

중증 지역사회획득 폐렴환자의 예후에 영향을 미치는 면역지표에 대한 연구

가천의과대학교 길병원 호흡기내과, 임상병리과*

황재경, 이호명, 송광식, 박계영, 박정웅
박재경, 정성환, 안정열*, 서일혜*, 남귀현

= Abstract =

Prospective Study of the Immunologic Factors Affecting the Prognosis of Severe Community-Acquired Pneumonia

**Jae Kyung Hwang, M.D., Ho Moeng Lee, M.D., Kwang Sik Song, M.D.,
Gye Young Park, M.D., Jeong Woong Park, M.D., Jae Kyung Park, M.D.,
Seong Hwan Jeong, M.D., Jeong Yeal Ahn, M.D.*, Yiel Hea Seo, M.D.*,
Gui-Hyun Nam, M.D.**

Department of Internal Medicine, Department of Clinical Pathology,
Gachon Medical School, Gil Medical Center, Incheon, Korea*

Background : In the severe community-acquired pneumonia, it has been known that the immune status is occasionally suppressed. This study was performed to identify the immunologic markers related with the prognostic factors in severe community-acquired pneumonia.

Methods : 23 patients with severe community-acquired pneumonia were involved in this study, and divided into survivor (16) and nonsurvivor (7) groups. In this study, the medical history, laboratory tests (complete blood counts, routine chemistry profile, immunoglobulins, complements, lymphocyte subsets, cytokines, sputum and blood culture, urine analysis), and chest radiographs were scrutinized.

Results : 1) Both groups had lymphopenia (total lymphocyte count $995.6 \pm 505.7/\text{mm}^3$ in the survivor and $624.0 \pm 287.6/\text{mm}^3$ in the nonsurvivor group). 2) The T-lymphocyte count of the nonsurvivor group ($295.9 \pm 203.0/$

Address for correspondence :

Seong Hwan Jeong, M.D.

Department of Internal Medicine, Gachon Medical School, Gil Medical Center

1198 Guwol-Dong, Namdong-Ku, Incheon, Korea, 405-220

Phone : 032-460-3818 Fax : 032-469-4320 E-mail : jsw@ghil.com

mm³) was lower than the survivor group(723.6±406.5/mm³) (p<0.05). 3) The total serum protein(albumin) was 6.0±1.0(2.7±0.7) g/dℓ in the survivor and 5.2±1.5(2.3±0.8)g/dℓ in the nonsurvivor group. The BUN of the nonsurvivor group(41.7±30.0mg/dℓ) was higher than that of the survivor group(18.9±9.8mg/dℓ)(p<0.05). The creatinine concentration was higher in the nonsurvivor group(1.8±1.0mg/dℓ) than that in the survivor group(1.0±0.3mg/dℓ)(p<0.05). 4) The immunoglobulin G level was higher in the survivor group(1433.0±729.5mg/dℓ) than in the nonsurvivor group(849.1±373.1mg/dℓ) (p<0.05). 5) The complement C₃ level was 108.0±37.9mg/dℓ in the survivor group and 88.0±32.1mg/dℓ in the nonsurvivor group. 6) A cytokine study showed an insignificant difference in both groups. 7) Chronic liver disease, DM, and COPD were major underlying diseases in both groups.

Conclusion : These results suggest that decreased a T-lymphocyte count and immunoglobulin G level, and an increased BUN and creatinine level may be associated with the poor prognosis of severe community-acquired pneumonia. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 50 : 437-449)

Key words : Severe community-acquired pneumonia, Immunologic factors, Prognosis.

서 론

지역사회획득 폐렴은 과거에는 사망률이 높은 중한 병으로 생각되어 졌으나, 현재는 항생제 치료에 의해 쉽게 치유될 수 있는 질환으로 인식되어지고 있으며 미생물학적 균동정 및 최신 항균제의 개발로 인해 폐렴에 의한 사망률은 비교적 저하되는 경향이나, 다제 내성균의 출현, 원인 균주의 변화, 면역저하, 고령인구의 증가등으로 아직도 중요한 사망원인중의 하나이다^{1-3,5-8,11}. 특히, 중증 지역사회획득 폐렴(severe community-acquired pneumonia)은 사망률이 높은 질환이며, 미국 흉부학회(American Thoracic Society)의 진단기준은 동맥혈내 산소분압 60mmHg미만, PaO₂/FiO₂ 250mmHg 이하, 기계호흡이 필요한 경우, 흉부 X-선상 2개 이상의 폐엽에 병변이 있거나, 공동, 늑막삼출을 동반한 경우, 입원 48시간내 50% 이상 침윤 증가, 쇼크, 패혈증성 폐외 합병증이 있는 경우, 정신상태의 급성 변화가 발생한 경우와 추가로 지역사회획득 폐렴으로 확진된 환자에서 분당 호흡수 30회 이상, 핏뇨 즉, 소변이 20ml/hr 이하이거나 80ml/4hr 이하인 경우, 급성 신부전으로 투석이 필요한 것을 기준으로 하고 있다^{4,9,15,21,30}. 기존의 국내

