

□ 원 저 □

기계호흡기 관련 폐렴환자의 정량적 배양에 있어서 Endotracheal Aspirates과 Protected Specimen Brush의 비교 관찰

경상대학교 의과대학 내과학교실

류경렬 · 김민구 · 김기량 · 정호경 · 박영호 · 강병선 · 김호철 · 황영실

= Abstract =

A Comparative Study of Endotracheal Aspirates and Protected Specimen Brush in the Quantitative Cultures of the Ventilator-Associated Pneumonia

Kyoung Ryeol Roo, M.D., Min Gu Kim, M.D., Gi Yang Kim, M.D., Ho Gyeong Jung, M.D., Young Ho Park, M.D., Byeng Sun Kang, M.D., Ho Chul Kim, M.D. and Young Sil Hwang, M.D.

Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Collage of Medicine, Chinju, Korea

Background: Pneumonia is a frequent complication in patients undergoing mechanical ventilation. Quantitative culture of protected specimen brush(PSB) have shown satisfactory diagnostic accuracy for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. However PSB method is invasive, expensive, and require a bronchoscopic procedure. But endotracheal aspiration(EA) is simple and less expensive. The purpose of our study was to investigate the diagnostic value of EA quantitative cultures.

Method: We studied 15 cases of ventilator-associated pneumonia(for >72h of mechanical ventilation) patients. Patients were divided into two diagnostic categories. Group I was the patients who were suspicious of clinical pneumonia, Group II was the patients for control. The obtained samples by EA and PSB were homogenized for quantitative culture with a calibrated loop method in all patients.

Result: Using 10^3 cfu/ml, 10^5 cfu/ml as threshold in quantitative culture of PSB, EA respectively, we found that EA quantitative cultures represented a relatively sensitive(70%) and relatively specific (60%) method to diagnose the ventilator-associated pneumonia.

Conclusion: Although EA quantitative cultures are less specific than PSB for diagnosing ventilator-associated pneumonia. EA quantitative cultures correlated with PSB quantitative culture in patients with clinical pneumonia and may be used to treat these patients when bronchoscopic procedures are not available.

Key Words: Ventilator-associated pneumonia, Endotracheal aspirate, Protected brush specimen, Quantitative cultures

서 론

인공 호흡기 관련 폐렴(Ventilator associated pneumonia, VAP)는 기계호흡을 하는 환자에서 흔한 합병증이며, 사망률도 높은 것으로 알려져 있으나^{1,2,3}, 흔히 이용되는 객담의 정성배양 검사와 임상적 증상 흉부 X-ray상 침윤, 발열, 백혈구증가, 화농성 기관 분비물들로 VAP를 정확히 진단하는 데는 많은 오류가 있는 것으로 밝혀 졌으며¹, 최근의 여러 연구에서는 Protected specimen brush(PSB)의 정량적 배양이 VAP의 진단에 유용한 것으로 알려져 있다^{1,5~7}). 그러나 PSB는 비교적 침습적이고, 비용이 비싸며, 기관지 내시경을 사용해야하므로 적절하게 이용할 수 없는 경우가 있다. 일반적으로 이용되는 기관 흡입가검물(Endotracheal aspirates, EA)의 정성배양 방법은 상부기도의 정상세균총에 의하여 폐렴진단에 높은 위 양성도를 나타내지만 이를 정량 배양하여 진단에 이용할 경우 진단적 가치가 높은 것으로 보고되고 있다^{8~10}). 이에 저자들은 기계호흡을 하고 있는 폐렴환자에서 비교적 쉽게 얻을 수 있는 기관 흡입가검물의 정량배양의 진단적 가치를 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

72시간이상 기계호흡을 하고 있는 15명의 환자를 대상으로 하였으며, 이중 임상적으로 폐렴이 의심되는 폐렴환자 10명(Group 1), 대조군(Group 2) 5명을 대상으로 하였다. 폐렴환자의 나이는 평균 52세, 기계호흡기간은 12.7일, 백혈구 14000/mm³, 체온 38.5℃였으며, 대조군의 나이는 평균 45세, 기계호흡기간 7.2일, 백혈구 9,300/mm³, 체온 36.8℃였으며, 환자의 기저 질환으로는 만성폐쇄성 폐질환, 교통사고, 폐암, 심부전, 뇌출혈등이 있었다(Table 1, 2).

