

항생제에 반응하지 않는 소아 폐렴의 면역 글로블린 치료 효과

계명대학교 의과대학 소아과학교실, 경북대학교 의학전문대학원 소아과학교실*

윤혜정 · 김여향 · 현명철*

=Abstract=

The Effect of Immunoglobulin as Adjuvant Therapy in Pediatric Patients with Antibiotic Ineffective Pneumonia

Hye Jung Yun, M.D., Yeo Hyang Kim, M.D. and Myung Chul Hyun, M.D.*

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

*Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea**

Purpose : Despite the appropriate antibiotic therapy, some patients with pneumonia do not show a significant clinical improvement. One of the important factors associated with the aggravation of pneumonia is the inflammatory response of the patient. The use of intravenous immunoglobulin (IVIG) to regulate inflammation in severe pneumonia may be beneficial. We evaluated the therapeutic effect of IVIG as an add-on therapy in patients whose pneumonia did not respond to the initial antibiotic therapy.

Methods : This study was conducted from January 2006 to March 2009 on 14 patients admitted with pneumonia who showed persistent fever and progressive worsening of radiographic findings in spite of appropriate empirical antibiotic therapy. Immunoglobulin was administrated on the 3rd to 10th admission days (6th days on average).

Results : The median age was 67 months (range 16–102 months), and 8 were female. All children received ampicillin+sulbactam+macrolide, or cefotaxime+macrolide. Acute *Mycoplasma* infection occurred in 64% (9/14) of the patients. The collapse and/or consolidation of the lobe was found in 50% (7/14) of the patients on chest radiograph. After IVIG administration, all patients became afebrile within 24 hrs, and their C-reactive protein and radiographic findings showed a significant improvement in several days.

Conclusion : Prompt IVIG therapy may be beneficial to patients with pneumonia who did not respond to the initial antibiotic therapy, especially when the use of corticosteroids is contraindicated. [*Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2010;20:17–22]

Key Words : Child, Immunoglobulin, Inflammation, Pneumonia

서 론

본 논문의 일부 내용이 2009년 대한 천식 알레르기 학회-대한 소아 알레르기 호흡기 학회 춘계 공동 학술대회에서 포스터발표 되었음.

접수: 2009년 9월 4일, 승인: 2009년 12월 21일

책임저자: 김여향, 대구광역시 중구 동산동 194번지

계명대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 053) 250-7525 Fax : 053) 250-7783

E-mail : kimyhp@hanmail.net

폐렴은 말단 세기관지 이하 폐실질 조직의 염증으로 주로 감염에 의해 일어나는데, 소아연령에서 비교적 흔한 질환이다. 그 원인으로는 바이러스에 의한 경우가 가장 많고 다음으로 마이코플라즈마 균과 세균이 많다. 대부분의 소아 폐렴에서는 빠른 호전을 위해 항생제를 원인균의 증명없이 사용

하고 있고, 순조로운 경과를 보인다. 하지만 더욱 효과적인 새로운 항생제의 사용에도 불구하고 폐렴이 지속적으로 문제가 되는 경우가 있는데 이는 폐렴의 발생에 있어서 가장 중요하게 관여하는 요인 중의 한가지인 숙주의 특이한 염증 반응 때문이다.¹⁾ 따라서 중증 폐렴이나 항생제에 반응 없는 폐렴의 경우, 항생제 치료의 보조적 치료로서 염증을 조절하는 약제를 추가하는 것이 효과적일 수 있다. 지금까지 연구된 바로는 생리학적인 용량의 스테로이드가 도움이 될 수 있다고 하였지만 아직 확실한 결론은 아니다.²⁾

본 저자들은 항생제 치료로 임상 증상과 검사 소견의 호전을 보이지 않는 폐렴 환자들을 대상으로 항생제와 함께 폐렴 치료의 효과적인 보조제로 주사용 면역 글로블린을 사용한 경험을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

