

소아청소년에 있어 마이코플라스마 폐렴과 바이러스 폐렴을 구분하는 프로칼시토닌의 임상적 유용성: 다기관 단면연구

김성민,¹ 허 규,¹ 성명순,¹ 백혜성,² 윤정원,³ 최선희,⁴ 신윤호,⁵ 한만용⁶

¹인제대학교 해운대백병원 소아청소년과, ²강동성심병원 소아청소년과, ³서남대학교 명지병원 소아청소년과, ⁴경희대학교병원 소아청소년과, ⁵강남차병원 소아청소년과, ⁶분당차병원 소아청소년과

Clinical usefulness of serum procalcitonin to distinguish between viral pneumonia and *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: A multicenter, cross-sectional study

Sungmin Kim,¹ Gye Hur,¹ Myong Soon Sung,¹ Hey-Sung Baek,² Jung Won Yoon,³ Sun Hee Choi,⁴ Youn Ho Sheen,⁵ Man Yong Han⁶

¹Department of Pediatrics, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan; ²Department of Pediatrics, Kangdong Sacred Heart Hospital, Seoul; ³Department of Pediatrics, Myongji Hospital, Seonam University College of Medicine, Gyeongju; ⁴Department of Pediatrics, Kyung Hee University Medical Center, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul; ⁵Department of Pediatrics, CHA Gangnam Medical Center, CHA University School of Medicine, Seoul; ⁶Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam, Korea

Purpose: The aim of this study was to compare the clinical usefulness of serum procalcitonin (PCT) levels in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (*M. pneumoniae*) and viral pneumonia in children.

Methods: We retrospectively analyzed the medical records of 348 patients admitted between June 2015 and December of 2015. There were 162 patients with *M. pneumoniae* without virus coinfection (group 1) and 186 patients with viral pneumonia (group 2). All subjects had radiographic evidence of pneumonia with available specimens for both *M. pneumoniae* and viral testing, and levels of serum PCT, white blood cell counts (WBC), neutrophil portion, and C-reactive protein (CRP). Fifty-eight children who performed follow-up sampling at the time of no fever for more than 48 hours were subdivided into group 3 (*M. pneumoniae* with follow-up sampling, n=41) and group 4 (viral pneumonia with follow-up sampling, n=17).

Results: No difference was noted in the levels of serum PCT ($P=0.168$), CRP ($P=0.296$), WBC ($P=0.732$), and neutrophil proportion ($P=0.069$) between groups 1 and 2, after adjusting for age. Serial changes in serum PCT levels between the first and second samples were significant in group 3 ($P=0.046$). Serial changes in serum CRP levels between the first and second samples were significant in group 4 ($P=0.008$).

Conclusion: Serum PCT and CRP levels may change differently after infection according to the etiology of pneumonia. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:22-27)

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*, Viral pneumonia, Procalcitonin, Community acquired pneumonia, Child

서론

지역사회획득폐렴(community acquired pneumonia, CAP)은 소아기의 가장 흔한 감염 질환 중 하나이며 그 원인으로는 바이러

스, 마이코플라스마균, 세균 순으로 알려져 있다.^{1,2} 바이러스 폐렴은 다른 폐렴들에 비해 중등도가 심하지 않으며 수액과 산소 요법 등의 대증요법을 실시하고 경험적 항생제는 필요하지 않다. 이에 반해 마이코플라스마 폐렴은 소아청소년기 지역사회 폐렴의 18%를

Correspondence to: Myong Soon Sung <https://orcid.org/0000-0002-6329-286X>
Department of Pediatrics, Inje University Haeundae Paik Hospital, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea
Tel: +82-51-797-2000, Fax: +82-51-797-0298, E-mail: myong47@hanmail.net
Received: July 23, 2018 Revised: October 26, 2018 Accepted: October 27, 2018

© 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/>).