외 연구에서는 중증 지역사회획득 폐렴의 예후인자로 고령, 동반된 내과적 질환, 혈중 요소질소 농도, 알부민 농도, 저혈압, 방사선 소견상 양측성 폐 침윤, 기계적 환기의 필요성이 관련되는 것으로 보고하였고^{4,7,16,25}, 또한 Moine등이 중증 지역사회획득 폐렴으로 집중치료실에 입원한 환자에서 단순화 급성 생체 지수(Simplified acute physiology score, SAPS)를 도입하여 예후인자를 알아보하고자 하였으며^{3,8}, 균주에 의한 영향으로는 *Pseudomonas aeruginosa* 및 *Acinetobacter baumannii*에 의한 패혈증성 쇼크 환자에서 혈청 인터루킨 6(IL-6)이 증가되고, TNF- α 수치가 낮아진 것을 보고하여 면역학적 접근이 있었고²⁴, Cordero등은 HIV에 감염된 후천성 면역결핍증환자에서 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 때 예후에 대한 연구가 있었으나²⁹ 후천성 면역결핍증이 아닌 일반적 인 지역사회획득 폐렴환자에서 체액성 면역지표 및 세포매개성 면역지표에 대하여 구체적으로 연구된 보고는 없었다. 저자들은 최근 지역사회획득 폐렴에 의해 쇼크나 급성 호흡부전 증후군이 초래된 중증 지역사회획득 폐렴환자에서 기존 병력, 혈청 화학검사, 면역표식자검사, 균 배양검사 등을 시행하여 이들 환자들의 세포매개성 면역 및 체액성 면역상태에 어떤 변화가

있으며, 이들 중 어떤 요인이 중증 폐렴환자에서 중요한 예후인자로 작용하는지를 알아보고 이들 인자들을 가능한 초기에 교정하여 치료성적을 향상시키고, 향후 이들 인자들에 대한 면역치료등을 통하여 중증 지역사회획득 폐렴에 대한 보다 근본적인 치료효과를 향상시키는 계기가 되고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1999년 8월부터 2001년 1월까지 가천의대부속 길병원에서 미국 흉부 학회(ATS)기준에 의한, 중증 지역사회획득 폐렴으로 진단받고 입원한 환자 23명을 대상으로 하였고, 연구대상은 적절한 항생제 투여 및 언제든 필요시 기계호흡사용 등 보존적 치료요법을 시행하였으며, 임상 경과에 따라 회복군(n=16)과 사망군(n=7)으로 나누었다. 이들 환자들의 입원당시에 말초혈액에서 전혈구 검사, 혈청 생화학검사, 면역 글로블린검사, 보체검사, 림프구 아세포군 검사, T 림프구 수용체 검사(T cell receptor test), 혈청 사이토카인 검사, 객담 및 혈액배양검사, 소변검사, 흉부 X-선 검사등을 시행하였다.

2. 말초혈액의 백혈구수, 림프구 백분율 및 림프구수

말초혈액의 백혈구수, 림프구수 및 백분율은 자동혈구계산기 Technicon H*2, H*3를 이용하였다.

3. T 림프구 아세포군의 측정

중증 지역사회획득 폐렴환자의 혈액 3cc를 EDTA (Ethylenediamine tetraacetic acid) 튜브에 채취하여 자동혈구계산기로 일반혈액검사를 실시하여 총백혈구수와 림프구수(%)를 측정하였다. 5ml 짜리 falcon 튜브 5개를 준비하여 isotype control, CD3/CD19, CD3/CD4, CD3/CD8, CD3/CD16+56을 표시한 후 환자의 검체 100 μ l 을 각각 분주하였다.

형광물질이 붙은 단클론항체 20 μ l 을 각각 표시한 튜브에 넣고 암실온에서 15분간 반응시켰다. 상판화된 lysing solution(OptiLyse C, Coulter Company, 13009 Marseille, France) 2ml을 각 튜브에 넣고, 암실온에서 10분간 반응시킨 후 PBS(phosphate buffered saline) 2ml을 넣고, Vortex로 잘 혼합하여 1600 rpm에서 5분 원심분리하였다. 한번 더 PBS로 씻어준 뒤 1% paraformaldehyde로 1ml의 세포부유액을 만들어 Coulter Epics XL(Coulter Corporation, Miami, Florida, USA) 장비로 T 림프구 아세포군을 분석하였다.

4. 면역글로블린 및 보체 측정

중증 폐렴환자의 말초혈액 4cc를 항응고제가 첨가되지 않은 튜브에 채취하여 2000 rpm에 10분간 원심분리하였다. 분리된 혈청 100 μ l 으로 Beckman Coulter사의 Immage(USA)장비를 이용해 IgG, IgA, IgM, C₃, C₄등을 각각 정량 측정하였다.

5. Cytokine 측정

측정한 사이토카인은 IL-2, IL-10, TNF- α , IFN- γ 였고, 이들은 효소결합면역흡착검사(Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA)방식으로 측정하였다. 혈청 50 μ l 에 시약(Endogen, Massachusetts, USA) 50 μ l 을 넣은 후 배양기에서 37 $^{\circ}$ C, 2시간 동안 반응시켰다. 반응 후 세척 완충액으로 5번 씻는 후 conjugate reagent 100 μ l 을 섞고 37 $^{\circ}$ C, 1시간 반응시켰다. 세척 완충액으로 다시 5번 세척한 다음, TMB substrate solution 100 μ l 를 넣고 30분간 반응시킨 후 정지용액 100 μ l 를 넣고, ELISA 판독기의 흡광도를 450nm에서 550nm범위로 정하고 dual wavelength로 측정하였다.

6. 객담 배양 및 혈액 배양

내원 후 24시간내에 객담을 구강이나 인공삽관 튜브

Table 1. Age and sex distribution

Age	Male	Female	Total
30-39	1	1	2(8.6%)
40-49	5	4	9(39.1%)
50-59	3	1	4(17.3%)
60-69	4	0	4(17.3%)
70-79	4	0	4(17.3%)
Total	17	6	23(100%)

