

소아 마이코플라스마 폐렴: 나이에 따른 임상적 특징과 불응성폐렴의 위험 요인

김형영,^{1,2} 박희주¹¹부산대학교 의학전문대학원 소아청소년과, ²양산부산대학교병원 의생명융합연구소

Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: Clinical characteristics and risk factors of refractory pneumonia by age

Hyung Young Kim,^{1,2} Hee Ju Park¹¹Department of Pediatrics, Pusan National University School of Medicine, Yangsan; ²Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

Purpose: It is thought that *Mycoplasma pneumoniae* infection is more prevalent and causes more severe pneumonia in school-age children and young adults than in preschool children; however, recent studies suggest that the infection may be underdiagnosed and more severe in preschool children. This study investigated the clinical characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MPP) and the risk factors of refractory MPP (RMPP) by age.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 353 children admitted due to MPP from January 2015 to December 2016. Demographics, clinical information, laboratory data and radiological findings were collected from all patients in this study. The patients were divided into 2 groups by the age of 6 years. Also, both preschool (< 6 years old) and school-age (≥ 6 years old) children were divided into RMPP and non-RMPP patients.

Results: Total febrile days, febrile days before admission and the duration of macrolide antibiotic therapy were significantly longer in school-age children than in preschool children. School-age children had significantly greater risk of lobar consolidation ($P=0.036$), pleural effusion ($P=0.001$) and extrapulmonary complications ($P=0.019$). Necrotizing pneumonia and bronchiolitis obliterans tended to occur more frequently in preschool children than in school-age children. In both preschool and school-age children, lactate dehydrogenase (LDH) levels were significantly higher in RMPP patients than in non-RMPP patients. In preschool children, LDH > 722 IU/L (odds ratio [OR], 3.02; 95% confidence interval [CI], 1.44–6.50) and ferritin > 177 ng/mL (OR, 5.38; 95% CI, 1.61–19.49) were significant risk factors for RMPP, while LDH > 645 IU/L (OR, 4.12; 95% CI, 1.64–10.97) and ferritin > 166 ng/mL (OR, 5.51; 95% CI, 1.59–22.32) were so in school-age children.

Conclusion: Clinical features of MPP were significantly different between preschool and school-age children. LDH and ferritin may be significant factors of RMPP in preschool and school-age children. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:295-302)

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*, Child, Lactate dehydrogenase, Ferritin

서 론

*Mycoplasma pneumoniae*는 소아에서 발생하는 지역사회획득 폐렴의 주요 원인 병원체로 주로 비말 전파를 통하여 감염을 일으

킨다. 마이코플라스마 폐렴은 3-7년 주기로 유행하며 지역사회획득 폐렴의 10%~40%를 차지한다.^{1,2} 마이코플라스마 폐렴은 일반적으로 학령기 및 젊은 성인에서 흔하고 학령전기 소아에서는 드문 것으로 알려져 있다.³⁻⁵ 그러나 최근의 국내외 연구들은 학령전기

Correspondence to: Hee Ju Park  <https://orcid.org/0000-0002-2782-3918>

Department of Pediatrics, Pusan National University Children's Hospital, 20 Geumo-ro, Meulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea

Tel: +82-55-360-2180, Fax: +82-55-360-2181, E-mail: phj7294@hanmail.net

• This work was supported by Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology Grant (30-2015-020), Pusan National University Yangsan Hospital.

Received: July 19, 2018 Revised: October 1, 2018 Accepted: October 1, 2018

© 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/>).

소아에서도 마이코플라스마의 감염 비율이 높다고 보고하였다.⁶⁻⁹ 이처럼 마이코플라스마 폐렴의 발병 나이와 관련된 역학적인 변화에도 불구하고 학령전기 소아를 포함한 나이에 따른 마이코플라스마 폐렴의 임상적 특징과 더불어 혈액검사, 흉부 방사선 등 객관적인 자료들을 분석한 연구는 부족한 실정이다.

마이코플라스마 폐렴은 대부분 경과가 양호하고 자연 치유되는 경향을 보이는 것으로 알려져 있다. 그러나 적절한 항생제 치료에도 불구하고 임상적, 영상의학적인 악화를 보이는 불응성 마이코플라스마 폐렴에 대한 보고가 있었다.^{10,11} 2008년 불응성 마이코플라스마 폐렴이라는 개념이 도입된 이후로,¹⁰ 여러 연구를 통해 불응성 마이코플라스마 폐렴의 임상적 특징과 관련된 요인을 규명하고자 하였다.^{12,13} 또한 불응성 마이코플라스마 폐렴의 발생을 예측하여 치료에 대한 지표로 삼기 위한 바이오마커를 확인하고자 하는 노력들이 있었다.¹²⁻¹⁶ 하지만 대다수 연구들이 대상자 수가 적거나 나이에 대한 고려 없이 학령기 소아에 한정하는 등 불응성 마이코플라스마 폐렴 발생과 관련된 요인을 나이에 따라 구분한 연구는 거의 없는 실정이다.

