



성인 지역사회획득 폐렴 항생제 사용지침

이미숙^{1*}, 오지연^{2*}, 강철인³, 김의석⁴, 박성훈⁵, 조경욱⁶, 이진국⁷, 정지예⁸, 허은영⁹, 박동아¹⁰, 서지영¹¹, 김성민¹²

¹경희대학교 경희대학교병원 감염내과, ²고려대학교 구로병원 호흡기알레르기내과, ³성균관대학교 서울삼성병원 감염내과, ⁴서울대학교 분당서울대학교병원 감염내과, ⁵한림대학교 성심병원 호흡기알레르기내과, ⁶가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기알레르기내과, ⁷연세대학교 신촌세브란스병원 호흡기내과, ⁸울산대학교 서울아산병원 호흡기내과, ⁹서울대학교운영 서울특별시보라매병원 호흡기내과, ¹⁰한국보건연구의료원, ¹¹성균관대학교 서울삼성병원 호흡기내과, ¹²인제대학교 해운대백병원 감염내과

Community-acquired pneumonia is common and important infectious disease in adults. This work represents an update to 2009 treatment guideline for community-acquired pneumonia in Korea. The present clinical practice guideline provides revised recommendations on the appropriate diagnosis, treatment, and prevention of community-acquired pneumonia in adults aged 19 years or older, taking into account the current situation regarding community-acquired pneumonia in Korea. This guideline may help reduce the difference in the level of treatment between medical institutions and medical staff, and enable efficient treatment. It may also reduce antibiotic resistance by preventing antibiotic misuse against acute lower respiratory tract infection in Korea.

Key Words: Pneumonia; Community-acquired infections; Adults; Therapeutics; Guideline

지침의 사용 안내

본 권고안은 2017년 2월 현재 국내 실정을 고려한 성인에서의 지역사회획득 폐렴 진료에 대한 기본적인 원칙을 제시하는 것으로서, 모든 대상자에 대해서 본 지침을 일률적으로 적용하는 것보다는 기본적으로 참고하되 각 환자의 여러 상황들을 고려한 의사의 최종적인 판단에 의한 진료에 중요하다. 또한 본 권고안은 개인적인 진료 및 교육 목적으로 활용될 수 있지만 상업적인 목적이나 진료 심사 목적 등으로 사용될 수 없으며, 어떠한 형태로든 다른 목적으로 사용하고자 하는 경우에는 제정위원회에 서면 요구서를 제출하여 서면 동의를 받아야 한다.

머리말

1. 배경 및 목적

근거중심의학(Evidence-based medicine)에 기초한 진료지침은 과학적 근거에 기반을 둔 객관적이고 효율적인 진료를 시행하는데 도움이 된다. 국내에서도 다수의 근거중심의학에 기초한 진료지침이 개발되고 있으며, 지역사회획득 폐렴의 치료 지침도 2009년 개발된 적이 있다. 이후 국내 지역사회획득 폐렴의 원인균 분포 및 항생제 내성에 대한 자료가 추가로 축적되었고, 폐렴의 진단, 치료 및 예방에 대해 참조할만한 외국의 진료지침이 다수 제시되었다. 따라서 국내 지역사회획득 폐렴의 진료지침을 보완 개정할 필요가 있게 되었다.

한편, 최근 항생제 내성이 큰 세계적 공중보건문제로 대두되고 있다. 기존의 항생제로는 치료하기 힘든 내성균이 늘어나는 반면, 새로

Received: February 5, 2018 Published online: June 26, 2018

교신저자: 서지영

06351 서울특별시 강남구 일원로 81 성균관대학교 서울삼성병원 호흡기내과

Tel: +82-2-3410-3429, Fax: +82-2-3410-6956, E-mail: suhgy@skku.edu

교신저자: 김성민

48108 부산광역시 해운대구 좌동 1435 인제대학교 해운대백병원 감염내과

Tel: +82-51-797-0320, Fax: +82-51-797-3229, E-mail: smkimkor@paik.ac.kr

*공동 제1 저자

개발되는 항생제는 점점 줄어들기 때문이다. 국내의 항생제 내성문제는 다른 나라에 비해 훨씬 심각하여, 주요 병원균의 항생제 내성률이 지속적으로 증가되고 있는 수준이다. 항생제 내성률은 항생제의 오남용의 정도와 비례하는데, 국내 항생제 사용량 또한 국제 평균보다 높고, 항생제가 필요 없는 감염증에 항생제가 처방되는 비율도 다른 나라에 비해 높다.

본 진료지침은, 성인에서 발생한 지역사회획득 폐렴의 적절한 진단, 치료 및 예방법에 대한 보완된 권고를 제시하기 위해 제정되었다. 본 진료지침은 의료기관이나 의료진 간 진료수준의 차이를 줄이고 효율적인 치료를 제공하는 데 도움을 줄 것이라 기대한다. 또한 국내의 급성 하기도 감염에 대한 항생제 오남용을 억제함으로써 항생제 내성을 줄이는 데 기여할 것이라 기대한다.

2. 진료지침 개발 과정

1) 지침개발위원회

2016년 11월 성인 하기도 감염 항생제 사용지침 개발을 위해 가능한 한 많은 관련기관의 전문가를 포함한 지침개발위원회를 구성하였다.

본 진료권고안의 개발을 위해 대한화학요법학회, 대한감염학회, 대한결핵 및 호흡기학회, 대한가정의학과 의사회, 대한개원의협의회, 한국보건의료연구원 등에서 추천된 위원이 참여하였다.

진료권고안의 작성을 위한 전문가 그룹의 첫 회의를 2017년 1월 10일 가지면서 구체적인 개발위원회를 만들어 개발 작업을 진행하였다.

2) 지침의 대상과 범위

본 진료지침에서는 2017년 3월 현재 국내 실정을 고려하여 19세 이상 성인에서 발생한 지역사회획득 폐렴에 대한 항생제 사용의 기본 원칙을 제시한다.

3) 문헌검색 방법

수용대상 진료지침 검색은 영문으로 작성된 문헌을 대상으로 하였고, 최근 10년 이내의 문헌으로 국한하였다. 국외문헌 검색은 OVID-MEDLINE, OVID-EMBASE, 국내 문헌 검색은 한국의학논문데이터베이스(KMBase)와 KoreaMed를 사용하였고, 임상진료지침은 NGC, G-I-N, KoMGI를 대상으로 검색하였으며, 검색일은 2017년 2월 10일이다.

4) 권고강도 및 근거수준

근거수준은 "높음, 중등도, 낮음, 매우 낮음", 권고강도는 "강함, 약함"으로 구분하였다. 권고강도 결정과정은 비공식적 합의방법을 사용하였고, 의견합일 기준은 참석 위원의 70% 이상의 동의로 결정하였다.

(1) 권고강도

① 강함: 이득이 비용, 유해보다 명백히 크거나 비용, 유해가 명백히 이득보다 크다.

② 약함: 근거수준이 낮거나 이득과 유해가 크기 차이가 명백하지 않다.

(2) 근거수준의 강도

① 높음: 추후 연구로 효과의 추정치에 대한 확신 정도가 바뀔 가능성은 매우 낮다.

② 중등도: 추후 연구로 효과추정치에 대한 확신 정도에 중요한 영향을 미칠 것이며 추정치가 바뀔 수도 있다.

③ 낮음: 추후 연구는 효과추정치에 대한 확신 정도에 중요한 영향을 미칠 가능성이 매우 크며 추정치가 바뀔 가능성이 높다.

④ 매우 낮음: 효과에 대한 어떤 추정도 불확실하다.

5) 지침 개발 방법

본 진료지침은 수용제작방법으로 개발되었다. 먼저 권고안에 포함시킬 핵심질문(key question, KQ) 총 22개를 선정하였다. 핵심질문은 대상 환자/인구집단(P, patient population), 검사/중재법(I, intervention), 비교검사/중재법(C, comparator), 중재결과(O, outcome) 내용을 포함하였다. 문헌검색 방법에서 기술한 내용을 따라 문헌검색 전문가가 체계적인 검색 식을 사용하여 총 1,699개 문헌을 검색하였고, 원문을 확인할 수 있는 문헌 중 제목과 초록을 검토하여 총 17편을 선정하였다. 개발위원회의를 통해 17편의 문헌 중 권고안에 포함될 핵심질문을 많이 다루고 있는 진료지침 총 4편을 선정하였다.

이 4편의 국외 진료지침을 대상으로 대한의학회 진료지침 전문위원회에서 배포한 K-AGREE 2.0 (AGREE 2.0의 한국형 버전) 평가 개발 척도를 활용하여 질 평가를 시행하였다. 문헌의 질 평가는 전문가 초빙 워크숍을 통해 평가방법을 교육받은 개발위원회 위원 12인이 평가하였다. 영역별 표준화 점수를 산출하고, 각 영역의 점수를 비교하여, 최종적으로 평균 점수 합이 높으면서 평가영역 3번 개발의 엄격성 표준화 점수가 높았던 2개의 지침을 최종 선정하였다. 선정된 2개의 국외지침은 영국 흉부학회(British Thoracic Society, BTS)의 성인 지역사회획득 폐렴의 진료지침(2009년 개정)과 유럽 호흡기학회(European Respiratory Society, ERS)/유럽 임상미생물 및 감염병학회(European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID)의 성인 하기도 감염질환 지침(2011년 개정)이었다. 그리고 2009년 국내지침과 국내지침의 수용대상 진료지침이었던 2007년 미국 감염학회(Infectious Diseases Society of America, IDSA)/미국 흉부학회(American Thoracic Society, ATS)의 진료지침을 포함하여 총 4개의 진료지침을 수용대상 진료지침으로 하였다.

지침개발위원회의 내부 회의를 통하여 마련된 지침안을 2017년 대한화학요법학회 및 대한감염학회 춘계학술대회에서 발표하고, 이 발표회에서 논의된 내용을 추가적인 지침개발위원회의 내부 회의를 통하여 수정, 보완하였다. 이후 각 관련기관의 전문가가 참여하는 공

청회를 통해 의견을 수렴하고 이를 바탕으로 수정, 보완하여 지침을 완성하였다.

6) 지침의 제한점 및 향후 과제

본 지침은 시간적인 제한으로 수용개작방법으로 개발되었다. 수용한 외국의 진료지침 중 짧은 기간 내에 개정이 예정된 것들이 있었지만 개발시한 내에 발표되지 않아 참조하지 못한 점이 아쉬웠다. 수용한 외국의 개정 진료지침들이 개발되는 대로 본 진료지침도 소폭 수정할 계획이다. 또한 향후 국내외 주요 최근 연구 결과들을 반영하여 국내 실정에 적합한 지침이 되도록 4-5년 주기로 본 진료지침의 개정이 필요하다.

7) 지원

본 지침개발은 2016년 질병관리본부의 정책연구용역사업 지원으로 이루어졌다. 지침개발에 참여한 지침개발위원들은 정부기관, 학술단체, 제약회사 및 이익단체로부터 어떠한 영향을 받지 않았다.

폐렴의 원인균 현황

1. 국내 지역사회획득 폐렴의 원인균

폐렴의 항생제 치료는 대개 경험적 치료에 의존해야 하는데, 원인균의 분포가 국가마다 차이가 있고 세균의 항생제 내성 실태도 다르기 때문에 국내의 역학 자료를 토대로 하는 적절한 항생제 치료지침이 필요하다[1-2]. 국내에서 발생하는 성인의 지역사회획득 폐렴의 원인균 및 항생제 내성 실태 등에 대한 국내 연구자료를 정리하여 기술하였다.

국내 지역사회획득 폐렴의 원인균은 다양한데 대체로 다른 나라와 비슷한 분포를 보인다. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* 등 세균, 비정형 폐렴으로 분류되는 *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* 그리고 호흡기 바이러스 등이 폐렴을 일으킬 수 있으나 내원 초기에 원인 병원체를 감별하는 것은 어렵다. 국내 지역사회획득 폐렴의 주요 세균성 원인균에 대한 연구 결과를 정리하여 Table 1에 제시하였다. 세균성 폐렴에서 가장 중요한 원인균은 *S. pneumoniae*이며 보고에 따라 27-69%를 차지한다[3-10]. 호흡기 병원균인 *Haemophilus*나 *Moraxella*는 기저 폐질환이 있는 환자에서 흔히 폐렴을 일으키는데, 국내자료에서는 보고에 따라 크게 차이가 난다. 아마도 두 균의 분리 동정이 쉽지 않기 때문인 것으로 생각된다. *Staphylococcus aureus*도 비교적 흔한 원인균으로서 인플루엔자 유행 뒤에 흔히 발생한다. 장내세균이나 *Pseudomonas aeruginosa* 폐렴은 기저 폐질환, 알코올 중독 또는 항생제 치료를 자주 받았던 환자에서 흔히 나타나는데 국내 자료에서는 *Klebsiella pneumoniae*와 *P. aeruginosa* 등 그람음성균의 비율이 비교적 높다. 이것은 대부분의 국내연구가 3차 대학병원에서 수행

되어서 만성 호흡기질환으로 병원에 자주 입원하는 환자가 연구에 많이 포함되었기 때문인 것으로 생각된다. 두 가지 이상의 미생물에 의한 혼합 감염도 드물지 않음이 국내외 연구를 통해 보고된 바 있으며 이에 비정형 폐렴 원인균과의 혼합 감염도 포함된다. 기저질환이나 위험인자에 따라 원인균의 분포가 달라질 수 있다.

M. pneumoniae, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*는 비정형 폐렴을 유발하는 대표적인 원인균이다. 최근 발표된 국내의 지역사회획득 폐렴과 관련된 연구 중 비정형 폐렴의 유병률과 원인 미생물에 관한 연구들은 매우 적은 편이며, 발표된 상당수의 논문은 단일기관에서 시행된 연구이거나 후향적 연구라서 이 결과들을 토대로 국내 비정형 폐렴의 유병률이나 임상적 중요성을 정확하게 평가하기에는 어려운 제한점이 있음을 감안해야 한다. 국내의 폐렴 관련 논문에서 *Mycoplasma* 폐렴은 6.3-9.2%를 차지하고 있으며, *C. pneumoniae*는 7.1-13.2%, *Legionella*는 0.5-3%로 보고되었다[11-13]. 특히 *Legionella*는 중환자실 입원이 필요한 중등도 이상의 폐렴에서 다른 비정형 폐렴균에 비해 더 흔한 원인균이었다.

호흡기 바이러스는 주로 소아에서 폐렴을 유발하지만 성인에서도 지역사회획득 폐렴을 유발할 수 있다. 최근 임상 현장에 Influenza virus와 respiratory syncytial virus (RSV) 신속항원검사가 도입되어 사용 중이고, 다양한 호흡기 바이러스에 대한 multiplex reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)도 사용되고 있다. 최근 multiplex RT-PCR을 이용한 호흡기 바이러스 진단을 통해 바이러스성 폐렴의 현황에 대한 연구가 시행되었다. 총 456명의 성인 지역사회획득 폐렴 환자를 포함한 한 연구에서 327명에게 multiplex RT-PCR이 시행되었고 이 중 60명(18.3%)에서 호흡기 바이러스가 검출되었다[5]. Influenza virus가 가장 흔했고(n = 23, 38%), RSV (n = 9, 15%), rhinovirus (n = 7, 12%), coronavirus (n = 6, 10%), adenovirus (n = 6, 10%), metapneumovirus (n = 5, 8%), parainfluenza virus (n = 3, 5%) 순이었다[6]. 중환자실에 입원한 중증 지역사회획득 폐렴 환자를 대상으로 호흡기 바이러스 검사를 시행하였는데, RT-PCR을 시행한 198명의 환자 중 72명(36.4%)에서 한 가지 이상의 호흡기 바이러스가 검출되었다[14]. Rhinovirus (n = 17, 23.6%)가 가장 흔했고, parainfluenza (n = 15, 20.8%), metapneumovirus (n = 13, 18.1%), influenza virus (n = 12, 16.7%), RSV (n = 10, 13.9%), coronavirus (n = 4, 5.6%), adenovirus (n = 1, 1.4%) 순이었다[14].

국내에서 비정형 폐렴의 기타 원인 미생물로는 *Mycobacterium tuberculosis*, 비-결핵 mycobacteria, *Orientia tsutsugamushi*, *Leptospira*, *Coxiella burnetii* 등을 생각할 수 있다. 특히 국내 결핵의 유병률은 여전히 높은 편이므로 지역사회획득 폐렴의 원인 중 하나로 결핵의 가능성을 항상 고려해야 한다. 항생제 치료에 대한 반응이 느리거나, 당뇨병, 만성 폐쇄성 폐질환, 만성 신질환, 스테로이드 장기 복용과 같은 기저질환 동반 시 폐렴의 원인으로 결핵 가능성을 고려하여야 한다. 그리고 결핵에 의한 폐렴은 전형적인 세균성 폐렴 또는 비정형 폐렴 형태로의 발생이 모두 가능하다. 가을철에 주로 발생하는 열성질환인 쯔쯔가무시병과 렙토스피라증에서도 비정형 폐렴이 발현되기도

성인 지역사회획득 폐렴 항생제 사용지침 요약

권고사항	권고강도	근거수준
KQ 1. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 원인균 진단을 위한 검사가 치료 항생제를 선택하는데 도움이 되는가?		
1-1. 중등도 혹은 중증의 지역사회획득 폐렴으로 진단되면 적절한 검사방법을 사용하여 폐렴의 원인 미생물을 진단하기 위한 검사를 시행한다.	강함	낮음
1-2. 중증도가 낮은 지역사회획득 폐렴 환자를 외래에서 진료할 경우 나이, 기저질환, 중증도 지표, 역학적 요인, 기존 항생제 사용 여부 등에 따라 검사를 선택적으로 시행한다.	강함	낮음
1-3. 입원이 필요한 지역사회획득 폐렴 환자의 경우 항생제 투여 전에 혈액배양검사와 객담 그람 염색 및 배양검사를 시행하는 것이 좋다.	강함	낮음
KQ 2. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 소변의 <i>Streptococcus pneumoniae</i> 항원검사를 시행했을 때 검사를 하지 않은 경우에 비해 치료 항생제를 선택하는데 도움이 되는가?		
2-1. 입원이 필요한 모든 지역사회획득폐렴 환자에게 소변 <i>S. pneumoniae</i> 항원검사를 시행한다.	강함	중등도
KQ 3. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 소변의 <i>Legionella</i> 항원검사를 시행했을 때 검사를 하지 않은 경우에 비해 치료 항생제를 선택하는데 도움이 되는가?		
3-1. 입원이 필요한 중등도 혹은 중증의 지역사회획득 폐렴 환자에게 소변 <i>Legionella</i> 항원검사를 시행한다.	강함	중등도
KQ 4. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 혈액배양이 치료 항생제를 선택하는데 도움이 되는가?		
4-1. 입원이 필요한 모든 중등도 혹은 중증의 지역사회획득 폐렴 환자에게 항생제 투여 전에 혈액배양검사를 시행한다.	강함	낮음
KQ 5. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 입원기준에 따른 입원결정이 좋은 예후를 초래하는가?		
5-1. 지역사회획득 폐렴 환자의 입원 여부 결정은 객관적 기준을 참고로 하여 의료진이 임상적으로 판단한다.	강함	낮음
KQ 6. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 입원 및 중환자실 입원기준으로 CURB-65와 폐렴 중증도 지표 (pneumonia severity index, PSI) 중 어느 기준이 더 좋은 예후를 초래하는가?		
6-1. 객관적 기준으로는 의원이나 병원급 의료기관의 외래 진료에서는 CRB-65 이용을 권장하며, 응급실 진료 등 혈액검사 결과가 있는 경우에는 CURB-65의 사용을 권장한다.	강함	낮음
KQ 7. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 입원기준에 따른 중환자실 입원결정이 좋은 예후를 초래하는가?		
7-1. 지역사회획득 폐렴 환자가 기계환기 보조가 필요하거나 패혈성 속이 동반된 경우에는 중환자실 입원치료가 필요하다.	강함	중등도
7-2. CURB-65가 ≥ 3 이거나 IDSA/ATS 중증폐렴 정의의 보조 인자 기준을 충족하는 경우, 임상적으로 폐렴이 진행하는 경우, 기저질환의 악화가 있는 경우에는 중환자실 입실 필요성에 대해서 검토해야 한다.	약함	낮음
KQ 8. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 외래치료 시 1차 선택약으로 권고되는 항생제는 무엇인가?		
8-1. 경험적 항생제로 β -lactam 사용을 권장한다.	강함	높음
8-2. 경험적 항생제로 respiratory fluoroquinolone 사용을 권장한다.	강함	높음
8-3. 결핵을 배제할 수 없는 경우에는 respiratory fluoroquinolone의 경험적 사용을 피한다.	약함	낮음
KQ 9. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 입원치료 시 β -lactam/macrolide (혹은 respiratory fluoroquinolone) 병용치료가 β -lactam 단독치료보다 좋은 예후를 초래하는가?		
9-1. 일반병실에 입원하는 경증 또는 중등도 폐렴 환자의 경험적 치료 시 β -lactam 항생제 또는 respiratory fluoroquinolone 항생제의 단독투여를 권장한다.	약함	중등도
9-2. β -lactam 항생제와 macrolide 항생제의 병용 투여는 비정형 세균 감염이 의심되거나, 중증 폐렴인 환자에서 제한적으로 사용한다.	약함	중등도
KQ 10. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 적정 항생제 치료 기간은 얼마인가?		
10-1. 항생제는 적어도 5일 이상 투여한다.	강함	낮음