임상적 폐렴은 흉부 X-ray상 새로운 폐침윤이 나타나거나 지속되고, 백혈구 10,000/mm³, 체온 38℃ 이상, 화농성 기관 분비물이 있을때로 정의하였다¹¹).

Table 1. Principal Clinical Findings of the Population

	Pneumonia (n=10)	Control (n=5)
Age (yr)	52±21	45.8±37
Ventilation period (day)	12.7±10	7.2±2
WBC (*10 ³ /mm ³)	14±5	9.3±2.6
Temp (℃)	38.5±0.4	36.8±0.2
PaO ₂ (mmHg)	108±25	116.8±27
FiO ₂ (%)	39±16	40±27
Number of antibiotics	2.7±0.5	2.2±0.4
Duration of antibiotics	10.6±10	8.4±6.7

Table 2. Underlying Conditions of the Population

	Pneumonia(n=10)	Control(n=5)
COPD	2	0
Trauma	3	1
Lung ca.	2	0
CHF	1	1
ICH	0	1
Others	2	2

2. 방 법

기관 흡입가검물은 10프렌치흡입 카테타를 이용하여 무균적으로 추출하였으며 PSB 가검물은 기계호흡을 계속하면서 흡입산소 분율을 100%로 유지한 상태에서, 연결관을 연결한후 기관내관이나 기관절개관을 통하여 기관지 내시경을 삽입하였으며, 폐렴이 없는 환자에서는 우측 폐중엽의 기관지에서 PSB 가검물을 추출하였고, 폐렴이 있는 환자에서는 흉부 X-선상 침윤이 있는 폐엽에서 추출하였으며^{6,12}), EL-Ebiary 등의 연구에서 기계호흡을 하고 있는 환자의 폐렴에서 기관 흡입가검물과 PSB의 정량배양시 폐렴의 진단 역치를 기관 흡입가검물에서 10⁵cfu/ml, PSB에서 10³cfu/ml으로 정할 때 민감도와 특이도의 비가 가장 적적하다고 보고한 바 있어 본 연구에서 폐렴의 진단기준을 기관 흡입가검물에서 10⁵cfu/ml, PSB에서 10³cfu/ml으로 정하였다²²).

3. Microbiologic Processing

가검물을 균질화하기 위해 기관 흡입가검물은 생리적 식염수 1ml, PSB 가검물은 Ringer's lactate 1ml에 넣은후 5분간 vortex하였다. 각각 가검물의 정량적 배양은 calibrated loop method를 이용하였으며, 균질화된 객담은 0.001ml loop를 이용하여 blood agar plate와 McConkey agar plate에 접종, aerobic, CO₂ enriched chamber에서 24시간 배양후 균락의 수를 계산하였으며. 24시간 배양후 균락이 없을 경우에는 같은 조건에서 48시간동안 배양하여 자란 균락의 수로 계산

Table 3. Qualitative Microbiologic Assessment

	Pneumonia		Control	
	EA	PSB	EA	PSB
Positive cultures	9	7	3	1
Isolates No.	15	12	6	2
Polymicrobial cultures No.	6	5	2	1

Table 5. Microorganisms Isolated by EA and PSB Techniques in the Pneumonia Patients

Patient No.	EA		PSB	
	< 10 ⁵ cfu/ml	< 10 ³ cfu/ml	< 10 ⁵ cfu/ml	< 10 ³ cfu/ml
1.	S. aureus	No growth	S. aureus	No growth
	P. aeruginosa		P. aeruginosa	
2.	P. aeruginosa	No growth	P. aeruginosa	No growth
	A. calcoaceticus		A. calcoaceticus	
3.	A. calcoaceticus	No growth	A. calcoaceticus	No growth
	S. aureus		S. aureus	
4.	S. aureus	No growth	S. aureus	No growth
	P. aeruginosa		P. aeruginosa	
5.	S. aureus	No growth	S. aureus	No growth
	P. aeruginosa		P. aeruginosa	
6.	P. aeruginosa	S. aureus	P. aeruginosa	No growth
7.	A. calcoaceticus	No growth	A. calcoaceticus	No growth
8.	No growth	S. aureus	No growth	No growth
9.	No growth	X. maltophilia	No growth	No growth
10.	No growth	No growth	No growth	No growth

하였다.

