



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)



제주대학교 중앙도서관
JEJU NATIONAL UNIVERSITY LIBRARY

석사학위논문

고령의 비병원성 폐렴 환자에서
메티실린 내성 황색 포도상 구균
감염의 임상적 특징과 이를
예측하는 인자



제주대학교 대학원

의학과

범종욱

2015년 2월

고령의 비병원성 폐렴 환자에서 메티실린 내성 황색 포도상 구균 감염의 임상적 특징과 이를 예측하는 인자

지도교수 이종후

범종욱

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함



JEJU NATIONAL UNIVERSITY LIBRARY

2014년 12월

범종욱의 의학석사 학위논문을 인준함.

심사 위원장 김진석 (印)

위 원 이종후 (印)

위 원 김미옥 (印)

제주대학교 대학원

2015년 2월

**Clinical characteristics and predictive factors of
methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in
elderly patients with non-nosocomial pneumonia**

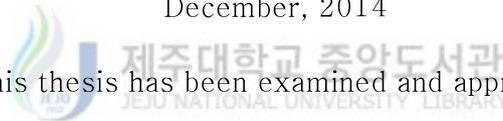
Jong Wook Beom

(Supervised by professor Jong Hoo Lee)

A thesis submitted in partial fulfillment of the requirement for the degree of
Master in medicine (Department of Internal Medicine)

December, 2014

This thesis has been examined and approved.



Doctoral committee:

Professor Jinseok Kim Chairman

Professor Jong Hoo Lee

Professor Miok Kim

Department of Internal Medicine

GRADUATE SCHOOL

JEJU NATIONAL UNIVERSITY

목 차

| | |
|--|----|
| 목 차..... | 1 |
| 표 목 차..... | 3 |
| Abstract..... | 4 |
| 서 론..... | 6 |
| 1. 메티실린 내성 황색 포도상 구균 폐렴의 역학..... | 6 |
| 2. 지역사회획득 메티실린 내성 황색 포도상 구균 폐렴의 임상적 중요성..... | 6 |
| 3. 연구 목적..... | 8 |
| 대상 및 방법..... | 9 |
| 1. 연구 방법..... | 9 |
| 2. 정의 및 폐렴의 분류..... | 9 |
| 3. 미생물학..... | 10 |
| 4. 임상 결과..... | 11 |
| 5. 통계 분석..... | 12 |
| 결 과..... | 14 |
| 1. 임상적 특징..... | 14 |
| 2. 미생물학적 원인..... | 19 |
| 3. 초기 항생제 치료..... | 22 |



| | |
|------------------------------------|----|
| 4. 임상적 결과..... | 24 |
| 5. MRSA 폐렴의 위험 인자..... | 26 |
| 고 찰..... | 28 |
| 1. 이전 연구와의 비교..... | 28 |
| 2. 메티실린 민감 황색 포도상 구균 감염과의 차이점..... | 29 |
| 3. 인플루엔자 감염과의 연관성..... | 29 |
| 4. 괴사성 폐렴 및 PVL 유전자와의 연관성..... | 30 |
| 5. 의료기관관련 폐렴에서 MRSA 감염에 대한 논란..... | 31 |
| 6. 최근 발표된 MRSA 감염 예측에 대한 연구..... | 33 |
| 7. 연구의 제한점..... | 34 |
| 요 약..... | 35 |
| 참고 문헌..... | 36 |



표 목 차

| | |
|--|----|
| Table 1. Baseline characteristics of elderly patients admitted with non-nosocomial pneumonia | 16 |
| Table 2. Comparison of factors associated with healthcare-associated pneumonia between the MRSA and non-MRSA pneumonia group | 18 |
| Table 3. Microorganisms identified in elderly patients admitted with non-nosocomial pneumonia | 20 |
| Table 4. Initial antibiotic treatment in elderly patients admitted with non-nosocomial pneumonia | 23 |
| Table 5. Clinical outcomes of elderly patients admitted with non-nosocomial pneumonia | 25 |
| Table 6. Risk factors associated with total in-hospital mortality in elderly patients admitted with non-nosocomial pneumonia | 27 |



ABSTRACT

Background: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection has been reported severe and life-threatening disease in patients with non-nosocomial pneumonia, but data are limited. Also, optimal prediction for MRSA infection in these patients has been not fully established. We aimed to evaluate the clinical characteristics and the risk factors of MRSA infection in elderly patients hospitalized with non-nosocomial pneumonia.

Methods: This study was retrospectively conducted in elderly patients with community acquired or healthcare-associated pneumonia that were hospitalized in Jeju national university hospital between January 2012 and December 2013.

Results: A total of 362 patients were enrolled and 16(4.4%) had MRSA infection. The MRSA group showed worse clinical parameters at onset, and PSI score were higher than in the non-MRSA group (144 vs. 117, $p = 0.007$). Total in-hospital mortality was higher in the MRSA group, although without statistical significance (31.2% vs. 13.8%; $p = 0.068$). Clinical outcomes including duration of antibiotic therapy (14 vs. 10 days; $p = 0.017$), the rates of antibiotics changes (75.0% vs. 23.6%; $p < 0.001$), use of inappropriate antibiotics (100% vs. 5.2%; $p < 0.001$), failure of initial antibiotics therapy (81.2% vs. 24.8%; $p < 0.001$), and length of hospital stay (14 vs. 9 days; $p = 0.021$) were significantly worse in the MRSA group. In a multivariate logistic regression analysis, a high PSI score was identified as a predictive factor for MRSA infection (Odds ratio = 1.014, $p = 0.037$). By contrast, the presence of healthcare-associated pneumonia or nursing home-acquired pneumonia, and CRP level were not risk factors for MRSA infection.

