

## 폐렴알균과 기타 연쇄구균에 의한 지역사회획득폐렴의 임상상 비교

조유미 · 송준영 · 최원석 · 허중연 · 노지윤 · 김우주 · 정희진

고려대학교 의과대학 내과학교실 감염내과

### Comparison of Clinical Characteristics of Pneumococcal and non-Pneumococcal Streptococcal Pneumonia

**Background:** Although Pneumococcal (SPN) pneumonia is the most common cause of community-acquired pneumonia, non-pneumococcal streptococcal (NSPN) pneumonia is also frequently reported. However, there are insufficient data on characteristics of NSPN pneumonia which makes it difficult to decide treatment plans or to assess the prognosis.

**Materials and Methods:** Between March 2002 and February 2009, medical records including clinical and epidemiological data on patients aged  $\geq 18$  years with community-acquired streptococcal pneumonia were reviewed retrospectively. Clinical characteristics were compared between community-acquired NSPN pneumonia and SPN pneumonia.

**Results:** During the 7 year study periods, 248 patients were hospitalized with community-acquired streptococcal pneumonia and 30 of them had NSPN pneumonia. There were 12 cases of *Streptococcus constellatus*, 7 cases of *S. anginosus*, 4 cases of *S. mitis*, 3 cases of *S. pyogenes*, 2 cases of *S. oralis*, 1 case of *S. alactolyticus* and 1 case of *S. agalactiae*. There was no difference in percentage of patients with a chronic underlying disease between SPN and NSPN pneumonia groups. The most common was chronic obstructive pulmonary disease (SPN 29.8%, NSPN 16.7%) followed by diabetes mellitus (SPN 22.0%, NSPN 13.3%). Bacteremia (SPN 7.3%, NSPN 20.0%,  $P=0.04$ ) and empyema (SPN 1.4%, NSPN 53.3%,  $P<0.001$ ) were more common in NSPN pneumonia. However, there was no significant difference in the CURB-65 pneumonia severity score and 30-day mortality between the two groups. According to multivariate analysis results, the significant risk factor for NSPN pneumonia was the history of frequent alcohol drinking (Adjusted OR 3.81, 95% CI 1.36 to 10.67).

**Conclusion:** Pneumonia caused by NPSN is more commonly accompanied by bacteremia and empyema compared to SPN pneumonia, but there was no difference in the 30-day mortality between the two groups. NSPN pneumonia should be considered if a patient with a history of chronic alcoholism presents with pneumonia and pleural effusion, especially when Gram positive diplococci is seen in the sputum Gram stain.

**Key Words:** Community-acquired pneumonia, Pneumococcal pneumonia, Streptococcus

Yu Mi Jo, Joon Young Song, Won Suk Choi, Jung Yeon Heo, Ji Youn Noh, Woo Joo Kim, and Hee Jin Cheong

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: May 10, 2010

Revised: August 10, 2010

Accepted: August 11, 2010

Correspondence to Hee-Jin Cheong, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, 97 Guro Dong-gil, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea

Tel: +82-2-2626-3050, Fax: +82-2-2626-1105

E-mail: heejinmd@medimail.co.kr

[www.icjournal.org](http://www.icjournal.org)

## 서론

성인에서 지역사회 폐렴의 가장 흔한 원인 균은 폐렴사슬알균으로 알려져 있다[1, 2]. 폐렴사슬알균(*Streptococcus pneumoniae*, SPN)은 사슬알균(*Streptococcus* spp.) 중 한가지로 폐렴을 비롯한 각종 호흡기 감염증을 유발한다. 그러나 SPN 이외의 A, B, C, G 등 다양한 혈청군의 사슬알균(Non-pneumococcal *Streptococcus*, NSPN)은 호흡기 감염증 이외에도 심내막염이나 피부연조직 감염증 등 다양한 감염증과 연관된다.

사슬알균 폐렴은 대부분 SPN에 의해 발생하지만 NSPN에 의한 폐렴도 드물게 보고되고 있으며, A군,  $\beta$ -용혈성 사슬알균인 *Streptococcus pyogenes*가 NSPN 폐렴의 대부분을 차지한다. A군,  $\beta$ -용혈성 사슬알균은 주로 급성인후염 또는 그와 연관된 합병증과 관련되며, 폐렴과 같은 하부호흡기 감염증은 SPN에 비해 상대적으로 드물다. 그러나 영국에서 시행되었던 연구에서는 A군,  $\beta$ -용혈성 사슬알균에 의한 감염증 중 폐렴이 20%를 차지할 만큼 호흡기 감염증의 비중이 적지 않았다[3]. B, C, G 군  $\beta$ -용혈성 사슬알균은 폐렴 등의 하부호흡기 감염증을 일으키기보다는 면역저하가 있는 환자에서 아급성 심내막염 등의 주요 원인 균으로 분리된다. 즉, 같은 사슬알균이라도 혈청 군에 따라 연관되는 주요 감염증이 다르다.

