

소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마
폐렴 치료 지침 2019

Contents

I. 요약	-----3
II. 서론 및 배경	-----6
III. 지침의 개발 목적과 범위	-----8
IV. 핵심 질문	-----9
V. 권고에 대한 지지 근거 및 정보	-----10
VI. 지침 개발 과정	-----36
VII. 지침의 갱신 계획	-----41
VIII. 이해당사자의 참여	-----41
IX. 지침 개발의 재정 지원과 개발의 독립성	-----46
X. 지침 보급 계획	-----46
XI. 참고 문헌	-----48
XII. 부록 (별책)	

I. 요약

마이코플라즈마 폐렴은 학동기 소아 연령에서 가장 흔한 세균성 폐렴으로, 1차 항균제인 마크로라이드로 효과적으로 치료되는 질환이었으나, 2011년 이후 마크로라이드 불응성 균주의 대유행으로 심각한 보건·사회적 문제점으로 대두되고 있다. 해외 지침에서는 소아 마크로라이드 불응성 마이코플라즈마 폐렴의 2차 항균제로 테트라사이클린제와 퀴놀론제 사용을 권고하고 있으나, 국내에서는 건강보험심사평가원 의약품안전사용서비스의 소아 연령 금기 약물로 지정되어 사용을 제한하고 있고, 근거 기반 치료지침 또한 부재한 상태로 일선 진료현장에서의 임상 의사결정의 제한이 발생하고 있다. 이로 인해 오히려 불필요한 항균제의 사용 또는 적절한 치료 지연으로 인한 심각한 합병증의 발생 위험이 증가하고 있다.

소아알레르기 호흡기학회와 대한소아감염학회는 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 환자를 치료하는 일선 의사들에게 치료에 관한 편익이 명백한 근거기반 권고안, 근거수준, 특수 고려사항을 제공함으로써 보다 안전하고 효과적인 임상 의사결정을 할 수 있도록 “소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 치료 지침”을 개발하였다.

소아 중증 마이코플라즈마 폐렴 치료의 전문성을 고려하여 대한 소아알레르기 호흡기학회와 대한소아감염학회의 전문가들로 개발위원회를 구성하였고, 체계적 문헌고찰과 지침 개발은 방법론, 문헌정보학 전문가들과의 협업을 수행하였다. 임상 전문가뿐 만 아니라 보건학, 소아정형외과학, 치과학, 방법론 전문가들로 구성된 자문위원회를 구성하여, 특정 기관의 이해 관계가 작용하는 것을 방지하고 실제 임상의료결정에 도움이 되는 근거 기반 치료지침을 개발하고자 하였다.

“소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 치료 지침”은 2017년 9월 24일에 개발을 착수하여, 2018년 12월 5일에 완료하였다.

Table 1. 권고문 요약

핵심질문	권고문	근거수준	권고 등급
1. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 비마크로라이드 항균제(테트라사이클린제, 퀴놀론제) 치료는 마크로라이드 치료 대비 비교·효과적인가?	소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 마크로라이드 계열의 항균제 치료에도 임상 경과의 호전이 없을 때, 비마크로라이드 제제로 변경하여 치료할 것을 권고한다	Moderate	B
	소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 테트라사이클린제 또는 퀴놀론제 중 치료의 이득과 위해를 고려하여 약제를 선택할 것을 권고한다	Moderate	B
2. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 코르티코스테로이드제 병용 치료는 마크로라이드 치료 대비 비교·효과적인가?	소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 마크로라이드 계열의 항균제 치료에도 임상 경과의 호전이 없을 때 항균제 치료를 유지하면서, 스테로이드 병용 치료를 권고한다	Moderate	B
3. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 경구용 코르티코스테로이드제 치료는 정주용 코르티코스테로이드제 치료 대비 비교·효과적인가?	메틸프레드니솔론 정주와 프레드니솔론 경구 치료 사이에 효과 차이는 없다. 스테로이드 사용의 이득과 위해, 환자의 전신 상태를 고려하여 약제를 선택할 것을 권고한다	Moderate	B

4. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 정주용 면역글로불린 병용 치료는 마크로라이드 치료 대비 비교·효과적인가?	소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 마크로라이드 단독치료보다 면역글로불린 병용 치료를 권고할 근거가 부족하다	Low	I
---	---	-----	---

불응성은 마크로라이드 투여 48-72 시간 이후에도 임상적 또는 영상의학적 호전이 없는
경우로 정의하였고, 중증 폐렴은 소아 청소년 하기도감염의 항균제 사용지침(2017)¹⁾에서
정의한 폐렴 중증도 평가표를 만족하는 경우로 정의하였다. (Table 2)

Table 2. 폐렴 중증도의 평가 기준

	경증	중등증	중증
전신 상태(의식 상태, 식이, 활동)	양호	감소	불량
호흡수(월/연령) 0-2 개월 2-12 개월 1-5 세 >5 세	정상 <50 <40 <30 <20	증가	빈호흡 >60 >50 >40 >30
노력 호흡(그렁거림, 코별령임, 흉벽함몰)	없음	경증	중등증-중증
청색증 산소포화도(실내공기)	없음 ≥95%	91-94%	있음 ≤90%
흉막삼출액	측와위에서 <10mm 또는 <1/4	1/4 - 1/2	>1/2
대엽성 폐렴	없음	≤1 엽	≥ 2 엽
기준	위 모든 항목을 만족할 때	경증과 중증을 제외한 경우	위 항목중 하나라도 만족할 때

II. 서론 및 배경

마이코플라즈마 폐렴은 3-7년 주기로 유행을 보이는 폐렴으로, 특히 소아 연령에서 특징적인 대유행을 보이는 질환이다. 1차 항균제인 마크로라이드로 효과적으로 치료되는 질환이었으나, 국내에서는 2011년 이후 마크로라이드에 대한 내성 획득으로 인한 치료 불응성이 문제가 되고 있다.

마크로라이드 불응성 소아 마이코플라즈마 폐렴의 급증: 18세 이하 소아 마이코플라즈마 폐렴의 1차 치료제로 마크로라이드가 사용되어 왔으나, 2000년 이후 소아 연령에서 1차 치료제인 마크로라이드에 불응성인 마이코플라즈마 폐렴이 3-7년 주기로 대유행 하고있다. 마이코플라즈마 폐렴균은 세포벽이 없는 세균으로, β -lactam계 항균제로 치료가 불가능하여, 소아 연령에서는 마크로라이드가 1차 치료제로 사용되어 왔다.

마크로라이드 불응성 마이코플라즈마 폐렴은 무기폐, 흉막삼출, 기흉, 기관지 확장증, 폐쇄기관지염과 같은 폐내 합병증의 발생과 Stevens-Johnson 증후군, 수막뇌염, 심근염과 같은 심각한 폐외 합병증 발생을 증가시키며, 입원 기간 연장에 따른 직·간접적 의료 비용의 급증도 보건사회적 문제로 대두하고 있다.

소아 연령에서의 이차 항균제 사용 제한: 성인에서는 비정형폐렴균인 마이코플라즈마 치료에 테트라사이클린제와 퀴놀론제 항균제를 효과적으로 사용되고 있으나, 소아 연령에서는 치아착색(테트라사이클린계 항균제)과 건염·건파열(퀴놀론제 항균제)과 같은 안전성 문제로 인해 사용이 제한되어 있다. (테트라사이클린제 12세 미만, 퀴놀론제 18세 이하 사용 금기, 의약품안전사용서비스 연령 금기 약물)

테트라사이클린은 치아 착색, 법랑질 형성 부전, 또는 일과성 골발육 부전과 같은 부작용 발생의 위험으로 건강보험심사평가원의 DUR(의약품안심서비스)에서 12세 미만 사용 금기약으로 사용을 제한하고 있으며, 퀴놀론 제제는 하지에서는 아킬레스건, 상지에서는 어깨 및 손의 건염 및 건파열과 같은 관절병증, 뼈연골증과 같은 부작용 발생 위험으로

18세 이하에서 사용을 제한하고 있다. 이들 약제를 제외하고는 대안 약제가 전무한 현실이다.

그러나, 해외 지침에서는 이차 항균제로 테트라사이클린계와 퀴놀론계 항균제 사용을 권고하고 있어 효과적인 임상 의사결정을 위한 국내 지침 개발에 대한 요구가 증가하고 있다.

해외 치료 현황: 한국과 마찬가지로 마크로라이드 불응성이 문제가 되는 일본, 홍콩, 싱가포르 등에서는 전문가 의견서 형태의 치료 지침을 통해 2차 항균제 사용에 따른 이득과 위해를 신중하게 고려하여 소아에게서도 2차 항균제 사용을 허용하고 있다.

국내 치료 현황: 2011년과 2015년에 소아 연령에서 마크로라이드 불응성 마이코플라즈마 폐렴이 대유행을 하였고, 실제 진료 현장에서는 이들을 치료하는데 치료에 사용 금기 규정에 따라 치료를 중단하거나, 또는 금기 규정을 위반하고 2차 약제를 사용하고 있다. 그러나, 이들에 대한 국내 치료 지침은 아직까지 없는 실정이다.

이에, 2차 항균제 투여 금기 연령인 18세 이하 소아 마크로라이드 불응성 폐렴의 치료 지침을 개발이 시급하며, 2차 항균제 투여에 따른 이득과 위해를 면밀히 고려하고, 2차 항균제 이외에 다른 대안을 모색하고자 치료 지침 개발을 착수하게 되었다.

본 치료 지침은 핵심 임상질문에 대하여 체계적 문헌고찰을 통해 선별된 문헌의 질 평가와 근거의 분석, 합성, 요약을 토대로 수용 개작이 가능한 부분은 수용 개발을, 수용 개발이 불가능한 부분은 신규 개발을 통해 권고안을 개발하는 하이브리드개발 과정을 통해 개발하고자 하였다.²⁾ 그러나, 한국형 AGREE 2.0 을 통한 국내외 지침의 질평가 결과 수용 가능한 지침의 부재로, 최종적으로 모든 핵심질문에 대한 신규개발(De Novo) 과정을 통해 지침을 개발하였다.³⁾

III. 지침의 개발 목적과 범위

1) 지침 개발 목적

소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 환자를 치료하는 일선 의사들에게 치료에 관한 편익이 명백한 근거기반 권고안, 근거수준, 특수 고려사항을 제공함으로써 보다 안전하고 효과적인 임상 의사결정을 할 수 있도록 도움을 주고자 한다.

2) 지침 사용자

소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 환자를 치료하는 1·2·3차 의료기관 의사

3) 지침이 다루는 인구 집단

소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 환자 (18세 이하)

4) 치료 지침의 범위

본 치료 지침은 마이코플라즈마 폐렴으로 확진 되었으나, 일차 치료제인 마크로라이드에 불응성인 중증 18세 이하 소아환자의 치료에 대한 근거 기반 치료 권고안과 근거 수준, 특수 고려사항을 담고 있다.

IV. 핵심 질문

본 치료지침에서는 마이코플라즈마 폐렴의 일차 진료를 담당하는 개원의와 소아 마크로라이드 불응성 마이코플라즈마 폐렴 치료의 경험이 풍부한 대학병원의 소아 감염·호흡기 전문가를 대상으로 다양한 임상질문을 수집하였고, 개발위원회의 논의를 통해 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴의 치료 영역에서 PICO 형식에 따른 4개의 핵심 임상 질문을 도출하였다.

1) 핵심질문 1. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 비마크로라이드 항균제(테트라사이클린제, 퀴놀론제) 치료는 마크로라이드 치료 대비 비교·효과적인가?

2) 핵심질문 2. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 코르티코스테로이드제 병용 치료는 마크로라이드 치료 대비 비교·효과적인가?

3) 핵심질문 3. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 경구용 코르티코스테로이드제 치료는 정주용 코르티코스테로이드제 치료 대비 비교·효과적인가?

4) 핵심질문 4. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 정주용 면역글로불린 병용 치료는 마크로라이드 치료 대비 비교·효과적인가?

V. 권고에 대한 지지 근거 및 정보

핵심질문(PICO)

환자(population): 18세 이하 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 환자

치료법(INTERVENTION): 비마크로라이드 항균제(테트라사이클린제, 퀴놀론제) 치료

비교대상(COMPARISON): 마크로라이드 치료

치료결과(OUTCOME): 발열 기간, 입원 기간, 치료 효과, 위해

소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 비마크로라이드

항균제(테트라사이클린제, 퀴놀론제) 치료는 마크로라이드 치료 대비 비교·효과적인가?

1) 권고문 요약

권고문. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 마크로라이드 계열의 항균제 치료에도 임상 경과의 호전이 없을 때, 비마크로라이드 제제로 변경 또는 추가하여 치료할 것을 권고한다(권고 등급 B, 근거 수준 moderate).

권고문. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 테트라사이클린제 또는 퀴놀론제 중 치료의 이득과 위해를 고려하여 약제를 선택할 것을 권고한다(권고 등급 B, 근거 수준 moderate).