이에 저자들은 나이에 따른 마이코플라스마 폐렴 발생의 역학적인 변화를 고려하여 마이코플라스마 폐렴의 임상적 특징과 불응성 마이코플라스마 폐렴 발생과 관련된 위험 요인을 나이에 따라 구분하여 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

이 연구는 2015년 1월부터 2016년 12월까지 부산대학교어린이병원 소아청소년과에 폐렴으로 입원한 환자 중 마이코플라스마 폐렴으로 진단된 환자 353명을 대상으로 의무기록 열람을 통하여 후향적 단면연구를 수행하였다. 마이코플라스마 감염의 진단 기준은 입원 당일 혹은 입원 중 추적검사에서 chemiluminescence immunoassay 방법(LIAISON *Mycoplasma pneumoniae* IgM/IgG Assay, Diasorin Ireland Ltd., Dublin, Ireland)을 이용하여 측정된 혈청 마이코플라스마 특이 immunoglobulin M (IgM)이 양성인 환자들 가운데 IgG titer가 초기 검사에 비해 입원 1-2주 이후에 시행한 추적 검사에서 2배 이상 증가되었거나,¹⁷ 비인두흡인물을 통한 마이코플라스마 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)에서 마이코플라스마 폐렴균이 검출된 경우로 정의하였다. 모든 혈액 및 비인두흡인물은 입원 당일에 채취하였다.

2. 방법

나이를 6세 미만(학령전기)과 6세 이상(학령기)으로 구분하였고 나이에 따른 임상 양상과 불응성 마이코플라스마 폐렴의 발생과 관련된 요인을 조사하였다. 임상 양상은 성별, 발열 기간, 입원

기간, 산소 치료 여부, 전신스테로이드 투약 여부, 중환자실 입원 여부를 조사하였다. 발열은 고막 체온 38°C 이상으로 정의하였고, 발열 기간은 발열 발생 시점부터 해열제 없이 만 24시간 이상 고막 체온이 38°C 미만으로 유지되는 시점까지로 정의하였다.

혈액검사로 말초혈액검사와 감별계수(differential count), 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-반응단백(C-reactive protein), lactate dehydrogenase (LDH), ferritin 등을 조사하였다. 이전 연구들에서 마이코플라스마 감염과의 관련성이 보고된 사이토카인과 케모카인 가운데,¹⁸ 보호자 동의를 얻은 70명에게서 6종의 혈청 사이토카인(interleukin [IL]-4, IL-2 receptor α [IL-2Ra], IL-10, IL-17A, IL-18, interferon- γ)과 2종의 혈청 케모카인(C-X-C motif ligand 9 [CXCL9], CXCL10)을 제조사의 검사 지침을 준수하여 측정하였다(human pre-mixed multi-analyte kit; Magnetic Luminex Screening Assay, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) (부록: Supplementary Table 1).

흉부 방사선검사에서 폐 침윤 소견은 소아청소년과 전문의 2명이 판독하여 기관지성폐렴과 대엽성폐렴으로 구분하였고, 흉막삼출액 존재 여부를 조사하였다. 불응성 마이코플라스마 폐렴은 의무기록을 통해 발열 시작 시점을 확인하기 어려운 20명을 제외한 333명에서 평가하였고, 마크로라이드 항생제로 5일 이상 치료하였음에도 불구하고 발열이 지속되고 방사선학적으로 악화되는 경우로 정의하였다.¹⁹ 폐 합병증(괴사성폐렴, 기관지확장증, 폐색성세기관지염)은 입원 치료 중 또는 퇴원 이후 외래에서 추적 관찰하던 중 시행한 흉부 컴퓨터단층촬영영상에서 해당 질병에 부합한 소견으로 판독된 경우에 진단하였다. 그 외에 피부, 신경, 소화기, 혈액, 근골격, 심장 등에서 폐 외 합병증이 발생했는지 여부를 조사하였다. 전신스테로이드는 급성호흡부전의 증상이나 징후가 있을 경우 및 방사선학적으로 급성 악화(2개 이상의 엽을 침범한 대엽성폐렴 또는 다량의 흉수)가 있을 경우 투약하였다. 호흡기 바이러스 PCR 검사를 통해 확인된 호흡기바이러스 동시 감염자는 이 연구에서 배제하였다. 이 연구는 양산부산대학교병원 연구윤리위원회의 심사를 받고 시행되었다(승인번호: 2016-05-151).

3. 통계 분석

연속 변수들은 평균 \pm 표준편차 또는 정규분포를 따르지 않을 경우 중앙값(사분위수범위)으로 표시하였다. 연속형 변수는 Student *t*-test, Wilcoxon rank-sum test를 이용하였고, 범주형 변수는 chi-square test, Fisher exact test를 이용하여 분석하였다. 발열 시작 후부터 채혈까지의 기간 차이에 따른 보정은 공분산분석(analysis of covariance)을 이용하였다. Receiver operating characteristic (ROC) 곡선 분석을 통해 불응성 마이코플라스마 폐렴 진단에 민감도와 특이도가 높은 검사 값을 구하였고, ROC 곡선 분석을 통해 확인된 의미 있는 검사와 불응성 마이코플라스마 폐렴과의 관련성

을 확인하기 위해 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)과 R ver. 3.4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)을 이용하였고, P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의성이 있다고 해석하였다.