만성 심폐질환, 만성 간질환, 당뇨병, 알코올남용, 지라없음증, 종양 등의 기저질환은 침습 SPN 폐렴의 유의한 위험인자로 알려져 있으나[4-6], 상대적으로 드물게 발생하는 NSPN 폐렴에서는 위험인자 및 예후인자가 잘 알려져 있지 않다. 이에 저자들은 본 연구를 통하여 NSPN 폐렴환자에서 기저질환, 치료효과 등 임상상을 파악하고 SPN 폐렴과 차이점을 분석하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2002년 3월부터 2009년 2월까지 900 병상 규모의 일개 수련 병원에 입원한 18세 이상의 환자를 대상으로 하였고, 미생물 배양 결과를 토대로 호흡기 검체(객담, 기관지 흡인액, 흉수) 또는 혈액에서 사슬알균이 동정된 환자를 찾고, 이 중에서 단순 흉부촬영에서 폐렴 침윤소견과 함께 기침, 객담, 발열 등의 호흡기 및 전신 증상을 동반한 폐렴에 합당한 환자들 중 지역사회 폐렴 환자들을 선별하여 이들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 배양결과는 입원초기에 시행한 최초의 검사만을 유의한 것으로 판단하였고, 반복된 입원으로 한 환자가 두 번 이상 포함된 경우에는 입원 간격이 최소 한 달 이상이면서 지역사회 폐렴에 합당할 때에만 별도의 1예로 간주하였다. 이들의 성별, 나이, 기저질환, 입원력, 음주, 흡연 등의 인구학적 요소와 3개월 내 입원력, 입원 전 항균제 사용력, 합병증 발생과 사망유무, 입원기간 등을 조사하여 SPN 폐렴과 NSPN 폐렴의 임상적 특징을 비교하였다.

### 2. 정의

지역사회 폐렴은 입원 당시에 폐렴이 있었거나 입원 후 48시간 이내에 흉부 X-선 검사상 폐렴 침윤이 있었던 경우로 정의하였다. 일반적으로 폐렴의 원인 균을 규명할 때 혈액이나 흉수 등 정상적으로 무균상태인 검체에서 세균이 동정될 때 명백한 원인 균으로 판정할 수 있다. 그러나 지역사회 폐렴에서 혈액에서 원인 균이 동정되는 경우는 5-14%에 지나지 않아, 초기에 경험적 항균제로 치료를 시작하고 객담 도말과 배양검사를 참조하게 된다[7]. 최근의 한 연구에서는 양질의 객담으로 시행한 도말검사와 일치하는 배양검사의 SPN 폐렴에 대한 진단의 예민도와 특이도는 각각 82%와 93%에 이른다고 보고한 바 있다[8]. 저자들은 연구대상 검체 중 무균 검체의 제한된 수를 극복하고자 양질의 객담 검체 결과를 포함하여 본 연구를 진행하였다. 객담은 현미경 저배율 시야에서 10개 미만의 상피세포와 25개 이상의 백혈구를 보이는 5 등급 이상을 적절한 검체로 간주하였고, 도말 검사에서 그람 양성 쌍알균이 보이고, SPN 또는 NSPN이 단독으로 배양되었던 결과만을 포함시켜 폐렴 원인 균으로 간주하였다. *Legionella pneumophila* 소변 항원검사와, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* 등에 대한 혈청검사 결과 양성인 경우는 분석에서 제외하였다. SPN 폐렴은 호흡기 검체 또는 혈액에서 SPN이 동정된 경우로, NSPN 폐렴은 SPN을 제외한 사슬알균이 동정된 경우로 정의하였다. 흡연력은 하루 1갑 이상 흡연을 하는 경우로, 잦은 음주력은 주 5회 이상 음주를 하는 경우로 정의하였다.

### 3. 항균제 감수성 검사

항균제 감수성 검사는 VITEK 2로 보고된 결과를 토대로 penicillin G, levofloxacin, cefotaxime, erythromycin, trimethoprim/sulfamethoxazole에 대한 내성을 조사하였다. Penicillin G에 대한 내성은 SPN에서 2008년 1월 개정된 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 지침의 기준에 따라서 MIC  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 일 때 내성으로 보는 것이 타당하지만, 2005년 이전에는 감수성 결과에 MIC가 보고되지 않았던 현실을 고려하여 MIC  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ 일 때 내성으로 간주하였다. 그 밖에, *Viridans streptococci*, *S. milleri* group은 MIC  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 를 기준으로 하였으며,  $\beta$ -용혈성 사슬알균은 MIC  $\leq 0.12 \mu\text{g/mL}$ 에 해당되지 않는 비감수성 그룹(nonsusceptible category)인 경우 내성으로 간주하였다. Cefotaxime에 대한 내성은 SPN, *Viridans streptococci*, *S. milleri* group은 MIC  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 를 기준으로 하였으며,  $\beta$ -용혈성 사슬알균은 MIC  $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ 에 해당되지 않는 비감수성 그룹인 경우 내성으로 간주하였다[9]. Trimethoprim/sulfamethoxazole에 대한 내성은 SPN에 대해서만 조사하였다.

### 4. 통계처리

통계프로그램은 SPSS 12.0 KO for Windows (SPSS Inc.)를 이용하였다. SPN 폐렴과 NSPN 폐렴의 임상적 특성은 chi-square test, Student's t-test, Wilcoxon's rank sum test를 이용하여 비교하였고, NSPN 폐렴에 대한 Odd ratio 분석에는 logistic regression test를 이용하였다. 개체수가 적은 경우 Fisher's exact test를 이용하였다. 통계적 유의성 판정은  $P < 0.05$ 을 기준으로 하였고, 신뢰구간은 95%를 기준

으로 하였다.

## 결과

### 1. 사슬알균 폐렴의 연도별 발생 추이

2002년부터 2009년까지 7년간 배양 양성 지역사회 획득 사슬알균 폐렴으로 진단된 환자는 총 248명이었고, 이 중 NSPN 폐렴은 30명이었다. NSPN 원인 균은 *Streptococcus constellatus*가 12예, *S. anginosus*가 7예, *S. mitis*가 4예, *S. pyogenes*가 3예, *S. oralis*가 2예, *S.*



Figure 1. Annual cases of Streptococcal pneumonia.