2) 근거 요약

소아 마크로라이드 불응성 마이코플라즈마 폐렴 환자를 대상으로 비마크로라이드 치료군과 마크로라이드 치료군(대조군)에서의 치료 반응을 비교한 무작위 대조 연구 3편⁴⁻⁶⁾과 전향적 관찰연구 5편⁷⁻¹¹⁾에 대한 메타분석을 통한 근거 합성 결과, 테트라사이클린 사용군이 마크로라이드 사용군에 비해 발열기간과 입원기간을 효과적으로 단축시켰으며, 치료 24시간 이내, 48시간 이내, 72시간 이내 발열 호전 비율이 더 높았다. 퀴놀론제와

마크로라이드제를 비교한 무작위 대조 연구¹²⁾가 있었고 퀴놀론제 사용군의 입원기간이 더 짧은 결과를 보여주었으나 항균제의 효과만 비교한 연구가 아니어서 방법론 적으로 배제되었고, 전향적 관찰연구에서는 48시간 이내 발열 호전 비율이 퀴놀론제 사용군이 마크로라이드 치료군보다 높았다. 그러나, 근거 합성에 사용된 논문들 간에 이질성이 매우 높고, 질 평가에서 심각한 수준의 비일관성이 있어 중등도 이하의 근거 수준으로 평가된다. 테트라사이클린제와 퀴놀론제 사이의 우선 사용여부를 판단하기에는 일부 자료에서 48시간 이내 해열 효과가 테트라사이클린제가 퀴놀론제보다 더 우호적으로 나왔으나 근거자료가 부족하며 있더라도 어느 한 제제를 먼저 사용할 수 있는가를 말할 정도의 근거가 되기에는 부족하였다.

3) 근거 합성 결과

① 발열 기간

총 3편의 무작위 대조군 연구⁴⁻⁶⁾에서 테트라사이클린제 치료군(78명)과 마크로라이드 치료군(100명)을 대상으로 발열 기간 단축 효과를 비교한 결과 두 군 간의 평균 발열 기간의 차이는 -1.45일(95% CI, -2.51 ~ -0.40일)로 테트라사이클린제 치료군에서 유의한 발열 기간 단축 효과를 보였다(Fig. 1).

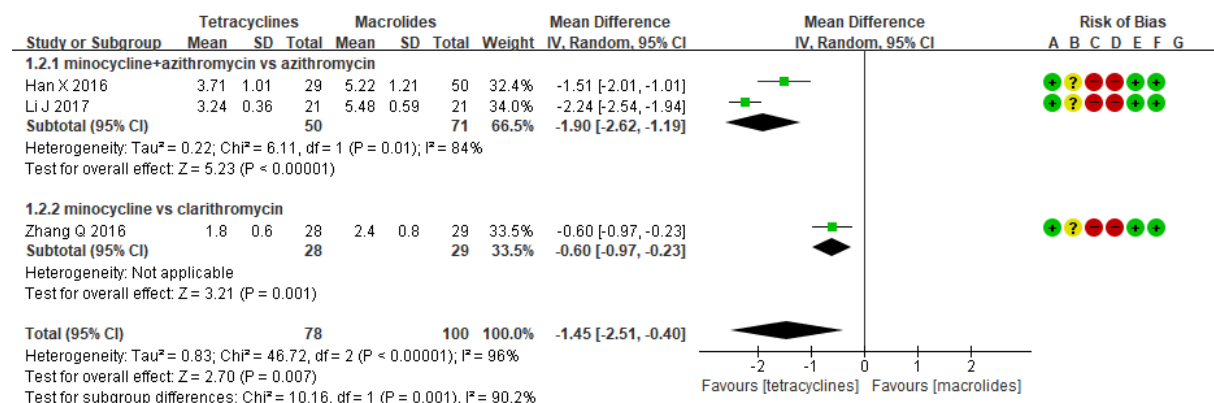


Fig. 1. Comparison between tetracyclines treatment and macrolides treatment on fever duration(days).

② 입원 기간

총 2편의 무작위 대조군 연구^{4,6)}에서 테트라사이클린제(단독 또는 추가) 치료군(57명)과 마크로라이드 치료군(59명)을 대상으로 입원 기간 단축 효과를 비교한 결과 두 군간의 평균 입원 기간의 차이는 -3.33일(95% CI, -4.32 ~ -2.35일)로 테트라사이클린제(단독 또는 추가) 치료군에서 유의한 입원 기간 단축 효과를 보였다(Fig. 2).

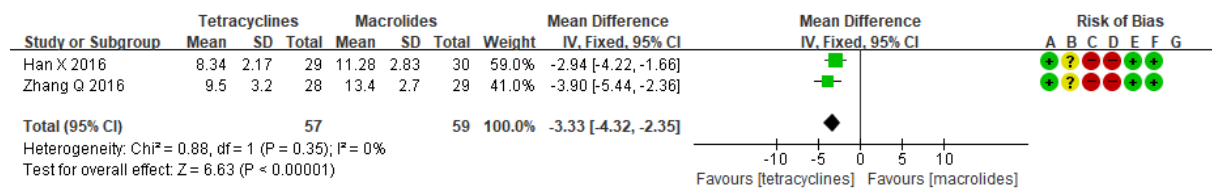


Fig. 2. Comparison of length of stays between tetracycline treatment and macrolide treatment.

③ 마크로라이드 치료와 테트라사이클린제 치료의 효과 비교: 치료 효과

2편의 무작위 대조 연구^{4,5)}에서 테트라사이클린제 치료군(49명)과 마크로라이드 치료군(50명)에서 치료 효과를 비교한 분석하였다. 두 연구에서는 열이 없고, 기침이 호전되거나 없거나, 실험실값이 호전되거나 정상인 경우에 효과가 있다고 정의하였으며, 각 연구에서는 두 치료군에서 효과를 얻은 환자 수를 비교하였다. 마크로라이드 치료군에서의 치료 효과는 46.0%(23/50)이었던 데에 비해 테트라사이클린제 치료군에서는 87.8%(43/49)로 유의한 치료 효과를 보였다(OR 8.80, 95% CI 3.12 ~ 24.82) (Fig. 3).

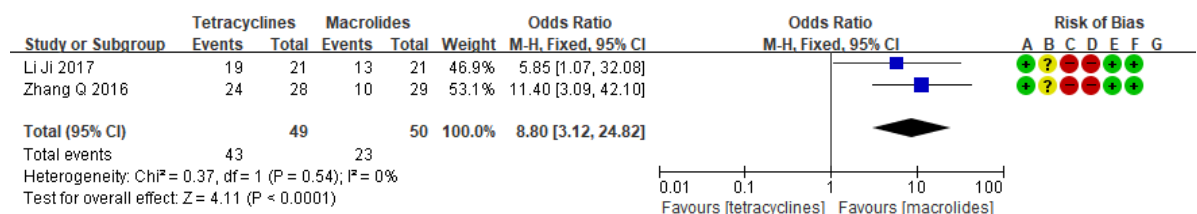


Fig. 3. Comparison of efficacy between macrolide therapy and macrolide and

tetracycline therapy.

④ 24시간 이내 발열 호전 비율 비교

2편의 전향적 관찰 연구^{7,11)}에서 테트라사이클린제 치료군(91명)과 마크로라이드 치료군(34명)을 대상으로 24시간 이내 발열 호전 비율을 비교한 결과, 마크로라이드 치료군에는 11.8%(5/34)에서 호전되었던 데에 비해 테트라사이클린제 치료군에서는 56.0%(51/91)에서 24시간 이내 발열 호전을 보였다(OR 5.34, 95% CI 1.81 ~ 15.75) (Fig. 4).

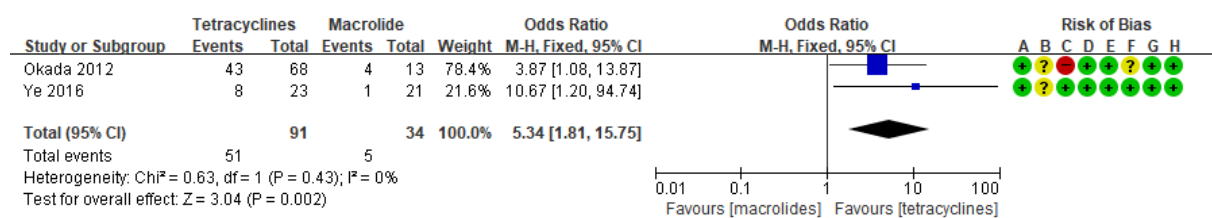


Fig. 4. Forest plot for 24 hr-defervescence rates between tetracycline treatment and macrolide treatment.

2편의 전향적 관찰 연구^{7,10)}에서 토수플록사신 치료군(21명)과 마크로라이드 치료군(60명)을 대상으로 24시간 이내 발열 호전 비율을 비교한 결과, 마크로라이드 치료군은 8.3%(5/60), 토수플록사신 치료군은 19.0%(4/21)로 두 군 간에 유의한 차이를 보이지는 않았다(OR 1.11, 95% CI 0.25 ~ 5.00) (Fig. 5).

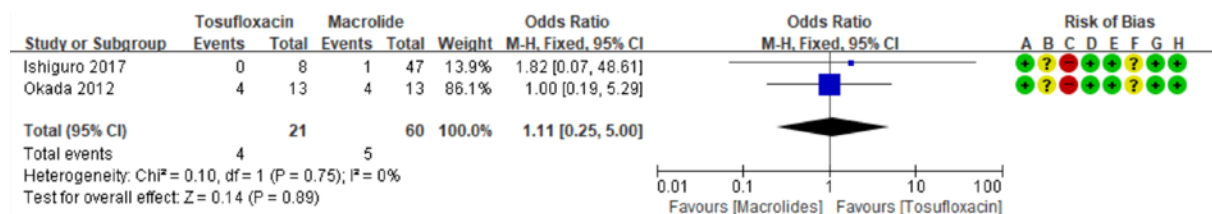


Fig. 5. Forest plot for 24hr-defervescence rates between tosofloxacin treatment and macrolide treatment

⑤ 48시간 이내 발열 호전 비율 비교

5편의 전향적 관찰 연구⁷⁻¹¹⁾에서 테트라사이클린제 치료군(148명)과 마크로라이드 치료군(152명)을 대상으로 48시간 이내 발열 호전 비율을 비교한 결과, 마크로라이드 치료군에는 25.7%(39/152)에서 호전되었던 데에 비해 테트라사이클린제 치료군에서는 91.1%(136/148)에서 48시간 이내 발열 호전을 보였다(OR 18.37, 95% CI 8.87 ~ 38.03) (Fig. 6).

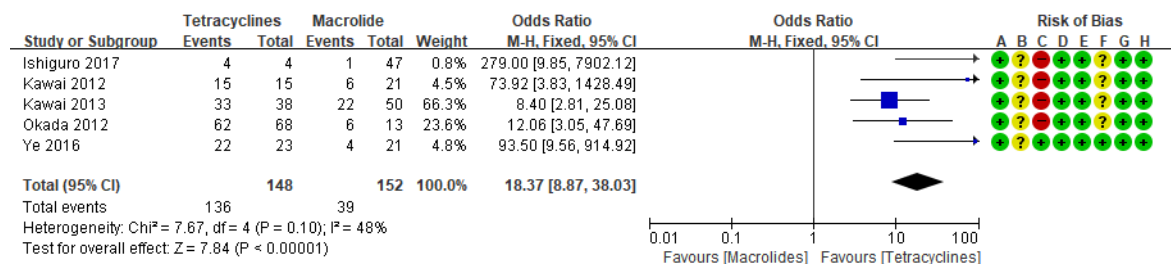


Fig. 6. Forest plot for 48hr-defervescence rates between tetracycline treatment and macrolide treatment

3편의 전향적 관찰 연구^{7,9,10)}에서 토수플록사신 치료군(83명)과 마크로라이드 치료군(110명)을 대상으로 48시간 이내 발열 호전 비율을 비교한 결과, 마크로라이드 치료군에서는 26.4%(29/110)에서 호전되었던 데에 비해 토수플록사신 치료군에서는 62.7%(52/83)에서 48시간 이내 발열 호전을 보였다(OR 2.78, 95% CI 1.41 ~ 5.51)(Fig. 7).

