

마이코플라스마 폐렴 소아 환자에서 조기 진단을 위한 항마이코플라스마 항체(IgM)의 의의: 2015년 단일기관연구

고효정¹, 김민섭¹, 이광연¹, 강동희¹, 이성규², 안연화¹

분당제생병원 소아청소년과¹, 진단검사의학과²

Early diagnostic value of the antimycoplasma antibody (IgM) in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: A single-center study in 2015

Hyo Jung Koh¹, Min Sub Kim¹, Kwang Yeon Lee¹, Dong Hee Kang¹, Seong Gyu Lee², Yeon Hwa Ahn¹

Departments of ¹Pediatrics and ²Laboratory Medicine, Bundang Jeseang Hospital, Seongnam, Korea

Purpose: Recently, the incidence of refractory *Mycoplasma pneumoniae* (MP) pneumonia has increased in Korea. Given that its early diagnosis is helpful in selection of the treatment, this study aimed at investigating the value of the antimycoplasma antibody (IgM) for early diagnosis of MP pneumonia.

Methods: A total of 315 children admitted with MP pneumonia from September 2015 to May 2016 were investigated with the IgM and polymerase chain reaction (PCR) for the diagnosis of MP pneumonia. Specifically, patients were grouped into nonrefractory respiratory MP and refractory MP groups according to their response to macrolide therapy.

Results: In the 44 PCR-negative seroconverted children, seroconverted IgM was more frequent in the refractory MP group compared with the nonrefractory respiratory MP group with statistical significance ($P < 0.001$). In the 264 IgM-positive children, the time of antibody reaction was more delayed in the refractory MP group compared to the nonrefractory respiratory MP group with statistical significance ($P < 0.001$).

Conclusion: This study showed that there was a higher incidence of seroconverted IgM and delayed antibody reaction in the refractory MP group. In children with suspect MP pneumonia, follow-up studies of antibody are necessary, even through initial antibody and PCR showed negative findings. In addition, this result may suggest that the diagnosis of refractory MP pneumonia will be helpful in establishing the strategy of the treatment. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:129-136)

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*, IgM, Polymerase chain reaction, Pneumonia, Child

서론

소아청소년의 지역사회획득 폐렴에서 중요 부분을 차지하는 마이코플라스마 폐렴은 국내에서 3-4년 주기로 유행하며,¹ 최근 2011년과 2015년에 국내 유행을 보였다. 과거 학동기 폐렴으로 알려졌으나, 점차 학동 전기 연령에서 증가하고 있으며 국내에서 2011년 이후로 마크로라이드 내성 마이코플라스마 폐렴의 빈도 증가가 보고되고 있다.^{3,4} 마이코플라스마 폐렴의 치료는 감염 여부를 확인 후

마크로라이드 항생제를 일차 약제로 사용하고, 치료 후에도 발열이 지속되거나 흉부사진상 악화 시, 치료불응성 마이코플라스마 폐렴군(refractory *Mycoplasma pneumoniae*, RMP) 감염을 의심하여 스테로이드나 tetracycline, fluoroquinolone 등의 이차 약제를 고려해 볼 수 있다.⁵ 이처럼 일차 약제를 사용하였음에도 불구하고 폐렴의 경과가 악화되는 경우 치료 불응성 마이코플라스마 폐렴군을 고려하여야 하며 이차 약제의 선택을 위해서 감염의 조기 진단이 선행되어야 한다. 이는 초기에 적절한 치료를 위해 마이코플라

Correspondence to: Yeon Hwa Ahn  <https://orcid.org/0000-0003-3504-7346>
Department of Pediatrics, Bundang Jeseang Hospital, 20 Seohyeon-ro 180beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13590, Korea
Tel: +82-31-779-0273, Fax: +82-31-779-0894, E-mail: sy1130@dmc.or.kr
Received: October 10, 2018 Revised: December 31, 2018 Accepted: January 9, 2019

© 2019 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/>).

스마 폐렴균 감염의 신속한 진단적 검사가 필요함이 대두되었다.

마이코플라스마 폐렴균의 감염 여부를 확인하는 대표적 검사실 진단법으로 혈청학적 검사법, 중합효소 연쇄반응법(polymerase chain reaction, PCR), 배양법의 세 가지가 있다. 과거의 경우 국내에서 혈청학적 검사법 중 하나인 입자 응집법을 비교적 많이 사용하였는데, 2-3주 간격으로 급성기와 회복기에 2회 항체 검사를 시행하여 4배 이상의 항체가 상승을 확인하거나, 초회 검사상 1:320 이상의 항체가 확인되었을 때 양성으로 판정하였다.^{6,7} 이 검사법은 추적 검사를 위하여 회복기에 채혈을 해야 하는 점, 퇴원 문제로 채혈 시기를 놓치는 점 등이 있어 추후 항체 상승 확인이 어려운 단점이 있다. 최근에는 효소 면역측정법을 이용하여 IgM 항체를 측정하거나, PCR법을 이용하여 비교적 초기에 감염 유무를 확인할 수 있는데, 단점은 감염 초기에 각각 위음성과 위양성의 가능성을 가지고 있다.

저자들은 최근 마이코플라스마 폐렴 유행기에 입원한 소아청소년 중 마이코플라스마 폐렴균 감염을 확인한 환자를 대상으로 조기 진단을 위한 IgM 항체와 PCR법의 결과상 차이점을 조사하였다. 특히, 마이코플라스마 폐렴 환자를 치료반응군과 치료불응군으로 나누어 두 검사의 군별 차이점을 알아보고, 이를 통한 항마이코플라스마 항체(IgM)의 진단적 유용성을 알아보기 위하여 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2015년 9월부터 2016년 5월까지 분당제생병원 소아청소년과에 폐렴으로 입원한 환자 중 1년 이내에 하기도감염이 없는 700명을 대상으로 하였으며, 항체 음성과 PCR 음성인 자 361명과 PCR 검사를 하지 않은 자 24명을 제외한 315명의 의무기록지를 후향적 분석하였다(Fig. 1).