SPN, Pneumococcal pneumonia; NSPN, Non-pneumococcal streptococcal pneumonia.

Table 1. Baseline Characteristics of Patients with Streptococcal Pneumonia

Characteristics	No. (%) of patients (n=248)		P value
	Pneumococcal pneumonia (n=218)	Other streptococcal pneumonia (n=30)	
Age, years, mean	62.7	57.6	0.13
Male to female ratio	2.5:1	1.5:1	0.19
Immunocompromised conditions <sup>a</sup>	65 (29.8)	4 (13.3)	0.06
Malignancy <sup>b</sup>	39 (17.9)	4 (13.3)	0.54
Chronic renal disease	8 (3.7)	0 (0)	0.60
Transplantation	1 (0.5)	0 (0)	1.00
Immune suppressive treatment <sup>c</sup>	44 (20.2)	3 (10.0)	0.18
Other chronic conditions <sup>d</sup>	109 (50.0)	11 (36.7)	0.18
Diabetes mellitus	48 (22.0)	4 (13.3)	0.27
Chronic heart disease	28 (12.8)	3 (10.0)	1.00
Liver cirrhosis	4 (1.8)	1 (3.3)	0.48
Chronic obstructive lung disease	65 (29.8)	5 (16.7)	0.13
Frequent alcohol drinking <sup>e</sup>	42 (19.3)	11 (36.7)	0.03
Smoking	99 (45.4)	12 (40.0)	0.58
Hospitalization within 3 months	32 (14.7)	7 (23.3)	0.28
Previous antibiotics within 2 weeks before hospitalization	64 (29.4)	10 (33.3)	0.66

<sup>a</sup>, <sup>d</sup>Some patients had more than one conditions.

<sup>b</sup>Including hematologic malignancy.

<sup>c</sup>Current immune suppressive therapy including radiation, systemic steroids or chemotherapy.

<sup>e</sup>Alcohol drinking more than five times a week.

*alactolyticus*와 *S. agalactiae*가 각각 1예였다. 사슬알균 폐렴의 연도별 발생 환자수는 28-33명으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 NSPN 폐렴은 2002년부터 2008년까지 각각 1명, 6명, 4명, 4명, 2명, 2명, 11명으로 2008년도에 급격한 증가를 보였고 2008년 11예 중 7예가 *S. constellatus*에 의한 폐렴이었다(Fig. 1).

### 2. 사슬알균 폐렴 환자의 임상적 특징

248명의 사슬알균 폐렴 환자의 임상적 특징은 Table 1과 같다. SPN 폐렴 군과 NSPN 폐렴 군의 평균 나이는 62.7세와 57.6세로 차이는 없었고, 남녀 비는 SPN 군이 2.5:1, NSPN 군이 1.5:1로 양 군 모두 남자 환자의 비율이 높았고 양 군간 유의한 차이는 없었다. 유일한 차이를 보였던 것은 잦은 음주력이 있는 환자의 비율로 SPN 군과 NSPN 군에서 각각 19.3%와 36.7%로 NSPN 군에서 높은 비율을 보였다( $P=0.03$ ). 만성 기저질환이 있는 환자는 양 군에서 각각 50.0%와 36.7%였으나 유의한 차이는 없었으며, 이 중 가장 흔한 것은 만성 폐쇄성 폐질환과 당뇨병으로 SPN 군에서 각각 29.8%와 22.0%, NSPN 군에서 각각 16.7%와 13.3%에서 동반되었다.

CURB-65로 나타낸 폐렴의 중증 지표는 양 군간 유의한 차이는 없었다. 사슬알균 폐렴의 흉부 단순촬영 소견은 국소 반점 침윤에서 다엽성 침윤까지 다양하였고, 흉수를 동반한 폐렴은 SPN 폐렴에서 22예(11.1%), NSPN 폐렴에서 17예(56.7%)로 NSPN 폐렴에서 유의하게 많았다( $P<0.001$ ). 균혈증(SPAN 폐렴 7.3%, NSPN 폐렴 20.0%)과 농흉(SPAN 폐렴 1.4%, NSPN 폐렴 53.3%)은 NSPN 폐렴에서 높은 동반율을 보였다( $P=0.04$ ,  $P<0.001$ ). 패혈쇼크, 기계환기 유무, 급성 신부전 등의 기타 합병증은 양 군 간 차이는 없었고 30일 사망률도 차이를 보이지 않았다. 그러나 입원기간은 NSPN 폐렴에서 유의하게 길었다( $P<0.001$ ) (Table 2).

흉수를 동반한 폐렴 39예 중 27예에서 흉수천자를 시행하였고(SPAN 폐렴 11예, NSPN 폐렴 16예), 이 중 16예(59.3%)에서 입원 2일 내에

Table 2. Clinical Presentation and Outcome of Streptococcal Pneumonia

Clinical presentation	No. (%) of patients (n=248)		P value
	Pneumococcal pneumonia (n=218)	Other streptococcal pneumonia (n=30)	
CURB-65 score, mean [range]	2.0 [1.0-2.0]	1.0 [1.0-2.0]	0.74
Chest radiograph			
Localized patch infiltration	36 (16.5)	7 (23.3)	
Bilateral interstitial infiltration	39 (17.9)	5 (16.7)	
Lobar infiltration	80 (36.7)	11 (36.7)	
Multilobar infiltration	63 (28.9)	7 (23.3)	
Pleural effusion	22 (11.1)	17 (56.7)	<0.001
Outcome			
Bacteremia	16 (7.3)	6 (20.0)	0.04
Shock	26 (11.9)	7 (23.3)	0.09
Empyema	3 (1.4)	16 (53.3)	<0.001
Mechanical ventilation	25 (11.5)	4 (13.3)	0.76
Acute renal failure	44 (20.2)	5 (16.7)	0.81
Length of hospital stay, days, mean [range]	9 [5.0-14.0]	18.5 [8.0-25.0]	<0.001
30-day mortality	9 (4.1)	3 (10.0)	0.17

