

# 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 치료 지침 - 2019 -



대한 소아알레르기 호흡기학회



대한 소아 감염 학회



## 인 사 말

마이코플라즈마 폐렴은 소아청소년 연령에서 가장 흔한 세균성 폐렴으로, 2011년 이후 1차 항생제인 마크로라이드 불응성 균주의 대유행으로 심각한 보건·사회적 문제로 대두되고 있습니다. 대체 항균제가 없는 상황에서 1차 항생제인 마크로라이드 불응성 균주의 대유행은 특히, 소아청소년 연령에서 심각한 문제를 야기하고 있습니다. 최근 마크로라이드 불응성 폐렴이 영유아기까지 확산되면서 환자·보호자 뿐만 아니라 의료인에게도 이에 대한 지침 개발 요구가 증가하고 있습니다.

세계적으로 수많은 소아 폐렴 진료 지침이 존재하나, 마크로라이드 불응성 소아 마이코플라즈마 폐렴에 대한 근거 기반 지침이 부재하여, 일선 진료 현장에서 의사 결정에 많은 제약이 따랐습니다. 해외 지침에서는 소아 마크로라이드 불응성 마이코플라즈마 폐렴의 2차 항균제로 테트라사이클린제와 플루오로퀴놀론제 사용을 권고하고 있으나, 국내에서는 건강보험심사평가원 의약품안전사용서비스의 소아 연령 금기 약물로 지정되어 사용을 제한하고 있고, 근거 기반 치료지침 또한 부재한 상태로 일선 진료현장에서의 임상 의사결정이 제한되고 있습니다. 이에 대한 소아알레르기 호흡기학회와 대한소아감염학회는 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 환자를 치료하는 일선 의사들에게 치료에 관한 편익이 명백한 근거 기반 권고안, 근거수준, 특수 고려사항을 제공함으로써 보다 안전하고 효과적인 임상 의사결정을 할 수 있도록 “소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 치료 지침”을 개발하였습니다. 본 지침은 전문가 의견서 형태인 해외 지침과 달리, 핵심 질문 도출, 체계적 문헌 고찰, 권고안 도출 및 권고 수준 합의 등의 방법을 통해 근거를 중심으로 하였고, 국내 의료 현실을 고려하여 적용 가능성을 고려하여 실제 임상 의사 결정에 도움이 되는 지침을 개발하고자 노력하였습니다.

“소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 치료 지침 2019”의 개발 작업에 참여하신 지침 개발위원회 및 실무위원회 위원들의 노고에 깊은 감사를 드리며, 지침의 검토와 자문에 참여해주신 다방면의 자문위원들께도 깊은 감사를 드립니다. 끝으로 학회 차원에서 검토와 감수 과정을 거쳐 승인해주신 대한소아감염학회와 대한 소아알레르기 호흡기학회에 다시 한번 깊은 감사를 드립니다. 본 진료 지침이 한국 소아 폐렴 환자 진료에 도움이 되기를 기대합니다.

대한 소아알레르기 호흡기학회

이사장 홍 수 중

## 인 사 말

폐렴은 전세계적으로 소아 사망의 가장 많은 부분을 차지하고 있는 감염 질환입니다. 세계보건기구 발표에 따르면 2017년에 5세 미만 소아들 중 폐렴으로 사망한 숫자는 약 81만명이고 모든 사망의 약 15%를 차지합니다. 다행히 우리나라에서는 폐렴으로 사망하는 소아가 드물지만 외래와 응급실의 방문, 또한 입원의 매우 흔한 원인 질환입니다.

소아청소년 폐렴의 원인 병원체는 크게 바이러스, 세균, 마이코플라즈마 등으로 분류하고 증상의 중증도에 따라 치료를 결정합니다. 이 중 마이코플라즈마에 의한 폐렴은 학동기 소아청소년에 주로 발병하여 중고등학생에 발병하는 지역사회획득 폐렴의 약 20%를 차지합니다. 우리나라에서는 연중 산발적으로 발생하는 경우도 있지만 매 3-4년을 주기로 유행하는 경향을 보이고 있습니다. 최근 2011년과 2015년의 유행 이후로 2019년에도 다시 유행이 되고 있습니다. 마이코플라즈마는 세포벽이 없으므로 세포벽에 작용해 기능을 하는 베타락탐 계열이 아닌 마크로라이드 계열의 항균제를 1차 표준 치료제로 추천합니다. 그러나 최근 우리나라에서는 마크로라이드 계열에 내성이 있는 균이 확산되어 2015년에는 81.6%, 2019년에는 81.2%의 내성률을 나타내고 있습니다. 따라서 1차 표준 항균제가 아닌 테트라사이클린제와 퀴놀론제와 같은 2차 항균제로의 치료를 고려해야 하나 우리나라에서는 이 두 약제 모두가 소아 연령에서의 금기 약물로 지정되어 사용이 제한되고 있어 진료 현장에서 적절한 항균제를 선택하는 데 많은 어려움이 있어 왔습니다.

이번에 발표된 “소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 치료 지침”은 대한소아알레르기 호흡기학회와 대한소아감염학회의 전문가들에 의해 전세계적으로 현재까지 연구되어 발표된 방대한 자료를 체계적으로 정리하여 개발된 근거 중심의 결과물입니다. 이 지침의 개발 과정에서 많은 노력을 아낌없이 쏟으신 운영위원회, 개발 실무위원회, 자문 및 검토위원회, 기술지원위원회에 참여한 모든 전문가들의 노고에 깊은 감사를 드립니다. 아울러 이 지침이 진료 현장에서 소아청소년 폐렴을 치료하는 데 실질적인 도움이 되길 기대합니다.

대한소아감염학회

회장 김 종 현

## 인 사 말

마이코플라즈마 폐렴은 소아청소년 연령에서 가장 흔한 세균성 폐렴으로, 2011년 이후 1차 항생제인 마크로라이드 불응성 균주의 대유행으로 심각한 보건·사회적 문제점으로 대두되고 있습니다. 교과서적인 마크로라이드 치료에 반응하지 않는 마이코플라즈마 폐렴의 대유행으로 인해 심각한 보건·사회적 문제점이 대두되어, 대한 소아알레르기 호흡기학회와 대한소아감염학회는 근거 기반 치료 지침을 공동 개발하게 되었습니다.

세계적으로 수많은 소아 폐렴 진료 지침이 존재하나, 마크로라이드 불응성 소아 마이코플라즈마 폐렴에 대한 근거 기반 지침은 전무하며, 본 지침은 최초로 개발된 근거 기반 지침으로 향후 일선 진료 현장에서 많은 도움이 될 것으로 기대합니다. 기존 해외 지침에서는 소아 마크로라이드 불응성 마이코플라즈마 폐렴의 2차 항균제로 테트라사이클린제와 플루오로퀴놀론제 사용을 권고하고 있으나, 국내 의료 현실에서는 소아 연령 사용 금기 약물로 지정되어 사용이 금지되어 있으나, 본 치료 지침을 통해 중증 마크로라이드 불응성 소아 마이코플라즈마 폐렴에서 마크로라이드 대체 치료제의 이득과 위해를 고려한 권고안을 채택하였습니다.

본 지침은 전문가 의견서 형태인 해외 지침과 달리, 핵심 질문 도출, 체계적 문헌 고찰, 권고안 도출 및 권고 수준 합의 등의 방법을 통해 근거 중심의 치료 지침을 개발하였습니다. 또한 국내 의료 현실을 고려하여 적용 가능성을 고려하여 실제 임상 의사 결정이 도움이 되는 지침을 개발하고자 노력하였습니다.

