

인공호흡기 연관 폐렴의 예방과 치료

전북대학교 의과대학 내과학교실, 임상의학연구소

박승용 · 이흥범

Prevention and Management of Ventilator-Associated Pneumonia

Seung Yong Park and Heung Bum Lee

Department of Internal Medicine, Research Institute of Clinical Medicine, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Mechanical ventilation is currently an indispensable element within a hospital's intensive care unit (ICU). Regrettably, mechanical ventilation is also strongly associated with the risk of contracting ventilator-associated pneumonia (VAP), which is one of the most common causes of mortality and morbidity within the ICU, and has been for many years. The incidence of VAP has decreased in the last 10 years, from 14 to 9-10 cases per 1,000 days of mechanical ventilation. This has been an important achievement; however, hospital-acquired pneumonia and VAP still carry very high rates of morbidity and mortality, not to mention high financial costs as well. This comprehensive review explores our current understanding of the etiology and pathogenesis of VAP and proposes a strategy for its treatment and prevention. (Korean J Med 2014;86:537-545)

Keywords: Ventilator-associated pneumonia; Prevention; Treatment

서 론

인공호흡기 연관 폐렴(Ventilator-associated pneumonia, VAP)은 기계환기 중인 중환자실 환자에서 가장 흔한 감염 질환 중의 하나로[1], 기계환기 시작 시점에는 폐렴이나 혹은 폐렴의 잠복기에 있지 않은 환자가 기관삽관이나 기계환기를 시작한 후 48시간 이후에 폐렴이 발생한 경우로 정의한다[1]. 연구에 의하면 VAP은 기관삽관 환자의 약 9-27% 정도에서 발생하고, 그 빈도는 기계호흡기간에 비례한다[2]. 그러나 VAP과 관련된 역학적 연구는 진단 방법 등에서 표준화되어 있지 않을 뿐만 아니라 연구자들 간에 적용한 폐렴의 진단 기준

이 다른 실정이다. 더욱이 각 센터마다 중환자실의 특성이나 병원의 특성이 다르므로 발생빈도와 위험인자 등의 역학자료는 연구마다 다른 양상을 보인다[1]. 더불어 인공호흡기 연관 폐렴의 경우에 있어서는 이에 대한 명확한 진단 방법이나 치료 및 예방전략 등에 관한 표준화된 진료지침은 없는 상태이다. 본 종설에서는 인공호흡기 연관 폐렴의 예방과 치료법에 대한 최신 지견을 알아보고자 하였다.

인공호흡기 연관 폐렴의 진단

VAP을 비롯한 병원 연관 폐렴(hospital-acquired pneumonia,

Correspondence to Heung Bum Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 561-180, Korea
Tel: +82-63-250-1685, Fax: +82-63-250-1609, E-mail: lhbmd@jbnu.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

HAP)의 진단에 있어서 임상적인 증상과 증후 등은 비특이적이기 때문에 폐렴의 발생에 관해서는 항상 그 가능성을 고려하는 것이 필요하다[3-5]. 특히 38°C 이상의 고열이나 화농성 객담, 백혈구증가증($> 11,000/\text{mm}^3$)이나 백혈구감소증($< 4,000/\text{mm}^3$), 산소포화도가 떨어지는 등의 임상 소견과 함께 흉부 방사선 촬영 결과 새로운 병변이 발생하거나 악화되는 경우에는 반드시 폐렴을 고려해야 한다. 임상적 진단의 한계를 보완하기 위해서 하부기도 검체를 이용한 여러 가지 미생물학적 진단이 인공호흡기 연관 폐렴의 진단에 이용되고 있다. 이는 폐렴을 진단하는 것은 물론 적합한 배양 검사를 통해 초기에 적절한 항균제 치료를 시작함과 동시에 사용 중인 항균제의 점감(de-escalation)에 유용하다. 그러나 최근의 메타분석 결과는 기관지폐포 세척술(bronchoalveolar lavage, BAL)이나 protected sheath brushing (PSB)을 이용한 침습적 진단 방법과 기관경유 흡인(endotracheal aspiration)을 이용한 비침습적 미생물학적 진단을 비교하였으나 예상과 달리 큰 차이를 보이지 않았고, 결과적으로 사망률 감소에도 기여하지 못하였다[6]. 또한 이후에 시행된 28개 중환자실을 대상으로 한 비교 임상시험에서도 BAL을 이용한 침습적 진단법