KQ 11. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 주사 항생제 치료를 경구 항생제로 전환하는 적절한 시점은 언제인가?		
11-1. 임상적으로 안정이 되고, 경구 치료가 가능하면, 정주 치료에서 경구 치료로 전환이 가능하다.	강함	높음
KQ 12. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 적절한 퇴원 시점은 언제인가?		
12-1. 경구 치료가 가능하고, 기저질환에 대한 치료와 진단적 검사가 필요 없고, 환자를 돌볼 수 있는 사회적 환경이 된다면 퇴원을 고려할 수 있다.	강함	높음
KQ 13. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 산소요법, 저분자헤파린요법, 그리고 조기 활동이 도움이 되는가?		
13-1. 저산소증이 동반된 환자에서 산소요법으로 94-98%의 산소포화도를 유지한다.	약함	낮음
13-2. 정맥 혈전색전증 발생 위험이 높은 환자에서 저분자헤파린을 투여한다.	강함	높음
13-3. 조기 활동을 권장한다.	강함	높음
KQ 14. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 중환자실 입원치료 시 β -lactam/macrolide (혹은 respiratory fluoroquinolone) 병용치료가 β -lactam 단독치료보다 좋은 예후를 초래하는가?		
14-1. 중환자실 입원치료를 필요로 하는 환자는 β -lactam 단독요법보다는 β -lactam + azithromycin/fluoroquinolone의 병용요법을 권장한다.	강함	중등도
KQ 15. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 중환자실 입원치료 시 β -lactam/macrolide (혹은 respiratory fluoroquinolone) 병용요법이 respiratory fluoroquinolone 단독요법보다 좋은 예후를 초래하는가?		
15-1. 중환자실 입원치료를 필요로 하는 환자는 β -lactam 단독 요법보다는 β -lactam + azithromycin/fluoroquinolone의 병용요법을 권장한다.		
15-2. 중환자실 입원치료를 필요로 하는 환자는 respiratory fluoroquinolone 단독요법보다는 β -lactam + azithromycin/fluoroquinolone의 병용요법을 권장한다.	강함	중등도
KQ 16. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 중환자실 입원치료 시 <i>Legionella</i> 에 대한 치료를 포함하는 것이 좋은 예후를 초래하는가?		
16-1. 중증 지역사회획득 폐렴으로 중환자실 입원이 필요한 환자에서는 <i>Legionella</i> 균에 대한 치료를 시행하는 것이 필요하다.	강함	낮음
KQ 17. 중환자실에서 치료를 받는 중증 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성 있는 성인에서 스테로이드 치료가 좋은 예후를 초래하는가?		
17-1. 속을 동반한 중증지역사회폐렴 환자에서는 스테로이드 치료를 고려해 볼 수 있다.	약함	낮음
KQ 18. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 치료반응을 판단하기 위해 흉부 방사선 검사를 시행하는 것이 치료효과 판정에 도움이 되는가?		
18-1. 성인 지역사회획득 폐렴 환자에서 증상의 호전이 뚜렷하지 않거나, 폐암 발생의 위험군에서는 치료반응 확인을 위한 흉부 X-선 추적 검사 시행이 권고된다.	강함	낮음
KQ 19. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 치료반응을 판단하기 위해 c-reactive protein (CRP) 검사를 이용하는 것이 치료효과 판정에 도움이 되는가?		
19-1. 임상적으로 호전이 뚜렷하지 않은 환자에서 치료 실패 또는 합병증 발생 위험을 평가하기 위해 CRP를 반복 측정할 수 있다.	약함	낮음
KQ 20. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 치료반응을 판단하기 위해 procalcitonin 검사를 이용하는 것이 치료효과 판정에 도움이 되는가?		
20-1. Procalcitonin 검사는 임상적 호전을 보이는 환자에서 항생제 치료 중단을 결정하는데 참고할 수 있다.	약함	중등도
KQ 21. 지역사회획득 폐렴에 이환되었고 <i>S. pneumoniae</i> 감염의 위험인자가 있는 성인에서 <i>S. pneumoniae</i> 예방접종을 시행한 경우 지역사회획득 폐렴을 예방하는 효과가 있는가?		
21-1. <i>S. pneumoniae</i> 백신을 고령, 위험인자가 있는 그룹에서 맞는 것을 권장한다.	강함	높음
KQ 22. 지역사회획득 폐렴에 이환되었던 성인에서 금연교육이 지역사회획득 폐렴을 예방하는 효과가 있는가?		
22-1. 현재 흡연 중인 폐렴 환자에서는 금연 교육이 필요하다.	강함	높음

해서 가을철 발열 환자에서 폐렴을 동반하는 경우, 이 질환들의 가능성을 고려하고 감별하는 것이 필요하다. 또한, 국내에서도 *C. burnetii*에 의한 폐렴 발생 보고가 있어 직업적으로 가축과의 밀접한 직접, 간접적 접촉위험이 높은 사람에서 발생한 폐렴이라면 원인균으로 *C. burnetii*를 감별하는 것이 필요하다. Table 2는 지역사회획득 폐렴에서 역학적인 특성과 위험인자에 따른 흔한 원인균을 정리하여 기술한 것이다[15]. Table 3은 특정 원인균에서 흔하게 확인되는 임상적 특성을 정리하여 기술한 것이다[16].

2. 국내 지역사회획득 폐렴의 주요 원인균의 항생제 내성 실태

과거에 국내에서 분리되는 *S. pneumoniae*의 penicillin 내성률은 매우 높은 것으로 알려져 왔으며 이전의 감수성 판정기준에 따른 내성률 조사에서는 중등도 내성 또는 내성을 보이는 경우가 매우 높았다[17]. 하지만, 이러한 penicillin 내성 *S. pneumoniae*에 의한 폐렴의 임상 성적이 penicillin 내성과 연관성이 별로 없다는 연구결과와 전문가의 의견에 따라서 미국 Clinical and Laboratory Standards Institute

Table 1. 국내 성인에서 발생한 지역사회획득 폐렴의 주요 원인균 분포

	Jeong et al. [7]	Seong et al. [4]	Chong et al. [10]	Choi et al. [9]	Yoo et al. [3]	Kim et al. [5]	Kang et al. [6]	Jeon et al. [8]
환자 수	519	275	619	2221	693	456	212	175
원인균 분리 수	122	105	131	568	191	250	62	63
그람 양성균								
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	59 (48.4)	44 (41.9)	52 (39.7)	276 (48.6)	51 (26.7)	88 (35.2)	43 (69.4)	21 (33.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	13 (10.7)	10 (9.5)	8 (6.1)	109 (19.2)	21 (11.0)	5 (2.0)	8 (12.9)	9 (14.3)
<i>Streptococcus species</i>	8 (6.6)	5 (4.8)	1 (0.8)	9 (1.6)	5 (2.6)	5 (2.0)	-	-
그람 음성균								
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14 (11.5)	6 (5.7)	26 (19.8)	105 (18.5)	17 (8.9)	7 (2.8)	3 (4.8)	13 (20.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (9.0)	10 (9.5)	11 (8.4)	83 (14.6)	22 (11.5)	2 (0.8)	2 (3.2)	4 (6.3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	7 (5.7)	1 (1.0)	1 (0.8)	105 (18.5)	10 (5.2)	5 (2.0)	7 (11.3)	7 (11.1)

수치는 사례 수 (%)로 표시됨.

Table 2. 지역사회획득 폐렴에서 역학적인 특성과 위험인자에 따른 흔한 원인균

위험 인자와 역학적 특성	흔한 원인균
알코올 중독	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , oral anaerobes, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter species</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
만성폐쇄성폐질환, 흡연	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Legionella species</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
흡인	Gram-negative enteric pathogens, oral anaerobes
폐농양	Oral anaerobes, <i>M. tuberculosis</i> , atypical mycobacteria
조류에 노출	<i>Chlamydomphila psittaci</i> (if poultry: avian influenza)
농장 동물에 노출	<i>Coxiella burnetii</i> (Q fever)
인플루엔자 유행	Influenza, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
장기간의 기침 또는 기침 후 구토	<i>Bordetella pertussis</i>
구조적인 폐 이상(예, 기관지확장증)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
주사약물 사용	<i>S. aureus</i> , anaerobes, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
기관지 폐색	Anaerobes, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>

(CLSI)의 감수성 판정기준이 2008년 1월 개정되었다. 이전의 *S. pneumoniae*의 penicillin 감수성 판정기준은 뇌수막염이 아닌 경우에 MIC ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 일 때 감수성, MIC 0.1-1.0 $\mu\text{g/mL}$ 일 때 중등도 내성, MIC ≥ 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 일 때 내성이었으나 개정된 기준에 따르면 MIC ≤ 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 일 때 감수성, MIC 4.0 $\mu\text{g/mL}$ 일 때 중등도 내성, MIC ≥ 8.0 $\mu\text{g/mL}$ 일 때 내성으로 보고된다. 개정된 기준에 따라 분석한 경우 penicillin 내성률은 10% 이하로 감소하게 된다. 국내에서 분리된 *S. pneumoniae* 균주들의 항생제 내성 현황을 Table 4에 정리하여 제시하였다. Penicillin, ceftriaxone 내성률은 10% 이하로 낮게 보고되고 있으나 erythromycin, azithromycin 내성률은 여전히 73-81% 가량으로 높다 [18-22]. Fluoroquinolone의 경우 아직 내성률이 높지 않지만 점차 상승 추세에 있는데, levofloxacin 0.8-8.2%, moxifloxacin 0.9-1.0% 정도를 보이고 있다 [18, 20].

*H. influenzae*의 경우 β -lactamase 생성에 의한 ampicillin 내성이 흔하다. 총 544 균주를 포함한 국내 연구에서 ampicillin 내성률은 58.5%였으며 cefuroxime 내성률은 23.3%, clarithromycin 내성률은 18.7%, cefaclor 내성률은 17.0%, amoxicillin/clavulanate 내성률은 10.4%로 보고되었다 [23]. 이 연구에서 levofloxacin과 cefotaxime에 대한 내성균은 확인되지 않았다. 총 229균주를 포함한 다른 연구에서는 ampicillin 내성률이 58.1%로 높았고, cefaclor 내성률이 41.1%, clarithromycin 내성률이 25.8%, amoxicillin/clavulanate 내성률이 13.5%, cefixime 내성률이 10.9%, levofloxacin 내성률이 1.3%였다 [24].

국내에서 *M. pneumoniae*의 항생제 감수성 연구 보고는 많지 않은데, 2000-2011년 동안 소아 환자들의 호흡기 검체에서 분리된 *M. pneumoniae*를 대상으로 한 연구에서 macrolide 내성 관련 유전자가 31.4%에서 검출되었으며 매년 증가 추세를 보고한 바 있다 [25]. 소아 환자들의 호흡기 검체를 이용한 다른 한 연구에서는 *M. pneumoniae*의 17.6%에서 macrolide 내성 관련 유전자가 검출되었다 [26]. 국내에서도 지역사회획득 *S. aureus* 감염에서 methicillin 내성 *S. aureus* (MRSA)의 비중이 증가하고 있기는 하나 지역사회획득 폐렴에서 MRSA의 역할에 대해서는 아직 국내에서 체계적인 연구가 부족하다 [27-29].

폐렴의 새로운 진단법

1. 호흡기 바이러스 PCR

호흡기 바이러스 검사에는 배양법, 신속항원검사법, 면역형광법, 효소면역법, 핵산증폭법(PCR) 등이 있는데, 이 중 PCR 검사법은 배양이나 항원검사법에 비해서 더 민감하다 [30]. 이러한 장점은 소아에 비해 비인두 바이러스의 수가 적은 성인 환자에서 더욱 유리하다 [31, 32]. Multiplex RT-PCR은 동시에 여러 가지 호흡기 바이러스를 검사할 수 있는 유용성이 있어서 최근에 많이 사용되고 있다 [33].

Table 3. 특정 원인균에서 흔하게 확인되는 임상적 특성

원인균	흔한 임상적 특성
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	고령, 동반질환, 급성 경과, 고열, 늑막성 흉통
Bacteremic <i>S. pneumoniae</i>	여성, 알코올 중독, 당뇨병, 만성 폐쇄성 폐질환, 마른 기침
<i>Legionella pneumophila</i>	상대적으로 젊은 연령, 흡연자, 동반질환이 없는 경우, 설사, 신경학적 증상, 중증 폐렴, 다장기 손상 동반(예, 간기능, 신기능 이상 소견)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	젊은 연령, 이전 항생제 투여력, 다장기 손상은 흔하지 않음
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	병원 입원 전 오랜 증상 지속, 두통

Table 4. 국내에서 분리된 *Streptococcus pneumoniae* 균주들의 항생제 내성 현황

	Kim et al. [18]	Kim et al. [20]	Kim et al. [19]	Lee et al. [21]	Torunkuney et al. [22]
연구 기간	2008-2009	1997-2008	2013-2015	1996-2008	2012-2014
균주 수	327	208	805	386	85
항생제 (내성률)					
Penicillin (%)	0.3	3.4	8.3	3.6	3.5
Amoxicillin/clavulanate (%)	-	-	18.7	-	2.4
Ceftriaxone (%)	1.9	0.5	7.8	10.4	8.2
Erythromycin (%)	77.7	-	80.9	74.9	81.2
Azithromycin (%)	-	73.1	-	-	78.8
Levofloxacin (%)	4.6	1.9	9.2	0.8	8.2
Moxifloxacin (%)	0.9	1.0	-	-	-
Clindamycin (%)	68.2	-	68.2	-	67.1

PCR 검사는 비인두 검체, 객담, 기도 흡인물, 기관지폐포세척액 등 다양한 호흡기 검체로 검사가 가능하지만[31, 32], 호흡기 바이러스에 대한 폐렴의 연구에서는 대부분 상기도 검체를 이용해서 바이러스 검사를 시행하였다. 비강면봉(nasal swab)은 가장 흔하게 이용되는 방법으로, 성인에서는 인후면봉(throat swab)을 이용한 검사에 비해서 더 높은 민감도를 보인다[31].

지역사회획득 폐렴 환자의 20-40%에서 PCR 검사 결과 호흡기바이러스가 확인된다[34-37]. 가장 많이 검출되는 호흡기바이러스는 rhinovirus이며, 그 외에도 influenza virus, metapneumovirus, RSV, parainfluenza virus, coronavirus 등이 비교적 흔하게 검출되는 호흡기바이러스이다[38, 39].

하지만 상기도 검체에서의 양성소견이 하기도에 바이러스 감염이 있음을 반드시 의미하지 않을 수 있으므로, PCR 검사에서 양성소견인 것만으로 호흡기 바이러스가 폐렴의 원인이라고 단정 지을 수는 없다. 또한 호흡기 바이러스는 그 자체가 폐렴을 일으킬 수도 있으나, 단순히 세균성 폐렴으로 진행되는 선행요인으로만 존재할 수도 있다[40]. 따라서, 호흡기 바이러스 PCR 검사 양성소견만으로는 세균성 폐렴을 배제할 수는 없으며, 실제로 세균성 폐렴으로 진단된 환자의 약 20%에서 호흡기 바이러스가 검출된다[40].

Influenza virus 이외의 호흡기 바이러스가 검출되었을 때 항바이러스제의 사용이 필요한지에 대해서 명확하지 않고, 양성소견만으로 바로 바이러스 폐렴으로 진단하기는 어려우며, 검사의 가격 등 여러 가지를 종합적으로 감안했을 때[33], 호흡기 바이러스 PCR 검사는 임상증상 또는 영상의학적 소견으로 호흡기 바이러스에 의한 폐렴이 의심되는 경우에 시행하는 것이 유용할 수 있을 것으로 생각한다.

2. Legionella, Mycoplasma, Chlamydomphila PCR

1) Legionella PCR

Legionella 소변항원검사가 *L. pneumophila* serogroup 1만 진단할 수 있는 데에 비해서, PCR 검사는 모든 serogroup을 진단할 수 있기 때문에 Legionella 진단에 더 높은 민감도를 보인다. 최근의 한 체계적 고찰에서 호흡기검체를 이용한 Legionella PCR 검사의 민감도는 97.4%, 특이도는 98.6% 임을 보고하였다[41]. 객담이 없거나 유도객담검사를 해도 객담배출이 되지 않는 경우에는 비인두 검체 또는 인후면봉을 이용해서 Legionella PCR을 시행할 수 있으나, 객담검체에 비해서는 진단율이 낮다[42, 43].

2) Mycoplasma PCR

Mycoplasma의 진단을 위해서 다양한 혈청학적 검사가 전통적으로 사용되어 왔으나, 감염 후 초기에는 항체가 검출되지 않거나[44, 45], 40세 이상의 성인에서 IgM 항체 반응이 나타나지 않을 수 있는 등의 문제점을 가지고 있다[46]. 혈청학적 검사에 비해서, 다양한 호흡기 검체를 이용한 Mycoplasma PCR 검사는 민감도가 더 좋으며[47], Legionella PCR과 유사한 민감도를 보인다[48]. Legionella PCR

검사와 마찬가지로, 객담검체보다 비인두 검체에서의 진단율이 더 낮다[49].

3) Chlamydomphila PCR

Chlamydomphila에 대한 혈청학적 검사는 PCR 검사에 비해서 특이도가 낮고[50], Mycoplasma 감염과 마찬가지로 감염초기에는 결과가 음성으로 보고될 수 있는 단점이 있어서[51], Chlamydomphila 감염의 진단에는 혈청학적 검사보다는 PCR 검사가 더 유용할 수 있다. Chlamydomphila PCR 검사의 민감도에 대해서는 정확한 연구가 없으나, 특이도는 높은 것으로 보고되고 있다[52].

3. 흉부 CT

흉부 전산화 촬영(computed tomography, CT) 검사는 폐실질 이상소견을 평가하는 데 있어서 가장 정확한 검사로, 흉부 X선 검사에서 이상소견이 없는 경우에도 폐렴에 합당한 영상 소견을 보일 수 있다[53]. 또한, 늑막염 및 폐실질 괴사와 같은 폐렴 합병증의 진단[54, 55], 무기폐, 폐경색, 종양, 간질성 폐질환 등과 같이 폐렴과 유사한 X선 소견을 보일 수 있는 다양한 비감염성 폐질환의 배제 및 감별진단에 있어서 흉부 X선보다 더욱 정확하다[56-59].

또한 CT에서 나타나는 여러 소견들이 폐렴의 원인균에 따라 차이를 보일 수 있어서 원인균을 추정하는 데에도 유용할 수 있으며[56, 60-62], 일반적인 폐렴과 반드시 감별해야 하는 Mycobacteria, 진균에 의한 감염성 폐질환 등을 추정할 수 있는 소견을 보일 수 있다[56, 63, 64].

다만 흉부 X선 검사에 비해서 높은 가격과 방사선 조사에 따른 위험성 등을 감안했을 때[65], 폐렴 환자에서 CT 검사는 폐색전증 등 다른 동반 가능한 질환에 대한 감별이 필요한 경우, 진균성 감염이 의심되는 경우, 다른 기저 폐질환 등으로 인해서 흉부 X선에서 폐침윤 여부를 확인하기 어려운 경우, 폐렴 치료에 잘 반응하지 않아서 폐렴의 합병증을 확인하기 위한 경우 등 특수한 상황에서 선택적으로 시행이 고려될 수 있다[33].

4. 흉부 초음파

흉부 초음파검사는 기흉, 흉수, 폐부종 등 다양한 폐질환뿐만 아니라 폐렴의 진단에 있어서도 사용되고 있다[66]. 폐렴으로 진단된 1,172명의 자료를 이용한 최근의 체계적 고찰 및 메타분석에 따르면, 폐렴의 진단에서 초음파 검사의 민감도는 94%, 특이도는 96%로 우수함이 보고되었다[67].