결 과

1. 연구 대상자 특성

대상 환자는 총 353명이었으며 남자 173명(49.0%), 여자 180명(51.0%)이었다. 평균 나이는 5.5 ± 3.7 세였고 6세 미만의 학령전기 환자 229명(64.9%), 6세 이상의 학령기 환자 124명(35.1%)이었다. 연도 별 환자 수는 2015년 173명(49.0%), 2016년 180명(51.0%)이었고, 계절 별 환자 수는 가을에 가장 많았다(153명, 43.3%) (Table 1).

2. 나이에 따른 임상적 특성

나이에 따른 성별 및 입원 기간은 유의한 차이가 없었으나, 총 발

열 기간($P < 0.001$), 입원 전 발열 기간($P < 0.001$) 및 마크로라이드 항생제 투여 전 발열 기간($P = 0.001$)은 학령기 환자에서 학령전기

Table 1. Subject characteristics (n=353)

Characteristic	Value
Sex, male:female	173:180
Age (yr)	5.5 ± 3.7
Age group (yr)	
< 6	229 (64.9)
≥ 6	124 (35.1)
Year	
2015	173 (49.0)
2016	180 (51.0)
Season	
Spring (Mar–May)	39 (11.0)
Summer (Jun–Aug)	63 (17.8)
Autumn (Sep–Nov)	153 (43.3)
Winter (Dec–Feb)	98 (27.8)

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

Table 2. Clinical characteristics according to age

Characteristic	< 6 Years (n=229)	≥ 6 Years (n=124)	P-value
Sex, male:female	120:109	53:71	0.218
Durations (day)			
Hospitalization	7 (5–9)	7 (5–9.5)	0.412
Total febrile days	7 (4–9)	9 (6–11)	<0.001
Febrile days before admission	1 (0–6)	6 (0–9)	<0.001
Febrile days after admission	3 (1–5)	2 (1–5)	0.293
Febrile days before initiation of macrolides	5 (3–7)	6 (4–8)	0.001
Febrile days after initiation of macrolides	2 (1–6)	3 (1–6.5)	0.337
Febrile days before initiation of steroid	8 (7–11)	10.5 (7.5–12)	0.124
Febrile days after initiation of steroid	1 (0–2)	1 (1–1)	0.697
Febrile days before identification of lobar pneumonia	6 (5–9)	8 (6–10)	0.170
Febrile days before identification of pleural effusion	7 (6–8.5)	7.5 (6–9.5)	0.549
Radiologic findings			
Lobar consolidation	59 (25.8)	46 (37.1)	0.036
Pleural effusion	27 (11.8)	32 (25.8)	0.001
Pulmonary complications			
Necrotizing pneumonia	5 (2.2)	0 (0)	0.253
Bronchiectasis	2 (0.9)	1 (0.8)	0.833
Bronchiolitis obliterans	6 (2.6)	0 (0)	0.192
Extrapulmonary complications	5 (2.2)	10 (8.1)	0.019
RMPP	74 (34.7)	48 (40.0)	0.402
Treatment			
Length of macrolides (d)	14 (10–15)	14 (12–15)	0.281
Steroid	59 (25.8)	32 (25.8)	1.000
Oxygen supplement	31 (13.5)	15 (12.1)	0.827
Intensive care unit	4 (1.7)	2 (1.6)	1.000

Values are presented as median (interquartile range) or number (%).

RMPP, refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia.

환자보다 더 길었다. 학령전기 환자보다 학령기 환자에서 대엽성 폐렴(25.8% vs. 37.1%, $P=0.036$), 홍막삼출(11.8% vs. 25.8%, $P=0.001$), 폐 외 합병증(2.2% vs. 8.1%, $P=0.019$)의 발생이 더 많았다. 반면 입원 후 발열 기간, 마크로라이드 치료 후 발열 기간, 스테로이드 치료하기 전후 발열 기간, 대엽성폐렴 및 홍막삼출 확인 전 발열 기간, 폐 합병증(괴사성폐렴, 기관지확장증, 폐색성세기관지염), 불응성 마이코플라스마 폐렴, 전신스테로이드 투여, 산소 치료, 중환자실 치료 빈도 및 마크로라이드 항생제 투여 기간은 나이에 따른 차이가 없었다(Table 2). 추가적으로 사이토카인 검사 여부에 따라 대상자들의 임상적 특징을 비교했을 때 사이토카인 검사자에서 총 발열 기간, 입원 전 발열 기간, 마크로라이드 투여 기간이 길었고 대엽성폐렴, 홍막삼출, 불응성 마이코플라스마 폐렴의 비율이 높았다(부록: Supplementary Table 2).

3. 나이별 불응성 마이코플라스마 폐렴 여부에 따른 혈액검사

불응성 마이코플라스마 폐렴 여부가 확인 가능했던 333명 가운데 입원 전 스테로이드 투약한 경우를 제외한 315명(사이토카인 검사 대상자, $n=63$ 명)에서 분석하였다. 불응성 마이코플라스마 폐렴 여부에 따른 검사 결과의 차이를 보인 항목 가운데 LDH와 ferritin은 학령전기 및 학령기 환자 모두에서 불응성 마이코플라스마 폐렴군이 높은 결과를 보였다. 사이토카인 검사 항목 중 차이를 보인 것은 IL-4로 학령기 환자에서 불응성 마이코플라스마 폐렴군이 낮은 결과를 보였다(Table 3).