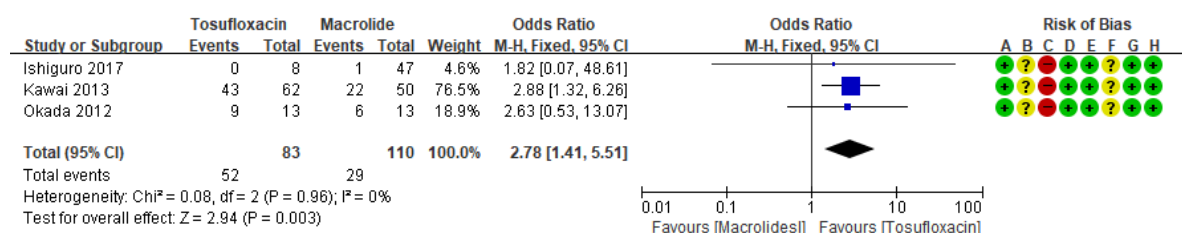


Fig. 7. Forest plot for 48hr-defervescence rates between tosofloxacin treatment and macrolide treatment

2편의 전향적 관찰 연구^{7,9)}에서 토수플록사신 치료군(75명)과 테트라사이클린제

치료군(106명)을 대상으로 48시간 이내 발열 호전 비율을 비교한 결과, 토수플록사신 치료군에서는 69.3%(52/75)에서 호전되었던 데에 비해 테트라사이클린제 치료군에서는 88.7%(94/106)에서 48시간 이내 발열 호전을 보였다(OR 0.32, 95% CI 0.13 ~ 0.76)(Fig. 10).

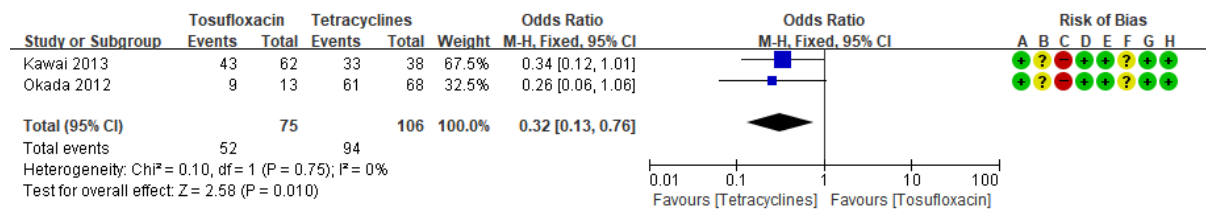


Fig. 8. Forest plot for 48hr-defervescence rates between tosylfloxacin treatment and tetracycline treatment

⑥ 72시간 이내 해열 정도

2편의 전향적 관찰 연구^{7,11)}에서 테트라사이클린제 치료군(91명)과 마크로라이드 치료군(34명)을 대상으로 72시간 이내 발열 호전 비율을 비교한 결과, 마크로라이드 치료군에는 55.9%(19/34)에서 호전되었던 데에 비해 테트라사이클린제 치료군에서는 98.9%(90/91)에서 72시간 이내 발열 호전을 보였다(OR 40.77, 95% CI 6.15 ~ 270.12)(Fig. 9).

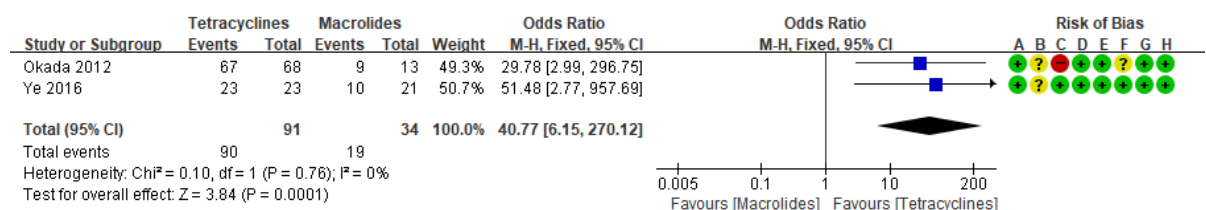


Fig. 9. Forest plot for 48hr-defervescence rates between tetracycline treatment and macrolide treatment

4) 근거표 ⅩIII. 부록. 5. 근거표 (53~57 p)

5) 고려 사항: 퀴놀론제와 테트라사이클린제 사용의 이득과 위해

① 퀴놀론제와 테트라사이클린제 사용의 이득

마이코플라즈마 폐렴균의 마크로라이드 내성은 이미 전세계에서 많이 보고되고 있다. 테트라사이클린제(테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린 등)와 퀴놀론제(레보플록사신, 토수플록사신 등)이 마크로라이드를 대체할 약제로 알려져 있다. 중국에서 시행된 소규모 단일 무작위 배정 비교 연구들을 종합한 결과, 테트라사이클린제(미노사이클린, 독시사이클린) 치료로 인해 발열기간, 입원기간의 감소 효과가 있었다. 일본과 중국에서 시행된 전향적 관찰 연구에서 마크로라이드 치료에 비해 테트라사이클린제 치료의 24, 48, 72시간 이내 발열 호전 비율이 더 높았다. 일본에서 시행된 전향적 관찰 연구에서 퀴놀론제(토수플록사신)가 더 높은 48시간 이내 발열 호전 비율을 보였다.

테트라사이클린제는 12세 이상에서 허가되어 있으며 퀴놀론제는 18세 이상에서 허가되어 있다. 그러나 테트라사이클린제외에는 효과적인 항균제를 선택할 수 없는 경우에는 부분적으로 8세이상에서 사용을 허가하고 있으며, 퀴놀론제는 합병증이 동반되는 일부 감염에서 18세미만이라도 사용이 허가되고 있다. 2017년 편찬된 소아청소년하기도 감염의 항균제 지침¹⁾에서는 마크로라이드 내성 마이코플라즈마 폐렴이 예상되거나 임상적으로 의심되는 경우에서 12세 이상에서는 독시사이클린을, 12세 미만에서는 레보플록사신과 같은 퀴놀론제를 고려할 수 있을 것으로 제안하고 있다. 이번 메타분석에서의 결과에서는 이 두 약제의 임상적 효과를 기대할 수 있는 근거들을 확인할 수 있었다. 분석에 포함된 대부분의 연구에서 테트라사이클린제 치료군은 대부분 8세 이상을 대상으로 하였고 불응성 마이코플라즈마 폐렴의 치료에 이득이 있었으므로 외국 여러 나라에서 8세 이상에서 허가되어 있는 점을 고려하면 8세 이상에서 다른 유용한 항균제가 없거나 더 이점이 있다고 판단될 경우 선택할 수 있을 것이다. 그러나 분석된 연구들에서 각 약제의 안전성에 대한 평가는 부족하고 연령별 약제 사용에 대한 근거가 우리나라와는 다른 허가사항에 근거하였고, 두 약제 중 먼저 선택할 수 있는 근거는 미약하므로 추가적인

연구결과들이 필요하다.

② 퀴놀론제와 테트라사이클린제 사용의 위해

테트라사이클린제와 퀴놀론제는 연령제한이 있는 항균제이다. 테트라사이클린제는 조직의 과색소화, 치아 상아질 형성저하증 또는 영구 치아 착색의 부작용으로 12세 이상(일부 국가에서는 8세 이상)에서만 사용이 허가되어 있으며 퀴놀론제는 미성숙한 동물에서 퀴놀론제에 의한 연골의 진무름(erosion)의 발생이 보고된 바 있어 18세 미만의 소아청소년에서 허가되어 있지 않다. 비록 전문가들이 소아청소년에서의 퀴놀론제 사용 경험을 바탕으로 동물연구와 다르게 근골격계의 이상반응은 흔하지 않은 일시적인 관절증상이며 가역적인 소견이었다고 하지만 소아청소년환자에게 퀴놀론, 테트라사이클린제 항균제 사용은 아직 안전성이 확립되지 않았을 뿐 아니라 분석된 연구들에서도 안전성에 대한 충분한 자료가 제공되지 않았다. 퀴놀론, 테트라사이클린 사용으로 인한 근골격계를 비롯한 예상치 못한 이상반응의 발생을 배제할 수 없다. 또한 소아청소년에서 퀴놀론제, 테트라사이클린제의 항균제의 사용의 빈도가 높아지면서 야기될 수 있는 이들 항균제에 대한 내성균의 발생의 가능성을 염두에 두어야 한다. 특히 결핵의 유병율이 높은 우리나라의 경우, 무분별한 퀴놀론의 사용은 결핵의 진단을 지연시킬 가능성이 있으므로 이번 지침에서 제안하는 퀴놀론의 사용은 불응성 마이코플라즈마 폐렴으로 진단된 경우에만 적용되어야 한다. 실제 소아청소년의 일부 감염증에서 제한적으로 허용되는 점을 감안하면 치료의 이득과 위해를 고려하여 약제 사용으로 인한 위해보다 이득이 높다고 판단될 때에 선택할 수 있을 것이다.

6) 국내 수용성과 적용성

국내 수용성과 적용성에 대한 Rand 기법을 통한 전문가 의견 취합 결과, 지침에 포함된 비마크로라이드 항균제는 국내 모든 의료기관에서 처방이 가능하므로 수용에 문제가 되지 않는다. 다만, 건강보험심사평가원의 DUR(의약품안심서비스)에서 소아 연령 금기 약제로

사용을 제한하고 있어 적용에 제한이 발생한다. 따라서, 본 지침의 권고에 따라 마크로라이드 불응성 중증 소아 마이코플라즈마 폐렴의 치료에 비마크로라이드제 치료가 필요하다는 임상 의사 결정은 의사 단독이 아니라 환자·보호자와의 상의를 통해 결정해야 하며, 반드시 환자와 보호자에게 충분한 설명과 동의를 얻어야 한다.

7) 장애요인과 극복 방안

① 장애요인

- 마크로라이드 불응성을 판단할 수 있는 기준과 소아청소년에서 흔히 사용되지 않는 약제 사용에 대한 이득과 이상반응에 대한 양질의 충분한 자료가 없다.
- 테트라사이클린제와 퀴놀론제는 DUR에서 소아연령금기 약물로 지정하여, 사용에 제한을 두고 있다.

② 극복 방안

- 마이코플라즈마의 불응성에 대한 원인분석을 위한 기술적 용이성을 확보하고, 더 많은 자료가 보고된 뒤 추가 분석이 필요하다. 또한 연령제한을 가진 항균제 사용에 대한 충분한 임상 자료 분석과 잘 설계된 연구를 바탕으로 소아청소년에서 퀴놀론제와 테트라사이클린제의 연령별 안전성 여부를 확립하여야 할 것이다.
- 테트라사이클린제와 퀴놀론제 사용에 의한 이득과 이해를 충분히 고려하여야 한다.
발생할 수 있는 이득과 위해에 대해 환자와 보호자에게 충분한 설명과 동의를 얻어야 하며, 이러한 의사·환자·보호자간의 상호 의사 결정 과정을 통해야만 장애 요인의 극복이 가능할 것이다.

8) 임상에서의 고려사항

임상적으로 마이코플라즈마 감염의 진단과 마크로라이드 내성에 대한 실험적 근거를 얻기가 까다롭고 실제 진료환경에서는 불가능하다. 임상 경과에 따른 마크로라이드 내성 마이코플라즈마 폐렴의 진단은 폐렴의 다양한 원인에 대한 고려를 포함한 신중한 판단이

필요하며, 항균제의 선택에 있어 치료의 이득과 위험을 충분히 고려해야 한다. 제한된 근거를 바탕으로 하고 있지만 마크로라이드 내성 또는 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 퀴놀론제 또는 테트라사이클린제는 2차 치료제로 사용할 수 있을 것이다.

9) 의료비용 측면에서의 고려 사항

비마크로라이드 항균제의 비용은 마크로라이드제 대비 다소의 의료비용 차이가 존재하나, 입원기간 단축 효과가 기대된다. 따라서 비마크로라이드제 사용으로 인한 의료비용 부담은 오히려 감소할 것으로 예상된다.

2) 핵심질문 2. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서
코르티코스테로이드제 병용 치료는 마크로라이드 치료 대비 비교·효과적인가?

핵심질문(PICO)

환자(population): 18세 이하 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 환자

치료법(INTERVENTION): 코르티코스테로이드제 병용 치료

비교대상(COMPARISON): 마크로라이드 치료

치료결과(OUTCOME): 발열 기간, 입원 기간, 치료 효과, 위해

소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 코르티코스테로이드제 병용
치료는 마크로라이드 치료 대비 비교·효과적인가?

1) 권고문 요약

권고문. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 마크로라이드 계열의
항균제 치료에도 임상 경과의 호전이 없을 때 항균제 치료를 유지하면서, 스테로이드
병용 치료를 권고한다. (권고 등급 B, 근거 수준 moderate).

2) 근거 요약

소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 입원 환자를 대상으로, 마크로라이드
항균제와 스테로이드 병용 치료군과 마크로라이드 단독 치료군(대조군)을 비교한 무작위
대조군 연구 24편에 대한 메타분석을 통한 근거 합성 결과, 스테로이드 병용 치료군이
단독 치료군에 비해 발열기간과 입원기간을 효과적으로 단축시켰다. 그러나, 근거 합성에
사용된 논문 간에 이질성이 매우 높고, 질 평가에서 심각한 수준의 비일관성이 있어 모두
중등도의 근거 수준으로 평가된다. 스테로이드 사용으로 인한 이득과 위해를 고려하였을
때 위해 보다는 이득이 증등도로 높다고 평가된다. 근거 합성에 사용된 모든 연구에서

스테로이드 용량에 따른 효과를 추정할 수 있는 연구는 없었다. 단, 모든 연구에서 프레드니솔론 동등용량으로, 1일 1-2mg/kg (최대 40mg) 3-5일간을 투여 하였으며, 심각한 약물 이상 반응에 대한 보고는 없었다.