이나 기관경유 흡인을 이용한 진단에서 28일 사망률과 항생제 사용 기간의 차이를 보이지 않았다[7]. 때문에 인공호흡기 연관 폐렴의 미생물학적 진단에 있어 기관지내시경을 통한 침습적 BAL 또는 PSB가 반드시 필요하지는 않으며, 비교적 간단하고 쉽게 시행할 수 있는 기관경유 흡인을 이용한 미생물 검사도 유용하다고 하겠다. 2014년 미국 질병관리본부(Center for Disease Control and Prevention, CDC)에서는 흉부방사선 소견, 임상적 증상 및 징후, 그리고 미생물검사 결과를 바탕으로 인공호흡기 연관 폐렴의 진단에 적용할 수 있는 임상적 진단기준을 마련하였고 이를 일부 변환하여 요약하였다(Table 1) [8].

결론적으로 현재까지 VAP에 대한 표준화된 진단 기준에는 논란이 있는 실정으로[9-11] VAP의 진단을 위해서는 임상 증상이나 징후의 변화, 방사선 소견의 변화, 갑작스런 산소포화도의 감소 등과 같은 인자에 대해서 항상 VAP을 포함하여 고려하는 것이 중요하겠다. 또한 미국흉부학회/미국감염학회(ATS/IDSA)의 지침 및 권고에 따른 침습적 또는 비침습적 하기도 검체를 통한 미생물 검사를 시행하고, 우선 경험적 항생제 치료를 시작하며 2-3일 뒤 항생제 치료의 효

Table 1. Specific site algorithms for clinically defined pneumonia

Radiology	Two or more serial chest radiographs with at least one of the following	<ul style="list-style-type: none"> • New or progressive and persistent infiltrate • Consolidation • Cavitation
Signs/Symptoms/ Laboratory	For ANY PATIENT, at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Fever ($> 38^\circ\text{C}$ or $> 100.4^\circ\text{F}$) • Leukopenia ($< 4,000 \text{ WBC}/\text{mm}^3$) or leukocytosis ($> 12,000 \text{ WBC}/\text{mm}^3$) • For adults > 70 years old, altered mental status with no other recognized cause 	<ul style="list-style-type: none"> • At least two of the following: • New onset of purulent sputum, or change in character of sputum, or increased respiratory secretions, or increased suctioning requirements • New onset or worsening cough, or dyspnea, or tachypnea • Rales or bronchial breath sounds • Worsening gas exchange (e.g., O_2 desaturations (e.g., $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 240$), increased oxygen requirements, or increased ventilator demand)
Threshold values for cultured specimens used in the diagnosis of pneumonia	Specimen collection/technique	Values
	Lung parenchyma	$> 10^4 \text{ CFU/g tissue}$
	Bronchoscopically obtained	
	Bronchoalveolar lavage	$> 10^4 \text{ CFU/g tissue}$
	Protected BAL	$> 10^4 \text{ CFU/g tissue}$
	Protected specimen brushing	$> 10^3 \text{ CFU/mL}$
	Nonbronchoscopically obtained	
	NB-BAL	$> 10^4 \text{ CFU/g tissue}$
	NB-PSB	$> 10^3 \text{ CFU/mL}$

과 등 인공호흡기 연관 폐렴의 진단에 대해 다시 평가할 것이 필요하겠대[12].

인공호흡기 연관 폐렴의 예방전략

VAP을 포함한 HAP의 발생은 하부 기도에 침입한 미생물의 양과 병원성, 그리고 숙주의 반응과 관련된다. 폐침범은 구인두 기관 혹은 드물지만 소화기관에 상재하는 미생물의 미세흡인(microaspiration)이 주된 경로이며 입원 환자의 상재균은 주변 환경 및 기저질환과 관련되어 있다[13]. 2008년 the Society of Healthcare Epidemiology와 infectious Diseases Society of America (IDSA)는 VAP의 예방을 위한 지침서를 발간하였다(Table 2) [14].

지침서는 기계환기 기간을 최소화 함을 물론 미세흡인을 최대한 줄이기 위한 전략 외에도 상부기도와 소화기관에 상주하는 균을 줄이는 방법(decontamination)을 포함하고 있다. 그러나 여러 전략들 중에서 실제로 VAP를 줄인다는 연구결

과는 구강위생(oropharyngeal and/or digestive decontamination) 관리가 유일한 방법이다[15].