4. 불응성 마이코플라스마 폐렴 진단을 위한 ROC 곡선 분석

불응성 마이코플라스마 폐렴을 진단하는 데 있어 유용한 검사를 평가하기 위해 ROC 곡선 분석을 시행하였다. 나이에 따라 혈액 검사 항목들 가운데 의미 있는 결과를 보인 검사 항목에 있어서 민감도와 특이도가 최댓값에 해당하는 검사 수치를 절단값(cutoff value)으로 표시하였다. 학령전기 환자에서는 LDH (절단값 722 IU/L, 민감도 74.6%, 특이도 63.0%, 양성예측도 15.5%, 음성예측도 52.0%), ferritin (절단값 177 ng/mL, 민감도 42.0%, 특이도 91.6%, 양성예측도 27.6%, 음성예측도 25.0%) 및 IL-17A (절단값 5.3 pg/mL, 민감도 85.7%, 특이도 47.4%, 양성예측도 25.0%, 음성예측도 35.7%)가 불응성 마이코플라스마 폐렴 진단에 유용하였다. 반면, 학령기 환자에서는 LDH (절단값 645 IU/L, 민감도 70.7%, 특이도 66.7%, 양성예측도 20.0%, 음성예측도 45.3%)와 ferritin (절단값 166 ng/mL, 민감도 62.1%, 특이도 71.7%, 양성예측도 22.4%, 음성예측도 45.5%)이 불응성 마이코플라스마 폐렴 진단에 유용하였다(Table 4, Fig. 1).

5. 불응성 마이코플라스마 폐렴 관련 위험 인자

ROC 곡선 분석을 통해 불응성 마이코플라스마 폐렴 진단에 유용한 것으로 확인된 검사 중에서 다중 로지스틱 회귀분석을 통해 불응성 마이코플라스마 폐렴 발생과 관련된 요인들을 분석하였다. 학령전기 환자에서는 LDH >722 IU/L (odds ratio [OR], 3.02; 95% confidence interval [CI], 1.44–6.50), ferritin >177 ng/mL (OR, 5.38;

Table 3. Laboratory values between non-RMPP and RMPP according to age

Variable	< 6 Years (n=216)			≥ 6 Years (n=117)		
	Non-RMPP (n=138)	RMPP (n=64)	P-value	Non-RMPP (n=72)	RMPP (n=41)	P-value
White blood cell ($\times 10^6/L$)	10.01 (7.45–14.83)	9.60 (7.01–13.41)	0.733	8.00 (6.20–10.21)	6.95 (5.47–11.11)	0.579
Neutrophils (%)	58.6 (49.0–68.4)	60.6 (47.4–73.2)	0.841	68.8 (62.0–76.2)	65.5 (60.0–74.4)	0.463
ESR (mm/hr)	24.0 (13.5–35.0)	26.0 (13.5–43.0)	0.364	28.0 (22.0–43.5)	28.0 (20.0–44.0)	0.633
LDH (IU/L)	685.0 (579.0–847.0)	907.0 (706.5–1,270.5)	0.023	589.5 (507.0–711.0)	759.0 (614.0–979.0)	0.002
CRP (mg/dL)	2.4 (1.1–4.2)	2.5 (0.8–6.5)	0.141	3.2 (1.7–6.1)	2.9 (1.5–7.8)	0.508
Ferritin (ng/mL)	103.0 (71.5–133.5)	141.0 (97.0–348.0)	0.040	135.0 (97.0–195.0)	183.0 (116.0–304.0)	0.023
Variable	< 6 Years (n=216)			≥ 6 Years (n=117)		
	Non-RMPP (n=17)	RMPP (n=19)	P-value	Non-RMPP (n=13)	RMPP (n=14)	P-value
IL-4 (pg/mL)	45.0 (38.0–45.0)	56.7 (47.3–68.6)	0.400	48.0 (45.0–51.1)	23.2 (20.6–29.7)	0.004
IL-2R α (pg/mL)	2,533.5 (2,097.2–3,755.2)	3,519.6 (2,263.2–4,297.1)	0.749	1,958.7 (1,737.9–2,585.0)	3,096.7 (2,056.5–3,857.0)	0.252
IL-10 (pg/mL)	7.7 (2.6–9.4)	15.0 (4.0–22.1)	0.429	4.6 (3.0–12.7)	13.6 (9.8–23.9)	0.209
IL-17A (pg/mL)	4.9 (4.6–5.3)	4.6 (3.9–4.6)	0.274	4.6 (3.9–4.6)	4.6 (3.9–4.8)	0.435
IL-18 (pg/mL)	620.9 (470.6–794.9)	1,051.8 (519.4–1,234.3)	0.363	552.8 (452.3–780.6)	872.1 (596.7–1,167.0)	0.589
IFN- γ (pg/mL)	37.0 (23.4–69.9)	79.7 (26.8–198.7)	0.183	37.0 (19.3–108.2)	23.4 (9.2–60.0)	0.181
CXCL9 (pg/mL)	553.6 (316.0–903.5)	646.1 (406.9–1,031.1)	0.310	748.6 (553.6–1,212.0)	1,248.5 (748.6–1,504.7)	0.472
CXCL10 (pg/mL)	52.9 (35.3–145.2)	137.0 (34.7–388.1)	0.099	78.0 (58.2–168.1)	98.6 (59.3–303.5)	0.433

Values are presented as median (interquartile range).