마이코플라스마 폐렴의 진단은 기침, 가래, 발열 등의 임상 증상과 함께 신체 진찰상 수포음이 청진되거나 흉부 방사선 사진상에서 폐 침윤 또는 경화를 보이고, 진단검사상 항마이코플라스마 항체(IgM) titer 1.1 이상 또는 중합효소 연쇄반응법 양성을 보일 때로 정의하였다.

환자군은 마크로라이드 항생제를 3일에서 5일 사용 후 발열이 소실된 치료반응군(nonrefractory *Mycoplasma pneumoniae*)과 항생제 사용을 했지만 5일 이상 발열이 지속되거나, 흉부 사진상 악화된 소견을 보인 치료불응군(RMP)으로 나누어 조사하였다. 환자군에서 성별, 연령, 입원 전후 및 전체 발열 기간 및 항체 검사 시기, 항체 반응 및 PCR 양성 빈도, 항체 양전 빈도, 항체 반응 시기 및 항체 양전 시기를 조사하였다. 또, 두 검사 간의 연관성을 조사하였으며, 치료반응군과 치료불응군 간에 상기 항목을 비교하였다.

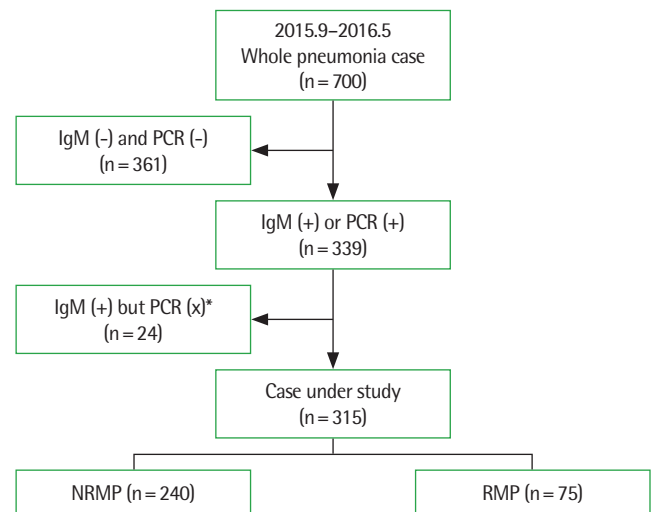


Fig. 1. Patient flow chart. PCR, polymerase chain reaction; NRMP, nonrefractory *Mycoplasma pneumoniae*; RMP, refractory *Mycoplasma pneumoniae*. *PCR(X): do not perform PCR test.

흉부 사진 소견은 영상의학과 전문의 판독을 기준으로 호전과 악화를 판정하였으며, 발열은 액와 체온으로 38°C 이상으로 정의하였다.

이 연구는 분당제생병원 임상연구윤리위원회 승인 후 진행하였다(승인번호: PD18-04).

2. 방법

대상 환자들은 입원 6시간 이내 항체 검사와 PCR을 시행하였고, 초회 항체 검사상 음성인 경우, 발열이 지속되거나 흉부 사진상 악화 시 항체 추적 검사를 시행하였다.

항체 검사는 enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) based kit인 Chorus M. *Pneumoniae* IgM (DIESSE Diagnostica Senese, Italy)을 이용하였다. 결과는 환자 혈청의 흡광도를 보정 물질의 흡광도로 나눈 index값으로 양성 여부를 결정하고 1.1 이상일 때 양성으로 판정하였다.

비인후 면봉법을 이용한 마이코플라스마 폐렴균에 대한 PCR법은 다중 역전사 중합효소 연쇄반응 검사키트인 Seeplex Pneumobacter ACE Detection assay (Seegene Inc., Seoul, Korea)를 이용하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 치료반응군과 치료불응군 사이의 비연속형 변수는 chi-square test로, 연속형 변수의 평균 비교는 정규분포를 따르는 군에서는 Student *t*-test, 정규분포를 따르지 않는 두 군의 비교는 Mann-Whitney test를 사용하였다. 연속변수는 평균

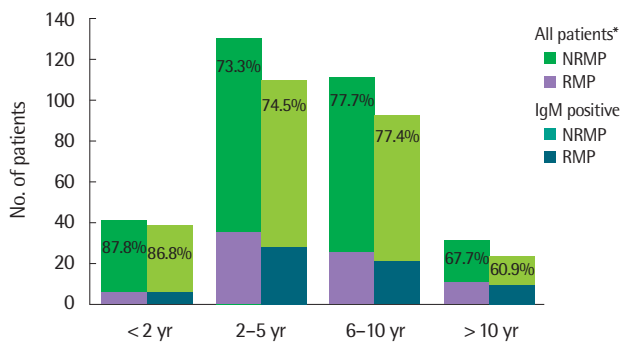


Fig. 2. Age distribution. NRMP, nonrefractory *Mycoplasma pneumoniae*; RMP, refractory *Mycoplasma pneumoniae*. *All patients included in this study.

± 표준편차로 나타내었으며 P 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 분석하였다.

결 과

1. 전체 환자의 특징

평균연령은 6.08 ± 3.84 세였으며 2-5세 연령이 131명(41.6%)으로 학동 전기 환아에서 제일 많았고, 6-10세가 112명(35.6%)으로 다음으로 나타났다. 항체 반응의 연령대 순위는 동일하였고, 치료 반응군과 치료불응군으로 나누었을 때도 유사한 순위를 보였다(Fig. 2).

