼성병원 연구윤리위원회의 심사를 받고 시행되었다(승인 번호: 2015-09-017).

3. 통계 분석

통계적인 분석은 PASW version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 두 그룹 사이의 연속 변수는 *t*-test 혹은 정규 분포를 따르지 않는 경우 Mann-Whitney *U*-test를 이용하였고, 범주형 변수는 chi-square test를 이용하였다. 각 유행 시기별 연속형 변수 비교는 one-way analysis of variance 혹은 multiple linear regression을 이용하였고 혈액검사는 나이와 입원 전 발열 기간으로 보정하였다. 연속 변수들은 평균 ± 표준편차로 표현하거나, 정규 분포를 따르지 않을 때는 중앙값과 사분범위(interquartile range, IQR) 혹은 로그 치환하여 표시하였다. 상관관계의 분석은 Pearson correlation test를 이용하였으며, *P*-value가 0.05 미만일 때 통계적으로 의미 있다고 해석하였다.

결 과

1. 대상 환아들의 인구학적 특징

대상 환아는 총 529명이었으며 남녀 백분율은 남아 48.6% (257명), 여아 51.4% (272명)으로 나타났다. 평균 연령은 5.7세 (IQR, 3.0–8.0세)였으며 1세부터 18세까지 분포되어 있었고 중간값은 5세였으며 나이에 따른 환아의 분포는 3–6세가 가장 많았다(Fig. 1).

2. 세 차례 대유행 간의 비교

1) 임상적 비교

총 529명 중 유행 시기별로 2006–2007년 84명, 2011년 268명, 2015년 177명이었다. 평균 연령은 2006–2007년 5.2세, 2011년 5.4

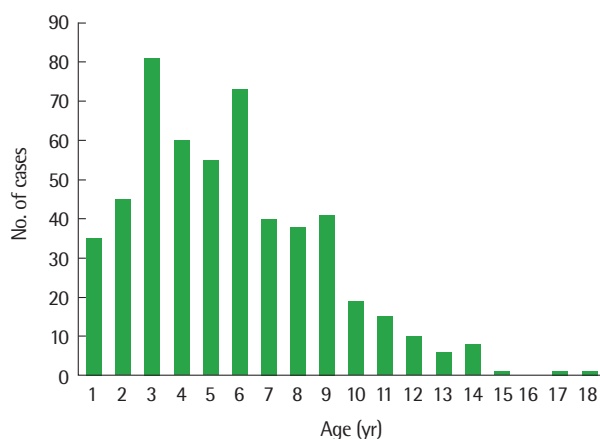


Fig. 1. Age distribution of total *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia patients (n=529).

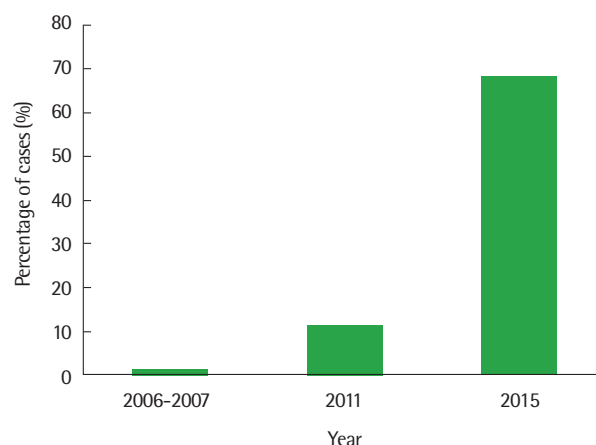


Fig. 2. Percentage of patients with steroid treatment in each epidemic.