“소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 치료 지침 2019”은 한국보건의료연구원의 보건 의료기술연구개발사업 지원(과제고유번호: HI16C2300)을 받아 2017년 9월 24일~2018년 12월 5일 기간에 걸쳐 개발하였습니다. 지침 개발 작업에 참여하신 지침개발위원회 및 실무위원회 위원님들의 노고에 깊은 감사를 드리며, 지침의 검토와 자문에 참여해주신 다방면의 자문위원들께도 깊은 감사를 드립니다. 끝으로 학회 차원에서의 검토와 감수 과정을 거쳐 승인해 주신 대한 소아알레르기 호흡기학회 및 대한소아감염학회에 다시 한번 깊은 감사를 드립니다.

진료지침개발위원장  
김 현 희

# 진료지침 개발위원회

## 1) 운영위원회

김현희(가톨릭의대 소아청소년과)  
최은화(서울의대 소아청소년과)  
심정연(성균관의대 소아청소년과)  
이진아(울산의대 소아청소년과)  
양현종(순천향의대 소아청소년과)

## 2) 개발실무위원회

양현종(순천향의대 소아청소년과)  
김기환(가톨릭의대 소아청소년과)  
조혜경(가천의대 소아청소년과)  
안종균(연세의대 소아청소년과)  
이용주(한림의대 소아청소년과)  
서주희(단국의대 소아청소년과)  
이경석(한양의대 소아청소년과)  
김환수(가톨릭의대 소아청소년과)  
설인숙(연세의대 소아청소년과)  
최윤정(서울의대 소아청소년과)

## 3) 자문 위원회

심정연(성균관의대 소아청소년과)  
한만용(차의대 소아청소년과)  
박수은(부산의대 소아청소년과)  
은병욱(울지의대 소아청소년과)  
윤종서(가톨릭의대 소아청소년과)  
조대선(전북의대 소아청소년과)  
유진호(울산의대 소아청소년과)  
김수영(한림의대 가정의학과)  
원성호(서울대 보건대학원)  
정완교(서울대 보건대학원)  
원성훈(순천향의대 정형외과)  
정우진(부천 CDC 어린이 소아청소년과의원)  
최준기(퍼스트 365 소아청소년과의원)

## 4) 기술지원위원회

임미순(순천향의대 의학도서관)  
신동원(순천향의대 의학도서관)  
이동혁(서울대 보건대학원)

## 5) 방법론전문가

김수영(한림의대 가정의학과)  
최미영(한국보건의료연구원)

## 임상질문과 권고안 요약

권고안	근거수준	권고등급
1. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 비마크로라이드 항균제(테트라사이클린제, 퀴놀론제) 치료는 마크로라이드 치료 대비 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 위험을 고려하여 약제를 선택할 것을 권고한다.	Moderate	B
2. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 코르티코스테로이드제 병용 치료는 마크로라이드 치료 대비 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 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 효과적인가?		
소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 마크로라이드 단독치료보다 면역글로불린 병용 치료를 권고할 근거가 부족하다.	Low	I

## ※ 근거수준의 등급화

근거수준	정 의
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. 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.

## ※ 권고강도의 등급화

기호	권고 등급	설 명
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 I로 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.



## ※ 권고 등급 결정을 위한 고려 사항

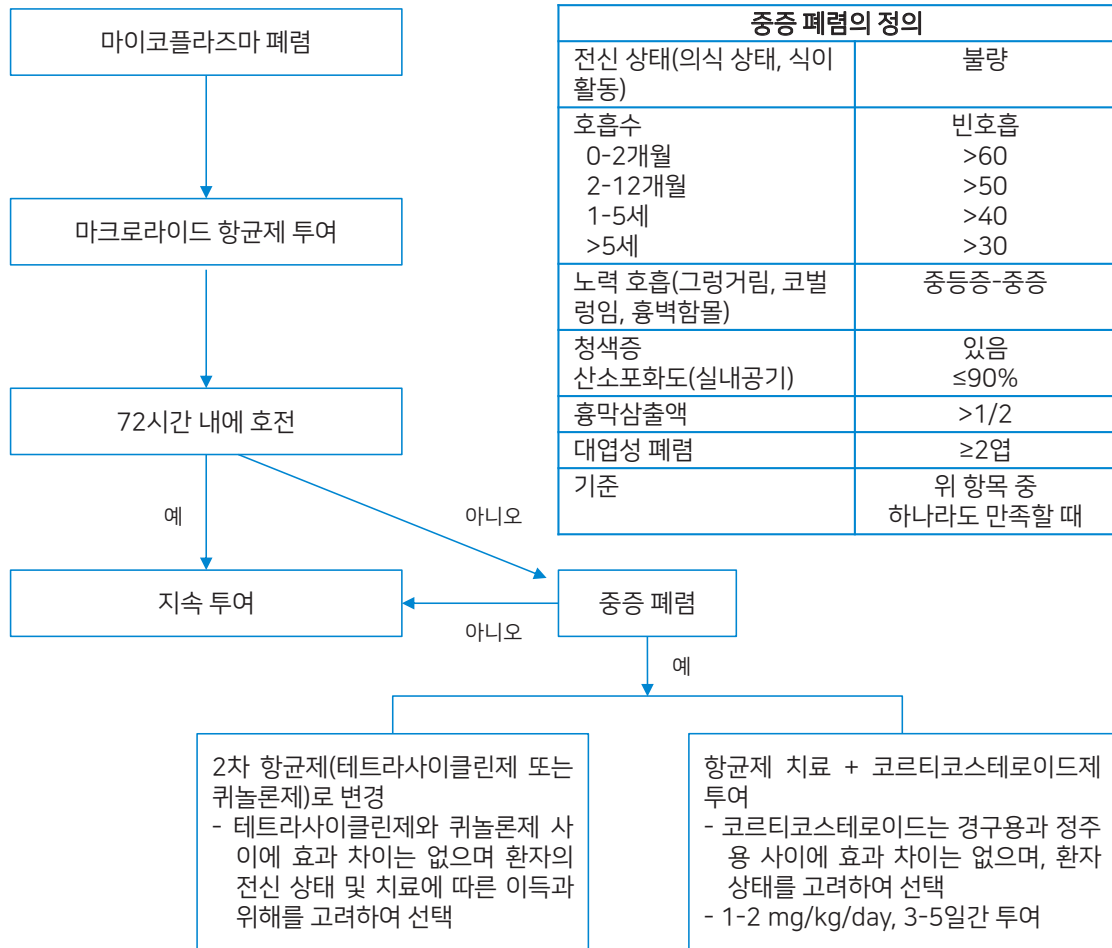
고려 요인	내 용
1. 근거 수준	근거표에 기준하여 핵심질문별로 근거수준 조정 - 높음(high), 중등도(moderate), 낮음(low), 매우 낮음(very low)
2. 이득	임상적 유효성 - 임상적 예후에 미치는 긍정적인 영향: 치료효과, 치료 방향의 변화등 - 불필요한 자원 이용의 감소: 자원 일수 감소, 인력/비용/시설 이용 등의 감소 - 환자 만족도, 치료 순응도 증가, 삶의 질 향상 등에 대한 근거가 있는 경우
3. 위해	- 치료 부작용 - 자원 이용의 증가: 불필요한 자원 이용의 증가 등에 대한 근거가 있는 경우 -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

근거수준은 GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) 방법론을 적용하였다. 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) 비정밀, 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 확실도를 높이는 경우 근거수준의 등급을 올릴 수 있다. 근거 수준은 현재까지의 근거를 바탕으로 입증된 근거의 강도를 의미한다.