흉부 X선 검사에 비해서 초음파검사는 방사선 조사에 대한 부담이 없으며, 환자 바로 옆에서 시행할 수 있고, 임산부에게도 시행이 가능할 뿐만 아니라 폐의 경화(consolidation) 및 흉수를 진단하는 데 더 정확한 장점이 있다[66-68]. 또한 폐렴의 합병증 등으로 발생할 수 있는 흉수를 평가하기 위한 목적으로도 유용한데, 특히 흉수 내의 격벽

(septation)을 진단하는 데 있어서는 CT보다 더 정확하다[69]. 이러한 격벽 소견은 벽측 및 장측 흉막 사이에 존재하는 섬유소 가닥(fibrous strand)을 의미하며, 백액관에 의한 백액이 잘 안 될 수 있음을 예측할 수 있는 중요한 소견이다[56].

정확한 초음파 진단을 위해서는 오랜 경험을 가진 숙달된 검사자에 의해 검사가 이루어져야 하고, 검사자 사이에도 재현성에 문제가 있을 수 있는 단점 등이 있으나[70], 임신부 또는 거동장애로 검사실로 이송이 어려운 경우 등 흉부 X선 검사가 불가능한 특별한 상황에서의 폐렴 진단 및 평가에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

핵심 질문 별 권고지침

폐렴의 진단

KQ 1. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 원인균 진단을 위한 검사가 치료 항생제를 선택하는데 도움이 되는가?

권고사항

- 중등도 혹은 중증의 지역사회획득 폐렴으로 진단되면 적절한 검사방법을 사용하여 폐렴의 원인 미생물을 진단하기 위한 검사를 시행한다(권고강도: 강함, 근거수준: 낮음).
- 중등도가 낮은 지역사회획득 폐렴 환자를 외래에서 진료할 경우 나이, 기저질환, 중증도 지표, 역학적 요인, 기존 항생제 사용 여부 등에 따라 검사를 선택적으로 시행한다(권고강도: 강함, 근거수준: 낮음).
- 입원이 필요한 지역사회획득 폐렴 환자의 경우 항생제 투여 전에 혈액배양검사와 객담 그람 염색 및 배양검사를 시행하는 것이 좋다(권고강도: 강함, 근거수준: 낮음).

요점

- 지역사회획득 폐렴에서 미생물검사는 민감도가 낮지만 항생제 적정사용, 공중위생과 역학적 중요성, 지역사회 내 원인 미생물 정보 제공 등의 이유로 검사가 필요하다.
- 외래 환자의 경우 항생제 내성균이 의심되거나 일반적 경험적 항생제 투여로 치료가 어려운 세균이 의심될 경우 등에 객담 그람 염색과 배양검사를 시행한다.
- 입원 환자의 경우 임상적 적응이 되는 모든 폐렴 환자에게 항생제 투여 전에 혈액배양검사와 객담 그람 염색 및 배양검사를 시행하는 것이 추천된다.

〈근거요약〉

중등도 혹은 중증의 지역사회획득 폐렴으로 진단되면 적절한 검사방법을 사용하여 폐렴의 원인 미생물을 진단하기 위한 검사를 시행한다. 지역사회획득 폐렴에서 미생물검사를 시행하는 주된 이유는 검사 결과를 토대로 개별화된 적절한 치료를 할 수 있고 불필요하게

투여하는 광범위 항생제의 사용을 줄일 수 있을 것이기 때문이다. 특정 미생물들은 공중위생과 감염관리에 있어서 역학적인 중요성을 가지기 때문에 진단이 필요하다. 또한 폐렴의 흔한 원인 미생물에 대한 정보와 항생제 감수성 결과를 파악하는 것도 중요하다.

그러나, 미생물검사는 민감도가 떨어지고 환자의 초기 치료에 그다지 도움이 되지 못하는 경우가 많다[71]. 원인 미생물 진단을 위한 전향적인 검사에도 불구하고 25-60% 환자들의 경우 원인균을 증명하지 못한다[72, 73]. 특히 폐렴의 중증도가 낮거나 이환된 질환이 없거나 항생제 치료를 이미 받은 경우에는 민감도가 떨어진다. 지역사회획득 폐렴의 중증도와 혈액배양 양성률의 상관관계가 증명된 연구도 있지만[74], 관련이 없다는 연구도 있다[75].

1. 외래환자에서 원인균 진단을 위한 적절한 방법

중증도가 낮은 지역사회획득 폐렴 환자를 외래에서 진료할 경우 나이, 기저질환, 중증도 지표, 역학적 요인, 기존 항생제 사용 여부 등에 따라 검사를 필요한 경우에 선택적으로 시행한다. 항생제 내성균이 의심되거나 일반적 경험적 항생제 투여로 치료가 어려운 세균이 의심되면 객담 그람 염색과 배양검사를 시행할 수 있고 임상적 혹은 방사선 소견에서 폐결핵이 의심되는 경우 객담 항산성 염색과 결핵균 배양 검사를 시행한다. 임상적, 역학적으로 *Legionella*증이나 인플루엔자 등이 의심되는 경우에도 진단을 위한 검사를 시행하는 것이 권장된다.

2. 입원환자에서 원인균 진단을 위한 적절한 방법

입원환자의 경우 항생제 투여 전에 혈액배양검사와 객담 그람 염색 및 배양검사를 임상적 적응이 되는 모든 폐렴 환자에서 시행하는 것이 좋다. 객담검사는 항생제 투여 전에 배출된 것으로 검사하여야 하며, 객담이 적절히 배출되고, 수집, 이동, 처리할 수 있는 경우에 실시한다[76]. 중증 지역사회획득 폐렴 환자의 경우 혈액배양검사와 *Legionella*, *S. pneumoniae*에 대한 소변항원검사, 객담 그람 염색 및 배양검사를 시행하여야 한다[77-79]. 기도삽관된 환자에서는 경기관 흡입 검체를 이용한 검사를 시행한다. 면역저하 환자나 통상적인 치료에 실패한 경우에 기관지 내시경검사, 경피적 폐흡인 등의 침습적 평가가 도움이 된다[80, 81].

KQ 2. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 소변의 *S. pneumoniae* 항원검사를 시행했을 때 검사를 하지 않은 경우에 비해 치료 항생제를 선택하는데 도움이 되는가?

권고사항

- 입원이 필요한 모든 지역사회획득 폐렴 환자에게 소변 *S. pneumoniae* 항원검사를 시행한다(권고강도: 강함, 근거수준: 중등도).

요점

- 소변 *S. pneumoniae* 항원검사는 15분 이내에 결과를 바로 알 수 있고 간단하며 항생제를 투여한 경우에도 검사가 양성으로 나오고 성인의 경우 50-80%의 민감도와 90% 이상의 특이도를 가진다.

〈근거요약〉

입원이 필요한 모든 지역사회획득 폐렴 환자에게 소변 *S. pneumoniae* 항원검사를 시행한다. *S. pneumoniae* 폐렴의 진단을 위한 소변 항원검사는 15분 이내에 결과를 바로 알 수 있고 간단하며 항생제를 투여한 경우에도 검사가 양성으로 나온다는 장점이 있다. 성인의 경우 50-80%의 민감도와 90% 이상의 특이도를 보인다고 알려져 있다[82-84]. 단점은 비용이 비싸고 항생제 감수성 검사를 할 수 없다는 것이다. *S. pneumoniae* 집락화가 되어있는 만성 폐질환을 앓고 있는 소아나 최근 4개월 이내에 지역사회획득 폐렴을 앓은 경우에 위양성을 보일 수 있다[85, 86]. 그러나 만성폐쇄성폐질환 환자에서의 정상 집락균과는 무관하다[78, 85]. 소변 *S. pneumoniae* 항원검사의 양성률과 폐렴의 중증도와 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다[87]. 소변 *S. pneumoniae* 항원검사에서도 양성으로 나온 환자의 80-90%에서 항생제 치료를 시작한 이후에도 7일까지 양성이 지속되고[88], 흉수와 같은 다른 체액으로도 검사를 시행할 수 있다[89]. 소변 *S. pneumoniae* 항원검사 결과가 치료에 미치는 영향을 분석한 연구로 소변 *S. pneumoniae* 항원검사에서도 양성이 나온 경우 고용량의 페니실린을 투여하여 *S. pneumoniae*에 의한 폐렴을 안전하고 효과적으로 치료하였다는 후향적 연구도 있다[90].

KQ 3. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 소변의 *Legionella* 항원검사를 시행했을 때 검사를 하지 않은 경우에 비해 치료 항생제를 선택하는데 도움이 되는가?

권고사항

- 입원이 필요한 중등도 혹은 중증의 지역사회획득 폐렴 환자에게 소변 *Legionella* 항원검사를 시행한다(권고강도: 강함, 근거수준: 중등도).

요점

- 소변 *Legionella* 항원검사는 원인 미상의 폐렴으로 입원한 환자에서 적절한 검사이고 특히 중증의 폐렴 사례, 이 질환의 역학적 증거가 있을 때, β -lactam계 항생제 치료에 반응이 없는 사례에 권장된다.

〈근거요약〉

입원이 필요한 중등도 혹은 중증의 지역사회획득 폐렴 환자에게 소변 *Legionella* 항원검사를 시행한다. 소변 *Legionella* 항원검사는 원인 미상의 폐렴으로 입원한 환자에서 적절한 검사이며, 특히 중환

자실에 입원한 폐렴 사례, 이 질환의 역학적 증거가 있을 때, β -lactam계 항생제 치료에 반응이 없는 사례에 권장된다[77-79]. 소변 *Legionella* 항원검사는 1형 *L. pneumophila* 감염을 진단하는데 높은 민감도(~80%)와 특이도(>95%)를 보인다[91]. 발병 1일째부터 항원검사가 양성으로 나오고 수 주간 지속된다[84, 92]. 소변 *Legionella* 항원검사가 도입된 이후 *Legionella* 유행상황에서 신속한 진단과 치료가 이뤄져서 치료성과 치명율을 개선하는데 도움이 되었다[93]. 또 다른 연구에서 유행이 아닌 성인의 지역사회획득 폐렴 환자에게 소변 *Legionella* 항원검사 양성을 조기에 진단한 경우, 양성이 나온 9명의 환자 중 7명의 치료에 검사 결과가 긍정적인 영향을 미쳤다[94].

KQ 4. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 혈액배양이 치료 항생제를 선택하는데 도움이 되는가?

권고사항

- 입원이 필요한 모든 중등도 혹은 중증의 지역사회획득 폐렴 환자에게 항생제 투여 전에 혈액배양검사를 시행한다(권고강도: 강함, 근거수준: 낮음).

요점

- 지역사회획득 폐렴에서 혈액배양의 균 검출률은 5-14%로 낮지만 균이 자라면 다른 배양검사에 비해 진단적 가치가 높고 항생제 내성과 관련한 중요한 정보를 제공한다.
- 중증 지역사회획득 폐렴과 면역저하 환자의 경우에 혈액배양검사가 특히 필요하다.

〈근거요약〉

입원이 필요한 모든 중등도 혹은 중증의 지역사회획득 폐렴 환자에게 항생제 투여 전에 혈액배양검사를 시행한다. 지역사회획득 폐렴의 경우 혈액배양검사에서도 가장 많이 발견되는 원인균은 *S. pneumoniae* 이다. 혈액배양검사에서도 균이 자라면 다른 배양검사에 비해 진단적 가치가 높고 항생제 내성과 관련한 중요한 정보를 제공한다. 그러나 지역사회획득 폐렴에서 혈액배양의 균 검출률은 5-14%로 낮고[75, 95], 양성 결과가 나와도 치료에 미치는 영향이 제한적이라고 알려져 있다[74, 75]. 15개의 관찰연구로부터 총 3,898명의 지역사회획득 폐렴 환자의 자료를 이용하여 체계적 분석을 시행하였던 한 연구에서 혈액배양검사는 경험 항생제의 변경에 거의 영향을 미치지 않았고 설사 항생제를 변경하였다고 해도 치료성적에는 큰 영향이 없었다[96]. 그러나 이 연구에서 면역저하자나 다른 고위험군 환자들을 분석에서 제외하였기 때문에 연구 결과를 중증의 지역사회획득 폐렴에도 일반화하기는 어렵다. 특히 혈액배양검사의 양성예측요인과 중증 지역사회획득 폐렴의 위험인자가 겹치는데[97], 이런 이유로 중증 지역사회획득 폐렴 환자의 경우 혈액배양검사를 반드시 시행하여야 하는 주요 적응증이다. 지역사회획득 폐렴에서 균혈증이 발생하기 쉬운 무비증, 보체 결핍증과 같은 면역저하질환, 만성간질환,

백혈구감소증 환자에도 혈액배양검사가 추천된다[74].

폐렴의 입원기준

KQ 5. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 입원기준에 따른 입원결정이 좋은 예후를 초래하는가?

권고사항

- 지역사회획득 폐렴 환자의 입원 여부 결정은 객관적 기준을 참고로 하여 의료진이 임상적으로 판단한다(권고강도: 강함, 근거수준: 낮음).

요점

- 객관적인 기준을 사용하면 불필요한 입원을 줄여 이와 연관된 부작용을 줄일 수 있으며, 입원이 필요한 환자들에게는 적시에 필요한 치료를 할 수 있다.

〈근거요약〉

지역사회획득 폐렴이 진료에서 가장 중요한 결정 중의 하나는 입원 여부를 결정하는 것이다. 입원치료가 필요하지 않은 환자를 입원시키면 불필요한 의료비용이 증가하며, 경증의 폐렴 환자들은 입원 치료하는 것보다 외래 치료 시 더 빨리 일상생활과 직장생활에 복귀할 수 있고[98], 입원은 오히려 혈전 생성의 위험도를 증가시키고[99], 병원성이 더 강하거나 내성인 균에 중복 감염될 위험을 높인다. 반면 입원치료가 필요했던 환자가 외래에서 치료하다가 후후에 상태가 나빠져서 입원하게 되면 사망할 위험성이 높아지며[100], 중증 지역사회획득 폐렴 환자도 일반 입원실에서 치료하다가 중환자실로 입실하는 경우, 처음부터 중환자실에서 치료한 환자에 비해서 사망률이 더 높다고 보고되었다[101]. 따라서 환자의 중증도나 사망 위험도에 따라 적절하게 외래 치료 혹은 입원, 또한 입원 시 치료 위치도 일반 병실이나 아니면 중환자실이나를 적절하게 결정하는 것이 중요하다.

지역사회획득 폐렴의 입원율이 병원, 의사별로 큰 차이가 있으며[15], 의사들은 일반적으로 폐렴의 심한 정도를 과도하게 평가하여 불필요한 입원을 많이 시키는 경향이 있다고 보고되어 있다[102]. 응급실을 배경으로 한 한 연구에 의하면 연구에 포함됨 1,889명의 저위험군 폐렴 환자 중 845명(44.7%)이 입원치료하였는데, 이들 중 최소한 1/5는 입원치료가 필요한 조건이 전혀 없어서 불필요했던 입원이었다고 분석되었다[103]. 국내에서도 입원한 지역사회획득 폐렴 환자들 중 입원이 왜 필요했는지 불분명한 경우가 많다[104]. 따라서 의원이나 병원급 의료기관의 외래, 혹은 각급 병원의 응급실에서 지역사회획득 폐렴을 진단한 임상 의사가 지금 보고 있는 환자의 사망가능성이나 폐렴의 중증도를 예측할 수 있는 객관적인 지표가 있다면 입원이 가능한 의료기관으로 의뢰할지 여부나 입원을 시킬지 여부

결정에 도움을 받을 수 있을 것이다.

KQ 6. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 입원 및 중환자실 입원기준으로 CURB-65와 폐렴 중증도지표(Pneumonia Severity Index, PSI) 중 어느 기준이 더 좋은 예후를 초래하는가?

권고사항

- 객관적 기준으로는 의원이나 병원급 의료기관의 외래 진료에서는 CRB-65 이용을 권장하며, 응급실 진료 등 혈액 검사 결과가 있는 경우에는 CURB-65의 사용을 권장한다(권고강도: 강함, 근거수준: 낮음).

요점

- PSI와 CURB-65/CRB-65 점수체계는 예측력이 동등하나 적용성 면에서 PSI에 비해 CURB-65/CRB-65가 월등하며 특히 혈액검사가 없는 외래진료 환경에서는 CRB-65의 사용이 가장 적절하다.

〈근거요약〉

폐렴의 중증도를 평가하는 데에는 지금까지 두 개의 지표가 지금까지 가장 많이 연구되고 사용되어 왔는데, 하나는 미국에서 시행한 Pneumonia Patient Outcome Research Team (PORT) 연구에서 나온 자료를 분석하여 만든 점수체계인 PSI이고[105], 다른 하나는 영국 흉부학회에서 1987년 제시한 사망예측모델을 기반으로 개발된 CURB-65나 CRB-65이다[106].

PSI는 지역사회획득 폐렴 환자 중 저위험 환자를 찾아내기 위해서 개발된 점수체계로, 입원치료를 받았던 14,199명의 지역사회획득 폐렴 환자의 자료에서 파생된 점수체계이며, 또 다른 38,039명의 지역사회획득 폐렴 입원 환자의 자료와 2,287명의 전향적 코호트에서 그 타당도를 검증한 점수체계이다[15] (Table 5). PSI는 20개의 변수를 점수화하며, 해당 점수를 합하여 총점을 얻은 후, 이를 이용하여 환자들의 30일 사망가능성을 예측하게 되고 이를 토대로 환자들을 5개의 군으로 구분하게 된다. 각 군의 예측 사망률은 Table 6과 같다. 일반적으로 PSI I II군은 외래치료가 권고되며, III군은 상황에 따라서 외래치료 혹은 단기간 관찰을 위한 입원, IV V군은 입원치료가 권고된다[15, 104].

CURB-65와 CRB-65는 3개국 영국, 뉴질랜드, 네덜란드의 4개 병원에서 전향적으로 수집된 자료를 바탕으로 개발된 폐렴 중증도 점수체계이다[106] (Table 7). 이 연구에 포함됨 1,068명 중 80%는 지표개발에 나머지 20%는 지표의 타당도 검증에 사용되었다. CURB-65는 환자에게 6가지의 점수를 줄 수 있는데, C: Confusion, 혼돈; U: Urea, 요소 >7 mmol/L (= BUN >19 mg/dl); R: Respiratory rate, 호흡수 >30/min; B: Blood pressure, 수축기 혈압 <90 mmHg 혹은 이완기 혈압 60 mmHg; 65: 나이 >65세 이상인 경우로 각 소견이 있으면 1점씩 점수를 부과

여 0에서 5점까지 줄 수 있다. CURB-65는 CURB-65에서 혈액 검사가 필요한 혈중 요소 항목을 빼고 점수를 주는 점수체계로 0점에서 4점

Table 5. 폐렴 중증도지표(pneumonia severity index, PSI) 점수

인자	점수
환자 연령	
남자	만 연령
여자	만 연령 - 10
요양 시설 거주자	+10
동반 질환*	
신생물병	+30
간 질환	+20
울혈성 심부전	+10
뇌혈관질환	+10
만성 신장질환	+10
진찰 시 징후	
급성 정신상태 장애 [†]	+20
호흡수 ≥ 30 /분	+20
수축기 혈압 < 90 mmHg	+15
체온 $< 35^{\circ}\text{C}$ 혹은 $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+15
맥박수 ≥ 125 /분	+10
검사실 수치	
동맥혈 pH < 7.35	+30
BUN ≥ 30 mg/dL	+20
혈청 나트륨 < 130 mEq/L	+20
혈청 포도당 > 250 mg/dL	+10
혈색소 < 9 g/dL (적혈구용적률 $< 30\%$)	+10
대기하 동맥혈 산소분압(PaO_2) < 60 mmHg (SaO_2 $< 90\%$)	+10
흉부 방사선 검사에서 흉수 확인	+10

*동반질환(신생물병: 일년 이내, 피부 기저세포암 및 피부 상피세포암은 제외; 간 질환: 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 간경화 혹은 만성활동성간염; 울혈성 심부전: 병력, 진찰, 혹은 검사로 진단; 뇌혈관질환: 임상적인 중풍 혹은 CT나 MRI로 확진된 경우).

[†]정신상태 장애: 사람, 장소와 시간에 대한 지남력 장애; 혹은 최근 발생한 의식수준 저하.

BUN, blood urea nitrogen.

까지 점수를 부과한다. CURB-65와 CRB-65 모두 점수가 높아지면 높아질수록 사망위험도가 증가하며 이는 Table 7에 제시되어 있다. CURB-65나 CRB-65의 임상적 유용성은 유사하다고 보고되고 있으며[107-113], 변별력도 유사한 것으로 보고되고 있다[110, 113].