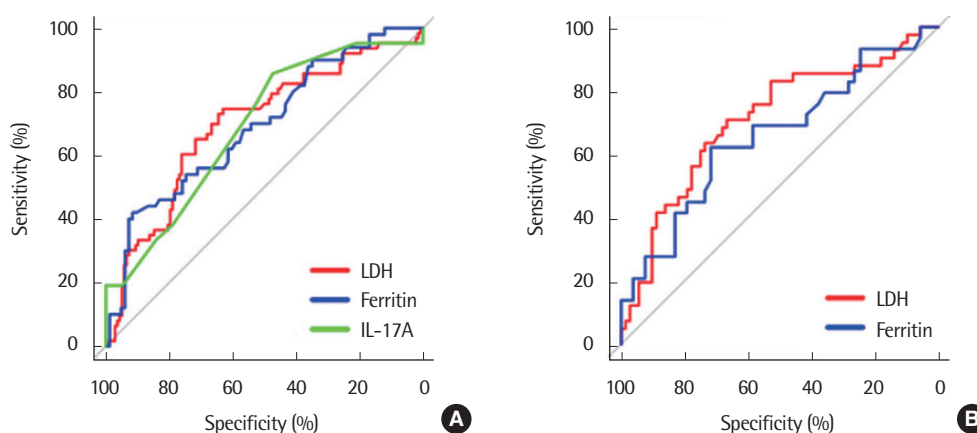
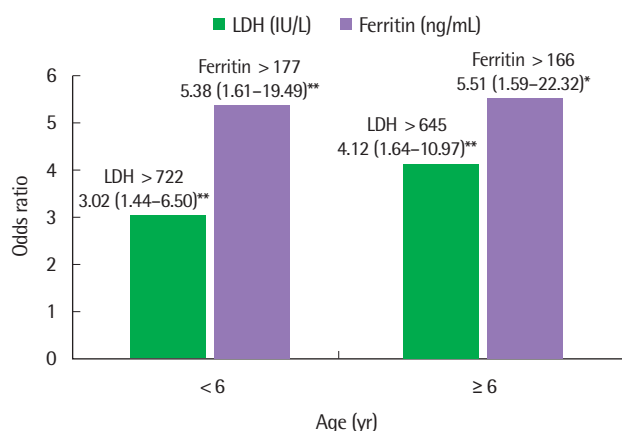
RMPP, refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; ESR, erythrocyte sedimentation rate; LDH, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein; IL, interleukin; IFN, interferon; CXCL, C-X-C motif ligand.

All data were adjusted by febrile days before admission.

Table 4. Receiver operating characteristic curve analysis for predicting RMPP according to age

Variable	Cutoff value	AUC (95% CI)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	P-value
LDH (IU/L)							
< 6 yr	722	0.697 (0.617–0.778)	74.6	63.0	15.5	52.0	<0.001
≥ 6 yr	645	0.708 (0.605–0.811)	70.7	66.7	20.0	45.3	<0.001
Ferritin (ng/mL)							
< 6 yr	177	0.690 (0.597–0.784)	42.0	91.6	27.6	25.0	<0.001
≥ 6 yr	166	0.655 (0.527–0.784)	62.1	71.7	22.4	45.5	<0.001
IL-17A (pg/mL)							
< 6 yr	5.3	0.688 (0.524–0.852)	85.7	47.4	25.0	35.7	<0.001

RMPP, refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; AUC, area under the ROC curve; CI, confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LDH, lactate dehydrogenase; IL, interleukin.

**Fig. 1.** Receiver operator characteristic curves for differentiating RMPP from non-RMPP according to age. (A) Patients <6 years old. (B) Patients ≥6 years old. RMPP, refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; LDH, lactate dehydrogenase; IL, interleukin.**Fig. 2.** Odds ratio for RMPP according to age. RMPP, refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; LDH, lactate dehydrogenase. Adjusted for febrile days before admission, sex, year, and season. * $P < 0.05$. ** $P < 0.01$.

95% CI, 1.61–19.49)가 의미 있는 위험 인자로 확인된 반면 IL-17A > 5.3 pg/mL (OR, 0.63; 95% CI, 0.03–7.87)는 의미 있는 결과를 보이지 않았다. 학령기 환자에서는 LDH > 645 IU/L (OR, 4.12; 95%

CI, 1.64–10.97), ferritin > 166 pg/mL (OR, 5.51; 95% CI, 1.59–22.32)가 의미 있는 위험 인자로 확인되었다(Fig. 2).