양와위(supine position)에 비해 반와위(semi-recumbent position)가 구인두, 비인두 및 위식도 내용물의 미세흡인을 줄인다는 많은 연구결과들이 있으며[16,17], 이후 시행된 RCT에서도 양와위에 비해 반와위는 HAP의 발생을 줄인다는 중간 보고 결과로 인해 조기종료되었다[18]. 그러나 실제 임상에서 45도 각도를 유지하는 동안에 마찰에 의한 등쪽 피부 손상 등이 발생될 수 있어 주의가 필요하기 때문에 일반적으로 10-30도를 적용하기도 한다.

성문하흡인(Subglottic drainage)과 관련된 연구를 메타분석한 결과 성문하 흡인균에서 대조군에 비해 VAP의 발생률 및 중환자실 재원 기간, 기계환기 기간 등을 감소시켰다. 그럼에도 불구하고 중환자실 사망률이나 원내 사망률에는 큰 영향을 미치지 못하였다[19]. 최근 국내에서도 지속적으로 성문하 흡인이 가능하도록 특별히 제작된 기도삽관 튜브(hi-Lo Evac, Mallinckrodt Inc; Athlon, Ireland)가 사용되고 있다.

Table 2. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals

General strategies that have been found to influence the risk of VAP

- Conduct active surveillance for VAP
- Adhere to hand hygiene guidelines published by the Centers for Disease Control and Prevention or the World Health Organization.
- Use noninvasive ventilation whenever possible.
- Minimize the duration of ventilation.
- Perform daily assessments of readiness to wean and use weaning protocols.
- Educate healthcare personnel who care for patients undergoing ventilation about VAP.

Strategies to prevent aspiration

- Maintain patients in a semirecumbent position (30°-45° elevation of the head of the bed) unless there are contraindications
- Avoid gastric overdistention.
- Avoid unplanned extubation and reintubation.
- Use a cuffed endotracheal tube with in-line or subglottic suctioning.
- Maintain an endotracheal cuff pressure of at least 20 cm H₂O.

Strategies to reduce colonization of the aerodigestive tract

- Orotracheal intubation is preferable to nasotracheal intubation.
- Avoid histamine receptor 2 (H₂)-blocking agents and proton pump inhibitors for patients who are not at high risk for developing a stress ulcer or stress gastritis.
- Perform regular oral care with an antiseptic solution. The optimal frequency for oral care is unresolved.

Strategies to minimize contamination of equipment used to care for patients receiving mechanical ventilation

- Remove condensate from ventilatory circuits. Keep the ventilatory circuit closed during condensate removal.
- Change the ventilatory circuit only when visibly soiled or malfunctioning.
- Store and disinfect respiratory therapy equipment properly.

장관영양지원 동안 장관영양액의 역류는 최대 약 80%까지 발생할 수 있다. 이러한 흡인은 급식관의 위치에 따른 차이는 없는 것으로 알려져 있으며 환자의 체위를 약 30-45도 정도로 반와위를 유지함을 물론 주기적으로 위잔여량을 측정하여 평가해야 한다. 지속주입을 공급받는 환자는 매 4시간마다, 간헐주입을 공급받는 환자는 매 급식 전에 위잔여량을 측정하여 150-250 mL 이상이면 부적응 증상 등 평가가 필요하다[20-22]. 또한 역류에 의한 흡인을 감소시키기 위해서는 영양액의 지속적 주입방법을 택하거나 비위장 급식보다는 소장급식을 시행하는 것이 권장된다[23]. 그러나 최근의 연구결과에서는 정기적인 잔여 위 내용물을 확인(gastric volume monitoring)하는 것은 VAP의 발생률에 큰 차이를 보이지 않으며[24], 오히려 적절한 영양공급에 방해가 될 수 있다고 보고하고 있다[20,25,26]. 때문에 역류나 저류 등이 의심되는 환자에 한해서 선택적으로 위 내용물을 확인하는 것을 고려하는 것이 좋을 듯하다.

