

Penicillin 내성 폐렴구균 감염의 치료 성적

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 임상병리학교실*

최민숙 · 김영원 · 김동수 · 이경원*

Treatment Outcome of Penicillin-resistant *S. Pneumoniae* Infection

Min Sook Choi, M.D., Young Won Kim, M.D.
Dong Soo Kim, M.D. and Kyung Won Lee, M.D.*

Department of Pediatrics and Clinical Pathology*, College of Medicine,
Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose : *Streptococcus pneumoniae* is a normal flora and common pathogen of the upper respiratory tract. *S. pneumoniae* infections are estimated to cause not only localized infection such as pneumonia, and otitis media, but also systemic infections, for example meningitis, sepsis, and so on. Recently, the resistance of *S. pneumoniae* to penicillin and multidrug has been rapidly increasing in many other parts of the world. So strategies for treating *S. pneumoniae* are of concern. In this article, we reviewed the efficacy of antibiotics against multidrug-resistant *S. pneumoniae* infection in childhood.

Methods : Medical records of children who had infections from penicillin-resistant *S. pneumoniae* admitted to Severance Hospital between January 1997 and December 1998 were reviewed. The patients with congenital heart disease or malignancies were excluded to rule out other factors except antibiotics. We reviewed the efficacy of antibiotics, loss of fever, and duration of improvement of the general condition.

Results : The median age of children was four years old. There were 20 cases of localized infections such as pneumonia, otitis media(66.7%), and 10 cases of systemic infections such as meningitis, sepsis(33.4%). Sixty three % of patients were treated with penicillin, thirteen % with 3rd cephalosporin, and twenty three % with vancomycin. Statically no significant difference was found between these three groups($P=0.85$).

Conclusion : In this study, antibiotics didn't significantly influence the treatment of multidrug-resistant *S. pneumoniae* infections. The treatment of many patients with congenital heart disease or malignancies was complicated. This suggests that general conditions of patients, such as immunity, is more important than antibiotics in treating the multidrug-resistant *S. pneumoniae* infection. (J Korean Pediatr Soc 2001;44:149-153)

Key Words : *Streptococcus pneumoniae*, Multidrug-resistance, Penicillin-resistant

서 론

접수 : 2000년 9월 8일, 승인 : 2000년 10월 25일
책임저자 : 김동수, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)361-5524 Fax : 02)361-9118
E-mail : dskim6634@yumc.yonsei.ac.kr

*Streptococcus pneumoniae*는 상부 호흡기의 상재

균으로 존재하나 경우에 따라 폐렴, 중이염, 부비동염 등의 국소감염과 뇌수막염, 패혈증, 복막염 등의 전신감염 등 다양한 질환을 일으킨다¹⁾. 특히 소아연령에 있어서는 다른 연령층에 비해 발병율이 높은 것으로 알려져 있다. *S. pneumoniae*에 의한 각종 감염증은 penicillin이 개발된 이후 한동안 치료상의 문제가 없었으나 1967년 처음으로 penicillin에 대해 중등도 내성을 보이는 *S. pneumoniae*가 보고²⁾된 이래 최근 30년간 각종 항생제의 광범위한 사용으로 인하여 내성율이 급속도로 증가하여 전 세계적인 문제로 대두되었다. 이러한 이유로 치료에 있어서도 항생제의 선택이 중요한 문제가 되고 있으며 다제 약제 내성 균주에 의한 뇌수막염이 의심될 때는 vancomycin과 cephalosporin의 병용요법 등이 경험적으로 추천되고 있다³⁾. 그러나 이러한 병용요법의 penicillin resistant *S. pneumoniae*에 대한 효과에 대해서는 아직 자료가 부족한 상태이고 실제로 배양검사 결과에서 내성을 보이는 감염에서도 penicillin 등 경험적 항생제 투여 후 별다른 합병증 없이 회복되는 경우가 많았다⁴⁾. 이에 저자들은 penicillin-resistant *S. pneumoniae*에 대한 감염 치료에 있어서 감수성 결과를 모르는 상태에서 경험적으로 penicillin을 투여하였던 군과 항생제 감수성 결과에 일치하는 3세대 cephalosporin이나 vancomycin 등의 고단위 항생제를 투여하였던 군에 있어서 감염으로부터 회복하는 경과에 있어서 차이를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1997년 1월부터 1998년 12월까지 발열이나 이루 등의

감염증세를 주소로 세브란스병원에 내원한 환자 중 배양 검사에서 penicillin에 비감수성을 보인 *S. pneumoniae*가 분리된 경우를 대상으로 하였다. 연구 대상에서 항생제 외의 다른 영향 인자를 배제하기 위하여 중양 환자나 선천성 심기형 환자는 제외하였다.