## ※ 폐렴 중증도의 평가 기준

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

# 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 치료



# Contents

I. 요약 .....	13
II. 서론 및 배경 .....	15
III. 지침의 개발 목적과 범위 .....	17
IV. 핵심 질문 .....	18
V. 권고에 대한 지지 근거 및 정보 .....	19
VI. 지침 개발 과정 .....	38
VII. 지침의 갱신 계획 .....	41
VIII. 이해당사자의 참여 .....	42
IX. 지침 개발의 재정 지원과 개발의 독립성 .....	45
X. 지침 보급 계획 .....	46
XI. 참고 문헌 .....	47
XII. 부록	
1. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴 치료지침 신규개발 프로토콜 .....	51
2. 문헌 선택/제외 기준 .....	52
3. 국내외 임상진료지침 검색식과 문헌 선택 과정 .....	52
4. 핵심 임상 질문별 문헌 검색식과 문헌 선택 과정 .....	54
5. 근거표 .....	80
6. Rand 기법 적용 합의안 도출 .....	99
7. 내·외부 검토 과정의 문서화 .....	103
8. 참고 문헌 .....	104

---



## 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.

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

Table 1. 권고문 요약

핵심질문	권고문	근거수준	권고 등급
1. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 비마크로라이드 항균제(테트라사이클린제, 퀴놀론제) 치료는 마크로라이드 치료 대비 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 위험을 고려하여 약제를 선택할 것을 권고한다.	Moderate	B
2. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 코르티코스테로이드제 병용 치료는 마크로라이드 치료 대비 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 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 효과적인가?	소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 마크로라이드 단독치료보다 면역글로불린 병용 치료를 권고할 근거가 부족하다.	Low	I

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.

불응성은 마크로라이드 투여 48-72시간 이후에도 임상적 또는 영상의학적 호전이 없는 경우로 정의하였고, 중증 폐렴은 소아 청소년 하기도감염의 항균제 사용지침(2017)<sup>1)</sup>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	정상	증가	빈호흡
0-2개월	<50		>60
2-12개월	<40		>50
1-5세	<30		>40
>5세	<20		>30
노력 호흡(그렁거림, 코별령임, 흉벽함몰)	없음	경증	중등증-중증
청색증	없음	없음	있음
산소포화도(실내공기)	≥95%	91-94%	≤90%
흉막삼출액	측와위에서 <10 mm 또는 <1/4	1/4-1/2	>1/2
대엽성 폐렴	없음	1엽	≥2엽
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,  $\beta$ -lactam계 항균제로 치료가 불가능하여, 소아 연령에서는 마크로라이드가 1차 치료제로 사용되어 왔다.

마크로라이드 불응성 마이코플라즈마 폐렴은 무기폐, 흉막삼출, 기흉, 기관지 확장증, 폐쇄세기관지염과 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·건과열(퀴놀론제 항균제)과 같은 안전성 문제로 인해 사용이 제한되어 있다(테트라사이클린제 12세 미만, 퀴놀론제 18세 이하 사용 금지, 의약품안전사용서비스 연령 금지 약물).

테트라사이클린은 치아 착색, 법랑질 형성 부전, 또는 일과성 골발육 부전과 같은 부작용 발생의 위협으로 건강보험심사평가원의 DUR (의약품안전서비스)에서 12세 미만 사용 금지약으로 사용을 제한하고 있으며, 퀴놀론 제제는 하지에서는 아킬레스건, 상지에서는 어깨 및 손의 건염 및 건과열과 같은 관절병증, 뼈연골증과 같은 부작용 발생 위협으로 18세 이하에서 사용을 제한하고 있다. 이들 약제를 제외하고는 대안 약제가 전무한 현실이다.

그러나, 해외 지침에서는 이차 항균제로 테트라사이클린제와 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 위험을 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 금지 규정에 따라 치료를 중단하거나, 또는 금지 규정을 위반하고 2차 약제를 사용하고 있다. 그러나, 이들에 대한 국내 치료 지침은 아직까지 없는 실정

이다.

이에, 2차 항균제 투여 금기 연령인 18세 이하 소아 마크로라이드 불응성 폐렴의 치료 지침을 개발이 시급하며, 2차 항균제 투여에 따른 이득과 위험을 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, 요약물 토대로 수용 개작이 가능한 부분은 수용 개발을, 수용 개발이 불가능한 부분은 신규 개발을 통해 권고안을 개발하는 하이브리드개발 과정을 통해 개발하고자 하였다.<sup>2)</sup> 그러나, 한국형 AGREE 2.0을 통한 국내외 지침의 질평가 결과 수용 가능한 지침의 부재로, 최종적으로 모든 핵심질문에 대한 신규개발(De Novo) 과정을 통해 지침을 개발하였다.<sup>3)</sup>



## 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 임상 질문을 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 효과적인가?

### 2) 핵심질문 2

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

### 3) 핵심질문 3

소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 경구용 코르티코스테로이드제 치료는 정주용 코르티코스테로이드제 치료 대비 효과적인가?

### 4) 핵심질문 4

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

## V. 권고에 대한 지지 근거 및 정보

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

### 【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

### 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).

### 2) 근거 요약

소아 마크로라이드 불응성 마이코플라즈마 폐렴 환자를 대상으로 비마크로라이드 치료군과 마크로라이드 치료군(대조군)에서의 치료 반응을 비교한 무작위 대조 연구 3편<sup>4-6)</sup>과 전향적 관찰연구 5편<sup>7-11)</sup>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 연구<sup>12)</sup>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 연구<sup>4,6)</sup>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~-0.40 일)로 테트라사이클린제 치료군에서 유의한 발열 기간 단축 효과를 보였다(Fig. 1).

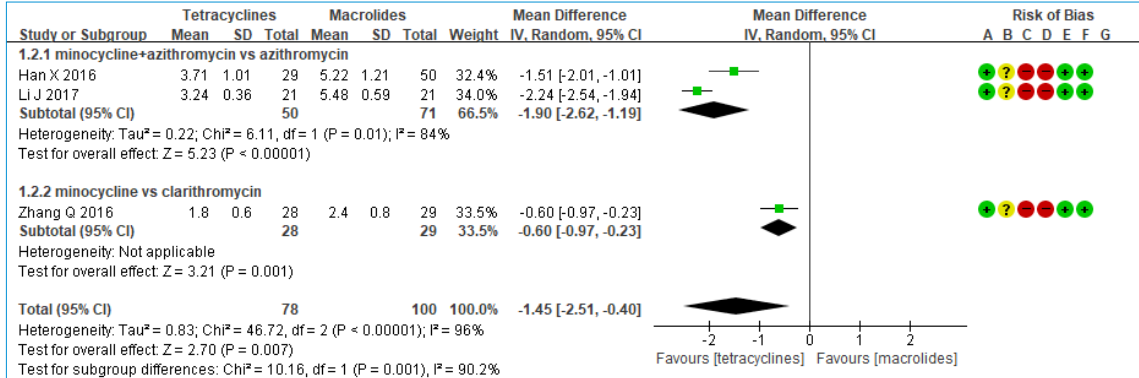


Fig. 1. Comparison between tetracyclines treatment and macrolides treatment on fever duration (days).

#### ② 입원 기간

총 2편의 무작위 대조군 연구<sup>4,6)</sup>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).

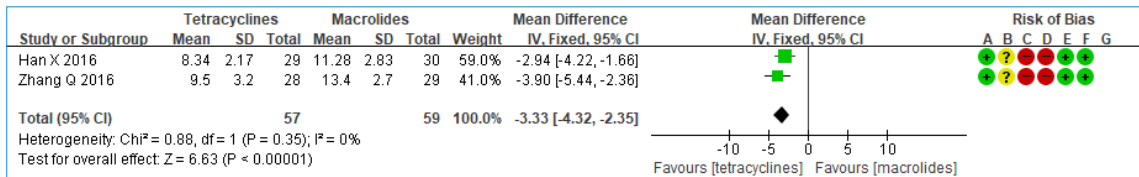


Fig. 2. Comparison of length of stays between tetracycline treatment and macrolide treatment.

## ③ 마크로라이드 치료와 테트라사이클린제 치료의 효과 비교: 치료 효과

2편의 무작위 대조 연구<sup>4,5)</sup>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).

