

국내 지역사회획득 중증패혈증 및 패혈쇼크의 항생제 치료지침(안)

고려대학교 의과대학 내과학교실

손 장 욱

서 론

1. 배경 및 목적

중증패혈증은 감염에 의한 이차적으로 발생하는 급성장기부전을 의미하며 패혈쇼크는 수액요법에 반응하지 않는 저혈압을 지닌 중증패혈증을 의미한다[1]. 이들 중증패혈증과 패혈쇼크는 전세계적으로 매년 수백만 명이 이환되며 사망률이 각각 약 30%와 50%에 이르는 주요 질환군으로 발생률이 증가추세에 있다[2-4].

지역사회획득 중증패혈증에 대한 연구는 많지는 않으나 의료관련감염을 포함하는 경우와 달리 항생제 내성양상이 심하지 않은 양상을 보인다. 지역과 시대에 따라 원인균의 분포가 다르고 내성양상이 다르므로 국내 실정을 감안한 치료지침은 반드시 필요하다.

항생제는 현대 의학에 있어서 매우 중요한 위치를 차지한다. 비록 다른 의학기술이 지난 수세기 동안 인간의 생명을 연장시켰을지라도 항생제는 감염 질환을 지닌 무수히 많은 생명을 살렸다. 이런 항생제의 성공은 결국 남용을 유발하여 항생제 내성의 증가를 초래하였고 이는 점차 좁은 항균력을 지닌 항생제의 효과를 감소시켰으며 치료하기 힘든 감염 질환의 증가를 초래하였다. 가장 적절한 항생제의 선택은 현재 임상 의에게 중요한 도전이 되고 있다.

항생제 내성시대에 있어 적절한 항생제 치료는 환자의 예후와 내성균 출현의 억제에 중요한 요소로 중증패혈증 및 패혈쇼크에 있어서 적절한 초기 경험적 항생제는 환자의 예후에 중요하다. 일부 연구에 있어서는 항생제보다 환자의 기저질환이나 환자의 중증도가 중증패혈증과 패혈쇼크에 있어서 사망에 미치는 주요 위험인자로 보고 되고 있으나 적절한 항생제 역시 사망에 영향을 미치는 중요 요소이다.

패혈증은 중증 세균감염의 결과로 발생하는 것으로 경험

적 항생제는 추정된 또는 감염된 장기에 흔한 원인균을 겨냥하여 사용하게 되므로 중증패혈증 및 패혈쇼크의 원인균 분포에 관한 역학적 자료는 매우 중요하다. 본 치료지침에서는 국내에서 수행된 지역사회획득 중증패혈증 및 패혈쇼크에 관한 연구결과를 서술하였다. 이는 치료지침의 근간이 되는 중요 자료이며 이들 질환의 특성을 이해하고 환자를 돌보는데 매우 유용한 자료로 사료된다.

현 시점에서 국내 치료지침 개발에 있어 중요한 근거자료가 될 국내 연구성과가 미흡하나 근거중심의 치료지침 제정 작업을 통하여 적절한 항생제 치료를 위한 국내 임상연구를 활성화시킴으로써 수년 후 개정될 치료지침에서는 전향적인 연구결과를 바탕으로 하는 보다 완성된 치료지침이 제정될 것으로 기대된다.

본 치료지침은 성인에 있어서 중증패혈증 및 패혈쇼크의 항생제 치료를 가이드하기 위하여 만들어진 것으로 환자의 특수상황을 고려한 임상 의의 판단을 본 권고안이 대체할 수는 없다. 일부 의료기관에서는 자원의 부족으로 임상 의들이 본 권고안을 따르는 데 제한이 있을 수 있다.

2. 범위

본 치료지침은 중증패혈증 및 패혈쇼크의 일반적 치료 지침이 아니라 초기 경험적 항생제 치료에 관한 것으로 의료기관관련 감염에 의한 중증패혈증 및 패혈쇼크는 제외하고 지역사회획득 중증패혈증 및 패혈쇼크만을 대상으로 하였다. 국내지역사회획득 중증패혈증의 역학자료에 근거하여 약 90%의 빈도를 보였던 호흡기계감염, 요로감염, 복강내감염, 피부 및 연조직 감염을 위주로 초기 경험적 항생제 치료에 관하여 다루었다. 소아에 대한 부분은 본 치료지침에서는 다루지 않았다.

방 법

1. 검색전략

체계적인 문헌검색을 위하여 2001년 1월부터 2011년 12월 까지 최근 10년동안 출판된 지침과 관련문헌을 Pubmed (www.pubmed.gov) 검색엔진을 사용하여 검색하였다. 검색시 영문으로 쓰여진 문헌과 19세 이상의 성인, 사람을 대상으로 한 연구에 국한하였다. 국내문헌 검색을 위하여 같은 기간 내에 KoreMed(www.koreamed.org), 한국학술정보(http://Kiss.kstudy.com)를 통하여 자료를 검색하였다. 사용된 검색어는 아래와 같다("residence characteristics" [MeSH Terms] OR ("residence" [All Fields] AND "characteristics" [All Fields]) OR "residence characteristics" [All Fields] OR "community" [All Fields]) AND acquired [All Fields] AND ("sepsis" [MeSH Terms] OR "sepsis" [All Fields] OR ("severe" [All Fields] AND "sepsis" [All Fields]) OR "severe sepsis" [All Fields]) AND ("anti-infective agents" [MeSH Terms] OR ("anti-infective" [All Fields] AND "agents" [All Fields]) OR "anti-infective agents" [All Fields] OR "antimicrobial" [All Fields] OR "anti-infective agents" [Pharmacological Action]) AND ("therapy" [Subheading] OR "therapy" [All Fields] OR "therapeutics" [MeSH Terms] OR "therapeutics" [All Fields]) AND ("humans" [MeSH Terms] AND English [lang] AND "adult" [MeSH Terms]).

검색어 선정은 각 데이터베이스에 적절하게 보완하였고 각 데이터베이스에서 수집된 문헌은 Endnote를 통해 중복문헌을 배제하였다.

2. 근거평가방법

1) 문헌의 질평가

개별연구는 연구설계에 따라 무작위 임상실험의 경우 Cochrane에서 제시한 비뚤림의 위험(Risk of bias)을 평가하였으며 무작위 임상실험을 제외한 비무작위연구는 뉴캐슬 오타와 척도(Newcastle-Ottawa Scale)를 이용하여 평가하였다.

2) 근거의 수준평가

근거수준평가는 Grade Group에서 제시한 근거수준의 방법론에 적용하여 평가하였으며, 각각의 핵심질문에 포함된 개별연구의 연구설계를 기반으로 연구결과간의 일관성 및 연구대상 및 중재적용의 직접성, 출판편견의 가능성, 연구결

과의 정확성, 포함된 문헌의 질평가에 따른 비뚤림의 가능성을 평가하여 4개의 근거수준으로 구분함.