2. 방 법

Penicillin 등의 경험적 항생제를 투여한 경우와 감수성 검사 결과에 일치하는 고단위 항생제가 투여된 경우에 있어서 각각의 경우의 연령, 성비, 국소-전신감염의 빈도 등 임상적 특성과 발열의 소실 및 전신 상태 호전 등에 소요된 기간을 비교하였다.

3. 통 계

통계 방법으로는 Kruskal-Wallis 검정을 사용하였다.

결 과

본 연구에서 대상이 된 환자는 총 30명이었고 이 중 남녀 성별에 따른 비율은 8명, 22명으로 여환아가 더 많은 비율을 차지하였다. 환자들의 평균연령은 4세였으며 중이염 등의 국소감염의 경우가 20명으로 66.7%, 뇌수막염을 포함한 전신감염의 경우가 10명으로 33.4%였다. 각 환자들을 사용한 항생제에 따라 penicillin, 3세대 cephalosporin, vancomycin의 3군으로 나누었고 각각 19, 4명 및 7명으로 63, 13% 및 23%를 차지하였다 (Table 1). 30명의 환자들은 중이염이 8례로 가장 많았으며 패혈증, 삼출성 편도염이 각각 7, 6, 5례 있었다

Table 1. Characteristics of the Thirty Patients with Pneumococcal Infection

Patient Characteristics	Penicillin		3rd Cephalosporin		Vancomycin	
	No.	%	No.	%	No.	%
Total	19	63	4	13	7	23
Sex						
Male	6	20	1	3.3	1	3.3
Female	13	43.3	3	10	6	20
Age(mean)	2 3/12		4 6/12		8 3/12	
Infection						
Local	4	13.3	1	3.3	5	16.7
Systemic	15	50	3	10	2	6.7

(Table 2).

본 연구에서 가장 핵심이라고 할 수 있는 각각의 항생제군에 따른 치료 성적의 비교는 발열의 소실 또는 전신 상태 호전에 소요된 시간으로 하였는데 각각 penicillin, 3세대 cephalosporin, vancomycin의 경우 23.84±

43.36, 10.00±2.25, 8.86±6.06일로 서로간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.85$, Fig. 1).

Table 2. Final Diagnosis of the Thirty Patients with Pneumococcal Infection

Diagnosis	Penicillin	3rd Cephalosporin	Vancomycin
Sepsis	4	1	2
Meningitis	0	0	2
Pneumonia	2	1	2
Acute otitis media	6	1	1
Conjunctivitis	1	0	0
Exudative tonsillitis	5	1	0
Sinusitis	1	0	0

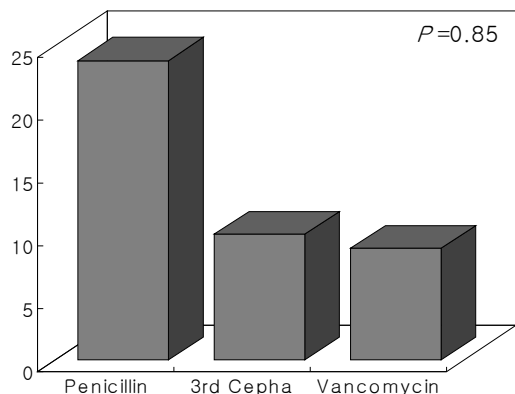


Fig. 1. Days of the symptom duration after using antibiotics.