차지하며 자연 회복되는 경우도 많지만 생명을 위협하는 중증 폐렴이나 폐 외 합병증을 일으키는 경우도 있다.³ 국내에서 매 3-4년 마다 주기로 유행하고 있으며⁴ 최근에는 2011년과 2015년에 유행이 관찰되었다. 그러므로 CAP의 효과적인 치료를 위해서는 폐렴의 원인을 구분하는 병인학적 연구가 필요하다. 그러나 현재까지 바이러스 폐렴과 마이코플라스마 폐렴은 임상적으로 완전한 감별이 불가능하다.⁵ 그리하여 두 폐렴의 감별을 위해 임상적·혈액학적 소견과 함께 흉부 X선을 이용한 방사선학적 소견들도 함께 활용하였으나, 아직까지 호흡기 감염의 원인균을 구분하기에는 한계가 있어 보인다.⁶

프로칼시토닌(procalcitonin, PCT)은 갑상샘 C세포에서 생성되는 칼슘 조절 호르몬인 칼시토닌(calcitonin)의 전구물질로 세균 감염 후 혈액 내 2-4시간 안에 증가하여 6-24시간 안에 최대에 도달하고 감염이 조절되면 24시간 이내에 감소한다.⁷ 그래서 PCT는 성인 지역사회획득폐렴 환자에 있어 항생제 치료의 시작과 지속 시간을 결정하는 데 사용되어 왔으며,³ 최근 연구에서는 백혈구 수, 호중구 분율, C-반응단백(C-reactive protein, CRP)과 더불어 지역사회 폐렴을 구분할 수 있는 염증지표의 하나로 자주 쓰이고 있다.⁶ 그러나 PCT가 소아청소년에 있어 마이코플라스마 폐렴과 바이러스 폐렴을 감별하는 데에는 아직 이견들이 분분하고, 대부분의 연구들이 폐렴이 진단되는 급성기에서만 이루어져^{3,6,8} 발열이 호전되는 회복기에는 어떠한 혈청학적 변화를 보이는지에 대한 연구는 아직 없는 실정이다. 그리하여 이 연구는 다기관 단면연구로 국내 마이코플라스마 유행 시기에 6개월 동안 마이코플라스마 폐렴과 바이러스 폐렴 간 PCT를 포함한 CRP, 백혈구 수, 호중구 분율 등의 염증성 지표들이 입원 치료 중 폐렴의 급성기와 회복기에는 어떠한 혈청학적 변화를 보이며 어떠한 값이 의미가 있는지를 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2015년 6월 1일부터 12월 31일까지 서울특별시, 경기도, 부산광역시, 경상북도 구미시의 6개 병원에서 폐렴으로 입원한 만 18세 이하의 환자 348명을 대상으로 후향적 단면 연구를 시행하였다. 이들은 PCT 값을 포함한 염증 지표들(CRP, 백혈구 수, 호중구 분율), 마이코플라스마, 바이러스 PCR 검사를 모두 시행하였으며 병원체가 확인되었다. 이 연구에서는 검사 결과에서 마이코플라스마와 바이러스 중복 감염이 있거나 혈액 또는 흉수 세균배양검사서 세균이 배양된 환자는 배제하였다. 그리고 중증 선천성기형, 만성폐질환, 선천성심질환, 면역결핍질환이 동반된 환자들도 또한 배제하였다. 이 연구는 인제대학교 해운대백병원 임상시험심사위원회/기관생명윤리심의위원회의 승인을 받아 진행되었다(승인번호: 2017-05-017-004).

2. 방법

기침, 가래, 호흡곤란 등의 호흡기 증상이 있고 입원 전후 24시간 이내에 촬영한 흉부 X선에서 폐렴 소견이 있는 환자를 대상으로 분석을 시행하였다. 모든 혈액 및 비인두 흡인물은 입원 당일 채취하였으며, 환자의 혈액에서 말초혈액 백혈구 수와 감별 분포, 혈청 CRP, PCT를 측정하였다. 혈청 PCT의 정량 측정은 VIDAS 장비에서 효소 연관 형광검사법(enzyme-linked assay, bioMérieux Co., Lyon, France)으로 측정하였다. 이 연구에서는 환자들의 혈청 PCT 값을 <0.25 ng/mL (항생제 사용 강력히 권하지 않음),⁹ 0.25-1 ng/mL, >1 ng/mL (항생제 사용 강력히 권함)로 세 군으로 분류하였다.

