Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 47, No. 2, Aug, 1999

□원 저□

폐렴구균 균혈증에서 폐렴구균의 페니실린 내성 여부가 사망률에 미치는 영향†

서울대학교 의과대학 내과학교실[1] 및 의학연구원 폐연구소[2]

황보빈[1], 윤호일[1], 이상민[1], 최승호[1], 박계영[1], 유철규[1,2], 이춘택[1,2], 김영환[1,2], 한성구[1,2], 민경업[1], 김유영[1], 심영수[1,2]

= Abstract =

Clinical Characteristics of Pneumococcal Bacteremia in Adults : The Effect of Penicillin Resistance on the Mortality of Patients with Pneumococcal Bacteremia

Bin Hwangbo, M.D.[1], Ho Il Yoon, M.D.[1], Sang Min Lee, M.D.[1], Seung Ho Choi, M.D.[1], Gye Young Park, M.D.[1], Chul-Gyu Yoo, M.D.[1,2], Choon Taek Lee, M.D.[1,2], Young Whan Kim, M.D.[1,2],, Sung Koo Han, M.D.[1,2], Kyung Up Min, M.D.[1], You Young Kim, M.D.[1], and Young-Soo Shim, M.D.

Department of Internal Medicine[1] and Lung Institute[2], Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Backgrounds : The advent of penicillin has led to the marked reduction in the mortality from pneumococcal bacteremia, however, the mortality is still relatively high in this post-antibiotic era. Actually the prevalence of infection due to penicillin-resistant penumococci is increasing worldwide, and it is especially high in Korea due to irrelevant use of antibiotics. So, the high mortality of pneumococcal sepsis might be related to the emergence of penicillin-resistant strains, however, many other antibiotics, which eradicate pneumococci effectively, are available in these days. This has led us to suspect the role of penicillin-resistance in the high mortality rate. In this study, we evaluated the effect of penicillin resistance on the mortality of patients with penumococcal bacte-

†본 연구는 1998년 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어졌음.(01-1998-007-0)

Address for correspondence :
Chul-Gyu Yoo, M.D.
Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital,
28 Yongon-dong, Chongno gu, Seoul, Korea.
Phone : 02-760-3760 Fax : 02-741-3356 E-mail : cgyoo@snu.ac.kr

remia.

Methods : The study population consisted of 50 adult patients with penumococcal bacteremia who were admitted between Jan, 1990 and July, 1997. Medical records were analyzed retrospectively.

Results : Most of the patients (96%) had underlying diseases. The most common local disease associated with pneumococcal bacteremia was pneumonia (42%), which was followed by spontaneous bacterial peritonitis (14%), cholangitis (10%), meningitis (8%), liver abscess (4%), pharyngotonsillitis (4%), sinusitis (2%) and cellulitis (2%). While the overall case-fatality rate in this study was 24%, it was higher when peumococcal bacteremia was associated with pneumonia (42%) or meningitis (50%). The rate of penicillin resistance was 40%, which was increased rapidly from 1991. The rate of penicillin resistance was significantly higher in patients with the history of recent antibiotics use and hospitalization within 3 months respectively. The clinical manifestations, that is, age, severity of underlying diseases, nosocomial infection, associated local diseases, and the presence of shock or acute renal failure were not statistically different between the patients with penicillin-resistant and -sensitive pneumococcal bacteremia. The mortality of patients infected with penicillin-resistant pneumococci was not statistically different from those with penicillin-sensitive pneumococcal bacteremia.

Conclusion : Penicillin resistance is not associated with high mortality in adult patients with pneumococcal bacteremia. As the overall mortality is high, active penumococcal vaccination is recommended in patients with high risk of infection. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 47 : 184-194)

Key words : Streptococcus pneumoniae, Bacteremia, Mortality, Penicillin resistance.

서 론

페니실린이 사용되기 이전에는 폐렴구균 균혈증이 동반된 폐렴에 의한 사망률은 85%에 이르렀다[1]. 페니실린의 출현으로 사망률이 현저히 감소하기는 하였으나 아직도 성인 환자에서의 폐렴구균 균혈증에 의한 사망률은 높게는 55%까지 보고되고 있어 그 임상적 중요성이 크다[2,3]. 최근에는 페니실린 내성 폐렴구균에 의한 감염이 세계적으로 증가 추세에 있어 치료 항생제의 결정에 어려움을 주고 있다[4]. 특히 한국은 여러 임상 검체에서 분리된 폐렴구균의 페니실린 내성률이 70% 이상으로 세계에서 가장 높은 것으로 알려져 있다[5,6]. 이와 같은 상황은 페니실린 내성 폐렴구균의 출현이 성인 환자에서 폐렴구균 균혈증의 높은 사망률의 원인일 가능성을 시사하고 있지만 페니실린 외에 효과적인 항생제가 많이 개발되어 사용되고 있는 현 시점에서 페니실린 내성 유무로 높은 사망률을 설명하기에는 어려움이 있다.