Level A: High-quality evidence

Level B: Moderate-quality evidence

Level C: Low-quality evidence

Level D: Very low-quality evidence or expert opinion (권위 있는 전문가의 임상경험에 기초한 의견이나, 전문가로 구성된 위원회에서 발표된 연구결과나 보고 자료에서 얻은 근거)

3. 권고안 등급결정 및 합의안 도출과정

권고의 등급결정은 Grade Group에서 제시한 권고안 도출의 방법론을 적용하였다. 각 핵심질문의 근거의 수준을 기반으로 해당 중재의 적용대상, 위해, 편익, 사회적 개인적 비용, 환자의 기호를 고려하여 권고의 등급을 결정하였으며 권고의 수준은 강력한 권고(grade 1), 약한 권고(grade 2)로 구분하였다. 권고 등급의 결정은 자문 위원회 협의를 통해 최종 확정할 예정이다. 강력한 권고의 표현은 본문에서는 “권고한다” 또는 “권고하지 않는다”로 표현하였고, 약한 권고는 “고려한다” 또는 “고려하지 않는다”로 표현하였다.

핵심질문 요약

1. 초기 경험적 항생제 선택이 환자의 예후에 영향을 미치는가?
2. 경험적 항생제 투여 시기는?
3. 어떤 경험적 항생제를 사용할 것인가?
 - 3-1. 추정되는 일차 감염부위에 따른 경험적 항생제
 - 3-1-1. 폐렴을 포함한 호흡기계 감염이 의심되는 경우?
 - 3-1-2. 요로감염이 의심되는 경우?
 - 3-1-3. 복강내 감염이 의심되는 경우?
 - 3-1-4. 피부 및 연조직 감염이 의심되는 경우?
 - 3-2. 일차 감염부위를 모르는 경우 경험적 항생제를 어떻게 사용할 것인가?
4. 항생제 투여후 추적 검사는 어떻게 할 것인가?

국내 지역사회획득 중증패혈증 및 패혈쇼크의 역학

국내 성인 지역사회획득 중증패혈증 및 패혈쇼크에 관한 자료로는 한국패혈증 등록시스템의 자료로 2005년 4월부터 2009년 2월까지 12개 대학병원에서 23개의 중환자실을 대상으로 전향적 관찰연구의 결과가 있다. 연구결과 총 1192명이 지역사회획득 중증패혈증으로 연구에 포함되었으며 이중 62.1%가 패혈쇼크이었다. 평균나이는 65 ± 14.2 세로 50세 이상이 전체의 84.8%, 60세 이상이 전체의 68.3%로 주로 노인 연령층에서 호발하였으며, 남자가 55%로 성비에서는 차이가 없었다. 평균 APACHE II 점수는 18.8 ± 7.3 이었으며, 28 일사망률과, 병원내 사망률은 각각 23%, 28%이었다. 중증패혈증의 경우 28일 사망률과 병원내 사망률은 각각 17.9%, 23.5% 이었으며, 패혈쇼크의 경우 각각 26.1%, 30.8%이었다. 기저질환으로는 심혈관계 질환이 37.6%로 가장 많았고, 다음이 당뇨 등 대사성 질환으로 28.1%, 암 14.7%, 중추신경계 질환 14.3% 순이었으며, 기저질환이 없는 경우도 28.9%에 달하였다. 중증패혈증 및 패혈쇼크의 일차적인 감염부위는 호흡기계 감염이 전체의 30.2%로 가장 많았고 다음이 요로계감염 26.4%, 복강내 감염 24.2%, 피부 및 연조직 감염 8.1% 순서이었다(Table 1).

전체 1192예 중 약 70%에서 원인균이 규명되었으며, 그람 음성균이 43%, 그람 양성균이 20.4%로 그람 음성균의 비율이 높았다. 가장 흔한 원인균은 *Escherichia coli*로 22.1% 이었고 *Klebsiella* species 12.6% *Staphylococcus aureus* 8.4%,

Streptococcus pneumoniae 4.5% 순이었다(Table 2).

각 일차 감염부위에 따른 원인균 분포는 호흡기계 감염에

Table 2. Causative microorganism detected from 1192 patients with community-acquired severe sepsis and septic shock

Causative organisms	No. (%)
Gram positive	243 (20.4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	100 (8.4)
<i>Coagulase negative staphylococci</i>	8 (0.7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	54 (4.5)
<i>Streptococcus</i> species	54 (4.5)
<i>Enterococcus</i> species	26 (2.2)
Other gram positive	1 (0.1)
Gram negative	513 (43.0)
<i>Escherichia coli</i>	263 (22.1)
<i>Klebsiella</i> species	150 (12.6)
<i>Pseudomonas</i> species	34 (2.9)
<i>Enterobacter</i> species	17 (1.4)
<i>Vibrio vulnificus</i>	6 (0.5)
Other <i>Enterobacteriaceae</i>	24 (2.0)
Other gram negative	19 (1.6)
Mixed	43 (3.6)
Unproven	361 (30.3)

Table 3. Causative microorganisms associated with respiratory infection (n=360)

Causative organisms	No. (%)
Gram positive	96 (26.7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	50 (13.9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	39 (10.8)
<i>Streptococcus</i> species	5 (1.4)
<i>Coagulase negative staphylococci</i>	2 (0.6)
Gram negative	75 (20.8)
<i>Klebsiella</i> species	39 (10.8)
<i>Pseudomonas</i> species	17 (4.7)
<i>Hemophilus influenzae</i>	6 (1.7)
<i>Enterobacter</i> species	4 (1.1)
<i>Escherichia coli</i>	4 (1.1)
Other gram negatives	6 (1.7)
<i>M. tuberculosis</i>	4 (1.1)
Other organisms	2 (0.6)
Mixed	8 (2.2)
Unproven	175 (48.6)

Table 1. Primary infection site (n=1192)

Primary site of infection	No. (%)
Respiratory system	360 (30.2%)
Urinary tract	315 (26.4%)
Abdomen	288 (24.2%)
Skin and soft tissue	97 (8.1%)
Primary bloodstream	52 (4.4%)
Systemic infection	21 (1.9%)
Cardiovascular system	18 (1.5%)
Central nervous system	18 (1.5%)
Bone and joint	11 (0.9%)
Head and neck	6 (0.5%)
Reproductive tract	4 (0.3%)
Unknown	2 (0.2%)

Table 4. Causative microorganisms associated with urinary tract infection (n=315)

Causative organisms	No. (%)
Gram positive	23 (7.3)
<i>Enterococcus</i> species	13 (4.1)
<i>Streptococcus</i> species	5 (1.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (1.6)
Gram negative	225 (71.4)
<i>Escherichia coli</i>	179 (56.8)
<i>Klebsiella</i> species	24 (7.6)
<i>Proteus</i> species	7 (2.2)
<i>Pseudomonas</i> species	6 (1.9)
<i>Enterobacter</i> species	4 (1.3)
Other gram negatives	6 (2.2)
Other organisms	2 (0.6)
Mixed	8 (2.5)-8.1%
Unproven	56 (17.8)