결 과

정성 분석결과를 보면 폐렴환자에서 기관 흡입 가검물의 배양은 9예에서 양성이었으며, 배양된 균수는 15가지로 2종 이상의 균이 배양된 경우가 6예였다. 폐렴환자의 PSB 가검물에서는 배양 양성이 7예였으며, 배양된 균수는 12가지로, 2종 이상의 균이 배양된 경우가 5예였다. 대조군에서는 기관 흡입가검물에서 배양 양성 3예, 배양된 균수 6가지, 2종 이상의 균이 배양된 경우가 2예였으며, PSB에서는 배양 양성이 1예, 배양된 균수 2가지, 2종이상 배양이 1예로 나타났다(Table 3).

Table 4. Quantitative Microbiologic Assessment Using 10⁵, 10³cfu/ml as Thresholds for EA, PSB

	Pneumonia(n=10)	Control(n=5)
EA positive	7	2
EA negative	3	3
PSB positive	7	1
PSB negative	3	4

정량배양에서 폐렴의 진단 기준을 기관 흡입가검물에서 10^5 cfu/ml, PSB에서 10^3 cfu/ml으로 정할때, 임상적으로 폐렴이 의심되는 환자 10명중, 기관 흡입가검물에서 10^5 cfu/ml 이상의 균이 배양된 경우가 7예, 10^5 cfu/ml 이하로 배양된 경우가 3예였으며, PSB에서는 10^3 cfu/ml 이상 배양된 경우가 7예, 10^3 cfu/ml 이하로 배양된 경우가 3예였다. 대조군에서는 기관 흡입가검물에서 10^5 cfu/ml 이상 배양된 경우가 2예, 10^5 cfu/ml 이하로 배양된 경우가 3예였으며, PSB에서 10^3 cfu/ml 이상 배양된 경우가 1예, 10^3 cfu/ml 이하로 배양된 경우가 4예였다(Table 4).

기관 흡입가검물과 PSB에서 동정된 균을 비교하면

폐렴환자에서는 기관 흡입가검물에서 10^5 cfu/ml 이상 배양된 모든 균은 PSB에서 동일한 균이 10^3 cfu/ml 이상 배양되었으며 기관 흡입가검물에서 10^5 cfu/ml 이하로 배양된 균은 PSB에서 모두 배양되지 않았으며, 대조군에서는 기관 흡입가검물에서 10^5 cfu/ml 이상 배양된 경우가 2예였으나 PSB에서 1예에서만 동일한 균이 10^3 cfu/ml 이상 배양되었다(Table 5, 6).

이들 결과를 종합해보면, 기관 흡입가검물을 정량배양할 경우 민감도 70%, 특이도 60%, 양성예측치 78%, 음성예측치 50%, 정확도 67%, PSB의 정량 배양시 민감도 70%, 특이도 80%, 양성예측치 88%, 음성예측치 57%, 정확도 73%였으며(Fig. 1), 폐렴환자에서 PSB와

Table 6. Microorganisms Isolated by EA and PSB Techniques in the Control Group

Patient No.	EA		PSB	
	< 10^5 cfu/ml	< 10^3 cfu/ml	< 10^5 cfu/ml	< 10^3 cfu/ml
1.	S. aureus	X. maltophilia	No growth	No growth
2.	P. aeruginosa	A. calcoaceticus	P. aeruginosa	No growth
	S. aureus		S. aureus	
3.	No growth	A. calcoaceticus	No growth	No growth
4.	No growth	No growth	No growth	No growth
5.	No growth	No growth	No growth	No growth