본 연구에서는 페니실린 내성률이 높은 국내에서 성인 환자를 대상으로 폐렴구균 균혈증의 임상적 양상과 페니실린 내성 여부에 따른 임상상의 차이를 관찰하고 페니실린 내성여부가 환자의 사망률에 미치는 영향을 평가하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1990년 1월부터 1997년 7월까지 서울대학교 병원에서 혈액배양검사 상 폐렴구균이 분리 동정된 16세 이상의 환자를 대상으로 하였다. 같은 환자에서 두 차례 이상 폐렴구균 균혈증이 발생한 경우 서로 다른 예로 취급하였다.

2. 임상 양상의 정의

지역 사회 감염과 병원내 감염을 구분하였는데, 병원내 감염은 입원 48시간 이후에 발열, 오한, 기침, 객담 등의 임상 양상이 발현한 경우로 정의하였다. 기저 질환 중 만성 간질환은 간경변, 만성 간염, 담도 경화증이 있는 경우로 정의하였고, 만성 폐질환은 만성 폐쇄성 폐질환, 제한성 폐질환이 있는 경우로 담당의의 기술에 근거하였으며 방사선 폐렴이 포함되었다. 알코올 중독증은 평균 매일 60g 이상의 알코올 섭취가 있었던 경우로 하였다. 기저 질환의 중증도를 McCabe와 Jackson이 정의한 바에 따라 나누었다[7]. 즉 급성 백혈병, 만성백혈병의 급성전환기를 급속 치명적 질환(rapidly fatal disease)으로 분류하였고 전이성 암, 다발성 골수종, 만성백혈병, 재생불량성 빈혈, 임파종, 출혈이나 간성 혼수가 있는 간경변, 혈중 크레아티닌 4 mg/dl 이상의 신부전, 다발성 혈관염 등은 궁극적 치명적 질환(ultimately fatal disease)으로 분류하였다. 본 연구에서는 급속 치명적 질환과 궁극적 치명적 질환군에 속하는 환자를 치명적 기저 질환이 있는 환자로 간주하였다. 동반된 국소 병변은 균혈증을 일으킨 국소 병변 또는 균혈증에 의해 이차적으로 생긴 국소 병변으로 하였다. 임상 양상 중 쇽은 수축기 혈압이 90 mmHg 미만이거나 기저 혈압에서 40 mmHg 이상 저하된 경우로 정의하였고 급성신부전은 혈중 크레아티닌이 2.0 mg/dl 이상이거나 기저치에서 2.0 mg/dl 이상 증가한 경우로 정의하였다. 사망은 폐렴구균 균혈증과 관련된 경우로 제한하였고 폐렴구균 균혈증 회복 후 다른 원인으로 사망하였던 경우는 제외하였다.

3. 페니실린 내성의 정의

페니실린 내성 여부는 혈액배양검사 결과 기록에 근거하였다. 1996년 5월까지는 Oxacillin 디스크 확산법으로 검사되었으며 디스크 주위 성장 억제 지름이 20 mm 이상인 경우를 감수성으로, 19 mm 이하인 경우를 내성으로 판단하였다. 1996년 6월 이후 E-test로 내성 검사가 이루어졌으며 최소 억제 농도(MIC)가 0.06 μg/ml 미만인 경우를 감수성으로 2 μg/ml 이상인 경우를 내성으로 판단하였으며 0.06g/ml 이상이고 2g/ml 미만인 경우를 중등도 내성으로 판단하였다. 본 연구에서는 E-test에서 중등도 내성 및 내성균과 Oxacillin 디스크 확산법에서의 내성균을 페니실린 내성 폐렴구균으로 분류하였다.

4. 방 법

연령, 성별, 임상 양상, 최근 3개월 내의 항생제 사용 및 입원 유무, 기저 질환, 면역 억제 여부, 동반 질환, 페니실린 내성 유무에 따른 임상 양상, 사용한 항생제 종류 및 기간, 입원 기간과 사망 여부 등을 후향적으로 의무 기록을 통해 평가하였다.