Silver-coated endotracheal tube가 VAP의 발생을 감소시킬 수 있다는 연구결과 중 ‘NASCENT study’는 silver-coated tube가 대조군에 비하여 유의한 미생물학적으로 확인된 VAP의 비율과 VAP이 발생하기까지의 기간의 감소를 보였다[27]. 그러나 기관삽관 기간이나 중환자실 재원 기간, 그리고 사망률에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 기타 스트레스 상황에서 적절한 용량의 glucocorticoid가 HAP의 발생을 예방할 수 방법이라고 제안된 이후, 중증외상 환자를 대상으로 한 연구에서 적절한 hydrocortisone을 투여받은 군에서 대조군에 비해 HAP에 발생이 낮은 결과를 보였고(hazard ratio 0/47, 95% CI 0.25-0.86) [28], 기계호흡의 기간과 저나트륨혈증의 발생을 감소시켰으나 사망률에서는 큰 차이를 보이지 않았다. 그러나 외상성 뇌손상 환자들을 대상으로 한 다른 연구에서는 HAP의 발생을 줄이지 못했고 오히려 사망률을 증가시킨다는 결과도 있어 향후 이에 대한 대규모 연구가 필요하리라 사료된다.

앞에서 언급한 것처럼 VAP의 예방을 위해서는 포괄적이고 통합적인 환자 관리가 필요한데 이러한 방법으로 묶음전략(bundle approach)을 시행하고 있다. Berenholtz 등[29]이 제시한 기계환기 치료묶음(ventilator bundle)은 침상 머리 올리기, 매일 진정과 기계환기 이탈 시도(spontaneous awakening trial, SAT/spontaneous breathing trial, SBT), 스트레스 궤양의 예방, 심부정맥혈전의 예방 등 다섯 가지 항목을 포함하고 있다.

이러한 묶음전략 이후 112개의 중환자실에서 550,800일 동안의 기계환기 기간 동안 VAP의 발생이 현저히 감소하였다(5.5 cases to 0 cases/1,000 ventilator-days). 이외에도 손 위생, 위생장갑과 위생가운의 착용, 침상 머리 올리기, chlorhexidine을 이용한 구강위생, 기관내 튜브 커프의 압력조절(> 20 cm H₂O), 경비관보다는 경구를 이용한 영양공급 튜브, 잔여 위 내용물 확인, 불필요한 기도흡인 삼가 등 여덟 가지 항목으로 이루어진 묶음치료로 VAP의 발생을 줄였다는 연구도 있다(23 to 13 VAP episodes/1,000 ventilator days) [30]. 그러나 이러한 치료묶음의 효과에 대해서는 단순히 bundle 시행 전·후의 결과를 비교한 관찰연구라는 한계가 있어 예방 효과에 대한 결정적인 효과라는 데에는 아직 불충분하다고 볼 수 있다[26].

VAP의 예방을 위해서는 이밖에도 매일 진정제 투여를 중단하고, 자발호흡 및 발관을 시도함으로써 기계호흡 기간을 최소화하고 발관 후 재삽관을 줄이고 필요한 경우 비침습적 환기(non-invasive ventilation)를 시도해 보는 것이 권장되며 열-습기 교환기(heat moisture exchanger)의 사용, 적절한 중환자실의 인력, Polyurethane 재질의 커프가 있는 튜브 사용 등을 시도해 볼 수 있겠다. 그러나 잦은 인공호흡기 회로(circuit)의 교체나 조기 tracheostomy, 흉부 물리치료 등은 추천되지 않는다[31].

인공호흡기 연관 폐렴의 치료

적절한 초기 항균제 투여는 VAP을 비롯한 HAP의 생존율을 향상시키며 부적절한 항균제는 반대로 높은 사망률과 관련이 있으므로[32-34] 원칙적으로는 초기의 경험적 항생제는 가능성 있는 인공호흡기 연관 폐렴의 주요 원인 균주에 대하여 모두 효과적이어야만 한다. 그러나 앞서 언급한 바와 같이 인공호흡기 연관 폐렴에 대한 확실한 진단이 쉽지 않기 때문에 확진 이전에 임상적 의심만으로 치료를 시작한 경우에는 중복감염(superinfection)이나 항균제의 독성, 그리고 향후 내성균 출현의 위험성이 따른다. 따라서 경험적 항균제 투여 후 48-72시간이 지난 뒤에는 환자의 임상상태와 검사실 결과를 종합하여 항균제 변경이나 중단 등을 고려하여야 한다.