바이러스 원인균의 확인을 위해 환자의 비인두 분비물에서 Seeplex RV Detection kit (Seegene, Seoul, Korea)를 이용하여 바이러스 다중 역전사 중합효소 연쇄반응(reverse transcription-polymerase chain reaction) 검사를 시행하여 원인 바이러스가 검출된 환자들만 포함하였다. 마이코플라스마 폐렴 진단은 혈청학적 검사나 비인두분비물에서 PCR검사서 진단된 환자를 대상으로 분석을 시행하였다. 바이러스 검사는 아데노바이러스(adenovirus), 코로나바이러스(coronavirus), 사람메타뉴모바이러스(human metapneumovirus), 리노바이러스(rhinovirus), 인플루엔자바이러스(influenza virus), 파라인플루엔자바이러스(parainfluenza virus), 호흡기세포융합바이러스(respiratory syncytial virus)를 포함하였고, 세균 감염을 배제하기 위해서 혈액배양검사서 세균이 검출된 경우는 제외하였다.

마이코플라스마 혈청학적 검사는 효소면역측정법(enzyme linked immunosorbent assays, Zeus Scientific, Raritan, NJ, USA or DIESSE, Siena, Italy)에 의한 마이코플라스마 특이항체검사를 시행하였다. 이 연구에서 마이코플라스마 양성(1) Zeus Scientific과 DIESSE사가 제시한 각각 0.9 index와 1.2 index 이상이거나 5-10일 후 항체가 4배 이상 증가하였을 경우,¹⁰ (2) 비인두분비물에서 마이코플라스마 PCR (Biocore, Seoul, Korea)이 양성인 경우로 정의하였다.

이 연구에서 발열은 고막 체온 38°C 이상으로 정의하였다. 총 환자 348명은 마이코플라스마와 바이러스 PCR 검사 결과에 따라 마이코플라스마 폐렴군(1군), 바이러스 폐렴군(2군)으로 크게 분류되었다. 이들 전체 환자 중 재원 기간 동안 발열 없음이 48시간 이상 지속된 이후 시행한 PCT를 포함한 염증 지표(백혈구 수, 호중구 분율, CRP)의 이차값이 있는 환자를 선택하였다. 그래서 마이코플라스마 폐렴군(1군, 161명) 중에서 41명은 염증 지표의 연속적 결과가 있는 마이코플라스마 폐렴군(3군)으로, 바이러스 폐렴군(2군, 186명) 중 17명을 염증 지표의 연속적 결과가 있는 바이러스 폐렴군(4군)으로 다시 분류하였다.

3. 통계 분석

통계적 분석은 IBM SPSS ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 범주형 데이터는 n (%)으로 표시하고 표현분석은 chi-square test와 Fisher exact test를 이용하였다. 연속변수들은 평균 ± 표준편차로 표현하였다. 연속형 데이터의 분석은 Student *t*-test를 이용하였으며, 정규분포를 따르지 않는 경우에는 Mann-Whitney *U*-test 검정을 이용하였다. 1군과 2군의 혈액검사의 결과들을 나이를 보정하여 analysis of covariance를 이용하였다. 3군과 4군에서 두 번의 PCT, CRP, 백혈구 수, 호중구 분율 값의 변화를 비교하기 위해서 Wilcoxon signed rank test를 이용하였다. 유의수준 *P* 값은 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

1. 각 군들의 임상적인 특징

바이러스 PCR 검사와 마이코플라스마 검사를 모두 시행하여 병원체가 확인된 전체 폐렴 대상 환자 348명 중 162명(46.6%)은 바이러스 음성, 마이코플라스마 양성(마이코플라스마 폐렴군, 1군)이었으며, 186명(53.4%)은 마이코플라스마 검사에서 음성, 바이러스 양성(바이러스 폐렴군, 2군)이었다. 대상 환자의 평균 연령은 1군은 5.03 ± 3.12세, 2군은 3.78 ± 3.13세로 1군에서 통계적으로 의미 있게 높았다(*P* < 0.001). 그러나 성별(*P* = 0.119), 체질량지수(*P* = 0.997), 주 호소 증상 중 발열(*P* = 0.930)과 호흡기 증상(기침, 가래, 호흡곤란) 유무(*P* = 0.929), 전체 입원 기간(*P* = 0.227)에서는 통계적으로 두 군 간에 차이가 없었다. 두 군의 환자 중 인공 호흡기 치료를 한 환자는 0명이었다(Table 1).