5. 통계 처리

통계적 유의성은 Chi square test, Fisher's exact test와 t test로 분석하였으며 $p<0.05$ 시 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 연령별 분포 및 폐렴구균 예방 접종 여부

총 50예 중 남자가 32예, 여자가 18예로 남녀비는 2.1 : 1이었다. 연령은 16세에서 90세까지 분포하였고 연령의 중앙값은 56세였다. 연령별 대상 환자의 분포는 16세에서 30세가 4예(8%), 31세에서 50세가 15예(30%), 51세에서 70세가 25예(50%), 71세 이후는 6예(12%)로 50세 이상이 62%를 차지하였다(Table 1). 폐렴구균에 대한 예방 접종을 시행한 기왕력이 있었던 예는 없었다.

2. 기저 질환

전체 50예 중 48예(96%)에서 기저 질환이 있었는

Table 1. The age distribution of patients with pneumococcal bacteremia.

Age(year)	Number of cases (% of cases)
16-30	4(8)
31-50	15(30)
51-70	25(50)
71-90	6(12)

Table 2. The underlying diseases of pneumococcal bacteremia

Underlying diseases	Number of cases (% of cases)
Chronic liver disease	18(32)
Solid malignancy	15(30)
Diabetes mellitus	9(18)
Hematologic malignancy	6(12)
Chronic lung disease	5(10)
Bronchial asthma	3(6)
Nephrotic syndrome	2(4)
Alcoholism	2(4)
Adrenal insufficiency	2(4)
Systemic lupus erythematosus	1(2)
Chronic renal failure	1(2)
Stroke	1(2)
None	2(4)

데 만성 간 질환이 16예(32%), 고형암 15예(30%), 당뇨병 9예(18%), 만성 폐질환 5예(10%), 혈액암 6예(12%), 천식 3예(6%), 신증후군 2예(4%), 부신 기능 저하증 2예(4%), 알코올 중독이 2예(4%)였다. 기타 전신성 홍반성 낭창 1예(1%), 만성 신부전 1예(2%), 뇌졸중 1예(2%)가 있었다(Table 2). 기저 질환의 정도를 McCabe와 Jackson이 정의에 따라 분류해 보면 치명적 기저 질환을 가진 예가 26예로 52%를 차지하였다. 항암화학요법과 골수이식 또는 장기이식 후 면역억제요법을 받고 있는 경우 및 스테로이드 치료를 받고 있는 면역 억제 환자가 11예로 22%였다.

Table 3. The associated local diseases of the patients with pneumococcal bacteremia

Associated local diseases	Number of cases (% of cases)
Pneumonia	21(42)
Spontaneous bacterial peritonitis	7(14)
Cholangitis	5(10)
Meningitis	4(8)
Liver abscess	2(4)
Pharyngotonsillitis	2(4)
Sinusitis	1(2)
Cellulitis	1(2)
Primary bacteremia	7(14)

3. 동반된 국소 병변

폐렴이 21예(42%)로 가장 많았고, 자발성 세균성 복막염이 7예(14%), 담도염이 5예(10%), 뇌막염이 4예(8%), 간농양 2예(4%), 인두편도염 2예(4%), 부비동염 1예(2%), 봉와직염 1예(2%)가 있었고, 동반된 국소 병변을 찾을 수 없었던 원발성 균혈증이 7예(14%)가 있었다(Table 3).

4. 사망률

총 사망 예는 12예로 24%의 사망률을 보였다. 폐렴 환자 21명 중 9명이 사망하여 총 폐렴 예의 42%가 사망하였고, 뇌막염 4예 중 2예가 사망하여 50%의 사망률을 보였다. 원발성 균혈증은 7예 중 1예가 사망하였다.

5. 연도별 페니실린 내성률의 변화

혈액배양검사 기록에서 총 66예의 폐렴구균 균혈증

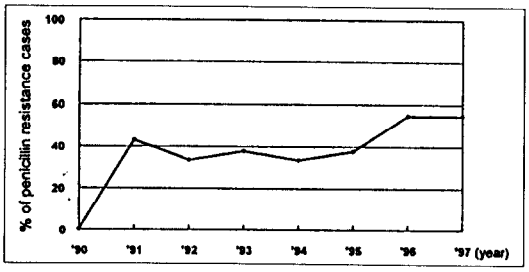

Fig. 1. Annual proportion of cases of penicillin-resistant pneumococcal bacteremia

예를 확인할 수 있었는데 폐렴구균의 페니실린 내성 여부를 확인할 수 있었던 예는 63예였으며 페니실린 내성률은 25예로 40%의 내성률을 보였다. 1990년에는 총 6예 모두 페니실린 감수성균이었고 1991년에는 내성균에 의해 균혈증을 일으켰던 경우가 7예 중 3예(42.9%), 1992년에는 3예 중 1예(33.3%), 1993년에는 8예 중 3예(37.5%), 1994년에는 9예 중 3예(33.3%), 1995년에는 8예 중 3예(37.5%), 1996년에는 11예 중 6예(54.6%), 1997년에는 11예 중 6예(54.6%)가 있어 1991년 이후 페니실린 내성률의 급격한 증가가 관찰되었다(Fig. 1).