Table 5. Causative organisms associated with Intraabdominal infection (n=288)

Causative organisms	No. (%)
Gram positive	21 (7.3)
<i>Streptococcus</i> species	10 (3.5)
<i>Enterococcus</i> species	9 (3.1)
Other gram positives	2 (0.7)
Gram negative	152 (52.8)
<i>Klebsiella</i> species	72 (25)
<i>Escherichia coli</i>	64 (22.2)
<i>Enterobacter</i> species	6 (2.1)
<i>Pseudomonas</i> species	4 (1.4)
Other gram negatives	6 (2.1)
Anaerobes	6 (2.1)
Mixed	22 (7.6)
Unproven	87 (29.2)

있어서는 원인균이 규명된 경우가 42.4%이었다. 규명된 원인균중 *S. pneumoniae*가 27%로 가장 많았고, *S. aureus*, *Klebsiella* species 각각 21.1%, 다음이 *Pseudomonas* species 9.2%순이었다(Table 3).

요로계 감염의 원인균은 82.2%에서 규명되었으며, 규명된 원인균중 *E. coli*가 69.1%로 가장 많았고, 다음이 *Klebsiella* species (9.3%), *Enterococcus* species (5.0%) 순이었다(Table 4).

복강내 감염의 원인균은 70.8%에서 규명되었으며, 규명된

Table 6. Causative microorganisms associated with skin and soft tissue infections (n=97).

Causative organisms	No. (%) n=97
Gram positive	55 (56.7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	26 (26.8)
<i>Streptococcus</i> species	22 (22.7)
Coagulase negative <i>staphylococci</i>	4 (4.1)
<i>Enterococcus</i> species	3 (3.1)
Gram negative	15 (15.5)
<i>Escherichia coli</i>	4 (1.1)
<i>Morganella morganii</i>	3 (3.1)
<i>Pseudomonas</i> species	2 (2.1)
<i>Klebsiella</i> species	2 (2.1)
Other gram negatives	4 (4.1)
Other organisms	2 (2.1)
Mixed	4 (4.1)
Unproven	21 (21.6)

원인균중 가장 흔한 원인균은 *Klebsiella* species(35.8%)이었고 다음이 *E. coli*(31.8%)이었다(Table 5).

피부 및 연조직 감염은 78.4%에서 원인균이 규명되었고, 규명된 원인균중 *S. aureus*가 34.2%로 가장 많았고 다음이 *Streptococcus* species (28.9%) 순이었다. 그람 음성균은 20.8%이었다(Table 6).

일차 혈류감염은 4.4% (52/1192)이었으며 가장 흔한 원인균은 *S. aureus* (21.2%)이었고, *Klebsiella* species (17.3%), *E.coli* (11.5%) 순이었다.

중증패혈증 및 패혈쇼크의 항생제 치료

1. 초기 경험적 항생제 선택이 환자의 예후에 영향을 미치는가?

권고안

1. 중증 패혈증 또는 패혈쇼크에 있어서는 초기 경험적 항생제의 선택은 환자의 사망률에 영향을 미치므로 초기에 적정 항생제를 선택할 것을 권고한다(grade 1B).

근거요약

적정 항생제의 사용은 모든 가능한 임상적, 약리학적, 미생물학적 근거에 바탕을 둔 적합한 항생제의 사용으로 정의할 수 있다. 항생제 감수성 검사 결과가 있는 경우에 있어서 좁은 항균력을 지닌 항생제의 사용을 포함하며 적절한 용량

과 투여간격 감염부위의 투과력 등을 고려하여 사용하는 것을 의미한다[5]. 부적절한 항생제 치료는 일반적으로 사용하는 항생제가 원인균의 항생제 감수성 결과와 맞지 않는 경우로 정의 될 수 있으며 이는 환자의 예후에 영향을 미칠 수 있다[6]. 중증폐혈증 및 패혈쇼크를 대상으로 한 연구에 있어서 부적절한 항생제 사용의 비율은 17%에서 29%에 이르며 이들 부적절한 항생제 치료는 적정 항생제 치료에 비해 통계적으로 유의한 사망의 위험인자 이었다[7-11].

2. 경험적 항생제 투여 시기는?

권고안

1. 중증폐혈증 및 패혈쇼크를 인지한 후 가급적 빠른 시간 내에 초기 경험적 항생제를 정주로 투여할 것을 권고한다(grade 1B). 적절한 배양검사는 항생제 투여 전에 시행하여야 하나 배양검사를 위해서 항생제 투여시기를 늦추어서는 안된다(grade 1D).

근거요약

중증폐혈증 및 패혈쇼크의 치료에 있어서 혈관확보와 수액치료는 가장 우선되나 즉각적인 항생제 치료도 매우 중요하다[12,13]. 패혈증 가이드라인에서는 패혈쇼크를 인지한 후 1시간 이내에 항생제 투여를 권고하고 있다(14). 패혈쇼크에 있어서 적절한 항생제 투여가 매시간 늦어질 때마다 사망률이 증가하며[13], 중증폐혈증에 있어서도 1시간 이내 투여와 6시간 이내 적절한 항생제를 투여하지 못한 경우에 있어서 사망률에 유의한 차이가 있다[12]. 그러나 무분별한 항생제 투여는 최근 문제가 심각한 항생제 내성을 유발하고 의료비용을 증가시킬 수 있다. 다양한 경우에 있어서 이들 상황과 유사한 임상양상이 나타날 수 있으므로 세균 감염에 의한 것과 아닌 상황에 대한 감별이 무엇보다도 중요하다.

3. 어떤 경험적 항생제를 사용할 것인가?

- 추정되는 일차 감염부위가 있는 경우와 없는 경우로 나누어서 권고안을 서술하였다.
- 추정되는 일차 감염부위가 있는 경우에 있어서 폐렴인 경우, 요로감염인 경우, 복강내 감염인 경우, 피부 및 연조직 감염인 경우로 나누어서 기술하였다.

3-1. 중증폐혈증 및 패혈쇼크의 추정되는 일차 감염부위에 따른 경험적 항생제

3-1-1. 폐렴이 의심되는 경우 초기 경험적 항생제는?

3-1-1-1. *P. aeruginosa* 감염이 의심되지 않는 경우

권고안

1. 베타락탐(cefotaxime, ceftriaxone, 또는 ampicillin/sulbactam) + azithromycin (grade 1C) 또는 플르오르퀴놀론(levofloxacin, moxifloxacin)의(grade 1B) 병합요법을 권고한다.

