

증가하는 마크로라이드에 반응하지 않는 마이코플라스마 폐렴의 관련 인자와 임상 양상의 변화

탕지룡,¹ 유인경,¹ 정지현,¹ 박진성,² 김효빈¹

¹인제대학교 상계백병원 소아청소년과, ²강원대학교병원 소아청소년과

Related factors for and changes in clinical manifestations in mycoplasma pneumonia nonresponsive to macrolide treatment

Chih-Lung Tang,¹ In Kyung Ryu,¹ Ji-Hyun Jung,¹ Jin-Sung Park,² Hyo-Bin Kim¹

¹Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul; ²Department of Pediatrics, Kangwon National University Hospital, Chuncheon, Korea

Purpose: Mycoplasma pneumonia is known to be a major cause of community-acquired pneumonia in children. Macrolide has been the first-line treatment for mycoplasma pneumonia, but recently there has been an increasing tendency of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* (MRMP). Therefore, this study aimed to investigate the clinical tendency and the therapeutic responsibility of mycoplasma pneumonia in terms of the fever duration after treatment and its associated factors.

Methods: A total of 346 children admitted with mycoplasma pneumonia during 3 recent periods (2008–2009, 2011–2012, and 2015–2016) were investigated with clinical manifestations, laboratory test results and chest x-ray findings. Patients were grouped according to fever duration and analyzed for differences in clinical features.

Results: There was no statistically significant difference in age or sex between the 3 periods ($P=0.284$ and $P=0.559$, respectively). Total fever duration during mycoplasma pneumonia was increased with time (P for trend <0.001). The patients with a longer fever duration (≥ 3 days) after macrolide treatment presented with a higher CRP ($P<0.001$) and with lobar-type pneumonia ($P=0.020$) compared to those with a shorter fever duration. Fever duration after steroid treatment became longer in the longer fever group in 2011 ($P=0.015$) and 2015 ($P<0.001$), but not in 2008 ($P=0.536$).

Conclusion: This study showed that the therapeutic effect of macrolide or steroid for mycoplasma pneumonia is recently attenuating and that high CRP, lobar-type pneumonia and presence of pleural effusion were the associated factors. Therefore, efforts to decrease MRMP and to develop better treatment guidelines for mycoplasma pneumonia are needed in the future. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:116-121)

Keywords: Mycoplasma pneumonia, Macrolide, Fever, Steroid

서론

마이코플라스마 폐렴은 모든 연령층에서 발생하나 주로 소아 연령층에서 발생하는 급성호흡기질환이고 지역사회 폐렴의 주요 원인으로 알려져 있다.^{1,2} 마이코플라스마 폐렴은 국내에서는 3–5년을 주기로 유행하는 특성을 나타내어 유행시기에는 환자발생 보고가 크게 증가하고 있다.^{1,3} 마이코플라스마 폐렴의 임상 양상은 대부

분 경증으로, 자연치유되는 경향을 보이기도 하지만, 생명을 위협하는 전격성 혹은 괴사성 폐렴, 호흡곤란증후군 등으로 진행하기도 한다.^{4–6}

마크로라이드는 마이코플라스마 폐렴의 일차 치료제로 선택되어 왔다. 하지만 2000년도 이후부터 여러 국가들에서 마크로라이드 내성균의 증가가 중요 문제로 지적되고 있다. 동정된 마이코플라스마 균주 중에서 마크로라이드 내성 균주의 비율은 일본의 경우

Correspondence to: Hyo-Bin Kim <https://orcid.org/0000-0002-1928-722X>
Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, 1342 Dongil-ro, Nowon-gu, Seoul 01757, Korea
Tel: +82-2-950-1663, Fax: +82-2-950-1662, E-mail: hbkim@paik.ac.kr
• This work was supported by Inje University research grant.
Received: July 16, 2017 Revised: September 1, 2017 Accepted: September 4, 2017

© 2018 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/>).

