Pediatr Infect Vaccine. 2024 Apr;31(1):37-45
https://doi.org/10.14776/piv.2024.31.e18
pISSN 2384-1079·eISSN 2384-1087

PIV PEDIATRIC INFECTION & VACCINE

Original Article

Check for updates

# 마크로라이드 불응성 마이코플라즈마 폐렴의 임상 양상 및 연관 인자와 2차 치료제로서 doxycycline, tosufloxacin 및 corticosteroid의 효능 비교

강한별,[1] 안영민,[2] 은병욱,[1] 박승만[3]

[1]노원을지대학교병원 소아청소년과
[2]장스내과의원
[3]GC Labs

OPEN ACCESS

**Received:** Oct 30, 2021
**Revised:** Mar 31, 2024
**Accepted:** Apr 4, 2024
**Published online:** Apr 15, 2024

**Correspondence to**
**Byung Wook Eun**
Department of Pediatrics, Nowon Eulji University Hospital, 68 Hangeulbiseok-ro, Nowon-gu, Seoul 01830, the Republic of Korea.
Email: acet0125@eulji.ac.kr

© 2024 The Korean Society of Pediatric Infectious Diseases
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ORCID iDs**
Han Byeol Kang
https://orcid.org/0000-0003-0629-9421
Youngmin Ahn
https://orcid.org/0000-0002-1697-8041
Byung Wook Eun
https://orcid.org/0000-0003-3147-9061
Seungman Park
https://orcid.org/0000-0003-2123-3711

**Conflict of Interest**
No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

**Author Contributions**
Conceptualization: Ahn Y; Data curation: Kang HB, Park S; Formal analysis: Kang HB, Eun BW;

# Clinical Features and Associated Factors of Macrolide-Unresponsive *Mycoplasma pneumonia* and Efficacy Comparison Between Doxycycline, Tosufloxacin and Corticostreoid as a Second-Line Treatment

**Han Byeol Kang,[1] Youngmin Ahn,[2] Byung Wook Eun,[1] Seungman Park[3]**

[1]Department of Pediatrics, Nowon Eulji University Hospital, Seoul, the Republic of Korea
[2]Jangs Hospital, Seoul, the Republic of Korea
[3]GC Labs, Yongin, the Republic of Korea

## ABSTRACT

**Purpose:** This study aimed to examine the clinical features and determinants of macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MUMP) and to assess the differences in the time to fever resolution between doxycycline (DXC), tosufloxacin (TFX) and corticosteroid (CST) as second-line treatment.
**Methods:** We retrospectively analyzed the medical records of patients under the age of 18 who were admitted to Nowon Eulji University Hospital between July 2018 and February 2020, diagnosed with mycoplasma pneumonia. Macrolide resistance was confirmed by detecting point mutations in the 23S rRNA gene. MUMP was clinically defined by persistent fever (≥38.0°C) lasting for 72 hours or more after the initiation of macrolide treatment. In cases of MUMP, patients were treated with an addition of CST, or the initial macrolide was replaced either DXC or TFX.

Generated by Xmlinkpress

Funding acquisition: Eun BW; Investigation: Kang HB, Park S; Methodology: Kang HB; Project administration: Eun BW; Supervision: Ahn Y, Eun BW.

**Results:** Out of 157 cases of mycoplasma pneumonia, 83 cases (52.9%) did not respond to macrolides. Patients with MUMP exhibited significantly higher C-reactive protein (CRP) levels (3.2±3.0 vs. 2.4±2.2 mg/dL, *P*=0.047), more frequent lobar/segmental infiltrations or pleural effusions (56.6% vs. 27.0%, *P*<0.001; 6.0% vs. 0.0%, *P*=0.032), and a higher prevalence of 23S rRNA gene mutations (96.4% vs. 64.6%, *P*<0.001) when compared to those with macrolide-susceptible *M. pneumoniae* pneumonia. In terms of second-line treatment, 15 patients (18.1%) responded to CST, 30 (36.1%) to DXC, and 38 (45.8%) to TFX. The time to defervescence (TTD) after initiation second-line treatment was significantly shorter in the CST group compared to the DXC (10.3±12.7 vs. 19.4±17.2 hours, *P*=0.003) and TFX groups (10.3±12.7 vs. 25.0±20.1 hours, *P*=0.043), with no significant difference observed between the DXC and TFX groups (19.4±17.2 vs. 25.0±20.1 hours, *P*=0.262).
**Conclusions:** High CRP levels, the presence of positive 23S rRNA gene mutation, lobar or segmental lung infiltration, and pleural effusion observed in chest X-ray findings were significant factors associated with macrolide unresponsiveness. In this study, CST demonstrated a shorter TTD compared to DXC or TFX. Further, larger-scale prospective studies are needed to determine the optimal second-line treatment for MUMP.