Table 1. Comparison of demographic data, duration of fever and hospitalization among 3 recent epidemics

Variable	2007 (n=84)	2011 (n=268)	2015 (n=177)	P for trend
Age (yr)	5.2±3.0	5.4±3.1	6.3±3.2* [†]	<0.01
Male sex	34 (40.5)	138 (51.5)	85 (48.0)	0.68
Fever duration before admission [‡] (day)	5.7±3.6	5.6±3.3	4.8±2.7*	0.02
Fever duration after admission [‡] (day)	1.8±2.3	2.3±2.3	2.9±2.5*	<0.01
Fever duration [‡] (day)	7.5±4.3	7.9±3.9	7.7±3.3	0.89
Duration of hospitalization [‡] (day)	7.7±3.5	5.6±2.5*	6.8±2.3* [†]	0.44

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

* $P < 0.05$, compared to 2007. [†] $P < 0.05$, compared to 2011. [‡]Multiple linear regression analysis adjusted for age.

세, 2015년 6.3세로 해가 갈수록 평균 연령이 증가하여 2015년의 평균 연령은 2006–2007년, 2011년과 비교하여 통계적으로 유의하게 높았다(각각 $P = 0.02$, $P = 0.01$).

남녀 백분율은 2006–2007년 남아 34명(40.5%), 여아 50명(59.5%), 2011년 남아 138명(51.5%), 여아 130명(48.5%), 2015년 남아 85명(48.0%), 여아 92명(52.0%)으로 유행 시기별 유의한 차이는 없었다.

각 유행 시기별 발열 기간과 재원 기간을 나이로 보정하여 multiple linear regression으로 분석하였다. 입원 전 발열 기간은 2006–2007년 5.7 ± 3.6 일, 2011년 5.6 ± 3.3 일, 2015년 4.8 ± 2.7 일로 2006–2007년과 2011년은 차이가 없었으나 2007년에 비해 2015년도 유행에서는 유의하게 감소하였으며($P = 0.03$), 입원 후 발열 기간은 2006–2007년 1.8 ± 2.3 일, 2011년 2.3 ± 2.3 일, 2015년 2.9 ± 2.5 일로 해가 갈수록 유의하게 증가하였다(P for trend < 0.01). 입원 전 발열 기간과 입원 후 발열 기간을 합한 전체 발열 기간은 2006–2007년 7.5 ± 4.3 일, 2011년 7.9 ± 3.9 일, 2015년 7.7 ± 3.3 일로 3번의 대유행 간의 차이는 없었다.

재원 기간의 경우 2006–2007년 7.7 ± 3.5 일, 2011년 5.6 ± 2.5 일, 2015년 6.8 ± 2.3 일로 2006–2007년이 다른 유행 시기보다 유의하게

길었고, 2015년이 2011년에 비해 유의하게 길었으나 유행기간별 경향을 보이지 않았었다(P for trend = 0.44) (Table 1).

치료 기간 중 전신 스테로이드를 투여 받은 환자 빈도는 2006–2007년 1명(1.2%), 2011년 31명(11.6%), 2015년 121명(68.4%)으로 해가 갈수록 유의하게 증가하였다($P < 0.01$) (Fig. 2).

2) 영상의학적 비교

흉부 X-선 검사상 폐렴의 유형은 2006–2007년 기관지 폐렴 32명(38.1%), 대엽성 폐렴 52명(61.9%), 2011년 기관지폐렴 111명(41.4%), 대엽성 폐렴 157명(58.6%), 2015년 기관지폐렴 47명(26.6%), 대엽성 폐렴 130명(73.4%)으로 2011년과 비교했을 때 2015년에 대엽성 폐렴이 유의하게 증가하였다($P = 0.01$).

흉수가 동반된 환아는 2006–2007년 23명(27.4%), 2011년 24명(9.0%), 2015년 8명(4.5%)으로 3번의 대유행에 걸쳐 유의하게 감소하였으며($P < 0.01$), 입원 기간 중 흉관 삽입 시술을 받은 환아 역시 2006–2007년 7명(8.3%), 2011년 5명(1.9%), 2015년 2명(1.1%)으로 유행 시기별로 유의하게 감소하였다($P = 0.01$).