를 통하여 채취하였으며, 구강 채취시에는 객담 채취 전에 먼저 구강을 물로 깨끗이 씻어낸 후 타액이 섞이지 않게 1-3ml의 객담을 무균컵에 깨끗이 받아 즉시 검사실로 수송하였다. 객담의 적절성 평가를 위해 우선 그람염색을 시행하였으며 Murray and Washington's sputum grading system을 적용하여 현미경 저배율하에서 상피세포수가 10개 미만, 백혈구수가 25개 이상인 경우에만 객담배양을 시행하였다. 객담을 혈액한천배지, 초콜릿한천, MacConkey 한천에 접종하여 35℃에서 24-48시간 동안 배양하였으며, 매일 균집락을 관찰하였고 의미있는 균이 자란 경우에는 Vitek(BioMerieux, France)으로 동정하고 항균제 감수성 검사를 시행하였다¹⁷. 혈액배양은 채혈하려는 혈관주위의 피부를 70% isopropyl alcohol 또는 ethanol로 잘 닦고 다시 10% povidone iodine(포타딘) 또는 2% iodine tincture로 안에서 밖에서 원을 그리며 닦은 후 2분간 요오드액이 마르기를 기다린 다음 1회에 10ml를 채혈하여 호기성 배양용 배지(trypticase soy broth)와 혐기성 배양용 배지(thioglycollate broth)에 각각 5ml씩 접종하였으며 30분내지 1시간 간격으로 3회 채혈하였다. 혈액이 접종된 배지는 접수한 즉시 배양하였으며, 균 증식여부를 매일 관찰하였다.

7. 통 계

측정된 자료는 평균 ± 표준편차로 나타내었고, 각 군간의 비교는 Student t-test를 이용하였다. P값이

0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 성별 및 연령분포

성별 및 연령은 남자가 17예, 여자가 6예로 2.83 : 1의 비율로 남자가 많았으며, 전체 평균연령은 53.3 ± 12.8세(범위 : 34-77세)였고, 회복군의 평균연령은 53.0 ± 13.4세, 사망군이 53.9 ± 12.3세이었다. 전체 연령별 분포는 40-49세가 전체의 39.1%, 60세 이상은 전체의 34.6%를 차지하였다. 회복군에서의 성별 분포에서는 남자가 13예, 여자가 3예로 관찰되었으며, 사망군에서는 남자가 4예, 여자가 3예이었다(Table 1).

2. 말초 혈액 총백혈구수, 림프구 백분율

중증 지역사회획득 폐렴환자의 회복군 및 사망군의 말초혈액 총백혈구수는 각각 12765.0 ± 6680.3/mm³와 15073.0 ± 7450.3/mm³으로 사망군이 회복군에 비해 증가된 소견을 나타내었으나 통계학적 의의는 없었다(p=0.47). 회복군과 사망군의 림프구 백분율은 각각 7.8 ± 7.6%, 4.1 ± 3.9%으로 사망군이 회복군에 비해 림프구 백분율이 감소되었다. 다형구백분율은 회복군과 사망군이 각각 82.0 ± 15.4%, 91.9 ± 5.4%이었다.

Table 2. Hemoglobin, hematocrit, platelet, blood chemistry in both groups

	Survivor gr. (n=16)	Non-survivor gr. (n=7)	p-value
Hb (g/dℓ)	12.0 ± 1.6	12.3 ± 2.0	NS
Hct (%)	35.5 ± 4.9	36.7 ± 6.4	NS
Plt (/mm ³)	181.9 ± 91.7	183.0 ± 188.7	NS
BUN (mg/dℓ)	18.9 ± 9.8	41.7 ± 30.0	<0.05
Creatinine(mg/dℓ)	1.0 ± 0.3	1.8 ± 1.0	<0.05
Albumin(g/dℓ)	2.7 ± 0.7	2.3 ± 0.8	NS
Protein(g/dℓ)	6.0 ± 1.0	5.2 ± 1.5	NS
Glucose(mg/dℓ)	160.0 ± 96.4	146.0 ± 72.6	NS

All values are expressed as mean ± standard deviation (S.D)

NS : not significant

3. 말초 혈액 생화학검사

혈청 생화학 검사상 단백질 및 알부민은 회복군에서 $6.0 \pm 1.0/2.7 \pm 0.7\text{g/dℓ}$ 이었고, 사망군에서는 $5.2 \pm 1.5/2.3 \pm 0.8\text{g/dℓ}$ 이어서 양 군 모두 혈청 알부민 수치의 감소가 있었고 특히, 사망군에서 감소경향이 있었으나 통계적 유의성은 없었다. 혈청 요소질소수치는 회복군과 사망군에서 각각 $18.9 \pm 9.8, 41.7 \pm 30.0\text{mg/dℓ}$ 으로 나타나 사망군에서 유의하게 증가된 소견을 나타내었다($P < 0.05$). 혈청 크레아티닌은 회복군과 사망군에서 각각 $1.0 \pm 0.3\text{mg/dℓ}, 1.8 \pm 1.0\text{mg/dℓ}$ 으로 나타나 역시 사망군에서 유의하게 증가된 소견을 나타내었다($p < 0.05$). 혈당치는 회복군과 사망군에서 각각 $160.0 \pm 96.4, 146.0 \pm 72.6\text{mg/dℓ}$ 이었다(Table 2).

4. 림프구 아세포군 및 T림프구 수용체 측정

회복군에서 총 림프구수는 995.6 ± 505.7 개였고 이중 총 림프구에 대한 T_3 림프구비율과 T_3 림프구수는 $66.5 \pm 8.8\%, 723.6 \pm 406.5/\text{mm}^3$, T_3 림프구중에서 T_4 림프구비율과 T_4 림프구수는 $60.5 \pm 14.4\%, 425.6 \pm 242.7/\text{mm}^3$, T_8 림프구비율과 T_8 림프구수는 39.5