**Keywords:** *Mycoplasma pneumoniae*; Pneumonia; Child; Corticosteroid; Antibiotics

## 서론

*Mycoplasma pneumoniae*는 소아에서 발생하는 급성 호흡기 감염의 중요한 병원체로 지역사회 획득폐렴의 주된 원인균으로 알려져 있으며 3–4년 주기의 유행을 보인다.[1,2] 마이코플라즈마 폐렴은 일반적으로 생명을 위협하지 않는 경증 질환이고 특별한 치료 없이 자연치유되기도 하지만 급성 호흡곤란 증후군, 괴사성폐렴, 폐쇄성기관지염 등의 심각한 합병증을 일으킬 수 있다.[3] *M. pneumoniae*는 세포벽이 없는 특징이 있어 1차 항생제로 마크로라이드가 사용되어 왔으나 2000년대 이후 여러 아시아 국가들에서 마크로라이드 내성균의 증가가 큰 문제가 되고 있다.[1]

23S rRNA의 V domain 2063 위치에 점 돌연변이를 주된 기전으로 하는 마크로라이드 내성 *M. pneumoniae* (macrolide-resistance *M. pneumoniae*, MRMP)의 경우 발열, 기침과 같은 임상 증상 및 입원의 기간을 연장시키므로 마크로라이드 다음 단계의 2차 치료가 필요할 수 있다.[4] 마크로라이드 불응성(macrolide unresponsiveness)은 일반적으로 마크로라이드계 항생제를 최소 48–72시간 이상 투여함에도 불구하고 임상 증상의 호전이 없거나 진행하는 경우로 정의된다.[5] 마크로라이드 불응성이 발생하는 기전은 아직 완전히 알려지지 않았지만, *M. pneumoniae*의 마크로라이드 내성 뿐만 아니라 과도한 숙주 면역 반응도 마크로라이드 불응성 마이코플라즈마 폐렴(macrolide-unresponsive *M. pneumoniae* pneumonia, MUMP) 발생에 중요한 역할을 할 수 있다.[6] MUMP에 대하여 tetracycline이나 fluoroquinolone을 2차 선택약으로 고려해 볼 수 있으나[1] tetracycline의 경우 치아 착색, 법랑질 형성 부전, 일과성 골발육 부전과 같은 부작용의 위험이 있고 fluoroquinolone의 경우 건염, 건파열과 같은 관절병증, 뼈연골증과 같은 부작용 발생의 위험이 있어 우리나라에서는 상기 약제들은 각각 12세, 18세 미만 소아에서 사용금기로 되어있다. 한편 MUMP에 대해 과도한 면역반응 및 사이토카인 분비 항진에 대한 치료로서 부가적인 스테로이드를 이차치료로 사용하기도 한다.[7] 하지만 MUMP에 대하여 어떠한 이차 약제가 더 효과적인지에 대한 명확한 기준이 있지 않고, 이에 대한 연구가 많지 않다.


https://doi.org/10.14776/piv.2024.31.e18

PIV PEDIATRIC INFECTION & VACCINE

이에 본 연구는 MUMP의 임상 양상 및 원인 마이코플라스마의 유전자변이를 포함한 관련 인자와 2차 치료제로서 doxycycline (DXC), tosufloxacin (TFX) 및 corticosteroid (CST)의 치료 결과를 비교하고자 하였다.

## 방법

### 1. 연구 대상, 마이코플라즈마 폐렴의 진단 및 치료흐름도

본 연구는 노원을지대학교병원에 2018년 7월부터 2020년 2월까지 마이코플라즈마 폐렴으로 진단받은 18세 이하의 환자 총 170명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 이 중 선천성 기형이나, 면역억제 상태 또는 면역억제제를 복용중인 경우, 초기 항생제로 마크로라이드가 아닌 tetracycline, quinolone계 항생제를 사용한 환자 13명은 분석 대상에서 제외되었다.

마이코플라즈마 폐렴의 진단은 발열 및 호흡기 증상과 함께 흉부 X-선 상 폐렴 소견이 있으면서 마이코플라즈마에 대한 enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA) based kit인 Chorus *M. pneumoniae* immunoglobulin (Ig)M/IgG (DIESSE Diagnostica Senese, Rigoni, Italy) 검사 결과 IgM 항체 양성이거나, IgG 항체가 4배 이상 증가한 경우, 또는 비인두 도찰(nasopharyngeal swab)으로 검체를 채취한 *M. pneumoniae* polymerase chain reaction (PCR) 검사 (Allplex™ PneumoBacter Assay; Seegene Inc., Seoul, Korea)에서 양성 소견을 보인 경우로 정의하였다. *M. pneumoniae*의 마크로라이드 내성을 확인하기 위하여 *M. pneumoniae* PCR 양성이었던 140명 중 104명에서 염기 서열 분석을 통해 23S 리보솜 RNA (23S rRNA) 유전자의 A2063G 점 돌연변이를 검출할 수 있는 primer & probe set을 선정하여 검사하였다(in-house laboratory-developed test).[8] 나머지 36명은 검체 부족 등을 이유로 염기 서열 분석을 시행하지 못하였다.