3) 근거 합성 결과

① 발열 기간

총 24편¹³⁻³⁴⁾의 무작위 대조군 연구에서 스테로이드 병용 치료군(1191명)과 마크로라이드 단독 치료군(1174명)을 대상으로 병용 치료와 단독 치료의 발열 기간 단축 효과를 비교한 결과 두 군간의 평균 발열 기간의 차이는 -3.32일(95% CI, -4.16 ~ -2.48일)로 병용 치료 군에서 유의한 발열 기간 단축 효과를 보였다(Fig. 10).

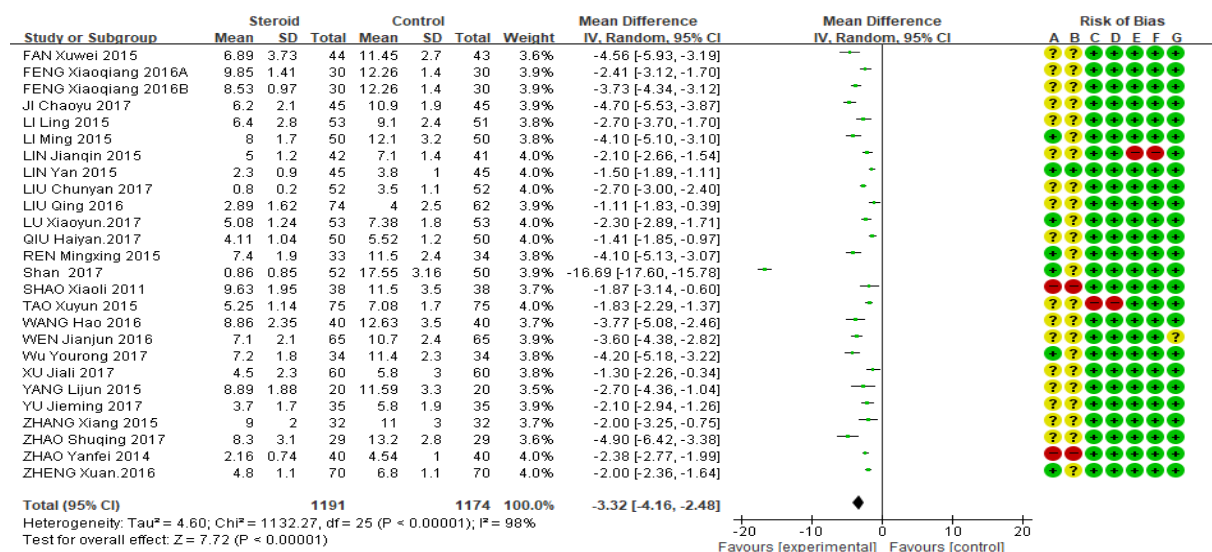


Fig. 10. Comparison between glucocorticoid therapy and macrolide therapy on fever duration.

② 입원 기간

총 15편의 무작위 대조군 연구^{14,19,21,22,25-27,29,35-37)}에서 스테로이드 병용 치료군(1191명)과 마크로라이드 단독 치료군(1174명)을 대상으로 병용 치료와 단독 치료의 입원 기간 단축

효과를 비교한 결과 두 군간의 평균 입원 기간의 차이는 -4.03일(95% CI, -4.89 ~ -3.18일)로 병용 치료 군에서 유의한 입원 기간 단축 효과를 보였다(Fig. 11).

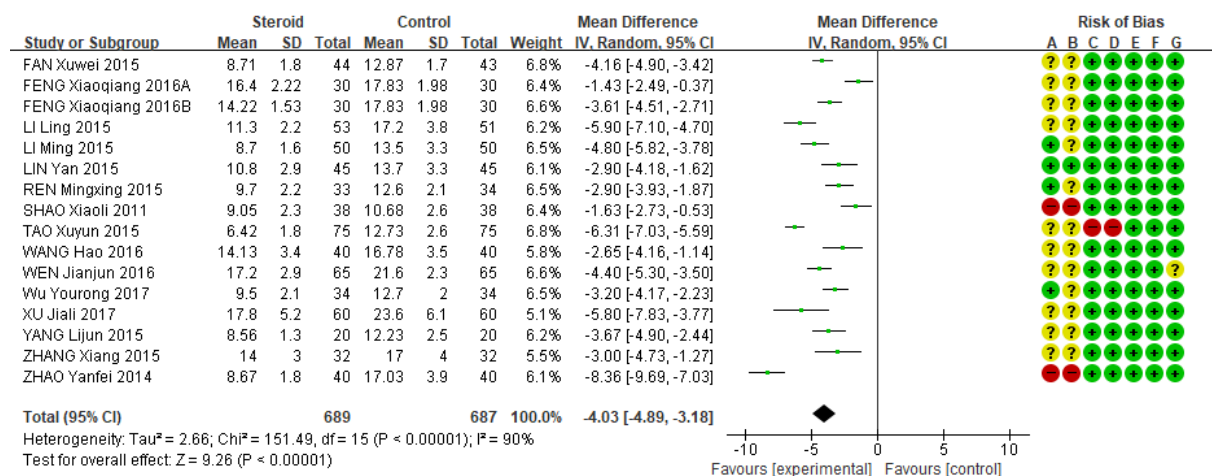


Fig. 4. Comparison between glucocorticoid therapy and macrolide therapy on hospital days

③ C-reactive protein (CRP)의 변화

총 13편의 무작위 대조군 연구^{13,15-17,19,21,22,25,26,28,31,33,36,38)}에서 스테로이드 병용 치료군(693명)과 마크로라이드 단독 치료군(677명)을 대상으로 병용 치료와 단독 치료의 CRP 감소 효과를 비교한 결과 두 군간의 평균 CRP감소 효과의 차이는 -16.03(95% CI, -22.56 ~ -9.50)으로 병용 치료 군에서 유의한 CRP 감소 효과를 보였다(Fig. 12).

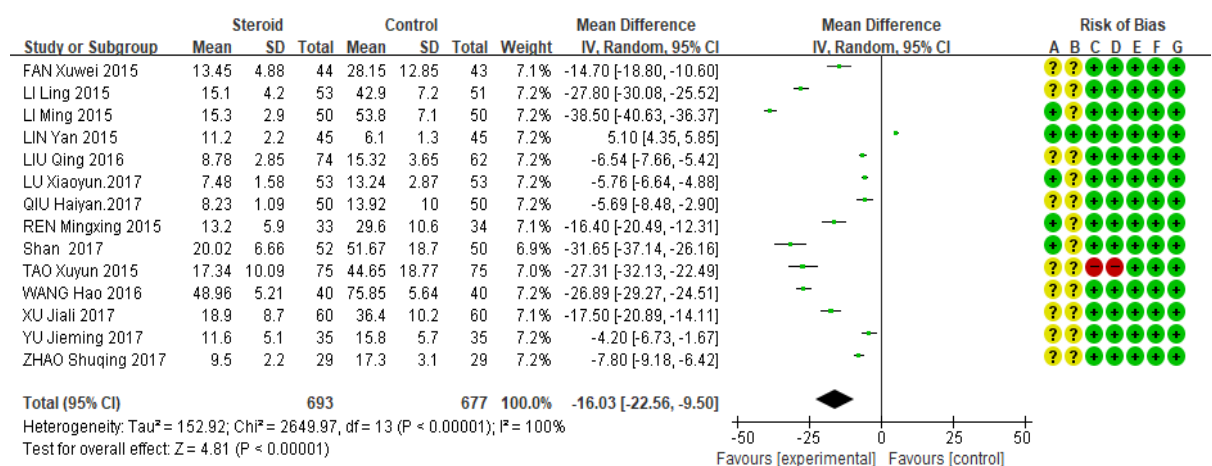


Fig. 5. Comparison between glucocorticoid therapy and macrolide therapy on CRP

level after treatment

4) 근거표 ㉠ XII. 부록. 5. 근거표 (62~68 p)

5) 고려 사항: 코르티코스테로이드제 사용의 이득과 위해

① 코르티코스테로이드제 사용의 이득

마크로라이드 불응성 마이코플라즈마 폐렴 환자에서 스테로이드의 사용은 발열 기간을 단축시키는 임상적인 측면의 이득과 입원기간을 단축시키는 경제적 이득을 기대 할 수 있다. 또한 치료 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴의 호흡기계 합병증인 폐쇄기관지염(bronchiolitis obliterans)의 예방 및 치료 관점에서 코르티코스테로이드 사용의 이득에 관한 보고들이 증가하고 있다. 특히, 폐섬유화가 진행되기 전인 질병 초기에 코르티코스테로이드 사용이 폐기능과 산소화 회복에 도움이 된다고 알려져 있다.^{39,40)}

② 코르티코스테로이드제 사용의 위해

스테로이드 사용에 따른 부작용은 다양하게 나타날 수 있는데 2-3주의 단기간의 사용에는 식욕 증가, 당내성, 식욕증가, 궤양 등 경미한 부작용이 발생할 수 있고 장기간의 과량 투여시에는 골다공증이나 소화성 궤양, 소아의 성장장애, 고혈압, 시상하부-뇌하수체-부신 축의 억제로 드물게는 쇼크의 증상이 나타나기도 한다. 그러나 장기간 사용시에도 생리적인 용량의 투여는 상대적으로 안전한 것으로 알려져 있으며 메타분석에 포함된 무작위 대조군연구에서는 스테로이드 사용에 따른 부작용은 발견되지 않았다.⁴¹⁾

6) 국내 수용성과 적용성

코르티코스테로이드제는 국내 모든 의료기관에서 처방이 가능한 약물이며, 폐렴 환자에서의 사용이 일반적인 사용에 의해 발생하는 위해를 증가시키지 않는다. 따라서 수용성과 적용성에 특별한 제한이 발생하지 않는다.

7) 장애요인과 극복 방안

① 장애요인

미국에서 발표한 체계적 고찰 연구에 따르면, 아토피 피부염 환자에서 스테로이드 사용에 대한 우려를 갖는 비율이 최대 83.7%에 달할 정도였으며, 스테로이드 사용에 대한 두려움을 갖는 경우 순응도가 유의하게 떨어진다고 보고하였다.⁴²⁾ 또한 천식 환자들의 경우 스테로이드 사용에 두려움을 갖는 경우 유의하게 낮은 천식 조절을 보였다.⁴³⁾ 스테로이드 사용에 대한 사회적 우려는 국내의 연구를 통해 확인 할 수 있다. 스테로이드 사용에 대한 두려움을 갖는 비율은 31%에 달했으며, 그 중 35%는 대중 매체로부터 정보를 얻었다고 보고하였다.⁴⁴⁾ 과거 스테로이드제의 무분별한 사용, 부작용 발생에 대한 두려움, 그로 인한 낮은 치료 순응도가 문제가 된다.

② 극복 방안

이와 같이 스테로이드 남용에 대한 심각한 사회적 우려가 존재하므로, 반드시 환자의 이득과 위해를 고려해서 이득이 위해보다 상당히 높다고 임상가가 판단할 경우 사용해야 한다.

8) 임상에서의 고려사항

마이코플라즈마 폐렴과 마크로라이드 불응성 마이코플라즈마의 폐렴의 신속한 진단에는 어려움이 있다. 스테로이드 사용의 부작용을 고려할 때 약물 남용, 오용을 줄이기 위해 약물 투여 전에 마이코플라즈마 폐렴 외에 바이러스 등 다른 병원체 감염에 대한 감별 진단이 필요하며, 마이코플라즈마 폐렴으로 진단된 환자에서 마크로라이드 불응성인지에 대한 확인이 필요하다.

9) 의료비용 측면에서의 고려 사항

코르티코스테로이드의 추가 치료로 인한 의료비용이 발생하게 되나, 약 자체가 저가이며, 입원기간 단축 효과를 고려하면 사용으로 인한 의료비용 부담은 오히려 감소하게 된다.

3) 핵심질문 3. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라스마 폐렴에서 경구용 코르티코스테로이드제 치료는 정주용 코르티코스테로이드제 치료 대비 비교·효과적인가?

핵심질문(PICO)

환자(population): 18세 이하 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라스마 폐렴 환자

치료법(INTERVENTION): 경구용 코르티코스테로이드제 치료

비교대상(COMPARISON): 정주용 코르티코스테로이드제

치료결과(OUTCOME): 발열 기간, 입원 기간, 치료 효과, 위해

소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라스마 폐렴에서 경구용 코르티코스테로이드제 치료는 정주용 코르티코스테로이드제 치료 대비 비교·효과적인가?