산소 치료를 받은 환아는 2006–2007년 6명(7.1%), 2011년 10명(3.7%), 2015년 13명(7.4%)으로 유행시기별 차이는 없었다(Table 2).

Table 2. Comparison of the type of pneumonia and complications among 3 recent epidemics

Pneumonia and complication	2007 (n=84)	2011 (n=268)	2015 (n=177)	P-value
Type of pneumonia				
Bronchopneumonia	32 (38.1)	111 (41.4)	47 (26.6)	0.01
Lobar pneumonia	52 (61.9)	157 (58.6)	130 (73.4) [†]	
Effusion	23 (27.4)	24 (9.0)*	8 (4.5)*, [†]	<0.01
Chest tube	7 (8.3)	5 (1.9)*	2 (1.1)*, [†]	0.01
Oxygen use	6 (7.1)	10 (3.7)	13 (7.4)	0.19

Values are presented as number (%).

* $P < 0.05$, compared to 2007. [†] $P < 0.05$, compared to 2011.

Table 3. Multiple linear regression analysis of laboratory findings among 3 recent epidemics

Variable	2007 (n=84)	2011 (n=268)	2015 (n=177)	P for trend
Lymphocyte (/mm ³)	2,750 ± 1,626	2,638 ± 1,459	2,235 ± 1,240	0.08
White blood cell count (/mm ³)	10,300 ± 5,797	9,047 ± 4,366*	8,810 ± 3,554*	0.15
LogTEC (/mm ³)	5.15 ± 1.26	4.79 ± 1.18*	4.48 ± 1.30*	<0.01
LogCRP (mg/dL)	0.46 ± 1.31	0.53 ± 0.91	0.68 ± 0.89	0.53
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)	18.8 ± 9.7	36.1 ± 16.4*	42.0 ± 24.4*	<0.01
Platelet count ($\times 10^3$ /mm ³)	365 ± 136	334 ± 123*	283 ± 93*	<0.01
Hemoglobin (g/dL)	12.5 ± 1.0	12.4 ± 0.9	12.3 ± 0.9	0.08
Lactate dehydrogenase (IU/L)	256 ± 75	207 ± 63*	314 ± 70*	<0.01

Values are presented as mean ± standard deviation. Adjusted for age and the duration of fever before admission.

LogTEC, logarithmic transformation of blood total eosinophil count; LogCRP, logarithmic transformation of C-reactive protein.

* $P < 0.05$, compared to 2007.

3) 혈액학적 소견

각 유행시기별 혈액검사 결과를 나이와 입원 전 발열기간으로 보정하여 multiple linear regression으로 분석하였고 P for trend를 구하였다. 말초혈액 백혈구 수와 림프구 수는 2006–2007년, 2011년, 2015년으로 갈수록 감소하는 경향을 보였으나 보정 후에는 통계적 유의성은 없었다. 호산구 수와 혈소판 수는 2006–2007년, 2011년, 2015년으로 갈수록 감소하는 경향을 보였으며(호산구 수의 P for trend < 0.01, 혈소판 수의 P for trend < 0.01), 혈색소는 3번의 유행 기간 간에 차이를 보이지 않았다.

혈액 ESR 수치는 3번의 유행 기간에 걸쳐서 증가하였으며(P for trend < 0.01) 2006–2007년과 2011년($P < 0.01$), 2006–2007년과 2015년($P \leq 0.01$) 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 로그치환한 CRP는 3번의 유행 기간 사이에 증가하는 경향은 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 혈액 LDH 수치는 2015년에 314 IU/L로 2006 ≤ 2007년 256 IU/L에 비해 유의하게 높았고($P < 0.01$), 2011년은 207 IU/L로 2006 ≤ 2007년과 비교하여 유의하게 낮았다($P < 0.01$) (Table 3).