환자의 나이, 성별, 발열 기간, 흉부 X-선 검사상 폐침윤의 양상, 이차항생제(DXC, TFX) 변경 여부 및 CST 추가 여부를 조사하였다. 혈액검사, 흉부 X-선, *M. pneumoniae* PCR, 호흡기 바이러스 PCR 검사(Allplex™ Respiratory Panel Assay; Seegene Inc.)는 모두 입원 당일에 시행하였으며, 혈액검사로는 전혈구검사, 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-반응단백(C-reactive protein, CRP), lactate dehydrogenase (LDH) 등을 조사하였다. 흉부 X-선에서 대엽/분절성폐렴 또는 기관지성폐렴으로 분류하였고, 흉수 동반 여부를 확인하였다.

투여 72시간 이내에 발열이 호전되어 마크로라이드계 항생제에 반응한 군(macrolide-sensitive *M. pneumoniae* pneumonia, MSMP)에서는 마크로라이드계 항생제를 7–10일간 유지하였고, 마크로라이드계 항생제 투여 72시간 이후에도 발열이 지속된 MUMP 군의 경우 마크로라이드에 CST를 추가한 군과 이차항생제인 DXC 및 TFX로 변경한 군으로 구분하였다. CST 사용 용법은 Methylprednisolone sodium succinate를 1–2 mg/kg/d의 용량으로 3–5일간 투여하였다. 이차항생제로 변경한 군의 경우 8세 이상에서는 DXC로 변경하였고 8세 미만에서는 TFX로 변경하였으며,[9] CST를 추가할지, DXC 또는 TFX로 변경할 지 여부는 담당 주치의의 선호도에 따라 결정하였다. 항생제 변경 시 CST를 추가하는 경우는 없었다.


https://doi.org/10.14776/piv.2024.31.e18

PIV PEDIATRIC INFECTION & VACCINE

### 2. 통계 분석

통계 분석은 연속변수의 평균값은 Mann-Whitney *U*-test, 비연속변수는 Pearson $\chi^2$ 검정으로 분석하였고, IBM SPSS 26.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 통계적 유의성은 *P*-value가 0.05 미만인 것으로 정의하였다.

### 3. 연구 윤리

본 연구는 노원을지대학교병원 기관연구윤리위원회의 승인을 받았다(승인번호: 2017-03-011).

## 결과

### 1. 대상자의 특징

연구에 포함된 총 170명에서 제외 기준에 해당하는 13명 외의 157명 중 *M. pneumoniae* PCR 검사 결과 양성으로 진단된 경우가 140명(89.2%)이었고, 음성을 보인 경우 PCR 검사 결과 음성이었지만 항체 검사 결과 양성으로 진단된 경우는 17명(10.8%)이었다. 23S rRNA 유전자 돌연변이 분석은 총 104명에서 시행되었으며 85명(81.7%)에서 23S rRNA A2063G 점 돌연변이 양성이었다. 157명의 마이코플라스마 폐렴 중 MUMP 군은 83명(52.9%)이었으며, MUMP 군 83명 중 30명(36.1%)은 DXC로, 38명(45.8%)은 TFX로 항생제를 변경하였고 15명(18.1%)은 CST를 추가하였다(**Fig. 1**). 호흡기 바이러스 PCR 검사는 총 157명 중 126명에서 시행하였으며 이 중 rhinovirus가 61명(48.4%)으로 가장 많았고 parainfluenza virus 9명(7.1%), adenovirus 7명(5.6%), enterovirus 6명(4.8%), coronavirus 6명(4.8%), respiratory syncytial virus 5명(4.0%), bocavirus 4명(3.2%), 그리고 metapneumovirus 1명(0.8%)이었다. 호흡기 바이러스 PCR 검사에서 2개 이상의 바이러스 동시 감염이 있었던 경우는 26명(20.6%)이었고, 모두 음성 소견을 보였던 경우는 53명(42.1%)이었다. 호흡기바이러스 동시감염이 MUMP 군과 MSMP 군 및 CST/DXC/TFX 치료군 간에 분포에 유의한 차이는 없었다.