Conclusions: MRSA infection in elderly patients admitted with non-nosocomial pneumonia was associated with overall worsened clinical outcomes. And we suggested that the risk of MRSA infection might be related to a high PSI score.

Keywords: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Pneumonia; non-nosocomial;
Mortality



서 론

1. 메티실린 내성 황색 포도상 구균 폐렴의 역학

현재까지는 황색 포도상 구균 (*Staphylococcus aureus*) 감염이 지역사회획득 폐렴 (community-acquired pneumonia, CAP)의 원인균 중에서 약 1~5% 정도를 차지할 정도로 흔하지 않다고 알려져 있었고[1], 메티실린 내성 황색 포도상 구균 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)은 노인 환자에서 흔하지는 않지만 심각한 임상적인 결과를 보이는 병원성 폐렴 (hospital-acquired pneumonia, HAP) 및 인공 호흡기 관련 폐렴 (ventilator-associated pneumonia, VAP)의 중요한 원인균으로 간주되었다[2]. 하지만 만성 질병을 가진 노인 인구가 증가함에 따라 최근 20년 간 미국에서 황색 포도상 구균의 감염이 많이 증가하였고 이와 함께 MRSA 폐렴 또한 증가하였다[2]. 최근에는 병원성 감염뿐만 아니라 지역사회획득 및 의료기관관련 감염에서 MRSA 감염이 전 세계적으로 새로운 문제로 대두되고 있다[3].

2. 지역사회획득 메티실린 내성 황색 포도상 구균 폐렴의 임상적 중요성

지역사회획득 메티실린 내성 황색 포도상 구균 (community-acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, CA-MRSA) 폐렴은 드물지만 인플루엔자 (influenza)의 발병 및 다엽성의 공동 괴사와 관련이 있다고 알려져 있다[1]. 2005년에 미국흉부학회 (American Thoracic Society, ATS)와 감염학회 (Infectious Disease Society of America, IDSA)의 지침서에서는 의료기관관련 폐렴 (healthcare-associated pneumonia, HCAP)의 개념을 제시하였고, 여러 연구에서 의료기관관련 폐렴이 MRSA 감염의 위험성을 높인다고 보고하였다[4].

MRSA 폐렴은 지역사회획득 폐렴과 의료기관관련 폐렴을 포함한 비병원성 폐렴 (non-nosocomial pneumonia)에서 높은 이환율과 사망률을 나타낸다[5]. 또한 MRSA 폐렴의 치료를 위해 필요한 항생제는 비병원성 폐렴에서 흔히 사용하는 경험적 항생제와 다르기 때문에 많은 경우에서 anti-MRSA agents의 사용이 늦어지고 이런 경우 이환율과 사망률을 더욱 높이게 된다. 그렇다고 해서 anti-MRSA agents를 남용하게 된다면 항생제 내성 및 신독성과 같은 항생제 관련 부작용을 늘릴 수 있다. 그러므로 CA-MRSA 폐렴을 예측하는 것은 매우 중요하다고 할 수 있겠다. 2007년 ATS/IDSA에서 제시한 지역사회획득 폐렴에 대한 지침서에서는 괴사성 폐렴이나 폐농양을 CA-MRSA 폐렴의 위험 인자로 설명하고 있다[6]. 따라서 이러한 환자들에게는 경험적 항생제로 anti-MRSA

agent를 사용을 고려해 볼 수 있겠다. 그러나 어떠한 경우에 비병원성 폐렴 환자에게서 경험적 항생제로 anti-MRSA agents를 사용해야 하는지에 대하여 아직까지 명확히 확립되어 있지 않다. 최근 미국에서 비병원성 폐렴 환자에서 MRSA 감염을 예측할 수 있는 점수 체계에 대한 연구가 발표되었으나 그 결과는 여전히 제한적이다[7].

3. 연구 목적

노인 인구에서의 폐렴은 더욱 나쁜 임상적 결과를 보인다. 따라서 우리는 비병원성 폐렴에 걸린 노인 인구 중에서 MRSA 감염이 있는 환자의 임상적인 특징에 대하여 조사하였다. 그리고 MRSA 감염에 대한 위험 인자를 알아보고 어떠한 경우에 입원 당시부터 anti-MRSA agents에 대한 고려가 필요한지 알아보았다.

대상 및 방법

1. 연구 방법

본 연구는 2012년 1월부터 2013년 12월까지 지역사회획득 폐렴이나 의료기관관련 폐렴으로 국립 제주대학교병원에 입원한 65세 이상의 고령 환자를 대상으로 후향적 관찰 연구로 진행되었다 (580-bed hospital in Jeju, South Korea). 배양 검사에 따라서 MRSA 군 또는 non-MRSA 군으로 분류하였다.

진료 기록을 통해서 양 군 간의 임상적인 특징, 동반 질환, 폐렴의 중증도, 동정된 병원균, 항생제, 임상 결과에 대하여 서로 비교하였다. 본 연구는 제주대학교 병원 윤리 심의위원회의 승인을 받았으며 (approval number: 2014-XX-XX) 후향적 연구로 사전에 피험자의 서면 동의에 관한 사항은 제외되었다.

2. 정의 및 폐렴의 분류

폐렴은 흉부 방사선 사진에서 새로운 침윤이 관찰되고 다음의 사항 중 적어도 1개 이상의 사항이 해당되어야 진단할 수 있다.

- 1) 38도 이상의 발열 혹은 35도 미만의 저체온

- 2) 새로이 발생한 기침이나 객담
- 3) 늑막성 흉통
- 4) 호흡곤란
- 5) 청진상 호흡음의 변화

다엽성 폐렴은 흉부 방사선 사진이나 전산화 단층촬영에서 최소 두 개 이상의 엽에 폐렴성 침윤이 동반될 경우로 정의하였다.