의료시설 관련 폐렴(healthcare-associated pneumonia, HCAP)이나 HAP의 경우에서처럼 임상적으로 VAP이 의심되어 항

균제 투여를 결정하였다면 경험적 항균제 선택에 있어 다제 내성균에 대한 위험도를 평가하여야 한다. 일반적으로 다제 내성균에 의한 폐렴의 위험성이 높은 환자 측 인자로는 1) 최근 90일 이내 항균제를 투여 받은 경우, 2) 최근 5일 이상 입원하였거나, 3) 그 지역사회나 특정 병원에서 항균제 내성 빈도가 높은 경우, 4) 면역력이 저하된 자나 혹은 면역억제 치료를 받고 있는 경우, 5) 최근 90일 이내에 2일 이상 입원 치료를 받은 경험이 있거나 장기요양시설 수용자, 항균제를 포함한 자가치료를 받은 경우, 최근 30일 이내에 혈액투석이나 창상치료를 받은 경우와 같은 여러 위험인자를 가진 경우이다. 또한 중증의 만성 기저 질환이 있는 환자의 경우에도 다제내성균의 위험도는 높아진다[12].

미국에서 시행된 24개의 연구에서 보고된 인공호흡기 연관 폐렴의 주요 원인 균주로는 *Pseudomonas aeruginosa*가 가장 많았으며(24%), 그 뒤로 *Staphylococcus aureus*가 20%를 보였다[1]. 그 외에 *Enterobacteriaceae* 14%, *Hemophilus spp.* 10%, *Streptococcus spp.* 8%, *Acinetobacter spp.* 8% 순이었다. 그러나 이러한 분포는 인공호흡기 연관 폐렴의 발생시점에 따라 다소 차이를 보였다(Table 3). 또한 아시아 국가를 대상으로 한 연구에서는 *Acinetobacter spp.*의 빈도가 아주 높으며 (16-38%), *S. aureus*의 경우 대부분 메티실린 내성균(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)으로 서구에 비해 내성균의 빈도가 상대적으로 높은 것으로 보고되고 있다[35].

우리나라의 전국병원감염 감시체계(Korean Nosocomial Infection Surveillance System, KONIS) 자료에 따르면 *S. aureus*가 39%로 가장 빈도가 높고, *A. baumannii* 22%, *K. pneumoniae* 11%, *P. aeruginosa* 10% 정도로 보고되고 있으나 이 역시 인공호흡기 연관 폐렴의 진단기준이 다양하며 병원마다 또한 중환자실마다 가지고 있는 각각의 특성과 최근 항균제 치료를 받았던 환자의 분포와 같은 지역적 특성에 영향을 받기 때문에 항균제 치료에 있어서는 지역적, 센터별 특정 감수성

패턴을 감안하여 적절한 초기 항균제를 선택하는 것이 매우 중요하다[36]. 다제내성의 위험성이 높지 않은 경우에는 지역 사회 획득 폐렴에서처럼 원인이 될 만한 주요 원인균에 대한 항균제로 ceftriaxone 또는 respiratory fluoroquinolones, Ampicillin/sulbactam 또는 ertapenem과 같은 항균제 중 한 가지를 선택하여 단독으로 우선 투여한다. 그러나 다제내성균의 위험성이 있는 경우에는 광범위, 복합항균제로 시작하여야 하고 이후 배양 검사 및 감수성 검사 결과에 따라 항균제 범위를 좁혀나가는 것이다. 다제내성균인 *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*에 대해서는 antipseudomonal cephalosporin (cefepime, ceftazidime) 또는 antipseudomonal carbapenem (imipenem 또는 meropenem) 또는 β -Lactam/ β -lactamase inhibitor (piperacillin-tazobactam)에 antipseudomonal fluoroquinolone (ciprofloxacin 또는 levofloxacin) 또는 aminoglycoside (amikacin, gentamicin 또는 tobramycin)를 병합하고, 만약 MRSA가 흔한 병원감염균이라면 linezolid 또는 vancomycin을 반드시 추가하여야 한다(Table 4).

항균제의 치료 기간은 일반적으로 임상적 반응에 따라 달라진다. 프랑스에서 시행된 대규모 전향적 무작위 비교연구에서 적절한 초기 경험적 항생제 치료를 받은 인공호흡기 연관 폐렴의 경우 8일 단기치료와 15일 장기치료 간에 사망률, 기계환기 기간 및 중환자실 체류기간에서 차이가 없었다[37]. 또한 항생제 사용기간이 짧은 군에서 다제내성균의 발생 빈도가 더욱 낮게 보고되었다. 때문에 과거 인공호흡기 연관 폐렴의 경우 최소 14-21일 동안 치료할 것이 권장되었으나[38] 최근의 추세는 치료 효과는 물론 안전성 등에 문제가 없고 새로운 내성균의 출현을 염려하여 단기간인 7-10일 정도를 추천한다[12]. 그러나 *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* 같은 유당비분해(nonfermenting) 그람음성균의 경우에는 단기간의 치료 군에서 재발률이 의미 있게 높아 이러한 경우에는 보다 장기간의 치료가 필요할 것으로 사료된다.