시행하였고 양 군간 시행 시기의 차이는 없었다. 흉수천자 검사에서 NSPN 폐렴에서 유의하게 glucose는 낮았고 lactate dehydrogenase는 높았다(Table 3). 사슬알균이 동정된 검체는 혈액이 17예(SPN 11예, NSPN 6예), 혈액과 객담에서 동시 배양된 경우가 5예(SPN 5예), 흉수에서 배양된 경우가 16예(NSPN 16예), 흉수와 객담에서 동시 배양된 경우가 1예(SPN 1예), 객담, 기관지 흡인액 등에서만 배양된 경우가 209예(SPN 201예, NSPN 8예)였다.

### 3. 사슬알균 폐렴 원인 균의 항균제 내성

항균제 감수성 결과 NSPN은 모두 페니실린에 감수성을 보였고, SPN은 114예(52.3%)에서 페니실린에 내성을 보였다. Erythromycin에 대한 내성은 SPN 130예(59.6%)와 NSPN 6예(20.0%)에서 보였다. Cefotaxime과 vancomycin에 내성을 보인 사슬알균은 없었으며, levofloxacin 내성은 SPN 3예, NSPN 1예에서 보였다. Trimethoprim/sulfamethoxazole의 경우 SPN 94예(43.1%)에서 내성을 보였다(Table 4).

### 4. 비폐렴사슬알균-사슬알균 폐렴의 위험 인자

단변량 분석에서 주 5회 이상의 잦은 음주력이 있는 경우 NSPN의 위험도가 2.43 배 증가하였고, 나이, 성별 등을 고려한 다변량 분석에서도 잦은 음주력은 NSPN 폐렴의 유의한 위험인자였다(Adjusted OR 3.81, 95% CI 1.36-10.67). 면역저하 상태나 기저질환 동반유무는 NSPN 폐렴 발생에 영향을 미치지 않았고, 특히 만성 호흡기 질환과 당뇨병, 중앙도 NSPN 폐렴과 유의한 관련이 없었다(Table 5).

## 고찰

본 연구결과 2002년부터 2009년까지 NPSN에 의한 지역사회 폐렴

은 총 30예가 발생하여 SPN에 의한 지역사회폐렴과 평균 6:1의 비율로 비교적 균등한 예가 해마다 발생하고 있음을 알 수 있었다. NSPN 폐렴의 원인 균 분포는 다양했으나 *S. milleri* group (SMG)이 19예(63.3%, *S. constellatus* 12예, *S. anginosus* 7예)로 가장 많았다.

사슬알균은 그람 양성 쌍알균으로 용혈 양상에 따라  $\alpha$ 와  $\beta$ 군으로 나뉜다. SPN과 Viridans streptococci, SMG 등이  $\alpha$ -용혈성 사슬알균에 해당되며,  $\beta$ -용혈성 사슬알균은 다시 Lancefield group A, B, C, G 군 등으로 나눌 수 있다. SPN 이외의 사슬알균 폐렴이 지역사회 폐렴에서 차지하는 비중이나 임상적 특징에 관한 국내 자료는 매우 드물다. 1990년대 후반에 시행된 7개 대학 병원의 후향적 조사에 의하면 지역사회 폐렴 246예 중 81예(32.9%)에서 원인 균을 알 수 있었고(도말검사와 일치하는 객담 배양 양성인 경우도 포함), 이 중 19예가 SPN, 4예가 NSPN이었다. SPN 2예에서만 알코올중독(alcoholism, 명확한 기준은 제시되어 있지 않았다)이 있었고, 당뇨병은 SPN 6예, NSPN 2예에서 동반되어 가장 흔한 기저질환이었다. SPN의 항균제 내성률은 병원 별로 17-28% 정도로 본 연구에서 조사된 52.3%에 비하면 낮았다[10]. 이후 2000년대 초반에 원외폐렴에 대한 다기관 전향적 연구가 시행되었고, 객담검사 결과까지 포함한 분석에서 총 585예 중 220예에서 원인 균이 동정되었고, 이 중 SPN이 59예(26.8%)로 가장 많았고, NSPN은 흉수에서 배양된 group C Streptococci 단 1예였다. 기저질환은 SPN 폐렴의 50%에서 동반되었고, SPN의 페니실린 내성률(MIC  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ )은 34.3%였다[11].

사슬알균이 호흡기 주요 상재균임을 감안하면 NSPN도 적지 않은 수에서 폐렴의 원인이 될 것이라 예상된다. Yamashiro 등은 화농성 객담을 보이는 사람이 그렇지 않은 사람에 비해 SMG의 인후 집락율이 높았고, SMG의 인후 집락 정도가 높을수록 SMG에 대한 혈청 항체가 높았으며, 화농성 가래가 호전된 후 항체가가 정상 수치로 떨어지