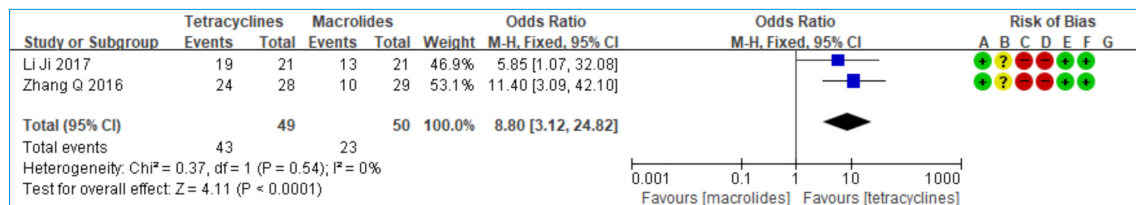


Fig. 3. Comparison of efficacy between macrolide treatment and tetracycline treatment.

## ④ 24시간 이내 발열 호전 비율 비교

2편의 전향적 관찰 연구<sup>7,11)</sup>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).

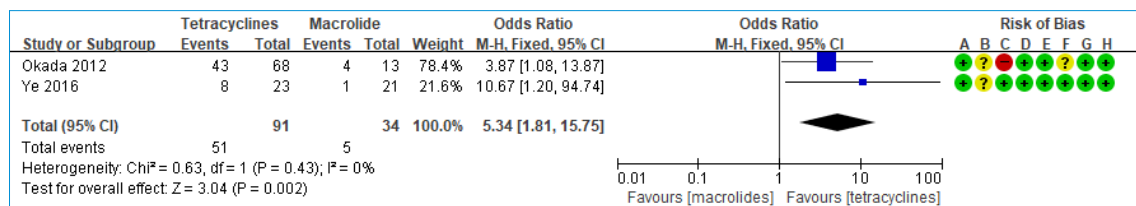


Fig. 4. Forest plot for 24 hr-defervescence rates between tetracycline treatment and macrolide treatment.

2편의 전향적 관찰 연구<sup>7,10)</sup>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).

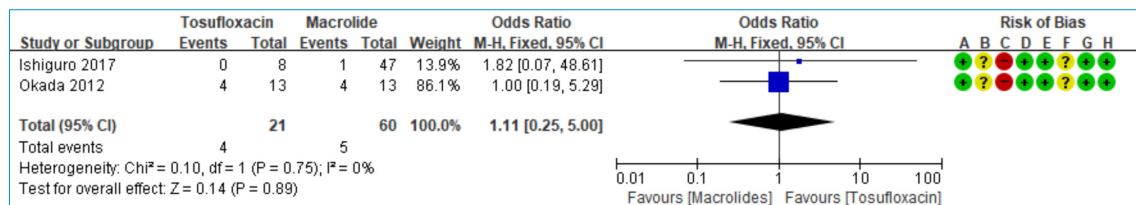


Fig. 5. Forest plot for 24hr-defervescence rates between tosylloxacin treatment and macrolide treatment.

### ⑤ 48시간 이내 발열 호전 비율 비교

5편의 전향적 관찰 연구<sup>7,11)</sup>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 데 비해 테트라사이클린제 치료군에서는 91.1% (136/148)에서 48시간 이내 발열 호전을 보였다(OR 18.37, 95% CI 8.87~38.03) (Fig. 6).

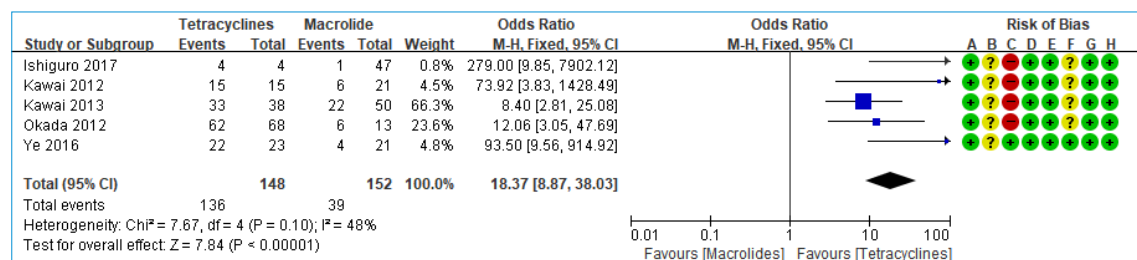


Fig. 6. Forest plot for 24hr-defervescence rates between tetracyclines treatment and macrolide treatment.

3편의 전향적 관찰 연구<sup>7,9,10)</sup>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 데 비해 토수플록사신 치료군에서는 62.7%(52/83)에서 48시간 이내 발열 호전을 보였다(OR 2.78, 95% CI 1.41~5.51)(Fig. 7).

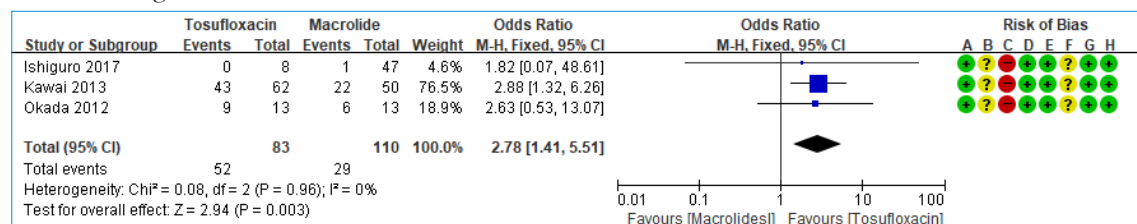


Fig. 7. Forest plot for 48hr-defervescence rates between tosufloxacin treatment and macrolide treatment

2편의 전향적 관찰 연구<sup>7,9)</sup>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 데 비해 테트라사이클린제 치료군에서는 88.7% (94/106)에서 48시간 이내 발열 호전을 보였다(OR 0.32, 95% CI 0.13~0.76)(Fig. 8).

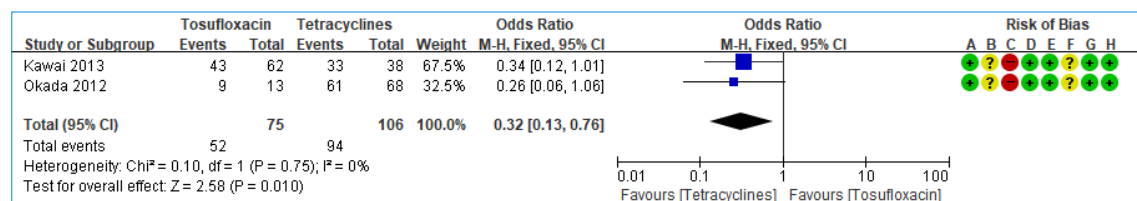


Fig. 8. Forest plot for 48hr-defervescence rates between tosufloxacin treatment and tetracycline treatment.

## ⑥ 72시간 이내 해열 정도

2편의 전향적 관찰 연구<sup>7,11)</sup>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).

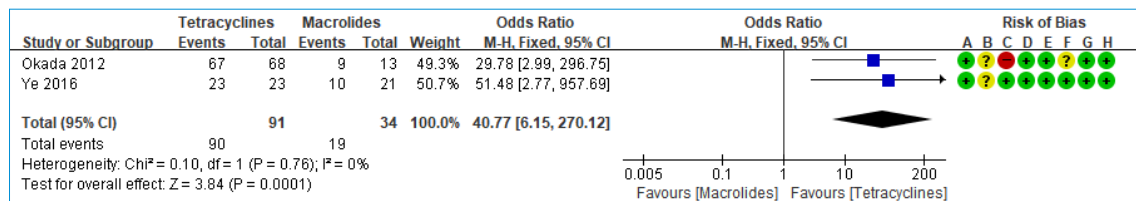


Fig. 9. Forest plot for 72hr-defervescence rates between tetracycline treatment and macrolide treatment.