IgM 항체 전체 양성률은 264명(83.8%), 초회 양성률은 220명(69.8%)이었으며, PCR 양성률은 151명(47.9%)이었다. 두 검사의 조합은 항체 양성, PCR 음성이 164명(52.1%)으로 가장 많았으며 항체 양성, PCR 양성 모두 나온 경우는 100명(31.7%)이었다. 초회 항체 검사는 음성이었으나 PCR만으로 진단된 경우는 51명(16.2%)이었다. 항체 음성에서 양성으로 전환된 경우는 44명(14%)이며 PCR 양성군에서 15명(34.1%), PCR 음성군에서 29명(65.9%)이 항체 양전을 보였으며, PCR 음성군에서 항체 양전을 보인 경우가 더 높았다(Table 1). 각 검사 결과를 치료반응군과 치료불응군으로 나누어 비교하였을 때에도 IgM 항체 양성률이 각각 83.8%, 84%로 PCR만으로 진단된 경우보다 높은 양성률을 보였으며(Table 2) 두 군을 비교하였을 때 성별, 연령별, 입원 전 발열 기간에서 차이가 없었으나 입원 후 발열과 총 발열 기간은 치료불응군에서 더 길게 나타났다(Table 3).

두 검사는 Pearson 상관관계를 사용하여 검사 간에 양의 상관관계가 있음을 확인하였으며($r = 0.180$, $P = 0.001$), 두 검사 간 일치백분율은 초회 검사에서 36.2%, 전체 검사 결과 31.7%였다.

2. 전체 환자의 항체 반응 시기와 항체 양전 시기

초회 항체 양성을 보인 220명은 발열 시작 4.58 ± 2.48 일에 항체

Table 1. Demographic features of the subjects (n=315)

Characteristic	Value
Sex, male:female	151:164 (47.9:52.1)
Age (yr)	
Mean \pm SD	6.08 ± 3.84
Range	0.58-18
<2	41 (13)
2-5	131 (41.6)
6-10	112 (35.6)
>10	31 (9.8)
IgM/PCR result	
+/+	100 (31.7)
+/-	164 (52.1)
-/+	51 (16.2)
Seroconverted IgM (IgM/PCR initial result \rightarrow next result)	44
-/+ \rightarrow +/+*	15 (34.1)
-/- \rightarrow +/-†	29 (65.9)

Values are presented as number of cases (%) unless otherwise indicated.

SD, standard deviation; PCR, polymerase chain reaction.

*In the case of PCR positive among seroconverted IgM group, the initial IgM was negative and the next IgM was positive. †In the case of PCR negative among seroconverted IgM group, the initial IgM was negative and the next IgM was positive.

Table 2. Demographic features of the subjects with positive result (n=315)

Variable	PCR (+)*	IgM (+)†	PCR (+) & IgM (+)
No. of subjects	151 (47.9)	264 (83.8)	100 (31.7)
Sex, male:female	75:76 (49.7:50.3)	123:141 (46.6:53.4)	47:53 (47:53)
Age (yr)	6.77 ± 3.96	5.88 ± 3.77	6.62 ± 5.82
Duration of fever (day)			
Before admission	4.74 ± 2.28	4.44 ± 2.41	4.99 ± 6.62
After admission	2.55 ± 2.05	2.56 ± 2.25	2.64 ± 2.19
Total duration	7.30 ± 3.10	7.00 ± 3.29	7.65 ± 3.42
Positive rate			
NRMP	114 (47.5)	201 (83.8)	75 (31.3)
RMP	37 (49.3)	63 (84)	25 (33.3)

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

PCR, polymerase chain reaction; NRMP, nonrefractory *Mycoplasma pneumoniae*; RMP, refractory *Mycoplasma pneumoniae*.

*PCR (+)=PCR positive result. †IgM (+)=IgM positive result.

반응을 보였고, 항체 양전 44명을 포함한 264명의 초회 항체 반응 시기는 발열 시작 5.19 ± 2.74 일에 보였으며, 입원 시점 대비 5일 이내가 249명(94.3%)으로 가장 많았고, 발열 시작 대비로는 5일에서 10일 사이가 139명(52.6%)으로 가장 많았다.

항체 양전 44명의 항체 추적기간 및 항체 전환 시기는 입원 4.50 ± 1.75 일이었으며, 입원 시점 대비 5일 이내에서 29명(65.9%)으로 가장 많았고, 발열 시작 대비 5일에서 10일 사이가 34명(77.3%)으로 가장 많았다.

Table 3. Demographic features of the subjects in NRMP and RMP groups (n=315)

Variable	NRMP	RMP
No. of subjects	240 (76.2)	75 (23.8)
Sex, male:female	118:122 (49.2:50.8)	33:42 (44:56)
Age (yr)	5.98±3.97	6.39±3.41
Duration of fever (day)		
Before admission	4.38±2.29	4.49±2.49
After admission	1.85±1.44	4.71±2.68
Total duration	6.23±2.75	9.20±3.26

Values are presented as number of cases (%) or mean ± standard deviation. NRMP, nonrefractory *Mycoplasma pneumoniae*; RMP, refractory *Mycoplasma pneumoniae*.

Table 4. IgM and PCR positive rate in NRMP and RMP groups

Variable	NRMP	RMP	P-value
IgM/PCR result	40	75	
+/+	75 (31.3)	25 (33.3)	0.735
+/-	126 (52.5)	38 (50.7)	0.781
-/+	39 (16.3)	12 (16)	0.959
Seroconverted IgM*	20	24	
-/+ → +/+ [†]	9 (45)	6 (25)	0.131
-/- → +/- [‡]	11 (55)	18 (75)	0.000

Values are presented as number or number of cases (%). PCR, polymerase chain reaction; NRMP, nonrefractory *Mycoplasma pneumoniae*; RMP, refractory *Mycoplasma pneumoniae*. *Seroconverted IgM= Conversion initial IgM negative to next IgM positive. [†]In the case of PCR positive among seroconverted IgM group, the initial IgM was negative and the next IgM was positive. [‡]In the case of PCR negative among seroconverted IgM group, the initial IgM was negative and the next IgM was positive.

