

노인 호흡기질환에서의 항생제 치료

김 창 오

연세대학교 의과대학 내과학교실

Antibiotic Treatment in Elderly Respiratory Diseases

Chang Oh Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul 120-752, Korea

Abstract

Respiratory infectious diseases still remain one of the most important causes of morbidity and mortality in elderly. Infectious diseases frequently present with atypical findings in elderly. Also, the outcome in elderly infectious diseases is relatively poor compared with young adults. Therefore, physicians should be aware of the recent epidemiological data on the most common pathogens in order to empirically choose the antibiotics, and check the comorbidity, functional status of elderly patients.

Key Words

Respiratory, Infectious diseases, Elderly, Antibiotics

접수일 : 2013년 11월 5일

게재 승인일 : 2013년 11월 11일

교신저자 : 김창오

주소 : 서울특별시 서대문구 연세로 50
연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 82 2 2228 1997

Fax : 82 2 393 6884

e-mail : cokim@yuhs.ac

서론

노인연령층에서는 노화에 따른 자연적인 기능저하에 만성 질환의 병발로 인하여 젊은 연령층과 비교하여 많은 임상적인 차이를 보이게 된다. 특히 호흡기계의 경우 정상적인 노화에 의하여 폐활량의 감소, 호흡간기량의 증가, 운동시 호흡에 필요한 에너지 요구량의 증가, 기침 반사의 약화가 보일 수 있는데, 만성질환이 있는 경우 이러한 변화가 더욱 심해질 수 있다.

이와 연관되어 상기도감염, 기관지염, 폐렴 등 염증질환이 발생하고 이러한 질환들은 노인환자에서 발병률이 상대적으로 높고 발병 이후 입원률 및 심지어 사망률도 높아지는 것

로 알려져 있다.¹ 폐렴의 경우 폐렴 환자의 50% 이상, 폐렴으로 사망한 사람의 90% 이상이 65세 이상의 노인이다. 미국의 경우 65세 이상 성인의 사망원인 중 폐렴이 6번째를 차지하고 있으며, 감염질환 중에서는 인플루엔자와 합치면 제일 많은 원인을 차지하고 있는 것으로 나와 있다.² 국내의 경우에서도 노인층의 질병 사망률 변화에서 폐렴의 경우 점차로 증가하는 것으로 되어있다.

노인에게서 호흡기감염이 자주 발생하는 이유로는 첫째로 나이 자체의 영향에 의해 폐의 탄력성과 호흡근육의 힘이 감소하고 흡인 후 점액 청소 능력이 저하되며 기침반사의 저하가 생기기 때문이다. 둘째로 노인들은 호흡기감염이 쉽게 걸릴 수 있는 여러 질환, 예를 들면 만성 폐쇄성 폐질환, 당뇨병, 심부전, 폐종양을 비롯한 악성종양, 신경계 질환 등 동반

질환들이 연령이 증가함에 따라 생길 가능성이 많으며 이전에 호흡기감염이 생겼던 환자의 경우 재발될 가능성이 높다. 셋째로 노인들에는 인지 및 기능적 능력의 감소, 숙주 방어기전의 결함, 영양상태 불량, 요양 기관의 입원, 기관지 삽입 등이 자주 발생하기 때문이다. 구체적인 예로 폐렴사슬알균에 의한 폐렴의 경우 위험인자로는 치매, 경련성 질환, 흡연, 뇌혈관 질환, 심부전, 요양기관 입원, 만성폐쇄성 폐질환 등을 들 수 있는데, 이들은 노인환자에서 흔히 볼 수 있는 인자들이다.³

또한 흡연과의 연관성도 높아 5년 동안 금연을 한 이후에는 폐렴 발생이 감소하였다는 보고가 있다. 그리고 노인에 있어서 흡인이 주요한 폐렴의 위험요인으로 알려져 있다. 흡인성 폐렴의 경우에는 혐기성 세균의 비율이 높고 또한 호기성 세균 중에서도 *Pseudomonas* 등의 그람음성 간균의 비율이 높은 것이 특징이므로 흡인성 폐렴의 경우 이를 꼭 고려해야 할 것이다. 흡인이 호발하는 위험요인으로 경비관(nasogastric tube), 경피적 위루관(percutaneous enterogastric tube) 삽입이 주요한 원인으로 알려져 있으며, 그 외 구강 위생 상태, 뇌졸중으로 인한 연하반사 장애 등이 관련이 있다.⁴

