

□ 원 저 □

입원한 지역사회획득 폐렴 환자에서 요중 레지오넬라항원 검사를 통해 본 Legionella Pneumophila 감염의 비중

한림대학교 의과대학 내과학교실

송홍석, 서지현, 안종호, 윤병인, 이승준, 이명구, 전만조,
강민종, 이재명, 김동규, 손지웅, 박명재, 현인규, 정기석

= Abstract =

The Etiological Role of Legionella Pneumophila in Patients with Community-Acquired Pneumonia in Korea

Hong Seok Song, M.D., Ji Hyeon Suh, M.D., Jong Ho Ahn, M.D.,
Byeong In Yoon, M.D., Seung Joon Lee, M.D., Myung Goo Lee, M.D.,
Man Jo Jun, M.D., Min Jong Kang, M.D., Jae Myung Lee, M.D.,
Dong Gyu Kim, M.D., Jee Woong Son, M.D., Myung Jae Park, M.D.,
In Gyu Hyun, M.D., Ki-Suck Jung, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University, Korea

Background : Legionella pneumophila has been recognized as an important cause of community-acquired pneumonia(CAP) requiring hospitalization. However, epidemiological data on the occurrence of legionella-related pneumonia is unavailable in Korea. The purpose of this study was to evaluate the etiological importance of legionella pneumophila serogroup 1 in patients hospitalized with CAP.

Method : The CAP patients over 16 year-old were recruited from July 1999 to June 2000 at the Chunchon Sacred Heart Hospital. Fifty four patients (male 29, female 25, average age 63.8 ± 15.3) were included in this study. A diagnosis of a legionella pneumophila infection was based on a urinary antigen test using the Binax Company enzyme immunoassay. The severity of pneumonia was assessed using the Fine's PORT scoring system.

Address for correspondence :

Seung Joon Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chunchon Sacred Heart Hospital

153 Kyo-Dong, Chunchon-Si, Kangwon-Do, 200-704, Korea

Phone : 033-242-9964 Fax : 033-255-4291 E-mail : medfman@med.hallym.ac.kr

Result : The average Fine's PORT score was 99.7 (± 44.9). According to the risk classification proposed by the Infectious Disease Society of America, the number of patients in each class(from class I to class V) were 6 (11.1%), 13(24.1%), 9(16.7%), 14(25.8%), and 12(22.2%), respectively. Thirty two patients(59.3%) were initially admitted to the intensive care unit. The mortality rate was 16.7%(9 in 54). In all patients, urinary antigens to *Legionella pneumophila* serogroup 1 were not detected.

Conclusion : *Legionella pneumophila* may play little role in causing adult CAP in Korea. Therefore, the routine use of macrolide in the empirical treatment of the CAP patients based upon the ATS guidelines(1993) in Korea should be reevaluated. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 50 : 409-414)

Key words : *Legionella pneumophila*, Community-acquired pneumonia, Binax enzyme immunoassay.

서 론

지역사회획득 폐렴은 면역저하가 없는 환자에서 균감염이 병원이 아닌 지역사회에서 발생한 폐렴을 말한다^{1,2}. 현재 폐렴은 미국에서 6번째의 사망원인이며, 감염병 중에서는 제1의 사망원인으로 지역사회획득 폐렴이 미국의 경우 연간 400만명 정도 이환되고 사망률이 외래환자의 경우 1-5%이지만, 중환자실에 입원한 환자의 경우 25%까지 이르는 중요한 질병이다³. 국내의 경우 전체 폐렴으로 인한 사망률은 십만명당 6.5명으로 호흡기 질환 중 두 번째를 차지한다³.

지역사회획득 폐렴중 레지오넬라 폐렴은 서구의 경우 2-16%을 차지하며^{4,5}, 중증 폐렴의 경우 22%까지 차지하는 중요한 원인균이다⁶. 국내의 경우 레지오넬라 폐렴에 대한 역학적 연구는 거의 없는 실정이며, 최근 발표된 연구에서 전체 지역사회획득 폐렴 환자에서 2.3%를 차지한다는 보고가 유일하다⁷. 반면 아시아 국가인 일본의 경우 0.6%⁸, 홍콩의 경우 0%⁹로 레지오넬라 폐렴의 비중이 매우 낮은 것으로 보고되고 있어 서구의 높은 발생률과 상반된 결과를 보였다.

미국 흉부학회가 1993년 발표한 입원한 지역사회획득 폐렴의 치료 지침에는 중증폐렴의 경우 레지오넬라균을 목표로 반드시 macrolide의 사용을 권장하고 있으며, 일반병실에 입원한 환자의 경우도 레지오넬라균감염이 의심 될 경우 macrolide의 사용을 고려할

것을 권장하고 있다². 또한 미국감염학회의 지침도 비슷한 경향을 보인다¹⁰. 그러나 국내의 경우에는 아직 지역사회획득 폐렴의 원인균에 대한 연구가 부족하고, 치료 지침도 제시되어 있지 않아 일반적으로 지역사회획득 폐렴의 경험적 치료시 미국 흉부학회의 치료지침을 따르는 경향이 있다.