### 2. MSMP 군과 MUMP 군의 임상적 특징 비교

MSMP 군(n=74)과 MUMP 군(n=83)의 나이는 각각 6.8±3.4, 7.3±2.8세였고 남자는 각각 45명(60.8%), 44명(53.0%)로 유의한 차이가 없었다(*P*=0.861). 총 발열 기간은 MSMP 군에서 5.4±1.9일, MUMP 군에서 7.6±2.0일이었고 입원 기간은 MSMP 군에서 2.7±1.1일, MUMP 군에서 3.7±1.7일로 MUMP 군에서 MSMP 군보다 발열 및 입원 기간이 유의하게 길었다(both *P*<0.001). *M. pneumoniae* PCR 양성인 140명 중 104명에서 23S rRNA 점 돌연변이는 MSMP 군의 31명(64.6%)에서 양성이었고 MUMP 군의 54명(96.4%)에서 양성으로 MUMP 군에서 MSMP 군보다 유의하게 높은 비율을 보였다(*P*<0.001). 혈액검사의 경우 CRP만이 MSMP 군에서 2.4±2.24 mg/dL, MUMP 군에서 3.2±3.0 mg/dL으로 MUMP 군에서 유의하게 높았다(*P*=0.047). 흉부 X-선 검사상 대엽/분절성 폐렴이 MSMP 군에서 20명(27.0%) MUMP 군에서 47명(56.6%)으로 MUMP 군에서 유의하게 많았고(*P*<0.001). 흉수의 경우 MSMP 군에서는 한 명도 보이지 않았으나 MUMP 군에서는 5명(6.0%)으로 MSMP 군보다 유의하게 많았다(*P*=0.032) (**Table 1**).

### 3. 2차 치료제의 효능 비교

CST, DXC 및 TFX 군의 나이는 각각 6.1±2.4세, 9.8±2.5세, 5.7±1.4세로 유의한 차이를 보였다(*P*<0.001). 마크로라이드 투여 전 발열기간, 마크로라이드 단독 투여기간은 각 군 간에 유의


https://doi.org/10.14776/piv.2024.31.e18

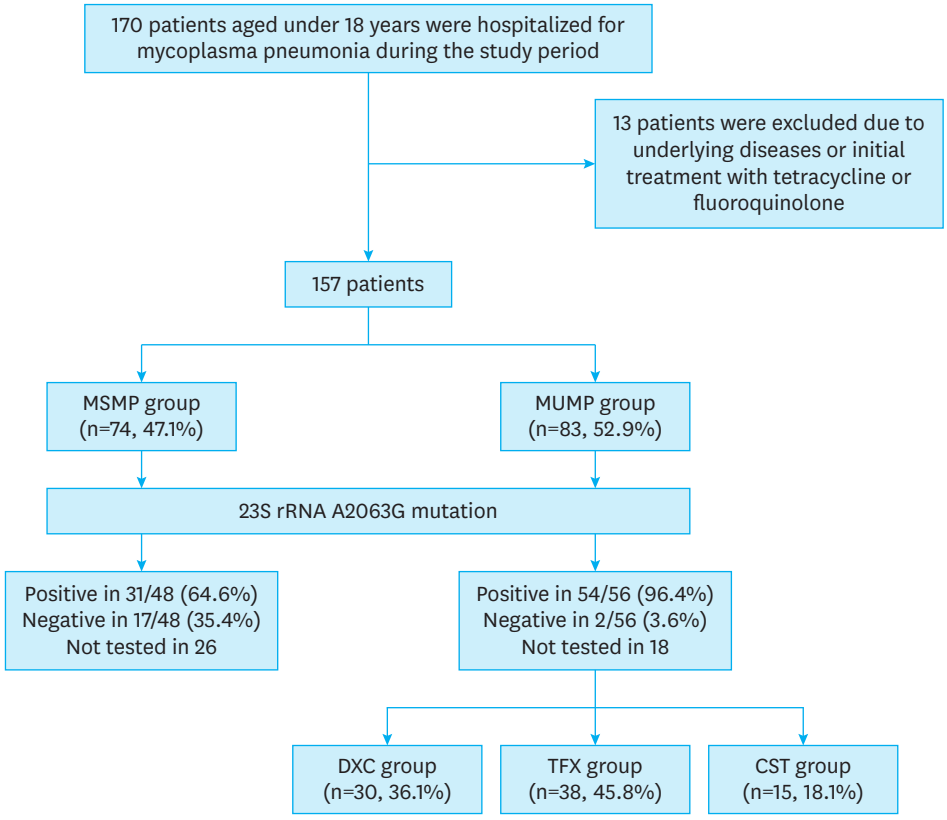


**Fig. 1.** Flowchart for patient selection.
Abbreviations: MSMP, macrolide-susceptible *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; MUMP, macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; DXC, doxycycline; TFX, tosufloxacin; CST, corticosteroid.