본 론

노인연령층의 급성 상기도 감염의 대부분은 바이러스가 원인이고 자연치유가 되므로 후유증이나 합병증을 제외하고는 일반적으로 보존적인 대증치료가 주가 되지만, 이 외에 인두염, 후두개염, 부비동염 등은 세균성일 가능성도 있으므로 항균제의 투여가 필요할 수 있다. 하지만 필요 이상의 항균제 사용은 내성세균의 증가 및 노인과 같이 약물을 많이 사용하는 경우에 특히 상호작용을 고려해야 하기 때문에 제한할 필요가 있다.⁵

만성 기관지염에서의 급성 악화에 기여하는 호흡기 감염의 역할에 대해서는 논란이 있으나, 급성 악화의 시기에 호흡기 분비물 내의 병원성 세균의 수가 증가한다는 점과 이렇게 증가한 세균의 부하에 비례하여 숙주의 염증성 반응이 증가하는 것으로 보아 만성 폐쇄성 호흡기 질환 급성 악화의 50-70%가 호흡기 감염에 의해 유발되는 것으로 보고된 바 있다. 따라서 만성 폐쇄성 호흡기 질환의 급성 악화 시에 선택적으로 항균제를 투여하면 더 좋은 효과가 있음이 밝혀져 있

고, 특히 이러한 효과는 경증의 급성 악화 시보다는 중증의 급성 악화일수록 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 대개 항균제의 투여기간은 3일 내지 14일로 항균제에 대한 세균의 내성이 문제이므로 광범위 항균제를 사용해야 한다는 견해가 있다. 최근 주로 사용되는 항균제로 β -lactam/lactamase inhibitor, 3세대 cepha계 항균제, 그리고 respiratory quinolone계열 항균제가 있다. 하지만 최근에 quinolone계에 대한 내성의 빈도가 증가하고 있으므로 무분별한 사용에 유의해야 한다.⁵

노인 호흡기 감염에서 제일 중요한 부분은 폐렴에서의 항균제 치료이다. 하지만, 노인성 폐렴의 치료에 있어서 아직 유의한 무작위-대조군 연구가 알려져 있지 않고 있어 특별히 따로 치료 지침을 제시하기는 어렵다. 기존의 폐렴 진료지침들 내에서 노인 치료에 대한 지침이 제시되어 있으므로 이에 준하여 치료하는 것이 타당할 것이며, 노인성 폐렴의 원인균 및 임상적인 특성을 감안하여 치료방침을 세워야 할 것으로 생각된다.⁶

노인성 폐렴의 치료 시 3단계 접근법을 시행한다. 먼저 환자의 기본적인 상태를 알기 위하여 혈압, 맥박, 의식의 안정도, 산소포화도 정도, 기저질환의 상태 및 경구약 복용 가능성 등을 살펴본다. 다음 단계에서는 향후 폐렴의 예후 및 중증도를 평가하기 위하여 Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT)을 이용하여 Pneumonia Severity Index (PSI) score를 살펴본다. 상기지표를 이용하여 폐렴에 의한 사망 및 기타 합병증 발생위험이 낮은 환자를 분류할 수 있다. 마지막 단계로 외래에서의 치료 가능성 여부를 알기 위한 임상적 판단을 내린다.⁷

지역사회 획득 폐렴의 원인균으로 *Streptococcus pneumoniae* 가장 중요한 원인균이며 기저 폐질환이 있는 환자에서는 *Haemophilus*나 *Moraxella*, 인플루엔자 유행 뒤에는 *Staphylococcus aureus*도 비교적 흔한 균으로 되어 있으며, *Pseudomonas* 폐렴은 기저폐질환, 알코올 중독 혹은 항생제 치료를 자주 받았던 환자에서 흔히 나타나는데, 병원에 자주 입원하는 경우에는 *Pseudomonas*와 더불어 *Klebsiella pneumoniae*의 비율이 높아진다.⁸ 연령에 따라 원인균이 다른 것보다는 상기 기저질환 및 상태를 고려하여 판단해야 한다.