2006년 1월부터 2009년 3월까지 계명대학교 동산의료원 소아청소년과에서 폐렴으로 진단받고 입원 치료한 환자들 중에서 주사용 면역 글로블린을 투여받은 14명을 대상으로 입원 경과 기록지와 방사선 소견, 혈액 검사 소견에 대하여 후향적으로 조사를 시행하였다. 폐렴 치료 중 주사용 면역 글로블린 투여 결정은 ‘항생제에 반응을 보이지 않는 경우’로 한정하였고, 항생제에 반응하지 않는 폐렴 환자군 선정은 각 환자의 폐렴 발생 원인균에 합당하다고 생각되는 경험적 항생제 투여 3일 이후에도 열이 지속되고 흉부 방사선 검사나 전체 백혈구 수치, 중성구 비율, C 반응 단백 등 혈액 검사 소견이 호전이 없거나 오히려 악화를 보이는 경우로 하였다. 모든 대상 환자는 과거력상 미숙아, 선천성 폐질환 및 심장 질환, 만성 폐손상, 만성 부비동염이나 폐렴 등의 반복적인 화농 세균 감염의 병력이 없이 건강하였다. 입원 당시 혈액 배양 검사 및 혈청 검사를 통해 패혈증의 가능성을 배제하였고, 폐렴으로 입원 중 급성 호흡 부전으로 호흡기 치료를 받은 경우와 이차적인 문제로 폐렴이 발생한 경우는 이번 연구에서 제외하였다.

2. 폐렴의 진단

폐렴 진단은 입원 당시 기침, 발열, 청진상의 비정상적 호흡음과 함께 기관지성 또는 대엽성 폐렴 양상을 보이는 흉부 방사선 소견을 바탕으로 하였고, 백혈구 증가 및 C 반응 단

백(C-reactive protein) 상승 등의 혈액 검사 결과를 추가적으로 이용 하였다. 모든 환자에서 입원 당시 혈청내 마이코플라즈마 항원에 대한 IgM 및 IgG 특이 항체 검사를 시행하였고, IgG 특이 항체의 역가가 1:320 이상이거나 7일째 반복 검사상 4배 이상의 역가 상승을 보인 경우이면서 동시에 IgM 특이 항체가 양성 반응을 보인 경우를 마이코플라즈마에 의한 급성 감염으로 진단하였다. 또한 입원당시 혈청내 마이코플라즈마 IgM 및 IgG 특이 항체 검사에서 음성이면서 7일째 반복 검사에서 여전히 IgM이 음성이면서 IgG의 상승이 없으면 마이코플라즈마 감염이 아닌 것으로 판단하였다.

3. 폐렴의 치료

초기 경험적 항생제 치료로 ampicillin+sulbactam 또는 cefotaxime 150 mg/kg/일에 부가적으로 주사용 clarithromycin 20 mg/kg/일을 사용하였다. 각 환자의 폐렴 발생 원인균에 합당하다고 생각되는 경험적 항생제 투여 3일 이후에도 열 등을 포함한 임상 증상의 호전이 없고 흉부 방사선 소견이나 혈액 검사 소견도 호전이 없거나 오히려 악화를 보이는 경우라면 일차 항생제의 용량을 ampicillin+sulbactam 또는 cefotaxime은 200 mg/kg/일, clarithromycin은 30 mg/kg/일로 증량하거나, 이차 항생제로 바꾸어서 다시 3-4일을 사용하였다. 이후에도 지속되는 열이 있고 검사 소견의 호전을 보이지 않았을 때 치료 보조제로 주사용 면역 글로블린을 투여하였고, 1 g/Kg/일을 1회 또는 해열이 될때까지 400 mg/Kg/일을 1-3회 주사하였다. Clarithromycin은 7일째 반복 검사를 통하여 마이코플라즈마 급성 감염이 아니라는 진단이 내려지면 더 이상 투여하지 않았고, 흡입용 또는 주사용, 경구용 스테로이드를 동시에 사용한 환자는 없었다.

4. 통계적 분석

면역 글로블린 투여 전후의 혈액 검사 소견의 비교는 SPSS 17.0 (SPSS for windows, version 17.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용한 paired t-test로 하였다. $P < 0.05$ 일 때 통계학적으로 유의한 차이가 있다고 보았다.