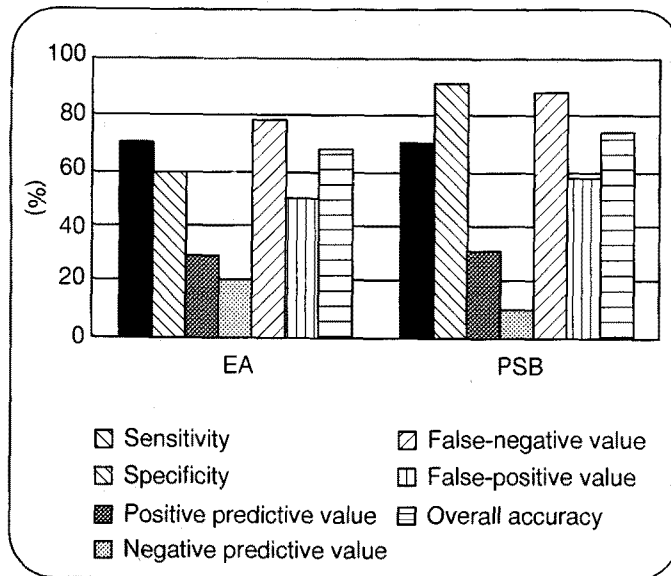


Fig. 1. Diagnostic accuracy parameter using 10^5 , 10^3 cfu/ml as threshold for EA, PSB.

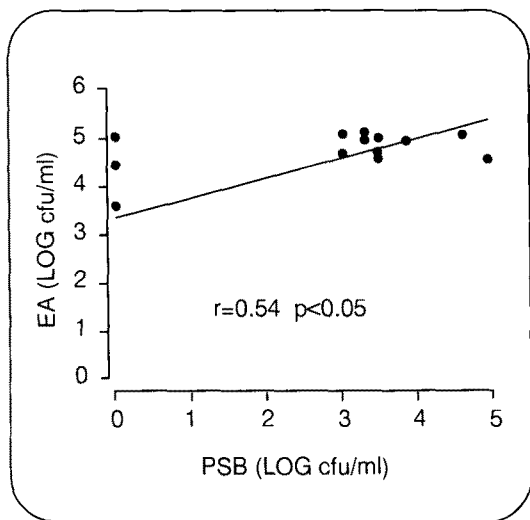


Fig. 2. Correlation coefficient between EA and PSB in pneumonia.

EA는 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다($p < 0.05$) (Fig. 2).

고 찰

인공 호흡기 관련 폐렴(Ventilator-associated pneumonia)은 기계호흡을 하고있는 호흡부전환자에게 흔히 일어나는 병원감염이다. 기계호흡을 하고 있는 환자의 폐렴사망률은 성인성 호흡부전을 동반한 경우 67%, 성인성 호흡부전을 동반하지 않은 경우는 48% 정도로 알려져있다¹⁻³⁾. 또한 Meduri 등은 중환자실에 입원하여 기계호흡을 하고 있는 환자중 발열, 흉부 x-ray상 침윤이 있는 50명의 환자중 인공 호흡기 관련 폐렴은 42%라고 보고하면서 흉부 X-ray상 침윤과 임상소견만으로 폐렴을 진단하는 데는 문제점이 있다고 하였다¹³⁾. 이외의 많은 연구에서 흉부 X-선상 침윤, 발열, 백혈구 증가등의 소견만으로 기계호흡을 하고 있는 환자에서 폐렴을 진단하는 것은 오류가 많은 것으로 보고하였다^{1,14-16)}. 그래서 최근 기계호흡을 하고 있는 환자의 폐렴을 정확하게 진단하기 위하여 여러가지 연구가 시행되었다. 1970년대 후반 Wimberley 등이 double catheter brush system을 개발한 이후, Fagon, Chastre 등에 의하여 현재까지 PSB는 기계 호흡을 하는 환자의