3. 6세 미만과 6세 이상 환자의 임상 양상 비교

총 529명 중 6세 미만 그룹은 276명, 6세 이상 그룹은 253명이었 다. 두 그룹 각각의 평균 연령은 6세 미만 그룹 3.2세, 6세 이상 그룹

Table 4. Comparison of clinical characteristics by the age of 6 years

Variable	< 6 Years (n=276)	≥ 6 Years (n=253)	P-value
Age (yr)	3.2 ± 1.3	8.3 ± 2.3	< 0.01
Male sex	138 (50.0)	119 (47.0)	0.49
Type of pneumonia			
Broncho pneumonia	129 (46.7)	61 (24.1)	< 0.01
Lobar pneumonia	147 (53.3)	192 (75.9)	
Effusion	19 (6.9)	36 (14.2)	0.01
Oxygen use	13 (4.7)	16 (6.3)	0.42
Fever duration before admission (day)	5.1 ± 3.4	5.8 ± 2.8	0.01
Fever duration after admission (day)	2.0 ± 2.1	2.9 ± 2.6	< 0.01
Fever duration (day)	7.1 ± 3.9	8.6 ± 3.3	< 0.01
Duration of hospitalization (day)	6.1 ± 2.4	6.6 ± 3.0	0.01

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

8.3세였다. 남녀 백분율은 6세 미만 그룹은 남아 138명(50.0%), 여아 138명(50.0%), 6세 이상 그룹은 남아 119명(47.0%), 여아 134명(53.0%)이었으며 유의한 차이는 없었다.

흉부 X-선 검사상 폐렴의 유형은 6세 미만 그룹은 기관지 폐렴 166명(60.1%), 대엽성 폐렴 110명(40.0%), 6세 이상 그룹은 기관지 폐렴 102명(40.0%), 대엽성 폐렴 151명(60.0%)으로 6세 미만 그룹에 비하여 6세 이상 그룹에서 대엽성 폐렴의 비율이 유의하게 높았다($P < 0.01$).

홍수가 동반된 환아는 6세 미만 그룹 19명(6.9%), 6세 이상 그룹 36명(14.2%)으로 6세 이상 그룹에서 유의하게 높았다($P=0.01$). 산소 치료를 받은 환아는 6세 미만 그룹 13명(4.7%), 6세 이상 그룹 16명(6.3%)으로 유의한 차이는 없었다.

입원 전 발열 기간은 6세 미만 그룹은 5.1 ± 3.4 일, 6세 이상 그룹은 5.8 ± 2.8 일로 6세 이상 그룹에서 유의하게 길었으며($P=0.01$), 입원 후 발열 기간도 6세 미만 그룹은 2.0 ± 2.1 일, 6세 이상 그룹은 2.9 ± 2.6 일로 6세 이상 그룹에서 유의하게 증가하였다($P<0.01$). 입원 전 발열 기간과 입원 후 발열 기간을 합한 전체 발열 기간 역시 6세 미만 그룹 7.1 ± 3.9 일, 6세 이상 그룹 8.6 ± 3.3 일로 6세 이상 그룹에서 유의하게 길었다($P<0.01$).

재원 기간의 경우도 6세 미만 그룹 6.1 ± 2.4 일, 6세 이상 그룹 6.6 ± 3.0 일로 6세 이상 그룹에서 유의하게 증가하였다($P=0.01$) (Table 4).

고 찰

이번 연구에서는 한국에서 마이코플라스마 폐렴의 대유행이 일어난 해인 2006–2007년, 2011년, 2015년도 3번의 유행 기간에 걸쳐 마이코플라스마 폐렴으로 입원 치료를 받은 환아의 임상 양상을 비교하였다.