1) 권고문 요약

권고문. 메틸프레드니솔론 정주와 프레드니솔론 경구 치료 사이에 효과 차이는 없다. 스테로이드 사용의 이득과 위해, 환자의 전신 상태를 고려하여 약제를 선택할 것을 권고한다. (권고 등급 B, 근거 수준 moderate).

2) 근거 요약

경구용 코르티코스테로이드제와 정주용 코르티코스테로이드제 치료간의 효과를 직접적으로 비교한 연구는 없었으며, 간접적인 비교만 가능하였다. 경구용 코르티코스테로이드제와 정주용 코르티코스테로이드제 치료 효과를 간접적으로 비교한 결과, 정주 치료가 발열 기간 단축 효과가 조금 더 크지만, 입원 기간 단축 효과는 경구 치료에서 더 컸다.

3) 근거 합성 결과

① 발열 기간

발열 기간에 미치는 메틸프레드니솔론 정주와 프레드니솔론 경구 치료의 효과를 직접적으로 비교한 무작위 대조군 연구는 없었다. 간접적인 비교를 위해 메틸프레드니솔론 정주 병용 치료와 단독 치료, 프레드니솔론 경구 병용 치료와 단독 치료 간의 효과의 크기를 비교하였다. 총 22편의 무작위 대조군 연구^{13-18,20,22,23,25-33,36,38,45)}에서 메틸프레드니솔론 정주 병용 치료군(1056명)과 단독 치료군(1039명)간의 평균 발열 기간의 차이는 -2.77일(95% CI, -2.91 ~ -2.63일)로 메틸프레드니솔론 정주 병용 치료 군에서 발열 기간이 더 많이 단축되었고, 총 2편의 무작위 대조군 연구^{19,21)}에서 프레드니솔론 경구 병용 치료군(95명)과 단독 치료군(95명) 간의 평균 발열 기간의 차이는 -1.85일(95% CI, -2.21 ~ -1.48일)로 프레드니솔론 경구 병용 치료 군에서 발열 기간이 단축되었다. 간접 비교를 통해 메틸프레드니솔론 정주 병용 치료가 프레드니솔론 경구 병용 치료보다 발열 기간 단축 효과(-0.92일)가 큰 것을 확인 할 수 있었다(Fig 13.)

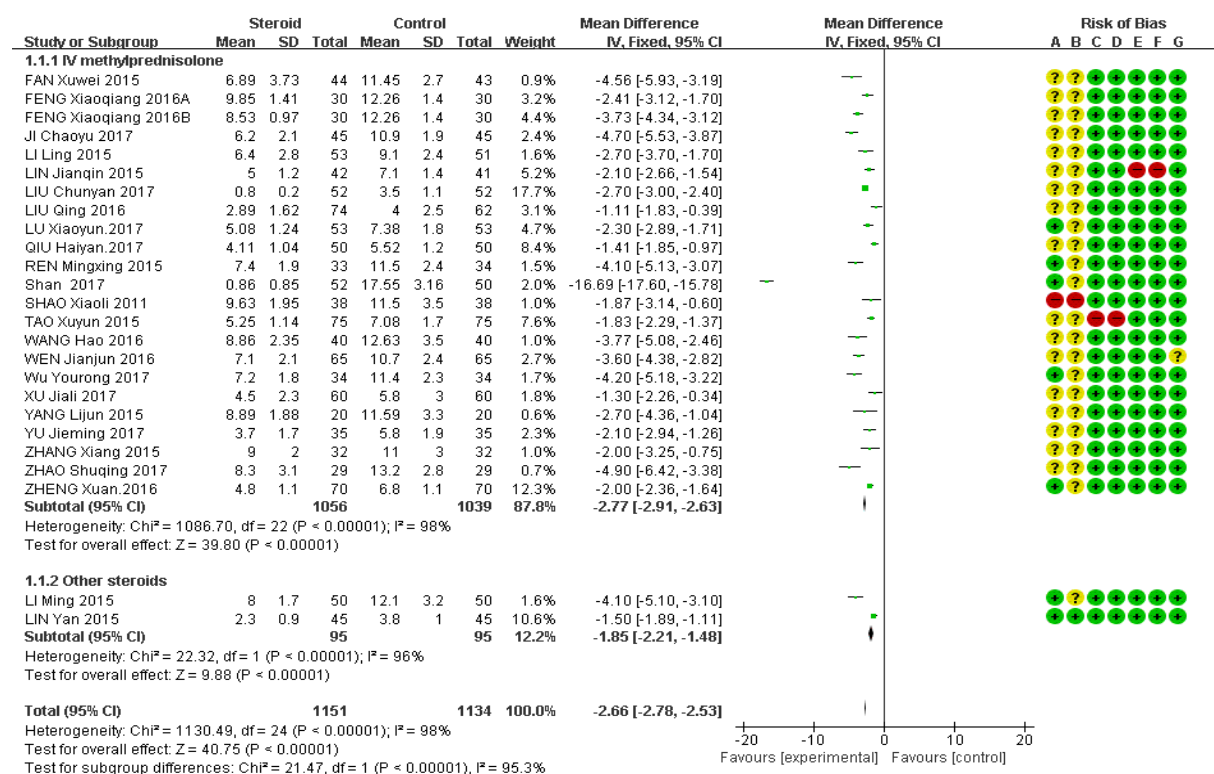


Fig. 13. Forest plot for fever duration in subgroup analysis with use of methylprednisolone and other steroids

② 입원 기간

입원 기간에 미치는 메틸프레드니솔론 정주와 프레드니솔론 경구 치료의 효과를 직접적으로 비교한 무작위 대조군 연구는 없었다. 간접적인 비교를 위해 메틸프레드니솔론 정주 병용 치료와 단독 치료, 프레드니솔론 경구 병용 치료와 단독 치료 간의 효과의 크기를 비교하였다. 총 13편의 무작위 대조군 연구^{13,14,22,25-27,32,33,36,38,45)}에서 메틸프레드니솔론 정주 병용 치료군(554명)과 단독 치료군(552명) 간의 평균 입원 기간의 차이는 -3.95일(95% CI, -4.23 ~ -3.66일)로 단독 치료군에 비해 메틸프레드니솔론 정주 병용 치료군에서 입원 기간이 더 많이 단축되었고, 총 2편의 무작위 대조군 연구^{19,21)}에서 프레드니솔론 경구 병용 치료군(95명)과 단독 치료군(95명) 간의 평균 입원 기간의 차이는 -4.07일(95% CI, -4.86 ~ -3.27일)로 단독 치료군에 비해 프레드니솔론 경구 병용 치료군에서 입원 기간이 더 많이 단축되었다. 간접 비교를 통해 프레드니솔론 경구 병용 치료가 메틸프레드니솔론 정주 병용 치료보다 입원 기간 단축 효과(-0.23일)가 큰 것을 확인 할 수 있었다(Fig. 14)

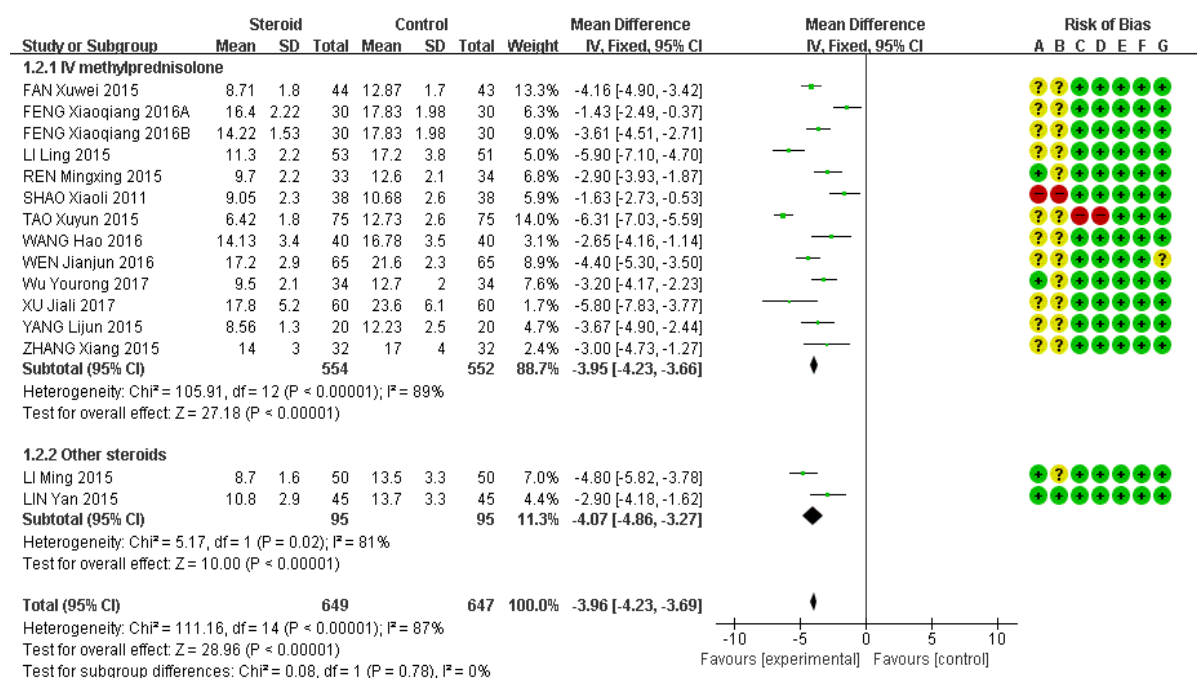


Fig. 6. Forest plot for hospital days in subgroup analysis with use of

methylprednisolone and other steroids

③ C-reactive protein (CRP)의 변화

입원 기간에 미치는 메틸프레드니솔론 정주와 프레드니솔론 경구 치료의 효과를 직접적으로 비교한 무작위 대조군 연구는 없었다. 간접적인 비교를 위해 메틸프레드니솔론 정주 병용 치료와 단독 치료, prednisolone 경구 병용 치료와 단독 치료 간의 효과의 크기를 비교하였다. 총 12편의 무작위 대조군 연구^{13,15-17,22,25,26,28,31,33,36,38})에서 메틸프레드니솔론 정주 병용 치료군(598명)과 마크로라이드 단독 치료군(582명)을 대상으로 병용 치료와 단독 치료의 CRP 감소 효과를 비교한 결과 두 군간의 평균 CRP감소 효과의 차이는 -9.54(95% CI, -10.07 ~ -9.01)으로 병용 치료 군에서 유의한 CRP 감소 효과를 보였다(Fig. 4). 총 2편의 무작위 대조군 연구^{19,21})에서 프레드니솔론 경구 병용 치료군(95명)과 단독 치료군(95명) 간의 평균 CRP감소 효과의 차이는 0.31(95% CI, -0.39 ~ 1.02)로 유의한 차이를 보이지 않았다. 간접 비교를 통해 메틸프레드니솔론 정주 병용 치료가 프레드니솔론 경구 병용 치료보다 CRP 감소 효과(-9.85)가 큰 것을 확인 할 수 있었다.(Fig. 15)

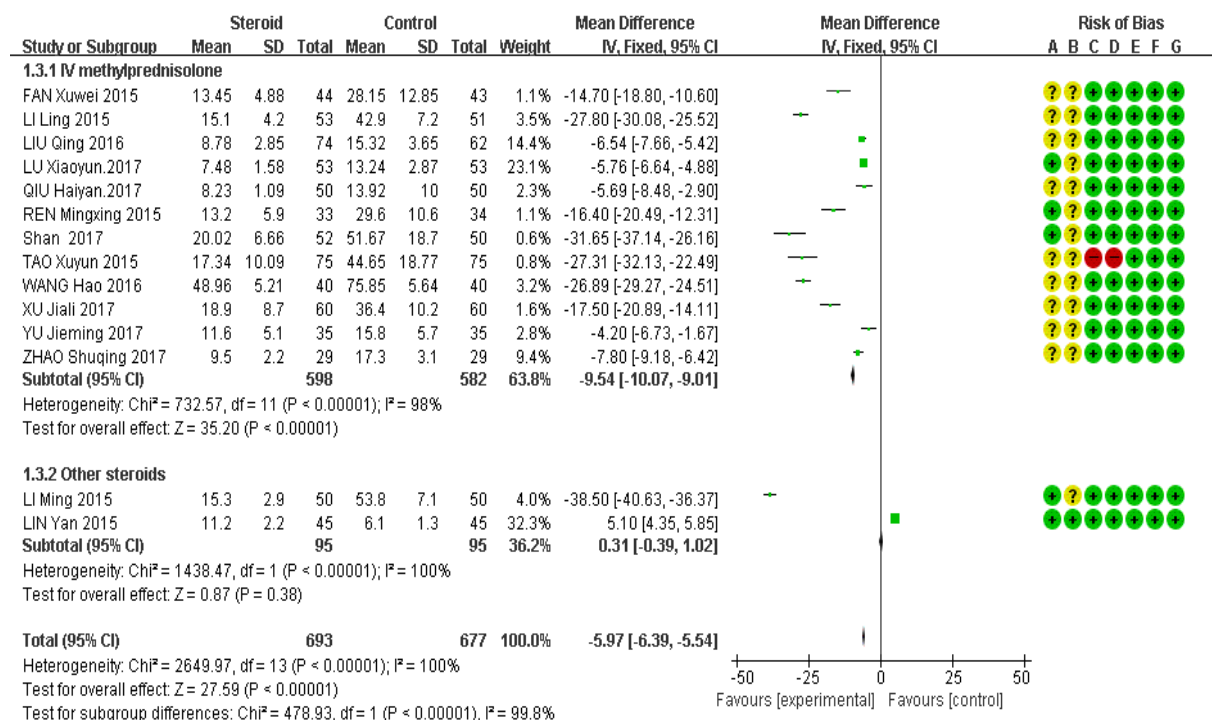


Fig. 15. Forest plot for CRP level in subgroup analysis with use of methylprednisolone and other steroids

4) 근거표 ⅩII. 부록. 5. 근거표(71~78 p)

5) 고려 사항: 코르티코스테로이드제 제제 선택에 따른 이득과 위해

코르티코스테로이드 제제 선택에 따라 고려해야 할 특별한 이득과 위해는 없다. 다만, 정주용과 경구용 제제 사이에 약간의 비용 차이가 존재하며, 정주용을 사용하기 위해서는 정맥 도관이 필요하지만, 중증 마이코플라즈마 폐렴 환자는 기본적으로 정맥 도관을 하므로 정주용 제제 사용을 위해 특별한 처치나 비용이 발생한다고 볼 수 없다. 일반적인 스테로이드의 부작용은 스테로이드 사용 기간과 용량에 비례하므로 같은 동등한 용량과 강도에서는 두 제제 사이에 고려해야 할 특별한 위해 요인은 없다.