Table 3. Classification of ventilator-associated pneumonia

Early onset: developed within < 5 days	Late onset: developed within \geq 5 days
Antibiotic sensitive bacteria	Multidrug-resistant (MDR) pathogens
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Hemophilus influenzae</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>
Better prognosis	Associated increased mortality and morbidity

Table 4. Recommendations for initial, broad-spectrum, empiric therapy for MDR pathogens

Potential MDR pathogens	Initial, broad-spectrum, combination antibiotic therapy
MDR G (-) bacilli	
<i>P.aeruginosa</i>	Anti-pseudomonal cephalosporin (cefepime, ceftazidime)
<i>K.pneumoniae</i>	Or
<i>E.coli</i>	Anti-pseudomonal carbapenem (imipenem or meropenem)
	Or
	Anti-pseudomonal penicillin (piperacillin-tazobactam)
	Plus
	Anti-pseudomonal fluoroquinolone (ciprofloxacin or levofloxacin)
	Or
	Aminoglycoside (amikacin, gentamicin, or tobramycin)
ESBL (+)	Carbapenem
<i>K.pneumoniae</i>	Or
<i>Acinetobacter species</i>	Carbapenem + Aminoglycoside
Non-MDR G (-) bacilli	Fluoroquinolone (ciprofloxacin or levofloxacin)
<i>L.pneumophila</i>	Or
	Macrolide (azithromycin)
MDR G (+) cocci	Add linezolid or vancomycin
MRSA	(if MRSA is suspected or there is a high incidence locally)

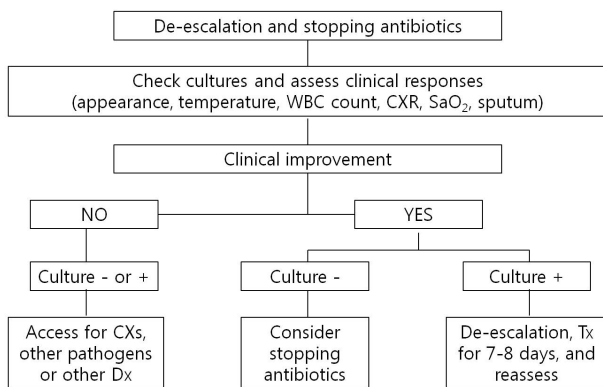


Figure 1. Recommendations for assessing response to initial antibiotic therapy as well as its de-escalation and termination.

약제 내성균들의 출현을 낮추기 위해서는 경험적 항균제 투여 후에는 초기항균제 시작 72시간 후 환자상태를 평가하여 항균제를 중단하거나 또는 배양 및 감수성 검사에 근거하여 점감하여 항균제노출을 최소화하여야 한다(Fig. 1). 폐렴의 원인균이 동정된 경우 감수성 결과에 맞게 항균제를 점감(de-escalation)하여 총 7일간 유지하고 *P. aeruginosa* 등 그람음성균이 동정되었다면 총 15일 이상 유지할 것을 권장한다[38]. 만약 임상적으로는 호전되었으나 원인균이 규명되지 못한 경우에는 *Pseudomonas spp.*와 MRSA에 대한 항균제를 중단하여 항균범위가 좁은 항균제로 유지하고 72시간 후

에도 임상적으로 호전이 없으면서 내성균이 동정된 경우에는 배양 및 감수성 결과에 따라 항균제를 변경하면서 폐외의 다른 감염원이나 감별해야 할 다른 질환은 없는지, 폐렴의 합병증이 생겼는지 등에 대한 평가가 필요하며 같은 종류의 항균제 중 보다 폐조직에 대한 투과력이 좋은 항생제로의 교체를 고려한다