의료기관관련 폐렴은 2005년 발표된 ATS/IDSA 지침서에 의하면 다음 중 한 가지에 해당되어야 진단할 수 있다[8].

- 1) 요양원 또는 장기 요양 시설에 거주
- 2) 최근 90일 이내 2일 이상 급성기 병동에 입원
- 3) 최근 30일 이내 경정맥 항암제나 항생제 투여, 또는 창상 치료
- 4) 최근 30일 이내 병원 혹은 혈액투석실 방문

이 중에서 1)의 경우는 요양기관관련 폐렴(nursing home acquired pneumonia, NHAP)에 해당한다. 지역사회획득 폐렴은 의료기관관련 폐렴의 항목 중 어느 하나도 해당하지 않을 때로 정의하였다.

3. 미생물학

환자의 가래, 경기관 흡인 (transtracheal aspiration) 검체, 기관지폐포세척액 (bronchial alveolar lavage fluid), 혹은 혈액을 배양하여 미생물을 동정하였다. 환자의 가래는 반 정량적인 방법 (semi-quantitative manner)으로 배양하였고, Geckler's grading system에 따라서 4~5그룹에서 우세한 미생물이 동정되었을 때 병원균으로 정의하였다[9]. 혈액 배양 검사 결과 양성을 보인 경우에는 폐렴 외에 다른 감염이 없는 경우에만 원인균으로 간주하였다. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*의 경우에는 혈청 검사를 통해 진단하였는데 입자 응집법을 이용하여 64 이상의 역가를 나타내거나 추적검사에서 역가가 4배 이상 상승하는 경우를 양성으로 정의하였다. BinaxNOW® (Binax Inc., Scarborough, ME)를 이용하여 *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*의 소변 내 항원을 검출하였는데, *Legionella pneumophila*의 경우에는 임상 의사의 판단에 따라 제 1 혈청군이 의심될 때 시행하였고 양성이 나오는 경우에는 세균 감염으로 간주하였다. 동정된 모든 균주의 항생제 감수성은 디스크 확산법을 이용하여 측정하였다. MRSA, *Pseudomonas* species, *Acinetobacter* species, *Stenotrophomonas maltophilia*, extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae의 경우 이전 연구에서 보고된 것과 같이 잠재적 항생제 내성균으로 정의하였다[10].

4. 임상 결과

두 군 간의 항생제 투여 기간, 항생제 변경률, 부적절한 항생제의 사용, 초기 항생제의 실패율, 재원 기간, 병원 내 사망률을 각각 비교하였다. 부적절한 항생제의 사용은 경험적 항생제가 동정된 병원균에 대한 항생제 감수성 결과에서 효과가 없는 것으로 나타날 때로 정의하였으며, 초기 항생제의 실패는 환자가 초기 항생제 치료 중에 사망하거나 치료를 시작하고 48시간 후에도 임상적인 악화를 보여 항생제를 변경하는 경우로 정의하였다.

5. 통계 분석



연구 결과를 숫자(%)나 중앙값(범위)으로 나타내었다. 연속 변수의 경우 정규 분포에서는 Student's *t*-test 를 사용하였고 비정규 분포에서는 Mann-Whitney *U*-test 를 사용하여 비교하였다. 범주형 변수의 경우에는 Pearson χ^2 test 를 사용하였는데 표본의 수가 5개 미만인 경우에는 Fisher exact test 를 사용하여 비교하였다. 또한 원내 사망률과 관련이 있는 독립적인 예후 인자들을 평가하기 위하여 단변량, 다변량 로지스틱 회귀분석을 사용하였고 95% 신뢰구간 (confidence intervals, CI)을 갖는 추정 오즈비 (odds ratio, OR)로 평가하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때만 통계학적으로 유의하다고 판단하였고 분석은 SPSS network version 14.0(SPSS;

Chicago, IL)을 통해 시행하였다.



결 과

1. 임상적 특징

연구 기간 동안에 총 362명의 환자를 평가하였고 배양 검사 결과에 따라 MRSA 군이 16명 (4.4%), non-MRSA 군이 346명 (95.5%)으로 나누었다. Table 1을 보면 각 군 간 환자들의 기본 특성을 알 수 있다. MRSA 군의 중간 연령은 81세 (interquartile range [IQR] 78 to 83)로 non-MRSA 군 (77 years, IQR 71 to 81; $p = 0.023$) 보다 높았다. 흡인의 위험 인자는 두 군에서 차이가 없었고 (50.0% vs. 46.5%; $p = 0.786$) 두 가지 이상의 동반 질환을 가진 환자의 비율도 양 군에서 의미 있는 차이는 없었다 (68.7% vs. 65.0%; $p = 0.760$).

MRSA 군에서 non-MRSA 군보다 심한 패혈증 (severe sepsis)이나 패혈증 쇼크 (septic shock), 중환자실 입원 비율과 같은 임상 지표가 더 나쁜 경향을 보였다. 하지만 의식 변화, 기계 환기가 필요한 환자의 비율은 두 군에서 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었고 다엽성 폐렴 및 흉수의 발생 비율 또한 차이가 없었다. 검사실 소견에서는 MRSA 군에서 C-reactive protein (CRP) 수치가 유의하게 높게 측정되었다 (16.8 vs. 11.4 mg/dl; $p = 0.046$). 그리고 pneumonia severity index

(PSI), CURB-65 와 같이 폐렴의 중증도를 나타내는 수치가 MRSA 군에서 더욱 높게 측정되었다 (144 vs. 117; $p = 0.007$ and 2.5 vs. 2; $p = 0.019$). 의료기관관련 폐렴 과 연관된 인자는 두 군에서 통계학적으로 의미를 나타내지는 않았다 (Table 2).