3. 치료반응군과 치료불응군의 초기 항체 검사 시기

초기 항체 검사 시기는 발열 시작 기준으로 전체 환자군(315명)에서 치료반응군과 치료불응군은 각각 4.38 ± 2.29일, 4.49 ± 2.49일을 보였고($P=0.702$), 초회 항체 양성군(220명)에서는 각각 4.40 ± 2.44일, 5.41 ± 2.54일($P=0.021$), 항체 양전을 포함한 항체 양성군(264명)에서는 각각 4.38 ± 2.36일, 4.60 ± 2.59일을 보였으며($P=0.529$), 항체 양전군(44명)에서 각각 4.20 ± 1.51일, 3.29 ± 2.14일을 보였다($P=0.118$).

초회 항체 검사 시기는 입원 전 발열 기간과 일치하는 데, 전체 환자군과 초회 항체 양성군 및 항체 양전을 포함한 전체 항체 양성군에서는 치료반응군이 치료불응군에 비해 입원 전 발열 기간이 짧았고, 항체 양전군에서는 입원 전 발열 기간이 길었다. 초회 항체 양성군(220명)을 제외하고, 나머지는 두 군 간의 입원 전 발열 기간의 차이는 통계적 의미를 보이지 않았다.

4. 치료반응군과 치료불응군 간의 IgM과 PCR법의 양성률 비교

전체 315명 중 치료반응군과 치료불응군은 각각 240명, 75명이

Table 5. Evaluation time of antibody in IgM positive group (including seroconverted IgM group)

Variable	NRMP (n=201)	RMP (n=63)	P-value
Admission (day)*			
<5	199 (99)	50 (79.4)	0.985
≥5, <10	2 (1)	12 (19)	0.923
≥10	0 (0)	1 (1.6)	
Mean±SD	1.28±0.90	2.56±2.34	0.000
Range	0–14	1–14	
Fever (day) [†]			
<5	96 (47.8)	13 (20.6)	0.000
≥5, <10	98 (48.8)	41 (65.1)	0.024
≥10	7 (3.5)	9 (14.3)	0.002
Mean±SD	4.76±2.59	6.54±2.78	0.000
Range	0–14	1–14	

Values are presented as number of cases (%) unless otherwise indicated. NRMP, nonrefractory *Mycoplasma pneumoniae*; RMP, refractory *Mycoplasma pneumoniae*; SD, standard deviation.

*Days after admission. [†]Days after fever onset.

었다. 두 군 사이에서 항체와 PCR 결과 조합의 빈도는 의미 있는 차이는 없었다.

항체 양전된 44명은 PCR 양성되면서 항체 전환은 치료반응군에서 9명(45%), 치료불응군에서 6명(25%)으로 치료반응군에서 빈도가 높았으나, 통계적 의미는 없었다($P=0.131$). PCR 음성이면서 항체 전환은 치료반응군에서 11명(55%), 치료불응군에서 18명(75%)으로 치료불응군에서 빈도가 높았으며 이는 통계적 의미를 보였다($P<0.001$) (Table 4).

5. 치료반응군과 치료불응군 간의 항체 반응 시기 비교

항체 반응 시기는 입원 시점 또는 발열 시작 대비를 기준으로 항체 양성을 보인 시기와 일치한다. 전체 환자 중 항체 반응을 보인 264명으로 치료반응군과 치료불응군 각각 201명, 63명이었다. 항체 반응 시기는 발열 시작 대비로 보았을 때, 치료반응군에서 5일 미만, 치료불응군에서 5일 이후에 항체 반응의 빈도가 높았으며 이는 통계적 의미를 보였다. 치료불응군에서 입원 시점, 발열 시작 대비 모두에서 지연된 항체 반응을 보였는데, 이는 통계적 의미를 보였다($P<0.001$) (Table 5).

6. 치료반응군과 치료불응군 간의 항체 양전 시기 비교

항체 양전 시기는 항체가 음성에서 양성으로 전환될 때의 추적 기간이다. 항체 양전된 환자는 44명으로 치료반응군과 치료불응군 각각 20명, 24명이었다. 입원 시점 대비로 5일 미만의 항체 양전은 치료반응군에서, 5일에서 10일 사이의 항체 양전은 치료불응군에서 우세를 보였고, 통계적 의미를 보였다($P=0.002$, $P=0.005$).

두 군에서 항체양전 시기는 각각 3.80 ± 1.06일, 5.08 ± 2.00일로

Table 6. Switching time of antibody in seroconverted IgM group

Variable (days)	NRMP (n=20)	RMP [†] (n=24)	P-value
Admission (day)*			
<5	18 (90)	11 (45.8)	0.002
≥5, <10	2 (10)	12 (50)	0.005
≥10	0 (0)	1 (4.2)	0.356
Mean ± SD	3.80 ± 1.06	5.08 ± 2.00	0.010
Range	2–7	2–11	
Fever (day) [†]			
<5	0 (0)	0 (0)	
≥5, <10	17 (85)	17 (70.8)	0.264
≥10	3 (15)	7 (29.2)	0.264
Mean ± SD	8.0 ± 1.52	8.38 ± 1.52	0.512
Range	5–11	5–13	

Values are presented as number of cases (%) unless otherwise indicated.

NRMP, nonrefractory *Mycoplasma pneumoniae*; RMP, refractory *Mycoplasma pneumoniae*; SD, standard deviation.

*Days after admission. [†]Days after fever onset.

항체 양전 시기를 보였으며 치료불응군에서 다소 지연된 항체 양전을 보였고, 이는 통계적 의의가 있었다($P=0.010$). 하지만, 발열 시작 대비로 보정하였을 때 두 군에서 항체 양전 시기는 8.0 ± 1.52 일, 8.38 ± 1.52 일로 의미 있는 차이를 보이지 않았다($P=0.512$) (Table 6).