이번 연구에서는 3번의 유행 기간에 걸친 입원 환아의 평균 연령이 점점 증가하고 있음을 알았다. 이는 입원을 요할 정도로 중한 환자의 평균 연령이 증가했음을 뜻한다. 이 결과를 바탕으로 우리는 6세 미만과 6세 이상으로 그룹을 나누어 임상 양상의 차이는 없는지 추가적으로 연구하였다. 6세 이상 그룹에서 대엽성 폐렴의 비율이 60.0%로 6세 미만 그룹의 40.0%에 비하여 유의하게 높았으며, 이는 전신 스테로이드 치료를 한 마이코플라스마 폐렴 환아를 대상으로 한 우리 나라의 다른 연구에서도 6세 이상의 환아에서 2세 미만의 환아보다 대엽성 폐렴의 빈도가 높다는 것을 보인 것과 유사하다.¹⁷ 이번 연구에서 홍수가 동반된 환아 또한 6세 이상 그룹에서 14.2%로 6세 미만 그룹 6.9%에 비해 유의하게 높게 나타났다.

환아의 나이를 기준으로 임상 양상과 검사 소견을 비교한 연구^{8,17,24}는 있었지만 발열 기간에 대해서 비교한 연구는 거의 없었으며 이번 연구에서는 6세 이상 그룹에서 입원 전 발열 기간과 입원 후 발열 기간이 모두 6세 미만 그룹에 비해 통계적으로 유의하게 증가하는 것을 보였고, 재원 기간의 경우도 6세 이상 그룹에서 유의하게 증가하는 것을 보였다. 이는 타이완에서 보고한 마이코플라스마 폐렴 연구에서 5세 이하와 초과 연령의 증상을 비교했을 때 5세 이하 연령에서 재원 기간과 산소 요구, 홍수 동반, 호흡부전 등의 합병증 발현이 유의하게 많았다고 보고한 것과 상반된 결과이다.⁸ 난치성 마이코플라스마 폐렴은: (1) 발열이 7일 이상 지속되는 경우 또는 (2) 적절한 항생제 투여를 하였음에도 기침이 증가하고 흉부 방사선에서 침윤이 증가하는 것으로 정의²⁵한다. 연장아 그룹에서 발

열 기간 및 재원 기간 지표가 길어지는 것을 이와 연관하여 생각해 보면, 마이코플라스마 폐렴균은 싸이토카인의 과생성이나 세포 매개 면역반응 등을 통해 폐에서 염증 반응을 일으키는데¹⁶ 어린 아이에 비해 상대적으로 면역 체계가 성숙한 연장아에서 과도하게 염증 반응을 일으키는 부적절한 면역반응이 있을 것으로 생각한다.²⁶

이번 연구에서 2006–2007년, 2011년, 2015년으로 갈수록 전신 스테로이드를 투여한 환아가 의미 있게 증가하는 것을 보였다. 이는 마크로라이드 내성 마이코플라스마 폐렴균이 늘어남에 따라 항생제 투여를 하고 있음에도 발열 및 폐렴 소견이 지속되어, 숙주의 염증 반응 억제를 위해 전신 스테로이드를 투여하는 최근의 경향과 일치한다. 항생제 내성을 가진 마이코플라스마 폐렴 환아에서 전신 스테로이드 치료에 관한 연구가 점점 증가하고 있고,^{17,18} LDH, ferritin 등의 지표를 활용하여 스테로이드 치료의 가이드라인을 제시하기도 한다.^{25,27}

마이코플라스마 폐렴의 합병증으로 홍수가 동반된 환아는 2006–2007년, 2011년, 2015년으로 갈수록 유의하게 감소하였고, 치료를 위해 흉관을 삽관한 환아 역시 마찬가지로 유의하게 감소하는 것을 보였다. 이는 점점 마크로라이드 내성 마이코플라스마 폐렴이 늘어나고 있는 것과 연관시켜 볼 때 내성이 있는 마이코플라스마 폐렴이라 하더라도 홍수 등의 합병증이 증가하는 것은 아님을 유추할 수 있다. 또한 혈관표피성장인자(vascular endothelial growth factor)가 홍수가 동반된 심한 폐렴과 관련하여 중재자로서 역할을 한다는 연구와²⁸ 텍사메타손은 이러한 혈관표피성장인자의 분비를 현저하게 억제하는 것을 보여준 연구²⁹ 등을 참고했을 때 홍수가 동반된 환아의 감소는 최근 들어 증가한 숙주의 염증 반응 억제를 위해 투여한 스테로이드 사용과도 연관이 있을 수 있다.