**Table 1.** Clinical characteristics between MSMP and MUMP patients

| Variable | MSMP group (n=74) | MUMP group (n=83) | *P*-value |
|---|---|---|---|
| Age (yr) | 6.8±3.4 | 7.3±2.8 | 0.162 |
| Male | 45 (60.8) | 44 (53.0) | 0.325 |
| Duration of fever (day) | 5.4±1.9 | 7.6±2.0 | <0.001 |
| Duration of hospitalization (day) | 2.7±1.1 | 3.7±1.7 | <0.001 |
| 23S rRNA A2063G point mutation* | 31/48 (64.6) | 54/56 (96.4) | <0.001 |
| WBC (/mm$^3$) | 7,462.0±2,541.8 | 7,207.3±1,962.2 | 0.703 |
| Neutrophil (%) | 62.0±12.5 | 64.7±9.9 | 0.121 |
| Lymphocyte (%) | 27.1±10.7 | 24.4±8.6 | 0.094 |
| Eosinophil (%) | 1.9±1.67 | 1.7±1.66 | 0.449 |
| CRP (mg/dL) | 2.4±2.2 | 3.2±3.0 | 0.047 |
| ESR (mm/hr) | 35.6±16.4 | 40.0±16.3 | 0.109 |
| LDH (U/L) | 514.5±102.7 | 616.0±222.7 | 0.088 |
| Radiologic finding | | | |
| Lobar/Segmental | 20 (27.0) | 47 (56.6) | <0.001 |
| Bronchial | 54 (73.0) | 36 (43.4) | |
| Pleural effusion | 0 (0.0) | 5 (6.0) | 0.032 |

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).
Abbreviations: MSMP, macrolide-sensitive *M. pneumoniae* pneumonia; MUMP, macrolide-unresponsive *M. pneumoniae* pneumonia; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; LDH, lactate dehydrogenase.
*The test was done on 48 patients in MSMP group and 56 patients in MUMP group.


https://doi.org/10.14776/piv.2024.31.e18

**Table 2.** The difference of clinical characteristics between each treatment group of macrolide-unresponsive *M. pneumoniae* pneumonia

| Variable | DXC group (n=30) | TFX group (n=38) | CST group (n=15) | *P*-value |
|---|---|---|---|---|
| Age (yr) | 9.8±2.5 | 5.7±1.4 | 6.1±2.4 | <0.001 |
| Male | 17 (56.7) | 19 (50.0) | 8 (53.3) | 0.861 |
| Duration of fever (day) | 7.4±2.3 | 7.9±1.8 | 7.4±2.0 | 0.463 |
| Duration of hospitalization (day) | 4.9±2.0 | 4.6±1.5 | 4.8±1.5 | 0.884 |
| Fever duration before macrolide initiation (day) | 3.3±1.8 | 3.0±1.9 | 3.3±1.9 | 0.797 |
| Duration of macrolide single treatment (day) | 3.4±1.4 | 3.9±1.8 | 4.1±1.8 | 0.305 |
| TTD after secondary treatment (hr) | 19.4±17.2 | 25.0±20.1 | 10.3±12.7 | 0.011 |
| WBC (/mm$^3$) | 6,854.3±1,714.8 | 7,383.4±1,914.5 | 7,467.3±2,519.7 | 0.459 |
| Neutrophil (%) | 65.4±5.3 | 60.8±9.6 | 63.5±12.6 | 0.169 |
| Lymphocyte (%) | 24.7±5.3 | 27.5±9.0 | 26.1±9.8 | 0.663 |
| Eosinophil (%) | 1.49±1.3 | 2.0±2.1 | 1.1±0.9 | 0.386 |
| CRP (mg/dL) | 3.5±2.8 | 2.7±2.1 | 4.0±4.9 | 0.609 |
| ESR (mm/hr) | 40.3±12.9 | 41.3±17.7 | 36.26±20.1 | 0.865 |
| LDH (U/L) | 552.6±128.1 | 619.4±157.4 | 721.4±399.9 | 0.075 |
| Radiologic finding | | | | |
| Lobar/Segmental | 17 (56.7) | 23 (60.5) | 7 (46.7) | 0.657 |
| Bronchial | 13 (43.3) | 15 (39.5) | 8 (53.3) | |
| Pleural effusion | 3 (10.0) | 1 (2.6) | 1 (6.7) | 0.445 |

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).
Abbreviations: DXC, doxycycline; TFX, tosufloxacin; CST, corticosteroid; TTD, time to defervescence; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; LDH, lactate dehydrogenase.