고 찰

이 연구의 결과는 항마이코플라스마 항체(IgM)의 초기 양성률은 69.8%, 전체 양성률은 83.8%를 보였으며 마이코플라스마 폐렴균의 감염 및 항체 반응은 학동 전기 연령(2–5세)에서 가장 높았다.

항체 양성일 때, 급성감염 지표의 증거로 도움을 받지만, 항체 음성일 경우 마이코플라스마 PCR법을 같이 시행하여 진단율을 더욱 높여준다. 이 연구에서 전체 환자 중 16.2%에서 항체 음성이지만, PCR 양성 소견을 보여 진단에 도움을 주었다. 하지만, 항체와 PCR 결과가 모두 음성 시 항체 검사를 단기간 추적함으로써 항체 양전이 되는 경우 감염 여부 확인에 도움을 주었다. 특히, 항체 양전을 보인 44명에서 치료불응군은 치료반응군에 비해 PCR 음성이면서 항체 양전의 빈도가 높았던 결과를 보여주었다.

항체 양성을 보인 264명에서 치료불응군이 치료반응군에 비해 항체 양성 반응이 발열 시작 시점에서 5일 이상 걸리는 빈도가 높았으며 항체 양성을 보이는 시기가 지연되는 결과를 보여주었다. 반면, 항체 양전을 보인 44명에서 치료불응군은 치료반응군에 비해 항체 양전의 시기가 지연되는 듯 보였으나, 이는 입원 시작 시점이었고, 발열 시작 시점으로 항체 검사 시기를 보정했을 때, 두 군 간의 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다. 마지막 결과는 두 군에서 입원 전 발열 기간의 차이로 인한 것으로, 치료반응군은 발열 기간이 긴 상태에서, 치료불응군은 발열 기간이 짧은 상태에서 입원을 했

기 때문에 입원 시점 이후 항체 검사가 시작되므로 항체 양전이 치료불응군에서 더 지연되어 보인 것으로 생각된다.

국내에서 치료불응군은 2011년 이후로 유병률이 증가했는데,^{3,4} 원인은 숙주의 과잉 면역 반응과 항생제 내성으로 설명되고 있다.^{5,8} 이 경우 이차 약제를 선택해 볼 수 있고, 그럼으로써 발열 기간 및 입원 기간을 단축시키고 흉부 사진상 폐렴 악화를 완화시킬 수 있다.

이 연구에서는 초회 진단으로 IgM 항체 검사와 PCR법을 동시에 시행하였고 두 검사 모두 음성 시 항체 검사를 추적함으로써 항체 반응 또는 항체 양전을 확인하였다. 이는 마이코플라스마 폐렴균 감염의 증거를 확인 후 이차 약제 선택에 도움을 받을 수 있었다. 특히 치료불응군에서 이차 약제를 사용함으로써 발열 기간과 입원 기간을 단축시킬 수 있었다(data not shown).

마이코플라스마 폐렴균 감염의 검사법으로 항체 검사와 PCR법 중 항체 검사를 추적 검사로 선택한 이유는 수액을 투여하는 입원 환자에게 반복된 혈액검사가 비인후 면봉법을 이용한 PCR법보다 추적 검사로 더 용이했고, 항체 검사의 저비용적인 측면과 결과 확인의 신속성 때문이다.

현재로는 마이코플라스마 폐렴균의 급성기 감염을 초기에 진단할 수 있는 표준화된 방법은 없는 실정이다. 검사실에 따라 차이가 있겠지만, 이 연구에서 IgM 항체 검사는 당일 및 하루 정도의 검사 결과가 소요되고, 비교적 초기에 보고되는 PCR법은 3–4일 소요되는 것을 감안할 때, 현재 IgM 항체 검사가 임상에서 마이코플라스마 폐렴균 감염을 가장 초기에 확인할 수 있는 진단법이다.

마이코플라스마 폐렴균 감염에 대한 특이 항체를 검사하는 방법에는 보체 결합 검사(complement fixation test), 입자 응집법(particle agglutination assay), 효소 면역측정법(enzyme immunoassay), 효소 면역흡착법(ELISA) 등이 있다. 기타 비특이적 혈청검사인 한랭응집소(cold agglutinin)와 배양법이 있는데, 이들은 감염 초기에 조기 진단으로서 효용성이 떨어진다. 한랭응집소는 민감도가 낮고 다른 세균성폐렴, 전염성단핵구증, 풍진, 아데노바이러스 감염에서도 양성 반응이 나타날 수 있는 단점이 있으며,⁹ 배양법은 100%의 특이도를 나타내지만 민감도가 낮고 배양 조건이 까다로우며 균이 동정되기까지 6주의 시간이 소요되는 등 임상에서 사용하기에는 단점이 많다.¹⁰ 과거에 많이 사용했던 입자 응집법은 마이코플라스마 폐렴균 항원의 혼합물을 사용하여 IgM과 IgG를 동시에 검출한다. 그래서 측정된 항체가로 IgM과 IgG를 구분하는 것은 불가능하며, 급성기 감염을 의미하는 항체가 제대로 설정되어 있지 않아 1회 측정으로 진단할 수 없으며, 초기 검사 2–3주 후 추적 검사를 요한다. 또, 어린 소아에서 항체 반응이 낮다고 보고되고 있다.^{6,11} 이러한 단점 때문에 신속한 진단을 위해서 제일 먼저 생성되는 IgM 항체를 분리하여 측정할 필요성이 있다. IgM 항체는 통상적으로 감염 1주 이내에 나타나며 2–3주에 최고치에 이른다.¹ Youn 등의 연구에서 IgM 항체의 측정이 급성감염의 조기 진단법이라고 하였

으며, Waris 등¹²의 연구에서는 성인의 경우 이전의 잦은 감염으로 인해 IgM 항체 형성이 지속적으로 이루어지지 않는 단점이 있으나, 소아에서는 이와 달리 유용한 검사임이 밝혀졌다.