입원 첫날과 그 이후 시행한 염증 지표들 검사 중 발열 없음이 48 시간 이상 확인된 뒤의 염증 지표들의 검사 결과가 있는 환자 수는

마이코플라스마 폐렴군(1군)에서 41명이었으며, 바이러스 폐렴군(2군)에서는 17명이었다. 염증 지표의 연속적 결과가 있는 마이코플라스마 폐렴군(3군)과 염증 지표의 연속적 결과가 있는 바이러스 폐렴군(4군) 사이에는 성별(*P* = 0.359), 체질량지수(*P* = 0.267), 발열 유무(*P* = 0.063), 입원 기간(*P* = 0.230)에서 통계적으로 차이가 없었다. 그러나 4군이 3군에 비해서 통계적으로 유의하게 평균 나이가 어렸으며(*P* = 0.041), 호흡기 증상을 가진 환자들이 더 많았다(*P* < 0.001) (Table 1).

1군은 3군에 비해서 통계적으로 유의하게 남아의 비율이 적었으며(*P* < 0.001) 전체 입원 기간이 짧았다(*P* < 0.001). 그러나 평균 나이(*P* = 0.096), 체질량지수(*P* = 0.418), 발열(*P* = 0.448)과 호흡기 증상 유무(*P* = 0.584)에는 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 2군은 4군에 비해서 통계적으로 유의하게 전체 입원 기간이 짧았으며(*P* < 0.001), 호흡기 증상이 더 많았다(*P* < 0.001). 그러나 평균 나이, 성별,

Table 2. Comparison of laboratory findings at admission between mycoplasma pneumonia and viral pneumonia

Characteristic	Group 1 (n=162)	Group 2 (n=186)	<i>P</i> -value
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8.94 ± 4.80	9.45 ± 4.47	0.732*
Neutrophil proportion (%)	61.90 ± 14.19	55.98 ± 17.05	0.069*
CRP (mg/dL)	3.14 ± 3.43	3.29 ± 3.81	0.296*
PCT (ng/mL)	0.49 ± 2.25	0.92 ± 3.29	0.168*
PCT status (ng/mL)			
<0.25	143 (88.3)	142 (76.3)	0.006
0.25–1	8 (4.9)	42 (22.6)	<0.001
>1	11 (6.8)	28 (15.1)	0.023

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

Group 1, mycoplasma pneumonia; group 2, viral pneumonia; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin.

Scale variables were analyzed using analysis of chi-square test or Fisher exact test.

**P*-values are from analysis of covariance after adjusting for age.

Table 1. Clinical characteristics of the study subjects

Characteristic	Group 1 (n=162)	Group 2 (n=186)	<i>P</i> -value	Group 3 (n=41)	Group 4 (n=17)	<i>P</i> -value	<i>P</i> -value*	<i>P</i> -value [†]
Age (yr)	5.03 ± 3.12	3.78 ± 3.13	<0.001	5.92 ± 2.68	4.29 ± 2.49	0.041	0.096	0.223
Boys	70 (43.2)	97 (52.2)	0.119	24 (58.5)	7 (41.18)	0.359	<0.001	0.540
Body mass index (kg/m ²)	16.05 ± 2.09	16.06 ± 1.68	0.997	16.36 ± 2.29	16.42 ± 2.02	0.267	0.418	0.489
Chief complain								
Fever (>38°C)	120 (75.0)	137 (73.6)	0.930	31 (75.6)	17 (100)	0.063	0.448	0.004
Respiratory symptoms	42 (25.9)	49 (26.3)	0.929	13 (31.7)	17 (100)	<0.001	0.584	<0.001
Missing data	0 (0)	5 (2.7)	-	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Duration of admission (day)	4.28 ± 2.78	3.96 ± 1.93	0.227	8.80 ± 4.52	7.29 ± 3.19	0.230	<0.001	<0.001
Mechanical ventilation care	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-	-	-

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

Group 1, mycoplasma pneumonia; group 2, viral pneumonia; group 3, mycoplasma pneumonia with follow-up sampling; group 4, viral pneumonia with follow-up sampling, respiratory symptoms were defined as having coughing, sputum, or respiratory difficulty.

Scale variables were analyzed using analysis of chi-square test or Fisher exact test and continue variables were analyzed using analysis of Student *t*-test or Mann-Whitney *U*-test.

*Group 1 compared with group 3. [†]Group 2 compared with group 4.