4) 근거표 [XIII. 부록. 5. 근거표 \(p80-85\)](#)

## 5) 고려 사항: 퀵론제와 테트라사이클린제 사용의 이득과 위해

## ① 퀵론제와 테트라사이클린제 사용의 이득

마이코플라즈마 폐렴균의 마크로라이드 내성은 이미 전세계에서 많이 보고되고 있다. 테트라사이클린제(테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린 등)와 퀵론제(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 퀵론제(토수플록사신)가 더 높은 48시간 이내 발열 호전 비율을 보였다.

테트라사이클린제는 12세 이상에서 허가되어 있으며 퀵론제는 18세 이상에서 허가되어 있다. 그러나 테트라사이클린제외에는 효과적인 항균제를 선택할 수 없는 경우에는 부분적으로 8세이상에서 사용을 허가하고 있으며, 퀵론제는 합병증이 동반되는 일부 감염에서 18세미만이라도 사용이 허가되고 있다. 2017년 편찬된 소아청소년하기도 감염의 항균제 지침<sup>1)</sup>에서는 마크로라이드 내성 마이코플라즈마 폐렴이 예상되거나 임상적으로 의심되는 경우에서 12세 이상에서는 독시사이클린을, 12세 미만에서는 레보플록사신과 같은 퀵론제를 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 미란(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.

## 핵심질문 2. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 코르티코스테로이드제 병용 치료는 마크로라이드 치료 대비 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

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

### 3) 근거 합성 결과

#### ① 발열 기간

총 24편<sup>13-36)</sup>의 무작위 대조군 연구에서 스테로이드 병용 치료군(1,191명)과 매크로라이드 단독 치료군(1174)명을 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).

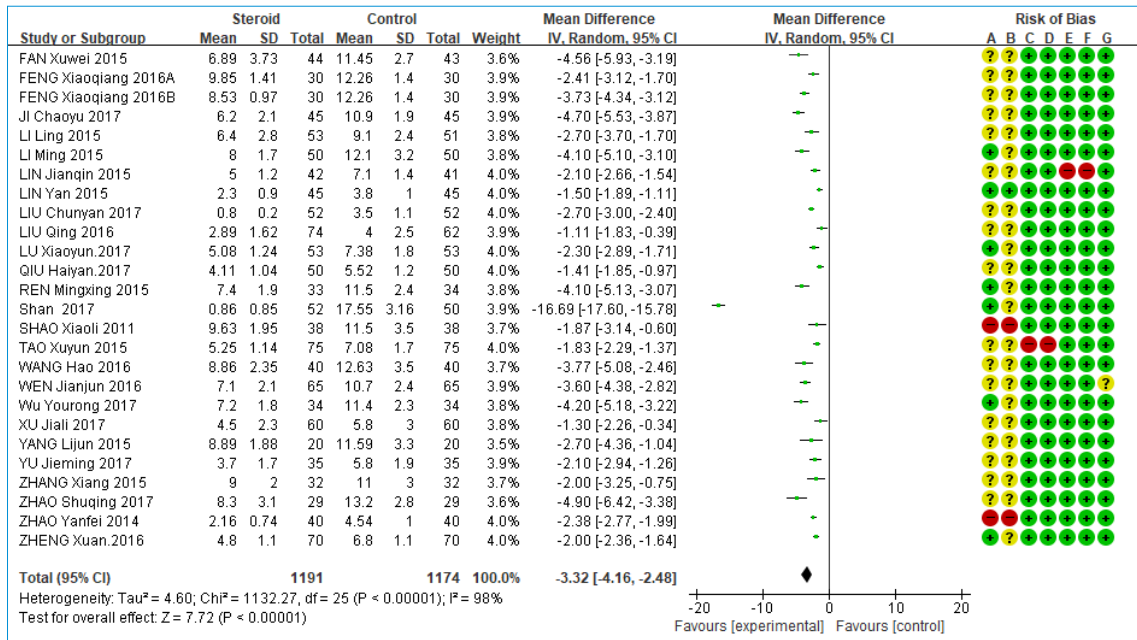


Fig. 10. Comparison between glucocorticoid therapy and macrolide therapy on fever duration.

## ② 입원 기간

총 15편의 무작위 대조군 연구<sup>14,19,21,22,25-27,29,35-37)</sup>에서 스테로이드 병용 치료군(1,191명)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).

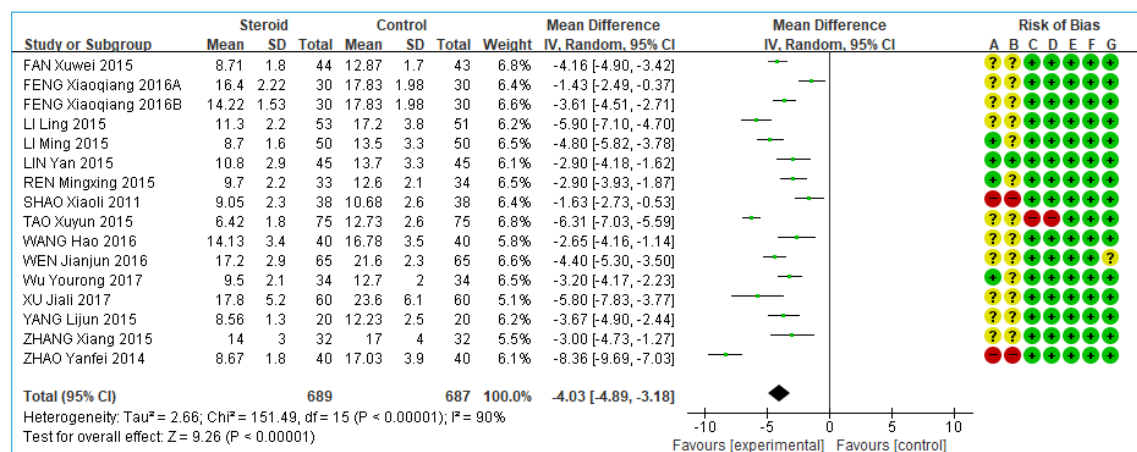


Fig. 11. Comparison between glucocorticoid therapy and macrolide therapy on hospital days.

## ③ C-reactive protein (CRP)의 변화

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

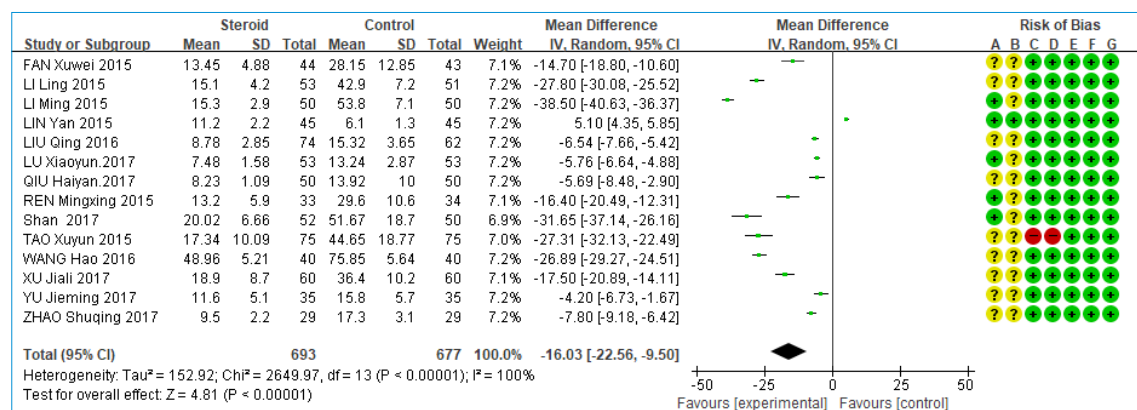


Fig. 12. Comparison between glucocorticoid therapy and macrolide therapy on CRP level after treatment.