이에 연구자들은 입원한 지역사회획득 폐렴 환자를 대상으로 Binax사의 NOW™ *Legionella* Urinary Antigen Test를 이용하여 레지오넬라 폐렴의 80-90%를 차지하는 *Legionella pneumophila* serogroup 1의 비중을 파악하여, 경험적 항균요법시 ATS 지침에 준하여 macrolide를 포함해야 하는가에 대한 자료를 얻고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1999년 7월부터 2000년 6월까지 일년간 한림대학교 부속 춘천성심병원 내과에 입원한 지역사회획득 폐렴 환자를 대상(총 54명)으로 하였다. 지역사회획득 폐렴의 진단은 1998년 미국 감염학회에서 제시한 기준에 따라 두 개이상의 급성하기도 증상(발열, 저체온, 오한, 발한, 새로 발생된 기침이나 객담의 색조변화, 흉부불쾌감, 호흡곤란)이 있으며, 흉부 방사선이나 청진소견상 국소적 양성소견이 있는 경우로 하였다¹⁰.

2. 방 법

레지오넬라 폐렴균은 요에서 검출된다. 요항원검사는 다른 여타의 검사보다 검체채취가 쉽고 수시간내에 검사결과를 알수 있어 특히 유용하다. 본 연구에서는 레지오넬라 폐렴균의 진단적 검사로 Binax사의 NOW™ Legionella Urinary Antigen Test를 사용하였다. 이 검사법은 레지오넬라 폐렴균의 80-90%를 차지하는 Legionella pneumophila serogroup 1의 항원만을 검출할 수 있으며, 미국 식품의약품 안전청이 공인한 레지오넬라 폐렴진단 시약으로 15분 이내에 검사결과를 알수 있고 55-95%의 민감도와 95%의 높은 특이도를 갖는 검사법이다¹¹⁻¹³. 지역사회획득 폐렴으로 진단되고 입원한 환자에서 요항원검사를 입원한 다음날 시행하였다.

입원한 환자의 중증도 판정은 Fine 등이 Pneumonia Patient Outcomes Research Team(PORT) cohort study에서 제시한 PORT scoring system과 risk class에 따랐다¹⁴.

결 과

환자의 특성은 표 1과 같다. 총 54명의 환자가 포함되었으며, 평균 연령은 63.8세(±15.3; 범위 28-91세)였고 이 중 남자가 29명(53.7%), 여자가 25명(46.3%)이었다. 방사선학적으로 국소적 침윤을 보인 경우가 48명(88.9%)이었으며, 증상의 시작부터 입원까지의 기간은 평균 7일(±7.2; 범위 1-30일)이었다. 환자의 중증도를 보면 Fine 등이 사용한 PORT 점수¹⁴가 평균 99.7점이었으며, risk class는 I이 6명(11.1%), II가 13명(24.1%), III가 9명(16.7%), IV가 14명(25.9%), V가 12명(22.2%)이었다(표 2). 중환자실에 입원환 환자는 32명(59.3%)였고, 사망환자는 9명(16.7%)였다.

본 연구에서 사용한 레지오넬라 요항원 검사상 모든 환자에서 요중 레지오넬라 항원은 검출되지 않았다.

Table 1. Characteristics of the patients

Total number	54
Male : Female	29 : 25
Age	63.8 ± 15.3 years
Radiological infiltration (+)	48(88.9%)
Time from onset to admission	7 ± 7.2 days
No. of ICU admission	32(59.3%)
Death	9(16.7%)

Table 2. Patient's classification based on risk class¹⁴

Risk Class	I	II	III	IV	V
No (total 54)	6	13	9	14	12
%	11.1	24.1	16.7	25.9	22.2

고 찰

레지오넬라균은 1976년 필라델피아의 한 호텔에서 American Legion Convention 도중 참석자들 사이에서 182명의 폐렴환자와 29명의 사망자를 발생시킨 유행성 폐렴의 원인균으로 맨처음 알려졌고, 이후 Charles, William등은 새로 발견된 이 균을 *Legionella pneumophila* 라 명명하였다¹⁵.