Table 3. Comparison of laboratory findings at the time of admission and follow-up in groups 3 and 4

Characteristic	First		P-value	Follow-up		P-value	P-value*	P-value†
	Group 3	Group 4		Group 3	Group 4			
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7.99 \pm 3.62	8.77 \pm 3.97	0.494	8.27 \pm 2.69	8.04 \pm 2.46	0.765	0.531	0.598
Neutrophil proportion (%)	65.14 \pm 11.31	57.75 \pm 17.38	0.216	64.73 \pm 14.35	51.65 \pm 17.41	0.012	0.832	0.269
CRP (mg/dL)	4.39 \pm 5.51	4.31 \pm 2.90	0.286	4.81 \pm 7.07	1.86 \pm 1.39	0.252	0.682	0.008
PCT (ng/mL)	1.72 \pm 4.30	1.77 \pm 4.89	0.844	0.43 \pm 0.80	0.44 \pm 0.79	0.850	0.046	0.236
PCT status (ng/mL)							0.587	0.315
<0.25	23 (56.1)	9 (52.9)	1.000	26 (63.4)	12 (70.6)	0.826		
0.25–1	9 (22.0)	3 (17.6)	0.507	7 (17.1)	2 (11.8)	0.912		
>1	9 (22.0)	5 (29.4)	0.386	8 (19.5)	3 (17.6)	0.869		

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

Group 3, mycoplasma pneumonia with follow-up sampling; group 4, viral pneumonia with follow-up sampling; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin. Scale variables were analyzed using analysis of chi-square test or Fisher exact test and continue variables were analyzed using analysis of Student *t*-test or Mann-Whitney *U*-test.

*First sampling compared with follow-up sampling in group 3 from Wilcoxon signed rank test. †First sampling compared with follow-up sampling in group 4 from Wilcoxon signed rank test.

체질량지수, 발열에는 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 1군과 2군 간 백혈구 수와 호중구 분율, C-반응단백, 프로칼시토닌

1군과 2군 간에는 나이를 교정했을 때, 백혈구 수, 호중구의 분율, CRP, PCT 평균값은 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다. 그러나 PCT 분류에서는 0.25 ng/mL 미만(143명, 88.3% vs. 142명, 76.3%, $P=0.006$), 0.25–1 ng/mL (8명, 4.9% vs. 42명, 22.6%, $P<0.001$), 1 ng/mL 이상(11명, 6.8% vs. 28명, 15.1%, $P=0.023$)으로 1군과 2군 간에서 통계적으로 의미 있는 차이가 있었다(Table 2).

3. 3군과 4군 간 백혈구 수와 호중구 분율, C-반응단백, 프로칼시토닌과 두 시기에서 변화

입원 당일 시행한 일차 혈액검사에서 3군과 4군 간에 백혈구 수, 호중구 분율, CRP와 PCT 평균값, PCT 분류에서는 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다. 그리고 이차 혈액검사 결과에서도 백혈구 수, CRP와 PCT 평균값, PCT 분류에서는 두 군 간에 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다. 그러나 호중구 분율은 3군에서 64.73% \pm 14.35%로 4군의 51.65% \pm 17.41%보다 의미 있게 높았다($P=0.012$) (Table 3).

3군에서는 일차와 이차 염증 지표들 결과를 비교했을 때, PCT 값만이 일차 1.72 \pm 4.30 ng/mL에서 이차 0.43 \pm 0.80 ng/mL로 의미 있게 감소하였다($P=0.046$). 그러나 일차와 이차 시기 사이에 3군에서는 백혈구 수(7.99 \pm 3.62 vs. 8.27 \pm 2.69, $P=0.531$), 호중구 분율(65.14 \pm 11.31 vs. 64.73 \pm 14.35, $P=0.832$), CRP (4.39 \pm 5.51 vs. 4.81 \pm 7.07, $P=0.682$) 값은 의미 있는 차이가 없었다(Table 3). 3군에서 PCT 분류에서는, 0.25 ng/mL 미만(23명, 56.1% vs. 26명, 63.4%), 0.25–1 ng/mL (9명, 21.9% vs. 7명, 17.1%), 1 ng/mL 이상(9명,

22.0% vs. 8명, 19.5%)으로 0.25 ng/mL 미만의 환자 수가 이차 검사에서 증가하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.587$) (Table 3).