항생제로의 변경이 있었으나 열이 지속되고 흉부 방사선 소견이 호전이 없었던 경우였다. 주사용 면역 글로블린의 투여 용량은 3명에서 1 g/kg/일을 1회, 1명에서 400 mg/kg/일을 3회, 5명에서 400 mg/kg/일을 2회, 5명에서 400 mg/kg/일을 1회 사용하였다. 모든 환자에서 마지막 면역 글로블린 투여 이후에는 더 이상의 열이 없었다. 퇴원시 시행한 추적관찰 혈액 검사에서 전체 백혈구 수치와 다핵구 비율은 면역 글로블린 투여 전과 비교하여 변화가 없었으나 C 반응 단백질은 의미 있는 변화를 보였다. (Fig. 1)

고 찰

주사용 면역 글로블린은 면역 결핍 치료에 가장 먼저 사용되기 시작한 이래 자가 면역 질환과 염증성 질환에서 면역 조절 효과가 있다는 작용 기전이 밝혀지면서 임상에서의 그 사용 범위가 넓어졌다.³⁻⁶⁾ 최근 연구에서는 폐렴 또한 단순히 세균이나 바이러스 감염에 의한 병이 아니라 숙주와 병원체가 만나서 폐조직에서 일으키는 염증반응(inflammation)이 특징적이라고 정의하였고, 병원체에 대한 항생제 치료와 더불어 직·간접적으로 염증반응을 조절하는 약제가 동시에 사용되어야 한다고 하였다.¹⁾

폐렴의 보조적 치료제로서 주사용 면역 글로블린이 보이는 염증 조절 효과의 기전은 면역 글로블린이 단핵세포성 사이토카인 뿐만 아니라 1형과 2형 보조 T 세포성 사이토카인(Th1, Th2 cytokine) 및 이들 사이토카인 항체의 생산을 조절함으로써 생체에서 항염증 작용을 나타내는 것으로 생각된다.⁷⁾ 또한 주사용 면역 글로블린 안에는 인체의 혈청과 같은 정도의 IgG subclass들이 들어 있고 IgG, IgM, IgA 동형(isotype)의 자연 항체(natural antibody)가 많이 포함되어 있어 다양한 유전형(idiotype)들과 반응하는 능력을 가지고 있다.

주사용 면역 글로블린의 용량은 면역 결핍 환자들에서 항체 보충을 위한 목적으로는 300–500 mg/kg, 치료 목적의 면역 조절 물질로는 2 g/kg를 사용하는 것으로 알려져 있지만 면역 조절 물질로서의 정확한 용량은 정해진 바 없다.^{8, 9)} 이번 연구에서는 염증반응의 지속상태라고 생각한 열이 떨어질 때까지 일부 환자에서는 400 mg/kg/일을 1회, 또 다른 환자군에서는 400 mg/kg/일의 용량으로 2–3회 투여함으로 평균 1g/kg의 용량이 필요했었다. 모든 환자에서 주사용 면역 글로블린 투여 완료 후 24시간 이내 해열이 되었고 의미 있는 C 반응 단백질의 감소와 흉부 방사선 소견의 호전을 보였다. 통상적으로 알려진 용량보다 적은 용량(400

mg/kg/일 1회)에서도 치료 효과를 볼 수 있었던 것은 중증 폐렴이 아니었기 때문으로 생각되지만, 전체 환자들 중 64% (9/14명)의 환자가 평균 1 g/kg의 면역 글로블린 투여 이후 해열이 되었던 점으로 미루어 보아 최소한 1 g/kg는 사용해야 면역 조절 효과를 볼 수 있을 것으로 생각된다.