6. 페니실린 내성 유무에 따른 임상상의 차이

50예 중 페니실린 감수성균과 내성균은 각각 27예(54%), 21예(42%)였고, 감수성 여부가 확인되지 않은 경우가 2예(4%)가 있었다. 페니실린 감수성균과 내성균의 연령은 중앙값이 각각 57.5세와 55세였다($p>0.05$). 양 군의 남녀비는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 기저 질환이 있었던 경우가 페니실린 감수성균에서 26예(96%)였고 내성균에서 20예(95%)로 차이가 없었다($p>0.05$). 치명적인 기저 질환은 양 군에서 각각 13예(48%), 13예(62%)에서 관찰되었다($p>0.05$). 면역억제 치료를 받고 있었던 경우가 페니실린 감수성균에서 4예(15%), 페니실린 내성균에서 7예(33%)가 있었다($p>0.05$). 병원내 감염은 13예로 26%를 차지하였는데 페니실린 감수성균에서 6예(22%), 내성균에서 7예(33%)로 나타났다($p>0.05$).

최근 3개월 내의 항생제 사용 유무를 알 수 있었던 39예 중 페니실린 감수성균에서는 1예(4%), 내성균에서는 5예(31%)에서 기왕의 항생제 사용 병력이 있어 내성균에서 통계적으로 유의하게 최근 3개월 내의 항생제 사용 병력이 많았다($p=0.022$). 최근 3개월 간 입원 병력은 페니실린 감수성균에서 6예(22%), 내성균에서는 11예(52%)로 내성균에서 통계적으로 유의하게 최근 3개월 내의 입원 병력이 많았다($p=0.030$)(Table 4).

Table 4. Clinical characteristics of pneumococcal bacteremia according to penicillin resistance(1)

Clinical characteristics	Penicillina-sensitive N=27	Penicillin-resistant N=21	p value
Age(median)	57.5	55	0.860
Sex(M/F)	20(74%)/7(26%)	12(57%)/(43%)	0.217
Presence of underlying disease	26(96%)	20(95%)	0.865
Fatal underlying disease	13(48%)	13(62%)	0.343
Immunosuppressive treatment	4(15%)	7(33%)	0.130
Mode of acquisition			
Nosocomial/community	6(22%)/21(78%)	7(33%)/14(66%)	0.614
Recent antibiotic use(<3mo)	1(4% of 23 cases)	5(31% of 6 cases)	0.022
Recent hospitalization(<3mo)	6(22%)	11(52%)	0.030

Table 5. Clinical characteristics of pneumococcal bacteremia according to penicillin resistance(2)

Clinical characteristics	Penicillin-sensitive N=27	Penicillin-resistant N=21	p value
Associated local diseases			0.975
Pneumonia	13(48%)	7(33%)	
SBP	4(15%)	2(10%)	
Cholangitis	4(15%)	2(10%)	
Meningitis	2(7%)	2(10%)	
Liver abscess	1(4%)	1(5%)	
Pharyngotonsillitis	1(4%)	1(5%)	
Sinusitis	1(4%)	0(0%)	
Cellulitis	1(4%)	0(0%)	
Primary bacteremia	3(11%)	4(19%)	
Clinical manifestation			
Shock	4(15%)	3(14%)	0.959
ARF	3(11%)	4(19%)	0.641

SBP : spontaneous bacterial peritonitis ARF : Acute renal failure

동반된 국소 병변의 분포는 양 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$). 쇽이 있었던 예는 감수성군에서 4예(15%)였고 내성군에서 3예(14%)로 양 군에서 차이가 없었고($p>0.05$) 급성 신부전의 소견을 보였던 경우도 감수성 군에서 3예(11%), 내성군에서 4예(19%)로 양 군에서 차이가 없어($p>0.05$) 임상상의 중증도와 페니실린 내성 유무와는 관련이 없음을 알 수 있었다(Table 5).