**Table 3.** Culture Results and Pleural fluid analysis in Streptococcal Pneumonia

	Pneumococcal pneumonia (n=218)	Other streptococcal pneumonia (n=30)	P value
Pleural fluid characteristics			
No. of cases performed thoracentesis	11	16	<0.05
No. of cases with gross pus	1	6	<0.05
White blood cell ( $\times 10^9/\text{L}$ ), mean $\pm$ SD	19007.0 $\pm$ 27579.0	15262.2 $\pm$ 23254.5	0.92
Neutrophil count (%), mean $\pm$ SD	63.3 $\pm$ 31.6	83.1 $\pm$ 23.2	0.16
Protein (g/dL), mean $\pm$ SD	3.74 $\pm$ 1.46	3.78 $\pm$ 1.6	0.55
Glucose (mg/dL), mean $\pm$ SD	87.1 $\pm$ 51.0	29.6 $\pm$ 41.8	0.01
LDH (IU/L), mean $\pm$ SD	1223.4 $\pm$ 907.9	13692.0 $\pm$ 25534.3	0.03
pH, mean $\pm$ SD	7.8 $\pm$ 0.5	7.2 $\pm$ 0.8	0.34
Sources of streptococcal isolates			
Blood	16 <sup>a</sup>	6	0.04
Pleural fluid	1 <sup>b</sup>	16	<0.05
Sputum	186 <sup>a, b</sup>	5	<0.05
Bronchial aspiration	21	3	1.00

SD, standard deviation; LDH, lactate dehydrogenase

<sup>a</sup>In five cases, SPN cultured in both sputum and blood.

<sup>b</sup>In one case, SPN cultured in both sputum and pleural fluid.

**Table 4.** Drug Susceptibility of Streptococcus isolated from Patients with Streptococcal Pneumonia (n=248)

Drug	No. (%) of resistant strains <sup>a</sup>	
	Pneumococcal pneumonia <sup>b</sup> (n=218)	Other streptococcal pneumonia <sup>c</sup> (n=30)
Penicillin	114 (52.3)	0
Erythromycin	130 (59.6)	6 (20.0)
Cefotaxime <sup>d</sup>	0	0
Vancomycin	0	0
Levofloxacin	3 ( 1.4)	1 ( 3.3)
TMP/SMX <sup>e</sup>	94 (43.1)	-

<sup>a</sup>If the MIC criteria have only susceptible range, strains yielding results suggestive of a "nonsusceptible" category, we assumed the results as resistant.

<sup>b</sup>MICs of SPN: penicillin resistance MIC  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ , erythromycin resistance MIC  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ , cefotaxime resistance MIC  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ , vancomycin susceptible MIC  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ , levofloxacin resistance MIC  $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ , TMP/SMX resistance MIC  $\geq 4/76 \mu\text{g/mL}$ .

<sup>c</sup>MICs of *Streptococcus* spp. Viridans Group including SMG Group, penicillin resistance MIC  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ .

MICs of *Streptococcus* spp.  $\beta$ -hemolytic Group: penicillin susceptible MIC  $\leq 0.12 \mu\text{g/mL}$ , cefotaxime susceptible MIC  $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ .

Otherwise same as SPN.

<sup>d</sup>MIC results of cefotaxime were available in 74 cases of SPN pneumonia and 14 cases of NSPN pneumonia.

<sup>e</sup>Trimethoprim/sulfamethoxazole.



**Table 5.** Univariate and Multivariate Analysis for Risk Factors Associated Non-Pneumococcal Streptococcal Pneumonia

Variable	No. (%) of patients	Univariate analysis		Multivariate analysis <sup>a</sup>	
		OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age ≥65 years	120 (48.4)	0.68 (0.31-1.48)	0.33	1.13 (0.46-2.77)	0.79
Male gender	174 (70.2)	1.68 (0.76-3.69)	0.20	0.45 (0.17-1.20)	0.11
Frequent alcohol drinking <sup>b</sup>	53 (21.4)	2.43 (1.07-5.48)	0.03	3.81 (1.36-10.67)	0.01
Smoking	111 (44.8)	0.80 (0.37-1.74)	0.58	0.72 (0.28-1.87)	0.50
Immunocompromised conditions <sup>c</sup>	69 (27.8)	0.36 (0.12-1.08)	0.07	0.33 (0.04-2.70)	0.30
Malignancy <sup>d</sup>	43 (17.3)	0.71 (0.23-2.14)	0.54	-	-
Chronic renal disease	8 ( 3.2)	-	-	-	-
Transplantation	1 ( 0.4)	-	-	-	-
Immune suppressive treatment <sup>e</sup>	47 (19.0)	0.44 (0.13-1.52)	0.19	1.61 (0.15-17.38)	0.70
Other chronic conditions <sup>f</sup>	120 (48.4)	0.58 (0.26-1.27)	0.17	1.07 (0.19-6.21)	0.94
Diabetes mellitus	52 (21.0)	0.55 (0.18-1.64)	0.28	0.54 (0.11-2.71)	0.46
Chronic heart disease	31 (12.5)	0.75 (0.21-2.65)	0.66	0.91 (0.15-5.55)	0.92
Liver cirrhosis	5 ( 2.0)	1.85 (0.20-17.08)	0.59	-	-
Chronic obstructive lung disease	70 (28.2)	0.47 (0.17-1.28)	0.14	0.46 (0.09-2.50)	0.37

<sup>a</sup>Blank result means excluded variables.<sup>b</sup>Alcohol drinking more than five times a week.<sup>c</sup>Some patients had more than one conditions.<sup>d</sup>Including hematologic malignancy.<sup>e</sup>Current immune suppressive therapy including radiation, systemic steroids or chemotherapy.