2010년 65.5%, 2011년 89.5%,⁷ 중국은 2009년 83%–92%,^{8,9} 우리나라에서도 23s rRNA 변이를 보이는 균이 2006년 14.7%에서 2011년 62.9%, 2015년 87.2%로 계속 증가하고 있다.^{3,10} 마크로라이드 내성 마이코플라스마(macrolide-resistance *Mycoplasma pneumoniae*; MRMP)의 경우, 기침, 발열 기간과 입원 기간의 연장, 폐렴의 악화 등 합병증 증가를 초래할 수 있으므로 대체치료가 필요할 수 있다.^{11,12} 하지만 소아에서 테트라사이클린(tetracycline) 또는 플루오로퀴놀론(fluoroquinolone)의 부작용으로 인해 이러한 2차 치료제의 선택이 제한된다.

다른 세균과 달리 마이코플라스마 폐렴의 항생제에 대한 내성 여부는 배양검사로 알기 어렵고 유전자변이를 통해 알 수 있어 임상에서 아직 이를 이용하여 치료를 결정하기가 어려운 실정이다. 또한 MRMP라고 할지라도 항생제에 의한 치료 반응 여부는 유전자변이와 연관성이 없는 경우도 있다.¹³ 따라서 유전자검사를 통해 치료에 필요한 항생제를 결정하는 것도 어려울 수 있어 현재까지는 임상적 상태에 따라 치료를 결정하고 반응 여부를 관찰할 수밖에 없는 실정이다.

이 연구에서는 2008–2009년(2008년), 2011–2012년(2011년), 2015–2016년(2015년) 3번의 시기에 마이코플라스마 폐렴으로 입원 치료를 받았던 소아를 대상으로 임상적, 혈액학적, 영상의학적 소견을 조사하여 최근에 내성균이 지속적으로 증가하는 것으로 알려진 마이코플라스마 폐렴의 치료반응도의 변화와 치료반응 여부에 따른 군 간 차이를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상과 방법

이 연구는 2008년 10월부터 2009년 2월($n=129$), 2011년 10월부터 2012년 2월($n=108$), 2015년 10월부터 2016년 2월까지($n=109$), 3번의 시기에 인제대학교 상계백병원 소아청소년과에 폐렴으로 입원한 환자 중 마이코플라스마 폐렴으로 진단된 환자 346명을 대상으로 후향적 연구를 진행하였다.

마이코플라스마 폐렴의 진단은 흉부 X선에서 폐 침윤이 있고 입자응집소검사(particulate agglutination)에서 입원 당시 단일 항체가 1:640 이상 또는 연속 검사에서 처음에 비해 항체가가 4배 이상 증가되었을 때로 정의하였다.¹⁴

임상 양상은 연령, 성별, 발열 기간(총 발열 기간, 마크로라이드 또는 전신 스테로이드 투여 후 발열 기간), 전신 스테로이드 투약 여부를 조사하였다. 발열은 고막체온 38°C 이상으로 정의하였고, 발열 기간은 발열 발생 시점부터 마지막으로 고막체온이 38°C 이상이었던 시점까지로 정의하였다.

환자군은 마크로라이드 치료 시작 후 발열이 3일 이상 지속되는 군(장기 발열군)과 3일 미만으로 지속된 군(단기 발열군)으로 나누

어서 조사하였다. 전신 스테로이드는 마이코플라스마 폐렴으로 진단된 환자 중 3일 이상 마크로라이드 투여 후에도 발열이 지속되고 혈액검사와 흉부 X선이 호전되지 않는 환자들에게 투약하였다.

이 연구는 인제대학교 상계백병원 임상연구윤리위원회의 승인 후 진행하였다(승인번호: SGPAIK 2015-12-019).

2. 혈액검사 및 흉부 X선

혈액검사로 말초혈액검사와 감별계수(differential count), C-반응단백(C-reactive protein, CRP)을 조사하였다. 흉부 X선은 소아청소년과 전문의 2명이 판독하여 폐렴의 양상을 대엽폐렴(lobar pneumonia)과 기관지폐렴(bronchial pneumonia)으로 분류하였고, 흉막삼출 여부에 대해 조사하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 세 시기(2008, 2011, 2015년) 간 변수들의 차이를 연속형 변수는 1-way analysis of variance를 이용하여, 범주형 변수는 카이제곱을 이용하여 분석하였다. 시간에 따른 마이코플라스마 폐렴 환자들의 발열 기간의 변화 추세는 선형 추세 카이제곱 검정을 이용하여 P for trend를 분석하였다. 마크로라이드 투여 후 발열기간에 따른 장기 발열군과 단기 발열군 사이의 차이를 범주형 변수는 카이제곱을 이용하여, 연속형 변수는 Student t -test를 이용하여 분석하였다. 연속변수들은 평균 \pm 표준편차로 표현하였으며, P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 연구 대상의 특징