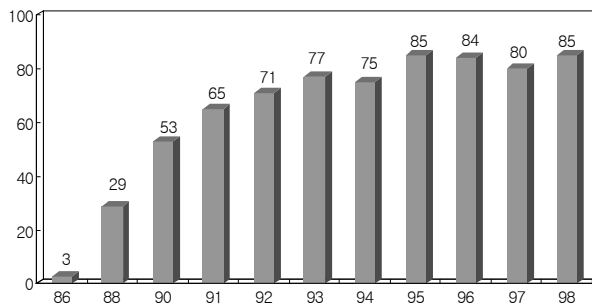


Fig. 2. Percentage of penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae* from 1986 to 1998 in Severance Hospital.

고 찰

*S. pneumoniae*는 상부 호흡기에 흔히 존재하는 균으로서 급성 중이염의 가장 흔한 균이며 소아의 세균성 폐렴, 세균성 뇌수막염 및 부비동염의 흔한 원인이 된다¹⁾. 항균제의 개발 이후 *S. pneumoniae* 감염에 의한 사망율이 현저히 감소한 것은 주지할 만하나 질병 발생율은 여전히 높은 상태이며 일부 감염증, 특히 뇌수막염의 경우에는 사망율이 약 30%로서 아직도 높다. 이와 같이 높은 질병 발생율과 사망율을 보이는 것은 penicillin-resistant *S. pneumoniae*의 증가 및 다제 약제 내성 *S. pneumoniae*의 출현과 관계가 있을 것으로 생각된다. 이 *S. pneumoniae*에 의한 각종 감염증은 penicillin이 개발된 이후 한동안 치료상의 문제가 없었으나, 1960년대 부터 penicillin 및 다른 항생제에 대해 내성을 보이는 균주가 보고되기 시작했고 이후 내성율이 급속도로 증가하여 전세계적인 문제로 대두되었다^{2,5)}. *S. pneumoniae*의 penicillin 내성 기전은 chromosome의 변화에 의한 penicillin 결합 단백질의 변화가 원인이 되는 것으로 알려져 있다. Penicillin에 내성을 갖는 *S. pneumoniae*는 내성 정도가 커질수록 점차적인 penicillin 결합 단백질의 구조 변경이 이루어져 약제에 대한 penicillin 결합 단백질의 결합력이 감소한다⁶⁻⁹⁾. Penicillin의 내성 균주 획득과 관계된 인자로는 10세 이하의 소아 연령, 항균제의 사용, 면역 기능의 저하, 심한 기저 질환 등이 보고되었다. 국내의 경우 내성 현황에 대해 별다른 주목을 받지 못하고

있다가 일련의 보고에서 페니실린 비감수성이 70%를 넘는다는 사실이 알려지면서 문제의 심각성이 처음 드러나게 되었다¹⁰⁾. 1984년 홍 등¹¹⁾과 1985년 김 등¹²⁾이 당시 까지 검사한 균주 중 penicillin에 내성을 보인 *S. pneumoniae*는 없다고 보고하였다. 1986년 이 등¹³⁾이 penicillin 중등도 감수성 균주를 처음으로 보고한 이후, penicillin 내성율이 점차 증가하여 1986년 1.7%, 1992년 71%¹⁴⁾로 보고되었으며, 1991년 김 등은 고도 내성 *S. pneumoniae* 감염증을 보고하였다¹⁵⁾. 내성의 빈도가 보고자에 따라 다양하기는 하나 빠른 속도로 증가함은 확실하다고 하겠다.

세브란스병원의 경우에도 1986년 분리주의 3%가 중등도 감수성을 보인 이래, 중등도 감수성 및 내성균주가 현저히 증가하여 1995년 이후에는 80%를 상회하고 있는 추세이다(Fig. 2). 검체에 따른 페니실린 내성 균주의 비율은 소아, 호흡기 검체 또는 입원 환자에서 분리된 균주의 내성율이 더 높은 것으로 보고되고 있다⁴⁾.

본 연구에서는 1997년 1월부터 1998년 12월까지의 환아를 대상으로 하였고 항생제 외의 다른 인자를 배제하기 위하여 중양이나 심기형 등의 면역저하 상태의 환아는 제외하였다. 각 항생제군에 따른 치료 성적은 증상 호전에 소요된 시간을 비교했는데 여기에는 발열, 이루의 증상이 다수를 차지했고 이러한 증상이 소실된 시기를 비교하였다. 추적 배양 검사에 음성을 보이기까지의 기간은 각 환자별로 검사 의뢰 시기에 편차가 크고 그에 따라 객관적인 자료로서의 비교가 불가능했다. 발열의 소실은 객관적인 자료로써 치료제로 선택된 항생제의 효과가 입증되는 것으로 타당하다 하겠다.