이번 연구에서 발열 기간을 입원 전 발열 기간, 입원 후 발열 기간, 총 발열 기간 세 분류로 비교하여 분석하였다. 마크로라이드 항생제 치료 48–72시간 이후에도 지속되는 발열은 항생제에 듣지 않는 내성균에 의한 감염 혹은 홍수 등의 폐렴 합병증 가능성을 의미할 수 있고,³⁰ 위의 세 지표 중에서는 입원 후 발열 기간이 항생제를 투여한 뒤에도 발열을 보인 경우여서 마크로라이드 내성 마이코플라스마 폐렴과 연관이 있을 것으로 생각하였다. 입원 후 발열 기간은 예상했던 것처럼 2006–2007년, 2011년, 2015년으로 갈수록 유의하게 증가하였고, 이 결과는 난치성 혹은 마크로라이드 내성 마이코플라스마 폐렴이 늘어나고 있음을 간접적으로 시사한다.

말초혈액 호산구 수와 혈소판 수는 최근의 연구 결과에서 통계적으로 유의하게 감소하는 경향을 보였다. 특히 혈소판 수의 감소는 2006년 마이코플라스마 폐렴 환아의 역학과 임상을 기술한 연구²⁴에서, 환아의 연령을 <5세, 5–10세, ≥10세 그룹으로 나누어 비교했을 때 연령이 높은 그룹에서 림프구 수와 혈소판 수가 유의하게 감소하였다는 것을 참고하면 최근의 연구 결과에서 평균 연령이 상승한 것과도 관련이 있다고 볼 수 있으나, 이번 연구에서 나이

및 입원 전 발열 기간으로 보정한 뒤에도 같은 결과를 보였기 때문에 이에 대한 추가적 연구가 요구된다. C-반응단백은 통계적으로 유의한 차이가 없었지만 적혈구 침강속도는 3번의 유행 기간 동안 유의하게 증가하는 양상을 보여 마크로라이드 내성 마이코플라스마의 진단 및 치료에 대한 가이드라인과 관련하여 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 혈액 LDH의 경우 마크로라이드 내성을 가진 폐렴균의 치료에서 스테로이드 투여의 기준으로 제시되고 있는 연구^{25,27}가 있는 만큼 최근의 연구 결과에서 증가할 것으로 예측하였고, 이번 연구에서도 2015년의 경우 2011년, 2006–2007년에 비해 LDH 값이 유의하게 높음을 알 수 있었다. 향후 LDH는 마크로라이드 내성 마이코플라스마 폐렴에서 스테로이드 치료 기준을 정하는 지표로 사용될 수 있을 것으로 보이며, 여기에 대한 추가적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

이번 연구에서 다루지는 않았지만 마크로라이드 내성 마이코플라스마 폐렴에서는 테트라사이클린, 퀴놀론 등의 항생제를 2차 약제로 사용할 수 있다. 하지만 퀴놀론은 마이코플라스마 폐렴균이 아닌 다른 세균에 대하여 내성을 일으킬 수 있고 건파열, 관절통, 건염 등의 근골격계 부작용의 가능성이 있어 소아청소년 연령에서 사용에 주의를 기울여야 한다.³¹ 테트라사이클린은 골발육 부전, 치아의 변색 등의 부작용이 있고, 8세 미만 환자에서 금기되어 있다.³⁰