고찰

이번 연구에서는 6세 미만과 6세 이상의 나이에 따라 마이코플라스마 폐렴의 임상적 특징, 검사실 소견 및 불응성 마이코플라스마 폐렴 발생의 위험 인자를 비교하여 분석하였다.

마이코플라스마에 의한 호흡기감염은 학령기 소아에 호발하며, 3세 이전에는 드문 것으로 알려져 있다.^{4,5} 하지만 최근 연구들에서는 학령전기 소아에서의 마이코플라스마 폐렴 발병률이 증가하고 있음을 보여주고 있다. 소아 마이코플라스마 폐렴에 대하여 1979년부터 2006년까지 국내 문헌을 검색하여 보고한 메타분석에서 감염 나이는 3세 이하가 2,700명(25.8%), 4–6세까지가 4,014명(38.2%), 7세 이상이 3,796명(30%)이었고, 세 군의 비율이 1998년을 전후로 나누었을 때 1998년 이후로 어린 나이에의 감염 빈도가 증가하였다.⁶ 국내에서 최근 3년의 대유행 기간 동안 발생한 마이코플라스마 폐렴 환자를 대상으로 한 연구에서 환자의 평균 나이는 5.7세였

고 나이에 따른 분포는 3-6세가 가장 많았다.⁷ 2011-2012년 대유행 기간 동안 노르웨이에서 실시된 인구기반 단면연구에서 100,000명 당 마이코플라스마 감염 비율이 6세 미만 소아가 6세 이상 소아보다 높았고,⁹ 2010-2012년 실시된 덴마크 연구에서는 마이코플라스마 감염률이 6세 미만에서 42.5%, 2세 미만에서 17.8%, 1세 미만에서 약 7%였다.⁸ 이들 연구들에서는 마이코플라스마 감염이 확인된 나이가 낮아지고 있는 이유로 마이코플라스마 감염을 진단하는 검사법의 변화에 따른 영향이 있을 것으로 설명하였다. 일반적으로 학령전기 소아에서 마이코플라스마 감염 진단 비율이 낮은 이유로 감염 2-3주 후 회복기 IgG 항체가 증가를 확인해야 하는 불편함으로 인해 경미한 증상을 보이는 환자를 진단에서 배제하는 의사의 진료 태도와 더불어 상대적으로 미성숙한 면역 체계와 면역반응에 의해 경증의 감염일 경우 혈청학적 검사로 감염을 증명하기 어려운 점을 들 수 있다.^{8,9} 하지만 PCR 검사에 도입된 이후로 혈청학적 검사에서 음성인 반면에 PCR 검사에서는 마이코플라스마가 검출됨으로써 마이코플라스마 감염으로 진단되는 경우가 증가하였다.^{4,20,21} 다만, 이 연구에서는 6세 미만 환자 수가 많음에도 불구하고 혈청학적 검사에서 양성인 307명 가운데 6세 미만과 6세 이상의 비율은 차이가 없었고(89.1% vs. 83.1%, $P=0.150$), PCR 검사에서 양성인 114명 가운데 6세 미만과 6세 이상에서 진단된 비율에서도 차이를 보이지 않았다(33.5% vs. 42.0%, $P=0.172$).

마이코플라스마 감염 진단에 있어서 나이에 따른 역학적인 변화와 더불어 나이에 따른 마이코플라스마 폐렴의 임상적인 양상은 연구에 따라 서로 다른 결과를 보인다. 3번의 대유행 기간을 분석한 국내 연구에서는 6세 이상 소아에서 6세 미만 소아보다 대엽성 폐렴과 흉막 삼출이 더 높은 빈도를 보였고 발열 기간과 입원 기간도 더 길었다.⁷ 대유행 시기의 노르웨이 연구에서는 6세 미만 소아가 6세 이상 소아보다 더 심한 중증도(산소 치료, 수액 치료, 지속 양압 치료, 기계 환기 치료, 뇌신경질환 발생)와 더 심한 폐렴을 보였다.⁹ 반면, 노르웨이 연구와 비슷한 시기의 마이코플라스마의 북유럽 대유행기에 시행되었던 덴마크 연구에서는 입원 기간, 산소 치료, 합병증 발생 비율 등에 있어서 6세 미만과 6세 이상에 따른 차이를 보이지 않았다.⁸ 이 연구에서는 입원 전후 발열 기간, 마크로라이드 항생제 및 스테로이드 치료 전후 발열 기간, 대엽성 폐렴 및 흉막삼출 확인 전후 발열 기간 등을 포함한 다양한 임상적 특성들을 확인하였는데, 6세 이상에서 6세 미만보다 총 발열 기간, 입원 전 발열 기간 및 항생제 투여 전 발열 기간이 길었고 대엽성 폐렴, 흉막삼출 및 폐 외 합병증의 발생 빈도가 더 높았다. 반면, 산소 치료와 중환자실 치료, 폐 합병증 등에서는 나이에 따른 차이를 보이지 않았다. 학령기 소아에서 증상 발생 후 항생제 치료를 하거나 입원하기까지 기간이 긴 점을 미루어 볼 때 학령전기 소아보다 적절한 치료를 받기까지 시간이 지연되는 경향을 확인할 수 있다. 비록 발생 빈도가 적어 통계적 유의성이 없었지만 폐 합병증인 괴사성 폐

렴, 기관지확장증, 폐색성세기관지염이 6세 미만 소아에서 대부분 발생한 것을 고려할 때 학령전기 환자에서 심각한 폐 합병증의 발생 여부를 면밀히 확인하는 것이 필요할 것으로 보인다.