근거요약

국내 지역사회획득 폐렴의 원인균에 대한 자료는 제한적으로 있지만 중증폐혈증 또는 패혈쇼크를 유발하는 지역사회획득 중증 폐렴에 대한 자료는 앞에서 언급한 한국폐혈증 등록시스템의 자료외에는 없다. 이 자료에 따르면 가장 흔한 원인균은 *S. pneumoniae*가 27%로 가장 많았고, *S. aureus*, *Klebsiella species*가 각각 21.1%, 다음이 *Pseudomonas species* 9.2%순이었다(Table 3). 이는 국내에서 수행된 지역사회획득 폐렴의 원인균과 유사한 분포 양상을 보인다[15-20]. 국내 지역사회획득 폐렴에 있어서 비정형 폐렴의 유병률과 원인 미생물에 관한 연구는 제한적이나 보고된 비정형 폐렴 원인균의 분포를 보면 *Mycoplasma* 폐렴은 6.3-9.2%를 차지하고 있으며, *Chlamydia pneumoniae*는 7.3-13.2%, 외국의 경우 중증 폐렴을 유발한다고 알려져 있는 *Legionella*는 0-5.3%로 보고되었다[16,21-24]. *Legionella*는 중환자실 입원이 필요한 중등도 이상의 폐렴에서 다른 비정형 폐렴균에 비해 더 흔한 원인균이었다[16,25].

최근 지역사회획득 폐렴에 있어서도 메치실린 내성 포도알균이나 Extended spectrum beta-lactamase(ESBL) 생성균이 보고되고 있으나 이들 연구가 모두 후향적 연구(18-20)이었고 빈도가 낮아 본 치료지침에서는 이들의 치료에 대하여서는 언급하지 않았다. 그러나 이들 내성균이 증가하는 경우 이들에 대한 후기 경험적 치료도 고려하여야 할 것이다.

중증폐혈증이나 패혈쇼크의 경우 통상적으로 항생제 임상시험에서 제외되므로 폐렴에 의한 중증 폐혈증 또는 패혈쇼크의 경우 무작위 대조 연구결과는 없는 실정이다. 그러므로 권고안은 증례 연구나 후향적 코호트 연구 또는 전향적 관찰 연구를 기반으로 하여 추론되었다.

병합요법이 좋은지 단독요법이 좋은지 논란이 되고 있지

만 2007년 IDSA/ATS 가이드라인이나 국내 지역사회획득 폐렴 치료지침 권고안에서는 중증 폐렴에 대하여 병합요법을 권고하고 있다[26,27]. 근거로는 플루오르퀴놀론 단독요법이 중증폐렴에서 확립되어있지 않다는 점[28]과 균혈증을 동반한 폐렴알균에 의한 감염에 있어서 병합요법이 치료 성적이 좋았고[29-31], 가장 흔한 원인균인 *S. pneumoniae*와 *Legionella* 종을 겨냥하기 위하여 병합치료를 권고하고 있다. 최근 전향적 연구의 이차적인 분석에서 지역사회획득 폐렴에 의한 패혈쇼크의 경우에 있어서 병합요법이 단독요법보다 효과적이라는 연구 결과가 있고[32] 폐렴중증지표인 PSI (pneumonia severity index) V이상인 환자를 대상으로 한 전향적 연구에 있어서도 병합요법이 단독요법보다 효과가 좋았다[33]. 병합요법의 기전은 비정형 폐렴균에 대한 항균력, 면역조절효과 등이 제시되고 있으나 아직 확실히 규명되어있지 않다[34]. 이상을 근거로 지역사회획득 폐렴에 의한 중증 패혈증 및 패혈쇼크에서는 베타락탐에 Azithromycin 또는 플루오르퀴놀론의 병합요법을 권고하였다.

베타락탐과 마크로라이드의 병합요법과 베타락탐에 플루오르퀴놀론 병합요법중 어느 것이 좋은지에 대하여서는 아직 무작위 대조군 연구는 없다. 그러나 기관지 삽관을 요구하는 중증 지역사회획득 폐렴에 대한 전향적 관찰연구에서는 마크로라이드의 병합요법이 치료성적이 좋았으며[35], 폐렴에 의한 중증패혈증을 대상으로 한 후향적 코호트 연구에서도 마크로라이드 병합요법이 치료성적이 좋았다[36]. 그러나 *S. pneumoniae*에 대한 마크로라이드 내성이 40% 정도인 국가에서 시행된 연구로 마크로라이드 내성이 80%이상인 국내 현실을 감안 시 이를 그대로 적용하기는 힘들 것으로 사료되며 이에 대한 국내 다기관 무작위 대조 연구가 필요하리라 생각된다.

3-1-1-2. *P. aeruginosa* 감염이 의심되는 경우 초기 경험적 항생제는?

권고안

- 아래와 같은 3종류 중 하나의 병합요법을 고려한다 (grade 2D).

antipneumococcal, antipseudomonal B-lactam (cefepime, piperacillin/tazobactam)

+ Ciprofloxacin or levofloxacin

또는

antipneumococcal, antipseudomonal B-lactam

+ aminoglycoside

+ azithromycin

또는

antipneumococcal, antipseudomonal B-lactam

+ aminoglycoside

+ Antipseudomonal fluoroquinolone (Moxifloxacin or levofloxacin)

근거요약

Pseudomonas 감염에 의한 경우 초기 경험적 항생제가 부적절할 수 있어 환자의 예후에 부정적영향을 미칠수 있기 때문에 이를 방지하기 위하여 병합요법을 추천하며, 감수성 결과가 확인되는 경우 감수성이 있는 단일 항생제와 병합요법에 환자의 예후에 영향이 없으므로 감수성 결과가 확인되는 경우 단일 항생제로 변경할 것을 권고한다[37].

Pseudomonas 감염이 의심되는 경우에 있어서도 폐렴알균에 대한 항균력이 있으면서 동시에 *Pseudomonas*에 항균력을 지닌 항생제를 선택해야 하는데 어느 항생제가 적절한지에 대한 임상연구는 충분하지 않은 실정으로 본 치료지침은 2007년 IDSA/ATS 권고안과 2009년 지역사회획득 폐렴의 치료지침 권고안을 토대로 논의를 거쳐 권고안을 확정하였다.

최근 carbapenem 내성 균이 증가하는 추세로 carbapenem 항생제의 사용을 줄이기 위하여 본 권고안에서는 carbapenem을 제외하였으나 지역적 특성 환자의 특수한 상황을 고려시 임상적 의의 선택도 고려할 수 있다.

Pseudomonas 감염에 대한 위험인자로는 음주, 기관지확장증 등 폐의 구조적 질환, 반복되는 만성폐쇄호흡기질환 악화로 인한 항생제와 스테로이드를 자주 투여해온 병력, 최근 3개월 이내 항생제 투여력 등이 있다[26,27].

3-1-2. 요로감염이 의심되는 경우 초기 경험적 항생제는?