이런 폐렴 중증도 지표를 사용하는 것이 사용하지 않는 경우보다 환자들의 치료 결과가 향상되는지는 대한 근거는 분명하지 않다. 환자의 특성이나 PSI같은 중증도 평가를 입원결정에 포함시킨 지침을 사용하면 여러 치료 결과가 향상 된다는 보고는 있지만[114], 이런 연구에 사용된 지침들은 입원 결정하는 방식뿐만 아니라 항생제 권고안 등 치료 결과에 영향을 줄 수 있는 다른 요인들이 포함되어 있기 때문에 이런 중증도 지표를 통한 입원 여부 결정의 영향을 정확하게 알기 힘들다. 그렇지만 이런 객관적인 기준을 사용하게 되면 폐렴 환자의 입원율은 감소한다[115-118].

PSI와 CURB-65나 CRB-65 점수체계 중 어떤 점수체계가 더 우월한지도 아직 확실하지 않다. 우선 이 두 점수체계를 비교한 무작위 연구는 없다. 또한 같은 환자군을 대상으로 양 기준의 예측력을 비교한 연구들은 대부분은 비슷한 예측력을 보고하고 있어[113, 119-122], 두 가지 중증도 점수체계 중 어떤 것이 더 예측력이 뛰어나다고 할 수 없다. 일부 연구에서는 PSI가 우수한 결과를 보이는데, PSI를 개발한 연구자가 공동저자로 참여한 한 연구에 의하면 PSI 기준이 CURB-65에 비해 더 많은 환자를 저위험군(PSI I-III군, 68% vs. CURB-65 < 2 , 61%)으로 분류하며 이 군에서 사망률이 비슷하였고, AUC로 측정한 예측력이 CURB-65에 비해 PSI가 유의하게 높았다고 보고하였다[107].

그러나 PSI는 측정해야 하는 변수들이 20개로 많고 많은 혈액검사 결과가 점수를 결정하는 데에 포함되기 때문에 특히 우리나라와 같이 환자를 빠른 시간에 환자를 평가를 해야 하는 외래진료나 응급실 진료에서는 적용하기 힘든 점이 큰 제한점으로 작용한다. 따라서 의원급이나 병원급 의료기관의 외래 진료에서 폐렴이 처음으로 진단된 경우는 CRB-65로 환자를 평가하여 점수가 0이 아닌 경우 입원이 가능한 병원으로의 전원이나 입원 진료를 고려하는 것을 권고한다. 단, CRB-65의 나이 기준(65세 이상)만 만족시키고 다른 생리학적 지표는 안정적인 환자에서는 외래 진료를 고려할 수 있다. 또한 응급실 진료 시나 외래 진료 시에 혈액검사 결과를 진료에 사용할 수 있다면 동일한 목적으로 CURB-65를 사용할 수 있으며 이를 참조하여 임상적 판단에 도움을 받는 것을 권고한다(Table 7).

Table 6. Pneumonia severity index (PSI) 점수에 따른 예측 사망률, 위험도와 권고사항

계층	PSI 점수	예측 사망률(%)	위험도	권고사항
I	연령 < 50 세, 동반질환 및 임상 징후 없음	0.1 - 0.1	낮음	집에서 치료
II	1 - 70	0.6 - 0.7	낮음	집에서 치료
III	71 - 90	0.9 - 2.8	낮음	집에서 치료 혹은 입원치료
IV	91 - 130	8.2 - 9.3	중등도	입원치료
V	> 130	27.0 - 31.1	높음	중환자실 입실 고려

아무리 예측력이 좋은 객관적 중증도 점수체계를 이용하더라도 환자의 입원 필요성 결정이 완벽할 수는 없다. 따라서 이러한 점수체계는 임상적 판단을 도와주는 도구이지 절대적인 기준은 아니며, 의료진의 '임상적 판단'을 대체할 수 없다. 대표적으로 중증도 점수체계로는 환자가 저위험군으로 분류되지만 입원치료가 필요할 수 있는 상황은 다음과 같다. 1) 폐렴의 합병증이 발생한 경우, 2) 폐렴으로 기저질환의 악화된 경우, 3) 경구로 약을 복용할 수 없는 경우, 그리고 4) 점수체계상으로 여러 항목이 고위험군의 기준에 약간씩 못 미쳐서 저위험군으로 판정된 경우 등이다[15]. 또한 환자의 입원 필요성을 결정할 때 환자의 사회적 상황과 환자의 의사가 같이 고려되어야 한다. 예를 들어 혼자서 사는 고령의 환자로 거동이 불편한 경우 중증도 점수체계가 낮더라도 폐렴이 좋아질 때까지는 입원이 필요할 수 있다.

KQ 7. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 입원기준에 따른 중환자실 입원결정이 좋은 예후를 초래하는가?

권고사항

- 지역사회획득 폐렴 환자가 기계환기 보조가 필요하거나 패혈성 속이 동반된 경우에는 중환자실 입원치료가 필요하다(권고강도: 강함, 근거수준: 중등도).
- CURB-65가 ≥ 3 이거나 IDSA/ATS 중증폐렴 정의의 보조인자 기준을 충족하는 경우, 임상적으로 폐렴이 진행하는 경우, 기저질환의 악화가 있는 경우에는 중환자실 입실 필요성에 대해서 검토해야 한다(권고강도: 약함, 근거수준: 낮음).

요점

- 전통적으로 중환자실 입실이 필요한 환자인 기계환기 보조가 필요한 경우나 패혈성 속인 경우에는 이견이 없으나 이를 제외한 경우에는 특정 기준만으로 중환자실 입실을 결정하기는 힘들기 때문에 여러 가지 상황으로 고려하여 입실 결정을 해야 한다.

〈근거요약〉

기계환기 보조가 필요하거나 패혈성 속인 경우에는 중환자실 입실이 필요하다.

CURB-65 나 2007년 IDSA/ATS 중증폐렴 정의 등의 기준을 사용할 수는 있으나 이런 기준들의 예측력이 완벽하지 않고 임상적 유용성이 증명이 되지 않았기 때문에 다른 여러 가지 상황을 고려하여 중환자실 입실을 결정해야 한다.

전통적으로 중환자실 입실 기준이 되는 호흡부전으로 기계환기 보조가 필요한 환자이거나 패혈성 속이 동반된 환자들은 중환자실로 입실하여 치료를 해야 한다는 데에는 이견이 없다. 그러나 그런 필요성이 아직 없는 환자에서 중환자실 입실 여부를 결정하는 것은 쉬운 일이 아니다.

2007년도 IDSA/ATS에서 공동으로 제작한 지역사회획득 폐렴 지침에서 중환자실 입실이 필요한 중증 폐렴의 정의를 2001년도 ATS에서 제시한 기준을 변형하여 전문가 합의로 발표하였다[15, 123] (Table 8). 이 기준은 주기준과 보조기준으로 나뉘어 있는데 주기준은 기계환기 보조가 필요하거나 승압제가 필요한 패혈성 속 두 가지이며 보조기준은 2001년도 ATS 기준에 포함되었던 인자에다가[123], CURB-65의 임상 인자들을 추가하여 7가지 인자를 만들었고, 주기준 중 하나를 만족하거나 보조기준 7가지 중 3가지를 만족하면 중증폐렴으로 정의하였다. 이 기준은 PSI ≥ 4 나 CURB-65 ≥ 3 보다는 예측력이 좋다고 알려져 있지만[124], 당연히 중환자실 입실이 필요한 주기준을 만족했던 환자를 제외하고 보조기준만으로 예측을 해보면 PSI나 CURB-65로 예측한 것보다는 약간 예측력이 향상하지만 그래도 제한점이 있어 특이도는 좋으나 예민도는 중간 정도라고 알려져 있다[125]. 또한 이 보조기준에 포함되어 있는 인자 중 일부(백혈구감소증, 혈소판감소증, 저체온)는 환자에게 매우 드물게 환자에게 발견되기 때문에 이를 제외해도 보조기준의 예측력이 달라지지 않는다는 보고도 있으며 다른 인자를 추가하는 것이 예측력을 증가시킨다는 보고도 있다[126]. 그 외에 중환자실 입실 여부를 예측하는 데에 연구된 점수체계로 SMART-COP [127], SCAP점수[128] 등이 있지만 이들도 역시 비슷한 한계가 있는 점수체계들이다.

따라서 아직 완벽하게 중환자실 치료 필요성을 예측할 수 있는 도구가 없는 실정에서는 모든 입원한 환자에서 CURB-65가 ≥ 3 이거나 IDSA/ATS 중증폐렴 정의의 보조인자가 있는 경우, 임상적으로 폐렴이 진행하는 경우, 기저질환의 악화가 있는 경우에는 중환자실 입실 필요성에 대해서 고려해야 한다.

Table 7. CURB-65와 CRB-65를 이용한 사망률 위험도 층화

사망 위험도	CURB-65 점수	관찰된 사망률*	권고사항	CRB-65	관찰된 사망률*	권고사항
낮음	0 혹은 1	1.5%	집에서 치료	0	1.2%	집에서 치료 가능
중등도	2	9.2%	입원치료	1 혹은 2	8.15%	입원 가능한 병원으로 의뢰 및 평가 필요
높음	3-5	22%	중증 폐렴으로 치료	3 혹은 4	31%	빠른 입원치료 필요

Lim WS et al. Thorax 2002;56:377-382.

폐렴의 치료

1. 외래 환자의 폐렴 치료

KQ 8. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 외래치료 시 1차 선택약으로 권고되는 항생제는 무엇인가?

권고사항

- 경험적 항생제로 β -lactam 사용을 권장한다(권고강도: 강함, 근거수준: 높음).
- 경험적 항생제로 respiratory fluoroquinolone 사용을 권장한다(권고강도: 강함, 근거수준: 높음).
- 결핵을 배제할 수 없는 경우에는 respiratory fluoroquinolone의 경험적 사용을 피한다(권고강도: 약함, 근거수준: 낮음).

요점

- β -lactam가 β -lactam + macrolide에 비해 치료효과가 떨어지지 않는다.
- β -lactam + macrolide는 비정형 폐렴이 의심되는 경우에 한해 권고한다.
- Respiratory fluoroquinolone이 결핵균에도 우수한 항균력을 보이기 때문에 지역사회획득 폐렴에서 결핵이 다른 세균성 폐렴으로 오인되었을 때 결핵 진단이 지연되고 결핵균의 fluoroquinolone 내성을 야기할 우려가 있다.

〈근거요약〉

입원을 요하지 않는 환자에서의 경험적 항생제는 β -lactam 단독 또는 β -lactam과 macrolide의 병용, 또는 respiratory fluoroquinolone 사용이 권장된다. 추천되는 항생제는 다음과 같다(알파벳 순).

- β -lactam: amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, cefditoren, cefpodoxime,

- Macrolide: azithromycin, clarithromycin, erythromycin, roxithromycin
- Respiratory fluoroquinolone: gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin

Macrolide나 tetracycline 단독요법은 *S. pneumoniae*의 높은 내성률 때문에 권장되지 않는다. 비정형 폐렴이 의심될 경우 β -lactam에 macrolide를 병합할 수 있고, 추천되는 macrolide는 azithromycin, clarithromycin, erythromycin, roxithromycin이다.

입원을 요하지 않는 경증의 지역사회획득 폐렴의 치료에 있어서 비정형 폐렴의 원인균을 표적으로 하는 항생제를 사용해야 하는가에 대해서는 논란이 있다. 세계 여러 국가에서 시행된 다기관 제3상 임상시험에 등록된 폐렴증례 데이터베이스(Community-Acquired Pneumonia Organization, CAPO database)를 이용해 2차적으로 시행된 후향적 연구에서는 사망율과 임상 경과에 있어서 비정형 폐렴균에 효과적인 항생제 치료가 더 우수한 결과를 보였다[129]. 이를 토대로 입원하는 지역사회획득 폐렴 환자 모두에 대해서 비정형 폐렴균에도 효과적인 항생제 치료를 하는 것이 사망률이나 치료 경과에 있어 바람직하다고 하였다. 또한, 미국의 2007년 IDSA/ATS 폐렴 치료 지침에서도 이와 같은 권고안을 담고 있다. 하지만, 심하지 않은 지역사회 획득 폐렴 환자에서 메타분석 결과 비정형 폐렴의 원인균을 표적으로 하는 항생제 단독 사용이 β -lactam 단독제에 비해 임상 결과가 더 좋지 않았고[130], 지역사회획득 폐렴으로 입원한 환자 대상으로 시행한 2012년 Cochrane review도 같은 결과를 보고하였다[131]. 2015년에 발표된 연구 결과에서도 β -lactam 단독 치료가 β -lactam + macrolide에 비해 열등하지 않았다[132]. 따라서 본 지침에서는 비정형 폐렴이 의심되는 경우에 한해서 β -lactam에 macrolide를 추가하도록 권고하였다.

Beta-lactam 중에서 penicillin 계에서는 amoxicillin 또는 amoxicillin/clavulanic acid를 권장하였는데 이는 이전에 *S. pneumoniae*의 penicillin 내성률이 높다고 알려진 바와 달리 수막염이 아닌 경우 실제 임상 성적에 있어서는 penicillin 내성과 임상 성적과의 연관성이 별로 없다는 연구 결과와 약동학/약역학을 토대로 하는 연구 결과 및 전문가의 의견을 종합하여 *S. pneumoniae*의 penicillin 내성 판정 기준이 매우 높게 상향 조정된 미국 CLSI의 감수성 판정 기준(2008년 1월 개정)에 따른 경우 국내 분리 *S. pneumoniae*의 페니실린 내성률은 매우 낮다는 결과에 근거하였다. 2007년 IDSA/ATS, 2009년 BTS, 2011년 ERS/ESCMID 모두에서 amoxicillin을 주된 치료제로 권고하였다.

경구용 cephalosporin 중에서는 2007년 IDSA/ATS, 2011년 ERS/ESCMID 지침에서 권장한 cefpodoxime과 2011년 ERS/ESCMID 지침에서 권장하였고 국내에서의 폐렴 원인균에 대한 항생제 감수성 연구 보고가 있는 cefditoren이 권고안에 포함되었다[5]. 반면, cefuroxime의 경우 국내 분리 *S. pneumoniae*의 내성률이 상당히 높아서 권고안에서 제외되었다. 2011년 ERS/ESCMID 지침에서도 균혈증을

Table 8. IDSA/ATS 중증 지역사회폐렴 기준

주기준 (1가지 만족)	침습적 기계환기 승압제가 필요한 패혈성 속
그리고	
보조기준 (3가지 만족)	호흡수 ≥ 30 회/분 PaO ₂ /FiO ₂ 비 ≤ 250 다엽성 침범 혼돈/지남력장애 요독증(BUN ≥ 20 mg/dL) 백혈구감소증(백혈구 수, $<4,000/\text{mm}^3$) 혈소판감소증(혈소판 수, $<100,000/\text{mm}^3$) 저체온증(중심 체온, $<36^\circ\text{C}$) 적극적인 수액소생이 필요한 저혈압

IDSA, Infectious Diseases Society of America; ATS, American Thoracic Society; PaO₂, partial pressure of oxygen in arterial blood; FiO₂, fraction of inspired oxygen; BUN, blood urea nitrogen.

동반한 *Spneumoniae* 폐렴 환자에서 cefuroxime 사용이 사망을 증가와 연관되어 있다는 연구를 언급하였다[134].

2007년 IDSA/ATS, 2009년 BTS, 2011년 ERS/ESCMID 지침에서는 macrolide 또는 tetracycline 단독치료도 권고되고 있으나, 본 지침에서는 이를 제외하였다. 이는 이들 항생제가 국내 *S. pneumoniae* 분리주에서 높은 내성률을 보이기 때문이다.

Fluoroquinolone 단독요법의 경우 결핵균에도 우수한 항균력을 보이기 때문에 지역사회획득 폐렴에서 결핵이 다른 세균성 폐렴으로 오인되었을 때 결핵 진단이 지연되고 결핵균의 fluoroquinolone 내성을 야기할 우려가 있다. 따라서 이러한 이유로 결핵을 배제할 수 없는 경우에는 fluoroquinolone의 경험적 사용을 피할 것을 권장한다.

Levofloxacin의 경우 *S. pneumoniae*에 의한 폐렴 환자에서 500 mg 1일 1회 요법보다는 750 mg 1일 1회 요법이 더 이상적이라고 보고되었다[135]. 임상 연구에서도 levofloxacin 750 mg 1일 1회 5일 요법은 우수한 효과를 보임이 보고되면서 폐렴 치료에 있어서 표준 용법으로 자리를 잡았다[136]. Gemifloxacin의 경우에도 5일 요법의 치료 효과가 7일 요법과 비교하여 떨어지지 않는다는 연구 보고가 있었다[137].

2. 일반병동 입원환자의 폐렴 치료

KQ 9. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 입원치료 시 β -lactam/macrolide (혹은 respiratory fluoroquinolone) 병용 치료가 β -lactam 단독치료보다 좋은 예후를 초래하는가?

권고사항

- 일반병실에 입원하는 경증 또는 중등도 폐렴 환자의 경험적 치료 시 β -lactam 항생제 또는 respiratory fluoroquinolone 항생제의 단독투여를 권장한다(권고강도: 약함, 근거수준: 중등도).
- β -lactam 항생제와 macrolide 항생제의 병용투여는 비정형세균 감염이 의심되거나, 중증 폐렴인 환자에서 제한적으로 사용한다(권고강도: 약함, 근거수준: 중등도).

요점

- 경증-중등도 지역사회획득 폐렴에서 β -lactam 항생제와 macrolide 항생제의 병용투여는 β -lactam 항생제 단독투여와의 치료 성적(치료율, 후유증 발생, 사망률 등)에서 차이가 없었다.
- 비정형 세균에 의한 폐렴 또는 중증 폐렴 환자에서 β -lactam 항생제와 macrolide 항생제의 병용 투여 시 β -lactam 항생제 단독투여에 비해 임상적 안정에 도달하는 비율이 높았다.

〈근거요약〉

일반병동으로 입원하는 폐렴 환자에 대한 경험적 항생제는 질환의 중증도, 예를 들어 경증 폐렴(CURB-65 0-1점, PSI 1-2점, 중등도 폐렴

(CURB-65 2-3점, PSI 3-4점), 중증 폐렴(CURB-65 >3점, PSI 5점) 여부에 따라 달라진다. 경험적 치료 항생제의 선택이나 투여 방법은 환자의 임상 상황과 치료 의료진의 선택 항생제에 대한 판단, 즉 항생제 내성만이 아니라 약제 알레르기, 복용 순응도, 이전 항생제 사용력(penicillin, macrolide, fluoroquinolone 등), 비용, 잠재적인 부작용 등을 함께 고려하여 결정한다. 이후 원인 균의 동정과 감수성 결과가 보고되면 이를 토대로 하여 임상결과를 반영하여 항생제를 재조정해주어야 한다.

경증 또는 중등도 폐렴의 경험적 치료 시 β -lactam 항생제 또는 respiratory fluoroquinolone의 단독투여를 권장한다. 2007년 미국의 IDSA/ATS 폐렴 치료지침과 2009년 국내 지역사회획득 폐렴치료 지침에서는 β -lactam 항생제와 macrolide 항생제의 병용투여 또는 respiratory fluoroquinolone 단독투여를 권고하였다[15, 104]. 당시 치료지침에 포함된 대부분의 병용투여 연구들이 후향적 연구 또는 관찰연구였다는 제한점이 있었다[138-141]. 이후에 진행된 전향적 비교연구들에서 경증-중등도 폐렴에서 β -lactam 항생제와 macrolide 항생제의 병용치료는 β -lactam 항생제 단독치료와의 치료 성적(치료율, 후유증 발생, 사망률 등)에서 유의한 차이가 없었다[130-132, 142, 143]. 경증-중등도 폐렴 치료에서 β -lactam 항생제 치료와 항-비정형세균 효과를 가진 macrolide 또는 fluoroquinolone 항생제 치료의 효과를 비교한 18개 연구들의 메타분석에서 두 약제 치료군 간 임상경과의 유의한 차이는 없었다(상대위험도, 0.97; 95% 신뢰구간 0.87-1.07)[130]. Postma 등이 시행한 전향적 CAP-START 연구에서 일반병동에 입원한 폐렴 환자들을 β -lactam 항생제 단독투여(656명), β -lactam 항생제와 macrolide 병용 투여(739명), fluoroquinolone 항생제 단독 투여(888명) 등 각각 3개 군으로 달리 치료한 후 치료 효과를 비교하였다. 치료군별 90일 사망률은 각각 β -lactam 단독투여군 9.0%, β -lactam 항생제와 macrolide 병용투여군 11.1%, fluoroquinolone 항생제 단독투여군 8.8%로 β -lactam 항생제 단독투여군의 치료성적이 다른 치료군에 비해 낮지 않았다[144]. 중등도 폐렴 환자의 치료에서 β -lactam 항생제 단독투여와 β -lactam 항생제와 macrolide 병용투여를 전향적으로 비교한 Garin 등의 연구에서 β -lactam 항생제 단독투여군의 41.2%, 병용투여군의 33.6%에서 7일 치료 후 임상적 안정 상태에 도달하지 못하였다($P = 0.07$). 비정형 세균감염이 아닌 경우(상대위험도, 0.99; 95% CI, 0.80 - 1.22), PSI 1-3점에 해당되는 폐렴(상대위험도, 1.06; 95% CI, 0.82 - 1.36)에서는 β -lactam 항생제 단독투여와 macrolide 병용투여군의 임상적 안정 도달 차이는 없었으나 비정형세균 폐렴(상대위험도, 0.33; 95% 신뢰구간, 0.13 - 0.85) 또는 PSI 5점의 중증 폐렴(상대위험도, 0.81; 95% 신뢰구간, 0.59 - 1.10)에서는 β -lactam 항생제 단독투여군에서 임상적 안정에 도달하는 성적이 낮았다. β -lactam 항생제 단독투여군에서 30일 이내 재입원율이 높았으며(7.9%, 3.1%, $P = 0.01$), 다른 임상지표인 90일 이내 사망률, 중환자실 입원율, 합병증 발생, 재원기간, 폐렴 재발률 등은 단독투여군과 병용투여군 간 유의한 차이가 없었다[142].