현재는 지역사회 혹은 병원내 획득폐렴의 주요한 원인균으로 알려져 있으며, 전세계적으로 널리 분포되어 있지만 구미에서 더 흔히 보고되며, 동양의 경우 발생률은 낮게 보고되고 있다. 그것은 아마도 진단방법이 제한되어 있거나, 에어컨이나 수도관 시설 등을 잘 사용하지 않기 때문으로 생각된다^{5, 16-18}. 1995년 Bartlett⁴이나 1996년 Lieberman등⁹이 보고한 바에 의하면 입원을 요하는 지역사회획득 폐렴의 2-16%를 차지하나, 발생률은 임상양상의 중증도에 따라 차이가 나서 외래에서 치료 받을 수 있는 경우엔 1% 이하에서¹⁶, 입원이 필요한 경우, 특히 중환자실에 입원이 필요한 중증 폐렴인 경우에는 더 자주 발생한다^{6, 19}. Rello 등¹⁹은 중증 지역사회획득 폐렴환자 58명을 대

상으로 한 연구에서 60%에서 균주가 확인되었는데, 이중 가장 많은 원인균이 *Streptococcus pneumoniae*로 37%를 차지하였고, 두 번째로 많은 원인균이 *Legionella pneumophila*로 23%를 차지하였다. 반면 동양에서 연구된 바에 의하면 일본의 경우 0.6%⁸, 홍콩의 경우 0%⁹로 서구에 비해 현저히 낮은 발생률을 보이고 있다. 최근 국내에서 보건복지부의 지원을 받아 수행된 다기관 전향적 연구에서⁷, 객담 배양, PCR, 혈청학적 진단 등을 통해 431예의 지역사회획득 폐렴 환자에서 단지 10예(2.3%)에서 *Legionella*가 양성으로 진단되어, 아시아 및 국내의 경우 서양과는 달리 매우 낮은 비중을 차지함을 강력히 시사하고 있다. 본 연구의 결과도 총 54예에서 한 건도 요증 레지오넬라 항원이 양성으로 나오지 않은 점을 볼 때 이를 뒷받침하는 소견으로 생각된다.

레지오넬라 폐렴의 사망률은 환자의 기저질환과 그 중증도, 환자의 면역상태, 폐렴의 중증도, 적절한 항생제의 투여시기에 따라 달라지는데, 면역력이 억제되어 있는 환자에서 적절한 항생제 치료를 받지 못한 경우 사망률이 가장 높아 80%에까지 이른다⁵. 또한 면역력이 정상인 환자에게 있어서도 적절한 항생제 치료를 받지 못한 경우 사망률이 31%에 이르나 적절한 시기에 항생제를 투여함으로써 지역사회획득 레지오넬라 폐렴의 사망률을 0-11%까지 낮추었다. 이처럼 얼마나 적절한 항생제로 얼마나 빨리 투여하느냐가 환자의 예후를 결정하는데 있어서 매우 중요하다²⁰.

기존에 많이 사용되던 검사법은 간접면역형광법을 이용한 혈청 항체 검사가 있는데, 회복기 혈청에서 항체 역가의 4배 증가를 양성의 기준으로 삼고 있어 임상에서 레지오넬라 폐렴을 진단하는데 도움을 받기 어렵다. 객담에 대한 PCR은 83-100%의 민감도가 보고되는 좋은 검사법이나, 기술적으로 검사법을 확립하기 어렵고, 시간이 요항원 검사보다 많이 드는 단점이 있다²¹.

레지오넬라 폐렴이 ATS에서 제시한 치료 지침에서 주목할 점은 중증의 지역사회획득 폐렴 환자에서 반드시 고려되어야 한다는 점이다². 본 연구의 대상자 54

명의 중증도를 분석해보면 Fine등이 사용한 PORT 점수가¹⁴ 평균 99.7점으로 중등도 이상이었고, 중환자실에 입원한 환자가 32명(59.3%), 사망환자가 9명(16.7%)으로 중증 폐렴환자가 비교적 다수를 차지하였다. 하지만 검사 결과 모든 환자의 요검체에서 레지오넬라 항원은 검출되지 않았다. 이 결과는 레지오넬라 폐렴균을 대상으로 중증의 지역사회획득 폐렴을 경험적 항균요법으로 치료할 때, 국내의 경우 *macrolide*를 반드시 포함시켜야 한다는데 강한 의구심을 갖게 한다. 향후 더 큰 규모의 전향적 연구 및 다른 진단법을 이용한 연구가 수행되어야겠지만, 본 연구의 결과는 중증의 지역사회획득 폐렴 환자에서 *macrolide*의 포함에 대해 재고가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 표본대상이었던 54명의 환자가 우리 나라 전체의 지역사회획득 폐렴환자를 대표하기에는 규모가 부족하고, 병원의 특성상 연구대상 환자들이 강원도 지역에 국한되었다는 점과, 레지오넬라 폐렴의 진단에 사용되었던 요증 레지오넬라 항원검사가 *Legionella pneumophila* serogroup 1의 항원만을 검출할 수 있었다는 것이다. 하지만 서구에서는 레지오넬라 폐렴의 80-90% 이상이 serogroup 1이라는 보고를¹¹⁻¹³ 고려할 때 본 연구가 시사하는 바는 의미 있다고 생각할 수 있다^{11,12}.