폐렴진단에 대체로 민감도 80%, 특이도 90%의 진단적 가치로 유용하게 사용되고 있다^{5,6,17-19)}. PSB에 의해 추출되는 하부기관지 분비물은 대개 0.001ml 정도이며^{20,21)}. 추출된 Brush를 1ml의 holding medium에 희석하면 결과적으로 100-1,000배 희석되어 배양배지에서 10^3 cfu/ml 이상 배양될 경우에는 추출된 하부기관지 분비물에 $10^5 \sim 10^6$ bacteria/ml가 있다고 간주할 수 있으며 상부 기관 분비물에 의하여 오염될 가능성도 적다²⁰⁾. 하지만 PSB에 의한 객담 추출 방법은 기관지 내시경을 사용해야 하기때문에 심한 호흡부전이나 급성 심근 경색등의 위중한 기저 질환이 있을 경우 적절하게 이용할 수 없다. 그러나, 기관 흡입가검물의 추출은 경제적이며 비침습적이므로 쉽게 이용할 수 있는 장점이 있다. 그러나, 추출물이 상부기관 분비물에 오염될 가능성이 높아 특이성이 떨어져 흔히 사용되는 정상 배양에서 배양된균이 폐렴의 원인균이라고 간주하는데 많은 오류가 있을 수 있다. 그러나, Papazian 등은 기계호흡을 하고 있는 폐렴환자 35명에서 PSB와 기관 흡입가검물을 정량배양하여 자란 균을 비교한 결과 93% 일치한다고 보고하였으며¹⁰⁾, El-Ebiary 등의 연구에 의하면 72시간 이상 기계호흡을 하고 있으면서 임상적으로 폐렴이 의심되는 환자 48명의 기관 흡입 가검물을 정량배양하여 폐렴의 진단 기준을 10^5 cfu/ml 이상 배양된 경우로 정할때 정확도 62%, 민감도 56%, 특이도 65%라고 보고한 바 있다²²⁾.

저자들은 72시간 이상 기계호흡을 하고 있는 환자중 임상적으로 폐렴이 의심되는 환자 10명과 대조군 5명을 대상으로 각각 PSB 가검물과 기관 흡입가검물을 이용하여 정량 배양하였으며, 폐렴 진단 기준을 10^3 cfu/ml, 10^5 cfu/ml로 정할 경우 PSB 가검물에서 민감도 70%, 특이도 80%, 양성예측치 88%, 음성예측치 57%, 정확도 73%, 기관 흡입가검물에서 민감도 70%, 특이도 60%, 양성예측치 78%, 음성예측치 50%, 정확도 67%로 조사되어 기계호흡을 하고 있는 환자의 폐렴 진단에 기관 흡입가검물의 정량 배양이 유용하리라 사료된다.

그러나, 본 연구에서 PSB 가검물과 기관 흡입가검물의 추출방법은 일반적으로 시행하는 방법에 의하여 시행하였으나 희석 배양과정에서 calibrated loop method

를 이용하였기 때문에 serial dilution method에 비하여 정확성이 떨어지리라 사료되나 serial dilution method를 사용할 경우 많은 배양 배지와 시간이 필요하기 때문에 현재 임상에서 이용하는 데 문제가 있으리라 생각된다²³⁾. 대상환자 모두 실험전 항생제를 사용하였는데 이 또한 결과에 영향을 미쳤으리라 추정된다¹⁸⁾. 또한 대상환자의 수가 적어 기관흡입검물의 유용성에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 기계호흡을 하고 있는 환자에서 폐렴은 흔히 일어나는 병원 감염이며 사망률도 높은 것으로 알려져 있으나 임상적인 폐렴 진단 기준이나 일반적으로 시행하는 객담의 정량배양법은 폐렴 진단에 오류가 많기 때문에 PSB를 이용한 정량배양법이 진단에 이용되고 있으나, PSB를 쉽게 이용할 수 없는 경우가 있어 비교적 용이하게 이용할 수 있는 EA의 정량배양의 진단적 가치에 대하여 연구하였다.

방법: 72시간 이상 기계호흡을 하고 있는 환자중 임상적으로 폐렴이 의심되는 환자 10명과, 대조군 5명을 대상으로 EA와 PSB를 이용하여 추출한 객담을 정량배양하였다.

결과: EA와 PSB의 정량배양에서 폐렴의 진단 기준을 각각 10^5 cfu/ml, 10^3 cfu/ml으로 정할때 PSB에서 민감도 70%, 특이도 80%, 양성예측치 88%, 음성예측치 57%, 정확도 73%, EA에서 민감도 70%, 특이도 60%, 양성예측치 78%, 음성예측치 50%, 정확도 67%였다.