대상 환자는 총 346명이었으며 조사 시기별로 각각 2008년 129명, 2011년 108명, 2015년 109명이었다. 평균연령은 2008년 5.4 ± 3.2 세, 2011년 4.9 ± 3.2 세, 2015년 5.5 ± 3.0 세로 시기 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.284$). 연령군별로 분류하였을 때 2008년에는 0–1세 11명(8.5%), 2–5세 64명(49.6%), 6–9세 44명(34.1%), 10세 이상 10명(7.8%)이었고, 2011년에는 0–1세 12명(11.1%), 2–5세 60명(55.6%), 6–9세 27명(25.0%), 10세 이상 9명(8.3%)이었으며, 2015년에는 0–1세 10명(9.2%), 2–5세 48명(44.0%), 6–9세 41명(37.6%), 10세 이상 10명(9.2%)으로, 시기별로 마이코플라스마 폐렴으로 입원한 연령군 분포는 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.559$) (Table 1).

성별은 2008년에는 남자 54명(41.9%), 여자 75명(58.1%), 2011년에는 남자 55명(50.9%), 여자 53명(49.1%), 2015년에는 남자 56명(51.4%), 여자 53명(48.6%)으로 시기별 유의한 차이는 없었다($P=0.246$) (Table 1).

Table 1. Comparison of characteristics of mycoplasma pneumonia patients among 3 periods

Variable	2008–2009 (n=129)	2011–2012 (n=108)	2015–2016 (n=109)	P-value
No. of patients	129	108	109	
Age (yr)	5.4±3.2	4.9±3.2	5.5±3.0	0.284
0–1	11 (8.5)	12 (11.1)	10 (9.2)	0.559
2–5	64 (49.6)	60 (55.6)	48 (44.0)	
6–9	44 (34.1)	27 (25.0)	41 (37.6)	
≥10	10 (7.8)	9 (8.3)	10 (9.2)	
Sex				
Male	54 (41.9)	55 (50.9)	56 (51.4)	0.246
Female	75 (58.1)	53 (49.1)	53 (48.6)	
Total fever days	3.9±4.0	6.2±4.1	7.3±2.9	<0.001
Fever ≥ 3 days after macrolide	36 (27.9)	37 (34.2)	42 (38.5)	0.227
Steroid use	14 (10.9)	28 (25.9)	37 (33.9)	<0.001
Fever duration after steroid use (hr)	0.2±2.1	1.8±6.9	3.2±7.1	<0.001
White blood cell (/mm ³)	9,830.2±4,449.8	8,463.2±3,665.8	8,178.8±4,654.0	0.006
Neutrophil (%)	55.3±29.6	55.1±15.6	59.3±13.5	0.248
Lymphocyte (%)	34.7±18.3	33.8±14.3	29.7±12.0	0.033
Eosinophil (%)	3.8±6.3	2.4±2.4	2.4±2.9	0.020
C-reactive protein (mg/L)	2.1±2.6	3.2±4.6	3.1±3.7	0.042
Radiologic findings				
Pneumonia type				
Lobar	25 (19.3)	39 (36.1)	44 (40.3)	0.158
Bronchial	62 (48.1)	65 (60.2)	61 (55.9)	
Pleural effusion	2 (0.6)	9 (8.4)	8 (2.3)	0.024

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

2. 발열 기간에 따른 특징

각 시기별 발열 기간에 대해 분석한 결과 입원 전 발열 기간과 입원 후 발열 기간을 합한 총 발열 기간은 2008년에는 3.9±4.0일, 2011년에는 6.2±4.1일, 2015년에는 7.3±2.9일로 시간이 갈수록 점차 유의하게 증가하였다(P for trend <0.001) (Table 1). 마크로라이드 치료 후에도 3일 이상 발열이 지속되는 장기 발열군은 2008년에는 36명(27.9%), 2011년에는 37명(34.2%), 2015년 42명(38.5%)으로 각 시기별 차이는 없었다($P=0.227$).