는 것을 근거로 원인균이 동정되지 않는 급성 세균성 폐렴의 상당수가 SMG에 의한 것이라 말한 바 있다[12]. Shinzato 등은 구강 내 혐기균이 SMG의 성장을 촉진하고 숙주의 살균력을 약화시켜 SMG 감염에 대한 상승 작용을 나타내므로 SMG도 중요한 호흡기 감염원이 될 수 있음을 언급한 바 있다[13]. *S. anginosus*, *S. intermedius*와 *S. constellatus*를 포함하는 SMG는 11.8%에서 호흡기 감염을 일으키고[14] 대부분 농흉이나 폐농양을 동반하는 것으로 알려져 있다[15]. 지역사회 폐렴 원인 균에서 SMG가 차지하는 비율은 2-12%에 불과하지만, 47예의 농흉을 동반한 지역사회 폐렴에 관한 조사에 의하면 원인 균 중 50%가 SMG였다[16]. *S. pyogenes*를 포함한  $\beta$ -용혈성 A군 사슬알균은 피사 근막염이나 독소충격증후군 같은 피부 연조직 감염을 주로 유발하는 것으로 알려져 있다. A군 사슬알균이 지역사회 폐렴의 드문 원인인긴 하지만 88명의  $\beta$ -용혈성 사슬알균 균혈증에 대한 연구에서 43%가 A군 사슬알균 감염이었고 23%가 호흡기 감염으로 나타나 A군 사슬알균도 폐렴의 적지 않은 원인이 될 수 있음을 알 수 있었다[17]. 군대와 같이 폐쇄된 곳에서 단체생활을 하는 집단이나 가족 내에서 A군 사슬알균 폐렴의 집단발생이 간헐적으로 보고된 바 있으며, 2002년에는 군 훈련소에서 162건의 A군 사슬알균 폐렴이 대단위로 발생한 사례가 있었다[18]. 본 연구에서는 *S. pyogenes* 폐렴이 3예였고, 이 중 1예에서 균혈증을 동반하였다.  $\beta$ -용혈성 C군 사슬알균 폐렴은 드물게 발생하나 보고된 증례들을 보면 주로 흉수를 동반했고 40세 이하의 젊고 기저질환이 적은 환자에서 발생하였다. 균혈증은 많게는 75%까지 보고되었고 농흉이나 심내막염의 합병증을 동반하기도 하였다[19]. 본 연구에서 조사된 C군 사슬알균 폐렴은 없었다.

NSPN 폐렴 발생의 위험인자를 분석해 보았을 때, 주 5회 이상의 잦은 음주력이 유의한 위험인자였다(Adjusted OR 3.81, 95% CI 1.36-10.67). 미국에서 2000-2004년에 걸쳐 시행된 5400명의 A군 사슬알

균 감염에 대한 대규모 역학연구에서 센터마다 차이는 보였지만 음주력이 유의한 관련이 있었다[20]. Fujiki 등 또한 15명의 SMG 호흡기 감염증 환자에 대한 연구에서 60%가 알코올남용력(alcohol abuse)이 있음을 보고하였다[21]. NSPN 폐렴은 특징적으로 균혈증이나 흉수, 농흉을 동반한 경우가 SPN 폐렴에 비해 많았다. SPN 폐렴이 가장 흔한 지역사회 폐렴이지만 흉수, 특히 농흉을 동반하는 경우는 기타 세균성 폐렴에 비해 드문 것으로 알려져 있다[22, 23]. Light 등은 203명의 지역사회 폐렴 환자를 대상으로 연구를 수행하였는데, 90명(44%)에서 흉수가 동반되었고 SPN 폐렴과 기타 세균성 폐렴의 비율이 2:3 정도였으나, 농흉 등의 합병증 10예 중 1예에서만 SPN이 동정되었다[24]. 본 연구에서 흉수를 동반한 폐렴 39예 중 17예가 NSPN 폐렴이었고 그 중 15예가 SMG 폐렴이었으며 이 중 14예가 농흉이었다. SMG가 농흉을 흔히 동반하는 정확한 기전에 대해 아직 알려진 바는 없지만, SMG의 세포표면 단백질이 fibronectin, platelet-fibrin, fibrinogen과 결합하는 성질과 *S. intermedius*의 경우 hyaluronidase, DNase와 같은 조직용해 효소를 배출하는 것들이 농양을 특징적으로 잘 만드는 기전으로 설명되고 있다[25-29]. 쥐를 이용한 폐렴과 피하농양 동물 모델들에서는 *Fusobacterium*과 같은 혐기성 균이 분비하는 물질들과 SMG 피막 물질들이 다형핵백혈구에 의한 포식작용을 억제하는 것이 확인되어 이는 SMG가 농양을 형성하는데 상승작용을 할 것이라는 가설을 뒷받침한다[30-33].

사슬알균 폐렴의 치료경과는 원인 균에 따라 유의한 차이는 없었다. 균혈증과 농흉은 NSPN 폐렴에서 더 많았는데 이것이 NSPN 폐렴에서 입원기간을 증가시킨 한 요인임을 알 수 있었다(균혈증 또는 농흉 동반 시 입원기간 중위 수 14일, 동반하지 않은 경우 입원기간 중위 수 9일,  $P<0.001$ ). 30일 사망률은 균혈증이나 농흉을 동반한 침습 폐렴의 경우가 NSPN 폐렴에서 더 많았음에도 양 군간 유의한 차이를 보이지 않았다

다( $P=0.17$ ).

30일 사망률에 영향을 미치는 요인으로 폐렴의 중증도를 반영하는 CURB-65 점수가 관련이 있었다. CURB-65 점수가 2점 이상인 경우 30일 사망률은 4.83배 증가하였다( $P=0.045$ ). SPN 폐렴 군과 NSPN 폐렴 군의 CURB-65 점수는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, 이로 인한 양 군간에 사망률의 차이가 없었던 것으로 생각된다.