4군에서는 일차와 이차 염증 지표들 결과를 비교했을 때, CRP 값만이 일차 4.31 \pm 2.90 mg/dL에서 이차 1.86 \pm 1.39 mg/dL로 의미 있게 감소하였다($P=0.008$). 그러나 일차와 이차 시기 사이에 4군에서는 백혈구 수(8.77 \pm 3.97 vs. 8.04 \pm 2.46, $P=0.598$), 호중구 분율(57.75 \pm 17.38 vs. 51.65 \pm 17.41, $P=0.269$), PCT 평균값(1.77 \pm 4.89 vs. 0.44 \pm 0.79, $P=0.236$)으로 통계적으로 의미 있는 변화가 없었다(Table 3). 4군에서 PCT 분류에서는 1차와 2차 값을 비교했을 때, 0.25 ng/mL 미만(9명, 52.9% vs. 12명, 70.6%), 0.25–1 ng/mL (3명, 17.6% vs. 2명, 11.8%), 1 ng/mL 이상(5명, 29.4% vs. 3명, 17.6%)으로 0.25 ng/mL 미만의 환자 수가 이차 검사에서 증가하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.315$) (Table 3).

고 찰

이 연구는 다기관 연구로 지역사회폐렴으로 입원한 환자들 중 바이러스 폐렴과 마이코플라스마 폐렴 환자들의 입원 당일의 PCT 값과 다른 염증 지표들을 비교하였다. 그리고 입원 기간 중 시행한 PCT 값과 다른 염증 지표들이 발열 없음이 48시간 이상 확인된 뒤 시행한 결과가 있는 환자들을 선택하여 입원 당일 결과와 연속적으로 비교하였다. 입원 당일 일차 PCT 평균은 마이코플라스마 폐렴군(1군)과 바이러스 폐렴군(2군) 간, 염증 지표의 연속적 결과가 있는 마이코플라스마 폐렴군(3군)과 염증 지표의 연속적 결과가 있는 바이러스 폐렴군(4군) 간에서도 통계학적으로 의미가 없었다. 그러나 PCT 분류에서는 마이코플라스마 폐렴군(1군)과 바이러스 폐렴군(2군) 간에서만 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

염증 지표 중 하나인 혈청 PCT 농도는 건강한 사람에게는 낮거나 감지할 수 없어, 일반적으로 확인된 세균 감염 환자에서만 현저히 증가하여 항생제 사용 유무를 결정하는 지표로 널리 사용되어 왔다.¹¹ 그러나 혈중 PCT 농도는 모든 세균 감염에서 증가하는 것은 아니며 비감염성염증 상태에서도 패혈증 환자의 수준까지 증가할 수 있으며, 감염이 있다고 하더라도 급성 초기이거나 국소 감염 또는 아급성심장내막염에서는 증가하지 않을 수 있다.¹² 최근 미국 CAP 연구에서는 코호트 집단에서 검출된 병원체의 유형 및 질병의 중증도와 혈청 PCT 농도의 관련성을 발표하였는데, CAP로 입원한 소아의 PCT 농도는 마이코플라스마 폐렴 환자에서 바이러스 폐렴이나 세균성폐렴에 비해 의미 있게 낮다는 것이다.⁸ 그리고 이러한 결과는 성인과 어린이를 대상으로 한 이전의 연구에서도 보고된 바 있다.^{13,14} 그러나 CAP 폐렴 소아에 대한 PCT의 임상적 유용성을 평가한 연구 결과들 또한 아직까지 상충된다.¹⁵⁻¹⁸ 많은 연구에서 PCT 검사가 세균 감염과 바이러스 감염 및 비감염성 염증 질환을 구별하는 데 유용한 검사임을 보여주고 있으며,^{19,20} 실제로도 유용하게 활용되고 있다. 그러나 마이코플라스마 폐렴과 바이러스 폐렴을 구분하는 데는 아직 부족해 보인다.