폐렴치료지침에 따른 노인성 폐렴의 치료에 대한 권장 항생제 요법을 기술하면, 우선 외래치료의 경우에 서구에서는 최근의 항생제 치료력이 없는 경우에는 1차 치료약제로

macrolide 또는 doxycycline 단독요법을 추천하지만 국내 폐렴사슬알균은 macrolide와 doxycycline의 내성률이 약 47-93%인 것을 고려하면 비정형균에 의한 폐렴이 강력하게 의심되는 상황이 아니라면 사용하지 않는 것이 좋다.⁹ 국내에서 사용할 수 있는 1차 치료로는 경구용 β -lactam제제를 단독 혹은 mcarolide와 병용투여한다. 이때 경구용 β -lactam제제로는 amoxicillin, amoxicillin/clavulanate가 초치료제로 적절한데, 페니실린 비감수성 균주가 많은 것을 고려하여 고용량(각각 1g 1일 3회; 2g 1일 2회) 투여가 추천된다. 폐렴사슬알균 치료면에서는 내성기전이 β -lactamase 생산에 의하지 않으므로 amoxicillin과 amoxicillin/clavulanate 사이에 치료 효과의 차이는 없지만, 국내 H. influenza 중 β -lactamase를 생산하는 amoxicillin 내성균주가 많은 점을 고려하면 amoxicillin/clavulanate을 선택하여야 한다.

“Respiratory quinolone” 제제인 levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin 등은 페니실린 내성 폐렴구균 및 비정형 폐렴의 원인균에 대해서 항균력이 우수한 광범위 항생제로서 지역사회 획득 폐렴의 치료에 단독으로 투여할 수 있다. 또한 quinolone은 생체 이용률과 비교적 긴 반감기를 가지고 있으므로 1일 1회 경구 투여가 가능하며 투여 후 혈중 및 조직 농도가 높게 유지되는 장점이 있다. 그러나 이들 약제의 광범위한 사용은 폐렴구균과 그람음성간균의 퀴놀론

내성을 유도하여 내성빈도가 증가하고 있다.¹⁰ 더욱이 국내에서는 지역사회획득 폐렴 환자의 8.5%가 최종적으로 결핵으로 진단되고 있고, 우리나라와 같이 결핵이 호발하는 지역에서는 respiratory quinolone의 사용이 결핵의 진단을 지연시키고 예후를 악화시킬 수 있으므로 respiratory quinolone의 사용을 자제하는 것이 바람직하다.

요양기관 획득 폐렴의 치료는 원인균이 지역사회 획득 폐렴과 많이 중복되므로 대체적으로 항균제 선택은 같으나 그람 음성 간균의 감염률이 약간 더 높고, 구강인두 세균의 흡인으로 인한 혐기성 균주의 감염의 경우가 많으므로 이에 유의해야 한다. 따라서 입원치료할 때는 지역사회 획득 폐렴과 같으며, 입원하지 않을 때는 1) amoxacillin-clavulanic acid와 macrolide의 병합, 혹은 2) respiratory quinolone (gatifloxacin, gemifloxacin, moxifloxacin, levofloxacin)을 선택할 수 있지만, respiratory quinolone의 투여는 항상 주의를 요한다.

병동으로 입원하는 경우에는 1차적으로 정주용 3세대 cepha계(cefotaxime or ceftriaxone) 혹은 β -lactam/lactamase inhibitor (ampicillin/sulbactam)를 단독 혹은 macrolide와 병용 투여한다. 새로운 respiratory quinolone의 단독투여는 임상적 치료효과는 우수하지만 앞에서 기술한 이유로 사용을 제한하는 것이 바람직하다.