반면, 전신 스테로이드를 투여받은 환자의 빈도는 2008년에는 14명(10.9%), 2011년에는 28명(25.9%), 2015년에는 37명(33.9%)으로 2008년에 비해 2011년과 2015년에 유의하게 증가하였고($P<0.001$), 전신 스테로이드 투여 후 발열 기간 또한 2008년 0.2±2.1시간, 2011년 1.8±6.9시간, 2015년 3.2±7.1시간으로 2008년에 비해 2011년과 2015년에 유의하게 증가하였다($P<0.001$) (Table 1).

마이코플라스마 폐렴 환자들을 치료를 시작한 이후의 발열 기간에 따라 분류하였을 때, 총 346명 중 단기 발열군은 231명, 장기 발열군은 115명이었다. 연령은 장기 발열군(5.0±3.1세)이 단기 발열군(5.9±3.1세)보다 많았으나($P=0.011$), 연령군별로 분류하였을 때에는 차이를 보이지 않았고($P=0.054$), 이는 시기별로 나누어 분석하였을 때도 연령군 간에 발열 기간은 차이가 없었다(2008년

$P=0.818$, 2011년 $P=0.098$, 2015년 $P=0.141$) (Table 2).

전신 스테로이드 투여는 단기 발열군에서 33명(14.3%)이 투약을 받은 데 비해 장기 발열군에서는 46명(40.0%)이 투약을 받았으나($P<0.001$). 전신 스테로이드 투약 후 발열이 호전되기까지 걸리는 시간도 단기 발열군(0.4±2.5시간)에 비해 장기 발열군(4.1±9.0시간)에서 의미 있게 길었다($P<0.001$). 또한 2008년에는 장기 발열군과 단기 발열군 사이에 스테로이드 투약 후 발열 기간의 차이가 없었으나(0.3±2.5시간 vs. 0.0±0.0시간, $P=0.536$), 2011년(0.2±1.4시간 vs. 4.8±11.0시간, $P=0.015$)과 2015년(0.9±3.3시간 vs. 6.9±9.7시간, $P<0.001$)에는 통계적 차이가 나타났다(Table 2).

3. 혈액검사 및 흉부 X선 소견

치료 후 발열 기간에 따라 환자군을 분류하였을 때, 총 백혈구 수는 전체 환자 중 단기 발열군(9,278.1±4,508.8/mm³)에서 장기 발열군(8,089.9±3,879.9/mm³)에 비해 높았으나($P=0.016$), 각 유행 시기별로는 차이를 보이지 않았다(2008년 $P=0.837$, 2011년 $P=0.081$, 2015년 $P=0.230$) (Table 3).

호중구 분율은 전체 환자 중 단기 발열군(54.6±23.3%)에 비해 장기 발열군(60.3±16.7%)에서 높았으나($P=0.020$), 각 시기별로 조사하였을 때에는 2011년에만 장기 발열군(60.5±13.6%)에서 단

Table 2. Comparison of clinical findings among 3 periods depending on the fever duration (3 days) after treatment