불응성 마이코플라스마 폐렴은 마이코플라스마의 마크로라이드 항생제 내성과 더불어 임상적으로 중요한 문제로 대두되고 있다. 불응성 마이코플라스마 폐렴 환자의 경우 대체적으로 발열 기간, 항생제 치료 기간 및 입원 기간이 더 길고 또한 대엽성 폐렴, 흉막 삼출, 폐 외 합병증, 산소 치료 및 중환자실 치료의 비율이 더 높은 것으로 알려져 있다.^{13,16,22} 마크로라이드 항생제 내성은 중국, 일본 및 국내 등 동아시아에서 내성률이 높게 보고되고 있으나,²³⁻²⁵ 불응성 마이코플라스마 폐렴과의 직접적인 연관성은 아직까지 불분명하다.²³ 대다수 연구에서 불응성 마이코플라스마 폐렴 환자의 나이가 대체로 더 많았는데,^{13,14,22} 이는 면역력이 미성숙한 어린 환자에서보다는 나이가 많은 환자에서 과도한 면역 반응에 의한 염증이 불응성 마이코플라스마 폐렴의 원인으로 작용할 것이라고 추측하고 있다.²⁶ 반면, 이 연구에서는 6세 미만과 6세 이상 나이에 따른 불응성 마이코플라스마 폐렴의 발생 비율의 차이가 없었고, 6세 미만 환자에서도 불응성 마이코플라스마 폐렴이 34.7%에 달하였다. 이는 불응성 마이코플라스마 폐렴 발생을 예측하고 설명할 수 있는 나이 이외의 다른 요인을 규명하는 것이 마이코플라스마 폐렴을 진단하고 치료하는데 있어서 중요함을 시사한다.

불응성 마이코플라스마 폐렴을 예측하는 요인들을 규명하기 위한 여러 가지 연구들이 있었다. Inamura 등¹²은 불응성 마이코플라스마 환자(5명)와 대조군(15명)을 대상으로 스테로이드를 투여하기 전에 시행한 혈액검사에서 LDH, IL-18, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase가 두 군 간에 유의한 차이를 보였고, 그중에서 LDH와 IL-18이 유의한 양의 상관관계를 보였으며 스테로이드 치료 후 LDH가 유의하게 감소하여 치료의 효과를 평가하는 데 있어 LDH가 유용한 지표라고 하였다. Kawamata 등¹⁵의 연구에서는 대조군(16명)과 비교했을 때 마이코플라스마 폐렴 환자(22명)가 급성기에 IL-18이 더 높았고, 마이코플라스마 폐렴의 중증도에 따라 IL-18, LDH, ferritin의 차이를 보였다. 그중에서도 ferritin은 회복기보다 급성기에서 높았고, 급성기에 측정된 LDH와 ferritin은 IL-18과 양의 상관관계를 보여 심한 폐렴에 대한 스테로이드 치료를 시작하는 데 있어 LDH와 ferritin이 유용한 지표라고 하였다. 653명의 환자를 대상으로 시행된 전향적 코호트 연구에 따르면, 불응성 폐렴을 예측하는 데 있어 나이, LDH, ESR이 유용한 지표로 확인되었고 그중에서도 LDH가 가장 유용한 예측 지표(area under the ROC curve, 0.718; cutoff, 379 IU/L; 민감도, 48%; 특이도, 85.8%; 양성예측치, 74.2%; 음성예측치, 65.9%)라고 하였다.¹⁴ 이 연구에서는 6세 미만과 6세 이상의 나이에 따라 구분하여 불응성 폐렴의 예측 인자를 분석하여 불응성 폐렴의 발생 위험을 평가하였고 6세 미만과 6세 이상 모두에서 LDH와 ferritin이 의미 있는 인

자임을 확인하였다.

이번 연구는 후향적 연구디자인이 가지는 공통적 한계와 더불어 몇 가지 제한점들이 있다. 첫째, 불응성 마이코플라스마 폐렴의 진단에 중요한 기준이 되는 발열 기간의 경우 입원 전 발열 기간을 보호자의 진술을 토대로 하였기 때문에 기억오류의 가능성이 있다. 둘째, 입원 시 채혈을 하였으므로 질병 발생 후 같은 시기에 채혈을 하지 못하여 불응성 폐렴을 예측하는 각 검사값들의 결과치가 과대 또는 과소 추정되었을 수 있다. 셋째, 혈청 사이토카인과 케모카인 검사를 시행한 환자 수가 상대적으로 작고 검사를 시행하지 않은 환자에 비하여 불응성 폐렴의 비율이 많음을 고려할 때 다른 혈액검사에 비해 불응성 폐렴의 예측 인자를 분석하는 데 영향을 미칠 수 있다. 넷째, 불응성 폐렴이라는 임상적 정의가 연구들에 따라서 서로 다른데, 이 연구에서는 마크로라이드 항생제 투여 후 발열이 지속되는 기간을 5일로 정의하였는데 이러한 조작적 정의가 불응성 폐렴의 위험 인자 분석 결과 및 다른 연구와 비교하는 데 영향을 미칠 수 있다. 마지막으로 이 연구는 입원 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 학령전기 소아들이 학령기 소아들에 비해 입원 치료를 더 많이 받을 수 있다는 점을 고려해야 한다.