$\pm 14.4\%, 313.0 \pm 220.1/\text{mm}^3$, T_4/T_8 비는 2.1 ± 1.4 이었다. 사망군에서 총 림프구수는 624.0 ± 287.6 개였고 이중, 총 림프구에 대한 T_3 림프구비율과 T_3 림프구수는 $59.7 \pm 20.7\%, 295.9 \pm 203.0/\text{mm}^3$ 으로 T_3 림프구수가 회복군에 비해 유의하게 감소되었고($p < 0.05$), T_3 림프구중에서 T_4 림프구비율과 T_4 림프구수는 $83.2 \pm 20.4\%, 238.0 \pm 177.0/\text{mm}^3$ 으로 회복군에 비해 감소되는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다($p = 0.08$). T_8 림프구비율과 T_8 림프구수는 사망군에서 $16.8 \pm 20.4\%, 47.6 \pm 30.8/\text{mm}^3$ 으로 회복군에 비해 유의하게 감소되었다($p < 0.05$). T_4/T_8 비는 4.5 ± 3.0 이어서 회복군에 비해 사망군에서 유의하게 증가된 소견을 보여주었다($p < 0.05$). 회복군의 B 림프구수는 $14.7 \pm 9.7\%, 160.0 \pm 118.0/\text{mm}^3$, NK 세포는 $16.8 \pm 9.9\%, 201.3 \pm 262.7/\text{mm}^3$, T Cell receptor 연구에서는 α/β T-cell receptor는 $94.1 \pm 5.7\%, 581.0 \pm 300.7/\text{mm}^3$, δ/γ T-cell receptor는 $5.9 \pm 5.6\%, 40.8 \pm 59.8/\text{mm}^3$ 이었다. 사망군의 B 림프구수는 $28.7 \pm 18.7\%, 201.0 \pm 169.3/\text{mm}^3$, NK 세포는 $11.6 \pm 9.4\%, 60.7 \pm 48.5/\text{mm}^3$ 이었고, α/β T-cell receptor는 $95.4 \pm 6.3\%, 371.6 \pm 162.2/\text{mm}^3$, δ/γ T-cell receptor는 $2.6 \pm 2.1\%, 9.8 \pm 9.0/\text{mm}^3$ 로서 사망군에서 NK 세포는 감소하는 경향을

Table 3. Lymphocyte subset and T cell receptor analysis in both groups

Tests	Survivor gr. (n=16)	Non-survivor gr. (n=7)	p-value
Total lymphocyte	995.6 ± 505.7	624.0 ± 287.6	NS
T ₃ (/mm ³)	723.6 ± 406.5	295.9 ± 203.0	<0.05
T ₄ (/mm ³)	425.6 ± 242.7	238.0 ± 177.0	0.08
T ₈ (/mm ³)	313.0 ± 220.1	47.6 ± 30.8	<0.05
T ₄ /T ₈	2.1 ± 1.4	4.5 ± 3.0	<0.05
B cell (/mm ³)	160.0 ± 118.0	201.0 ± 169.3	NS
NK cell(/mm ³)	201.3 ± 262.7	60.7 ± 48.5	NS
α/β receptor(/mm ³)	581.0 ± 300.7	371.6 ± 162.2	NS
δ/γ receptor(/mm ³)	40.8 ± 59.8	9.8 ± 9.0	NS

Data expressed as mean ± standard deviation(S.D)

NS : not significant

Table 4. Immunoglobulin analysis in both groups

Immunoglobulin (mg/dl)	Survivor gr. (n=16)	Non-survivor gr. (n=7)	p-value
Ig G	1433.0 ± 729.5	849.0 ± 373.1	<0.05
Ig A	338.3 ± 182.4	494.4 ± 513.4	NS
Ig M	105.0 ± 65.8	147.0 ± 83.7	NS

NS : not significant

Data expressed as mean ± standard deviation (S.D)

보였으나 통계적 의의는 없었고, B 림프구는 오히려 사망군에서 증가하는 소견을 보여주었으나 통계적 의의는 없었다(Table 3).

5. 면역글로블린 및 보체

혈청 면역글로블린(IgG, IgA, IgM) 중 IgG는 회복군에서는 1433.0 ± 729.5mg/dl 이었고 IgA는 338.3 ± 182.4mg/dl, IgM은 105.0 ± 65.8mg/dl 이었다. 사망군에서는 IgG는 849.0 ± 373.1mg/dl 이었고 IgA는 494.4 ± 513.4mg/dl, IgM은 147.0 ± 83.7mg/dl 이어서 IgG가 회복군에 비해 사망군에서 유의하게 감소된 소견을 보여주었다(p < 0.05). 보체는 회복군에서 C₃ 108.0 ± 37.9mg/dl 이고, C₄ 24.3 ± 10.8mg/dl 이었

고, 사망군에서 C₃ 88.0 ± 32.1mg/dl 이고, C₄ 19.8 ± 6.4mg/dl 로 회복군과 사망군이 모두 정상치이하로 감소된 소견을 보였으나 두 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 4).

6. 세균학적 검사

객담배양검사에서는 회복군에서 *Streptococcus pneumoniae* 2예, *Klebsiella pneumoniae* 1예, *Staphylococcus aureus* 와 *Acinetobacter baumannii* 혼합 감염 1예, *Staphylococcus aureus* 와 *Stenotrophomonas maltophilia* 혼합 1예, *Klebsiella pneumoniae* 와 *Acinetobacter baumannii* 혼합 감염 2예, *Staphylococcus aureus* 와 *Morganella mor-*

Table 5. Etiologic agents isolated from sputum cultures in both groups

	Survivor gr. (n=16)	Non-survivor gr. (n=7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	1
<i>S. aureus</i> + <i>A. baumannii</i>	1	0
<i>S. aureus</i> + <i>S. maltophilia</i>	1	0
<i>K. pneumoniae</i> + <i>A. baumannii</i>	2	0
<i>S. aureus</i> + <i>M. morgani</i>	1	0
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	0	1
<i>P. aeruginosa</i> + <i>A. baumannii</i>	0	2
none	8	1
total	16	7

Abbreviation : *S. aureus* : *Staphylococcus aureus*, *A. baumannii* : *Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*, *S. maltophilia* : *Stenotrophomonas maltophilia*, *M. morgani* : *Morganella morgani*.