권고안

- 광범위 세팔로스포린(cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime) 또는 Aminopenicillin/ beta-lactamase inhibitor (piperacillin/tazobactam)를 권고한다(grade 1C)
- 항생제 내성균이 의심되어 aminoglycoside가 필요한 경우 이의 추가를 고려한다(grade 2D).
- 중증패혈증이나 패혈쇼크를 동반한 경우에 있어서 ampi-

cillin, 플르오르퀴놀론(ciprofloxacin, levofloxacin) 또는 trimethoprim/sulfamethoxazole 단독요법을 사용하는 것은 권고하지 않는다(grade 1D).

4. 아미노글라이코사이드 단독요법은 요로감염에서는 효과적이나 중증패혈증 또는 패혈쇼크가 동반된 경우에는 임상자료가 부족하여 권고하지 않는다(grade 1C).

근거요약

지역사회획득 요로감염의 원인균의 분포 및 항생제 내성에 관한 전국적인 자료는 KARMS (Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System)의 자료가 있다[38]. 가장 흔한 원인균으로는 *E. coli* (72.7%), *Enterococcus faecalis* (10.7%), *K. pneumonia* (3.5%), *S. agalactiae* (3.0%), *P. aeruginosa* (1.9%), *E. faecium* (1.9%) 순으로, 국내 일차 감염 부위가 요로감염인 중증패혈증 및 패혈쇼크의 원인균 분포와 유사하다(Table 4). 이들 원인균의 항생제 내성은 감염증별로 차이가 있으며, 하부 요로감염에 비해 상부 요로감염인 경우, 단순요로감염에 비해 복잡성요로감염인 경우 항생제 내성률이 높은 경향을 보였으며 지역별 차이를 보였다. *E. coli* 경우 ampicillin 내성율은 60.1-74.1%, ciprofloxacin 내성율은 24.8-40.7%, levofloxa 내성율은 21.3-35.8%, trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) 내성율은 25.7-35.3%, cefuroxime 내성율은 9.9-22.2%, ceftriaxone 내성율은 5.3-11.8%, amikacin 내성율은 0.3-1.8%, tobramycin 내성율은 5.4-11.8%로 3세대 세팔로스포린과 아미노글라이코사이드 항생제 내성율이 가장 낮았다. *E. faecalis*의 경우 ampicillin 내성은 5.0-28.6%, ciprofloxacin 내성율은 42.1-57.1%, TMP/SMX내성율은 36.7-57.9%이었고 gentamicin 내성율도 45-57.1%로 높았다. *K. pneumonia* 경우 ampicillin 내성율이 88.5-100%, ceftriaxone 내성율이 13.5-22.2%, amikacin 내성율은 5.8-11.1%이었다[38].

원인균의 빈도 및 항생제 내성 양상을 고려시 초기 경험적 항생제는 광범위 세팔로스포린계 항생제(cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime) 또는 Aminopenicillin/bata-lactamase inhibitor (piperacillin/tazobactam)가 적절할 수 있다[39-42]. 항생제 내성균의 가능성이 높은 경우 부적절한 항생제 치료를 예방하기 위하여 아미노글라이코사이드의 병합요법을 고려할 수 있다. ESBL 생성 *E. coli*는 지역사회에 증가하는 양상으로 환자의 특성이나 병원별, 지역별 항생제 감수성 결과를 바탕으로 이러한 균이 의심되는 경우에 있어서는 carbapenem

(ertapenem, imipenem, meropenem)계 항생제 사용을 고려할 수 있으나 최근 carbapenem계 항생제에 내성인 균의 증가 추세로 항생제의 선택적 압력을 고려하여 임상에서는 이들 항생제 사용에 신중을 기울여야 할 것이다.

아미노글라이코사이드의 요로 감염 원인균에 대한 감수성 결과는 매우 높은 편이다. 요로감염에 대한 아미노글라이코사이드의 메타분석 결과를 보면 일차적인 치료성적은 효과적이나 미생물학적 실패율은 높은 것으로 나타나고 있으며 중증감염에 대하여서는 임상자료가 부족하다[43]. 중증감염에 대하여 임상자료가 부족하고 중증감염에 있어서 단독요법의 효능이 의심스럽다는 관찰연구결과를 토대로 요로감염에 의한 중증패혈증 또는 패혈쇼크에 있어서 아미노글라이코사이드 단독요법은 권고하지 않는다[44,45].

3-1-3. 복강내 감염이 의심되는 경우 초기 경험적 항생제는?

권고안

1. 광범위 세팔로스포린(cefepime, ceftazidime) + metronidazole 또는 Aminopenicillin/bata-lactamase inhibitor (piperacillin/tazobactam)를 권고한다(grade 1B).
2. Fluorquinolone 은 항생제 감수성 결과를 확인 후 사용할 수 있으며 주요 원인균에 대한 국내 내성 양상을 감안시 초기 경험적 항생제로 권고하지 않는다(grade 1B)
3. Aminoglycoside의 통상적인 병합요법은 고려되지 않는다. 단, 항생제 내성균이 의심되어 이들 항생제가 필요한 경우 이의 병합을 고려한다(grade 1B).
4. Enterococci에 대한 경험적 항생제 사용을 고려할 수 있다(grade 2D).
5. MRSA 또는 진균 감염에 대한 항생제는 이들 균에 의한 감염의 증거가 없는 한 사용을 고려하지 않는다(grade 2C).

근거요약

복강내 감염의 원인균 분포는 *E. coli*가 가장 많고 혐기성균에 있어서는 *Bacteroides fragilis* 그람양성균중에서는 streptococcus가 가장 많다[46-48]. 지역사회획득 복강내 감염의 원인균 분포에 관한 자료는 극히 제한적이나 이들을 중

합하면 *E. coli* 가 가장 많고 *Bacteroides*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* 순으로 외국과 유사한 양상을 보인다 [49-51]. *Enterococcus* 중 지역사회획득 감염은 대부분 *E. faecalis*이고 *E. faecium* 경우 대부분은 의료관련감염과 관련이 높다[52]. 한국패혈증등록 시스템의 자료를 보면 원인균이 규명된 경우에 있어서 그람음성균이 75.6%, 그람양성균이 10.4%, 혼합감염이 10.9%, 혐기성균 감염이 3%로 중증 감염에 있어서는 혐기성균 감염의 빈도가 적은 것으로 보인다. 가장 흔한 균은 *Klebsiella species*로 35.8%, *E. coli*가 31.8%로 두균이 약 70%를 차지하며, *Streptococcus species* 가 5%, *Enterococcus species*가 4.5%를 차지한다(Table 5). 원인균의 항생제 내성양상은 균혈증을 동반한 복강내 감염의 원인균중 그람음성균중에서 광범위 세팔로스포린 항생제에 대한 내성률은 6.8% (25/365)이었고[52], 지역사회획득 *E. coli* 균혈증에 있어서 ESBL 생성균은 3.2% (10/314)이었고 ciprofloxacin 내성은 23.3%이었다[53]. 혐기성균중 복강내 감염의 주된 원인균인 *B. fragilis*균에 대한 항생제 내성양상은 piperacillin 내성율은 33-49%, cefoxitin 내성률은 4-11%, cefotetan 내성률은 14-60%, clindamycin 내성 51-76%, piperacillin/tazobactam 내성 1-6%, imipenem 내성 1-4%, metronidazole 내성 0%이었다[54]. *E. faecalis* 페니실린 내성율은 국내에서 약 6%로 보고되고 있다[55].