Variable	2008–2009			2011–2012			2015–2016			Total		
	Fever duration (day)		P-value	Fever duration (day)		P-value	Fever duration (day)		P-value	Fever duration (day)		P-value
	<3	≥3		<3	≥3		<3	≥3		<3	≥3	
No. of patients	93	36		71	37		67	42		231	115	
Age (yr)	5.1±3.2	5.9±3.1	0.193	4.6±3.1	5.3±3.3	0.291	5.0±2.8	6.3±3.0	0.036	5.0±3.1	5.9±3.1	0.011
0–1	9 (9.7)	2 (5.6)	0.818	7 (9.9)	5 (13.5)	0.098	9 (13.4)	1 (2.4)	0.141	25 (10.8)	8 (7.0)	0.054
2–5s	47 (50.5)	17 (47.2)		45 (63.4)	15 (40.5)		31 (46.3)	17 (40.5)		123 (53.2)	49 (42.6)	
6–9	30 (32.3)	14 (38.9)		113 (18.3)	14 (37.8)		21 (31.3)	20 (47.6)		64 (27.7)	48 (41.7)	
≥10	7 (7.5)	3 (8.3)		6 (8.5)	3 (8.1)		6 (9.0)	4 (9.5)		19 (8.2)	10 (8.7)	
Sex												
Male	38 (40.9)	16 (44.4)	0.711	35 (49.3)	20 (54.1)	0.639	35 (52.2)	21 (50.0)	0.820	108 (46.8)	57 (49.6)	0.622
Female	55 (59.1)	20 (55.6)		36 (50.7)	17 (45.9)		32 (47.8)	21 (50.0)		123 (53.2)	58 (50.4)	
Total fever days	2.4±2.8	7.7±4.0	<0.001	4.5±2.8	9.4±4.3	<0.001	6.6±3.2	8.5±2.0	<0.001	4.3±3.4	8.5±3.6	<0.001
Steroid use	1 (2.8)	13 (14.0)	0.056	8 (11.3)	20 (54.1)	<0.001	12 (17.9)	25 (59.5)	<0.001	33 (14.3)	46 (40.0)	<0.001
Fever duration after steroid use (hr)	0.3±2.5	0.0±0.0	0.536	0.2±1.4	4.8±11.0	0.015	0.9±3.3	6.9±9.7	<0.001	0.4±2.5	4.1±9.0	<0.001

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

Table 3. Comparison of laboratory and radiologic findings among three periods depending on the fever duration (3 days) after treatment

Variable	2008–2009			2011–2012			2015–2016			Total		
	Fever duration (day)		P-value	Fever duration (day)		P-value	Fever duration (day)		P-value	Fever duration (day)		P-value
	<3	≥3		<3	≥3		<3	≥3		<3	≥3	
Laboratory findings												
White blood cell (/mm ³)	9,779.5±4,254.2	9,960.8±4,981.6	0.837	8,855.9±4,052.2	7,709.4±2,669.0	0.081	9,029.5±5,252.9	6,821.5±3,092.9	0.230	9,278.1±4,508.8	8,089.9±3,879.9	0.016
Neutrophil (%)	54.2±32.0	58.0±22.5	0.512	52.3±15.9	60.5±13.6	0.009	57.6±13.6	62.0±13.0	0.097	54.6±23.3	60.3±16.7	0.020
Lymphocyte (%)	36.4±17.6	30.3±19.6	0.090	36.1±14.8	29.4±12.2	0.014	30.8±12.0	28.0±11.9	0.230	34.7±15.4	29.2±14.7	0.002
Eosinophil (%)	4.2±6.9	2.6±4.26	0.190	2.2±2.2	2.7±2.8	0.385	2.6±3.1	2.0±2.4	0.285	3.2±4.9	2.4±3.2	0.143
C-reactive protein (mg/L)	1.6±2.3	3.3±3.08	0.004	1.9±2.4	5.5±6.5	0.002	2.6±3.7	3.8±3.6	0.094	2.0±2.8	4.2±4.7	<0.001
Radiologic findings												
Pneumonia type												
Lobar	20 (30.8)	6 (24.0)	0.610	18 (26.5)	21 (58.3)	0.003	21 (32.8)	23 (56.1)	0.026	59 (29.9)	50 (49.0)	0.020
Bronchial	45 (69.1)	19 (76.0)		50 (73.5)	15 (41.7)		43 (67.2)	18 (43.9)		138 (70.1)	52 (51.0)	
Pleural effusion	1 (1.1)	1 (2.8)	0.482	3 (3.4)	6 (14.3)	0.058	3 (3.7)	5 (10.6)	0.139	7 (3.6)	12 (11.8)	0.010

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

기 발열군(52.3±15.9%)에 비해 증가됨이 확인되었으며($P=0.009$), 2008년($P=0.512$)과 2015년($P=0.097$)에는 유의한 차이가 없었다. 호산구 비율은 단기 발열군과 장기 발열군 간에 유의한 차이가 없었다($P=0.143$).

CRP는 단기 발열군(2.0 ± 2.8 mg/L)에 비해 장기 발열군(4.2 ± 4.7 mg/L)에서 의미 있게 증가하였고($P<0.001$), 각 시기별로는 2008년($P=0.004$)과 2011년($P=0.002$)에 장기 발열군에서 증가되어 있었다(Table 3).