따라서 이번 개정 국내 지역사회획득 폐렴의 치료지침에서는 일반

병동에 입원하는 경증-중등도 폐렴에 대해 β -lactam 항생제 또는 respiratory fluoroquinolone 항생제의 단독 투여를 권한다. 또 입원환자의 특성을 고려하여 초기 항생제 치료는 경구 투여보다 β -lactam 항생제인 amoxicillin/clavulanic acid, ampicillin/sulbactam, cefotaxime, ceftriaxone 또는 respiratory fluoroquinolone인 gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin 등의 정맥투여를 추천한다[전문가 의견][143, 144]. β -lactam 항생제와 macrolide 항생제의 병용투여는 사망을 감소 효과가 보고된 비정형 세균(*Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp.) 감염 또는 중증 폐렴 환자들에서 제한적으로 권장한다[143, 144]. 경구 macrolide 항생제는 고령자에서 심혈관계 위험 증가와 관련이 있어 사용 시 주의가 필요하다. 특히 erythromycin은 낮은 경구 생체이용률과 QT 간격 연장, 심혈관계 사망률 증가 등의 이상반응 보고가 있어 사용을 권장하지 않는다[145, 146].

심한 penicillin 이상반응 등으로 인해 β -lactam 사용이 어려운 환자는 respiratory fluoroquinolone인 gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin 등을 사용하도록 권한다. Fluoroquinolone 항생제의 사용이 결핵진단의 지연, 약제내성의 증가와 관련이 있다는 연구결과들이 있어 아직 결핵 유병률이 낮지 않은 우리나라의 상황을 고려하여 신중하게 사용할 필요가 있다[147-149]. Fluoroquinolone과 관련된 기존 임상연구로는 moxifloxacin 단독요법이 ceftriaxone과 levofloxacin의 병용요법에 비해 치료효과가 낮지 않다는 전향적 무작위 대조 임상연구 보고가 있었으며[150], 경구 gemifloxacin이 ceftriaxone 투여 후 경구 cefuroxime를 투여한 군과 유사한 임상 효과를 보이고 비용 면에서 더 나았다는 보고가 있다[151].

KQ 10. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 적정 항생제 치료 기간은 얼마인가?

권고사항

- 항생제는 적어도 5일 이상 투여한다(권고강도: 강함, 근거수준: 낮음).

요점

- 항생제는 적어도 5일 이상 투여하며, 폐렴 원인, 환자 상태, 항생제의 종류, 치료에 대한 반응, 동반질환 및 폐렴 합병증 유무에 따라 달라진다.

〈근거요약〉

통상적으로 항생제는 7-10일 투여하지만 원인 미생물, 환자 상태, 항생제의 종류, 치료에 대한 반응, 동반질환 및 폐렴 합병증 유무 등에 따라 달라질 수 있다[15, 152]. 일반적으로 적어도 5일 이상 치료하며, 환자 상태, 원인 균주 등에 따라 치료 기간은 변화될 수 있다. 치료 종료를 위해서는 48-72시간 동안 발열이 없어야 하고, 치료 종료 전 Table 9의 임상적 안정 기준의 징후 중 1개 이상이 남아 있으면 안 된다[15]. Gemifloxacin과 levofloxacin (750 mg/일)의 경우 5일 치료로 충

분하다는 연구 보고가 있다[138, 153]. 반감기가 긴 항생제(예, azithromycin)는 3-5일 사용이 가능하다[153-155]. 균혈증을 동반한 *S. aureus* 폐렴, 그람 음성 장내세균 폐렴, 폐외 장기의 감염이 동반된 폐렴, 초기 치료에 효과적이지 않았을 경우 등에서는 단기치료로 불충분할 수 있다[15]. 또한, 공동(cavity)을 형성했거나 조직괴사 징후가 있는 경우는 장기간 치료가 필요할 수 있다[15]. *Legionella* 폐렴은 적어도 14일 이상 치료한다[152].

KQ 11. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 주사 항생제 치료를 경구 항생제로 전환하는 적절한 시점은 언제인가?

권고사항

- 임상적으로 안정이 되고, 경구 치료가 가능하면, 정주 치료에서 경구 치료로 전환이 가능하다(권고강도: 강함, 근거수준: 높음).

〈근거요약〉

환자가 중환자실에 입실한 중증 폐렴 환자가 아니라면, 임상적 호전을 보이면서, 혈액학적으로 안정되고, 정상적인 경구섭취 및 소화 기능을 보이면 경구 치료로 전환이 가능하다(Table 10). 경구 치료로 전환하는 기준은 1) 기침 및 호흡 곤란의 호전, 2) 해열: 8시간 동안 <37.8도 유지, 3) 혈액검사에서 백혈구 수의 정상화, 4) 충분한 경구 섭취량 및 정상적인 위장관 흡수 기능이다[156, 157]. 이 기준을 이용한 한 전향적 연구에서 폐렴으로 입원한 200명의 환자 중 133명(67%)이 3일 이내에 이 기준을 만족시켜 경구 치료로의 전환이 가능하였으며, 이들 중 임상적 치료 실패로 이어졌던 환자는 1명밖에 없었다[157]. 이 기준은 폐렴 중 예후가 불량한 균혈증을 동반한 *S. pneumoniae* 폐렴에도 적용이 가능하다[158].

입원 환자에서 정주 치료 기간을 줄이는 또 하나의 방법은 아예 경구 치료로 시작하거나 정해진 기간만 정주 치료를 시행하고 경구로 전환하는 방법인데, 이런 방법들로 치료했을 때 치료 성적은 기존의 방법과 동등하면서 입원기간을 단축시킬 수 있다는 보고가 있다[159]. 그러나 어떤 환자들이 이런 접근방법으로 도움을 받을 수 있을지, 또한 가장 적절한 정주 치료 기간 등에 대한 구체적인 연구가 더 필요하다.

경구 항생제로 전환 후 반드시 입원한 상태에서 환자 상태를 살펴

Table 9. 임상적 안정의 기준

발열 호전 >24시간
심박수 < 100회/분
과호흡의 호전
혈압 저하 안정
저산소증 호전
백혈구 수치 호전

보지 않아도 된다. 5,248명의 고령 폐렴 환자의 후향적 연구에서 경구용 항생제 전환한 날 퇴원한 환자와 입원 상태에서 하루 더 관찰한 환자의 14일 이내 재입원율과 30일 사망률의 차이가 없었다[160].

일반적으로 경구 항생제는 주사로 사용된 항생제와 동일한 제제, 만일 동일한 제제가 없다면 같은 계열의 약의 사용이 권장된다. 미국 등과 같이 *S. pneumoniae*의 macrolide에 대한 고도 내성의 빈도가 낮은 지역에서는 1) 동정된 균이 없거나 원인균이 *S. pneumoniae*인 경우, 2) 경험적 항생제로 β -lactam과 macrolide 정주 제제가 사용된 경우에는 경구 macrolide제제 단독 사용을 권유하고 있으나[15], 우리나라와 같이 *S. pneumoniae*의 macrolide에 대한 고도내성 빈도가 높은 지역에서는 이런 원칙을 그대로 받아들일 수 있는 근거가 없어, 기존의 정주로 시작한 항생제 제통의 경구용 약제를 충분한 기간만큼 사용하는 것이 권고된다.

KQ 12. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 적절한 퇴원 시점은 언제인가?

권고사항

- 경구 치료가 가능하고, 기저질환에 대한 치료와 진단적 검사가 필요 없고, 환자를 돌볼 수 있는 사회적 환경이 된다면 퇴원을 고려할 수 있다(권고강도: 강함, 근거수준: 높음).

〈근거요약〉

갖고 있는 기저질환에 대한 치료가 필요 없고, 진단적 검사가 필요 없으며, 환자를 돌볼 수 있는 사회적 환경이 된다면 고려할 수 있다 [136, 157, 161] (Table 11). 그러나 퇴원의 결정은 어떤 객관적인 기준만으로 판단할 수 없는 것으로, 궁극적으로는 담당 임상 의가 환자의 임상적, 사회적 상황을 고려하여 판단하여야 한다. 예를 들면, 퇴원 전에 PSI에 포함된 임상적 안정상태의 조건을 반드시 모두 만족시켜야

Table 10. 경구 항생제로의 전환 기준

임상적 안정의 기준(발열 호전 >24시간, 심박수 <100회/분, 과호흡 호전, 혈압 저하 안정, 저산소증 호전, 백혈구 수치 호전)을 모두 만족
세균성 패혈증 상태가 아님
<i>Legionella</i> spp., <i>Staphylococcus aureus</i> 혹은 그람음성 장내세균에 의한 폐렴이 아님
정상적인 위장 흡수

Table 11. 퇴원 기준

경구 항생제로의 전환 기준을 모두 만족
기저질환에 대한 치료가 필요 없음
추가적인 진단적 검사가 필요 없음
환자를 돌볼 수 있는 사회적 환경이 마련됨

하는지는 아직 논란이 있는 상태이다. 그러나 만족시키지 못하는 조건의 수가 많으면 많을수록 환자의 예후는 불량할 가능성이 높다 [162, 163]. 680명의 입원한 폐렴 환자를 추적한 한 전향적 연구에 따르면 환자가 퇴원하기 전 24시간 동안 Table 9의 임상적 안정상태의 조건을 모두 만족시키면 사망이나 재입원이 10.5%였지만, 이 중 하나를 만족시키지 못하면 사망이나 재입원이 13.7%로 교차비(odds ratio)가 1.6이며, 2개 이상 만족시키지 못하면 46.2%로 교차비가 5.4로 증가한다고 보고하였다[162]. 최근 발표된 또 다른 전향적인 연구에서도 퇴원 시 임상적 안정 상태를 만족시키지 못하는 조건들의 수가 많을수록 환자의 30일 사망률이 높아짐을 보고하였고, 특히 발열 여부가 예후와 가장 연관성이 높다고 하였다[163].

PSI가 높을수록 환자가 임상적 안정상태에 도달하는 기간이 길어지며[104], 이는 여러 동반질환이 있는 노년층에서 긴 회복기간이 필요한 데에서 기인한다[164]. 또한 폐렴으로 치료받은 후 퇴원한 환자들의 재입원의 대부분의 원인은 동반질환에 기인한다. 따라서 여러 동반 질환이 있는 노년층에서 퇴원 시점을 결정할 때에는 조기 재발 치료를 포함한 추가적인 조치가 필요한지를 평가하는 것이 좋다.

KQ 13. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 산소요법, 저분자헤파린요법, 그리고 조기 활동이 도움이 되는가?

권고사항

- 저산소증이 동반된 환자에서 산소요법으로 94-98%의 산소포화도를 유지한다(권고강도: 약함, 근거수준: 낮음).
- 정맥 혈전색전증 발생 위험이 높은 환자에서 저분자헤파린을 투여한다(권고강도: 강함, 근거수준: 높음).
- 조기 활동을 권장한다(권고강도: 강함, 근거수준: 높음).

〈근거요약〉

산소요법: 8 kPa 이상의 동맥혈 산소 분압과 94-98%의 산소포화도를 유지하기 위해 산소요법이 필요하며, 과탄산증 호흡부전 발생의 위험이 높지 않다면, 고농도의 산소를 안전하게 적용할 수 있다. 과탄산증 호흡부전 발생의 위험이 높은 환자는 24-28% 저농도 산소 요법으로 시작하여, 반복적인 동맥혈가스검사 결과를 확인하면서, 88-92% 산소포화도와 pH ≥ 7.35 가 유지되는 범위 내에서 산소를 투여한다[165].

저분자헤파린 요법: 급성 호흡 부전을 동반한 폐렴 환자는 정맥 혈전색전증의 고위험군으로 저분자헤파린을 투여한다[166, 167]. 7,719명의 폐렴 환자에서 적절한 항생제를 적기에 투여하고 혈전색전증을 예방하기 위한 헤파린 투여를 하는 지침을 적용한 경우 사망률을 줄였다[168].

조기 활동: 조기 활동은 임상적으로 좋은 예후를 보인다. 458명을 대상으로 전향적 연구에서 입원 후 첫 24시간 이내에 적어도 20분 이상 침상에서 나와 수직의 자세를 유지하고, 이후 매일 점진적으로 활동량을 늘린 환자는 입원 기간이 1.1일 짧았다[169].

3. 중환자실 입원환자의 폐렴 치료

KQ 14. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 중환자실 입원치료 시 β -lactam /macrolide (혹은 respiratory fluoroquinolone) 병용치료가 β -lactam 단독치료보다 좋은 예후를 초래하는가?

권고사항

- 중환자실 입원치료를 필요로 하는 환자는 β -lactam 단독요법보다는 β -lactam + azithromycin/fluoroquinolone의 병용요법을 권장한다(권고강도: 강함, 근거수준: 중등도)

KQ 15. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 중환자실 입원치료 시 β -lactam/macrolide (혹은 respiratory fluoroquinolone) 병용요법이 respiratory fluoroquinolone 단독요법보다 좋은 예후를 초래하는가?

권고사항

- 중환자실 입원치료를 필요로 하는 환자는 β -lactam 단독요법보다는 β -lactam + azithromycin/fluoroquinolone의 병용요법을 권장한다(권고강도: 강함, 근거수준: 중등도).
- 중환자실 입원치료를 필요로 하는 환자는 respiratory fluoroquinolone 단독요법보다는 β -lactam + azithromycin/fluoroquinolone의 병용요법을 권장한다(권고강도: 강함, 근거수준: 중등도).

요점

- 중환자실 입원을 필요로 하는 중증 지역사회획득 폐렴 환자의 치료는 단독요법보다는 병용요법을 권장한다.
- *P. aeruginosa*에 의한 폐렴이 의심되는 경우에는 부적절한 치료를 예방하기 위해 antipseudomonal 효과를 가지는 두 가지 항생제의 병용요법을 시행한다.
- 지역사회획득 methicillin-resistant *S. aureus* 폐렴이 의심되는 경우는 vancomycin이나 teicoplanin, linezolid를 사용할 수 있고, clindamycin이나 rifampin 추가를 고려해볼 수 있다.

〈근거요약〉

중증 지역사회획득 폐렴의 경우 원인 미생물이나 항생제 치료에 대한 국내의 임상 연구는 많지 않다. 외국의 연구에 의하면 *S. pneumoniae*, *Legionella* spp., *H. influenzae*, *Enterobacteriaceae* spp., *S. aureus*, *Pseudomonas* spp. 등이 주요 원인균이고, 비정형균에 의한 감염도 20% 이상 차지한다[170, 171]. 특히 *Legionella*가 비정형균에 의한 중증 폐렴에서 중요하기 때문에 초기 경험적 치료에는 이 균에 항균력을 가진 항생제가 반드시 포함되어야 한다[172]. 지금까지의 임상 연구 결과, 경증의 폐렴에서는 병합요법이 단독요법에 비해 이득이 없지만 중증의 환자에서는 병합요법에서 성적이 더 좋았다[142,

173, 174].

1) *P. aeruginosa* 감염이 의심되지 않는 경우

(a) β -lactam + azithromycin 혹은

(b) β -lactam + fluoroquinolone의 병용요법을 사용하고, 추천되는 항생제는 다음과 같다(알파벳 순).

• β -lactam: ampicillin/sulbactam, cefotaxime, ceftriaxone

• Macrolide: azithromycin

• Respiratory fluoroquinolone: gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin

(페니실린 과민반응이 있는 경우에는 respiratory fluoroquinolone + aztreonam의 사용이 권장된다.)

속이 동반되지 않은 중증 지역사회획득 폐렴 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 임상 시험에서는 병용요법이 큰 효과를 보이지 않았지만, 인공호흡기 치료를 받은 환자군에서는 병용요법이 fluoroquinolone 단독요법에 비해 더 나은 성적을 보여주었다[173]. 한 후향적 연구에서는 중증 폐렴에서 fluoroquinolone 단독보다는 β -lactam + macrolide 병용요법이 높은 생존율을 보여주었다[175]. 중환자실에 입원하는 폐렴 환자는 대부분이 속이 발생하거나 인공호흡기 치료가 필요하기 때문이고 따라서 fluoroquinolone 단독요법보다는 병용요법이 권장된다. 특히 *S. pneumoniae*에 의한 뇌수막염이 동반된 경우에는 fluoroquinolone 단독으로는 효과가 불확실하다. 최근에 이루어진 비열등성 비교 연구에서는 중증 폐렴 혹은 비정형균 폐렴에서 β -lactam 단독보다는 β -lactam + macrolide 병용요법이 성적이 더 좋았다[142]. *S. pneumoniae* 균혈증 환자를 대상으로 시행된 전향적 관찰 연구에서도 β -lactam 단독요법에 비해 병용요법(β -lactam + macrolide 혹은 β -lactam + fluoroquinolone)이 더 높은 생존율을 보여주었고 이러한 결과는 경증이 아닌 중증의 환자군에서 확인되었다[176]. 효과적인 항생제를 사용한 환자군에서도 단독요법보다는 병용요법의 성적이 더 좋았다는 후향적 연구도 있다[177-179]. 따라서 중환자실 입실을 필요로 하는 중증 지역사회획득 폐렴 환자의 경험적 항생제 치료로는 단독요법 보다는 병용요법이 권장된다.

2) *P. aeruginosa* 감염이 의심되는 경우

아래와 같은 병용요법을 사용하고, anti-pneumococcal, anti-pseudomonal β -lactam 항생제에는 cefepime, piperacillin/tazobactam, imipenem, meropenem를 사용할 수 있다.

(a) Anti-pneumococcal, anti-pseudomonal β -lactam + ciprofloxacin 혹은 levofloxacin

(b) Anti-pneumococcal, anti-pseudomonal β -lactam + aminoglycoside + azithromycin

(c) Anti-pneumococcal, anti-pseudomonal β -lactam + aminoglycoside + anti-pneumococcal fluoroquinolone (gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin)

P. aeruginosa 감염의 위험 요인으로서는 음주, 기관지확장증과 같은 폐의 구조적 질환, 반복되는 만성 폐쇄성 폐질환의 급성 악화로 인해 스테로이드를 자주 투여해 온 병력, 최근 3개월 이내의 항생제 사용력이다. *P. aeruginosa*에 의한 폐렴의 가능성이 있는 경우에는 *S. pneumoniae* 등에도 효과적이면서 동시에 *P. aeruginosa*에 감수성이 우수한 항생제를 선택해야 하는데 이에선 cefepime, piperacillin/tazobactam, imipenem, meropenem이 포함된다. 한 전향적 관찰연구에서는 *P. aeruginosa*를 포함한 그람음성 간균 감염이 높은 사망율과 관련이 있었다[180]. 아시아의 다기관 관찰 연구에서도 그람음성 간균이 전체의 10.1%를 차지하였고, 중증 폐렴의 흔한 원인균이면서 사망에 대한 위험인자였다[181]. 특히 *P. aeruginosa*는 항생제 내성이 다양할 수 있기 때문에 초기 경험적 치료에서는 2개 이상의 병용요법이 필요하고, 균이 동정되고 감수성 결과가 보고되면 이를 토대로 항생제를 재조정하는 것이 권장된다[180].