결론: 저자들의 조사결과 기계호흡을 하는 환자의 폐렴진단에서 객담의 정량배양시 cut-off point를 EA에서 10^5 cfu/ml 이상 배양된 경우로 정할때, 민감도 70%, 특이도 60%, 양성예측도 78%로서 특이도가 EA보다 높은 PSB를 대치하지는 못하지만 기관지 내시경을 사용할 수 없는 환자에서 유용하리라고 추측되나 더 많은 연구가 필요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1) Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al: Nosoco-

mial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative cultures. *Am Rev resir Dis* **139**:877, 1989

- 2) Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al: Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* **142**:523, 1990
- 3) Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, et al: Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* **80**:254, 1981
- 4) Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, et al: Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* **99**:293, 1983
- 5) Fagon JY, Chastre J, Hence AJ, Guiguet M, Trouillet JL, Domart Y, Gilbert C: Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* **138**:110, 1988
- 6) Torres A, De La Bellacasa JP, Xaubet A, Gonzalez J, Jimenez De Anta MT, Augusti Vidal A: Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* **140**:306, 1989
- 7) Torres A, Puig De La Bellacasa J, Rodriguez Roisin R, Jimenez De Anta MT, Agusti Vidal A: Diagnostic value of telescoping plugged catheter in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia using Metras catheter. *Am Rev respir Dis* **138**:117, 1988
- 8) Salata RA, Lederman MM, Shales DM, Jacobs MR, Eckstein E, Toossi Z, chmielewski R, Marino J, King CH, Graham RC: Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive

- care unit patients. *Am Rev Respir Dis* **135**:426, 1987
- 9) Baigelman W, Bellin S, Cupples LA, Berenberg MJ: Bacteriologic assessment of the lower respiratory tract infections in intubated patients. *Crit Care Med* **14**:864, 1986
 - 10) Papazian L, Martin C, Albanese J, saux P, Charrel, Gouin F: Comparision of two methods of bacteriologic sampling of the lower respiratory tract: A study in ventilated patients with nosocomial bronchopneumonia. *Crit Care Med* **17**:461, 1989
 - 11) Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, et al: Nosocomial respiratory infections with Gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Sun Intern Med* **77**:701, 1972
 - 12) Chastre J, Fagon JT, Soler P, et al: Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in the intubated patients undergoing ventilation: Comparision of the usefulness if bronchoalveolar lavage and the protected specimen brush. *Am J Med* **85**:499, 1988
 - 13) Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KV, et al: Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* **106**: 221, 1994
 - 14) Meduri GU: Diagnosis of pneumonia of ventilator-associated pneumonia. *Infec Dis Clin North Am* **7**:295, 1993
 - 15) Meduri GU, Wunderink RG, Leeper KV, Beals DH: Management of bacterial pneumonia in ventilated patients: Protected bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. *Chest* **101**:500, 1992
 - 16) Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemons J, Lancher DA: Radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* **101**:458, 1992
 - 17) Baughman RP, Thorpe JE, Staneck J, et al: Use of the protected specimen brush in the patients with endotracheal or tracheostomy tubes. *Chest* **91**:233, 1987
 - 18) Chastre J, Viau F, Brun P, et al: Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* **130**:924, 1984
 - 19) De Castro FR, Violan JS, Capuz BL, et al: Reliability of the bronchoscopic protected catheter brush in the diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* **19**: 171, 1991
 - 20) Wimberley N, Faling LJ, Bartlett JG: A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am Rev Respir Dis* **119**:337, 1979
 - 21) Marquette CH, Ramon P, Comcol R, et al: Bronchoscopic protected catheter brush for the diagnosis of pulmonary infections. *Chest* **93**:746, 1988
 - 22) El-Ebiary M, Torres A, Gonzalez J, De La Bellacasa JP, Garcia C, MT Jimenez De Anta, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R: Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* **148**:1552, 1993
 - 23) Vickie S, Baselski, Mahmoud El-Torky, Jacqueline J, Coalson, John P, Griffin FCCP: The Standardization of Criteria for Processing and Interpreting Laboratory Specimens in Patients with Suspected Ventilator-associated Pneumonia. *Chest* **102**:571S, 1992