6) 국내 수용성과 적용성

진료 지침의 국내 수용성과 적용성은 평가 결과 큰 무리가 없는 것으로 판단된다.

7) 장애요인과 극복 방안

① 장애요인

경구용과 정주용의 선택에 있어서 특별한 장애 요인은 없다

8) 임상에서의 고려사항

코르티코스테로이드제는 경구와 정주에 따른 효과의 차이는 없다. 다만, 환자가 경구 약물 섭취가 가능한지, 추가로 정맥 도관을 해야 하는지에 대한 상황을 고려하여야 한다.

9) 의료비용 측면에서의 고려 사항

경구용 코르티코스테로이드 대비 정주용 제제가 더 고가이며, 동등 용량을 사용하였을 때 동등한 치료 효과를 보이므로, 특별한 사유가 없다면 정주용 제제를 사용할 이유는 없다. 다만, 환자의 선호도나 경구 섭취가 불가능한 경우 정주용 제제 사용을 고려하여야 한다.

4) 핵심질문 4. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 정주용 면역글로불린 병용 치료는 마크로라이드 치료 대비 비교·효과적인가?

핵심질문(PICO)

환자(population): 18세 이하 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 환자

치료법(INTERVENTION): 정주용 면역글로불린 병용 치료

비교대상(COMPARISON): 마크로라이드 치료

치료결과(OUTCOME): 발열 기간, 입원 기간, 치료 효과, 위해

소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 정주용 면역글로불린 병용 치료는 마크로라이드 치료 대비 비교·효과적인가?

1) 권고문 요약

권고 2-1. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 마크로라이드 단독치료보다 면역글로불린 병용 치료를 권고할 근거가 부족하다. (권고 등급 불충분(I), 근거수준 낮음)

2) 근거 요약

마크로라이드 불응성 소아 마이코플라즈마 폐렴에서의 마크로라이드 단독치료와 면역글로불린 병용치료를 시행한 연구는 1편이었으며, 중국의 2-14세 사이의 마크로라이드 불응성 마이코플라즈마 소아환자 중 50명에서 azithromycin 단독 투여하였고 49명에서 azythromycin과 면역글로불린을 함께 투여하여 효과를 비교하였는데, 이 연구에서 면역글로불린과 병용치료(400 mg/kg/day, for 3 days) 했던 군에서 마크로라이드 단독치료보다 발열기간이 짧고 흉부영상에서의 폐렴 호전이나 흉막액 감소 및 혈액의 염증수치 감소를 보였다.²⁸⁾ 그러나 단독 연구로 연구 대상자 수가 불충분하고 다른 연구가

없어 추가적인 연구가 필요하다.

3) 고려사항

① 면역글로불린 사용의 이득

면역글로불린 병용치료의 효과는 마크로라이드 단독 사용시의 효과와 비교하였을 때 발열 및 흉부 영상의 호전, 염증 수치의 감소 등 전반적인 폐렴의 호전을 보였다.²⁸⁾

② 면역글로불린 사용의 위해

면역글로불린의 부작용에 대하여 10년간의 자료를 분석한 한 연구에서는 발열(30.5%), 발진(22.2%), 오한(19.4%), 청색증(8.3%), 저혈압과 저체온(5.6%) 등이 발생할 수 있다.⁴⁶⁾

4) 국내 수용성과 적용성

정주용 면역글로불린은 국내 모든 의료기관에서 처방이 가능한 약물이나, 다른 약제에 비해 고가이며 보험 급여가 적용되지 않는다. 따라서, 일차적으로 사용했을 때 불필요한 의료비용의 소모가 발생 할 수 있어 국내 수용성과 적용성에 무리가 따른다. 본 지침은 이득과 위해에 추가로 의료비용의 소모를 고려하여 일률적인 정주용 면역글로불린 치료를 권고하지 않는다.

5) 장애요인과 극복 방안

① 장애요인

코르티코스테로이드나 비마크로라이드계 항균제 치료보다 우선하지는 않지만, 중증 폐외 합병증에서 정주용 면역글로불린 사용에 대한 요구가 발생 할 수 있다.

② 극복 방안

정주용 면역글로불린의 사용은 현재의 근거 수준에서는 사용을 권고할 수는 없으나,

의사와 환자의 치료 선호도 관점에서 접근이 가능할 것이다.

6) 임상에서의 고려사항

마크로라이드 불응성 소아 마이코플라즈마 폐렴에서 면역글로불린의 효능과 비교 효과에 대한 무작위배정 비교임상시험이 부재하여, 사용을 권고하지 않으나 일반적인 마이코플라즈마 폐렴의 폐외 합병증에서의 유용성에 대한 보고들이 있어, 폐외 합병증이 동반된 경우 사용을 고려할 수 있다. 피부점막질환인 스티븐존슨증후군이 가장 대표적인 폐외합병증으로 이와 더불어 다형홍반 등의 피부질환에서 면역글로불린을 단독 혹은 스테로이드와 병용치료한 결과 효과적이 있다는 여러 연구가 있었다.⁴⁷⁻⁵¹⁾ 기존 연구들에서 면역글로불린 투여 용량과 기간은 0.5 g/kg/d 4일간 투약, 2 g/kg/d 2일간 투약 등 표준화된 치료법은 정립되지 않았으나 통상적으로 0.5~2 g/kg/d로 2-3일 정도 투약하는 것이 추천된다.^{49,51)} 신경학적 합병증에도 면역글로불린을 투약한 증례 보고들이 있었다. 횡단척수염과 횡문근융해증이 동반된 증례나 뇌염 혹은 뇌병증에서 1 g/kg/d으로 2-3일간 투약하거나 2 g/kg을 1회 투약 하는 경우 효과적이었던 보고가 있었다.⁵²⁻⁵⁴⁾ 비록 연구의 부족으로 메타분석이나 체계적 문헌고찰을 통한 의미 있는 결론을 얻을 수 없었으나 마이코플라즈마감염의 폐외 합병증에서 면역글로불린이 효과가 있을 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

Table 3. 마이코플라즈마 감염의 폐외합병증에 대한 면역글로불린제의 효과에 대한 증례 보고

Study	Type of Patient study	Patient	Extrapulmonary manifestation	Treatment
Bhoopalan, 2017 ⁴⁸⁾	Case report	8 y, female 14y,	Steven-Johnson syndrome (SJS)	Intravenous methylprednisolone (mPD) +

		male			IVIG (response)
Canavan, 2015 ⁵⁰⁾	Original article	11.9 8.8y	±	mucocutaneous eruptions: SJS, erythema multiforme	IVIG treatment (8%)
Ahluwalia, 2014 ⁴⁷⁾	Original article	10(7 14)y	-	SJS	mPD and IVIG (more effective)
Manwani, 2012 ⁵¹⁾	Case report	5 female	y,	SJS	IVIG
Bressan, 2011 ⁴⁹⁾	Case report	9 female	y,	Mucositis (atypical SJS)	IVIG
Weng, 2009 ⁵⁴⁾	Case report	4 male	y,	transverse myelitis and rhabdomyolysis	IVIG
Chambert- Lair, 2009 ⁵³⁾	Case report	12 female	y,	Encephalitis	IVIG
Attilakos, 2008 ⁵²⁾	Case report	7 female	y,	encephalopathy	IVIG

VI. 지침 개발 과정

1) 문헌검색

4개의 핵심질문에 대해 체계적 문헌 검색을 수행하였다. 3개의 검색원(Pubmed, Embase, Cochrane library)을 대상으로 영문 문헌 검색을 수행하였고, 마크로라이드 불응성 소아 마이코플라스마 폐렴 발생의 핵심 국가인 한국, 중국, 일본의 원어 논문을 검색하기 위해 5개의 한국 검색원(Koreamed, NDSL, KMBASE, RISS, KISS), 일본 검색원(ICHUSHI), 중국 검색원(CNKI)을 대상으로 문헌검색을 수행하였다.⁵⁵⁾ 개발 실무위원회와 기술지원위원회가 최대한 문헌검색의 민감도를 높일 수 있도록 검색용어를 선정하고 검색식을 만들어 적용하였으며, 2010년 이후 출판된 무작위배정 비교임상시험 문헌을 대상으로 하였다.

2) 문헌선택

선택된 문헌은 각 임상질문에 따라 3명의 전문가에 의해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 2명의 전문가에 의해 독립적으로 문헌을 선택하였고, 선택 결과에 이견이 발생하는 경우 세번째 전문가의 중재를 통한 합의과정을 거쳐 최종 대상 문헌을 선정하였다.

3) 문헌의 질 평가와 근거 합성

선택된 개별 문헌의 질 평가를 위해서 무작위배정 비교임상시험에 대한 코크란 연합의 평가방법을 사용하였다. 근거 합성을 위하여 선택된 각 문헌에서 연구의 특성, 참여자의 유형, 개입과 결과를 수집하여 메타분석을 수행하였고, 각 임상질문에 대한 근거의 질 평가는 GRADE 접근법을 사용하였다.

4) 근거 수준과 권고 등급

※ 근거수준의 등급화

근거수준	정의
High	효과의 추정치가 실제 효과에 가깝다는 것을 매우 확신할 수 있다.
Moderate	효과의 추정치에 대한 확신을 중등도로 할 수 있다. 효과의 추정치는 실제 효과에 근접할 것으로 보이지만 상당히 다를 수도 있다.
Low	효과의 추정치에 대한 확신이 제한적이다. 실제 효과는 효과 추정치와 상당히 다를 수 있다.
Very low	효과의 추정치에 대한 확신이 거의 없다. 실제 효과는 효과의 추정치와 상당히 다를 것이다.

근거수준은 GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) 방법론을 적용하였다.⁵⁶⁾ GRADE에서 근거수준은 연구설계에 따라 우선적으로 결정되는데, 무작위배정 비교임상시험의 경우 ‘높음(High)’, 관찰연구인 경우 ‘낮음(Low)’으로 배정한다. 그 다음 단계에서는 근거수준의 하향 및 상향을 고려하는데, 무작위배정비교임상시험의 경우는 다음의 5가지 요소 즉, 1) 비뚤림 위험, 2) 비일관성(이질성), 3) 비직접성, 4) 부정밀, 5) 출판 비뚤림이 있는 경우 근거수준을 1등급 혹은 2등급 낮춘다. 관찰연구의 경우는 다음 3가지 요소 즉, 1) 효과의 크기가 크거나, 2) 양- 반응 관계가 있거나, 3) 교란변수가 효과추정의 확신도를 높이는 경우 근거수준의 등급을 올릴 수 있다. 근거 수준은 현재까지의 근거를 바탕으로 입증된 근거의 강도를 의미한다.