3) Methicillin 내성 *S. aureus* 지역사회획득 폐렴이 의심되는 경우

지역사회획득 methicillin 내성 *S. aureus* (MRSA)은 주로 피부와 연조직 감염에서 발견되었지만 드물게 중증 지역사회획득 폐렴의 원인이 되고 있다[182]. 이들은 일반적인 병원 감염의 위험인자와 관련이 없는 젊은 건강인에서 발생하였고, 신중 인플루엔자와 관련되어 발생한 보고도 있다[183]. Panton-Valentine Leucocidin (PVL) 독소 생성이 특징이며 양측 폐야에 괴사성 폐렴이 발생하고 높은 사망률을 보인다.

항생제에 대해서는 원내 MRSA 감염과는 달리 trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)이나 clindamycin에 감수성을 보일 수 있다. Vancomycin은 독소 생성을 줄이지 못하고, TMP-SMX와 fluoroquinolone도 독소 생성을 줄일 수 있는 지는 아직 모른다. 아직까지 정립된 치료가 없지만 원내 MRSA 폐렴과 비슷하게 vancomycin, teicoplanin, linezolid가 권장되고 있고, 독소 생성을 줄일 수 있는 clindamycin이나 *S. aureus*에 살균작용을 가지고 있는 rifampin을 추가해 볼 수 있다[184, 185]. 새로운 항생제 중 daptomycin은 MRSA에 의한 연조직 감염이나 균혈증에는 효과적이지만 폐의 표면활성제에 의해서 효과가 감소할 수 있어 폐렴에서는 권장되지 않는다[186]. Tigecycline도 폐렴에 대해서는 아직 근거가 부족하다[187].

KQ 16. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 중환자실 입원치료 시 *Legionella*에 대한 치료를 포함하는 것이 좋은 예후를 초래하는가?

권고사항

- 중증 지역사회획득 폐렴으로 중환자실 입원이 필요한 환자에서는 *Legionella*균에 대한 치료를 시행하는 것이 필요하다(권고강도: 강함, 근거수준: 낮음).

요점

- *Legionella*에 의한 지역사회획득 폐렴인 경우 높은 중증도를 보이므로, 경험적 항생제에 이 균에 대한 치료가 포함되어야 한다.

〈근거요약〉

중환자실에 입원하는 모든 환자들은 *S. pneumoniae*와 *Legionella* spp.에 대한 치료가 이루어져야 한다[171, 188]. 외국의 연구에 의하면 중증 지역사회획득 폐렴에서 비정형균에 의한 감염이 20% 이상 차지하고 있고, 이 중에서 *Legionella*가 주된 역할을 한다[170-172]. 국내의 연구에서도 폐렴 원인균의 0-5.3%를 차지하였으나, 중환자실 입원이 필요한 중증의 폐렴에서는 다른 비정형 폐렴균에 비해 더 흔한 원인균이었다[11-13].

KQ 17. 중환자실에서 치료를 받는 중증 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성 있는 성인에서 스테로이드 치료가 좋은 예후를 초래하는가?

권고사항

- 속을 동반한 중증 지역사회폐렴 환자에서는 스테로이드 치료를 고려해 볼 수 있다(권고강도: 약함, 근거수준: 낮음).

요점

- 중증 지역사회획득 폐렴에서 스테로이드를 사용한 일부 연구에서 빠른 균음전, 임상적 안정까지의 시간 단축을 보여주었으나 사망률은 차이를 보이지 않았다.
- 다만, 패혈성 속 환자를 대상으로 한 연구에서는 부신피질기능저하증이 동반된 경우 스테로이드 사용이 사망률 감소를 보여주었다.

〈근거요약〉

중증 지역사회획득 폐렴에서 스테로이드 사용에 대해서는 결과가 다양하다. 최근 대규모 연구 결과 폐렴치료에 스테로이드를 더해 사용하는 것이 일부에서는 빠른 균음전, 임상적 안정까지의 시간 단축, 입원 기간의 단축을 보여주었다[189-192]. 중환자실 입원 환자를 대상으로 한 소규모의 무작위 연구에서는 hydrocortisone을 7일 사용한 경우 입원 기간과 사망률이 감소하였고[193], 두 개의 소규모 연구에서도 스테로이드를 사용한 경우 치료 결과가 더 좋았다[194, 195]. 하지만 이 연구들은 연구 규모가 작고 환자군의 성격이 다르다는 점이 문제가 된다. 비교적 최근에 이루어진 무작위 대조군 연구에서도 스테로이드 사용군에서 입원 기간이 1-1.5일 정도 감소하였지만 사망률의 차이를 보이지는 않았다[190, 193]. 또한, 폐렴 환자에서 스테로이드를 추가로 사용하였을 때 증상 호전, 전반적 완치율, 합병증, 중환자실 입원율 및 사망률에서는 사용하지 않은 군과 큰 차이를 보

지 않았고, 고혈당 등 부작용 비율이 스테로이드 사용군에서 높았다[189-192]. 하지만, 폐혈성 속 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서는 부신기능저하증이 동반된 경우 7일간의 저용량 hydrocortisone이 사망률 감소를 보여 주었고[196], 이 중 급성 호흡곤란증후군 환자만을 대상으로 한 분석에서도 사망률 및 인공호흡기일수의 감소를 보여주었다[197]. 따라서, 중증의 지역사회획득 폐렴 환자 중에서 vasopressor가 필요한 속을 동반한 경우에는 스테로이드 사용을 고려해 볼 수 있다.

폐렴치료의 효과평가

KQ 18. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 치료반응을 판단하기 위해 흉부 방사선검사를 시행하는 것이 치료효과 판정에 도움이 되는가?

권고사항

- 성인 지역사회획득 폐렴 환자에서 증상의 호전이 뚜렷하지 않거나, 폐암 발생의 위험군에서는 치료반응 확인을 위한 흉부 X-선 추적 검사 시행이 권고된다(권고강도: 강함, 근거수준: 낮음).

요점

- 폐렴 환자에서 흉부 X-선 상 병변의 호전은 임상 증상보다 느리게 나타난다.
- 50세 이상, 다엽성 폐렴, 기저 폐질환이 있는 환자들에서는 치료 12주 이후까지도 방사선학적으로 병변의 소실이 더디게 나타날 수 있다.
- 50세 이상, 남성, 흡연자에서는 치료 7-12주 이후 폐암과 같은 기저 폐질환의 감별을 위해 흉부 방사선검사를 시행하여 병변의 소실 여부를 확인하는 것이 필요하다.

〈근거요약〉

일반적으로 폐렴의 방사선학적 이상 소견은 임상 증상의 호전보다 더디게 나타난다.

중증 폐렴으로 입원한 288명의 환자들을 전향적으로 관찰하였을 때 7일째 56% 환자에서 임상적 호전을 보였으나 25% 환자에서만 방사선학적으로 호전이 관찰되었으며 28일째 78% 환자에서 임상 소견으로는 폐렴이 완치되었으나 흉부 X-ray에서는 53% 환자에서만 병변이 소실되었다[198]. 응급실 및 외래에서 81명의 지역사회 폐렴 환자를 대상으로 24주까지 흉부 X-ray를 추적 관찰한 연구에서도 50.6% 환자에서만 2주째 병변이 소실되었으며 4주째에도 66.7%에서만 병변이 완전히 소실되었다[199]. 주로 다엽성 폐렴에서 방사선학적 호전이 더디었으며 환자의 나이나 기저 폐질환 여부에 따라 흉부 X-ray 호전 속도가 달랐다[199, 200]. 50세 이하이면서 기저 폐질환이 없는 환자들에서는 대부분 4주 이내 흉부 X-ray 병변이 호전되나, 50

세 이상, 기저 폐질환이 있는 환자들에서는 12주 이후까지도 방사선 검사의 호전이 더디게 나타날 수 있다[200]. 또한, 폐렴의 치료 성적은 추적 관찰 기간 중 흉부 X-ray 검사의 악화 여부와는 관련이 없어[198], 일반적으로 임상적으로 호전된 폐렴 환자에서 흉부 X-ray를 반복적으로 시행하는 것은 추가적 이득이 없다고 하겠다.

그러나 50세 이상, 남성 그리고 흡연자인 경우 폐암과 같은 기저 질환을 배제하기 위해 흉부 X-ray 검사를 추적 관찰하는 것이 필요하다. 3,000명이 넘는 대규모 코호트 연구에서 지역사회 폐렴으로 진단되고 90일 이내 1.1% 환자에서 새로 폐암이 진단되었으며 특히 50세 이상(adjusted HR 19.0, 95% CI 5.7-63.6), 남성(adjusted HR 1.8, 95% CI 1.1-2.9), 그리고 흡연(adjusted HR 1.7, 95% CI 1.0-3.0)이 의미있는 위험인자였다[201]. 236명의 지역사회 폐렴 환자에서 10명이 폐암이 진단되었는데 60세 이상 흡연자에서 특히 폐암이 진단된 빈도가 높아(17%) 이와 같은 지역사회 폐렴군에서는 흉부 방사선검사를 추적 관찰하는 것이 필요하다[72]. 또한 치료 4-5주 후에도 임상적으로 호전이 충분하지 않은 환자에서 폐암과 같은 기저질환을 배제하기 위해 흉부 X-ray 검사를 반복할 수 있다[202].

KQ 19. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 치료반응을 판단하기 위해 CRP 검사를 이용하는 것이 치료효과 판정에 도움이 되는가?

권고사항

- 임상적으로 호전이 뚜렷하지 않은 환자에서 치료 실패 또는 합병증 발생 위험을 평가하기 위해 CRP를 반복 측정할 수 있다(권고강도: 약함, 근거수준: 낮음).

요점

- 치료 3일 또는 4일째 반복하여 CRP를 측정하는 것은 치료 실패 위험이 있거나 합병증의 위험이 증가된 환자들을 확인하는 데 도움이 될 수 있다.
- 치료 4일째 CRP가 50% 이상 감소하지 않은 환자는 30일째 사망률, 인공호흡기 적용 위험 및 승압제 사용, 농흉과 같은 폐렴의 합병증 위험이 더 높은 경향을 보인다.

〈근거요약〉

지역사회획득 폐렴으로 입원한 환자들을 대상으로 시행한 전향적 코호트 연구 결과들을 살펴보았을 때, 치료 3일 또는 4일째 반복하여 CRP를 측정하는 것은 치료 실패 위험이 있거나 합병증의 위험이 증가된 환자들을 확인하는데 도움이 되었다[203-206]. 치료 4일째 재측정한 CRP 검사가 >10 mg/dL인 경우 합병증 발생과 유의하게 관련이 있었다[207]. 반면 치료 3일째 CRP 값이 <3 mg/dL인 환자들에서는 합병증 발생 가능성이 낮았다[205]. 또한, 치료 4일째 CRP가 50% 이상 감소하지 않은 환자들에서는 30일째 사망률, 인공호흡기 적용 위험 및 승압제 사용, 농흉과 같은 폐렴의 합병증 위험이 더 높았다

[204]. 따라서 임상적으로 뚜렷이 호전이 있거나, 악화되는 환자들에서는 CRP 반복 측정하는 것이 임상적으로 큰 의미가 없으나, 입원 초기에 임상적으로 호전 또는 악화 여부가 뚜렷하지 않은 환자들에서 CRP를 모니터링하는 것이 치료 실패 위험이 있거나나 합병증이 발생할 환자들을 확인하는데 도움이 될 수 있다.

KQ 20. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 치료반응을 판단하기 위해 procalcitonin 검사를 이용하는 것이 치료효과 판정에 도움이 되는가?

권고사항

- Procalcitonin 검사는 임상적 호전을 보이는 환자에서 항생제 치료 중단을 결정하는데 참고할 수 있다(권고강도: 약함, 근거수준: 중등도).

요점

- Procalcitonin의 반복 측정으로 폐렴 환자의 예후를 예측하는데 보조적으로 사용해 볼 수 있다.
- Procalcitonin 값에 근거한 항생제 사용 및 중단은 치료 실패나 합병증 발생의 위험을 높이지 않으면서 항생제 사용량 및 기간을 줄이는데 도움이 될 수 있다.

〈근거요약〉

Procalcitonin을 반복적으로 측정하는 것이 환자의 예후를 예측하는데 사용될 수 있다. 중증 지역사회 폐렴으로 중환자실에 입원한 환자 100명을 대상으로 입원 1, 3일째 procalcitonin을 측정하였을 때, 3일째 procalcitonin 검사치의 상승은 유의하게 나쁜 예후인자로 작용하였다[208]. 또 다른 연구에서는 지역사회획득 폐렴으로 입원한 394명에서 임상적으로 72시간 이내 안정되고, 72시간째 반복 측정한 procalcitonin이 0.25 ng/mL 이하로 낮은 환자들에서 중증 합병증이 발생하지 않았다[205]. 75명의 폐렴 환자들을 대상으로 procalcitonin과 함께 CRP, mild regional pro-atrial natriuretic peptide (MR pro-ANP)를 연속적으로 측정하였을 때 MR pro-ANP와 procalcitonin은 합병증이 발생하거나 사망한 환자들에서 지속적으로 높은 값을 보였다[209].

Procalcitonin은 주로 항생제 치료를 시작하거나 중단하는데 있어서 기준으로 사용될 수 있는지에 대한 연구들이 주로 이루어졌으며 최근까지 여러 무작위 배정 임상 연구들이 시행되었다. 이들 중 14개의 급성 호흡기 감염 환자 4,221명에 대한 연구들을 대상으로 한 메타분석에 따르면 procalcitonin 값을 기준으로 항생제 치료를 결정하는 것은 기존 치료 방침에 비해 치료 실패, 사망률에는 유의한 차이가 없었으나 항생제 사용 일수를 유의하게 줄이는 결과를 보였다[210]. 메타 분석에 포함된 환자들에서 지역사회 폐렴 환자들만 따로 분석하였을 때는 사망률은 procalcitonin군이 9.2%, 대조군이 10.8%로 adjusted Odds Ratio (OR) 0.89 (95% CI 0.64, 1.23)로 차이가 없었으나 치

료 실패율은 procalcitonin군 19.0%, 기존 치료군 23.4%로 adjusted OR 0.77 (95% CI 0.62, 0.96, $P < 0.05$)로 procalcitonin군에서 더 낮은 결과를 보였고 항생제 사용 일수의 중앙값은 10일에서 6일로 3.98일이 단축되었다 ($P < 0.01$)[211]. 최근 ICU에 감염증으로 입원하여 24시간 이내 항생제를 투여한 환자들을 대상으로 항생제 중단을 procalcitonin 검사를 기준으로 시행하는 것에 대한 전향적 다기관 무작위 배정 임상 연구 결과가 발표되었다[212]. 이 연구에 포함된 1,575명의 환자 중 지역사회 폐렴 환자는 792명(50.3%)이었다. Procalcitonin군에서는 입원 당시 procalcitonin 값보다 80% 이상 감소하거나 0.5 µg/L 이하이면 항생제 중단이 권고되었다. 대조군과 비교하여 기존연구 결과들과 같이 procalcitonin군에서 항생제 사용량이나 사용 일수가 유의하게 감소하였으며, 대조군에 비해 28일째 사망률은 5.4% ($P = 0.0122$), 1년 사망률 6.1% ($P = 0.0158$) 씩 감소하였다. 그러나 대부분의 연구들이 유럽에서 발표되었으며 대상 환자군들의 질환이 이질적이고, procalcitonin군에서도 연구 알고리즘대로 따른 비율도(47% - 81%) 다양하였다. 또한 procalcitonin 검사 비용 대비 항생제 처방 비용 감소 효과에 대해서는 향후 추가적인 연구들이 필요하여 실제 진료 지침에 procalcitonin 검사 기준에 따른 항생제 치료를 권고하는 것은 이르다고 하겠다.

폐렴의 보조치료 및 예방

KQ 21. 지역사회획득 폐렴에 이환되었고 *S. pneumoniae* 감염의 위험인자가 있는 성인에서 *S. pneumoniae* 예방접종을 시행한 경우 지역사회획득 폐렴을 예방하는 효과가 있는가?

권고사항

- *S. pneumoniae* 백신을 고령, 위험인자가 있는 그룹에서 맞는 것을 권장한다(권고강도: 강함, 근거수준: 높음).

요점

- 다당질 *S. pneumoniae* 백신은 고령 및 위험인자가 있는 사람에서 침습성 *S. pneumoniae* 질환을 예방하는 효과가 있었다.
- 최근 단백 결합 *S. pneumoniae* 백신은 *S. pneumoniae* 폐렴 및 침습성 *S. pneumoniae* 질환을 예방하는 효과가 있었다.
- 고령 및 위험인자가 있는 그룹에서는 *S. pneumoniae* 백신을 단백 결합 백신과 다당질 백신을 병용 접종토록 권고한다.

〈근거요약〉

침습성 *S. pneumoniae* 질환에 대한 위험인자들로는 65세 이상의 나이, 기관에 있는 사람, 치매, 경련성 질환, 유행성 심부전, 심혈관 질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 이전 폐렴의 기왕력이 있는 경우, 만성 간질

환, 당뇨, 무비증, 만성 뇌척수액 누출 등이 있다.

문헌들을 바탕으로 하였을 때 다당질 *S. pneumoniae* 백신은 65세 이상 노인에서 44-75% 정도의 침습성 *S. pneumoniae* 질환을 예방하는 효과가 있었고 [213, 214], 만성 질환자들에서는 이보다 약간 효과가 떨어졌다[215]. 최근 여러 코호트 연구들에서는 전체 폐렴, *S. pneumoniae* 폐렴, 폐렴으로 인한 입원, 사망 또한 줄여줄 수 있다고 보여 주었으나[216-221], 일부에서는 전체 폐렴이나 폐렴으로 인한 입원에는 예방효과가 없다고 보여주었다[222, 223]. 무비증 환자나 고령과 다른 고위험군에서는 5년 이후에 재접종하는 것이 필요하며, 재접종의 안전성과 면역원성에 대해서는 많은 연구에서 입증되었다 [224-226].

최근 대규모 연구에서 단백 결합 *S. pneumoniae* 백신이 *S. pneumoniae* 폐렴을 45% 정도 예방하고, 침습성 *S. pneumoniae* 질환을 75% 정도 예방하는 효과를 보여 주었으나 *S. pneumoniae* 이외 다른 폐렴을 예방하는 효과는 없었다[222].

다당질 *S. pneumoniae*의 침습성 *S. pneumoniae* 질환 예방 효과 및 단백 결합 *S. pneumoniae* 백신의 *S. pneumoniae* 예방 효과는 입증되어 이를 바탕으로 국내 *S. pneumoniae* 백신 접종 가이드라인에서는 고령이거나 위험인자가 있는 사람에서는 단백 결합 백신과 다당질 백신을 병용 접종토록 하고 있다.

KQ 22. 지역사회획득 폐렴에 이환되었던 성인에서 금연교육이 지역사회획득 폐렴을 예방하는 효과가 있는가?

권고사항

- 현재 흡연 중인 폐렴 환자에서는 금연 교육이 필요하다 (권고강도: 강함, 근거수준: 높음).

요점

- 흡연은 건강한 성인에서도 중요한 폐렴의 위험인자이므로, 금연을 하는 것이 폐렴 예방에 중요하다.

〈근거요약〉

흡연은 면역이 억제되어 있지 않은 젊은 사람에서도 침습성 *S. pneumoniae* 질환의 위험인자로 알려져 있다[227]. 직접 흡연, 간접 흡연은 모두 지역사회획득 폐렴의 위험인자이다[228, 229]. 또한 흡연은 *Legionella* 감염의 위험인자이다[230]. 이에 폐렴 예방을 위해 금연교육은 필요하며, 이는 폐렴으로 입원한 흡연자에게서는 입원 중에서부터 시작되어야 한다[231].

감사(Acknowledgement)

본 연구는 질병관리본부의 연구과제(2017-E21002-00)로 선정되어 지원을 받았다.

이해 관계의 상충(Conflicts of Interests)

본 임상진료지침 개발에 참여한 제정위원회는 본 사업을 위한 순수 학술연구비 외에 정부기관, 제약회사, 병원단체 및 이익단체로부터 어떠한 영향도 받지 않았음을 밝힌다.