주요 원인균인 *E. coli*의 퀵론 내성율이 20% 이상이며 ampicillin/sulbactam 내성율이 30%로 국내에서 보고되고 있어서[55], 초기 경험적 항생제로 퀵론 및 ampicillin/sulbactam의 사용은 권고되지 않는다.

중증패혈증 및 패혈쇼크의 경우 그람음성균과 혐기성균에 대한 항균력을 지닌 광범위한 항생제의 사용이 권장된다. ceftazidime 또는 ceftazidime에 metronidazole 병합이나 piperacillin/tazobactam 등이 권장된다. Carbapenem (imipenem-cilastin, meropenem, doripenem)의 경우 이들 항생제 내성균의 증가로 심각한 위협이 초래되고 있으므로 항생제의 선택적 압력을 고려시 ESBL 생성균의 위험성이 있는 환자 또는 병원별, 지역별 특성을 고려하여 신중히 사용하여야 한다[56].

아미노글라이코사이드 항생제의 경우 상대적으로 좁은 항균력을 지니며, 신독성과 이독성이 타 항생제에 비해 높은 것으로 알려져 있다. 이들 항생제의 병합요법에 대한 메타분석 결과 다른 항생제 요법에 비해 복강내 감염에서 효과가 적은 것으로 알려져 있으며[57], 패혈증 환자를 대상으로 한

메타분석 결과에서도 베타락탐 단독 요법에 비해 aminoglycoside 병합요법의 효과가 우월하지 않았고 신독성의 위험만 증가시키는 것으로 보고되고 있어 통상적인 병합요법은 권고되지 않는다[58].

MRSA와 진균에 의한 국내 지역사회획득 복강내 감염에 대한 자료는 거의 없으며, 빈도는 낮을 것으로 사료되어 이들 감염의 증거가 없는 한 통상적으로 이들 균을 겨냥한 항생제 사용은 고려되지 않는다.

3-1-4. 피부 및 연조직 감염이 의심되는 경우 초기 경험적 항생제는?

권고안

1. Piperacillin/tazobactam + clindamycin 또는 ampicillin/sulbactam + clindamycin + ciprofloxacin 병합을 권고한다(grade 1B)
2. 비브리오 감염이 의심되는 경우에 있어서는 cefotaxime 또는 ceftazidime + doxycycline or tetracycline의 병용요법을 권고한다(grade 1C).

근거요약

중증패혈증 및 패혈쇼크를 유발하는 피부 및 연조직 감염의 주요 원인균은 *S. aureus*와 *Streptococcus species*로 각각 34.2%와 28.9%이었고 그람음성균이 15.5%이었다(Table 6). 외국의 경우 흔한 원인균으로 *Streptococcus species*, *S. aureus*, 혼합균 감염 등을 들 수 있다[59]. 피부 및 연조직 감염에서 중증패혈증을 유발할 수 있는 질환으로는 괴사성근막염을 들 수 있으며, 이의 원인균으로는 *S. pyogenes*, *S. aureus*, *Vibrio vulnificus*, *Aeromonas hydrophila*, anaerobic streptococci (*Peptostreptococcus species* 등), 혐기성균과 그람음성간균의 혼합감염 등이 흔하다[60]. 또한 중증질환으로 Clostridial가 스피저를 들 수 있으며 이의 가장 흔한 원인균은 *C. perfringens*이다[60].

이들 질환에 대한 무작위 대조군 연구는 수행되지 않았고 일부 가이드라인에서는 Piperacillin/tazobactam + clindamycin 또는 ampicillin/sulbactam + clindamycin + ciprofloxacin 이들의 병합요법을 추천하고 있다[60].

Vibrio vulnificus 감염일 경우 cefotaxime 또는 ceftazidime에 doxycycline 또는 tetracycline의 병합요법이 추천된다[61]. 세팔로스포린을 사용할 수 없는 경우 퀵론이 대안이 될 수

있다[62].

지역사회에서 MRSA의 증가가 문제가 되고 있다. 국내 지역사회관련 MRSA의 빈도는 6%로 보고되고 있고[63], 응급실로 내원한 환자의 피부 및 연조직 감염에 의한 *S. aureus* 균혈증에서 MRSA의 빈도는 23.7%이었다. 이 연구는 한 대학병원에서 시행되었고 의료관련감염을 배제하지 않아 MRSA의 빈도가 높았을 가능성과 피부 및 연조직 감염에 의한 경우는 38예로 증례가 적다는 단점이 있다[64]. 아직 국내 상황에서 피부 및 연조직 감염에서 MRSA를 경험적으로 치료해야 한다는 증거는 미약하나 MRSA 감염이 의심되는 상황에서 Vancomycin 투여도 고려하여야 할 것이다.

3-2. 일차 감염부위가 확실하지 않은 경우?

권고안

1. *Pseudomonas* 감염이 의심되는 경우와 그렇지 않은 경우로 나누어서 권고한다(grade 2D).
2. *Pseudomonas* 감염이 의심되지 않는 경우?
3. Piperacillin/tazobactam 또는 광범위
세팔로스포린(ceftriaxone, cefotaxime, cefepime)
+/- vancomycin
4. *Pseudomonas* 감염이 의심되는 경우?
cefepime 또는 Piperacillin/tazobactam
+/- fluorquinolone (ciprofloxacin, levofloxacin,
moxifloxacin) 또는 aminoglycoside

근거요약

한국패혈증등록 시스템의 연구결과 *S. aureus*, *Klebsiella species*, *E. coli*가 일차 혈류 감염이 약 50%를 차지한다. 그러므로 원인이 확실하지 않은 경우 이들 균주에 대한 항균력이 있는 항생제를 선택하여야 하며 지역별, 병원별 내성 양상과 환자의 특성을 고려하여 항생제를 선택하여야 한다. 이에 대한 연구는 외국에도 거의 없는 상황이며 일부 가이드라인이나 교과서 역시 대부분이 전문가의 의견을 수렴한 형태이다. 본 치료지침안에서도 전문가의 자문과 회의를 통하여 권고안을 결정하였다(grade 2D).

4. 항생제 투여후 추적 조사는 어떻게 할 것인가?

권고안

1. 사용하고 있는 항생제 요법은 항균력을 최적화하고 내

성을 억제하고 독성을 줄이고 비용을 감소시키기 위하여 매일 재평가할 것을 권고한다(grade 1D).