MRSA의 표준치료요법으로 흔히 사용되는 vancomycin, linezolid, teicoplanin 중 어느 것이 치료 효과에 있어 월등히 우월하다는 연구결과는 없는 실정이다[39-43]. 때문에 2005년 ATS/IDSA 지침서나 2011년 IDSA 지침서에서 MRSA 감염에 대해 linezolid 혹은 vancomycin을 모두 권고하고 있다. Vancomycin을 사용하는 경우 최저혈중농도(trough level)는 14-20 mcg/mL를 유지하도록 추천하고 있으며, 신기능 장애(renal insufficiency)가 우려되거나 vancomycin MIC > 2 mcg/mL의 경우에는 초기치료로 linezolid 사용을 고려한다[12,44]. 최근 발표된 ATTAIn study [45] 결과를 토대로 미국 식품의약국 (Food and Drug Administration, FDA)에서 승인된 telavancin의 경우에는 vancomycin에 비하여 치료율은 높으나, 신장기능이 저하된(Creatinine clearance < 50 mL/min) 환자의 경우에는 오히려 vancomycin 치료군에 비하여 사망률이 높았다. 때문에 기존의 MRSA 감염 치료제를 사용할 수 없거나 사용함에도 불구하고 효과가 미미한 경우에만 사용하도록 추천하고

있다. 이밖에도 tigecycline, daptomycin, quinupristin-dalfopristin, ceftaroline 등 MRSA infection에 효과가 입증된 약제들이 있으나, 아직까지 MRSA로 인한 HAP (VAP 포함)의 치료제로는 추천되고 있지 않다[46-51].

Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 양성 *K. pneumoniae*와 *Acinetobacter* spp.에 대해서는 3세대 cephalosporin 단독사용은 피해야 한다. 이러한 경우 carbapenem이 우선적으로 추천되는데, 임상에서는 흔히 fluoroquinolone이나 aminoglycoside 병합요법을 사용하지만 실제로는 carbapenem 단독요법에 비해 뛰어나다는 연구결과는 아직까지 없는 실정이다[52,53]. 미국 FDA는 VAP의 치료에 있어 carbapenem 중의 하나인 doripenem의 사용을 경고한 바 있다. 다른 carbapenem 계열 약물 에 비해서 doripenem의 높은 항녹농균 효과에도 불구하고 doripenem균이 imipenem균에 비해 28일 사망률이 현저하게 높고(23% vs. 17%), 임상적인 호전도 낮아 연구가 조기 종료된 한 무작위 연구결과[54]에 기초하고 있는데, 이는 두 군 간에 약제의 투여 기간 등 방법에 차이가 있고 조기에 중단한 doripenem 종료 후 재발 혹은 재감염이 되었을 가능성 등을 배제할 수 없으며, aminoglycoside 병합치료 등의 기타 혼란요소(confounding factor)가 영향을 미쳤을 수도 있다는 점을 고려할 필요가 있다. 앞에서 언급한 군주 이외에도 최근에는 colistin, tigecycline과 일부 aminoglycoside에만 감수성이 있는 광범위 내성(extensively drug-resistant, XDR) 그람음성 균주들의 빈도가 점점 증가되고 있어 이들에 대한 치료와 예방에 대한 많은 관심이 필요할 것으로 사료된다.

결 론

인공적 기계 환기는 급만성 호흡부전과 급성호흡곤란증후군 환자의 치료에 기본적인 처치임에도 불구하고 기계환기 자체로 인한 기계환기유발 폐손상(ventilator-induced lung injury) 외에도 인공호흡기 연관 폐렴이 동반될 수 있다. 이는 중환자실 환자의 사망률과 이환율의 증가와 직접적인 관련이 있는 문제이다. 때문에 기계 환기 중인 환자에 대해서는 항상 인공호흡기 연관 폐렴의 예방을 위한 적극적인 노력과 VAP 발생을 고려하고, 발생한 경우에 있어서는 센터별 특성에 맞는 항균제를 조기에 투여함은 물론 면밀하게 임상 경과를 관찰하고 조기에 폐렴의 원인균이 동정된 경우 감수성 결과에 맞게 항균제로 점감하여 내성균의 출현을 최소화

하여야 한다.

중심 단어: 인공호흡기 연관 폐렴; 예방; 치료

REFERENCES

1. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:867-903.
2. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. 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 1988;138:110-116.
3. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. Clin Infect Dis 2006;43(Suppl 2):S43-48.
4. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 1986;133:792-796.
5. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2004; 32:1396-1405.
6. Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. Crit Care Med 2005;33:46-53.
7. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. N Engl J Med 2006;355:2619-2630.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Healthcare Safety Network. CDC Atlanta GA, [Internet]. CDC, c2014 [cited 2014 January 6], Available from: HYPERLINK www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/6pscVAPcurrent.pdf.
9. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? JAMA 2007;297:1583-1593.
10. Schurink CA, Van Nieuwenhoven CA, Jacobs JA, et al. Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. Intensive Care Med 2004;30:217-224.
11. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. Clin Infect Dis 2010;51(Suppl 1): S131-135.
12. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171: 388-416.
13. Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneu-