ORCID

Mi Suk Lee

<https://orcid.org/0000-0001-8951-5032>

Cheol-In Kang

<https://orcid.org/0000-0002-1741-4459>

Eu Suk Kim

<https://orcid.org/0000-0001-7132-0157>

Eun Young Heo

<https://orcid.org/0000-0003-3803-4903>

Kyung-Wook Jo

<https://orcid.org/0000-0002-5949-248X>

Sunghoon Park

<https://orcid.org/0000-0001-7004-6985>

Dong-Ah Park

<https://orcid.org/0000-0001-7225-3152>

Gee Young Suh

<https://orcid.org/0000-0001-5473-1712>

Sungmin Kiem

<https://orcid.org/0000-0003-3518-966X>

References

1. Song JH, Huh K, Chung DR. Community-acquired pneumonia in the Asia-Pacific region. *Semin Respir Crit Care Med* 2016;37:839-54.
2. Yoon HK. Changes in the epidemiology and burden of community-acquired pneumonia in Korea. *Korean J Intern Med* 2014;29:735-7.
3. Yoo KH, Yoo CG, Kim SK, Jung JY, Lee MG, Uh ST, Shim TS, Jeon K, Shim JJ, Lee HB, Chung CR, Kang KW, Jung KS. Economic burden and epidemiology of pneumonia in Korean adults aged over 50 years. *J Korean Med Sci* 2013;28:888-95.
4. Seong GM, Kim M, Lee J, Lee JH, Jeong SY, Choi Y, Kim WJ. Healthcare-associated pneumonia among hospitalized patients: Is it different from community acquired pneumonia? *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014;76:66-74.
5. Kim JE, Kim UJ, Kim HK, Cho SK, An JH, Kang SJ, Park KH, Jung SI, Jang HC. Predictors of viral pneumonia in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One* 2014;9:e114710.
6. Kang YS, Ryoo SR, Byun SJ, Jeong YJ, Oh JY, Yoon YS. Antimicrobial resistance and clinical outcomes in nursing home-acquired pneumonia, compared to community-acquired pneumonia. *Yonsei Med J* 2017;58:180-6.
7. Jeong BH, Koh WJ, Yoo H, Um SW, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Jeon K. Performances of prognostic

- scoring systems in patients with healthcare-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2013;56:625-32.
8. Jeon EJ, Cho SG, Shin JW, Kim JY, Park IW, Choi BW, Choi JC. The difference in clinical presentations between healthcare-associated and community-acquired pneumonia in university-affiliated hospital in Korea. *Yonsei Med J* 2011;52:282-7.
 9. Choi MJ, Song JY, Cheong HJ, Jeon JH, Kang SH, Jung EJ, Noh JY, Kim WJ. Clinical usefulness of pneumococcal urinary antigen test, stratified by disease severity and serotypes. *J Infect Chemother* 2015;21:672-9.
 10. Chong YP, Jung KS, Lee KH, Kim MN, Moon SM, Park S, Hur J, Kim DM, Jeon MH, Woo JH. The bacterial etiology of community-acquired pneumonia in Korea: A nationwide prospective multicenter study. *Infect Chemother* 2010;42:397-403.
 11. Song JH, Oh WS, Kang CI, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom JS, Kim CK, Kim SW, Chang HH, Kim YS, Jung SI, Tong Z, Wang Q, Huang SG, Liu JW, Lalitha MK, Tan BH, Van PH, Carlos CC, So T; Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group. Epidemiology and clinical outcomes of community-acquired pneumonia in adult patients in Asian countries: a prospective study by the Asian network for surveillance of resistant pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:107-14.
 12. Sohn JW, Park SC, Choi YH, Woo HJ, Cho YK, Lee JS, Sim HS, Kim MJ. Atypical pathogens as etiologic agents in hospitalized patients with community-acquired pneumonia in Korea: a prospective multi-center study. *J Korean Med Sci* 2006;21:602-7.
 13. Lee SJ, Lee MG, Jeon MJ, Jung KS, Lee HK, Kishimoto T. Atypical pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia in Korea. *Jpn J Infect Dis* 2002;55:157-9.
 14. Choi SH, Hong SB, Ko GB, Lee Y, Park HJ, Park SY, Moon SM, Cho OH, Park KH, Chong YP, Kim SH, Huh JW, Sung H, Do KH, Lee SO, Kim MN, Jeong JY, Lim CM, Kim YS, Woo JH, Koh Y. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:325-32.
 15. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 (Suppl 2):S27-72.
 16. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, Macfarlane JT, Read RC, Roberts HJ, Levy ML, Wani M, Woodhead MA; Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64 (Suppl 3):iii1-55.
 17. Song JH, Jung SI, Ki HK, Shin MH, Ko KS, Son JS, Chang HH, Kim SW, Lee H, Kim YS, Oh WS, Peck KR, Chongthaleong A, Lalitha MK, Perera J, Yee TT, Jamal F, Kamarulzaman A, Carlos CC, So T; Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group. Clinical outcomes of pneumococcal pneumonia caused by antibiotic-resistant strains in Asian countries: a study by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;38:1570-8.
 18. Kim SH, Song JH, Chung DR, Thamlikitkul V, Yang Y, Wang H, Lu M, So TM, Hsueh PR, Yasin RM, Carlos CC, Pham HV, Lalitha MK, Shimono N, Perera J, Shibl AM, Baek JY, Kang CI, Ko KS, Peck KR; ANSORP Study Group. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1418-26.
 19. Kim SH, Song SA, Yi J, Song D, Chang CL, Park DC, Urm SH, Kim HR, Shin JH. Distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* at four university hospitals in Busan and Gyeongnam. *Ann Clin Microbiol* 2016;19:48-53.
 20. Kim T, Park SJ, Chong YP, Park KH, Lee YM, Hong HL, Kim HS, Kim ES, Lee S, Choi DR, Kim SH, Jeong JY, Lee SO, Choi SH, Woo JH, Kim YS. Fluoroquinolone resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing invasive disease: special focus on zafloxacin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;86:181-3.
 21. Lee S, Bae S, Lee KJ, Yu JY, Kang Y. Changes in serotype prevalence and antimicrobial resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Korea, 1996-2008. *J Med Microbiol* 2013;62:1204-10.
 22. Torumkuney D, Chaiwarith R, Reechaipichitkul W, Malatham K, Chareonphaibul V, Rodrigues C, Chitins DS, Dias

- M, Anandan S, Kanakapura S, Park YJ, Lee K, Lee H, Kim JY, Lee Y, Lee HK, Kim JH, Tan TY, Heng YX, Mukherjee P, Morrissey I. Results from the survey of antibiotic resistance (SOAR) 2012-14 in Thailand, India, South Korea and Singapore. *J Antimicrob Chemother* 2016;71 (Suppl 1):i3-19.
23. Bae S, Lee J, Lee J, Kim E, Lee S, Yu J, Kang Y. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Korea: results of a nationwide acute respiratory infections surveillance. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:65-71.
24. Kim IS, Ki CS, Kim S, Oh WS, Peck KR, Song JH, Lee K, Lee NY. Diversity of ampicillin resistance genes and antimicrobial susceptibility patterns in *Haemophilus influenzae* strains isolated in Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:453-60.
25. Hong KB, Choi EH, Lee HJ, Lee SY, Cho EY, Choi JH, Kang HM, Lee J, Ahn YM, Kang YH, Lee JH. Macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae*, South Korea, 2000-2011. *Emerg Infect Dis* 2013;19:1281-4.
26. Uh Y, Hong JH, Oh KJ, Cho HM, Park SD, Kim J, Yoon KJ. Macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* and its detection rate by real-time PCR in primary and tertiary care hospitals. *Ann Lab Med* 2013;33:410-4.
27. Sohn KM, Chung DR, Baek JY, Kim SH, Joo EJ, Ha YE, Ko KS, Kang CI, Peck KR, Song JH. Post-influenza pneumonia caused by the USA300 community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea. *J Korean Med Sci* 2012;27:313-6.
28. Leem AY, Jung WJ, Kang YA, Park SC, Kim YJ, Hwang ED, Kim EY, Jung KS, Park MS, Kim SY, Kim YS, Kim SK, Chang J, Jung JY. Comparison of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired and health-care-associated pneumonia. *Yonsei Med J* 2014;55:967-74.
29. Hwang JW, Joo EJ, Ha JM, Lee W, Kim E, Yune S, Chung DR, Jeon K. Community-acquired necrotizing pneumonia caused by ST72-SCCmec type IV-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013;75:75-8.
30. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet* 2011;377:1264-75.
31. Lieberman D, Lieberman D, Shimoni A, Keren-Naus A, Steinberg R, Shemer-Avni Y. Identification of respiratory viruses in adults: nasopharyngeal versus oropharyngeal sampling. *J Clin Microbiol* 2009;47:3439-43.
32. Loens K, Van Heirstraeten L, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Ieven M. Optimal sampling sites and methods for detection of pathogens possibly causing community-acquired lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2009;47:21-31.
33. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2015;386:1097-108.
34. Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect* 2013;67:11-8.
35. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010;50:202-9.
36. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest* 2008;134:1141-8.
37. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, Nylan ES, Formica MA, Hennessey PA, Criddle MM, Peterson DR, Baran A, Walsh EE. Bacterial complications of respiratory tract viral illness: a comprehensive evaluation. *J Infect Dis* 2013;208:432-41.
38. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, Reed C, Grijalva CG, Anderson EJ, Courtney DM, Chappell JD, Qi C, Hart EM, Carroll F, Trabue C, Donnelly HK, Williams DJ, Zhu Y, Arnold SR, Ampofo K, Waterer GW, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, McCullers JA, Pavia AT, Edwards KM, Finelli L; CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med* 2015;373:415-27.
39. Karhu J, Ala-Kokko TI, Vuorinen T, Ohtonen P, Syrjälä H. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2014;59:62-70.
40. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014;371:1619-28.
41. Avni T, Bieber A, Green H, Steinmetz T, Leibovici L, Paul M. Diagnostic accuracy of PCR alone and compared to urinary antigen testing for detection of *Legionella* spp.: a systematic review. *Clin Microbiol* 2016;54:401-11.
42. Maze MJ, Slow S, Cumins AM, Boon K, Goulter P, Pod-

- more RG, Anderson TP, Barratt K, Young SA, Pithie AD, Epton MJ, Werno AM, Chambers ST, Murdoch DR. Enhanced detection of Legionnaires' disease by PCR testing of induced sputum and throat swabs. *Eur Respir J* 2014;43:644-6.
43. Cho MC, Kim H, An D, Lee M, Noh SA, Kim MN, Chong YP, Woo JH. Comparison of sputum and nasopharyngeal swab specimens for molecular diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila*. *Ann Lab Med* 2012;32:133-8.
 44. Vikerfors T, Brodin G, Grandien M, Hirschberg L, Krook A, Pettersson CA. Detection of specific IgM antibodies for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections: a clinical evaluation. *Scand J Infect Dis* 1988;20:601-10.
 45. Nilsson A, Björkman P, Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiol* 2008;8:93.
 46. Uldum SA, Jensen JS, Søndergård-Andersen J, Lind K. Enzyme immunoassay for detection of immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies to *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1992;30:1198-204.
 47. Parrott GL, Kinjo T, Fujita J. A compendium for *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Microbiol* 2016;7:513.
 48. Loens K, Beck T, Ursi D, Overdijk M, Sillekens P, Goossens H, Ieven M. Evaluation of different nucleic acid amplification techniques for the detection of *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* and *Legionella* spp. in respiratory specimens from patients with community-acquired pneumonia. *J Microbiol Methods* 2008;73:257-62.
 49. Herrera M, Aguilar YA, Rueda ZV, Muskus C, Vélez LA. Comparison of serological methods with PCR-based methods for the diagnosis of community-acquired pneumonia caused by atypical bacteria. *J Negat Results Biomed* 2016;15:3.
 50. Villegas E, Sorlózano A, Gutiérrez J. Serological diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* infection: limitations and perspectives. *J Med Microbiol* 2010;59:1267-74.
 51. Benitez AJ, Thurman KA, Diaz MH, Conklin L, Kendig NE, Winchell JM. Comparison of real-time PCR and a microimmunofluorescence serological assay for detection of *Chlamydia pneumoniae* infection in an outbreak investigation. *J Clin Microbiol* 2012;50:151-3.
 52. Waterer GW. Diagnosing viral and atypical pathogens in the setting of community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 2017;38:21-8.
 53. Syrjst H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lähde S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998;27:358-63.
 54. Heffner JE, Klein JS, Hampson C. Diagnostic utility and clinical application of imaging for pleural space infections. *Chest* 2010;137:467-79.
 55. Arenas-Jiménez J, Alonso-Charterina S, Sánchez-Payá J, Fernández-Latorre F, Gil-Sánchez S, Lloret-Llorens M. Evaluation of CT findings for diagnosis of pleural effusions. *Eur Radiol* 2000;10:681-90.
 56. Ketai L, Jordan K, Busby KH. Imaging infection. *Clin Chest Med* 2015;36:197-217.
 57. Raoof S, Amchentsev A, Vlahos I, Goud A, Naidich DP. Pictorial essay: multinodular disease: a high-resolution CT scan diagnostic algorithm. *Chest* 2006;129:805-15.
 58. Revel MP, Triki R, Chatellier G, Couchon S, Haddad N, Hernigou A, Danel C, Fria G. Is it possible to recognize pulmonary infarction on multisection CT images? *Radiology* 2007;244:875-82.
 59. Shah RM, Friedman AC. CT angiogram sign: incidence and significance in lobar consolidations evaluated by contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:719-21.
 60. Okada F, Ando Y, Tanoue S, Ishii R, Matsushita S, Ono A, Maeda T, Mori H. Radiological findings in acute *Haemophilus influenzae* pulmonary infection. *Br J Radiol* 2012;85:121-6.
 61. Miller WT Jr, Mickus TJ, Barbosa E Jr, Mullin C, Van Deerlin VM, Shiley KT. CT of viral lower respiratory tract infections in adults: comparison among viral organisms and between viral and bacterial infections. *Am J Roentgenol* 2011;197:1088-95.
 62. Nambu A, Saito A, Araki T, Ozawa K, Hiejima Y, Akao M, Ohki Z, Yamaguchi H. *Chlamydia pneumoniae*: comparison with findings of *Mycoplasma pneumoniae* and *Streptococcus pneumoniae* at thin-section CT. *Radiology* 2006;238:330-8.
 63. Ors F, Deniz O, Bozlar U, Gumus S, Tasar M, Tozkoparan E, Tayfun C, Bilgic H, Grant BJ. High-resolution CT findings in patients with pulmonary tuberculosis: correlation with the degree of smear positivity. *J Thorac Imaging* 2007;22:154-9.
 64. Koh WJ, Lee KS, Kwon OJ, Jeong YJ, Kwak SH, Kim TS. Bilateral bronchiectasis and bronchiolitis at thin-section

- CT: diagnostic implications in nontuberculous mycobacterial pulmonary infection. *Radiology* 2005;235:282-8.
65. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
66. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, Dean A, Tsung JW, Soldati G, Copetti R, Bouhemad B, Reissig A, Agricola E, Rouby JJ, Arbelot C, Liteplo A, Sargsyan A, Silva F, Hoppmann R, Breitzkreutz R, Seibel A, Neri L, Storti E, Petrovic T; International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;38:577-91.
67. Chavez MA, Shams N, Ellington LE, Naithani N, Gilman RH, Steinhoff MC, Santosham M, Black RE, Price C, Gross M, Checkley W. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2014;15:50.
68. Reissig A, Copetti R, Mathis G, Mempel C, Schuler A, Zechner P, Aliberti S, Neumann R, Kroegel C, Hoyer H. Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study. *Chest* 2012;142:965-72.
69. Kearney SE, Davies CW, Davies RJ, Gleeson FV. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. *Clin Radiol* 2000;55:542-7.
70. Ramirez P, Torres A. Should ultrasound be included in the initial assessment of respiratory patients? *Lancet Respir Med* 2014;2:599-600.
71. Sanyal S, Smith PR, Saha AC, Gupta S, Berkowitz L, Homel P. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:346-8.
72. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;1:671-4.
73. Menéndez R, Córdoba J, de La Cuadra P, Cremades MJ, López-Hontagas JL, Salavert M, Gobernado M. Value of the polymerase chain reaction assay in noninvasive respiratory samples for diagnosis of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1868-73.
74. Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med* 2001;95:78-82.
75. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Dickinson G, Ackroyd-Stolarz S. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest* 2003;123:1142-50.
76. Jefferson H, Dalton HP, Escobar MR, Allison MJ. Transportation delay and the microbiological quality of clinical specimens. *Am J Clin Pathol* 1975;64:689-93.
77. Kim S, Sung H, Kim DJ, Kim MN. Clinical relevance of positive NOW(TM) legionella urinary antigen test in a tertiary-care hospital in Korea. *Korean J Lab Med* 2006;26:93-7.
78. Rosón B, Fernández-Sabén N, Carratalà J, Verdager R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;38:222-6.
79. Yzerman EP, den Boer JW, Lettinga KD, Schellekens J, Dankert J, Peeters M. Sensitivity of three urinary antigen tests associated with clinical severity in a large outbreak of Legionnaires' disease in The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2002;40:3232-6.
80. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, Mensa J, Torres A. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:154-60.
81. van der Eerden MM, Vlassembler F, de Graaff CS, Groot T, Jansen HM, Boersma WG. Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low- and high-risk patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:241-9.
82. Domínguez J, Galín, Blanco S, Pedrosa P, Prat C, Matas L, Ausina V. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001;119:243-9.
83. Gutiérrez F, Masiá M, Rodríguez JC, Ayelo A, Soldán B, Cebrián L, Mirete C, Royo G, Hidalgo AM. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003;36:286-92.

84. Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, Karalus NC, Town GI, Mirrett S, Reller LB. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001;39:3495-8.
85. Murdoch DR, Laing RT, Cook JM. The NOW S. pneumoniae urinary antigen test positivity rate 6 weeks after pneumonia onset and among patients with COPD. *Clin Infect Dis* 2003;37:153-4.
86. Navarro D, García-Maset L, Gimeno C, Escribano A, García-de-Lomas J; Spanish Pneumococcal Infection Study Network. Performance of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection. *J Clin Microbiol* 2004;42:4853-5.
87. Ortega L, Sierra M, Domínguez J, Martínez J, Matas L, Bastart F, Galíñ, Ausina V. Utility of a pneumonia severity index in the optimization of the diagnostic and therapeutic effort for community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2005;37:657-63.
88. Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DA, Cartwright K. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol* 2003;41:2810-3.
89. Porcel JM, Ruiz-González A, Falguera M, Nogués A, Galindo C, Carratalá J, Esquerda A. Contribution of a pleural antigen assay (Binax NOW) to the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Chest* 2007;131:1442-7.
90. Oka H, Ueda A, Watanuki Y, Tsukiji J, Kuroda H, Akashi S, Hirai Y, Fuyuki T, Kaneko T, Ishigatsubo Y. The efficacy of high-dose penicillin for community-acquired pneumonia diagnosed by pneumococcal urine antigen test. *J Infect Chemother* 2009;15:108-12.
91. Birtles RJ, Harrison TG, Samuel D, Taylor AG. Evaluation of urinary antigen ELISA for diagnosing *Legionella pneumophila* serogroup 1 infection. *J Clin Pathol* 1990;43:685-90.
92. Helbig JH, Uldum SA, Lück PC, Harrison TG. Detection of *Legionella pneumophila* antigen in urine samples by the BinaxNOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax *Legionella* urinary enzyme immunoassay (EIA) and Biotest *Legionella* urin antigen EIA. *J Med Microbiol* 2001;50:509-16.
93. Alvarez J, Domínguez A, Sabrià M, Ruiz L, Torner N, Cayla J, Barrabeig I, Sala MR, Godoy P, Camps N, Minguell S. Impact of the *Legionella* urinary antigen test on epidemiological trends in community outbreaks of legionellosis in Catalonia, Spain, 1990-2004. *Int J Infect Dis* 2009;13:e365-70.
94. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, Leinonen M, Saikku P. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001;56:296-301.
95. Lee JS, Kritchevsky SB, Harris TB, Tylavsky F, Rubin SM, Newman AB. Short-term weight changes in community-dwelling older adults: the health, aging, and body composition weight change substudy. *Am J Clin Nutr* 2005;82:644-50.
96. Afshar N, Tabas J, Afshar K, Silbergleit R. Blood cultures for community-acquired pneumonia: are they worthy of two quality measures? A systematic review. *J Hosp Med* 2009;4:112-23.
97. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:342-7.
98. Labarere J, Stone RA, Obrosky DS, Yealy DM, Meehan TP, Fine JM, Graff LG, Fine MJ. Comparison of outcomes for low-risk outpatients and inpatients with pneumonia: a propensity-adjusted analysis. *Chest* 2007;131:480-8.
99. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AG; MEDENOX Study. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004;164:963-8.
100. Minogue MF, Coley CM, Fine MJ, Marrie TJ, Kapoor WN, Singer DE. Patients hospitalized after initial outpatient treatment for community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 1998;31:376-80.
101. Neill AM, Martin IR, Weir R, Anderson R, Chereschsky A, Epton MJ, Jackson R, Schousboe M, Frampton C, Hutton S, Chambers ST, Town GI. Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996;51:1010-6.
102. McMahon LF Jr, Wolfe RA, Tedeschi PJ. Variation in hospital admissions among small areas. A comparison of