요 약

연구배경 :

국내의 지역사회획득 폐렴 원인균에 대한 연구가 부족하며, 특히 레지오넬라 폐렴균은 중증환자에서 중요한 원인균임을 고려할 때 이에 대한 연구가 시급하다. NOW™ *Legionella* Urinary Antigen Test는 *Legionella* 폐렴균의 90%를 차지하는 *Legionella pneumophila* serogroup 1에 대해 90%이상의 민감도를 갖는 검사법으로 이를 이용하였다.

방 법 :

1999년 7월부터 일년간 강원지역 일개 대학병원에 입원한 지역사회획득 폐렴환자를 대상으로 요증 레지

오넬라 항원 검사를 시행하였다.

결 과 :

총 54예중 요증 레지오넬라 항원이 양성으로 나온 예는 없었다. 환자의 59.3%는 중환자실에 입원한 중증의 지역사회획득 폐렴 환자였다.

결 론 :

국내에서 Legionella pneumophila에 의한 지역사회획득 폐렴은 매우 드물 것으로 생각되어, 향후 치료지침을 만드는데 고려해야 할 요소로 생각된다.

감사의 글

본 연구를 위해 애써주신 한림대부속 춘천성심병원 폐기능 검사실의 한명아 님과, 힘든 당직을 서며 증례 수집의 일선에서 수고하신 전공의 선생님들께 깊은 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. 장 준. 병원 외 획득 폐렴. 대한의사협회지 1997; 40:533-47.
2. Niederman MS, Bass Jr, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia : Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. Am Rev Respir Dis 1993;148:1418-26.
3. 통계청. 1998년 사망원인 통계연보. 서울 : 통계청 ; 1999
4. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1995;333:1618-24.
5. Liederman D, Porath A, Schlaeffer F, Boldur I. Legionella species community-acquired pneumonia : A review of 56 hospitalized adult patients. Chest 1996;109:1243-9.
6. Leepe KV, Severe community-acquired pneumonia. Semin Respir Infect 1996;11:96-108.

7. 김민자, 정희진, 손장욱, 심희선, 박대원, 박승철 등. 성인 지역사회 폐렴의 원인 미생물에 대한 전향적 다기관 연구 : Legionella, Leptospira, Hantaaan virus and Orientia tsutsugamushi. 감염 2001;33(1):24-31
8. Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Ito I, Osawa M. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients : A 3 year prospective study in Japan. Chest 1998;114:1588-93.
9. Chan CH, Cohen M, Pang J. A prospective study of community-acquired pneumonia in Hong Kong. Chest 1992;101:442-6.
10. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-acquired pneumonia in adult : Guideline from the Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis 1998;26:811-38.
11. Dominguez JA, Gali N, Metas L, Padroso P, Padilla E, Ausina V, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for the detection of Legionella antigen in urine sample. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:896-8.
12. Kazandjian D, Chiew R, Gilbert GL. Rapid diagnosis of Legionella pneumophila serogroup 1 infection with the Binax enzyme immunoassay urinary antigen test. J Clin Microbiol 1997;35:954.
13. Dominguez JA, Gali N, Pedroso P, Fargas A, Padilla E, Manterola JM, et al. Comparison of the Binax Legionella urinary antigen enzyme immunoassay(EIA) with the Biotest Legionella urine antigen EIA for detection of Legionella antigen in both concentrated and nonconcentrated urine samples. J Clin Microbiol 1998;36:2718-22.
14. 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: 243-50.

15. Fang GD, Yu VL, Vickers RM. Disease due to Legionellaceae : Historical, microbiological, clinical and epidemiological review. *Medicine* 1989; 68:116-32.
16. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM, Kapoor WN. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia : The frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996;101:508-15.
17. Stout JE, Yu VL. Legionellosis : Good recent clinical review. *N Engl J Med* 1997;337:682-7.
18. Fiore AE, Butler JC, Gaynes RP. A survey of methods used to detect nosocomial legionellosis among participants in the National Nosocomial Infections Surveillance System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:412-6.
19. Rello J, Quintana E, Ausina V, Net A, Prats G. A three year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 1993;103:232-5.
20. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. Chapter 153. Legionella infection. In : Lutfiye Mulazimoglu, Victor L. Yu, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York : McGraw-Hill, Inc.;1998.
21. Waterer GW, Baselski VS, Wunderink RG. Legionella and community-acquired pneumonia : A review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. *Am J Medicine* 2001;110: 41-8