- monia. *N Engl J Med* 1999;340:627-634.
14. Coffin SE, Klompas M, Classen D, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(Suppl 1):S31-40.
15. Bonten MJ. Healthcare epidemiology: ventilator-associated pneumonia: preventing the inevitable. *Clin Infect Dis* 2011; 52:115-121.
16. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992;116:540-543.
17. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, et al. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4 Pt 1):1387-1390.
18. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogué S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomized trial. *Lancet* 1999;354:1851-1858.
19. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, Jiang X, Laporta D, Heyland DK. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011;39:1985-1991.
20. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001;29:1955-1961.
21. McClave SA, Lukan JK, Stefater JA, et al. Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005;33:324-330.
22. Montejo JC, Miñambres E, Bordejé L, et al. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 2010;36:1386-1393.
23. Heyland DK, Drover JW, Dhaliwal R, Greenwood J. Optimizing the benefits and minimizing the risks of enteral nutrition in the critically ill: role of small bowel feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(6 Suppl):S51-55.
24. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, et al. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:249-256.
25. McClave SA, Lukan JK, Stefater JA, et al. Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005;33:324-330.
26. Bouadma L, Wolff M, Lucet JC. Ventilator-associated pneumonia and its prevention. *Curr Opin Infect Dis.*;25(4):395-404.
27. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA* 2008;300: 805-813.
28. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, et al. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *JAMA* 2011;305:1201-1209.
29. Berenholtz SM, Pham JC, Thompson DA, et al. Collaborative cohort study of an intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:305-314.
30. Bouadma L, Deslandes E, Lolom I, et al. Long-term impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia in a medical intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2010;51:1115-1122.
31. Kollef MH. Prevention of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: beyond the use of bundles. *Surg Infect (Larchmt)* 2011;12:211-220.
32. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998;113: 412-420.
33. Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, Devos P, Kipnis E, Georges H. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003;29:2170-2173.
34. Teixeira PJ, Seligman R, Hertz FT, Cruz DB, Fachel JM. Inadequate treatment of ventilator-associated pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *J Hosp Infect* 2007;65: 361-367.
35. Song JH; Asian Hospital Acquired Pneumonia Working Group. Treatment recommendations of hospital-acquired pneumonia in Asian countries: first consensus report by the Asian HAP Working Group. *Am J Infect Control* 2008;36(4 Suppl):S83-92.
36. Kwak YG, Cho YK, Kim JY, et al. Korean nosocomial infections surveillance system, intensive care unit module report: data summary from July 2008 through June 2009 and analysis of 3-year results. *Korean J Nosocomial Infect Control* 2010;15:14-25.
37. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-2598.
38. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29:1109-1115.
39. Kalil AC, Klompas M, Haynatzki G, Rupp ME. Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e003912.

40. Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2011;139:1148-1155.
41. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009;49:325-327.
42. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:82-98.
43. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54:621-629.
44. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:e18-55.
45. Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, et al. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2011;52:31-40.
46. Fagon J, Patrick H, Haas DW, et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia: prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin: Nosocomial Pneumonia Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3 Pt 1):753-762.
47. File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, doubled-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of cef-taroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;51:1395-1405.
48. US Food and Drug Administration (FDA). FDA drug safety communication: Risk When Used to Treat Pneumonia on Ventilated Patients [Internet]. US Food and Drug Administration, c2013 [cited 2012 January 5]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm387971.htm>
49. US Food and Drug Administration (FDA). FDA drug safety communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new boxed warning [Internet]. US Food and Drug Administration, c2013 [cited 2013 Oct 9]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm369580.htm>.
50. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;68:140-151.
51. Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on non-inferiority trials. *Clin Infect Dis* 2012;54:1699-1709.
52. Aarts MA, Hancock JN, Heyland D, McLeod RS, Marshall JC. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2008;36:108-117.
53. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D; Canadian Critical Care Trials Group. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36:737-744.
54. US Food and Drug Administration. FDA approves label changes for antibacterial Doribax (doripenem) describing increased risk of death for ventilator patients with pneumonia [Internet]. US Food and Drug Administration, c2014 [cited 2014 Mar 10]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm387971.htm>.