한 차이를 보이지 않았다. 총 발열기간 및 총 입원기간 또한 각 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으나 2차 치료로 변경한 이후 발열 호전까지 걸린 시간은 CST 군에서 10.3±12.7시간, DXC 군에서 19.4±17.2시간, TFX 군에서 25.0±20.1시간으로 유의한 차이를 보였다(*P*=0.011). 그 외 혈액학적 지표나 흉부 X-선 소견은 유의한 차이를 보이지 않았다(**Table 2**).

2차 치료로 변경한 이후 발열 호전까지 걸린 시간을 각 군별로 비교하였을 때 CST 군이 DXC, TFX 군보다 발열 호전까지의 시간이 유의하게 짧았고(*P*=0.043, *P*=0.003), DXC 군과 TFX 군 사이에는 유의한 차이를 보이지 않았다(*P*=0.262).

2차 치료제로 변경한 이후 2차 치료제와 연관하여 이상 반응을 보인 사례는 없었다. 또한 발열이 호전된 후 다시 발열이 발생하거나, 임상증상이 악화되거나, 재발한 사례는 관찰되지 않았다.

## 고찰

이 연구는 2018–2020년 마이코플라즈마의 유행기간 동안 2차 병원에 마이코플라즈마 폐렴으로 입원한 소아 환자의 임상적 특성과 2차 치료제의 효능에 대하여 의무기록을 후향적으로 조사한 단일기관 연구이다. 우리나라에서 마이코플라즈마 폐렴은 3–4년 주기의 유행을 보이며 23S rRNA 유전자 돌연변이를 보이는 내성균의 비율이 2006년 14.7%, 2010년 47.2%, 2015년 87.2%로 그 비율이 점차 증가하는 양상을 보였다.[1,10] 본 연구에서도 23S rRNA 유전자 돌연변이 분석을 할 수 있었던 104명 중 85명(81.7%)에서 23S rRNA A2063G 점 돌연변이 양성으로 확인되었다.


https://doi.org/10.14776/piv.2024.31.e18

마크로라이드 항생계에 대한 내성은 23S rRNA 유전자의 점 돌연변이로 인하여 리보솜에 마크로라이드가 결합하는 능력이 떨어지면서 발생하는 것으로 알려져 있는데,[4] 유전자변이는 실제 마크로라이드 반응성 여부와 관련이 없는 경우도 있다.[11] 본 연구에서 MSMP 환자군의 64.6%에서, MUMP 환자군의 96.4%에서 23S rRNA A2063G 점 돌연변이를 확인할 수 있었고 MUMP 환자군에서 MSMP 환자군에 비해 유의하게 높은 비율을 보였으나, 23S rRNA A2063G 점 돌연변이를 보였던 총 85명의 환자 중 31명(36.5%)에서 마크로라이드에 반응성을 보였으므로 마이코플라즈마 폐렴 환자의 치료 시 이에 대한 고려도 필요할 것으로 사료된다. 23S rRNA A2063G 점 돌연변이 여부 외에도 CRP의 상승, 흉부 X-선상 대엽/분절성 폐렴 및 흉막 삼출이 있는 경우 마크로라이드 불응성을 시사하는 소견임을 확인할 수 있었고 이는 이전 연구와[12] 일치하는 경향을 보였다.

국내에서 2019년도에 대한소아알레르기호흡기학회와 대한소아감염학회에서 공동 개발한 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 치료 지침에 따르면 마이코플라즈마 폐렴의 경우 마크로라이드 항균제 투여 72시간 내에 임상 경과의 호전이 없을 시 항균제 치료에 코르티코스테로이드제를 병합하여 투여하거나 2차 항균제인 테트라사이클린제 또는 퀴놀론제로 변경할 것을 권고하고 있다.[9] 이번 연구에서는 MUMP 환자군에서 2차 치료제에 따라 총 발열기간 및 입원기간의 유의한 차이는 없었지만 2차 치료로 변경한 이후에 발열 호전까지 걸린 평균 시간을 비교하였을 때에는 DXC나 TFX에 비하여 CST를 투여한 군에서 더 빠른 발열 호전을 보였다. 단, 코르티코스테로이드제를 투여 시 발열 호전만으로 폐렴의 호전 여부를 판단하는 것에는 한계가 있다. MUMP에서 마크로라이드 치료를 지속한 그룹과 CST를 추가하거나 DXC 또는 levofloxacin으로 변경한 그룹의 치료 효능과 안전성을 비교한 국내 연구에 따르면[13] 마크로라이드 치료를 지속한 그룹과 이차치료로 변경한 그룹 간에는 유의한 치료 효능 차이가 없었으나, 2차 치료제로 변경한 이후 발열 호전까지 걸린 평균시간은 DXC나 levofloxacin에 비하여 CST에서 더 짧은 결과를 보여 본 연구와 일치하는 경향을 보였다. 본 연구에서 마크로라이드 단독 치료를 지속한 그룹은 없었으나 이차치료제의 효능 비교 외에 추가적으로 23S rRNA A2063G mutation 여부를 비교하였기에 그 의의가 있다. MUMP에서 tetracycline과 fluoroquinolone의 효과를 비교한 국내의 메타분석에서는 치료 시작 48시간 후 fluoroquinolone에 비해 tetracycline이 유의하게 높은 발열 호전 비율을 보였다.[14] 2차 치료제 선택에 있어 이러한 결과들을 참고할 수 있을 것으로 보이나, 치료 효능 및 안전성에 대한 연구가 더 필요할 것이다.