이번 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 연구가 의무기록을 통해 후향적으로 이루어졌기 때문에 기록이 불충분할 수 있으며, 둘째, 입원 후 발열 기간의 경우 고막체온 38°C를 기준으로 하였으나 입원 전 발열 기간의 경우 환자 보호자의 진술을 토대로 하였기 때문에 오차의 가능성이 있다. 셋째, 입원하였을 때를 기준으로 채혈하였기 때문에 질환 발현 후 같은 시기에 채혈이 되지 못하였고, 한 번의 채혈로 마이코플라스마 확진이 된 경우에는 마이코플라스마 폐렴균의 이전 감염으로 인한 IgG, IgM이 음전이 되지 않은 경우도 포함될 수 있어 위양성의 가능성이 있을 수 있다. 넷째, 이번 연구에서는 23S rRNA 유전자 염기서열 분석은 시행하지 않아 마크로라이드 내성 마이코플라스마 폐렴균에 대한 실질적인 결과는 제시하지 못했다. 다섯째, 지역사회 획득 폐렴에 이환된 어린 아이에서 학동기 소아에 비해 입원 치료를 받는 경향이 높은 것도 영향을 미칠 수 있을 것이다.

결론적으로 이번 연구는 3–4년마다 마이코플라스마 폐렴의 대유행이 일어나는 한국에서, 10년 동안 대유행이 있었던 2006–2007년, 2011년, 2015년 3번의 유행 시기에 걸쳐 환자의 임상 양상, 흉부 X선, 혈액 소견을 비교하여 변화하는 추세를 알 수 있었다는 점에 의미가 있으며, 2006–2007년, 2011년, 2015년으로 갈수록 연령이 증가하고 입원 후 발열 기간과 입원 기간이 길어지는 양상으로 마크로라이드 내성 마이코플라스마 폐렴이 늘어나는 것을 간접적으로 알 수 있었다. 또한 6세 이상 학동기 소아에서 대엽성 폐렴의 빈도와 발열 기간, 입원 기간이 영유아기보다 증가하여 나이에 따른 면역학

적 차이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다. 나아가 마크로라이드 내성 마이코플라스마 폐렴 치료에서 이차적으로 사용하는 테트라사이클린, 퀴놀론 등의 항생제와 전신 스테로이드에 대해서도 적응증과 치료 효과에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

1. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev 2004;17:697-728.
2. Foy HM, Kenny GE, Cooney MK, Allan ID. Long-term epidemiology of infections with *Mycoplasma pneumoniae*. J Infect Dis 1979;139:681-7.
3. Hauksdottir GS, Love A, Sigurdardottir V, Jonsson T. Outbreaks of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Iceland 1987 to 1997: a ten and a half years review. Eur J Epidemiol 1999;15:95-6.
4. Ito I, Ishida T, Osawa M, Arita M, Hashimoto T, Hongo T, et al. Culturally verified *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Japan: a long-term observation from 1979-99. Epidemiol Infect 2001;127:365-7.
5. Lind K, Benzon MW, Jensen JS, Clyde WA Jr. A seroepidemiological study of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Denmark over the 50-year period 1946-1995. Eur J Epidemiol 1997;13:581-6.
6. Pönkä A. Occurrence of serologically verified *Mycoplasma pneumoniae* infections in Finland and in Scandinavia in 1970-1977. Scand J Infect Dis 1980;12:27-31.
7. Rastawicki W, Kafuzewski S, Jagielski M. Occurrence of serologically verified *Mycoplasma pneumoniae* infections in Poland in 1970-1995. Eur J Epidemiol 1998;14:37-40.
8. Ma YJ, Wang SM, Cho YH, Shen CF, Liu CC, Chi H, et al. Clinical and epidemiological characteristics in children with community-acquired mycoplasma pneumonia in Taiwan: a nationwide surveillance. J Microbiol Immunol Infect 2015;48:632-8.
9. Sztrymf B, Jacobs F, Fichet J, Hamzaoui O, Prat D, Avenel A, et al. *Mycoplasma*-related pneumonia: a rare cause of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and of potential antibiotic resistance. Rev Mal Respir 2013;30:77-80.
10. Wang RS, Wang SY, Hsieh KS, Chiou YH, Huang IF, Cheng MF, et al. Necrotizing pneumonitis caused by *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients: report of five cases and review of literature. Pediatr Infect Dis J 2004;23:564-7.
11. Shen Y, Zhang J, Hu Y, Shen K. Combination therapy with immunomodulators and moxifloxacin on fulminant macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection: a case report. Pediatr Pulmonol 2013;48:519-22.
12. Katsushima Y, Katsushima F, Suzuki Y, Seto J, Mizuta K, Nishimura H, et al. Characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* infection identified on culture in a pediatric clinic. Pediatr Int 2015;57:247-52.
13. Liu Y, Ye X, Zhang H, Xu X, Li W, Zhu D, et al. Antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* isolates and molecular analysis of macrolide-resistant strains from Shanghai, China. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:2160-2.
14. Xin D, Mi Z, Han X, Qin L, Li J, Wei T, et al. Molecular mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* from China. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:2158-9.
15. Hong KB, Choi EH, Lee HJ, Lee SY, Cho EY, Choi JH, et al. Macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae*, South Korea, 2000-2011. Emerg Infect Dis 2013;19:1281-4.
16. Hsieh YC, Tsao KC, Huang CG, Tong S, Winchell JM, Huang YC, et al. Life-threatening pneumonia caused by macrolide-resistant *Mycoplasma*