7. 페니실린 내성과 사망률과의 관련성

총 49예에서 항생제 치료가 이루어졌으며 세팔로스포린을 초기 항생제로 선택한 경우는 페니실린 감수성군에서 20예(74%) 내성군에서 18예(85%)로 항생제를 사용한 예의 78%에서 세팔로스포린이 초기 항생제로 선택되었다. 사용된 세팔로스포린 중 3세대 세팔로스포린이 22예(45%)에서 사용되어 약 반수에서 3세대 세팔로스포린이 초기 항생제로 사용되었다. 양 군에서 사용된 항생제에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p>0.05$). 감수성 결과나 임상 경과에 따라 초기 항생제를 사용 후 5일 이내에 항생제를 변경한 경우는 50예 중에 5예에 불과하였다. 입원 기간은 페니실린 감수성군은 15.30±11.57일이었고 내성군은 17.62±12.80일로 양 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p>0.05$). 초기 항생제 사용 기간도 감수성군에서 8.27±6.44일, 내성군에서 7.00±4.89일로 양군에서 통계적인 차이를 보이지 않았다($p>0.05$). 총 항생제 사용 기간에도 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p>0.05$). 감수성군의 27예 중 6예(23%)가 사망하였고 내성군의 21예 중 6예(29%)가 사망하여 페니실린 내성 여부에 따른 사망률의 차이는 관찰되지 않았다($p>0.05$)(Table 6).

고 찰

본 연구에 의하면 폐렴구균 균혈증을 일으킨 성인 환자에서 페니실린 내성균이 원인이었던 예는 전체 예의 40%를 차지하였다. 연도별 추이를 살펴보면 1990년

Table 6. Treatment and outcome of pneumococcal bacteremia in adults

	Penicillin-sensitive N=27	Penicillin-resistant N=21	p value
Initial antibiotics	27(100%)	20(95%)	0.562
Cephalosporins	20(74%)	18(85%)	
1st generation	6	5	
2nd generation	3	2	
3rd generation	11	11	
BSP	4(15%)	1(5%)	
Vancomycin	2(7%)	0(0%)	
Quinolons	1(4%)	1(5%)	
Duration of admission(day)	15.30±11.57	17.62±12.80	0.627
Duration of antibiotics use(day)			
Initial	8.27±6.44	7.00±4.89	0.228
Total	10.92±6.88	11.6±8.81	0.245
Mortality	6(23%)	6(29%)	0.614

BSP : Broad spectrum penicillins

에는 한 예에서도 페니실린 내성균에 의한 균혈증이 관찰되지 않았는데 1991년에는 페니실린 내성 폐렴구균에 의한 균혈증이 42.9%로 급격히 증가하여 1997년에는 54%의 예에서 페니실린 내성균에 의한 균혈증이 발생하였다. 페니실린 내성 검사에서 Optochin 디스크 검사의 부정확성 및 Optochin 디스크 검사와 E-test를 같이 고려한 이번 연구의 단점을 감안하더라도 1991년 이후 페니실린 내성균이 분명히 증가하였다고 할 수 있다. 서울대학교 병원에서 1985년에서 1996년 소아 환자를 대상으로 한 침습성 폐렴구균 감염에 대한 연구에서도 비슷한 양상을 보여 1989년 이후 처음으로 페니실린 내성 폐렴구균에 의한 침습성 감염 예가 관찰되었고 1991년 이후 감염률의 급격한 증가를 보고한 바 있다[8]. 최근 국내에서 페니실린 내성 폐렴구균의 급속한 증가에 대해서는 항생제의 남용으로 인한 선택적 압력(selective pressure) 외에 페니실린 내성인 균주의 도입 및 국내에서의 급속한 전파의 가능성이 제시되고 있다[9]. 본 연구에서 관찰한 1991년 이후의 페니실린 내성균혈증의 급속한 증가도 이러한 가능성을 시사한다고 하겠다.

폐렴구균의 페니실린 내성률은 한국이 세계적으로 가장 높은 것으로 알려져 있는데 서울대학교 병원에서 시행되었던 한 연구[6]에 의하면 1991년에서 1993년까지 여러 임상 검체에서 분리되었던 131종의 폐렴구균에서 페니실린 내성률은 70%로 나타났다. 이 중 성인 검체에서 분리된 폐렴구균의 페니실린 내성률은 54%였다. 본 연구의 1991년에서 1993년 사이의 내성률은 39%로 54%보다 낮았는데 혈액이나 뇌척수액 등 무균성 검체에서 분리된 폐렴구균의 경우 페니실린 내성률이 객담이나 부비동, 중이 등의 상기도 검체에서 분리된 폐렴구균보다 낮은 것과 관련이 있을 것으로 판단된다[10].