Table 1. Baseline characteristics of elderly patients admitted with non-nosocomial pneumonia

| Characteristics | MRSA (n=16) | Non-MRSA (n=346) | <i>p</i> |
|--|------------------|------------------|----------|
| Age (years) | 81 (78-83) | 77 (71-81) | 0.023 |
| Male | 12 (75.0%) | 219 (63.2%) | 0.341 |
| Aspiration tendency | 8 (50.0%) | 161 (46.5%) | 0.786 |
| Levin tube or PEG status | 2 (12.5%) | 16 (4.6%) | 0.185 |
| Tracheostomy | 0 (0%) | 4 (1.1%) | 1.000 |
| Type of pneumonia | | | |
| CAP | 8 (50.0%) | 218 (63.0%) | 0.294 |
| HCAP | 8 (50.0%) | 128 (36.9%) | 0.294 |
| Comorbidity | | | |
| Malignancy | 1 (6.2%) | 60 (17.3%) | 0.490 |
| Chronic liver disease | 1 (6.2%) | 27 (7.8%) | 1.000 |
| Cardiovascular disease | 6 (37.5%) | 79 (22.8%) | 0.224 |
| Chronic renal disease | 9 (56.2%) | 47 (13.5%) | <0.001 |
| Diabetes mellitus | 1 (6.2%) | 81 (23.4%) | 0.134 |
| Chronic lung disease | 6 (37.5%) | 114 (32.9%) | 0.705 |
| CNS disorders | 8 (50.0%) | 150 (43.3%) | 0.600 |
| Immunosuppressive agents | 1 (6.2%) | 17 (4.9%) | 0.566 |
| Two or more comorbidities | 11 (68.7%) | 225 (65.0%) | 0.760 |
| Clinical parameters | | | |
| Body temperature (°C) | 37.5 (36.7-38.1) | 37.5 (36.8-38.3) | 0.654 |
| Altered mentality | 4 (25.0%) | 55 (15.8%) | 0.308 |
| Respiratory failure ^a | 8 (50.0%) | 162 (46.8%) | 0.803 |
| Severe sepsis or septic shock at onset | 8 (50.0%) | 74 (21.3%) | 0.013 |
| ICU admission | 7 (43.7%) | 55 (15.8%) | 0.010 |
| Need for ventilator | 4 (25.0%) | 30 (8.6%) | 0.052 |
| Radiological findings | | | |
| Multi-lobar involvement ^b | 10 (62.5%) | 266 (76.8%) | 0.227 |

| | | | |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Pleural effusion | 4 (25.0%) | 85 (24.5%) | 1.000 |
| Laboratory findings | | | |
| WBC (/mm ³) | 14,000 (9,925-17,475) | 10,950 (7,600-14,800) | 0.079 |
| CRP (mg/dl) | 16.8 (9.1-26.8) | 11.4 (5.2-18.5) | 0.046 |
| Procalcitonin (mg/dl) ^c | 0.97 (0.21-3.34) | 0.32 (0.12-1.07) | 0.090 |
| Indices for disease severity | | | |
| CURB-65 score | 2.5 (2-3.7) | 2 (1-3) | 0.019 |
| CURB-65 score \geq 3 | 8 (50.0%) | 97 (28.0%) | 0.087 |
| PSI score | 144 (106-190) | 117 (93-144) | 0.007 |
| PSI class IV and V | 16 (100%) | 275 (79.4%) | 0.049 |

Data are presented as median (interquartile range) or number (%).

MRSA, methicillin-resistant *staphylococcus aureus*

CAP, community-acquired pneumonia; HCAP, healthcare-associated pneumonia

^a Respiratory failure was defined when the PaO₂ was 60 mmHg or less or when the PaO₂/FiO₂ ratio was 300 mmHg or less.

^b Multi-lobar involvement was defined as the presence of pulmonary infiltrates more than two lobes on chest radiograph or computed tomography.

^c Procalcitonin test was performed in 11 patients with MRSA group and 272 with non-MRSA group.

Table 2. Comparison of factors associated with healthcare-associated pneumonia between the MRSA and non-MRSA pneumonia group

| | MRSA (n=16) | Non-MRSA (n=346) | <i>p</i> |
|---|-------------|------------------|----------|
| Recent history of admission in an acute care hospital for ≥ 2 days in the previous 90 days | 4 (25.0%) | 64 (18.4%) | 0.514 |
| Residence in a nursing home or long-term care facility | 6 (37.5%) | 73 (21.0%) | 0.128 |
| Recent receiving outpatient intravenous therapy or wound care within the previous 30 days | 1 (6.2%) | 12 (3.4%) | 0.450 |
| Attending a hospital or hemodialysis clinic in the last 30 days | 0 (0%) | 4 (1.1%) | 1.000 |

Data are presented as median (interquartile range) or number (%).

MRSA, methicillin-resistant *staphylococcus aureus*

2. 미생물학적 원인

각 군에서 동정된 병원균의 분포는 Table 3에서 보여주고 있다. Non-MRSA 군에서는 146 명 (42.1%)의 환자에서만 병원균이 동정되었고, *Streptococcus pneumoniae*가 가장 흔한 원인균이었으며 그 다음으로는 *Klebsiella pneumoniae*가 많았다.

Non-MRSA 군에서 동정된 균 중에서 약제 내성(potentially drug-resistant, PDR)을 보이는 병원균의 비율은 8.0% 였고, *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter species*의 비율이 각각 3.7%, 0.5%, 2.0%를 차지하였다.