Penicillin과 erythromycin에 대한 항균제 내성률은 NSPN 폐렴에서 유의하게 낮았다(각각 SPN 폐렴 52.3%와 59.6%, NSPN 폐렴 0%와 20%). 지역사회 폐렴의 초기 치료제로 페니실린 계열을 포함한  $\beta$ -lactam과 macrolide 항균제가 주로 사용되는 현실과, 페니실린 내성 SPN이 cephalosporin이나 macrolide 항균제와 교차내성을 흔히 동반하는 것을 감안하면, NSPN 폐렴 원인균의 항균제 내성률이 낮아 NSPN 폐렴의 상대적으로 빈번한 침습 합병증 동반에도 불구하고 SPN 폐렴과 사망률에 있어 유의한 차이가 없는데 기여하였을 것으로 추론할 수 있다[34]. 그러나 항균제 내성률과 폐렴의 예후에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 많아 이를 뒷받침 하기 위해서는 좀 더 객관적인 자료가 축적되어야 할 것이다[35, 36].

본 연구의 제한점은 첫째, 배양 양성 폐렴에 대해서만 조사를 하였기 때문에 전체 지역사회획득 폐렴의 배양 양성률을 확인할 수 없었다는 것이고, 둘째, 객담 배양 검체를 포함하여 SPN 폐렴과 NSPN 폐렴을 정의하였다는 것이다. 호흡기 검체 배양균은 단순 상재균일 가능성이 높고 본 연구에서 SPN 배양양성 검체의 82.6% (180예)가 객담이어서 SPN 폐렴이 과대평가 되었을 가능성이 있다. 그러나, 최근의 한 연구에 의하면 지역사회 폐렴 원인 균의 객담 배양율이 30% 미만으로 나타났다는데, NSPN의 일부는 혐기성 조건에서 배양되는 경우도 있고, 일부 증례를 제외한 대부분의 경우에서 *Viridans streptococci*를 비롯한  $\alpha$ -용혈성 사슬알균이 구강내 상재균으로 보고되는 현실을 감안하면, NSPN 폐렴이 과소평가되었을 가능성도 생각해 볼 수 있다[37]. 향후 객담검사의 진단적 신빙성을 높이기 위해서 객담의 정량적 중합효소연쇄반응법을 활용하거나 침습 검체만을 기준으로 하는 연구가 필요하겠다. 셋째, 폐렴의 사망률에 영향을 미치는 기저질환과 활동 능력 수준, 구강 위생 상태 등 사슬알균 폐렴 발생에 영향을 미칠 수 있는 요인들에 대해 조사가 보완되어야 한다는 점이다. 본 연구에서 조사된 항목들은 SPN 폐렴에 대한 기존 자료를 참고로 후향적으로 조사하였기 때문에 실제 NSPN 폐렴에 영향을 미칠 수 있는 항목은 누락되었을 가능성이 있어 이것만으로 양 군간에 차이가 없다고 말하기는 무리일 수 있다. 넷째, NSPN 폐렴의 증례수가 30예로 적고, 이 중 19예(63.3%)가 SMG 폐렴으로 본 연구에서 조사된 NSPN 폐렴은 SMG 폐렴의 특징을 반영했을 가능성이 있다. 결국 보다 많은 증례수의 확보만이 문제 해결의 실마리가 될 것이다.

결론적으로 NSPN 폐렴은 사슬알균 폐렴 중 소수를 차지하지만 SPN 폐렴에 비해 균혈증, 농흉과 같은 합병증을 흔히 일으키고 입원기간을 연장시키지만 이로 인한 사망률은 SPN 폐렴에 비해 높지 않았다. 잦은 음주력은 NSPN 폐렴의 유의한 위험요인으로 잦은 음주력이 있는 환자에서 흉수를 동반한 폐렴이 발생한 경우 NSPN 폐렴을 고려해야 한다. 그러나 NSPN 폐렴의 특징을 객관화하고 구체적인 치료방침을 마

련하기 위해서는 향후 더 많은 자료가 축적되어야 할 것이다.

## 참고문헌

- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;31:347-82.
- Song JH, Oh WS, Kang CI, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom JS, Kim CK, Kim SW, Chang HH, Kim YS, Jung SI, Tong Z, Wang Q, Huang SG, Liu JW, Lalitha MK, Tan BH, Van PH, Carlos CC, So T; Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group. Epidemiology and clinical outcomes of community-acquired pneumonia in adult patients in Asian countries: a prospective study by the Asian network for surveillance of resistant pathogens. Int J Antimicrob Agents 2008;31:107-14.
- Barnham M, Weightman N, Anderson A, Pagan F, Chapman S. Review of 17 cases of pneumonia caused by *Streptococcus pyogenes*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:506-9.
- Gentile JH, Sparo MD, Mercapide ME, Luna CM. Adult bacteremic pneumococcal pneumonia acquired in the community. A prospective study on 101 patients. Medicina (B Aires) 2003;63:9-14.
- Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. Crit Care Med 2004;32:992-7.
- Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, Schaffner W, Craig AS, Griffin MR. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. N Engl J Med 2005;352:2082-90.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44 (Suppl 2):S27-72.
- Anevlavis S, Petroglou N, Tzavaras A, Maltezos E, Pneumatikos I, Froudarakis M, Anevlavis E, Bouros D. A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia. J Infect 2009;59:83-9.
- Wikler MA. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 19th informational supplement M100-S19. Wayne, PA: CLSI; 2009.
- Chung MH, Shin WS, Kim YR, Kang MW, Kim MJ, Jung HJ, Park SC, Pai H, Choi HJ, Shin HS, Kim EC, Choe KW, Kim S, Peck KR, Song JH, Lee K, Kim JM, Chong Y, Han SW, Lee KM. Etiology of