최근 많은 연구에서 IgM 항체를 측정하기 위하여 효소 면역측정법을 이용했다. 효소 면역측정법은 IgG, IgM, IgA 항체를 분리하여 측정 가능하며, 특히 1회 측정만으로 특이 IgM 항체를 측정하여 최근 감염을 확인할 수 있는 장점이 있다.⁶

이 연구에서 시행한 IgM 항체 검사는 효소면역측정법의 하나인 ELISA법을 이용하였는데, 이 검사법은 Kim 등⁷의 연구에서 입자 응집법과 일치율이 90.7%로 높고, 응집 항체값과 index와의 상관성이 있어 마이코플라스마 폐렴균 진단에 있어서 유용성이 확인되었다. 효소 면역측정법을 이용한 여러 보고에서 민감도는 71%–92%, 특이도는 80%–98%로 다양하였다.^{13,14} Shin 등¹⁵의 연구는 효소 면역측정법을 이용한 IgM 항체 측정이 특이도 100%, 위양성률 0% 등 마이코플라스마 감염을 정확히 진단할 수 있는 효율적 방법임을 보여주고 있으며 이러한 연구들을 통하여 IgM 항체가를 측정하는 것이 비교적 높은 민감도와 특이도를 가지는 진단 방법임을 알 수 있었다. 그러나, Beersma 등¹⁶이 보고한 12종 상용 효소 면역측정법을 사용하여 보고한 IgM 항체 양성률은 16%–42%로 낮은 결과를 보여주고 있다.

이러한 다양한 보고로 항체의 양성률, 민감도, 특이도는 항체 검사법, 혈청 채취시기, 검사 키트, 검사자의 술기에 따라 다를 수 있음을 시사한다.

또, 질병의 진행에 따라 IgM 항체 양성률이 높아지는데, 발병 1–6일에는 7%–25%, 7–15일에는 31%–69%, 16일 이후에는 33%–87%로 나타난다.¹ 이처럼 마이코플라스마 폐렴균 감염 초기에는 IgM 항체는 측정되지 않거나 낮은 항체가를 보이는 것을 뒷받침하고 있다. Thacker와 Talkington¹⁷의 연구에서 마이코플라스마 특이 항체 검사는 급성기 양성을 보일 확률은 42% 미만으로 낮아서 조기 진단의 어려움을 겪고 있다고 하였다. 이러한 질병 시기에 따른 IgM 항체 양성률의 차이 때문에 정확한 진단을 위하여 항체 추적 검사가 시행되어야 한다. 대부분 마이코플라스마 감염 시 증상 발현 1–2주 안에 IgM 항체의 양성 및 항체 양전 소견을 보이므로 재검사를 함으로써, 감염 여부를 확인할 수 있다.

Youn 등¹의 연구에서 질병 초기에 항체 음성을 보인 환자들의 확정 진단을 위해 평균 6일 간격으로 추가 검사를 시행하였다. Seo 등²의 연구에서는 앞선 연구보다 보다 빠른 3–5일의 추가 검사를 통하여 초회 검사와 추적 검사에서 민감도와 특이도가 증가함을 보여주었다. 이는 3–5일의 빠른 추적 검사가 조기 진단 및 확진에 도움을 줄 수 있으며, 항체의 단기 추적 검사의 유용성을 강조하였다. 이 연구에서는 4.5 ± 1.75 일로 비교적 조기의 추적 검사를 시행하였다.¹⁸

PCR법은 병원체의 특정 DNA 염기 서열을 증폭하여 검출해 내는 방법으로 민감도와 특이도가 높고 신속히 검사할 수 있어 조기

진단에 이용되고 있다. 또, 감염 초기 IgM 항체가 나타나지 않을 때 PCR법으로 진단할 수 있어 두 방법을 병용하면 감염 초기에 진단이 가능하고 민감도가 높아진다.^{12,19,20} 하지만, PCR의 단점으로 높은 위양성을 보일 수 있는데, 이는 혈청학적 특이 항체 검사의 단점인 위음성과 상응된다. 이는 중합효소 연쇄반응 산물에 의한 검체 간의 교차 오염과 급성감염 이외의 무증상 감염이 원인이다. 즉, PCR법이 과거의 감염 후에 잔재하는 균을 검출하거나 일과성으로 보균하고 있는 마이코플라스마 폐렴균을 검출할 수 있기 때문에 항체 검사 없이 단독으로 이용하는 것은 부적당함을 기술하였다.^{20–23}

이 연구에서 검사 간의 일치백분율은 초회 검사와 추가 검사에서 각각 36.2%, 31.7%로 낮았으나, 두 검사는 서로 연관성을 보였다 (Pearson 계수 $r = 0.180$, $P = 0.001$). 일치백분율이 낮은 이유는 두 검사의 조합에서 PCR 음성, IgM 양성 결과의 경우가 가장 많았는데, PCR 양성률이 47.9%로 낮았고, 위음성률이 62.5%로 높았기 때문으로 생각된다.

PCR법 또한 양성률, 민감도, 특이도는 검체 채취 부위(비인후, 인후, 기관지), 검체(도말액, 객담, 기관지 세척액), 채취 방법(면봉법, 흡인법), 검사자의 채취 술기에 따라 결과가 다를 수 있다. Nadal 등²⁴의 연구에서 인후 면봉법에 비해 객담을 통한 검사가 민감도가 더 높다고 하였다. 이 연구에서 검체를 비인후 면봉법을 통하여 얻었기 때문에 검사의 민감도가 낮아져 위음성률이 높아졌을 것으로 생각된다.