페니실린 내성균에 의한 감염의 위험 인자로는 여러 가지가 제시되어 왔다. 즉 소아, 최근 항생제 사용 유무, 최근 입원 유무, 병원내 감염 등이 그것인데 특히 이 중 최근 항생제 사용이 여러 연구에서 관련성이 높은 것으로 알려져 있다[11,12]. 본 연구에서도 최근 3개

월 이내의 항생제 사용력과 입원력이 있는 경우 통계적으로 유의하게 페니실린 내성균에 의한 균혈증이 많은 것으로 나타났다. 앞서 언급한 바와 같이 최근 국내에서 폐렴구균의 페니실린 내성률의 급격한 증가에 있어 내성균의 국내 도입과 전파의 가능성이 제시되고 있으나 이와 같은 급속한 전파도 항생제 남용이 많은 지역에서 가능하다고 판단된다. 본 연구에서도 최근 항생제 사용과 페니실린 내성률 간에 관련성을 보여 항생제 사용에 의한 선택적 압력의 중요성을 다시 한 번 확인할 수 있었다. 또한 최근 입원력이 있는 경우 페니실린 내성률이 높아 병원내에서의 전파가 중요할 것으로 생각된다.

폐렴구균 균혈증과 관련된 국소 병변으로는 폐렴이 가장 많았고 이 경우 42%의 높은 사망률을 보였는데 이는 균혈증을 동반한 폐렴구균 폐렴에 대한 외국 연구에서의 12-24%의 사망률[13,14]보다 높은 결과이다. 이는 본 연구의 환자들에서 기저 질환이 있는 예가 많고 특히 52%의 환자에서는 악성 종양 등의 치명적 기저 질환이 있어 이러한 요인이 사망률을 증가시키는데 기여했을 것으로 생각된다. 외국 보고에 의하면 폐렴구균 균혈증의 전반적인 사망률은 7-55%로 다양하게 알려져 있다. 이 또한 폐렴구균 균혈증의 사망률과 관련이 있다고 알려진 연령, 질환의 중증도, 병원내 감염의 여부 등 요인 등 대상 환자 특성이 보고마다 차이를 보이는 것과 관련이 있을 것으로 생각된다[3]. 본 연구에서의 전체 사망률 24%는 외국의 몇몇 보고들과는 비슷한 정도였다[15,16].

본 연구에서는 앞서 언급한 사망률과 관련이 있는 요인들이 페니실린 감수성군과 내성군에서 차이가 있는지 평가하였다. 연령, 기저 질환의 유무, 기저 질환의 중증도, 면역억제 유무, 병원내 감염의 유무 등은 양 군에서 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 질환의 중증도를 반영하는 쇽의 유무나 급성신부전을 보인 예도 양 군에서 그 빈도에 있어 차이를 보이지 않았고 동반된 국소 병변 중 높은 사망률과 관련이 있는 폐렴이나 뇌막염의 빈도에 있어서도 양 군에서 차이가 없었다. 이상의 결과로 폐렴구균 균혈증의 사망률과 관련이 있는 여러 요인들과 페니실린 내성 유무는 관련성이 없는 것으로 생각된다.

본 연구에서는 페니실린 내성 여부에 따른 사망률의 차이가 관찰되지 않았다. 지금까지 알려진 바로는 페니실린 내성 폐렴구균 감염은 페니실린 감수성군에 비해 사망률의 큰 차이가 없다는 견해가 대부분인데 이는 본 연구 결과와 부합되는 소견이다[15,17-19].

Pallares 등은 504명을 대상으로 한 폐렴구균 폐렴의 전향적 연구에서 페니실린 및 세팔로스포린 내성 여부가 사망률과 관련이 없다고 보고하였는데 페니실린 내성군에서 페니실린 또는 암피실린을 사용했을 때 감수성군과 사망률에 차이가 없었고 세팔로스포린 내성군에서도 세팔로스포린을 사용했을 때 양 군에서 사망률에 차이를 보이지 않았다[17]. 폐렴구균 균혈증에서도 역시 사망률의 차이가 없다는 보고가 대부분이다[15,18,19]. 항생제 내성에도 불구하고 그 치료 성적에 차이를 보이지 않는 이유는 실제 감염된 조직내에서의 항생제 농도가 최소 억제 농도(MIC)보다 훨씬 높게 유지된다는 사실로 설명되고 있다[20,21]. 본 연구에서 초기 항생제로 선택된 약제는 79%가 세팔로스포린이었고 45%가 3세대 세팔로스포린으로 나타나 이런 상황에서 페니실린 내성이 사망에 미치는 영향은 미미할 것으로 생각된다. 본 연구에서 초기 항생제로 3세대 세팔로스포린이 많이 사용된 이유는 치명적 기저 질환을 가진 중한 환자가 많고 면역억제 치료를 받고 있었던 환자의 빈도가 높아 그람 음성균에 대한 감염에 대한 대처가 필요하였기 때문이라 판단된다. 항생제 감수성 여부를 확인하고도 처음 5일 이내에 항생제를 변경한 경우는 5예에 불과하였는데 페니실린 감수성군에서는 2예에서 변경되었고 내성군에서 3예가 변경되었다. 감수성군에서 폐렴이 있었던 한 예에서 1세대 세팔로스포린을 3세대 세팔로스포린으로 변경하였으며 담도염이 있었던 한 예에서 녹농균의 중복 감염이 의심되어 1세대 세팔로스포린을 피페라실린으로 변경하였다. 페니실린 내성군에서는 폐렴이 있었던 2예에서 반코마이신으로 변경하였으며 담도염이 있었던 한 예에서는 3세대 세팔로스포린으로 변경되었다. 이와