#### 4) 근거표 XII. 부록. 5. 근거표 (p86-91)

#### 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.<sup>39,40)</sup>

##### 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.<sup>41)</sup>

#### 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.<sup>42)</sup> 또한 천식 환자들의 경우 스테로이드 사용에 두려움을 갖는 경우 유의하게 낮은 천식 조절을 보였다.<sup>43)</sup> 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.<sup>44)</sup> 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 임상의가 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.

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

#### [핵심질문(PICO)]

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

치료법(INTERVENTION): 경구용 코르티코스테로이드제 치료

비교대상(COMPARISON): 정주용 코르티코스테로이드제

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

#### 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<sup>13-18,20,22,23,25-33,36,38,45)</sup>에서 메틸프레드니솔론 정주 병용 치료군(1,056명)과 단독 치료군(1,039명)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<sup>19,21)</sup>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).

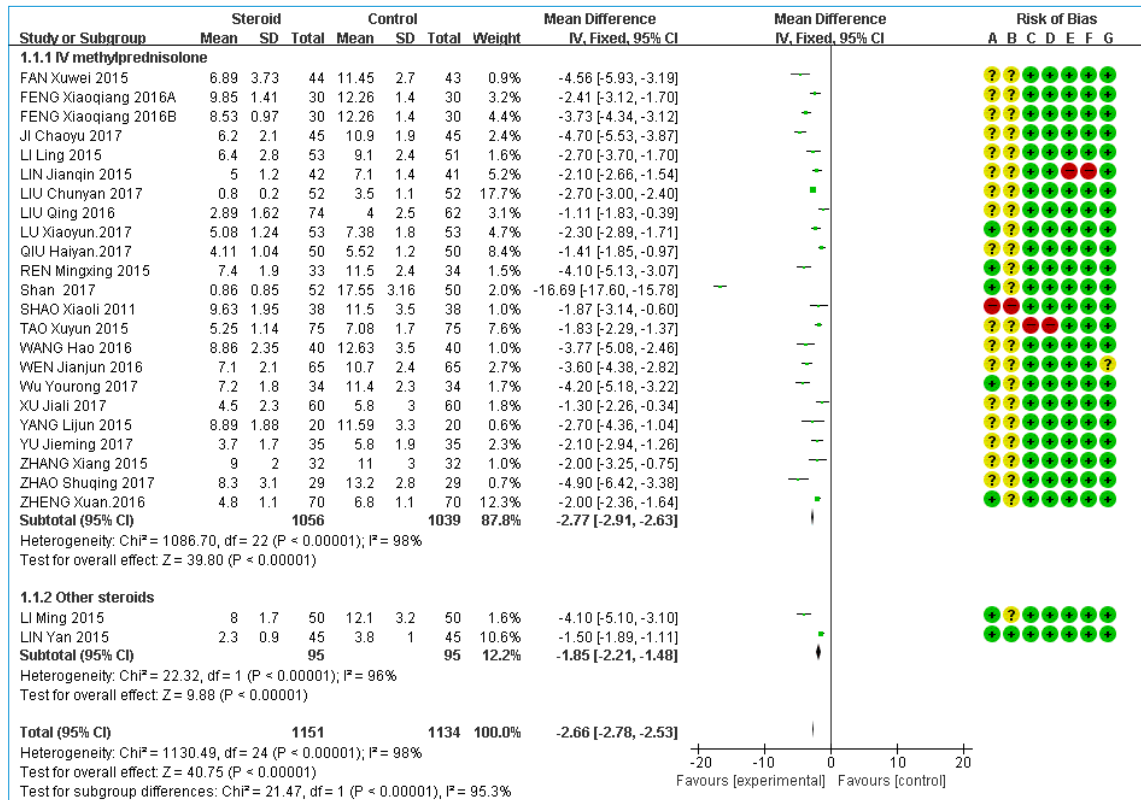


Fig. 13. Forest plot for fever duration in subgroup analysis with use of methylprednisolone and other steroids



## 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<sup>13,14,22,25-27,32,33,36,38,45)</sup>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<sup>19,21)</sup>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 치료 군에서 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 확인할 수 있었다(Fig. 14).

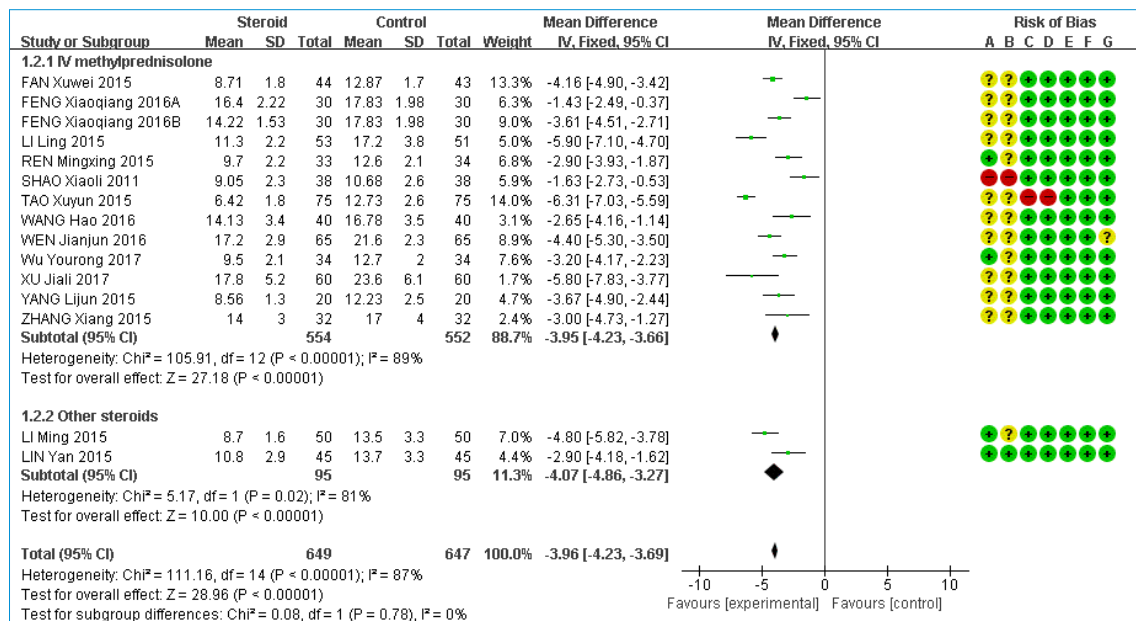


Fig. 14. Forest plot for fever duration in subgroup analysis with use of methylprednisolone and other steroids.

### 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<sup>13,15-17,22,25,26,28,31,33,36,38)</sup>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<sup>19,21)</sup>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)