이러한 PCR법의 단점을 극복하기 위하여 혈청학적 특이 항체 검사와 동시 시행하여 각 검사의 단점을 보완하여야 한다. Shin 등¹⁵의 연구에서 인후 분비물의 PCR 결과는 40.6%의 낮은 민감도를 보여주고 있으며, 효소 면역측정법 IgM 항체 검사를 병행하였을 때 민감도와 위양성률, 위음성률이 더욱 향상된 소견을 보여주었으며, Seo 등²의 연구에서는 효소 면역측정법 IgM 항체 검사의 단기간 추적 검사와 PCR법을 병행함으로써 진단율을 더욱 높여준 결과를 보였다. 또한, 성인에서는 PCR 결과와 항체 검사 결과가 일치하지 않는 경우가 많으나, 소아에서는 민감도 60%–80% 정도의 비교적 높은 일치율을 보이고 있다.^{24–26}

저자들은 마이코플라스마 폐렴균 감염의 초기 검사로 ELISA법을 이용한 IgM 항체 검사와 PCR법을 병행하여 진단하였고, 필요 시 단기간 항체 추적 검사를 통해 항체 반응을 확인하였다. 특히 항체와 PCR 모두 음성 결과일 때 추적 검사로 항체 양전을 확인하였으며, 이는 치료불응군에서 의의가 있었던 결과를 보였다. 즉, 지연된 항체 반응으로 보이거나 PCR 음성과 항체 양전을 보이면 치료 불응군임을 유추할 수 있었다.

이 연구에서 마이코플라스마 폐렴의 발병 및 항체 반응은 학동전기 연령(2–5세)에서 가장 높은 결과를 보였다. 마이코플라스마 폐렴은 과거와 달리 발병 연령이 낮아지고 있는데, Yoon 등²⁷의 연

구에서 2-5세 소아가 43%, Lee 등²⁸의 연구에서 2-4세 소아에서 54.2%로 학동 전기 연령대에서 빈번히 발생함을 알 수 있었으며 국내 연구에서 2세 이하의 유병률은 Kim 등²⁹의 연구에서 21.8%, An 등³⁰의 연구에서 25.8%였다.

영유아에서 유병률이 증가하는 이유는 보육 시설의 확충과 단체 생활의 빈도가 높아 전파의 우려가 많으며, 마이코플라스마 폐렴이 연령이 4세 미만으로 어릴수록 심한 경과를 나타내는 특징을 가지고 있고,^{2,25} 학동 전기 연령에서 입원 비율이 높았기 때문으로 유추된다. 이 연구도 입원 환자를 대상으로 한 연구이기 때문에 이러한 선택 편견이 학동 전기 연령에서 발병이 높았던 부분에 영향을 주었을 것이다.

과거 연구들에서 항체 반응이 소아에서 낮은 것으로 보고되었다.^{6,11} 이 연구에서는 학령 전기의 어린 연령에서 IgM 양성 환자가 많았는데, 이는 기존의 연구 결과와 대조적인 결과를 보였다. 마이코플라스마 폐렴균 감염 시 IgM 항체는 감염 1주 이내에 IgG 항체가 나타나기 전에 나타난다. IgG 항체의 경우 재감염이 있을 때 IgM 항체 반응 없이 IgG 항체 상승만 나타날 수 있다. 그래서 재감염의 기회가 적은 소아에서는 IgM 항체의 증가가 나타나고, 재감염의 빈도가 많은 성인에서는 IgM 항체 증가 없이 IgG 항체 증가만 나타날 수 있다.³¹ 이 연구에서 학동 전기 환아에서 IgM 항체 반응이 높았던 것은 마이코플라스마 폐렴균의 최초 감염 연령이 낮아지면서 그에 따른 항체 반응의 양상이 변화한 것으로 생각된다. 추가로 과거 마이코플라스마 폐렴 진단법에 사용되었던 보체 결합 검사는 낮은 특이도를 가지며 효소 면역측정법보다 민감도가 낮았다.⁶ 이러한 검사법의 차이로 이전 연구들과 다른 결과를 보인다고 생각된다.

이 연구의 제한점은 후향적 연구인 점, 입원 환자만을 대상으로 정하여 어린 연령이 높은 비율을 차지한다는 점, IgM 항체 양전자의 수가 44명으로 적었던 점이다. 또, 마이코플라스마 무증상 감염 후에 IgM 양성인 소아도 포함될 수 있어 IgM 양성 결과가 반드시 현성 감염임을 확신할 수 없고, PCR 결과도 위양성 가능성이 있을 수 있다. 그리고, 두 군을 나눌 때에도 알레르기질환 여부와 호흡기바이러스나 세균의 중복 감염과 같은 마이코플라스마 감염의 중증도에 영향을 미치는 변수를 고려하지 못하고 치료반응군과 치료불응군을 선정한 점 등이 있다.

이 연구의 의의는 치료불응군의 선정 및 IgM 항체와 PCR 양성 결과의 한계가 있지만 가장 최근의 국내 2015-2016년 마이코플라스마 폐렴 유행 시기를 선택하여 분석했기 때문에 어느 정도의 의미를 둘 수 있겠다. 또, 치료불응군과 관련된 기존의 국내 연구에서 최근 유병률의 증가와 더불어 치료반응군과의 임상적 비교 연구가 주를 이루었는데, 이 연구는 이 두 군 간의 조기 진단을 위한 진단적 검사를 비교하여, 현재 가장 초기에 확인 가능한 IgM 항체 검사의 진단적 특징과 유용성을 알아보고자 하였다.

결론적으로 이 연구에서 항마이코플라스마 항체(IgM)는 마이코플라스마 폐렴균의 감염 시 높은 양성률을 보이며 PCR법을 병행하거나 항체 추적 검사를 시행하였을 때, 진단율을 높여준다. 특히, 치료불응군에서 의미 있는 지연된 항체 반응과 PCR 음성 시 항체 양전의 높은 빈도를 보였다. 그렇기 때문에 초회 항체 음성 시 단기간 항체 추적 검사로 항체 양전을 확인해야겠다.