Table 3. Microorganisms identified in elderly patients admitted with non-nosocomial pneumonia

| Microorganisms | MRSA (n=16) | Non-MRSA (n=346) | <i>p</i> |
|---|-------------|------------------|----------|
| Gram positive bacteria | | | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 3 (18.7%) | 69 (19.9%) | 1.000 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 16 (100%) | 9 (2.6%) | <0.001 |
| MSSA | 0 (0%) | 9 (2.6%) | 1.000 |
| MRSA | 16 (100%) | 0 (0%) | 1.000 |
| Other gram positive bacteria | 0 (0%) | 4 (1.1%) | 1.000 |
| Gram negative bacteria | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2 (12.5%) | 13 (3.7%) | 0.137 |
| <i>Haemophilus influenza</i> | 0 (0%) | 4 (1.1%) | 1.000 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0 (0%) | 29 (8.3%) | 0.628 |
| ESBL (+) | 0 (0%) | 2 (0.5%) | 1.000 |
| ESBL (-) | 0 (0%) | 27 (7.8%) | 0.620 |
| <i>Acinetobacter species</i> | 0 (0%) | 7 (2.0%) | 1.000 |
| Other gram negative species ^a | 0 (0%) | 7 (2.0%) | 1.000 |
| <i>Mycoplasma pneumonia</i> | 2 (12.5%) | 13 (3.7%) | 0.137 |
| <i>Legionella pneumophila</i> | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1.000 |
| Identified pathogens | 16 (100%) | 146 (42.1%) | <0.001 |
| Polymicrobial pathogens | 5 (31.2%) | 17 (4.9%) | 0.001 |
| Potentially drug-resistant pathogens ^b | 16 (100%) | 28 (8.0%) | <0.001 |

Data are presented as number (%)

MSSA, methicillin-sensitive *staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *staphylococcus aureus*

^a Other gram negative species include *Escherichia coli*, *Enterobacter species*, *Serratia marcescens*, and *Legionella pneumophila*.

^b Potentially drug-resistant pathogens include Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas species*, *Acinetobacter species*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing

Enterobacteriaceae.



3. 초기 항생제 치료

Table 4는 초기 항생제 요법에 대하여 보여주고 있다. MRSA 군에서 14명 (87.5%), non-MRSA 군에서 270명 (78.0%)에서 초기 치료를 병합 요법으로 시작하였다($p = 0.538$). MRSA 군에서는 anti-pseudomonal agents와 fluoroquinolone의 병합 요법을 가장 많이 사용하였고 non-MRSA 군에서는 3세대 cephalosporin과 macrolide의 병합 요법을 가장 많이 사용하였다. Anti-pseudomonal agents의 사용은 MRSA 군에서 더 많았고 (68.7% vs. 29.7%; $p = 0.001$), non-MRSA 군의 4명의 환자에서도 초기에 anti-MRSA agents를 사용한 것이 관찰되었다.



Table 4. Initial antibiotic treatment in elderly patients admitted with non-nosocomial pneumonia

| Treatment regimens | MRSA (n=16) | Non-MRSA (n=346) | <i>p</i> |
|---|-------------|------------------|----------|
| <i>Monotherapy</i> | 2 (12.5%) | 76 (21.9%) | 0.538 |
| 3 rd cepha (3 rd generation cephalosporins) | 0 (0%) | 3 (0.8%) | 1.000 |
| Macrolide | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1.000 |
| Fluoroquinolone (FQ) | 0 (0%) | 35 (10.1%) | 0.383 |
| Anti-pseudomonal agents (APA) ^a | 2 (12.5%) | 37 (10.6%) | 0.686 |
| <i>Combination therapy</i> | 14 (87.5%) | 270 (78.0%) | 0.538 |
| 3 rd cepha + macrolide | 3 (18.7%) | 178 (51.4%) | 0.011 |
| 3 rd cepha + FQ | 1 (6.2%) | 12 (3.4%) | 0.450 |
| 3 rd cepha + clindamycin | 0 (0%) | 11 (3.1%) | 1.000 |
| 3 rd cepha + macrolide + clindamycin | 2 (12.5%) | 24 (6.9%) | 0.321 |
| APA + macrolide | 1 (6.2%) | 18 (5.2%) | 0.586 |
| APA + FQ | 7 (50.0%) | 15 (4.3%) | <0.001 |
| APA + macrolide + clindamycin | 0 (0%) | 4 (1.1%) | 1.000 |
| APA + clindamycin | 0 (0%) | 4 (1.1%) | 1.000 |
| Vancomycin + APA | 0 (0%) | 4 (1.1%) | 1.000 |
| Use of Anti-pseudomonal agent | 11 (68.7%) | 103 (29.7%) | 0.001 |
| Use of Anti-MRSA agent | 0 (0%) | 4 (1.1%) | 1.000 |

Data are presented as number (%).

MRSA, methicillin-resistant *staphylococcus aureus*

^aanti-pseudomonal agents include cefepime, piperacillin/tazobactam, and carbapenem.

4. 임상적 결과

Table 5는 환자들의 임상적인 결과를 보여주는데 MRSA 군에서 항생제 투여 기간 (14 vs. 10 days; $p = 0.017$), 항생제 변경률 (75.0% vs. 23.6%; $p < 0.001$), 부적절한 항생제의 사용 (100% vs. 5.2%; $p < 0.001$), 초기 항생제 치료의 실패율 (81.2% vs. 24.8%; $p < 0.001$), 재원 기간 (14 vs. 9 days; $p = 0.021$)이 의미 있게 높았다. 전체 병원 내 사망률, 3일 째 사망률, 30일 째 사망률은 MRSA 군에서 non-MRSA 군보다 더 높은 경향을 보였으나 통계학적으로 의미를 보이지는 못했다 (31.2% vs. 13.8%; $p = 0.068$, 6.2% vs. 3.7%; $p = 0.166$, and 25.0% vs. 13.0%; $p = 0.251$, respectively).