gani 혼합감염 1예가 원인균으로 동정되었고, 사망군에서는 *Streptococcus pneumoniae* 1예, *Staphylococcus aureus* 1예, *Acinetobacter baumannii* 1예, *Staphylococcus aureus*와 *Pseudomonas aeruginosa* 혼합감염 1예, *Pseudomonas aeruginosa*와 *Acinetobacter baumannii* 혼합감염 2예가 원인균으로 동정되어, 회복군에서 총 16예중 8예(50.0%)가, 사망군에서는 7예중 6예(85.7%)가 객담배양검사에서 원인균이 검출되었으며 *Acinetobacter baumannii*가 6예(27.3%)로 가장 많이 동정되었고, 다음은 *Staphylococcus aureus* 5예(22.7%), *Streptococcus pneumoniae* 3예(13.6%), *Klebsiella pneumoniae* 3예(13.6%), *Pseudomonas aeruginosa* 3예(13.6%), *Stenotrophomonas maltophilia* 1예(4.5%), *Morganella morgani* 1예(4.5%)를 차지하였다.

혈액배양검사에서는 회복군에서 *Streptococcus pneumoniae* 1예, *Klebsiella pneumoniae* 1예, *Staphylococcus aureus* 1예가 동정되었고, 반면에 사망군에서는 *Staphylococcus aureus* 2예(40.0%)가 검

출되었는데, 모두 객담배양에서 검출된 균들과 동일한 환자들에서 나왔다(Table 5).

7. 기존질환

중증 지역사회획득 폐렴환자의 기저질환으로 전체 환자에서 만성 간질환환자가 8예(34.8%)로 가장 많았고, 당뇨병 환자가 6예(26.1%), 만성 폐쇄성 폐질환 환자가 4예(17.4%)로 다수를 차지하였다. 회복군에서 만성 간질환이 4예(24.0%)를 차지하였고, 당뇨병 환자가 2예(12.0%)이었으며, 만성 폐쇄성 폐질환 및 당뇨를 동반한 환자가 1예(6.0%)이었고 기관지 천식에 당뇨가 동반된 환자가 1예(6.0%)이었다. 기타 진폐증 1예, 폐암 1예, 기존질환이 없는 환자가 5예(30.0%)이었고, 사망군에서는 만성간질환이 1예(14.0%), 당뇨병 환자가 1예(14.0%), 만성간질환 및 당뇨를 동반한 환자가 1예(14.0%)이었고, 만성 폐쇄성 폐질환 및 만성간질환을 동반한 환자가 2예(28.0%)이었고, 기존질환이 없는 환자가 2예

Table 6. Underlying diseases in both groups

Disease	Survivor gr.	Non-survivor gr.
CLD	4	1
DM	2	1
CLD+DM	0	1
asthma +DM	1	0
COPD+DM	1	0
COPD	1	0
COPD+CLD	0	2
bronchiectasis	0	0
pneumoconiosis	1	0
lung ca	1	0
none	5	2
total	16	7

Abbreviation : CLD : chronic liver disease, COPD : chronic obstructive pulmonary disease, DM : diabetes mellitus

Table 7. Cytokines results in both groups

	Survivor g. (n=16)	Non-survivor gr. (n=7)	p-value
TNF- α^* (pg/ml)	29.3 \pm 18.5	50.0 \pm 5.2	NS
IFN- γ^* (pg/ml)	10.2 \pm 1.8	44.6 \pm 9.1	NS
IL-2* (pg/ml)	49.2 \pm 17.5	0.0 \pm 0.0	NS
IL-10* (pg/ml)	28.6 \pm 7.7	52.1 \pm 9.5	NS

NS : not significant

*Data expressed as mean \pm standard deviation(S.D)

(28.0%)를 차지하였다(Table 6).

8. 사이토카인 검사

사이토카인 검사에서 회복군에서의 TNF- α 는 29.3 \pm 18.5pg/ml이었으며, IFN- γ 는 10.2 \pm 1.8pg/ml이고, IL-2는 49.2 \pm 17.5pg/ml이고, IL-10는 28.6 \pm 7.7pg/ml이었으며, 사망군에서의 TNF- α 는 50.0 \pm 5.2pg/ml이었으며, IFN- γ 는 44.6 \pm 9.1pg/ml이고, IL-2는 0.0 \pm 0.0pg/ml로 검출되지 않았으며, IL-10는 52.1 \pm 9.5pg/ml로 각각 측정되었으며, IL-2는 회복군에

서 사망군에 비해 높은 경향을 보였고 TNF- α , IL-10, INF- γ 등은 사망군에서 회복군에 비해 높은 경향을 보였으나 모두 통계적 의의는 없었다(Table 7).

고 찰

지역사회획득 폐렴은 중한 감염증의 하나로, 최근 항생제의 발달과 중환자실 집중치료등의 발전에도 불구하고 아직도 쇼크나 패혈증으로 인한 사망률은 6-18%로 비교적 높아 중요한 사망원인에 속한다^{10-14, 18-19, 22-24, 26-27, 29-30}. 지역사회획득 폐렴환자에서 환자의 병