국내에서 3-4년 주기로 유행하는 마이코플라스마 폐렴 발병 시 이러한 IgM 항체의 특징은 국내 유행 시기 조기 진단에 도움을 주며, 초회 항체 결과가 음성이거나 PCR 음성 시 항체 추적 관찰이 반드시 필요하고, 지연된 항체 반응 및 항체 양전의 결과는 치료불응성 마이코플라스마 폐렴균 감염을 유추할 수 있겠다. 이처럼 감염의 증거가 확인되면 마크로라이드 항생제 외에 이차 약제 선택에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

이러한 배경을 바탕으로 마이코플라스마 치료불응군에 포함되는 과잉 면역 반응과 항생제 내성균이 IgM 항체의 형성을 지연시키는 이유나 면역 반응에 관여하는 기전에 대한 연구가 향후 이루어져야겠다. 더불어 마이코플라스마 폐렴균을 위한 신속내성검사의 개발이 필요하겠다.

REFERENCES

1. Youn YS, Lee KY, Hwang JY, Yim JW, Kang JH, Lee JS. Comparison of diagnostic methods and the changes of IgG subclasses in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2009; 19:137-45.
2. Seo BO, Kang JW, Kim BG, Lee EY, Kim SW. Usefulness of short-term follow-up enzyme immunoassay in *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2008;18:305-15.
3. 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.
4. 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.
5. Yang HJ, Song DJ, Shim JY. Mechanism of resistance acquisition and treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Korean J Pediatr* 2017;60:167-74.
6. Chung EH. Serological diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2006;13:21-30.
7. Kim S, Um TH, Cho CR. Evaluation of the choral *Mycoplasma pneumoniae* IgM assay for the serological diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Lab Med Qual Assur* 2012;34:57-62.
8. You SY, Jwa HJ, Yang EA, Kil HR, Lee JH. Effects of methylprednisolone pulse therapy on refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:22-6.
9. Bernet C, Garret M, de Barbeyrac B, Bebear C, Bonnet J. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* by using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1989;27:2492-6.
10. Tully JG, Rose DL, Whitcomb RE, Wenzel RP. Enhanced isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from throat washings with a newly-modified culture medium. *J Infect Dis* 1979;139:478-82.

11. Barker CE, Sillis M, Wreghitt TG. Evaluation of Serodia Myco II particle agglutination test for detecting *Mycoplasma pneumoniae* antibody: comparison with mu-capture ELISA and indirect immunofluorescence. *J Clin Pathol* 1990;43:163-5.
12. 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.
13. Aubert G, Pozzetto B, Gaudin OG, Hafid J, Mbida AD, Ros A. Evaluation of five commercial tests: complement fixation, microparticle agglutination, indirect immunofluorescence, enzyme-linked immunosorbent assay and latex agglutination, in comparison to immunoblotting for *Mycoplasma pneumoniae* serology. *Ann Biol Clin (Paris)* 1992;50:593-7.
14. Chia WK, Spence L, Dunkley L, Bradbury W. Development of urease conjugated enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) for the detection of IgM and IgG antibodies against *Mycoplasma pneumoniae* in human sera. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1988;11:101-7.
15. Shin YH, Lee BC, Song TW, Kim KW, Lee KE, Kim ES, et al. Diagnostic availability of PCR and ELISA in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2006;16:47-56.
16. Beersma MF, Dirven K, van Dam AP, Templeton KE, Claas EC, Goossens H. Evaluation of 12 commercial tests and the complement fixation test for *Mycoplasma pneumoniae*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies, with PCR used as the "gold standard". *J Clin Microbiol* 2005;43:2277-85.
17. Thacker WL, Talkington DF. Comparison of two rapid commercial tests with complement fixation for serologic diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Clin Microbiol* 1995;33:1212-4.
18. Kim HJ, Nam SY, Yoon HS, Kim WK. Correlation between the diagnostic validity of enzymeimmunoassay and the hyperreactivity of the respiratory tract for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2007;17:394-403.
19. Principi N, Esposito S. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory-tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001;1:334-44.
20. van Kuppeveld FJ, Johansson KE, Galama JM, Kissing J, Bölske G, Hjelm E, et al. 16S rRNA based polymerase chain reaction compared with culture and serological methods for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:401-5.
21. 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.
22. Williamson J, Marmion BP, Worswick DA, Kok TW, Tannock G, Herd R, et al. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. 4. Antigen capture and PCR-gene amplification for detection of the *Mycoplasma*: problems of clinical correlation. *Epidemiol Infect* 1992;109:519-37.
23. Ieven M, Ursi D, Van Bever H, Quint W, Niesters HG, Goossens H. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* by two polymerase chain reactions and role of *M. pneumoniae* in acute respiratory tract infections in pediatric patients. *J Infect Dis* 1996;173:1445-52.
24. Nadal D, Bossart W, Zucol F, Steiner F, Berger C, Lips U, et al. Community-acquired pneumonia in children due to *Mycoplasma pneumoniae*: diagnostic performance of a seminested 16S rDNA-PCR. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;39:15-9.
25. Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:263-73.
26. Morozumi M, Ito A, Murayama SY, Hasegawa K, Kobayashi R, Iwata S, et al. Assessment of real-time PCR for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients. *Can J Microbiol* 2006;52:125-9.
27. Yoon KN, Park SW, Lee EH, Lee WB, Hwang KT, Lee HJ. Clinical utility of the sputum polymerase chain reaction obtained by nebulizer in the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J Korean Pediatr Soc* 1999;42:348-54.
28. Lee HJ, Kim ES, Jeong HJ, Rha YH, Chung SJ, Cha SH. Diagnostic availability of PCR in the *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia of children. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2005;14:358-65.
29. Kim JH, Kim E, Kwon JH, Seo WH, Yoo Y, Choung JT, et al. Clinical characteristics of respiratory viral coinfection in pediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:15-20.
30. An SH, Cho HJ, Baek HS, Sung MS, Yoon JW, Choi SH, et al. Clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* in comparison with viral pneumonia in children: a multicenter, cross-sectional study. *Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:155-60.
31. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:697-728.