같이 항생제 변경 예가 적었던 것은 사망한 환자의 대부분이 치료 초기에 사망하였고 페니실린 내성군에서도 임상적인 호전을 보인 경우는 항생제를 변경하지 않았기 때문이다.

폐렴구균에 의한 뇌막염의 경우는 다른 폐렴구균의 경우와 달리 페니실린 내성이 치료 성과에 영향을 미칠 수 있다고 알려져 있는데 이는 세팔로스포린 등의 항생제 농도가 혈중보다 뇌척수액에서 현저히 낮아, 항생제 내성일 경우 치료에 충분한 항생제가 뇌척수액에 도달하지 않을 가능성이 있기 때문이다[20]. 실제 페니실린 내성 폐렴구균에 의한 폐렴구균 뇌막염의 경우 페니실린 또는 세팔로스포린에 의한 치료 실패가 보고되어 있다[22,23]. 본 연구에서 뇌막염 환자는 4예에 불과하여 이와 같은 영향을 분석하기에는 어려움이 있었다.

본 연구에서 의무 기록을 검토한 결과 폐렴구균 백신을 접종한 예는 한 예도 발견할 수 없었으며 뇌 종양 수술 후 폐렴구균 뇌막염을 일으켰던 한 예에서 회복 후 예방 접종이 시행되었다. 최근 폐렴구균 백신 접종의 지침에 의하면 65세 이상의 노인 및 만성 질환자, 무비증(asplenia), 폐렴구균의 감염의 위험이 높은 특정 환경에 거주하는 사람의 경우 예방접종이 권유되고 있고 면역부전 환자의 경우 예방접종이 정당화되고 있는데[24] 본 연구 대상 환자의 98%가 이에 해당하였다. 아직 고위험 환자에서 폐렴구균 백신의 유용성에 대해서는 논란이 있기는 하나[25] 적응증이 되는 경우 적극적인 고려가 필요할 것으로 판단된다. 폐렴구균의 혈청형 분포 및 백신의 혈청형의 비교와 백신의 유용성에 대한 국내 연구가 더 필요한 실정이다.

요 약

연구배경 :

페니실린의 출현으로 폐렴구균 감염증의 사망률이 현저히 감소하기는 했으나 폐렴구균 균혈증의 사망률은 여전히 높다. 최근 페니실린 내성 폐렴구균이 증가하고 있는 추세이며 이는 치료 항생제 선택에 어려움을 주고 있다. 한국은 페니실린 내성 폐렴 구균의 빈도가 세계에서 가장 높은 나라로 알려져 있으며 이에 대한 연구가 더 필요한 상황이다. 저자 등은 서울대학병원에서 폐렴 구균 균혈증의 임상상과 페니실린 내성 여부가 사망에 미치는 영향을 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

서울대학교 병원에서 1990년 1월에서 1997년 7월까지 혈액배양에서 폐렴 구균이 증명되었던 66예 중에서 병록 검토가 가능했던 50예를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다.

결 과 :

연령의 중앙값은 56세였고. 50세 이상이 62%를 차지했다. 폐렴구균 예방접종을 시행한 기왕력이 있었던 예는 없었다. 기저 질환은 48예(96%)에서 있었다.

동반된 국소 병변으로는 폐렴이 21예(42%)로 가장 많았고, 자발성 세균성 복막염이 7예(14%), 담도염 5예(10%), 뇌막염 4예(8%), 간농양 2예(4%), 인두편도염 2예(4%), 부비동염 1예(2%), 봉와직염이 1예(2%)에서 관찰되었고, 원발성 균혈증이 7예(14%)가 있었다.

총 사망 예는 12예(24%)였다. 이 중 폐렴은 9예로 총 폐렴 예의 42%가 사망하였고, 뇌막염 2예, 원발성 균혈증 1예가 사망하였다.