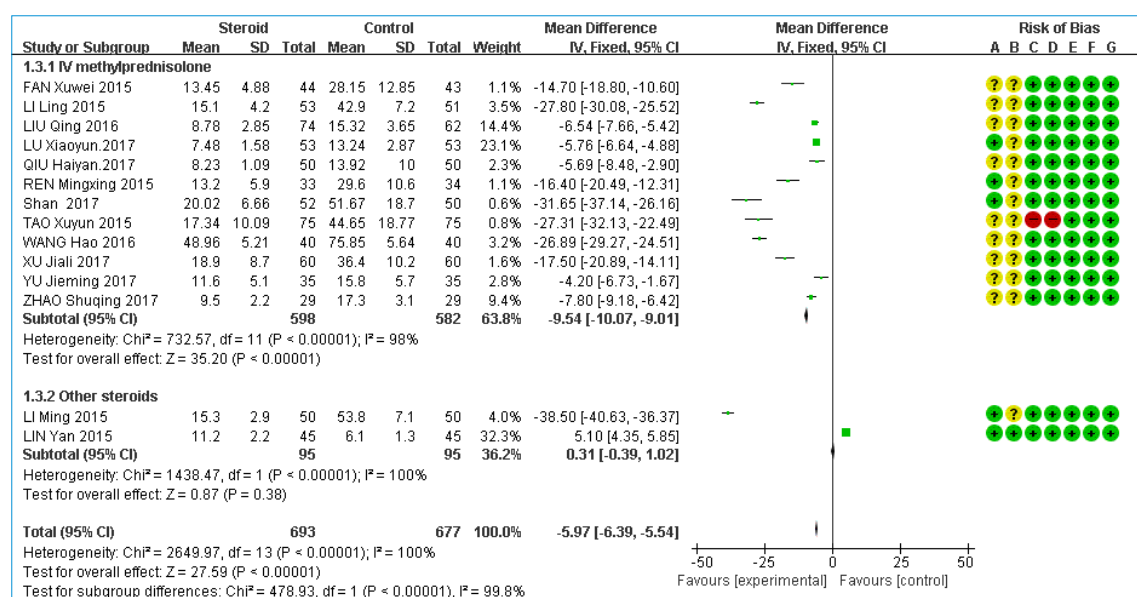


Fig. 15. Forest plot for CRP level in subgroup analysis with use of methylprednisolone and other steroids.

#### 4) 근거표 XII. 부록. 5. 근거표(p92-97)

##### 5) 고려 사항: 코르티코스테로이드제 선택에 따른 이득과 위해

코르티코스테로이드 제제 선택에 따라 고려해야할 특별한 이득과 위해는 없다. 다만, 정주용과 경구용 제제 사이에 약간의 비용 차이가 존재하며, 정주용을 사용하기 위해서는 정맥 도관이 필요하지만, 중증 마이크로플라즈마 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.

## 핵심질문 4. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 정주용 면역글로불린 병용 치료는 마크로라이드 치료 대비 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

### 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.<sup>28)</sup> 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.<sup>28)</sup>

#### 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.<sup>46)</sup>

### 4) 국내 수용성과 적용성

정주용 면역글로불린은 국내 모든 의료기관에서 처방이 가능한 약물이나, 다른 약제에 비해 고가이며 보험급여가 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 효과가 있다는 여러 연구가 있었다.<sup>47-51)</sup> 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.<sup>49,51)</sup> 신경학적 합병증에도 면역글로불린을 투약한 증례 보고들이 있었다. 횡단척수염과 횡문근융해증이 동반된 증례나 뇌염 혹은 뇌병증에서 1 g/kg/d로 2~3일간 투약하거나 2 g/kg을 1회 투약 하는 경우 효과적이었던 보고가 있었다.<sup>52-54)</sup> 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 study	Patient	Extrapulmonary manifestation	Treatment
Bhoopalan, 2017 <sup>48)</sup>	Case report	8 y, female 14 y, male	Steven-Johnson syndrome (SJS)	Intravenous methylprednisolone (mPD)+IVIG (response)
Canavan, 2015 <sup>50)</sup>	Original article	11.9±8.8 y	mucocutaneous eruptions: SJS, erythema multiforme	IVIG treatment (8%)
Ahluwalia, 2014 <sup>47)</sup>	Original article	10(7-14) y	SJS	mPD and IVIG (more effective)
Manwani, 2012 <sup>51)</sup>	Case report	5 y, female	SJS	IVIG
Bressan, 2011 <sup>49)</sup>	Case report	9 y, female	Mucositis (atypical SJS)	IVIG
Weng, 2009 <sup>54)</sup>	Case report	4 y, male	transverse myelitis and rhabdomyolysis	IVIG
Chambert-Loir, 2009 <sup>53)</sup>	Case report	12 y, female	Encephalitis	IVIG
Attilakos, 2008 <sup>52)</sup>	Case report	7 y, female	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 마이코플라즈마 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.<sup>55)</sup> 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 합의 과정을 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	정 의
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.<sup>56)</sup> GRADE에서 근거수준은 연구설계에 따라 우선적으로 결정되는데, 무작위배정 비교임상시험의 경우 ‘높음(High)’, 관찰연구인 경우 ‘낮음(Low)’으로 배정한다. 그 다음 단계에서는 근거수준의 하향 및 상

향을 고려하는데, 무작위배정비교임상시험의 경우는 다음의 5가지 요소 즉, 1) 비뚤림 위험, 2) 비일관성(이질성), 3) 비직접성, 4) 비정밀, 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	설 명
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 I로 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.<sup>57)</sup>

#### ※ 권고 등급 결정을 위한 고려 사항

고려 요인	내 용
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.<sup>58)</sup> 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, 비동의가 없는 경우), 부적절(중간값이 1~3이고, 비동의가 없는 경우), 불확실(중간값이 4~6 이거나 비동의가 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 안정적이나 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(p103)



## VII. 지침의 갱신 계획

본 치료 지침은 새로운 치료법에 대한 양질의 근거가 명백한 경우 새로운 권고안의 추가나 기존 권고안을 수정, 보완하는 방법으로, 마크로라이드 불응성 마이코플라즈마의 대유행 주기에 맞추어 매 4년마다 개정을 계획하고 있다.

## VIII. 이해당사자의 참여

마크로라이드 불응성 중증 소아 마이코플라즈마 폐렴 치료에 대한 전문성, 대표성, 지속성을 고려하여 이 해당사기관인 대한 소아알레르기 호흡기학회와 대한소아감염학회의 마이코플라즈마 폐렴 임상전문가를 중심으로 치료 지침 개발위원회를 구성하였고, 지침 개발 방법론, 체계적 문헌 고찰 전문가를 포함한 기술지원 위원회를 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	가톨릭의대 소아청소년과	대한 소아알레르기 호흡기학회
위원	최은화	서울의대 소아청소년과	대한소아감염학회
위원	심정연	성균관대의대 소아청소년과	대한 소아알레르기 호흡기학회
위원	이진아	울산의대 소아청소년과	대한소아감염학회
위원	양현종	순천향의대 소아청소년과	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 소아청소년과	대한 소아알레르기 호흡기학회
위원	김기환	가톨릭의대 소아청소년과	대한소아감염학회
위원	조혜경	가천의대 소아청소년과	대한소아감염학회
위원	안종균	연세의대 소아청소년과	대한소아감염학회

위원	이용주	한림의대 소아청소년과	대한 소아알레르기 호흡기학회
위원	서주희	단국의대 소아청소년과	대한 소아알레르기 호흡기학회
위원	이경석	한양의대 소아청소년과	대한 소아알레르기 호흡기학회
위원	김한수	가톨릭의대 소아청소년과	대한 소아알레르기 호흡기학회
위원	설인숙	한림의대 소아청소년과	대한 소아알레르기 호흡기학회
위원	최윤정	서울의대 소아청소년과	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 소아청소년과	대한 소아알레르기 호흡기학회
	한만용	차의대 소아청소년과	대한 소아알레르기 호흡기학회
	박수은	부산의대 소아청소년과	대한소아감염학회
	은병욱	을지의대 소아청소년과	대한소아감염학회
	윤종서	가톨릭의대 소아청소년과	대한 소아알레르기 호흡기학회
	조대선	전북의대 소아청소년과	대한소아감염학회
	유진호	울산의대 소아청소년과	대한 소아알레르기 호흡기학회
외부 평가	김수영	한림의대 소아청소년과	지침 개발 방법론
	원성호	서울대학교 보건대학원	보건통계학
	정완교	서울대학교 보건대학원	보건경제학
	원성훈	순천향의대 정형외과	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	순천향의대 의학도서관	체계적 문헌 검색
신동원	순천향의대 의학도서관	체계적 문헌 검색
이동혁	서울대 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 대한 소아알레르기 호흡기학회와 대한소아감염학회의 홈페이지에 게시하여 일선 의사 누구나 쉽게 다운로드 받아 사용 할 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.necare.kr/lay1/bbs/S1T11C102/F/39/view.do?article\\_seq=5330&cpage=2&rows=10&condition=&keyword=&show=&cat=](https://www.necare.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. Respirology 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. *China 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 Continuing 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 Wea, 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, Palaologou 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=](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](http://www.guidelinedevelopment.org/handbook). Lastly 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=](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.