※ 권고등급의 등급화

기호	권고 등급	설명
----	-------	----

A	Strong for recommendation	해당 중재의 이득이 위해보다 크고 근거 수준이 높으며, 환자의 선호도와 가치, 자원 등을 고려했을 때 대부분의 임상상황에서 강하게 권고할 수 있다.
B	Weak for recommendation	해당 중재의 이득은 임상적 상황 또는 환자의 선호도와 가치, 자원 등을 고려했을 때 따라 달라질 수 있어, 선택적으로 사용하거나 조건부로 선택할 것을 권고한다.
C	weak against recommendation	해당 중재는 위해가 이득보다 더 클 수 있고, 환자의 선호도와 가치, 자원 등을 고려했을 때 선택적으로 또는 조건부로 시행하지 않을 것에 대해 제언한다
D	Strong against recommendation	해당 중재는 위해가 이득보다 더 크다는 것에 대한 근거 수준이 높거나 중등도 이상이며, 환자의 선호도와 가치, 자원 등을 고려했을 때 시행하지 않을 것에 대해 권고한다
I	Recommendation only in research	해당 중재의 근거수준을 판단할 근거가 부족하거나, 근거 수준이 매우 낮아서 추가 연구 근거가 더 축적될 때까지 시행에 대한 권고 여부를 결정할 수 없거나, 다양성이 커서 권고의 방향성을 결정할 수가 없는 경우 I 로 권고 등급을 판단함

권고 등급 역시 GRADE 방법론을 적용하였다. 권고 등급은 권고 대상자에게 해당 중재를 시행하였을 때 위해보다 이득이 더 클 것으로 혹은 작을 것으로 확신하는 정도를 의미하며, 권고 결정 고려요소로는 근거수준, 효과 크기(이득과 위해의 저울질), 환자의 선호도와 가치, 자원 이용을 종합적으로 판단하였다.⁵⁷⁾

※ 권고 등급 결정을 위한 고려 사항

고려 요인	내용
1. 근거 수준	근거표에 기준하여 핵심질문별로 근거수준 조정 - 높음(high), 중등도(moderate), 낮음(low), 매우 낮음(very low)
2. 이득	임상적 유효성 - 임상적 예후에 미치는 긍정적인 영향: 치료효과, 치료 방향의 변화등 - 불필요한 자원 이용의 감소: 재원 일수 감소, 인력/비용/시설 이용 등의 감소 - 환자 만족도, 치료 순응도 증가, 삶의 질 향상 등에 대한 근거가 있는 경우
3. 위해	- 치료 부작용 - 자원 이용의 증가: 불필요한 자원 이용의 증가 등에 대한 근거가 있는 경우 - 환자 만족도 또는 삶의 질 감소 등에 대한 근거가 있는 경우
• 이득과 위해에 관한 내용은 근거문헌들을 참고하여 서술 형식으로 기술한다.	

5) 권고안 도출 방법

실무 개발위원회의 구성원들은 개입의 바람직한 결과와 바람직하지 않은 결과 사이의 균형, 근거의 질, 환자 가치와 선호도, 타당성, 촉진 요인과 장애요인을 고려하여 합의가 이루어질 때까지 직접 또는 이메일을 통해 논의를 진행하여 권고안의 방향과 강도를 결정하였다.

6) 권고안 합의 방법

핵심질문별 권고안의 합의 정도에 대해 9명의 전문가 패널을 대상으로 공식적 합의 도출 방법인 Rand 기법(Modified Delphi 법)을 통해 합의안을 도출하였다.⁵⁸⁾ 설문지를 통한 1차 라운드와 대면 회의를 통한 2차 라운드를 진행하였다. 설문지는 지침 개발 과정에서 도출된 핵심 질문, 권고안 초안, 권고 등급, 근거 수준을 한 눈에 볼 수 있도록 작성하였고, 별도로 개발 과정을 단계별로 정리한 문서, 프로토콜, 근거 요약표와 설명을 부록으로 첨부하여 동의 정도를 판단하는데 참고 할 수 있도록 이메일을 통해 제공하였다. 설문지는 핵심질문에 따른 권고문에 대한 동의 정도로 1~9점 범주를 가진 리커트 척도를 사용하였으며, 동의는 1/3 미만의 패널이 중앙값을 포함해서 다음의 3점 구역(1~3, 4~6, 7~9) 밖에 표시했을 때로 간주하였다. 7~9점에서의 합의는 “고합의”, 4~6에서의 합의는 “중합의”, 1~3에서의 합의는 “저합의”로 정의하였다. Rand의 적절성 평가 기준은 적절(중간값이 7~9이고, 비동의를 없는 경우), 부적절(중간값이 1~3이고, 비동의를 없는 경우), 불확실(중간값이 4~6 이거나 비동의를 있는 경우)로 정의하였다.

설문 결과의 요약 통계량으로 권고문에 대한 동의 점수의 평균을 사용하였고, 권고문별 동의 정도 확인을 위하여 변이계수(coefficient variation, CV)를 산출하였다. 변이 계수가 작을수록 동의 정도가 일치한다고 사전에 정의하였으며, 변이계수가 0.5 미만은 2차 조사 불필요, 0.5~0.8은 안정적이거나 지침의 엄격한 합의를 위해 2차 조사를 수행하기로 결정하였다. 0.8 초과는 반드시 2차 조사를 수행하는 것으로 사전에 정의하였다. 1차 라운드는 약 2주간의 기한으로 수행되었으며, 그 결과 합의에 이르지 못한 권고안에 대해 방법론 전문가의 중재아래 9명의 패널을 대상으로 대면 회의를 수행하였다. 대면 회의에서는 1차 라운드의 응답 분포(최소값, 제1사분위수, 중앙값, 제3사분위수, 최대값) 및 동의 점수의 평균과 변이계수를 제시하고, 각 전문가 패널당 5분씩 의사 발언을 진행하게

하였다. 이후 최종적으로 권고안에 대한 최종 합의안을 도출하였다.

7) 권고안의 내·외부 검토 및 자문 과정

최종 도출된 권고안과 권고 등급은 동료 검토를 통한 내부 검토를 수행하였고, 환자의 가치와 선호도, 촉진 요인과 장애요인에 대한 비임상전문가 외부 검토를 수행하였다. 검토 과정에서 도출된 의견 및 검토 의견의 반영 결과는 별도로 문서화 하였다.

☞ XII. 부록. 7. 내·외부 검토 과정의 문서화 (88 p)

VII. 지침의 갱신 계획

본 치료 지침은 새로운 치료법에 대한 양질의 근거가 명백한 경우 새로운 권고안의 추가나 기존 권고안을 수정, 보완하는 방법으로, 마크로라이드 불응성 마이코플라스마의 대유행 주기에 맞추어 매 3년마다 개정을 계획하고 있다.

VIII. 이해당사자의 참여

마크로라이드 불응성 중증 소아 마이코플라스마 폐렴 치료에 대한 전문성, 대표성, 지속성을 고려하여 이해당사기관인 대한 소아알레르기 호흡기학회와 대한소아감염학회의 마이코플라스마 폐렴 임상전문가를 중심으로 치료 지침 개발위원회를 구성하였고, 지침 개발 방법론, 체계적 문헌 고찰 전문가를 포함한 기술지원위원회를 구성하였다. 지침 개발과 관련된 이해당사자의 자문과 검토 의견을 수렴하기 위해 방법론, 보건 통계학, 보건 경제학, 소아치과, 소아정형외과 전문가로 구성된 자문 및 검토위원회를 구성하였다.

1) 운영위원회

○ 운영위원회의 구성

구분	성명	소속 기관	소속 학회
----	----	-------	-------

위원장	김현희	가톨릭대학교 의정부성모병원	대한 소아알레르기 호흡기학회
위원	최은화	서울대학교병원	대한소아감염학회
위원	심정연	성균관대의대 강북삼성병원	대한 소아알레르기 호흡기학회
위원	이진아	울산의대 서울아산병원	대한소아감염학회
위원	양현종	순천향의대 서울병원	대한 소아알레르기 호흡기학회

○ 운영위원회의 역할

- 지침 개발 총괄 관리
- 개발 전략 수립 및 핵심 질문 선정
- 지침 개발 과정에서의 쟁점 안건 논의, 검토, 승인
- 패널 및 관련 위원장 선임
- 권고안의 1차 검토 및 수정안의 검토
- 최종 지침의 승인 및 출판
- 이해당사자의 참여 및 편집 독립성에 대한 검토 및 감독

2) 개발 실무위원회

○ 개발 실무위원회의 구성

구분	성명	소속 기관	소속 학회
위원장	양현종	순천향의대 서울병원	대한 소아알레르기 호흡기학회
위원	김기환	가톨릭의대 인천성모병원	대한소아감염학회
위원	조혜경	가천의대 길병원	대한소아감염학회
위원	안종균	연세의대	대한소아감염학회

		세브란스병원	
위원	이용주	한림의대 강남성심병원	대한 소아알레르기 호흡기학회
위원	서주희	단국대학교병원	대한 소아알레르기 호흡기학회
위원	이경석	차의대 분당차병원	대한 소아알레르기 호흡기학회
위원	김환수	가톨릭의대 부천성모병원	대한 소아알레르기 호흡기학회
위원	설인숙	연세의대 세브란스병원	대한 소아알레르기 호흡기학회
위원	최윤정	서울의대 서울대병원	대한 소아알레르기 호흡기학회

○ 개발 실무위원회의 역할

- 지침의 세부 목적, 범위, 대상 집단의 결정
- 방법론 전문가와 의사 소통
- 체계적 문헌 고찰 수행, 근거 검색과 요약, 권고안과 권고 등급 도출
- 지침 초안 집필
- 지침 보급 및 확산 전략 수립
- 지침 개정 계획 수립

3) 자문 및 검토위원회

○ 자문 및 검토위원회의 구성

	성명	소속 기관	전문 분야
동료 평가	심정연	성균관의대 강북삼성병원	대한 소아알레르기 호흡기학회

	한만용	차의대 분당차병원	대한 소아알레르기 호흡기학회
	박수은	부산의대 부산대병원	대한소아감염학회
	은병욱	을지의대 노원 을지병원	대한소아감염학회
	윤종서	가톨릭의대 서울성모병원	대한 소아알레르기 호흡기학회
	조대선	전북대병원	대한소아감염학회
	유진호	서울아산병원	대한 소아알레르기 호흡기학회
외부 검토	김수영	한림의대 강동성심병원	지침 개발 방법론
	원성호	서울대학교 보건대학원	보건통계학
	정완교	서울대학교 보건대학원	보건경제학
	원성훈	순천향의대 서울병원	소아 정형외과
	정우진	부천 CDC 어린이 소아청소년과의원	치과 전문의, 소아과 전문의
	최준기	퍼스트 365 소아청소년과의원	소아과 전문의

○ 자문 및 검토위원회의 역할

- 동료 평가(peer review)
- 특수 고려사항에 대한 자문: 지침 개발 방법론, 메타 분석, 경제성 평가
- 특수 고려 사항에 대한 자문: 약물 위해 반응, 합병증(치과, 정형외과)
- 권고안과 근거 수준 검토

4) 기술지원위원회

○ 기술지원위원회 구성

성명	소속 기관	분야
최미영	한국보건의료연구원	지침 개발 방법론, 메타 분석
임미순	순천향대 서울병원	체계적 문헌 검색
신동원	순천향대 서울병원	체계적 문헌 검색
이동혁	서울대학교 보건대학원	중국어 번역

○ 기술지원위원회 역할

- 지침 개발 지원: 메타 분석, 체계적 문헌 검색, 중국어 문헌 번역

5) 환자의 관점과 선호도에 대한 고려

마크로라이드는 2011년전까지 가장 효과적인 1차 치료제로 선택되어 왔으며, 약제의 안전성과 선호도에 있어 여전히 가장 매력적인 치료제이다. 그러나, 2011년 이후 마크로라이드 내성 마이코플라즈마 폐렴의 급증으로 안전성과 선호도만으로는 치료의 한계가 발생하였고, 그 결과 안전하면서 효과적인 2차 치료제에 대한 지침이 필요하게 되었다.

비마크로라이드 항균제는 소아 연령에서 안정성의 문제가 존재하며,

코르티코스테로이드제는 환자의 거부감이 문제가 되며, 정주용 면역글로불린은 의료비용 부담이 문제가 된다.

본 지침에서 권고하는 치료 지침은 해당 중재의 이득이 위해보다 크고 근거 수준이 높으며, 환자의 선호도와 가치 등을 고려하고, 환자의 전신 상태, 질환의 중증도, 예측되는 불량한 예후, 의료비용 등을 종합하여 적용하여야 한다.

IX. 지침 개발의 재정 지원과 개발의 독립성

- 1) 재정 지원: 본 치료 지침은 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건 의료기술연구개발사업 지원(과제고유번호: HI16C2300)으로 개발되었으며, 재정지원은 진료지침의 내용이나 지침개발 과정에 직접적인 혹은 잠재적인 영향을 주지 않았다.
- 2) 개발의 독립성: 모든 구성원들의 잠재적인 이해상충 관계 유무를 확인하기 위해 진료지침 개발에 참여하기 전에 이해상충 공개서를 수집하였고, 전 구성원에서 상충되는 혹은 잠재적인 이해관계가 없었으며, 지침 개발 진행중에 이해관계가 변동되는 이해 상충의 발생이 없었다.