흉부 X선에서 나타난 폐렴 양상은 장기 발열군에서 기관지폐렴에 비해 대엽폐렴으로 단기 발열군에 비해 더 많이 나타났고($P=0.020$), 각 시기별로는 2011년($P=0.003$)과 2015년($P=0.026$)에 장

기 발열군에서 대엽폐렴이 더 많이 나타났다. 흉막삼출은 단기 발열군에서 7명(3.6%)이 발생한 데 비해 장기 발열군에서는 12명(11.8%)이 발생하였다($P=0.010$) (Table 3).

고 찰

마이코플라스마 폐렴은 우리나라에서 3–5년을 주기로 유행이 발생하고 있는데, 이 연구에서는 2008–2009년과 대유행시기였던 2011–2012년, 2015–2016년에 마이코플라스마 폐렴으로 입원치료를 받은 환자들의 임상 양상을 조사하여 최근 MRMP가 늘어나고 있다는 보고와 같이 마크로라이드에 대한 효과가 감소하고 있는지

분석하였다. 그 결과 마이코플라스마 폐렴으로 인한 발열 기간이 시간이 갈수록 점차 길어지고 있고, 특히 CRP가 증가되어 있을수록, 기관지폐렴에 비해 대엽폐렴일수록 마크로라이드 치료 후 발열이 호전되기까지의 기간이 길었고, 면역조절제인 스테로이드 투여 후에도 발열이 호전되는 데까지 걸리는 시간이 점차 길어지고 있음을 관찰하였다.

이번 연구의 세 시기에 조사된 환자들의 평균연령이나 연령군 분포는 의미 있는 차이가 없었다. 연령에 따른 분류를 보면, 2-5세 사이의 소아 환자가 가장 많았고, 그 다음으로 6-9세 환자가 많았다. 마이코플라스마 폐렴은 학동기 소아의 폐렴에서 주 원인으로 알려져 있는데, 학동전기 소아에서도 마이코플라스마 폐렴은 많이 발생하므로 학동전기 소아 폐렴의 원인으로 마이코플라스마 감염을 고려해야 하겠다. 그런데 이 연구는 입원 환자를 대상으로 하였기 때문에 학동기 소아에 비해 학동전기 소아가 더 많이 포함되었을 가능성이 있다.

최근 MRMP가 증가 추세에 있어 마이코플라스마 폐렴의 치료에서 마크로라이드에 치료반응이 없는 경우에 2차 치료약제의 선정과 투약 시기에 대한 여러 보고들이 있다. 마크로라이드 투여 48 시간 후에도 발열이 지속되면 이에 대한 효과가 없는 것으로 판단하여 2차 항생제(minocycline)로 교체한 보고도 있었고,¹⁵ 난치성 마이코플라스마 폐렴(refractory mycoplasma pneumonia)을 마크로라이드 항생제 치료 후 발열이 7일 이상 지속되는 경우 및 흉부 X선에서 폐 침윤이 증가하는 것으로 정의하기도 하였다. 이와 관련되어 나타나는 임상 양상이나 생체지표(biomarker, lactate dehydrogenase 등)를 보고하였고, minocycline이나 tosufloxacin의 투약이나 면역조절제인 스테로이드 투약을 향후 MRMP의 치료로 제안하기도 하였다.^{10,16-20} 이 연구에서는 3일 이상 마크로라이드를 투여했음에도 발열이 호전되지 않은 경우를 치료 효과가 없는 것으로 정의하였고, 그 결과 장기 발열군과 단기 발열군 간에 연령이나 성별 간 차이는 없었고, 장기 발열군은 단기 발열군에 비해 CRP가 증가되어 있었고, 기관지폐렴에 비해 대엽폐렴으로 더 나타났으며, 흉막삼출이 더 관찰되었다.