- Maine and Michigan. *Med Care* 1989;27:623-31.
103. Labarere J, Stone RA, Scott Obrosky D, Yealy DM, Meehan TP, Auble TE, Fine JM, Graff LG, Fine MJ. Factors associated with the hospitalization of low-risk patients with community-acquired pneumonia in a cluster-randomized trial. *J Gen Intern Med* 2006;21:745-52.
104. Song JH, Jung KS, Kang MW, Kim DJ, Pai H, Suh GY, Shim TS, Ahn JH, Ahn CM, Woo JH, Lee NY, Lee DG, Lee MS, Lee SM, Lee YS, Lee H, Chung DR; A Joint Committee for CAP Treatment Guideline. Treatment guidelines for community-acquired pneumonia in Korea: An evidence-based approach to appropriate antimicrobial therapy. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:281-301.
105. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
106. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-82.
107. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, Graff LG, Fine JM, Fine MJ. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005;118:384-92.
108. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T; CAPNETZ Study Group. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006;260:93-101.
109. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egorola M, Bilbao A. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006;27:151-7.
110. España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, Bilbao A, Quintana JM. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1249-56.
111. Barlow G, Nathwani D, Davey P. The CURB65 pneumonia severity score outperforms generic sepsis and early warning scores in predicting mortality in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2007;62:253-9.
112. Bont JE, Hak E, Hoes AW, Schipper M, Schellevis FG, Verheij TJ. A prediction rule for elderly primary-care patients with lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2007;29:969-75.
113. Man SY, Lee N, Ip M, Antonio GE, Chau SS, Mak P, Graham CA, Zhang M, Lui G, Chan PK, Ahuja AT, Hui DS, Sung JJ, Rainer TH. Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Thorax* 2007;62:348-53.
114. Yealy DM, Auble TE, Stone RA, Lave JR, Meehan TP, Graff LG, Fine JM, Obrosky DS, Mor MK, Whittle J, Fine MJ. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:881-94.
115. Atlas SJ, Benzer TI, Borowsky LH, Chang Y, Burnham DC, Metlay JP, Halm EA, Singer DE. Safely increasing the proportion of patients with community-acquired pneumonia treated as outpatients: an interventional trial. *Arch Intern Med* 1998;158:1350-6.
116. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL study investigators. Community-acquired pneumonia intervention trial assessing levofloxacin. *JAMA* 2000;283:749-55.
117. Suchyta MR, Dean NC, Narus S, Hadlock CJ. Effects of a practice guideline for community-acquired pneumonia in an outpatient setting. *Am J Med* 2001;110:306-9.
118. España PP, Capelastegui A, Quintana JM, Soto A, Gorordo I, García-Urbaneja M, Bilbao A. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003;21:695-701.
119. Ananda-Rajah MR, Charles PG, Melvani S, Burrell LL, Johnson PD, Grayson ML. Comparing the pneumonia severity index with CURB-65 in patients admitted with community acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2008;40:293-300.
120. Abisheganaden J, Ding YY, Chong WF, Heng BH, Lim TK. Predicting mortality among older adults hospitalized for community-acquired pneumonia: an enhanced confusion, urea, respiratory rate and blood pressure score compared with pneumonia severity index. *Respirology* 2012;17:969-75.
121. Kim HI, Kim SW, Chang HH, Cha SI, Lee JH, Ki HK, Cheong HS, Yoo KH, Ryu SY, Kwon KT, Lee BK, Choo EJ, Kim DJ, Kang CI, Chung DR, Peck KR, Song JH, Suh GY,

- Shim TS, Kim YK, Kim HY, Moon CS, Lee HK, Park SY, Oh JY, Jung SI, Park KH, Yun NR, Yoon SH, Sohn KM, Kim YS, Jung KS. Mortality of community-acquired pneumonia in Korea: assessed with the pneumonia severity index and the CURB-65 score. *J Korean Med Sci* 2013;28:1276-82.
122. Lee JC, Hwang HJ, Park YH, Joe JH, Chung JH, Kim SH. Comparison of severity predictive rules for hospitalised nursing home-acquired pneumonia in Korea: a retrospective observational study. *Prim Care Respir J* 2013;22:149-54.
123. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, Dean N, File T, Fine MJ, Gross PA, Martinez F, Marrie TJ, Plouffe JF, Ramirez J, Sarosi GA, Torres A, Wilson R, Yu VL; American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
124. Chalmers JD, Taylor JK, Mandal P, Choudhury G, Singanayagam A, Akram AR, Hill AT. Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society minor criteria for intensive care unit admission in community-acquired pneumonia patients without major criteria or contraindications to intensive care unit care. *Clin Infect Dis* 2011;53:503-11.
125. Marti C, Garin N, Grosgrain O, Poncet A, Combescure C, Carballo S, Perrier A. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16:R141.
126. Salih W, Schembri S, Chalmers JD. Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data. *Eur Respir J* 2014;43:842-51.
127. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, Wright AA, Ramirez JA, Christiansen KJ, Waterer GW, Pierce RJ, Armstrong JG, Korman TM, Holmes P, Obrosky DS, Peyrani P, Johnson B, Hooy M; Australian Community-Acquired Pneumonia Study Collaboration, Grayson ML. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47:375-84.
128. Yandiola PPE, Capelastegui A, Quintana J, Diez R, Gorordo I, Bilbao A, Zalacain R, Menendez R, Torres A. Prospective comparison of severity scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2009;135:1572-9.
129. Arnold FW, Summersgill JT, Lajoie AS, Peyrani P, Marrie TJ, Rossi P, Blasi F, Fernandez P, File TM Jr, Rello J, Menendez R, Marzoratti L, Luna CM, Ramirez JA; Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) Investigators. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1086-93.
130. Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ* 2005;330:456.
131. Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D, Gaftor-Gvili A, Vidal L, Paul M, Leibovici L. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD004418.
132. Postma DE, van Werkhoven CH, van Elden LJ, Thijsen SF, Hoepelman AI, Kluytmans JA, Boersma WG, Compaijen CJ, van der Wall E, Prins JM, Oosterheert JJ, Bonten MJ; CAP-START Study Group. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1312-23.
133. Lee MY, Ko KS, Oh WS, Park S, Lee JY, Baek JY, Suh JY, Peck KR, Lee NY, Song JH. In vitro activity of cefditoren: antimicrobial efficacy against major respiratory pathogens from Asian countries. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:14-8.
134. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, Baddour LM, Luna CM, Snyderman DR, Ip M, Ko WC, Chedid MB, Andremont A, Klugman KP; International Pneumococcal Study Group. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003;37:230-7.
135. Noreddin AM, Marras TK, Sanders K, Chan CK, Hoban DJ, Zhanel GG. Pharmacodynamic target attainment analysis against *Streptococcus pneumoniae* using levofloxacin 500 mg, 750 mg and 1000 mg once daily in plasma (P) and epithelial lining fluid (ELF) of hospitalized patients with community acquired pneumonia (CAP). *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:479-84.
136. File TM Jr, Milkovich G, Tennenberg AM, Xiang JX, Khashab MM, Zadeikis N. Clinical implications of 750 mg,

- 5-day levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1473-81.
137. File TM Jr, Mandell LA, Tillotson G, Kostov K, Georgiev O. Gemifloxacin once daily for 5 days versus 7 days for the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, multicentre, double-blind study. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:112-20.
138. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2562-72.
139. Houck PM, MacLehose RF, Niederman MS, Lowery JK. Empiric antibiotic therapy and mortality among medicare pneumonia inpatients in 10 western states: 1993, 1995, and 1997. *Chest* 2001;119:1420-6.
140. Dudas V, Hopefl A, Jacobs R, Guqlielmo BJ. Antimicrobial selection for hospitalized patients with presumed community-acquired pneumonia: a survey of nonteaching US community hospitals. *Ann Pharmacother* 2000;34:446-52.
141. Brown RB, Iannini P, Gross P, Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. *Chest* 2003;123:1503-11.
142. Garin N, GennéD, Carballo S, Chuard C, Eich G, Hugli O, Lamy O, Nendaz M, Petignat PA, Perneger T, Rutschmann O, Seravalli L, Harbarth S, Perrier A. β -lactam monotherapy vs β -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1894-901.
143. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, Ortvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Read R, Verheij TJ; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17 (Suppl 6):E1-59.
144. Paul M, Nielsen AD, Gafter-Gvili A, Tacconelli E, Andreassen S, Almanasreh N, Goldberg E, Cauda R, Frank U, Leibovici L. The need for macrolides in hospitalised community-acquired pneumonia: propensity analysis. *Eur Respir J* 2007;30:525-31.
145. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arboqast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881-90.
146. Trac MH, McArthur E, Jandoc R, Dixon SN, Nash DM, Hackam DG, Garg AX. Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults. *CMAJ* 2016;188:E120-9.
147. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Lau TY, Leung WM, Tam CM, Lam HC, Tse PS, Wong MY, Lee SN, Wat KI, Ma YH. Newer fluoroquinolones for treating respiratory infection: do they mask tuberculosis? *Eur Respir J* 2010;35:606-13.
148. Chen TC, Lu PL, Lin CY, Lin WR, Chen YH. Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2011;15:e211-6.
149. Wang JY, Hsueh PR, Jan IS, Lee LN, Liaw YS, Yang PC, Luh KT. Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas. *Thorax* 2006;61:903-8.
150. Torres A, Garau J, Arvis P, Carlet J, Choudhri S, Kureishi A, Le Berre MA, Lode H, Winter J, Read RC; MOTIV (MOxifloxacin Treatment IV) Study Group. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study--a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2008;46:1499-509.
151. Bhavnani SM, Ambrose PG. Cost-effectiveness of oral gemifloxacin versus intravenous ceftriaxone followed by oral cefuroxime with/without a macrolide for the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60:59-64.
152. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Verheij TJ; European Respiratory Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur respir J* 2005;26:1138-80.
153. Rizzato G, Montemurro L, Fraioli P, Montanari G, Fanti D, Pozzoli R, Magliano E. Efficacy of a three day course of azithromycin in moderately severe community-acquired pneumonia. *Eur respir J* 1995;8:398-402.
154. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tenenber AM, Khashab MM, Wiesinger BA, Xiang JX, Zadeikis N, Kahn JB. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003;37:752-60.

155. Schönwald S, Skerk V, Petricevic I, Car V, Majerus-Misic L, Gunjaca M. Comparison of three-day and five-day courses of azithromycin in the treatment of atypical pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:877-80.
156. Ramirez JA. Switch therapy in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22:219-23.
157. Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, Brier ME, Wright A, Smith S, Newman D, Burke J, Mushtaq M, Huang A. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2449-54.
158. Ramirez JA, Bordon J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161:848-50.
159. Castro-Guardiola A, Viejo-Rodríguez AL, Soler-Simon S, Armengou-ArxéA, Bisbe-Company V, Peñarroja-Matutano G, Bisbe-Company J, García-Bragado F. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2001;111:367-74.
160. Nathan RV, Rhew DC, Murray C, Bratzler DW, Houck PM, Weingarten SR. In-hospital observation after antibiotic switch in pneumonia: a national evaluation. *Am J Med* 2006;119:512.e1-7.
161. Rhew DC, Riedinger MS, Sandhu M, Bowers C, Greengold N, Weingarten SR. A prospective, multicenter study of a pneumonia practice guideline. *Chest* 1998;114:115-9.
162. Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN, Singer DE, Marrie TJ, Siu AL. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. *Arch Intern Medicine* 2002;162:1278-84.
163. Capelastegui A, España PP, Bilbao A, Martinez-Vazquez M, Gorordo I, Oribe M, Urrutia I, Quintana JM. Pneumonia: criteria for patient instability on hospital discharge. *Chest* 2008;134:595-600.
164. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, Singer DE. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998;279:1452-7.
165. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 2008;63 (Suppl 6):vi1-68.
166. Siempos II, Vardakas KZ, Kopterides P, Falagas ME. Adjunctive therapies for community-acquired pneumonia: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:661-8.
167. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmüller A, Juillard-Delsart D, Decousus H. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000;83:14-9.
168. Dean NC, Silver MP, Bateman KA, James B, Hadlock CJ, Hale D. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2001;110:451-7.
169. Mundy LM, Leet TL, Darst K, Schnitzler MA, Dunagan WC. Early mobilization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2003;124:883-9.
170. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003;362:1991-2001.
171. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, Jiménez P, Celis R, Cobo E, Rodriguez-Roisin R. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:312-8.
172. Briones ML, Blanquer J, Ferrando D, Blasco ML, Gimeno C, Marín J. Assessment of analysis of urinary pneumococcal antigen by immunochromatography for etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:1092-7.
173. Leroy O, Saux P, Bédos JP, Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest* 2005;128:172-83.
174. Raz-Pasteur A, Shasha D, Paul M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with beta-lactams for adults with community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:242-8.
175. Lodise TP, Kwa A, Cosler L, Gupta R, Smith RP. Comparison of beta-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3977-82.
176. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, Luna CM, Snyderman DR, Ko WC, Che-

- did MB, Hui DS, Andremon A, Chiou CC; International Pneumococcal Study Group. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:440-4.
177. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, Marco MA, Torres A, Mensa J. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;36:389-95.
178. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161:1837-42.
179. Weiss K, Low DE, Cortes L, Beaupre A, Gauthier R, Gregoire P, Legare M, Nepveu F, Thibert D, Tremblay C, Tremblay J. Clinical characteristics at initial presentation and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in adults. *Can Respir J* 2004;11:589-93.
180. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, Gonzalez J, Niederman MS, Torres A. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med* 2002;162:1849-58.
181. Kang CI, Song JH, Oh WS, Ko KS, Chung DR, Peck KR; Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study Group. Clinical outcomes and risk factors of community-acquired pneumonia caused by gram-negative bacilli. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:657-61.
182. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
183. Murray RJ, Robinson JO, White JN, Hughes F, Coombs GW, Pearson JC, Tan HL, Chidlow G, Williams S, Christiansen KJ, Smith DW. Community-acquired pneumonia due to pandemic A(H1N1)2009 influenza virus and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* co-infection. *PLoS One* 2010;5:e8705.
184. Bernardo K, Pakulat N, Fleer S, Schnaith A, Utermöhlen O, Krut O, Müller S, Krönke M. Subinhibitory concentrations of linezolid reduce *Staphylococcus aureus* virulence factor expression. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:546-55.
185. Micek ST, Dunne M, Kollef MH. Pleuropulmonary complications of Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. *Chest* 2005;128:2732-8.
186. Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;38:994-1000.
187. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Dimopoulos G. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of tigecycline. *Curr Drug Metab* 2009;10:13-21.
188. Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, Sanchez M, Martinez JA. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:923-9.
189. Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:975-82.
190. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, Heijlgenberg R, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, Voorn GP, van de Garde EM, Endeman H, Grutters JC, Bos WJ, Biesma DH. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2023-30.
191. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, Gabarrús A, Sellarés J, Restrepo MI, Anzueto A, Niederman MS, Agustí C. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:677-86.
192. Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, Winzler B, Bingisser R, Elsaesser H, Drozdov D, Arici B, Urwyler SA, Refardt J, Tarr P, Wirz S, Thomann R, Baumgartner C, Duplain H, Burki D, Zimmerli W, Rodondi N, Mueller B, Christ-Crain M. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:1511-8.
193. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P,

- Puccio G, Della Porta R, Giorgio C, Blasi F, Umberger R, Meduri GU. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:242-8.
194. Marik P, Kraus P, Sribante J, Havlik I, Lipman J, Johnson DW. Hydrocortisone and tumor necrosis factor in severe community-acquired pneumonia. A randomized controlled study. *Chest* 1993;104:389-92.
 195. Montón C, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, RañóA, Xaubet A. Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. *Eur Respir J* 1999;14:218-20.
 196. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, TrochéG, Chaumet-Riffaud P, Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
 197. Annane D, Sébille V, Bellissant E; Ger-Inf-05 Study G. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006;34:22-30.
 198. Bruns AH, Oosterheert JJ, Prokop M, Lammers JW, Hak E, Hoepelman AI. Patterns of resolution of chest radiograph abnormalities in adults hospitalized with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2007;45:983-91.
 199. Mittl RL Jr, Schwab RJ, Duchin JS, Goin JE, Albeida SM, Miller WT. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:630-5.
 200. El Solh AA, Aquilina AT, Gunen H, Ramadan F. Radiographic resolution of community-acquired bacterial pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:224-9.
 201. Tang KL, Eurich DT, Minhas-Sandhu JK, Marrie TJ, Majumdar SR. Incidence, correlates, and chest radiographic yield of new lung cancer diagnosis in 3398 patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 2011;171:1193-8.
 202. Holmberg H, Kraghsbjerg P. Association of pneumonia and lung cancer: the value of convalescent chest radiography and follow-up. *Scand J Infect Dis* 1993;25:93-100.
 203. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, Marcos MA, Filella X, Niederman M, Torres A. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax* 2008;63:447-52.
 204. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008;121:219-25.
 205. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Polverino E, Filella X, Esquinas C, Martínez A, Ramírez P, Torres A. Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers? *Thorax* 2009;64:987-92.
 206. Coelho LM, Salluh JJ, Soares M, Bozza FA, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC, Lapa e Silva JR, Bozza PT, Póvoa P. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit Care* 2012;16:R53.
 207. Hohenthal U, Hurme S, Helenius H, Heiro M, Meurman O, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1026-32.
 208. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32:469-72.
 209. Lacoma A, Rodríguez N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Andreo F, Ramírez A, Bas A, Pérez M, Ausina V, Domínguez J. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:825-33.
 210. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Wei L, Bucher HC, Bhatnagar N, Annane D, Reinhart K, Branche A, Damas P, Nijsten M, de Lange DW, Deliberato RO, Lima SS, Maravic-Stojkovic V, Verduri A, Cao B, Shehabi Y, Beishuizen A, Jensen JS, Corti C, Van Oers JA, Falsey AR, de Jong E, Oliveira CF, Beghe B, Briel M, Mueller B. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2017:CD007498.
 211. Schuetz P, Briel M, Mueller B. Clinical outcomes associated with procalcitonin algorithms to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections. *JAMA* 2013;309:717-8.
 212. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, Loef BG, Dormans T, van Melsen GC, Kluiters YC, Kemperman H, van den Elsen MJ, Schouten JA, Streefkerk JO, Krabbe HG, Kieft H, Kluge GH, van Dam VC, van Pelt J, Bormans L, Otten MB, Reidinga AC, Ende-

- man H, Twisk JW, van de Garde EMW, de Smet AMGA, Kesecioğlu J, Girbes AR, Nijsten MW, de Lange DW. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819-27.
213. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826-31.
214. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, Adair RK, Clemens JD. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453-60.
215. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD000422.
216. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza C, Nakayama S, Nishikubo K, Noguchi T, Takei Y, Gabazza EC. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c1004.
217. Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, Ortqvist A. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 2004;23:363-8.
218. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodríguez T, Llor C; EVAN Study Group. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis* 2006;43:860-8.
219. Christenson B, Pauksen K, Sylvan SP. Effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons in years of low influenza activity. *Virology* 2008;5:52.
220. Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006;42:1093-101.
221. Mykietiak A, Carratalà J, Domínguez A, Manzur A, Fernández-Sabé N, Dorca J, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:457-62.
222. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, Hanson CA, Mahoney LD, Shay DK, Thompson WW; Vaccine Safety Datalink. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747-55.
223. Skull SA, Andrews RM, Byrnes GB, Kelly HA, Nolan TM, Brown GV, Campbell DA. Prevention of community-acquired pneumonia among a cohort of hospitalized elderly: benefit due to influenza and pneumococcal vaccination not demonstrated. *Vaccine* 2007;25:4631-40.
224. Jackson LA, Neuzil KM, Whitney CG, Starkovich P, Dunstan M, Yu O, Nelson JC, Feikin DR, Shay DK, Baggs J, Carste B, Nahm MH, Carlone G. Safety of varying dosages of 7-valent pneumococcal protein conjugate vaccine in seniors previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2005;23:3697-703.
225. Törling J, Hedlund J, Konradsen HB, Ortqvist A. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine* 2003;22:96-103.
226. Waites KB, Canupp KC, Chen YY, DeVivo MJ, Nahm MH. Revaccination of adults with spinal cord injury using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Spinal Cord Med* 2008;31:53-9.
227. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, Breiman RF. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000;342:681-9.
228. Almirall J, Bolívar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carrandell E, Agustí M, Ayuso P, Estela A, Torres A; Community-Acquired Pneumonia in Catalan Countries (PACAP) Study Group. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J* 2008;31:1274-84.
229. Baik I, Curhan GC, Rimm EB, Bendich A, Willett WC, Fawzi WW. A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. *Arch Intern Med* 2000;160:3082-8.
230. Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for Legionnaires' disease: risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994;154:2417-22.
231. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000;55:987-99.