이 연구의 제한점으로 첫째, 단일기관에서 시행한 후향적 의무기록 분석 연구이므로 환자 수가 많지 않았고 입원 전 발열 기간은 보호자의 기억에 의존하여 기록되었기 때문에 자료의 객관성이 떨어질 수 있다. 둘째, 다양한 종류별로 충분한 수의 호흡기 바이러스 동시감염을 확인하지는 못하였다. 예를 들어 마크로라이드 불응성과 연관성이 알려진 adenovirus 동시감염의 사례가 적어서 통계적인 유의성을 평가하기 어려웠다.[15] 세째, 입원 환자만을 대상으로 하였기 때문에 비교적 증상이 경한 외래 환자들이 포함되지 않아 마크로라이드 불응성 환자군이 실제보다 많이 집계되었을 가능성이 있다. 넷째, CST, DXC 및 TFX 그룹 간에 유의한 평균 연령의 차이가 있어 결과값에 영향을 주었을 수 있다.

결론적으로 이 연구를 통하여 마이코플라즈마 폐렴의 유행 시기에 높은 비율의 마크로라이드 내성률을 확인할 수 있었고, CRP의 상승과 흉부 X-선상 대엽/분절성 폐렴 및 흉막 삼출, 그


https://doi.org/10.14776/piv.2024.31.e18

리고 23S rRNA A2063G 점 돌연변이가 마크로라이드 반응성과 연관이 있음을 확인하였다. 또한 CST가 DXC, TFX 치료제에 비하여 더 빠른 발열 호전을 보였음을 확인하였다. 2차 치료제에 대한 지속적인 연구를 통하여 최근 증가 추세인 MRMP에 대한 대처가 필요할 것으로 보인다.

## REFERENCES

1. Lee E, Cho HJ, Hong SJ, Lee J, Sung H, Yu J. Prevalence and clinical manifestations of macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Korean children. Korean J Pediatr 2017;60:151-7. PUBMED | CROSSREF
2. Kim EK, Youn YS, Rhim JW, Shin MS, Kang JH, Lee KY. Epidemiological comparison of three *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia epidemics in a single hospital over 10 years. Korean J Pediatr 2015;58:172-7. PUBMED | CROSSREF
3. Chan ED, Welsh CH. Fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. West J Med 1995;162:133-42. PUBMED
4. Principi N, Esposito S. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: its role in respiratory infection. J Antimicrob Chemother 2013;68:506-11. PUBMED | CROSSREF
5. Cheong KN, Chiu SS, Chan BW, To KK, Chan EL, Ho PL. Severe macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia associated with macrolide failure. J Microbiol Immunol Infect 2016;49:127-30. PUBMED | CROSSREF
6. Tong L, Huang S, Zheng C, Zhang Y, Chen Z. Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: early recognition and management. J Clin Med 2022;11:2824. PUBMED | CROSSREF
7. Luo Z, Luo J, Liu E, Xu X, Liu Y, Zeng F, et al. Effects of prednisolone on refractory *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. Pediatr Pulmonol 2014;49:377-80. PUBMED | CROSSREF
8. Peuchant O, Ménard A, Renaudin H, Morozumi M, Ubukata K, Bébéar CM, et al. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in France directly detected in clinical specimens by real-time PCR and melting curve analysis. J Antimicrob Chemother 2009;64:52-8. PUBMED | CROSSREF
9. The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease; The Korean Society of Pediatric Infectious Diseases. Guidelines for treating macrolide refractory severe mycoplasma pneumonia in children -2019-. Seoul: The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease, The Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; 2020.
10. Hong KB, Choi EH, Lee HJ, Lee SY, Cho EY, Choi JH, et al. Macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae*, South Korea, 2000-2011. Emerg Infect Dis 2013;19:1281-4. PUBMED | CROSSREF
11. Yoo SJ, Kim HB, Choi SH, Lee SO, Kim SH, Hong SB, et al. Differences in the frequency of 23S rRNA gene mutations in *Mycoplasma pneumoniae* between children and adults with community-acquired pneumonia: clinical impact of mutations conferring macrolide resistance. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:6393-6. PUBMED | CROSSREF
12. Yen MH, Yan DC, Wang CJ, Tsao KC, Huang YC, Cheng SW, et al. The clinical significance of and the factors associated with macrolide resistance and poor macrolide response in pediatric *Mycoplasma pneumoniae* infection: a retrospective study. J Microbiol Immunol Infect 2023;56:634-40. PUBMED | CROSSREF
13. Ha SG, Oh KJ, Ko KP, Sun YH, Ryoo E, Tchah H, et al. Therapeutic efficacy and safety of prolonged macrolide, corticosteroid, doxycycline, and levofloxacin against macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. J Korean Med Sci 2018;33:e268. PUBMED | CROSSREF
14. Ahn JG, Cho HK, Li D, Choi M, Lee J, Eun BW, et al. Efficacy of tetracyclines and fluoroquinolones for the treatment of macrolide-refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2021;21:1003. PUBMED | CROSSREF
15. Zhou Y, Wang J, Chen W, Shen N, Tao Y, Zhao R, et al. Impact of viral coinfection and macrolide-resistant mycoplasma infection in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. BMC Infect Dis 2020;20:633. PUBMED | CROSSREF