2. 중증패혈증에서 항생제를 경험적으로 투여하는 경우 있어서 감수성 결과를 확인 후 가능한 빨리 가장 적절한 단일 항생제로 변경할 것을 권고한다(grade 1D).
3. 감염성 원인이 아닌 경우 내성 발생과 약제 이상반응을 예방하기 위하여 즉각적으로 항생제 투여를 중단할 것을 권고한다(grade 1D).

본 치료지침의 제한점

중증패혈증 및 패혈쇼크는 일반적인 임상시험에서 통상적으로 제외기준에 해당하기에 무작위 대조군 연구가 거의 없어 근거가 주로 관찰연구 또는 환자 대조군 연구에 국한되어 근거가 약하다는 단점이 있다. 또한 국내에서 이들 질환에 대한 연구도 미미한 상태로 국내 실정을 정확히 반영하기는 힘든 점도 있으나 가급적 국내 자료에 의거하여 본 치료지침을 작성하였다. 국내 지역사회획득 중증패혈증 또는 패혈쇼크를 대상으로 한 치료지침으로 의료관련 감염은 배제하였다는 점을 임상적으 고려하여야 할 것이다. 본 지침을 이용시 의료관련감염과 지역사회감염의 감별은 중요하다. 가장 문제가 되는 점은 국내 지역사회에서 내성 양상이 변하고 있는 점으로 치료지침을 임상에서 이용시 이를 고려하여야 할 것이다. 본 치료지침은 항생제 사용의 증가로 인한 다제내성균이 증가하는 상황에서 현실에서 문제가 되고 있는 주요 항생제의 선택적 압력을 줄일 수 있는 방향으로 권고안을 작성하였다.

REFERENCES

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992; 101(6):1644-55. Epub 1992/06/01.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. The New England journal of medicine. 2003;348(16):1546-54. Epub 2003/04/18.
3. Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. Crit Care. 2004;8(4):222-6. Epub

- 2004/08/18.
4. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Critical care medicine*. 2007;35(5):1244-50. Epub 2007/04/07.
5. Gyssens IC. Quality measures of antimicrobial drug use. *International journal of antimicrobial agents*. 2001;17(1):9-19. Epub 2001/01/04.
6. Harbarth S, Nobre V, Pittet D. Does antibiotic selection impact patient outcome? *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(1): 87-93. Epub 2006/12/05.
7. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136(5):1237-48. Epub 2009/08/22.
8. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Critical care medicine*. 2003;31(12):2742-51. Epub 2003/12/12.
9. Micek ST, Isakow W, Shannon W, Kollef MH. Predictors of hospital mortality for patients with severe sepsis treated with Drotrecogin alfa (activated). *Pharmacotherapy*. 2005;25(1):26-34. Epub 2005/03/16.
10. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *The American journal of medicine*. 2003;115(7):529-35. Epub 2003/11/06.
11. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(11):4851-63. Epub 2010/08/25.
12. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(9):861-6. Epub 2009/08/22.
13. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine*. 2006;34(6):1589-96. Epub 2006/04/21.
14. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical care medicine*. 2008;36(1):296-327. Epub 2007/12/26.
15. Woo JH KJ, Kim YS, Shin WS, Ryu JH, Choi JH, Kim YR, Cheong HJ, Uh ST, Park CS, Chung MH, Chung KS, Lee CJ, Ryu J. A Prospective Multicenter Study of Community-acquired Pneumonia in Adults with Emphasis on Bacterial Etiology. *Korean J Infect Dis*. 2001;33(1):1-7.
16. Sohn JW, Park SC, Choi YH, Woo HJ, Cho YK, Lee JS, et al. Atypical pathogens as etiologic agents in hospitalized patients with community-acquired pneumonia in Korea: a prospective multi-center study. *Journal of Korean medical science*. 2006; 21(4):602-7. Epub 2006/08/08.
17. Song JH, Oh WS, Kang CI, Chung DR, Peck KR, Ko KS, et al. 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. *International journal of antimicrobial agents*. 2008; 31(2):107-14. Epub 2007/12/29.
18. Park HK, Song JU, Um SW, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, et al. Clinical characteristics of health care-associated pneumonia in a Korean teaching hospital. *Respiratory medicine*. 2010;104(11): 1729-35. Epub 2010/07/08.
19. Jeon EJ, Cho SG, Shin JW, Kim JY, Park IW, Choi BW, et al. The difference in clinical presentations between healthcare-associated and community-acquired pneumonia in university-affiliated hospital in Korea. *Yonsei medical journal*. 2011;52(2):282-7. Epub 2011/02/15.
20. Jung JY, Park MS, Kim YS, Park BH, Kim SK, Chang J, et al. Healthcare-associated pneumonia among hospitalized patients in a Korean tertiary hospital. *BMC infectious diseases*. 2011;11:61. Epub 2011/03/15.
21. Lee DD SE, Lee SM, Lee EY, Kim YS, Lee MK, Kim JM, Lee HK, Chang CL. Frequency of Legionella Infection in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Korean J Lab Med*. 2005;25(6):416-20.
22. Kim MJ CH, Sohn JW, Shim HS, Park DW, Park SC, Woo JH, Kang JM, Kim, YK, Shin WS, Kim YR, Lee HJ, Kim JH. A Prospective Multicenter Study of the Etiological Analysis in Adults with Community-Acquired Pneumonia: Legionella, Leptospira, Hantaan virus and Orientia tsutsugamushi. *Korean J Infect Dis*. 2001;33(1):24-31.
23. Joo CH YH, Nam JH, Moon MS, Cho YK, Woo JH, Kang JM, Shin WS, Kim YR, Kim MJ, Chung HJ, Lee HJ, Kim YK. A Prospective Multicenter Study on the Etiological Analysis of Community-Acquired Pneumonia in Adult Patients in Korea: Detection of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae Infections. *Korean J Infect Dis*. 2001;33(1):15-24.
24. Lee SJ, Lee MG, Jeon MJ, Jung KS, Lee HK, Kishimoto T. Atypical pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia in Korea. *Japanese journal of infectious diseases*. 2002;55(5):157-9. Epub 2002/12/27.
25. Lee JS CJ, Koh Y, Lim CM, Jung YJ, Oh YM, Shim TS, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Kim WD, Hong SB. The Etiologies and Initial Antimicrobial Therapy Outcomes in One Tertiary Hospital