환의 경중도를 잘 파악하지 못하거나 부적절한 항생제 사용 및 입원치료가 지연된 경우 등이 사망률을 증가시킨다는 보고가 있으며¹⁰, 1987년도에 영국 흉부학회에서 입원당시 환자상태를 알아보고 그에 맞는 적극적인 치료를 함으로써 사망률을 줄이는데 도움이 되고자 지역사회획득 폐렴환자 453명을 대상으로 분석하여 환자 호흡수 30/minute 이상, 이완기 혈압 60mm Hg 미만, 혈청 요소치가 7mmol/liter 이상일 때, 사망과 관련이 있음을 보고하였다^{11,15}. 그 밖에 위의 변수이외에 개별적으로 관련된 인자로서 60세 이상의 고령, 면역억제제의 장기간 사용 환자, 쇼크, 기계호흡이 필요한 호흡부전상태, 양측 폐 침윤소견, 균혈증, 중성백혈구수가 3500/mm³ 미만, 총 혈청 단백질이 4.5 gm/dl 미만, 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dl 이상, 비흡인성폐렴, 초기치료의 실패, 합병증의 발생등을 언급하였고²⁶⁻²⁸, 이중에서 쇼크, 균혈증, 심각한 기존 질환이 있는 경우, 폐렴과 무관한 합병증, 초기치료의 실패가 5가지 중요변수로 제시되었다^{15,21}. 이 밖에 Moine 등의 보고에서 지역사회획득 폐렴으로 중환자실에 입원한 환자에서 치명적인 예후인자로서 SAPS (simplified acute physiologic score)가 13 이상이고 쇼크가 동반되었으며, *Pneumococcus*나 *Enterobacteriaceae*가 원인균인 경우에 나쁜 예후를 보인다고 보고하였다^{8,23}. 국내에서도 중증 지역사회획득 폐렴환자의 임상적 분석 및 예후 예측 인자에 관한 연구가 이루어졌으며^{16,25}, 예후 인자로서 기계적 환기의 필요, 흉부 방사선 소견상 양측성 폐침윤, 혈중 알부민 농도의 저하등이 통계적으로 유의한 차이를 보였다고 보고하였다. 본 연구에서는 총 23예중 사망률은 30.4% (7예)였으며, 회복군에서 기계호흡이 필요했던 환자는 4예 (17.4%)이었고, 사망군에서는 7예 (30.4%) 모두가 해당되어 기계호흡이 예후와 유의한 관계가 있음을 보였으나, 사망군의 평균연령이 53.9세로 외국의 연구결과보다는 다소 낮은 소견을 보여주었고^{3,6}, 혈중 요소질소 농도 및 크레아티닌은 회복군보다 사망군에서 통계학적으로 의미있게 증가된 소견을 보였으며 혈중 알부민 농도가 정상치이하로 떨어

져 기존의 연구 결과들과 비슷한 소견을 보였다. 중증의 지역사회획득 폐렴을 유발하는 균종의 대부분은 *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*로 보고되어있다. 이들 중 가장 많은 원인균은 *Streptococcus pneumoniae*로 알려져 있고, 그 다음이 *Staphylococcus aureus*, 그람음성 간균, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila* 와 *Mycoplasma pneumoniae* 등의 순서로 보고되었다^{15,19-20,30}. 본 연구의 경우 전체환자중 6예 (27.3%)에서 *Acinetobacter baumannii*가 동정되었고, 특히 사망군에서는 3예가 검출되었으며, *Staphylococcus aureus*는 5예 (22.7%)에서 동정되었고 이중 사망군에서 2예가 검출되었다. 또한, 각각 3명 (13.6%)씩에서 *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*가 검출되어 기존의 연구와는 달리 그람 음성균주인 *Acinetobacter baumannii*가 가장 많은 원인균을 차지하였다. *Pseudomonas aeruginosa*나 *Acinetobacter baumannii* 감염은 매우 높은 사망률을 보여주고 있다고 보고되고 있으며, 본 연구에서도 두 균주가 사망군에서 6예나 발견되었는데 만성 간질환 (8예, 34.8%)이나 당뇨병 (6예, 26.1%) 같은 기저질환이 많이 동반되어 면역상태를 저하시켰기 때문으로 사료되며 전체적인 균주의 분포를 보면 그람음성 간균이 14예 (63.6%)를 차지하였고 반면에 그람양성균은 8예 (36.3%)여서 본원의 중증환자에서는 그람음성 간균이 다수를 차지하는 차이를 보여 주었다. 단, 본 연구에서는 *Mycoplasma pneumoniae*나 *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* 및 바이러스감염에 대한 충분한 검사가 이루어지지 않아 균주가 동정되지 않았던 환자중에서 상기 균주와의 연관성에 다소의 의문점이 남아있다. Cordero 등은 후천성 면역결핍증 환자에서 지역사회획득 폐렴의 경우 예후인자로 말초혈액 CD+4세포가 100/mm³미만, 쇼크, 공동, 늑막염의 동반, 입원시 다수의 폐엽이 침윤된 경우와 관계된다고 보고하여 세포성

면역에 관여하는 CD+4세포가 후천성면역결핍증이라는 특수상황을 고려하더라도 지역사회획득 폐렴의 예후를 결정짓는데 중요한 역할을 함을 보여주었고²⁹, Puren 등은 중증 지역사회획득 폐렴환자에서 혈청 IL-1 β , IL-6, TNF- α 같은 전염증성 사이토카인 (Proinflammatory cytokines)들이 크게 증가되어 있음을 보고하였으며³², Ortqvist 등은 혈청 IL-6과 C 반응단백(CRP)이 입원환자의 재원일과 증세의 악화를 예측하는 중요한 인자라고 보고하여 T 림프구와 대식세포 및 여기에서 분비되는 각종 사이토카인등 세포성 면역인자들이 중증 지역사회획득 폐렴의 예후에 중요한 요소임을 보여주었다³⁰. 본 연구에서 시행한 세포매개성 면역지표 검사중 중증 지역사회획득 폐렴환자 전체에서 평균적으로 말초혈액내 림프구 감소소견이 보였고, 특히 사망군에서 회복군에 비해 전체 림프구수가 더욱 감소된 것으로 조사되었으며, 회복군 및 사망군 모두 T₃ 림프구가 유의하게 감소되어 있었고 특히, 사망군에서 T₃ 림프구수가 더욱 유의하게 감소된 것을 알 수 있었으며(p<0.05), T₄ 림프구보다는 특히 T₈ 림프구가 유의하게 감소된 소견을 보였는데, 이는 폐렴이 심해지면서 균혈증이 발생하거나 각종 세균 독소등에 의해 골수내의 림프계 전구세포(lymphoid progenitor cell)들이 억제되어 나타나는 현상으로 추측되나, 이에 대한 정확한 원인은 미상이며, 이는 이런 상태에서의 골수소견에 대한 정밀한 조사와 골수에서 조혈에 영향을 주는 IL-3, IL-7, C-KIT ligand, 각종 colony stimulating factor (CSF), IL-9등에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다³³. 본 연구의 Th1, Th2 사이토카인에 대한 결과에서 IFN- γ , TNF- α 는 큰 변화가 없었으며, IL-2가 통계적 의미는 없었으나, 사망군에서 전혀 검출되지 않았던 것에서 예측할 수 있듯이 림프구의 증식과 분화도 떨어졌을 것으로 생각되며, 이에 IL-3나 IL-7같은 사이토카인들의 저하도 요인이 될 것으로 추측된다. IL-10도 사망군에서 증가되는 경향을 보였으나, 이들 사이토카인은 염증반응이 직접적으로 일어나는 폐에 주로 국한(compartmentalization)되어 발