Fig. 1에서 보듯이 세 가지의 항생제를 사용한 경우 증상 호전에 소요된 기간은 각각 28.84±43.46, 10.00±12.25, 8.86±6.06일로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 즉 치료 성과와 선택된 항생제간에는 큰 연관성은 없는 것으로 볼 수 있다. 이 결과로서 배양검사 결과에서 penicillin에 내성을 보이는 *S. pneumoniae*가 배양되었다고 하더라도 임상적으로 penicillin에 반응이 있어서 치료 경과가 순조롭다면 3세대 cephalosporin이나 vancomycin을 사용하는 것은 재고해야 할 것으로 생각된다. 말하자면 항생제 감수성 결과는 치료에 있어서 참고로 할 수는 있지만 절대적일 수는 없고 그 결과와 임상적인 경과를 감안해야 하겠다. 이것은 항생제 감수성의 *In*

vivo 결과가 *In vitro* 결과와 반드시 일치하지는 않을 수 있다는 것이다. 물론 뇌수막염이나 폐혈증과 같은 경우도 이것을 적용시키기에는 위험성이 있다. 본 연구에서도 이 경우에는 vancomycin을 사용하였다. 사실 이러한 invasive disease를 함께 분석하는 것은 옳지 않지만, 이 경우에는 환아 수가 너무 적기 때문에 따로 분리해서 통계처리를 할 수 없는 문제가 있었기 때문이었다.

따라서 결론적으로 *S. pneumoniae* 감염이 의심되는 경우에도 일차적으로는 penicillin 계통의 항생제를 우선적으로 쓰고 임상적인 경과나, 항생제 감수성 결과에 따라 항생제 선택과 전환을 고려해야 하겠다. 다만 앞에서도 언급했던 대로 생명을 위협하는 중요한 감염성 질환이나, 이전의 항생제 사용력과 면역기능 저하자, 심한 동반된 기저 질환 등의 인자는 penicillin 내성 획득과 관련된 위험인자로 치료와 항생제 선택에 있어서 따로 고려되어야 할 문제이다. 이번 연구에서도 선천성 심기형이나 중양환자를 제외한 것은 이러한 이유였고 앞으로는 위험인자가 있는 경우도 따로 모아서 항생제 종류에 따른 치료반응을 비교해 보는 것이 의미 있으리라고 생각된다. 본 연구대상에서 제외했던 선천성 심기형이나 백혈병, 중양 등의 선행질환이 있는 경우 사망 등의 중증 합병증이 발생한 경우가 많았다. 이와 같이 다중 약제 내성을 갖는 *S. pneumoniae* 감염의 치료에 있어서 투여 항생제의 종류도 중요하지만 면역기능 등의 감염 환자의 전신 상태가 중요한 요소가 될 것으로 생각되며 항생제의 선택에 있어서 고려되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 : *Streptococcus pneumoniae*는 상부 호흡기의 정상균주이나 소아 연령에 있어서는 폐렴, 중이염 등의 국소감염 뿐만 아니라 뇌수막염, 폐혈증 등의 전신감염을 흔히 유발한다. 최근 항생제 오남용에 따라 penicillin 내성 및 다중 약제 내성을 보이는 균주가 점차 증가하고 있는데 이에 따라 치료에 있어서도 항생제의 선택이 중요한 문제가 되고 있다. 실제로 penicillin에 비감수성을 보이는 균주에 의한 감염의 치료에 있어서 penicillin 등의 경험적인 항생제의 투여와 3세대 cephalosporin 혹은 vancomycin 등 고단위 항생제의 투여 후 감염 치료 효과의 차이를 보고자 하였다.