- community-acquired pneumonia surveyed by 7 university hospitals. Korean J Infect Dis 1997;29:339-59.
11. Woo JH, Kang JM, Kim YS, Shin WS, Ryu JH, Choi JH, Kim YR, Cheong HJ, Uh ST, Park CS, Chung MH, Chung KS, Lee CJ, Ryu J. A prospective multicenter study of community-acquired pneumonia in adults with emphasis on bacterial etiology. Korean J Infect Dis 2001;33:1-7.
  12. Yamashiro T. Studies on clinical significance of "*Streptococcus milleri* group" in respiratory infections. Kansenshogaku Zasshi 1991;65:1419-29.
  13. Shinzato T, Saito A. The *Streptococcus milleri* group as a cause of pulmonary infections. Clin Infect Dis 1995;21 (Suppl 3):S238-43.
  14. Singh KP, Morris A, Lang SD, MacCulloch DM, Bremner DA. Clinically significant *Streptococcus anginosus* (*Streptococcus milleri*) infections: a review of 186 cases. N Z Med J 1988;101: 813-6.
  15. Sugihara E, Kido Y, Okamoto M, Koyanagi T, Niizeki T, Hirota N, Minami S, Kinoshita T, Uehara Y, Koga H, Ono N, Rikimaru T, Aizawa H. Clinical features of acute respiratory infections associated with the *Streptococcus milleri* group in the elderly. Kurume Med J 2004;51:53-7.
  16. Ahmed RA, Marrie TJ, Huang JQ. Thoracic empyema in patients with community-acquired pneumonia. Am J Med 2006;119: 877-83.
  17. Schugk J, Harjola VP, Sivonen A, Vuopio-Varkila J, Valtanen M. A clinical study of beta-haemolytic groups A, B, C and G streptococcal bacteremia in adults over an 8-year period. Scand J Infect Dis 1997;29:233-8.
  18. Crum NF, Russell KL, Kaplan EL, Wallace MR, Wu J, Ashtari P, Morris DJ, Hale BR. Pneumonia outbreak associated with group A *Streptococcus* species at a military training facility. Clin Infect Dis 2005;40:511-8.
  19. Dolinski SY, Jones PG, Zabransky RJ, Rasansky M. Group C streptococcal pleurisy and pneumonia: a fulminant case and review of the literature. Infection 1990;18:239-41.
  20. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, Lynfield R, Gershman K, Craig A, Albanese BA, Farley MM, Barrett NL, Spina NL, Beall B, Harrison LH, Reingold A, Van Beneden C; Active Bacterial Core Surveillance Team. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. Clin Infect Dis 2007;45:853-62.
  21. Fujiki R, Kawayama T, Rikimaru T, Oizumi K. A three-year review of acute respiratory tract infections caused by *Streptococcus milleri* group. Kansenshogaku Zasshi 2002;76:174-9.
  22. Bartlett JG, Gorbach SL, Thadepalli H, Finegold SM. Bacteriology of empyema. Lancet 1974;1:338-40.
  23. Snider GL, Saleh SS. Empyema of the thorax in adults: review of 105 cases. Dis Chest 1968;54:410-5.
  24. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. Am J Med 1980;69:507-12.
  25. Willcox MD. Potential pathogenic properties of members of the "*Streptococcus milleri*" group in relation to the production of endocarditis and abscesses. J Med Microbiol 1995;43:405-10.
  26. Kitada K, Inoue M, Kitano M. Experimental endocarditis induction and platelet aggregation by *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius*. FEMS Immunol Med Microbiol 1997;19:25-32.
  27. Jacobs JA, Stobberingh EE. Hydrolytic enzymes of *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius* in relation to infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:818-20.
  28. Shain H, Homer KA, Beighton D. Degradation and utilisation of chondroitin sulphate by *Streptococcus intermedius*. J Med Microbiol 1996;44:372-80.
  29. Unsworth PF. Hyaluronidase production in *Streptococcus milleri* in relation to infection. J Clin Pathol 1989;42:506-10.
  30. Nagashima H, Takao A, Maeda N. Abscess forming ability of *Streptococcus milleri* group: synergistic effect with *Fusobacterium nucleatum*. Microbiol Immunol 1999;43:207-16.
  31. Shinzato T, Saito A. A mechanism of pathogenicity of "*Streptococcus milleri* group" in pulmonary infection: synergy with an anaerobe. J Med Microbiol 1994;40:118-23.
  32. Toyoda K, Kusano N, Saito A. Pathogenicity of the *Streptococcus milleri* group in pulmonary infections--effect on phagocytic killing by human polymorphonuclear neutrophils. Kansenshogaku Zasshi 1995;69:308-15.
  33. Kanamori S, Kusano N, Shinzato T, Saito A. The role of the capsule of the *Streptococcus milleri* group in its pathogenicity. J Infect Chemother 2004;10:105-9.
  34. Jacobs MR. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and patterns of resistance. Am J Med 2004;117 (Suppl 3A):3S-15S.
  35. Metlay JP, Hofmann J, Cetron MS, Fine MJ, Farley MM, Whitney C, Breiman RF. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis 2000;30:520-8.
  36. Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, Blanquer J, Zalacain R, Fenoll A, de Celis R, Vargas A, Rodríguez Salvanés F, España PP, Rello J, Torres A; Pneumococcal Pneumonia in Spain Study Group. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. Clin Infect Dis 2004;38:787-98.
  37. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. Clin Infect Dis 2010;50:202-9.