페니실린 내성군은 내성 여부를 확인할 수 있었던 63예 중 25예(40%)를 차지하였다. 페니실린 내성률은 1991년 이후 급격한 증가를 보였다. 페니실린 내성군에서 최근 3개월 내 항생제 사용 예가 많았고 ($p=0.022$) 최근 입원 예가 많아($p=0.030$) 페니실린 내성 감염의 위험 인자로 작용함을 알 수 있었다. 감수성 군과 내성군 간의 연령, 기저 질환의 중증도, 병원 감염 여부, 면역 억제 여부, 쇽이나 급성신부전의 빈도 등은 양 군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 사망률은 페니실린 감수성군에서 23%, 내성군에서 29%로 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

결 론 :

페니실린 내성 여부는 사망률에 영향을 미치지 못했으나 폐렴구균 균혈증의 사망률은 전반적으로 높았다. 따라서 폐렴구균 예방 접종의 적응증이 되는 경우에는

적극적인 예방 접종이 필요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Tilghman RC, Finland M. Clinical significance of bacteremia in pneumococcal pneumonia. Arch Intern Med 1937;59:602-19.
2. Watanakunakorn C, Greifenstein A, Stroh K, Jarjoura DG, Blend D, Cugino A, et al. Pneumococcal bacteremia in three community teaching hospitals from 1980 to 1989. Chest 1993;103: 1152-6.
3. Afessa B, Greaves wL, Frederick WR : Pneumococcal bacteremia in adults. A 14-year experience in an inner-city university hospital. Clin Infect Dis 1995;21:345-51.
4. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 1992;15:77-83.
5. 정윤섭. *Streptococcus pneumoniae*와 Enterococcus의 항균제 내성. 대한화학요법학회지 1993;11:48-55.
6. Lee HJ, Park JY, Jang SH, Kim JH, Kim CE, Choi KW. High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from university hospital in Korea. Clin Infect Dis 1995;20:826-35.
7. McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia.I. Etiology and ecology. Arch Intern Med 1962;110:847-55.
8. Choi EH, Lee HJ. Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. Clin Infect Dis 1997;26:1346-54.
9. McGee L, Klugman KP, Friedland D, Lee HJ. Spread of the Spanish multi-resistant serotype 23F clone of *Streptococcus pneumoniae* to Seoul, Korea. Microb Drug Resist 1997; 3:253-7.
10. Schutze GE, Kaplan SL, Jacobs RF. Resistant Pneumococcus : a worldwide problem. Infection 1994;22:233-7.
11. Caputo GM, Appelbaum PC, Liu HH. Infections due to penicillin-resistant pneumococci : clinical, epidemiologic, and micribiologic features. Arch Intern Med 1993;153:1301-10.
12. Dowell SF, Schwartz B. Resistant pneumococci : protecting patients through judicious use of antibiotics. Am Fam Physician 1997;55:1647-54.
13. Lippmann ML, Goldberg SK, Walkenstein MD, Herring W, Gordon M. Bacteremic pneumococcal pneumonia. A community hospital experience. Chest 1995;108:1608-13.
14. Watanakunakorn C, Bailey TA. Adult bacteremic pneumococcal pneumonia in a community teaching hospital, 1992-1996. A detailed analysis of 108 cases. Arch Intern Med 1997;157: 1965-71.
15. Raz R, Elhanan G, Shimoni Z, Kitzes R, Rudnicki C, Igra Y, et al. Pneumococcal bacteremia in hospitalized Israeli Adults : epidemiology and resistance to penicillin. Clin Infect Dis 1997;24: 1164-8.
16. Bruyn GAW, Meer JWM, Hermans J, Knoppert W. Pneumococcal bacteremia in adults over a 10 -year period at university hospital, Leiden. Rev infect Dis 1988;10:446-50.
17. Pallares R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. N Engl J Med 1995;333:474-80.
18. Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*. Implica-

tions for therapy and prevention. JAMA 1996; 275:194-8.

19. 송재훈, 정두련, 김은옥, 김양수, 우준희, 김성민 등. 페니실린 내성 폐렴구균 균혈증의 임상적 특성. 감염 1997;29:277-85.
20. Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1988-92.
21. Nelson CT, Mason EO Jr, Kaplan SL. Activity of oral antibiotics in middle ear and sinus infections caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*:implications for treatment. Pediatr Infect Dis J 1994;13:585-9.
22. Radetsky MS, Istre GR, Johansen TL, Parmelee SW, Lauer BA, Wiesenthal AM, et al. Multiply resistant pneumococcus causing meningitis : its epidemiology within a day-care centre. Lancet 1981;2:771-3.
23. Lonks JR, Durkin MR, Meyerhoff AN, Medeiros AA. Meningitis due to ceftriaxone-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 1995;332:893-4.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46(RR-8):1-24.
25. Lund BC, Ernst EJ, Klepser ME. Strategies in the treatment of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Am J Health Syst Pharm 1998;55:1987-94.