그러므로 이 연구에서도 입원 당일 검사 결과만이 아니라 입차, 입차 두 시기의 PCT 값을 비교하였을 때 마이코플라스마 폐렴에서 통계적으로 의미 있게 감소하는 결과를 보아 PCT 값의 변동을 보는 것이 두 폐렴을 구별하는 데 도움이 될 듯 하다. 그리고 입원일 PCT 분류에 따라 두 폐렴을 구분하는 것은 도움이 될 수도 있겠으나, 이 연구의 결과에서는 마이코플라스마 폐렴군(1군)과 바이러스 폐렴군(2군)에 비해 각각 발열 기간이 상대적으로 길었던 염증 지표의 연속적 결과가 있는 마이코플라스마 폐렴군(3군)과 바이러스 폐렴군(4군) 간에서는 통계적으로 의미가 없어 절대적 기준으로 보는 것은 힘들어 보인다.

한편 급성기 반응 단백질 중 CRP는 가장 먼저 증가하며, 세균성 염증반응에 있어서 가장 유효하고 특이적인 생물학적 표지 중 하나로 알려져 있다.^{21,22} 혈중 CRP는 반감기가 19시간으로, 감염이 있는 뒤 6시간 후부터 농도가 5 mg/L 이상으로 상승하여, 최고치는 48시간째에 도달한다.²² 그리고 CRP의 경우 다른 인자들에 비하여 염증과 조직 손상에 대하여 가장 민감도가 높은 표지자로 알려져 있으며, 경한 염증이나 바이러스 감염이 있을 경우엔 1-4 mg/dL 사이의 값을 보인다.²³ 바이러스질환에서 대부분 CRP의 값은 낮으나, 심한 임상 양상을 보이거나 세균성감염 등의 합병증이 동반될 경우 또는 특정 바이러스 감염에서 높은 값을 보일 수 있는 것으로 알려져 있다.²⁴ 이 연구에서는 입원 당시 CRP 값은 마이코플라스마 폐렴 집단과 바이러스 폐렴 집단 간 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 그러나 입차, 입차 두 시기의 CRP 값을 비교하였을 때 바이러스 폐렴에서 통계적으로 의미 있게 감소하는 결과를 보아, 연속적인 CRP 값의 변화를 보는 것 또한 PCT 값의 변화와 함께 두 폐렴을

분류하는 데 도움이 될 듯 하다.

호중구 분율은 널리 사용되고 있는 염증 인자 중 하나이며, 호중구 증가증의 흔한 원인 중 가장 중요한 것은 감염이다.^{6,7} 호중구는 급성감염에 의한 경우에는 골수에서 생성이 증가할 뿐만 아니라 말초혈액으로 방출이 증가하는데, 특히 요로감염 환자에서 호중구의 증가와 균혈증과의 연관성이 이전 연구에서 이루어졌다.²⁵ 그러나 급성 세균 감염 시 호중구 증가의 폭은 연령에 따라 다양하게 나타날 수 있다는 단점이 있다.²⁶ 이 연구에서는 입차 시기의 호중구 분율값을 비교하였을 때 3군과 4군 사이에서 의미 있는 차이가 보였으며, 이러한 결과로 미루어 호중구 분율 또한 두 폐렴을 구분하는 데 도움이 될 듯하다.

이 연구에서 입원 당일 시행한 PCT, CRP, WBC 값들은 두 폐렴 간 차이가 없었고, 아쉽게도 이러한 결과는 폐렴의 조기 진단과 항생제 치료에 도움이 될 수 없을 것으로 여겨진다. 하지만 입원 당일의 PCT와 다른 염증 지표들을 시행하고, 환자들의 입원 중 발열 없음이 48시간 이상 확인된 뒤 PCT와 다른 염증 지표들을 추적 관찰을 했다는 점에서 이전 연구들과 차별적 의미를 갖는다. 이 연구는 후향적 연구 디자인이 가진 공통적 한계와 함께 몇 가지 제한점 등이 있다. 첫째, PCT를 포함한 염증 지표들을 연속적으로 추적 관찰하였으나 다기관 연구인 데도 불구하고 원래 환자군에 비해서 선택된 환자 수가 비교적 적었으며, 특히 바이러스 폐렴인 경우 인원 수가 더 적어서 선택 편향(selection bias)이 존재하여 객관성이 부족하다는 한계가 있을 수 있다. 그러나 바이러스 폐렴의 경우 중증도가 높지 않고 입원 중 대부분 임상적으로 빨리 호전되는 경우가 많아서 PCT 값의 추적이 적었던 것으로 보여진다. 둘째, 비인두 면봉이나 구강인두 면봉의 병원균 검출은 PCR 분석법을 사용하여 검출은 원인을 나타내지 않을 수 있으며, 마이코플라스마 폐렴의 진단에 마이코플라스마 특이 IgM 양성을 그 기준으로 사용함으로써 과거에 마이코플라스마 폐렴을 앓았던 환자가 포함되는 선택 오류가 있었을 가능성이 있었다. 마지막으로 바이러스나 마이코플라스마 폐렴 모두 innate immunity를 감소시킴으로 인한 2차 감염 혹은 superinfection 가능성이 있으나 이 연구에서는 이를 배제하지 못하였으며, 항생제의 사용 여부가 검사 결과에 미치는 영향에 대해서도 분석을 하지 못했다. 그래서 더 객관적인 결과를 얻기 위해서는 추후 대규모의 전향적 연구가 추가적으로 필요할 것으로 생각한다. 결론적으로 마이코플라스마 폐렴과 바이러스 폐렴의 감별은 단편적인 PCT 값뿐만 아니라 CRP 값의 비교도 연속적으로 이루어져야 도움이 될 것이라 생각한다. 또한 이 연구에서 세균성폐렴에서의 PCT 평균값을 비교하지 않았지만 PCT가 세균 감염을 시사하는 염증 표지자로 알려져 있으므로 마이코플라스마 폐렴과 바이러스 폐렴에서의 낮은 PCT 수치는 세균성 감염을 배제할 수 있어 항생제의 남용을 막을 수 있으리라 생각한다.