현되기 때문에 말초혈액에서는 의미있는 변화소견을 보여주지 못했던 것으로 사료된다. 면역글로블린중에 Ig G 수치가 사망군에서 의미있게 감소되어 있었는데, 이는 전체적인 림프구의 수가 감소하면서 B 림프구 및 T 림프구의 절대수치가 감소하였고, T 림프구의 조력기능이 약해져서 이차적으로 B 림프구에서의 면역글로블린생산이 유의하게 감소가 일어난 것으로 사료되며(p<0.05), 보체 (C₃, C₄)수치 또한 회복군과 사망군에서 정상치보다 감소되는 경향을 보인 것은 전체 환자중 8예(34.8%)에서 만성 간질환이 동반되어 간기능 저하에 따른 보체 생산능력의 저하가 원인일 것으로 사료된다. 이상의 소견에서 세포매개성 면역반응 및 체액성 면역반응 모두 중증 폐렴환자에서 감소되어 있으며, 사망군에서는 생존군보다 현격히 떨어져 있음을 보여주었다. T 림프구 감소와 면역글로블린 G감소 등으로 두가지 면역체계 모두에 면역저하 소견을 나타내어, 환자에서 검출된 균주가 모두 세포외 균주임을 감안할 때 주로 체액성 면역을 많이 감소했을 것이라고 예측했으나, 실제로는 세포성 면역과 체액성 면역 모두가 감소되어 있는 소견을 보여주어 세포의 균주에 대한 인체의 면역에도 T 림프구가 중요한 역할을 한다는 것을 보여주고 있었다. 본 연구에서는 중증 지역사회획득 폐렴환자의 입원당시 백혈구수, 림프구수, T 림프구 아세포군, 면역글로블린, 보체등을 측정하고 비교하여 이들 환자들의 면역기능 상태를 파악한 다음, 교정가능한 인자에 대해서는 신속하게 대처해 주고, 향후 림프구 감소원인에 대해서는 좀 더 많은 환자에서 정밀한 분석과 추가적인 연구가 필요할 것임을 제기하며, 현재 백혈구가 감소된 중증 폐렴의 치료에 많이 사용되고 있는 GM-CSF나 G-CSF같이 주로 중성구나 대식구에 영향을 미치는 면역치료제³¹ 이외에 림프구의 증식과 기능을 정상화시킬수 있는 적절한 면역치료제의 개발이 필요하다고 생각되고, 아울러 만성 간질환이나 당뇨병 같은 만성질환들이 인체의 면역체계에 끼치는 영향에 대한 좀 더 깊이있는 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

요 약

연구 배경 :

중증 지역사회획득 폐렴환자에서 어떤 면역학적 요인이 중요한 예후 인자로 작용하는지와 그에 대한 예방과 개선방법을 알아보기 위해 연구를 시행하였다.

방 법 :

중증 폐렴환자 23명을 임상경과에 따라 회복군(n=16)과 사망군(n=7)으로 나눈 후, 말초혈액에서 전혈구검사, 혈청 생화학검사, 면역글로블린, 보체, 림프구 아세포군 검사, 객담 및 혈액배양검사, 소변검사, 흉부 X-선 검사등을 시행하였다.

결 과 :

1) 양 군에서 말초혈액검사상 림프구감소증 소견이 있었다(림프구 평균 회복군 $995.6 \pm 505.7/\text{mm}^3$, 사망군 $624.0 \pm 287.6/\text{mm}^3$, $p=0.18$).

2) 양 군 모두 T 림프구가 감소되었고, 특히 사망군의 T 림프구수가 통계학적으로 유의하게 감소된 소견을 보여주었다(회복군 $723.6 \pm 406.5/\text{mm}^3$, 사망군 $295.9 \pm 203.0/\text{mm}^3$, $p<0.05$).

3) 혈청 생화학 검사상 단백질, 알부민이 정상치에 비해 감소되었으며(protein/albumin 회복군 $6.0 \pm 1.0/2.7 \pm 0.7$, 사망군 $5.2 \pm 1.5/2.3 \pm 0.8$ 단위 : g/dl), 혈중 요소질소 수치는 회복군 $18.9 \pm 9.8\text{mg/dl}$, 사망군 $41.7 \pm 30.0\text{mg/dl}$ 으로 사망군에서 통계학적으로 의미있게 증가되었고($p<0.05$), 혈청 크레아티닌은 회복군 $1.0 \pm 0.3\text{mg/dl}$, 사망군 $1.8 \pm 1.0\text{mg/dl}$ 으로, 사망군이 역시 의미있게 증가되어 있음을 보여주었다($p<0.05$).