지금까지 알려진 가장 효과적이고 중요한 염증반응의 저해물질은 스테로이드이다. 하지만 감염 질환에서 스테로이드를 사용하는 것은 아직 논란이 있다. 항염증 물질로서 스테로이드를 사용하는 것은 주로 패혈증과 패혈증 쇼크에서 연구되었다. 최근 연구들에서는 패혈증과 패혈증 쇼크에서 이전에 생각되었던 것보다 더 흔하게 부신피질 부전증(adrenocortical insufficiency)이 생기고 이런 환자들에서 면역 조절 물질(immunomodulator)로서 저용량 하이드로코티손 치료가 도움이 된다고 하였다.¹⁰⁾

폐렴 치료에서 염증 작용을 조절하기 위한 목적으로 스테로이드를 사용하는 것은 대부분 심한 폐렴 환자를 대상으로 보고되고 있는데, 특히 장기간 보다는 단기간 사용한 경우에 염증 작용을 악화 시키고 예후를 더 좋게 만들어 줄 수 있었다.¹¹⁾ 중증 폐렴은 아니지만 통상적인 항생제 치료에 반응하지 않고 진행되는 경과를 보이는 폐렴에서도 스테로이드 추가 치료가 좋은 효과를 보였다는 보고도 있다.^{12, 13)} Lee 등¹²⁾은 15명의 심한 마이코플라즈마 폐렴을 가진 소아 환자들에서 스테로이드 치료 효과를 보고하였는데, 매크로라이드(macrolide) 항생제를 포함한 광범위 항생제 치료에도 불구하고 열이 지속되고 방사선 소견이 나빠지는 환자들인 경우 경구용 프레드니손을 1 mg/kg/일의 용량으로 3일에서 7일간 투여했더니 대상아 모두에서 24시간 이내 열 등의 증상 호전이 있고 방사선 소견이 좋아졌다고 하였다. 중증 마이코플라즈마 폐렴을 가진 성인 환자군에서도 하이드로코티손을 추가적으로 사용했을 때 병의 회복 속도가 빨랐다고 보고 하였다.¹³⁾ 두 경우 모두 항생제 치료에 반응 하지 않는 명확한 병인 기전은 밝힐 수 없었지만 세포 매개성 면역(cell mediated immunity)이 폐렴의 진행 과정에 중요한 역할을 했고 스테로이드 치료의 반응 효과를 보이는 이유가 될 것이라고 생각하였다.

하지만 항염증 물질로서 스테로이드 사용은 몇가지 문제점을 가지고 있다. 첫번째, 심한 감염이 있는 환자에서 스테로이드를 사용하다가 끊었을 때 여전히 상향조절(upregulation) 되어 있는 수용체(receptor) 때문에 염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)들이 다시 증가하는 강한 반발 효과(rebound effect)가 올 수 있다는 것,¹⁴⁾ 두번째, 스테로이드가 상주하는 폐포 대식 세포(alveolar mac-

rophage)와 과립구(granulocyte)의 선천 면역(innate immune) 기능에 영향을 미쳐 오히려 더 심한 세균 감염이나 기회 감염이 올 수 있다는 것이다.¹⁵⁾

이러한 스테로이드의 문제점을 피하기 위해 스테로이드 대신 주사용 면역 글로블린을 폐렴 치료에 이용하는 방법에도 문제점은 있다. 주사용 면역 글로블린이 폐렴에 사용되는 경우에는 보험이 되지 않아 비용이 비싸고 혈액 제제이며, 영아인 경우 면역 글로블린 주사 이후 생백신 접종이 늦어질 수 있다는 점과 심폐기능에 문제가 있는 경우 약제 용량이 용적 과부하를 가져올 수도 있다는 점을 들 수 있다.

이번 연구의 제한점으로는 첫번째, 대상 환자의 수가 적었고, 두번째, 대조군, 2 g/kg의 용량을 사용한 군, 스테로이드를 사용한 군들과의 비교가 없었다는 점, 세번째, 열과 방사선 소견, 혈액 검사만을 가지고 연구하였고 약제 투여 전후의 사이토카인 변화 등은 연구되지 않았다는 점이다.