PIV PEDIATRIC INFECTION & VACCINE


## 요약

**목적:** 본 연구는 마크로라이드 불응성 마이코플라즈마 폐렴(macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, MUMP)의 임상 양상 및 관련 인자와 2차 치료제로서 doxycycline (DXC), tosufloxacin (TFX) 및 corticosteroid (CST) 사용 후 해열되는 데까지 걸리는 시간의 차이를 평가하고자 하였다.

**방법:** 2018년 7월부터 2020년 2월까지 노원을지대학교병원에 발열 및 호흡기 증상과 함께 흉부 엑스선 상 폐렴 소견이 있어 입원하여 마이코플라즈마 폐렴으로 진단받은 18세 이하의 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. *M. pneumoniae*의 23S 리보솜 RNA (23S rRNA) 유전자의 점 돌연변이 유무로 마크로라이드 내성을 확인하였다. MUMP는 마크로라이드계 항생제 치료 개시 후 72시간 이상 발열(≥38.0°C)이 지속된 경우로 임상적으로 정의하였다. MUMP의 경우, CST를 추가한 군과 이차 항생제인 DXC 또는 TFX로 변경한 군으로 구분하였다.

**결과:** 총 157명의 마이코플라즈마 폐렴 환자 중 MUMP 군은 83명(52.9%)이었으며, C-반응단백(C-reactive protein, CRP)의 상승(3.2±3.0 vs. 2.4±2.2 mg/dL, *P*=0.047), 흉부 X-선상 대엽/분절성 폐렴, 흉수(56.6% vs. 27.0%, *P*<0.001; 6.0% vs. 0.0%, *P*=0.032) 그리고 23S rRNA 유전자의 점 돌연변이(96.4% vs. 64.6%, *P*<0.001) 가 MUMP와 유의한 연관성을 보였다. MUMP 군 83명 중 30명(36.1%)은 DXC로, 38명(45.8%)은 TFX로 항생제를 변경하였고 15명(18.1%)은 CST를 추가하였다. 2차 치료로 변경 이후 발열 호전까지 걸린 평균 시간을 각 군별로 비교하였을 때 CST 군이 DXC, TFX 군보다 발열 호전까지의 시간이 유의하게 짧았고(10.3±12.7 vs. 19.4±17.2 시간, *P*=0.043; 10.3±12.7 vs. 25.0±20.1 시간, *P*=0.003), DXC 군과 TFX 군 사이에는 유의한 차이를 보이지 않았다(19.4±17.2 vs. 25.0±20.1 시간, *P*=0.262).

**결론:** CRP의 높은 상승과 흉부 X-선 상 대엽/분절성 폐렴 및 흉막 삼출, 그리고 23S rRNA A2063G 점 돌연변이가 마크로라이드 불응성과 유의한 연관이 있었다. CST 환자군에서 DXC나 TFX 환자군에 비하여 더 빠른 발열 호전을 보였다. 향후 MUMP에 대한 최적의 2차 치료제를 결정하기 위해 더 큰 규모의 전향적 연구가 필요하다.



https://doi.org/10.14776/piv.2024.31.e18