Table 1. Empirical Antimicrobial Therapy for Community-acquired Pneumonia

Indication	Regimens	β -lactams	Macrolides	Fluoroquinolone
Outpatient therapy	β -lactam + MAC	Amoxicillin	Azithromycin	Moxifloxacin
	Respiratory FQ	Amoxicillin/clavulanate Cefditoren	Clarithromycin Erythromycin	Gemifloxacin Levofloxacin (750 mg/d)
Inpatient therapy	β -lactam + MAC	Ceftriaxone	Azithromycin	Moxifloxacin
	Respiratory FQ	Cefotaxime	Clarithromycin Erythromycin	Gemifloxacin Levofloxacin
ICU admission	β -lactam + MAC	Ceftriaxone	Azithromycin	Moxifloxacin
	β -lactam + Respiratory FQ	Cefotaxime Aztreonam	Clarithromycin Erythromycin	Gemifloxacin Levofloxacin
<i>Pseudomonas</i> suspected	β -lactam + AG + MAC	Piperacillin/tazobactam	Azithromycin	Ciprofloxacin
	β -lactam + FQ	Cefepime	Clarithromycin	Levofloxacin
	β -lactam + AG + FQ	Imipenem Meropenem Aztreonam	Erythromycin	

MAC: macrolide, FQ: fluorquinolone, AG: aminoglycoside

중증 폐렴으로 중환자실에 입원한 환자의 경우 3세대 cepha계(cefotaxime or cefotriaxone)나 β -lactam/BLI (ampicillin/sulbactam)를 macrolide 또는 respiratory quinolone과 병용 투여하는 것이 권장되며, 페니실린 알러지가 있는 환자에서는 aztreonam과 respiratory quinolone를 병용 투여한다.

Pseudomonas 감염이 의심되는 경우에는 Table 1에서와 같이 병용 투여하다가 감수성 결과가 나오면 그에 따라 항생제를 조절한다.¹¹

임상적으로 의미있는 검체에서 원인균이 분리, 동정된 후에는 그 원인균의 항생제 감수성 양상에 따라서 적절한 항생제를 선택한다. 가능하면 항균범위가 좁은 약제로 바꾸어 투약하는데, 페니실린 감수성 폐렴사슬알균이 분리되면 페니실린이나 amoxicillin을 투여한다. 경험적 항생제를 선택할 때 병합요법을 선택하였다면 배양 결과가 나오고 환자 상태가 안정적이면 중환자실 입원 환자가 아닌 경우 단독요법으로 바꿀 수 있다.

결론

노인 호흡기 질환에서 항생제 치료는 상기도 감염의 경우 세균성 질환의 동반여부를 판단하여 항생제 사용여부를 결정한다. 세균성 폐렴의 경우 기존 성인에서의 항생제 치료지침을 참고하며, 동반 기저질환 및 기능상태, 그리고 현재 복용하고 있는 약물들을 고려하여 항생제를 신속하게 시작하여야 한다.

REFERENCES

1. Kaplan V, Angus DC, GRiffin MF, Clermont G, Scott WR, Linde-Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age-and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:766-772
2. Miñino AM, Heron MP, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2004. *National Vital Statistics Reports*; vol. 54 (no. 19). National Center for Health Statistics Hyattsville (MD) 2006.
3. G. Gavazzi. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:656-666
4. Leibovitz A, Plotnikov G, Habot B, Rosenberg M, Segal R. Pathogenic colonization of oral flora in frail elderly patients fed by nasogastric tube or percutaneous enterogastric tube. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:52-55
5. The Korean Academy of Clinical Geriatrics. Upper respiratory infection and influenza. *Principles of Geriatric Medicine*. 1st ed. Seoul: Hankook edition;2011:433-439
6. Mandell LA, Wunderlink RG, Anzueto A, Barlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44:S27-72
7. Fine MJ, Auble TE, Yearly DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-250
8. A Joint Committee for CAP Treatment Guideline. Treatment guidelines for community-acquired pneumonia in Korea: An Evidence-based approach to appropriate antimicrobial therapy. *Infection and Chemotherapy* 2009;41:133-153
9. Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang HH, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2101-2107
10. Anderson KB, Tan JS, File TM Jr, DiPersio JR, Willey BM, Low DE. Emergence of levofloxacin-resistant pneumococci in immunocompromised adults after therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;37:376-381
11. Peck KR. Treatment of community-acquired pneumonia in Korea. *J Korean Med Assoc* 2007;50:886-893