Table 5. Clinical outcomes of elderly patients admitted with non-nosocomial pneumonia

| Clinical outcomes | MRSA (n=16) | Non-MRSA (n=346) | <i>p</i> |
|--|-------------|------------------|----------|
| Duration of antibiotic therapy (days) | 14 (10-26) | 10 (8-14) | 0.017 |
| Change of antibiotics | 12 (75.0%) | 82 (23.6%) | <0.001 |
| Use of inappropriate antibiotics | 16 (100%) | 18 (5.2%) | <0.001 |
| Failure of initial antibiotics therapy | 13 (81.2%) | 86 (24.8%) | <0.001 |
| Length of hospital stay (days) | 14 (7-26) | 9 (6-14) | 0.021 |
| Total in-hospital mortality rate | 5 (31.2%) | 48 (13.8%) | 0.068 |
| 3-day in-hospital mortality rate | 1 (6.2%) | 13 (3.7%) | 0.166 |
| 30-day in-hospital mortality rate | 4 (25.0%) | 45 (13.0%) | 0.251 |

Data are presented as median (interquartile range) or number (%).

MRSA, methicillin-resistant *staphylococcus aureus*



5. MRSA 폐렴의 위험 인자

단변량 분석을 하였을 때, 65세 이상 고령의 비병원성 폐렴으로 입원한 환자에서 CRP 수치, PSI 점수가 MRSA 폐렴의 위험도를 높이는 인자로 확인되었다. 반면에 의료기관관련 폐렴, 요양기관관련 폐렴은 MRSA 폐렴과 의미 있게 관련되지는 않은 것으로 나타났다 (Table 6). 또한 다변량 회귀 분석에서는 오직 PSI 점수만이 MRSA 폐렴과 연관된 독립적인 요인으로 밝혀졌다 (odds ratio: 1.014, 95% CI: 1.001 – 1.027, $p = 0.037$, Table 6).



Table 6. Risk factors associated with MRSA infection in elderly patients admitted with non-nosocomial pneumonia

| Risk factors | Univariate | | | Multivariate | | |
|--------------|------------|-------------|----------|--------------|-------------|----------|
| | OR | 95% CI | <i>p</i> | OR | 95% CI | <i>p</i> |
| HCAP | 0.587 | 0.215-1.602 | 0.299 | 1.359 | 0.268-6.880 | 0.711 |
| NHAP | 0.446 | 0.157-1.267 | 0.129 | 0.565 | 0.105-3.038 | 0.506 |
| CRP level | 1.059 | 1.006-1.115 | 0.029 | 1.043 | 0.987-1.101 | 0.136 |
| PSI score | 1.018 | 1.006-1.029 | 0.003 | 1.014 | 1.001-1.027 | 0.037 |

OR, Odds ratio; CI, Confidence interval; HCAP, Healthcare-associated pneumonia;

NHAP, Nursing home-acquired pneumonia; PSI, Pneumonia severity index

고 찰

1. 이전 연구와의 비교

이 연구는 65세 이상의 고령의 비병원성 폐렴에서 MRSA 감염에 대하여 연구한 한국에서의 첫 번째 연구이다. 지금까지 한국에서 비병원성 폐렴 중 MRSA 감염에 대하여 보고가 된 것은 딱 하나가 있었다[5]. 이 연구에서는 8.2% (78/943 patients)의 환자에서 MRSA 감염이 있었으며 MRSA 균은 non-MRSA 균보다 더 높은 사망률을 보였다 (33.3% vs. 21.5%; $p = 0.017$)[5]. MRSA 폐렴의 위험 인자로는 1년 이내 MRSA 감염의 과거력 (OR 6.05; 95% CI 2.99-12.22; $p < 0.001$), 120점 보다 높은 PSI 점수 (OR 2.40; 95% CI 1.18-4.86; $p = 0.015$), 30일 이내 정맥 항생제 치료 (OR 2.23; 95% CI 1.15-4.32; $p = 0.018$)가 있었다[5]. 우리의 연구도 비슷한 결과를 보여주었다. 고령의 지역사회획득 폐렴이나 의료기관관련 폐렴에서 MRSA 감염은 더 나쁜 임상적인 결과와 관련이 있었고, MRSA 균에서 non-MRSA 균과 비교하여 병원 내 사망률이 더 높은 경향을 보였다. 우리 연구에서는 140점 이상의 높은 PSI 점수가 MRSA 감염을 예측하는 위험 인자임을 보여주었고, 의료기관관련 폐렴이나 요양기관관련 폐렴, 높은 CRP

수치는 MRSA 감염의 위험 인자가 아닌 것으로 보여졌다.

2. 메티실린 민감 황색 포도상 구균 감염과의 차이점

MRSA 감염은 메티실린 민감 황색 포도상 구균 (Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA) 감염과 비교하여 더 높은 사망률 및 긴 재원 기간과 연관되어 있다. 혈류 감염 (bloodstream infection, BSI)이 있는 3963명의 환자를 대상으로 한 메타 분석 결과에서는 MRSA 감염에서 MSSA 감염과 비교하여 사망률이 약 두 배 가까이 증가함을 보여주었다[11]. 전통적으로 MRSA 감염은 병원성 폐렴과 인공 호흡기 관련 폐렴의 흔한 원인이고[12] 지역사회획득 폐렴에서 MRSA 감염은 매우 드물며 CA-MRSA 폐렴은 전체 폐렴의 약 2% 정도를 차지한다고 알려져 있다[13]. 하지만 최근 지역사회획득 폐렴과 의료기관관련 폐렴에서 모두 MRSA 감염이 새로운 문제로 부각되고 있다.