REFERENCES

- Pfuntner A, Wier LM, Stocks C. Most frequent conditions in U.S. hospitals, 2011: statistical brief #162. 2013 Sep. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2006.
- Lee GE, Lorch SA, Sheffler-Collins S, Kronman MP, Shah SS. National hospitalization trends for pediatric pneumonia and associated complications. *Pediatrics* 2010;126:204-13.
- 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.
- 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.
- Ahn HS, Shin HY, editors. Hong Chang Eui pediatrics. 11th ed. Seoul: MiraeN, 2016:697.
- Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, Eskola J. Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:484-90.
- Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977-83.
- Stockmann C, Ampofo K, Killpack J, Williams DJ, Edwards KM, Grijalva CG, et al. Procalcitonin accurately identifies hospitalized children with low risk of bacterial community-acquired pneumonia. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7:46-53.
- Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-74.
- Sensini A, Zuccherini F, Cerboni G, Galullo M, Meli L, Maso GD, et al. Serological diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection: a complicated puzzle. *Microbiol Med* 2012;27:171-6.
- Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1512-25.
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396-402.
- Baer G, Baumann P, Buettcher M, Heininger U, Berthet G, Schäfer J, et al. Procalcitonin guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (ProPAED): a randomized controlled trial. *PLoS One* 2013;8:e68419.
- Esposito S, Tagliabue C, Piccioli I, Semino M, Sabatini C, Consolo S, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia. *Respir Med* 2011;105:1939-45.
- Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL, et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001;84:332-6.
- Toikka P, Irjala K, Juvén T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:598-602.
- Menéndez R, Sahuquillo-Arce JM, Reyes S, Martínez R, Polverino E, Cillóniz C, et al. Cytokine activation patterns and biomarkers are influenced by microorganisms in community-acquired pneumonia. *Chest* 2012;141:1537-45.
- Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Barral A, Araújo-Neto CA, Guerin S, Saukkoripi A, et al. Procalcitonin is useful in identifying bacteraemia among children with pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2010;42:644-9.
- Resch B, Gusenleitner W, Müller W. Procalcitonin, interleukin-6, C-reactive protein and leukocyte counts in infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:475-6.
- Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30:556-73.
- Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:735-46.
- Squire EN Jr, Reich HM, Merenstein GB, Favara BE, Todd JK. Criteria for the discontinuation of antibiotic therapy during presumptive treatment of suspected neonatal infection. *Pediatr Infect Dis* 1982;1:85-90.
- Emmerson AJ. C-reactive protein and the newborn infant. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011;96:e1.
- Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *J Pediatr* 1988;113:641-6.
- Bahagon Y, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM. Prevalence and predictive features of bacteremic urinary tract infection in emergency department patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:349-52.
- Aminzadeh Z, Parsa E. Relationship between age and peripheral white blood cell count in patients with sepsis. *Int J Prev Med* 2011;2:238-42.