이 연구의 제한점으로는, 첫째, 이 연구는 의무기록 리뷰를 통한 후향적 연구였으므로 임상기록이 불충분할 수 있어 조사 가능한 발열과 혈액검사, 흉부 X선과 같은 객관적인 자료들로 제시하고자 하였다. 둘째, 채혈은 입원하였을 때 시행하였기 때문에 질환 발현 후 모든 환자들에서 같은 시기에 채혈이 되지 못하였고, 한 번의 채혈로 마이코플라스마 감염이 진단한 경우에는 마이코플라스마 폐렴군의 이전 감염의 항체가 아직 지속된 경우일 수도 있으나 흉부 X선에서의 폐렴 소견과 임상적인 판단으로 마이코플라스마 폐렴을 진단하였다. 셋째, 입원 후 발열 기간의 경우 고막체온 38°C를 기준으로 하였으나 입원 전 발열 기간의 경우 환자 보호자의 진술을 토대로 하였기 때문에 기억오류의 가능성이 포함되어 있다. 넷

째, 이 연구는 입원 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 학동기 소아에 비해 영유아나 학동전기 소아들이 더 많이 포함되었을 수 있다. 다섯째, 마크로라이드 치료에 대한 반응 여부를 마크로라이드 내성 확인을 위한 23S rRNA 유전자 염기서열 분석으로 시행하지 않아 마크로라이드 내성에 따른 치료반응 여부를 제시하지는 못하였으나 현재까지는 임상적으로 마이코플라스마 폐렴 환자를 치료할 때 유전자 검사를 활용할 수 없으므로 다른 지표로 마크로라이드에 대한 치료반응을 확인할 수 있는 방법을 알아보고자 하였다.

국내에서 마이코플라스마 감염은 2006-2007년, 2011-2012년, 2015-2016년에 대유행이 있었는데,^{1,14,15} 이 연구에서는 대유행 시기인 2011-2012년과 2015-2016년에 입원한 환자들을 대상으로 하였고, 추가로 국내에서 MRMP의 증가 추세를 보고하기 시작한 2010년 이전의 마이코플라스마 폐렴 환자들의 임상 양상을 조사하여 비교해 보고자 하였다. 따라서 2011년과 2015년에 조사된 환자군의 수와 유사한 2008-2009년에 마이코플라스마 폐렴으로 입원한 소아 환자들을 포함하여 분석하였다.

결론적으로 이 연구는 국내 소아에서 잦은 유행을 나타내는 마이코플라스마 폐렴의 치료에 있어 마크로라이드에 대한 치료 효과가 점차 감소하고 있음을 치료 후 발열 기간을 통해 알 수 있었고, CRP 증가와 흉부 X선에서 대엽폐렴으로 나타나는 경우, 흉막삼출이 동반된 경우에 연관성이 있음을 발견하였다. 향후 마크로라이드 내성 마이코플라스마 폐렴의 빠른 확인을 위한 방법과 적절한 치료법에 대한 연구가 지속적으로 필요하겠다.

REFERENCES

1. Lee KY. Pediatric respiratory infections by *Mycoplasma pneumoniae*. Expert Rev Anti Infect Ther 2008;6:509-21.
2. Atkinson TP, Balish ME, Waites KB. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. FEMS Microbiol Rev 2008;32:956-73.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

8. 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.
9. 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.
10. Kim JH, Kim JY, Yoo CH, Seo WH, Yoo Y, Song DJ, et al. Macrolide resistance and its impacts on *M. Pneumoniae* pneumonia in children: comparison of two recent epidemics in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:340-6.
11. Pereyre S, Goret J, Bébér C. *Mycoplasma pneumoniae*: current knowledge on macrolide resistance and treatment. *Front Microbiol* 2016;7:974.
12. Principi N, Esposito S. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: its role in respiratory infection. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:506-11.
13. 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.
14. Nagayama Y, Sakurai N, Yamamoto K, Honda A, Makuta M, Suzuki R. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from children with lower-respiratory-tract infections. *J Infect Dis* 1988;157:911-7.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Lu A, Wang C, Zhang X, Wang L, Qian L. Lactate dehydrogenase as a biomarker for prediction of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Respir Care* 2015;60:1469-75.
19. 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.
20. Zhang Y, Chen Y, Chen Z, Zhou Y, Sheng Y, Xu D, et al. Effects of bronchoalveolar lavage on refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Respir Care* 2014;59:1433-9.