3. 인플루엔자 감염과의 연관성

인플루엔자 감염이 최근에 있었거나, 현재 감염이 동반된 환자에서 MRSA 감염의 유병률이 높아진다고 보고되었다[14,15]. 미국에서 2003~2004 년 독감 시즌 동안에 보고된 지역사회획득 폐렴 환자 중 17 명이 *S. aureus* 감염이었고 그

중 15 명이 CA-MSRA 감염이었다[14]. 동정된 모든 균주는 지역사회와 연관된 유전적 특징을 가지고 있었다. *S. aureus* 가 동정된 13 명 중 12 명에서 Pantone-Valentine leukocidin (PVL) 유전자가 확인되었고 원내 사망률이 29%에 달하였다[14]. 2006~2007 년 독감 시즌 동안에는 미국에서 지역사회획득 폐렴으로 입원한 627 명의 환자 중 약 4% (24 명)에서 원인균으로 *S. aureus* 가 동정되었고 이 중 14 명 (58%)에서 MRSA 가 동정되었다[16]. 여기서는 이전 MRSA 감염의 과거력, 1 년 이내 요양 기관 입원력, 1 달 이내 피부 감염이 있는 환자와의 밀접한 접촉력, 가슴 방사선 사진에서의 여러 침윤이나 동공, 혼수 상태, 기관 삽관, 승압제 사용, 응급실 내에서의 사망이 MRSA 감염과 관련이 있다고 밝혔다[16]. 하지만 본 연구에서는 인플루엔자 감염의 빈도가 낮아서 MRSA 감염과 인플루엔자 감염의 관계를 평가할 수 없었다.

4. 괴사성 폐렴 및 PVL 유전자와의 연관성

CA-MRSA 는 일반적으로 심각한 괴사성 폐렴과 관련이 있고[3,14,17], CA-MRSA 균주에 일반적으로 존재하는 PVL 유전자에 의하여 괴사성 폐렴이 매개되는 것으로 보인다[14,17,18]. Gillet 등은 16 명의 PVL-positive *S. aureus*

폐렴과 36 명의 PVL-negative *S. aureus* 폐렴의 임상 양상에 대하여 비교하였는데, PVL 양성 균주에서 PVL 음성 균주와 비교하여 객혈 증상이 더 자주 발생함을 밝혔다 (38 % vs. 3 %) [18]. PVL 의 역할은 급성 폐렴 생쥐 모델에서 보다 직접적으로 입증되었고, PVL 단독으로 괴사성 폐렴을 일으키는데 충분하다는 것을 확인하였다[19]. 또한 PVL 은 폐 염증 인자 포도상 구균 단백질 (lung inflammatory factor staphylococcal protein) A 를 포함하는 다양한 포도상 구균 단백질을 암호화 (encoding)하는 전사 수준 (transcriptional level)에서 유전자의 전반적인 변화를 유도한다고 보고되었다[19]. 하지만 이와 대조적으로 최근에는 MRSA 폐렴의 독성 요소 (virulence factor)로 PVL 유전자의 역할이 불확실하다는 보고들도 나오고 있다[20,21].

5. 의료기관관련 폐렴에서 MRSA 감염에 대한 논란

2005 년 ATS/IDSA 에서 의료기관관련 폐렴에 대한 개념을 소개한 이후로 이에 대한 몇 가지 연구들이 발표되었다[4]. 2005 년 ATS/IDSA 지침서에서는 지역사회획득 폐렴과 비교하여 의료기관관련 폐렴에서 MRSA 나 *Pseudomonas aeruginosa* 와 같은 다제 약제 내성 (multidrug resistant, MDR) 병원균이 많고

사망률도 더 높은 것으로 설명하고 있다[8]. 따라서 의료기관관련 폐렴에서도 병원성 폐렴에서와 마찬가지로 anti-MRSA agents 혹은 anti-pseudomonal agents 를 포함한 다제 약제 내성균에 대한 항생제 치료를 하는 것을 권고하고 있다[8]. 20 개의 연구에서 총 17,670 명의 환자를 대상으로 한 메타 분석에서는 의료기관관련 폐렴의 9.7% (624/6,368), 지역사회획득 폐렴의 2.4% (280/11,302)에서 MRSA 가 동정되었고, 따라서 의료기관관련 폐렴이 MRSA 감염의 위험을 높인다고 보고하였다 (OR 4.72; 95% CI 3.69-6.04; $p < 0.0001$)[4]. 하지만 의료기관관련 폐렴에 대한 최근 몇 가지 연구에서는 2005 년 ATS/IDSA 항생제 치료 지침서에 잘 따르지 않고 있고, 항생제 치료에 대하여도 논란이 심화되고 있다고 설명하고 있다. 그리고 의료기관관련 폐렴 환자에서 MRSA 감염의 빠른 예측과 anti-MRSA agents 의 적절한 선택에 대한 연구도 제한적이라고 밝히고 있다[5]. 또한 2005 년 ATS/IDSA 항생제 치료 지침은 의료기관관련 폐렴 환자에서 초기에 anti-MRSA agents 를 사용하는 명확한 기준에 대하여 설명하지 않고 있다[8]. 본 연구에서는 최근 입원 병력, 요양기관관련 폐렴, 최근 외래에서 정맥 주사 치료를 받은 병력, 투석 치료를 포함한 의료기관관련 폐렴의 모든 기준이 MRSA 감염의 독립적인 예측인자가 아닌 것으로 확인되었다.