4) 면역글로블린 G는 회복군보다 사망군에서 유의하게 감소되어 있었다(IgG 회복군 $1433.0 \pm 729.5\text{mg/dl}$, 사망군 $849.1 \pm 373.1\text{mg/dl}$, $p<0.05$).

5) 보체 C₃, C₄의 수치가 모두 정상보다 떨어져 있었으며, 회복군에 비해 사망군에서 감소를 보였으나 통계학적 의의는 없었다.

6) Cytokine 연구 결과는 TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-10 을 측정하였으나 두 군간에 유의한 차이는 없

었다.

7) 만성 간질환, 당뇨, 만성 폐쇄성 폐질환이 양 군에서 주요 기저질환이었다.

결 론 :

이상의 결과는 중증 지역사회획득 폐렴환자에서 T 림프구수치 특히, T₈ 림프구의 감소, T₄/T₈ 비율의 증가, 면역글로블린 G 감소, 혈중 요소질소 수치 증가, 혈청 크레아티닌이 증가된 소견은 나쁜 예후인자와 관련되는 것으로 추정된다.

참 고 문 헌

1. Garibaldi RA. Epidemiology of community acquired respiratory tract infections in adults. Am J Med 1985;78(6b):32-7.
2. Sorenen J, Forsberg P, Hakanson E, Maller R, Selderholm C, Soren L, et al. A new diagnostic approach to the patient with severe pneumonia. Scand J Infect Dis 1989;21:33-41.
3. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthill C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU Patients. Crit Care Med 1984;12:975-7.
4. Leeper KV Jr, Torres A. Community-acquired pneumonia in the intensive care unit. Clin Chest Med 1995;16:155-71.
5. Rello J, Quintana E, Ausian V, Net A, Prats G. A three year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. Chest 1993;103:232-5.
6. Almirall J, Mesalles E, Klamburg J, Parra O, Agudo A. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. Chest 1995;107:511-6.
7. Torres A, Serra-Batles J, Ferrer A, Jimenez P, Celic R, Cobo E, et al. Severe Community-acquired pneumonia : Epidemiology and Prognos-

- tic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:312-8.
8. Moine P, Vercken J, Chastang C, Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia etiology, epidemiology, and prognostic factors. *Chest* 1994;105:1487-95.
9. Ortqvist A. Initial investigation and treatment of the patient with severe community-acquired pneumonia. *Seminars in Respiratory Infections* 1994;9:166-79.
10. Tang CM, Macfarlane JT. Early management of younger adults dying of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1993;87:289-94.
11. British thoracic society and Public Health Laboratory Service. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983 : A survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med* 1987;239:195-220.
12. McKellar PP. Treatment of community-acquired pneumonias. *Am J Med* 1985;79(21):25-31.
13. Pachon J, Prados MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A, et al. Severe community-acquired pneumonia : Etiology, Diagnosis and Treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:369-73.
14. Marrie TH, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization : 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989;11:586-99.
15. Leroy O, Santre C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jacquier JH, et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995;21:24-31.
16. 최원일, 손정호. 중증 원외폐렴으로 사망한 환자의 임상적 분석. *결핵 및 호흡기 학회* 1994;41(5):537-45.
17. Murray PR, Washington JA, III. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clinic Proc* 1975;50:339-44.
18. MacFarlane JT, Finch RG, Ward MJ, Macrae AD. Hospital study adult community-acquired pneumonia. *Lancet* 1982;2:255-8.
19. Woodhead MA, MacFarlane JT, Rodgers FG, Laverick A, Pikington R, Macrae AD, et al. Aetiology and outcome of severe community-acquired pneumonia. *J Infect* 1985;10:204-10.
20. Ortqvist A, Hedlund J, Wretling B, Carlstrom A, Kalin M. Diagnostic and prognostic value of Interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired pneumonia. *Scand Infect Dis* 1995;27:457-62.
21. Campbell GD. Overview of community-acquired pneumonia : Prognosis and clinical feature. *Med Clin North Am* 1994;78:1035-48.
22. Finch R, Macfarlane JT, Selkon JD, Watson J, White RJ, Winter JH, et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *British Journal of Hospital Medicine* 1993;49(5):346-50.
23. Kuikka A, Syrjanen J, Renkonen OV, Valtorne VV. Pneumococcal bacteremia during a recent decade. *J Infect* 1992;24(2):157-68.
24. Marik PE. The clinical features of severe community-acquired pneumonia presenting as septic shock. *Norasept II Study Investigators, J Crit Care Med* 2000;15(3):85-90.
25. 오흥국, 서지영. 중증지역사회 획득 폐렴의 임상상 및 예후 예측인자에 관한 연구. *결핵 및 호흡기 질환* 1997;44(5):1072-82.
26. Fine MJ, Singer DE, Hanusa BH, Lave JR, Kapoor WN. Validation of a pneumonia prognostic index using the medisgroups comparative hospital database. *Am J Med* 1993;94:153-9.

27. Van Eeden SF, Coetzee AR, Joubert JR. Community-acquired pneumonia-factors influencing intensive care admission. *S Afr Med J* 1988;73:77-81.
28. Feldman C, Kallenbach JM, Levy H, Reinach SG, Hurwitz MD, Thorburn JR, et al. Community-acquired pneumonia of diverse aetiology : prognostic features in patients admitted to an intensive care unit and a "Severity of illness" score. *Intensive Care Med* 1989;15:302-7.
29. Cordero E, Pachon J, Rivero A. Community-acquired Bacterial Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients : Validation of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2):2063-8.
30. American Thoracic Society. 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.
31. Stanford TJ. Cytokines and pulmonary host defenses. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1997;3:81-8.
32. Puren A J, Feldman C, Savage N, Becker P, Smith C. Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;107:1342-9.
33. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Jordan S. Pober. Chapter 11. Cytokines. In : *Cellular and Molecular Immunology*. 4th ed. New York : W.B. Saunders Company;2000. p. 235-69.