결론적으로 이번 연구를 통해 6세 미만(학령전기)과 6세 이상(학령기)의 나이에 따른 임상양상, 혈액검사, 흉부 방사선을 비교하고 불응성 마이코플라스마 폐렴의 위험 인자를 확인할 수 있었다. 학령기 소아에서 발열 기간과 대엽성 폐렴, 흉막 삼출, 폐 외 합병증의 빈도가 높았다. 반면에, 괴사성폐렴과 폐색성세기관지염은 대부분 학령전기 소아에서 발생한 것을 고려해 볼 때 나이에 따른 면역학적인 차이와 장기적인 예후를 확인하기 위한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 학령전기 및 학령기 소아 모두에서 불응성 마이코플라스마 폐렴의 발생을 예측하고 치료하는 데 있어 LDH와 ferritin을 유용한 지표로 활용할 수 있을 것이다.

부 록

Supplementary Tables 1, 2는 온라인(<http://www.aard.or.kr/src/sm/aard-6-295-s001.pdf>)으로 볼 수 있습니다.

알림(ACKNOWLEDGMENTS)

양산부산대학교병원 의생명융합연구소 인체유래물은행 분양심사위원회로부터 분양적절성에 대한 승인을 받았으며, 분양 절차에 따라 접수번호(OF-2016-06)로 인체유래물과 임상정보를 제공받아 연구에 활용하였습니다.

REFERENCES

1. Lee KY. Pediatric respiratory infections by *Mycoplasma pneumoniae*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:509-21.
2. Atkinson TP, Balish MF, Waites KB. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *FEMS Microbiol Rev* 2008;32:956-73.
3. Ferwerda A, Moll HA, de Groot R. Respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in children: a review of diagnostic and therapeutic measures. *Eur J Pediatr* 2001;160:483-91.
4. Almasri M, Diza E, Papa A, Eboriadou M, Souliou E. *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections among Greek children. *Hippokratia* 2011;15:147-52.
5. Chalker V, Stocki T, Litt D, Bermingham A, Watson J, Fleming D, et al. Increased detection of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children in England and Wales, October 2011 to January 2012. *Euro Surveill* 2012;17.
6. Kim JW, Seo HK, Yoo EG, Park SJ, Yoon SH, Jung HY, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Korean children, from 1979 to 2006-a meta-analysis. *Korean J Pediatr* 2009;52:315-23.
7. Wy HH, Min DH, Kim DS, Park MS, Shim JW, Jung HL, et al. Clinical characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Korean children during the recent 3 epidemics. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:8-14.
8. Sørensen CM, Schønning K, Rosenfeldt V. Clinical characteristics of children with *Mycoplasma pneumoniae* infection hospitalized during the Danish 2010-2012 epidemic. *Dan Med J* 2013;60:A4632.
9. Inchley CS, Berg AS, Vahdani Benam A, Kvissel AK, Leegaard TM, Naksstad B. *Mycoplasma pneumoniae*: a cross-sectional population-based comparison of disease severity in preschool and school-age children. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:930-6.
10. 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.
11. Lu A, Wang L, Zhang X, Zhang M. Combined treatment for child refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with ciprofloxacin and glucocorticoid. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:1093-7.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Zhang Y, Mei S, Zhou Y, Huang M, Dong G, Chen Z. Cytokines as the good predictors of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in school-aged children. *Sci Rep* 2016;6:37037.
17. Waris ME, Toikka P, Saarinen T, Nikkari S, Meurman O, Vainionpää R, et al. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *J Clin Microbiol* 1998;36:3155-9.
18. Yang J, Hooper WC, Phillips DJ, Talkington DF. Cytokines in *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15:157-68.
19. 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.
20. Skakni L, Sardet A, Just J, Landman-Parker J, Costil J, Moniot-Ville N, et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in clinical samples from pediatric patients by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1992;30:2638-43.
 21. Loens K, Goossens H, Ieven M. Acute respiratory infection due to *Mycoplasma pneumoniae*: current status of diagnostic methods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:1055-69.
 22. 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;18-23.
 23. Zhou Y, Zhang Y, Sheng Y, Zhang L, Shen Z, Chen Z. More complications occur in macrolide-resistant than in macrolide-sensitive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:1034-8.
 24. Yamazaki T, Kenri T. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Japan and therapeutic strategies for macrolide-resistant *M. pneumoniae*. Front Microbiol 2016;7:693.
 25. 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.
 26. Guo H, He Z, Li M, Wang T, Zhang L. Imbalance of peripheral blood Th17 and Treg responses in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. J Infect Chemother 2016;22:162-6.