- ICU-admitted Patient with Severe Community-acquired Pneumonia. *Tuberc Respir Dis.* 2005;59(5):522-9.
26. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2007;44 Suppl 2:S27-72. Epub 2007/02/06.
27. Song JHJK, Kang MW, Kim DJ, Pai H, Suh JY, 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. *Infection and Chemotherapy.* 2009; 41(3):133-53.
28. Leroy O, Saux P, Bedos 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(1):172-83. Epub 2005/07/09.
29. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2004;170(4): 440-4. Epub 2004/06/09.
30. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Archives of internal medicine.* 2001;161(15):1837-42. Epub 2001/08/30.
31. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, Garcia E, et al. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2003;36(4):389-95. Epub 2003/02/05.
32. Rodriguez A, Mendia A, Sirvent JM, Barcenilla F, de la Torre-Prados MV, Sole-Violan J, et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Critical care medicine.* 2007;35(6):1493-8. Epub 2007/04/25.
33. 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2007;51(11):3977-82. Epub 2007/08/22.
34. Feldman C, Anderson R. Therapy for pneumococcal bacteremia: monotherapy or combination therapy? *Current opinion in infectious diseases.* 2009;22(2):137-42. Epub 2009/03/12.
35. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine.* 2010;36(4):612-20. Epub 2009/12/03.
36. Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, Wunderink RG, Coalson JJ, Anzueto A. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology.* 2009;33(1):153-9. Epub 2008/09/05.
37. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escobresca-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Critical care medicine.* 2007;35(8):1888-95. Epub 2007/06/22.
38. Lee SJ, Lee DS, Choe HS, Shim BS, Kim CS, Kim ME, et al. Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections: results from the Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System. *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy.* 2011; 17(3):440-6. Epub 2010/12/09.
39. Byl B, Clevenbergh P, Kentos A, Jacobs F, Marchant A, Vincent JL, et al. Cefazidime- and imipenem-induced endotoxin release during treatment of gram-negative infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology.* 2001;20(11): 804-7. Epub 2002/01/11.
40. Luchi M, Morrison DC, Opal S, Yoneda K, Slotman G, Chambers H, et al. A comparative trial of imipenem versus ceftazidime in the release of endotoxin and cytokine generation in patients with gram-negative urosepsis. *Urosepsis Study Group. Journal of endotoxin research.* 2000;6(1):25-31. Epub 2000/11/04.
41. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *International journal of antimicrobial agents.* 2008;31(4):345-51. Epub 2008/03/04.
42. Bin C, Hui W, Renyuan Z, Yongzhong N, Xiuli X, Yingchun X, et al. Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Diagnostic microbiology and infectious disease.* 2006;56(4):351-7. Epub 2006/08/29.
43. Vidal L, Gaftier-Gvili A, Borok S, Fraser A, Leibovici L, Paul M. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2007;60(2):247-57. Epub 2007/06/15.
44. Siegman-Igra Y, Ravona R, Primerman H, Giladi M.

- Pseudomonas aeruginosa bacteremia: an analysis of 123 episodes, with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 1998;2(4):211-5. Epub 1998/10/08.
45. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1997;41(5):1127-33. Epub 1997/05/01.
46. Solomkin JS, Wilson SE, Christou NV, Rotstein OD, Dellinger EP, Bennion RS, et al. Results of a clinical trial of cinafloxacin versus imipenem/cilastatin for intraabdominal infections. Annals of surgery. 2001;233(1):79-87. Epub 2001/01/05.
47. Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. Annals of surgery. 2003;237(2):235-45. Epub 2003/02/01.
48. Solomkin JS, Reinhart HH, Dellinger EP, Bohnen JM, Rotstein OD, Vogel SB, et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. Annals of surgery. 1996;223(3):303-15. Epub 1996/03/01.
49. Ahn IK SW, Ryu JW, Lee HG, Park JK, Chung M, Park DK, Kim JT, Lee DS, Lee CY. Bacteriologic Study and Prophylactic Antibiotics in the Acute and Complicated Appendicitis. J Korean Surg Soc. 1998;55(2):235-41.
50. Park SW PJ, Lee SI. Analysis on the Etiology and Prognostic Factors of Community-Acquired Bacteremia in a Community-Based Tertiary Hospital. Infect Chemother. 2005;37(5):255-64.
51. Bae WK MY, Kim JH, Lee SH, Kim NH, Kim KA, Lee JS, Um TH, Cho CR. Microbiologic Study of the Bile Culture and Antimicrobial Susceptibility in Patients with Biliary Tract Infection. Korean J Gastroenterol. 2008;51(4):248-54.
52. Kang CI, Chung DR, Ko KS, Peck KR, Song JH. Clinical predictors for enterococcal bacteraemia in patients with bacteraemic intra-abdominal infections. Scandinavian journal of infectious diseases. 2010;42(11-12):817-20. Epub 2010/06/22.
53. Cheong HS, Kang CI, Kwon KT, Heo ST, Wi YM, Kim ES, et al. Clinical significance of healthcare-associated infections in community-onset Escherichia coli bacteraemia. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2007;60(6):1355-60. Epub 2007/10/10.
54. Roh KH, Kim S, Kim CK, Yum JH, Kim MS, Yong D, et al. Resistance trends of Bacteroides fragilis group over an 8-year period, 1997-2004, in Korea. Korean J Lab Med. 2009;29(4):293-8. Epub 2009/09/04.
55. Lee K, Kim MN, Kim JS, Hong HL, Kang JO, Shin JH, et al. Further increases in carbapenem-, amikacin-, and fluoroquinolone-resistant isolates of Acinetobacter spp. and P. aeruginosa in Korea: KONSAR study 2009. Yonsei medical journal. 2011;52(5):793-802. Epub 2011/07/26.
56. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010;50(2):133-64. Epub 2009/12/26.
57. Bailey JA, Virgo KS, DiPiro JT, Nathens AB, Sawyer RG, Mazuski JE. Aminoglycosides for intra-abdominal infection: equal to the challenge? Surgical infections. 2002;3(4):315-35. Epub 2003/04/17.
58. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. Cochrane Database Syst Rev. 2006(1):CD003344. Epub 2006/01/27.
59. Simon D, Trenholme G. Antibiotic selection for patients with septic shock. Critical care clinics. 2000;16(2):215-31. Epub 2000/04/18.
60. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2005;41(10):1373-406. Epub 2005/10/19.
61. Liu JW, Lee IK, Tang HJ, Ko WC, Lee HC, Liu YC, et al. Prognostic factors and antibiotics in Vibrio vulnificus septicemia. Archives of internal medicine. 2006;166(19):2117-23. Epub 2006/10/25.
62. Tang HJ, Chang MC, Ko WC, Huang KY, Lee CL, Chuang YC. In vitro and in vivo activities of newer fluoroquinolones against Vibrio vulnificus. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2002;46(11):3580-4. Epub 2002/10/18.
63. Kim ES, Song JS, Lee HJ, Choe PG, Park KH, Cho JH, et al. A survey of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Korea. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2007;60(5):1108-14. Epub 2007/09/22.
64. Heo ST, Peck KR, Ryu SY, Kwon KT, Ko KS, Oh WS, et al. Analysis of methicillin resistance among Staphylococcus aureus blood isolates in an emergency department. Journal of Korean medical science. 2007;22(4):682-6. Epub 2007/08/31.