- pneumoniae. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:208-9.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Eun BW, Kim NH, Choi EH, Lee HJ. *Mycoplasma pneumoniae* in Korean children: the epidemiology of pneumonia over an 18-year period. *J Infect* 2008;56:326-31.
21. Kim EK, Youn YS, Rhim JW, Shin MS, Kang JH, Lee KY. Epidemiological comparison of three *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia epidemics in a single hospital over 10 years. *Korean J Pediatr* 2015;58:172-7.
22. Kim NH, Lee JA, Eun BW, Shin SH, Chung EH, Park KW, et al. Comparison of polymerase chain reaction and the indirect particle agglutination antibody test for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children during two outbreaks. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:897-903.
23. Yoo SJ, Oh HJ, Shin BM. Evaluation of four commercial IgG- and IgM-specific enzyme immunoassays for detecting *Mycoplasma pneumoniae* antibody: comparison with particle agglutination assay. *J Korean Med Sci* 2007;22:795-801.
24. Defilippi A, Silvestri M, Tacchella A, Giacchino R, Melioli G, Di Marco E, et al. Epidemiology and clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. *Respir Med* 2008;102:1762-8.
25. 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.
26. Zhang Y, Zhou Y, Li S, Yang D, Wu X, Chen Z. The clinical characteristics and predictors of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *PLoS One* 2016;11:e0156465.
27. Kawamata R, Yokoyama K, Sato M, Goto M, Nozaki Y, Takagi T, et al. Utility of serum ferritin and lactate dehydrogenase as surrogate markers for steroid therapy for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J Infect Chemother* 2015;21:783-9.
28. Choi SH, Park EY, Jung HL, Shim JW, Kim DS, Park MS, et al. Serum vascular endothelial growth factor in pediatric patients with community-acquired pneumonia and pleural effusion. *J Korean Med Sci* 2006;21:608-13.
29. Shin JH, Shim JW, Kim DS, Shim JY. TGF-beta effects on airway smooth muscle cell proliferation, VEGF release and signal transduction pathways. *Respirology* 2009;14:347-53.
30. Yamazaki T, Kenri T. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Japan and therapeutic strategies for macrolide-resistant *M. pneumoniae*. *Front Microbiol* 2016;7:693.
31. Maroushek SR. Principles of antimycobacterial therapy. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015:1439-44.