※ 이해 상충 공개서의 내용

- 지침개발 내용과 관련된 기관으로부터 제공받은 1,000만원 이상의 연구 비용, 교육 보조금, 연구 기기, 자문 또는 사례금 여부
- 지침개발 내용과 관련된 기관으로부터 제공받은 지분이익이나 스톡옵션과 같은 이권 여부
- 지침개발 내용과 관련된 기관에 제공받은 공식/비공식적인 직함 여부
- 지침개발 내용과 관련된 약에 대한 지적재산권(예: 특허, 상표권, 라이선싱, 로열티 등) 소유 여부
- 본인의 가족 또는 가족이 소속된 회사에서 위에 기술된 것과 같은 관계를 가지고 있는지에 대한 여부

X. 지침 보급 계획

본 치료 지침은 이용 편의성을 높이기 위해 주요 내용을 담은 요약본을 제작하여 진료시에 쉽게 사용할 수 있도록 하였으며, 전체 지침과 함께 대한소아알레르기 호흡기학회와 대한소아감염학회의 홈페이지에 게시하여 일선 의사 누구나 쉽게 다운로드 받아 사용할 수 있도록 하였다. 또한 인터넷 사용이 불편한 이용자를 위한 책자도 함께 제작하여

배포할 예정이다.

마크로라이드 불응성 소아 마이코플라즈마 폐렴의 대유행이 동아시아에서 점차 전세계로 확산되고 있는 상황으로, 본 치료지침을 해외에서도 활용할 수 있게 공개 접근형 저널(open-access journal)에 영문으로 투고 할 예정이며, 해외 거주 한국 의사의 사용 편의성을 높이기 위해 국문 공개 접근형 저널(open-access journal)에도 국문으로 투고할 예정이다.

XI. 참고 문헌

1. 소아 청소년 하기도감염의 항균제 사용지침(2017). 질병관리본부.
2. 진료지침 개발의 길잡이. 보건복지가족부 대한의학회. 2009 Nov. Available from <http://www.guideline.or.kr/evaluation/file/development.pdf>. Lastly accessed from Dec 1,

2018.

3. 임상진료지침 개발 매뉴얼 Ver 1.0. 한국보건의료연구원. 2011 Sep. Available from https://www.neca.re.kr/lay1/bbs/S1T11C102/F/39/view.do?article_seq=5330&cpage=2&rows=10&condition=&keyword=&show=&cat=. Lastly accessed from Dec 1. 2018.
4. Q. Z. Therapeutic effects of minocycline on MRMP in children over 8 years. . Hebei Med J 2016;38:659-61.
5. Li J, Wang X, Wang M, Wang C, Song G. Analyze on the influence of minocycline combined with azithromycin on serum CRP, D-Dimer and lung function in the children with refractory mycoplasma pneumonia. . 中国生化药物杂志 2017;37:102-5.
6. Han X, Miao N, Wen H, Wang C. Minocycline in children with macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae pneumonia. . J Pediatr Pharm 2016;22:17-9.
7. Okada T, Morozumi M, Tajima T, Hasegawa M, Sakata H, Ohnari S, et al. Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae infection in a 2011 outbreak among Japanese children. Clin Infect Dis 2012;55:1642-9.
8. Kawai Y, Miyashita N, Yamaguchi T, Saitoh A, Kondoh E, Fujimoto H, et al. Clinical efficacy of macrolide antibiotics against genetically determined macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in paediatric patients. Respiriology 2012;17:354-62.
9. Kawai Y, Miyashita N, Kubo M, Akaike H, Kato A, Nishizawa Y, et al. Therapeutic efficacy of macrolides, minocycline, and tosufloxacin against macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in pediatric patients. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:2252-8.
10. Ishiguro N, Koseki N, Kaiho M, Ariga T, Kikuta H, Togashi T, et al. Therapeutic efficacy of azithromycin, clarithromycin, minocycline and tosufloxacin against macrolide-resistant and macrolide-sensitive Mycoplasma pneumoniae pneumonia in pediatric patients. PLoS One 2017;12:e0173635.

11. Ye H, Xu X, Li G, Zhu Y, Wei Y, Guan M. Evaluation of the curative effects of doxycycline in the treatment of pediatric macrolide-resistant mycoplasma pneumonia. China Modern Doctor. . 2016;54: 121-4.
12. Yu Dan, Wang Yu, Fan Wen-ting et al. The treatment of Quinolone in children refractory mycoplasma pneumonia. Progress in Modern Biomedicine 2014;14:2939-42.
13. X. F. Methylprednisolone Combined with Azithromycin in Treatment of Children with Refractory Mycoplasma Pneumonia (RMPP) Efficacy and Safety. 2015;22:82-4.
14. Feng X, Gao C, Hu X, Liu S. Clinical analysis of the effects of methylprednisolone on the treatment of refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. Translational Medicine Journal 2016;5:92-5.
15. Qiu H. To observe the curative effect of small dose of glucocorticoid combined with Pulmicort inhalation in the treatment of refractory Mycoplasma pneumonia. . Contemporary Medicine 2017;23:37-9.
16. Lu X, Fang J, Q X. Intravenous Methylprednisolone Combined with Azithromycin in Treatment of children with Refractory Mycoplasma Pneumonia and Influence on Relevant Laboratory Parameters. Journal of Pediatric Pharmacy 2017;23:14-6.
17. Liu Q, Li H, Zhang L, Hua Y. Effect of Therapy with glucocorticoids in Children with Refractory Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia. Journal of Pediatric Pharmacy 2016;22:25-7.
18. Liu C, Chu L. Clinical Effect of Methylprednisolone Pluse Therapy in Treatment of Refractory Mycoplasma Pneumoniae in Children. Systems Medicine 2017;2:70-87.
19. Lin Y, Li W. Effect of low-dose glucocorticoid in the treatment of children with refractory Mycoplasma pneumonia. Chiina Modern Medicine 2015;22:82-4.
20. Lin J. Evaluation Clinical Curative Effect of Methylprednisolone in Treatment of 42 Case Children With Refractory Mycoplasma Pneumonia. China Countinuing Medical Education 2015;7:148-9.

21. Li M, Huang Y. Small Doses of Methyl Prednisolone Sodium Succinate and Prednisone Combined Treatment of Curative Effect of Children Refractory Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia. Medical Innovation of China 2015;12:10-3.
22. Li L. The Effect of Low-Dose Methylprednisolone in the Treatment of Children with Refractory Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia. Journal of Pediatric Pharmacy 2015;21:18-21.
23. Ji C, Mu R. Hormone refractory mycoplasma pneumonia lavage cytokines. Shaanxi Medical Journal 2017;46:22-4.
24. Ming L, Ye-qing H. Small Doses of Methyl Prednisolone Sodium Succinate and Prednisone Combined Treatment the Curative Effect of Children Refractory Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia. Medical Innovation of China 2015;12:10-3.
25. Wang H, Yang J, Ou J. Clinical Effect of Methylprednisolone Combined with Azithromycin in the Treatment of Children with RMPP. Medical Science Journal of Central South China 2016;44:442-6.
26. Tao X, Qu H. Clinical Effect and Safety of Small-dose Methylprednisolone Triple Therapy on Refractory Lobar Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia in Children. PJCCPVD 2015;23:74-6.
27. Shao X, Liu S, Lou W ea. et al. Methylprednisolone in Adjunctive Treatment of Refractory Mycoplasma Pneumonia. Chinese General Practice 2011;14:186-7.
28. Shan LS, Liu X, Kang XY, Wang F, Han XH, Shang YX. Effects of methylprednisolone or immunoglobulin when added to standard treatment with intravenous azithromycin for refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. World J Pediatr 2017;13:321-7.
29. Jianjun W. Study on the effect of azithromycin and methylprednisolone in the treatment of children with refractory mycoplasma pneumonia. Chinese Community Dr 2016;32:31-3.
30. Zheng X, Zhao J, Jiao H, Zhao Y. Observation on Efficacy of Methylprednisolone in

Treatment of Children with Refractory Mycoplasma Pneumoniae. Evaluations and analysis of drug-use in hospitals of China 2016;16:1351-3.

31. Zhao S, Zhao Y. Effect of Small Doses of Methylprednisolone Treatment of Children with Refractory Mycoplasma. Medical Recapitulate 2017;23:798-801.
32. Yang L. Clinical Curative Effect Analysis of Methyl Prednisolone Auxiliary Treatment of Refractory Mycoplasma Pneumonia. China Continuing Medical Education 2015;7:142-3.
33. Xu J L, Wang Y, Chen P. Clinical effect of methylprednisolone combined with azithromycin sequential therapy in treating children with mycoplasma pneumonia and the impact on serum levels CRP and sTREM-1. PJCCPVD 2017;25:155-7.
34. Yu J, Wang X, Wu C. Clinical analysis of methylprednisolone in the treatment of children refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia. China Pract Med 2017;12:7-9.
35. Xuwei F. Methylprednisolone Combined with Azithromycin in Treatment of Children with Refractory Mycoplasma Pneumonia (RMPP) Efficacy and Safety. Prog Biomed Eng 2015;36:246-8.
36. Ren M, Xue G, Shen L. Efficacy and Safety of Methylprednisolone Combined with Azithromycin on Refractory Mycoplasma Pneumonia in Children. . Chinese General Practice 2015;18:588-91.
37. Zhang X. Clinical study of glucocorticoid in the treatment of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia. J Clin Pulm Med 2015;20:1472-5.
38. Yu J, Wang X, Wu C. Clinical analysis of methylprednisolone in the treatment of children refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia. . China Prac Med 2017;12:7-9.
39. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. Curr Opin Pediatr 2008;20:272-8.
40. Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, et al. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. Chest 2001;120:1101-6.
41. Yoon MH. 스테로이드의 사용지침. Korean J Pain 2004;17:S45-53.

42. Li AW, Yin ES, Antaya RJ. Topical Corticosteroid Phobia in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol* 2017;153:1036-42.
43. Ip KI, Hon KL, Tsang KYC, Leung TNH. Steroid phobia, Chinese medicine and asthma control. *Clin Respir J* 2018;12:1559-64.
44. Song SY, Jung SY, Kim E. Steroid phobia among general users of topical steroids: a cross-sectional nationwide survey. *J Dermatolog Treat* 2018:1-6.
45. X. Z. Clinical study of glucocorticoid in the treatment of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine* 2015;20:1472-5.
46. Palabrica FR, Kwong SL, Padua FR. Adverse events of intravenous immunoglobulin infusions: a ten-year retrospective study. *Asia Pac Allergy* 2013;3:249-56.
47. Ahluwalia J, Wan J, Lee DH, Treat J, Yan AC. Mycoplasma-associated Stevens-Johnson syndrome in children: retrospective review of patients managed with or without intravenous immunoglobulin, systemic corticosteroids, or a combination of therapies. *Pediatr Dermatol* 2014;31:664-9.
48. Bhoopalan SV, Chawla V, Hogan MB, Wilson NW, Das SU. Bullous Skin Manifestations of Mycoplasma pneumoniae Infection: A Case Series. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2017;5:2324709617727759.
49. Bressan S, Mion T, Andreola B, Bisogno G, Da Dalt L. Severe Mycoplasma pneumoniae-associated mucositis treated with immunoglobulins. *Acta Paediatr* 2011;100:e238-40.
50. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, Shinkai K. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:239-45.
51. Manwani NS, Balasubramanian S, Dhanalakshmi K, Sumanth A. Stevens Johnson syndrome in association with Mycoplasma pneumonia. *Indian J Pediatr* 2012;79:1097-9.
52. Attilakos A, Palaiologou P, Lagona E, Voutsioti A, Dinopoulos A. Mycoplasma

pneumoniae encephalopathy: recovery after intravenous immunoglobulin. *Pediatr Neurol* 2008;38:357-9.

53. Chambert-Loir C, Ouachee M, Collins K, Evrard P, Servais L. Immediate relief of *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis symptoms after intravenous immunoglobulin. *Pediatr Neurol* 2009;41:375-7.

54. Weng WC, Peng SS, Wang SB, Chou YT, Lee WT. *Mycoplasma pneumoniae*-- associated transverse myelitis and rhabdomyolysis. *Pediatr Neurol* 2009;40:128-30.

55. NECA 체계적 문헌고찰 매뉴얼. 한국보건의료연구원. 2011 Aug. Available from https://www.neca.re.kr/lay1/bbs/S1T11C102/F/39/view.do?article_seq=5329&cpage=2&rows=10&condition=&keyword=&show=&cat=. Lastly accessed from Dec 1, 2018.

56. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. The GRADE Working Group 2013 Oct. Available from: www.guidelinedevelopment.org/handbook. Lastely accessed from December 1, 2018.

57. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66:719-25.

58. NECA 연구방법 시리즈 10. 임상진료지침 실무를 위한 핸드북. 한국보건의료연구원. 2015 September. Available from: https://www.neca.re.kr/lay1/bbs/S1T11C102/F/39/view.do?article_seq=5347&cpage=1&rows=10&condition=&keyword=&show=&cat=. Lastly accessed from Dec 1, 2018.