6. 최근 발표된 MRSA 감염 예측에 대한 연구

최근 미국에서 비병원성 폐렴 환자들 중에서 MRSA 감염을 예측하는 점수 체계에 대한 대규모 집단 연구를 발표하였다[7]. 이 연구는 미국에 있는 62 개의 병원에서 5,975 명의 환자를 대상으로 하였고 MRSA 는 14.0% (n = 837)에서 동정되었다. 위험 점수 (risk score) 최근 90 일 이내 이틀 이상 입원 병력, 입원 당시 중환자실로의 입원, 30 세 미만 또는 79 세 초과 의 연령, 최근 30 일 이내 정맥 항생제 투여, 치매, 뇌혈관 질환, 당뇨병이 있는 여성, 요양기관관련 폐렴의 여덟 가지 변수로 구성되었다[7]. 총 점수는 10 점으로 하였고 점수가 0~1 점으로 낮을 때는 MRSA 감염의 유병률이 10% 미만인 반면, 점수가 6 점 이상으로 높을 때는 30% 이상의 유병률을 보이는 것으로 보고되었다[7].

지역사회획득 폐렴과 의료기관관련 폐렴에서 MRSA 감염이 있는 경우에 어떤 서로 다른 특징이 나타나는지는 아직 명확하게 밝혀지지 않았다. 최근에 MRSA 감염이 있는 78명의 환자를 대상으로 두 군 간에 임상적인 특징의 차이를 알아보는 연구가 있었는데, 지역사회획득 폐렴 군에서는 의료기관관련 폐렴 군과 비교하여 기관 삽관 및 중환자실 입원의 비율이 높았고, 의료기관관련 폐렴 군에서는 지난 1년 동안 MRSA 감염력이 있는 경우가 더 많았다고

발표하였다[22].

7. 연구의 제한점

본 연구는 다음의 제한점들이 있었다. 첫 번째는 단일 기관에서 후향적으로 수행된 연구라는 것이다. 지역사회획득 폐렴이나 의료기관관련 폐렴으로 입원한 환자들에게 의사들이 항생제를 사용할 때 미생물의 지역 간 차이를 고려하여 사용하였을 것이다. 두 번째는 MRSA 폐렴의 발생률이 낮았기 때문에 본 연구의 표본 수도 적었다는 것이다. 따라서 미래에는 더 많은 데이터가 필요할 것이다. 마지막으로 배양 검사에서 MRSA가 동정되었을 때 MRSA 군으로 분류하였다는 것이다. 몇몇의 경우에는 병원균이라기 보다는 집락을 형성한 (colonization) 균이었을 가능성도 고려해야 할 것이다.



요 약

본 연구에서는 고령의 비병원성 폐렴 환자에서 MRSA 폐렴이 낮은 발생률 (4.4%)을 보였다. 그러나 MRSA 폐렴은 나쁜 임상 결과를 보이기 때문에 높은 PSI 점수를 가진 폐렴 환자에서 MRSA 감염을 예측하고 초기에 anti-MRSA agents를 적절하게 고려하는 것이 필요해 보인다. 하지만 본 연구에서는 비병원성 폐렴 환자 중에서 MRSA 감염의 발생 빈도가 낮았기 때문에, 앞으로 MRSA 감염에 대한 예측 인자를 알아보기 위해서는 추가 연구가 요구된다.



참고 문헌

1. Kwong JC, Chua K, Charles PG. Managing Severe Community-Acquired Pneumonia Due to Community Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *Current infectious disease reports* 2012;14:330-338.
2. Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;46 Suppl 5:S378-385.
3. Lobo LJ, Reed KD, Wunderink RG. Expanded clinical presentation of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia. *Chest* 2010;138:130-136.
4. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014;58:330-339.
5. Jung WJ, Kang YA, Park MS, et al. Prediction of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in patients with non-nosocomial pneumonia. *BMC infectious diseases* 2013;13:370.
6. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;44 Suppl 2:S27-72.
7. Shorr AF, Myers DE, Huang DB, Nathanson BH, Emons MF, Kollef MH. A risk score for identifying methicillin-resistant Staphylococcus aureus in patients presenting to the hospital with pneumonia. *BMC infectious diseases* 2013;13:268.
8. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;171:388-416.
9. Geckler RW, Gremillion DH, McAllister CK, Ellenbogen C. Microscopic and bacteriological comparison of paired sputa and transtracheal aspirates.

- Journal of clinical microbiology 1977;6:396-399.
10. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. American journal of respiratory and critical care medicine 1998;157:531-539.
 11. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2003;36:53-59.
 12. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. The New England journal of medicine 1995;333:1618-1624.
 13. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. The New England journal of medicine 2005;352:1436-1444.
 14. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza season. Emerging infectious diseases 2006;12:894-899.
 15. Kallen AJ, Brunkard J, Moore Z, et al. *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia during the 2006 to 2007 influenza season. Annals of emergency medicine 2009;53:358-365.
 16. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as an etiology of community-acquired pneumonia. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2012;54:1126-1133.
 17. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2005;40:100-107.
 18. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. Lancet 2002;359:753-759.
 19. Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, et al. *Staphylococcus aureus*

- Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 2007;315:1130-1133.
20. Olsen RJ, Kobayashi SD, Ayeras AA, et al. Lack of a major role of *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin in lower respiratory tract infection in nonhuman primates. *The American journal of pathology* 2010;176:1346-1354.
 21. Peyrani P, Allen M, Wiemken TL, et al. Severity of disease and clinical outcomes in patients with hospital-acquired pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains not influenced by the presence of the Panton-Valentine leukocidin gene. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011;53:766-771.
 22. Leem AY, Jung WJ, Kang YA, et al. Comparison of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Community-Acquired and Healthcare-Associated Pneumonia. *Yonsei medical journal* 2014;55:967-974.





제주대학교 중앙도서관
JEJU NATIONAL UNIVERSITY LIBRARY