결론적으로 적절한 항생제 치료에도 불구하고 호전을 보이지 않는 폐렴을 치료함에 있어서는 항염증 약제의 사용을 고려해 볼 수 있고, 항염증 효과를 위한 면역 조절 약제로 스테로이드의 부작용이 걱정이 될 때 주사용 면역 글로블린을 사용하여 임상적 효과를 볼 수 있으며 병의 경과를 더 짧게 할 수 있다고 판단된다. 하지만 작용 기전이나 적절한 용량에 대해서는 좀더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 효과적이고 적절한 항생제 사용에도 불구하고 일부 폐렴 환자에서는 의미있는 임상적 호전을 보이지 않는다. 이는 최근 연구들에서 보고한 폐렴의 발생에 있어서 중요하게 관여하는 요인 중의 한가지인 숙주의 특이한 염증 반응 때문으로 생각되며 주사용 면역 글로블린을 사용하여 염증 반응을 조절하는 것이 도움이 될 수 있다. 본 저자들은 항생제 치료로 임상 증상과 검사 소견의 호전을 보이지 않는 폐렴 환자들을 대상으로 항생제와 함께 폐렴 치료의 효과적인 보조제로 주사용 면역 글로블린을 사용한 경험을 보고하고자 한다.

방 법 : 이 연구는 2006년 1월부터 2009년 3월까지 호파적인 경험적 항생제 사용에도 불구하고 의미있는 해열 및 흉부 방사선 소견의 호전을 보이지 못한 14명의 폐렴 환자를 대상으로 시행하였다. 주사용 면역 글로블린은 경험적 항생제 투여 평균 6일에 의미 있는 임상적 호전이 없을 경우 투여하였다.

결 과 : 중간연령은 67개월(16-102개월)로 남아 6명,

여아 8명이었다. 모두 마크로라이드 항생제를 포함한 경험적 항생제를 투여받았다. 급성 마이코플라즈마 감염은 64% (9/14) 였다. 흉부 방사선 소견에서는 50% (7/14)가 대엽성 폐렴을 보였다. 환자 모두 주사용 면역 글로블린 투여후 24시간 내에 열이 떨어졌으며 수일에 걸쳐 C 반응 단백 및 흉부 방사선 소견의 호전을 보였다.

결 론 : 적절한 항생제 치료에도 불구하고 호전을 보이지 않는 폐렴을 치료함에 있어서는 항염증 효과를 위한 면역 조절 약제로서 스테로이드의 부작용이 걱정이 될 때 주사용 면역 글로블린의 사용을 고려할 수 있겠다.

참 고 문 헌

- 1) Cazzola M, Matera MG, Pezzuto G. Inflammation—a new therapeutic target in pneumonia. *Respiration* 2005;72:117-26.
- 2) Rañó A, Agustí C, Sibila O, Torres A. Associated inflammatory response in pneumonia: role of adjunctive therapy with glucocorticoids. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:179-84.
- 3) Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345:747-55.
- 4) Gold R, Stangel M, Dalakas MC. Drug Insight: The use of intravenous immunoglobulin in neurology—therapeutic considerations and practical issues. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:36-44.
- 5) Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004;291:2367-75.
- 6) Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S525-53.
- 7) Mouzaki A, Theodoropoulou M, Gianakopoulos I, Vlahi V, Kyrtsonis MC, Maniatis A. Expression patterns of Th1 and Th2 cytokine genes in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) at presentation and their modulation by intravenous immunoglobulin G (IVIg) treatment: Their role in prognosis. *Blood* 2002;100:1774-9.
- 8) Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodula-

- tion of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345:747-55.
- 9) Jolles S. High-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of autoimmune blistering disorders. *Clin Exp Immunol* 2002;129:385-9.
- 10) Annane D. Glucocorticoids in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:449-53.
- 11) Agustí C, Rañó A, Filella X, González J, Moreno A, Xaubet A, et al. Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment. Etiology, prognostic factors, and associated inflammatory response. *Chest* 2003;123:488-98.
- 12) Lee KY, Lee HS, Hong JH, Lee MH, Lee JS, Burgner D, et al. Role of prednisolone treatment in severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:263-8.
- 13) Radisic M, Torn A, Gutierrez P, Defranchi HA, Pardo P. Severe acute lung injury caused by *Mycoplasma pneumoniae*: potential role for steroid pulses in treatment. *Clin Infect Dis* 2000;31:1507-11.
- 14) Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock. A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:512-20.
- 15) Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:621-5.