방 법 : 1997년 1월부터 1998년 12월까지 발열이나 이 루 등의 감염증세를 주소로 세브란스병원에 내원한 환아 중 배양검사에서 penicillin에 비감수성을 보인 *S. pneumoniae*가 분리된 경우를 대상으로 하였다. 연구대 상에서 항생제 외의 다른 영향 인자를 배제하기 위하여 중양 환아나 선천성 심기형 환아는 제외하였다. 치료에 있어서 균주가 분리되기 이전에 penicillin 등의 경험적 항생제를 투여한 경우와 감수성 검사 결과에 일치하는 항생제가 투여된 경우에 있어서 발열의 소실 및 전신 상태 호전 등에 소요된 기간을 비교하였다.

결 과 : 대상이 된 환아들의 평균연령은 4세였고, 감염 의 종류는 중이염 등 국소감염의 경우가 20명으로 66.7%, 뇌수막염을 포함한 전신감염의 경우가 10명으로 33.4%였다. Penicillin 등의 경험적 항생제 투여군과 3세 대 cephalosporin 투여군, vancomycin의 고단위 항생제 투여군이 각각 63, 13, 23%를 차지하였다. 항생제 투여 후 치료성적에 있어서 세 군간에 통계적으로 유의한 차 이가 없었다($P=0.85$).

결 론 : 본 연구 결과에 의하면 penicillin에 비감수성 을 보이는 *S. pneumoniae* 감염의 치료에 있어서 항생제 의 종류가 감염 치유 기간에 크게 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 그러므로 penicillin 및 다중 약제 내성 을 보이는 *S. pneumoniae* 감염의 치료시에는 시험관내 약제 감수성 결과만 가지고 약제를 선택할 필요는 없는 것으로 생각되며 임상적인 치료 반응 및 면역기능 등의 환아의 전신 상태가 중요한 요소가 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1) Williams WW, Hickson HA, Kane MA, Kendal AP, Spika JS, Hinman AR. Immunization policies and vaccine coverage among adults. *Ann Intern Med*

1988;108:616-25.
 2) Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. *Lancet* 1967;2:264-5.
 3) Viladrich PF, Budoiol F, Linares J, Rufi G, Ariza J, Pallares R. Characteristics and antibiotic therapy of adult meningitis due to penicillin-resistant pneumo- cocci. *Am J Med* 1988;84:839-46.
 4) 박진영, 김미란, 장성희, 이환중, 최강원, 김의중 등. 임 상검체에서 분리된 폐구균의 혈청형 분포 및 항균제 감수성. *감염* 1994;26:9-19.
 5) Schmidt LH, Sesler CL. Development of resistance to penicillin by pneumococci. *Proc Soc Exp Biol Med* 1943;52:353-7.
 6) Tomasz A. The pneumococcus at the gates. *N Engl J Med* 1995;331:514-5.
 7) Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant Strepto- coccus pneumoniae. *N Engl J Med* 1994;331:377- 82.
 8) Tomasz A. Antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae. *Clin Infect Dis* 1997;24(suppl 1): S85-8.
 9) Klugman KP. Pneumococcal resistance and anti- biotics. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:171-96.
 10) Garcia-Leoni ME, Cercenado E, Rodeno P. Sus- ceptibility of Streptococcus pneumoniae to penicillin. *Clin Infect Dis* 1992;14:427-35.
 11) 홍석일, 권태희, 박창선, 석종성, 김상인. 서울대학교 병원에서 분리된 각종 병원체의 항생제 감수성 경향에 대한 검색. *대한임상병리학회지* 1984;4:149-61.
 12) 김현옥, 강창기, 정윤섭, 이삼열. 1974-1983년 연세의료 원에서의 혈액배양 결과. *감염* 1985;17:15-32.
 13) 이삼열, 정윤섭. Penicillin G 내성 Streptococcus pneumoniae의 분리 현황과 β-용혈성 연쇄구균 및 장 구균의 항생제 감수성. *대한화학요법학회지* 1986;4: 44-51.
 14) 정윤섭. *S. pneumoniae*와 Enterococcus의 항균제 내 성. *대한화학요법학회지* 1993;11:48-55.
 15) 김미나, 배직현, 박영서, 홍창의. Penicillin 고도 내성 폐렴구균. *대한화학요법학회지* 1991;9:58-61.