## XII. 부 록

### 1. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라스마 폐렴 치료지침 신규개발 프로토콜

단계	내용	담당	결과물	일정(기간)
1단계	핵심질문 및 검색 키워드 선정	운영위원회 실무위원회	핵심질문, 검색 키워드	2017년 10월 1일~ 10월 3주
2단계	진료지침 개발 & 체계적 문헌고찰 방법론 교육	최미영 양현중	실무위원회 교육	~10월 4주
3단계	진료지침 문헌 검색	실무위원회 최미영	핵심질문 기반 진료지침, 문헌 검색	11월 2주
4단계	수집된 진료지침 평가 및 내용 정리 체계적 문헌 고찰 범위 결정	실무위원회 최미영	수집된 진료지침 평가 결과 체계적 문헌 고찰 범위 결정	~11월 4주
5단계	체계적 문헌 고찰 수행	실무위원회 최미영	팀별 체계적 문헌 고찰 진행	~12월 4주(4주)
6단계	문헌 평가	실무위원회	문헌 평가 결과	~2018년 1월 4주(4주)
7단계	체계적 문헌 고찰 결과 정리	실무위원회	메타 분석 결과 보고	~2월 4주(4주)
8단계	핵심질문별 권고 및 근거 정리	실무위원회	권고 및 근거 정리 결과	~3월 4주
	권고문 초안 작성	개발위원회	권고문 초안	~4월 4주
9단계	권고문 합의 및 권고등급 결정	검토위원회 실무위원회	델파이 결과, 권고등급	~5월 말(4주)
10단계	권고문 최종안 도출	실무위원회 개발위원회	최종 권고문	~6월 2주
11단계	권고문 최종안 검토	검토 위원회	동료 검토	~7월 2주
12단계	권고안 합의도출 1차 라운드(설문 조사)	전문가 패널	권고문 합의	~9월 1주
13단계	권고안 합의도출 1차 라운드(대면 조사)	전문가 패널	권고문 합의	~10월 1주
14단계	외부 검토	검토위원회	치료지침 최종본	~10월말
	임상치료지침 승인	유관 학회		~11월말

## 2. 문헌 선택 제외 기준

### 1) 국내외 임상진료지침

- 선택 기준: 근거 기반 신규개발 지침, 2010년 이후 출간된 지침, 개정판이 있는 경우 최신판, 외부 검토가 이루어진 전문가 consensus 지침, 18세 이하 소아 대상
- 배제 기준: 권고 및 권고 기반 근거 표기가 불확실한 지침, 개정판이 있는 경우 구판, 이미 수용 개발로 만들어진 지침, 한국형 AGREE 2.0의 개발의 엄격성 60% 미만 지침

### 2) 국내외 무작위배정 비교임상시험 문헌

- 선택 기준: 무작위배정 비교임상시험, 18세 이하 소아, 언어(영어, 한국어, 중국어, 일본어), 2010년 이후 출간된 문헌
- 배제 기준: 영어, 한국어, 중국어, 일본어 이외의 언어, 관찰 연구, 비무작위배정 연구

## 3. 국내외 임상진료지침 검색식과 문헌 선택 과정

### 1) 검색 자원원

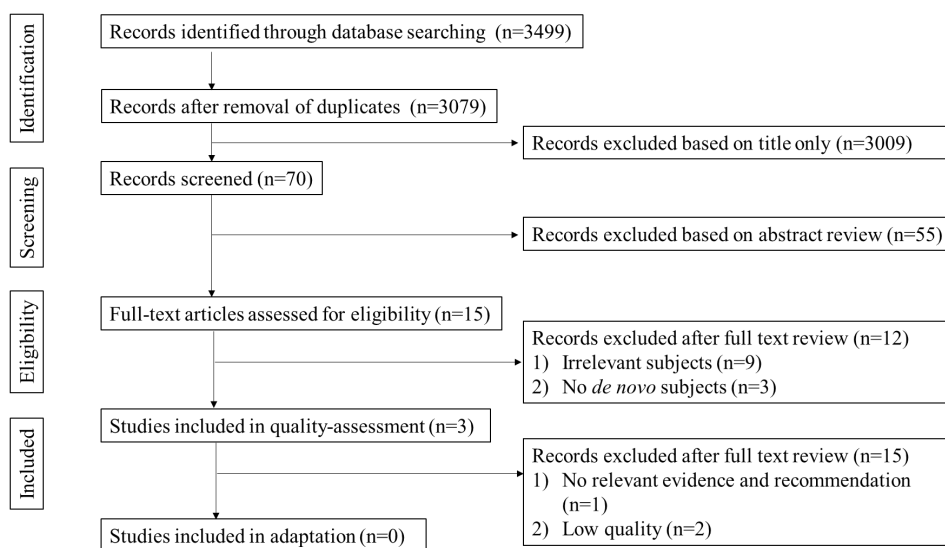
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- National Institute for Clinical Excellence (NICE)
- Google Scholar
- WHO
- G-I-N International Guideline Library
- Pubmed
- Cochrane library
- EMBASE
- Scopus
- 국내 5종 (NDL, KMBASE, KoreaMed, RISS, KISS)

### 2) 검색식

핵심단어: Respiratory Tract Infections, pneumonia, guideline

검색식: ("Respiratory Tract Infections"[Mesh] OR "respiratory tract infection\*" OR pneumonia OR "Pneumonia" [Mesh] OR "community acquired pneumonia") [mh] AND (practice guideline[PT] OR guideline[PT] OR guideline\*[title] OR recommendation\*[title] OR standard\*[title] OR "guiding principle\*" [title])

### 3) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses flowchart



### 4) 한국형 AGREE 2.0 개발의 엄격성 항목을 통한 국내외 임상진료지침의 질평가

- 2011년도 미국, 2014년도 일본, 2016년도 홍콩 지침의 질평가 결과 미국 지침의 3자 합의 평가 결과 58%로 가장 높았으나 60%에 미달하였고, 나머지 2편의 지침은 모두 10% 미만이었다.

개발의 엄격성	지침 1, 일본	지침 2, 미국	지침 3, 홍콩
영역별 취득 총점	34	108	38
영역별 가능한 최저 점수	24	24	24
영역별 가능한 최고 점수	168	168	168
평가 점수(%)	6.9	58.0	9.7

지침 1, Guiding principles \* for treating for treating *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, The Committee of Japanese Society of Mycoplasma. Available from <http://square.umin.ac.jp/jsm/Eng%20shisin.pdf>.1)

지침 2, The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis. 2011;53:e25-76,2)

지침 3, Practice recommendations for management of community acquired pneumonia in children, Hong Kong J Paediatr. 2016;21:178-193,3)

#### 4. 핵심 임상 질문별 문헌 검색식과 문헌 선택 과정

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

##### ① 검색자료원

- Pubmed, Cochrane library, EMBASE
- Korean database: KoreaMed (<https://koreamed.org>), National Digital Science Library (NDSL, <http://www.ndsl.kr>), Korean medical database (KMBASE, <http://kmbase.medric.or.kr/>), Research Information Sharing Service (RISS, <http://www.riss.kr>), Korean studies Information Service System (KISS, <http://kiss.kstudy.com/>)
- Japan database: Japan Medical Abstracts Society, Igaku Chuo Zasshi (ICHUSHI, <http://www.jamas.or.jp>)
- Chinese database: China National Knowledge Infrastructure (CNKI, <http://www.cnki.net>)

##### ② 검색식

Pubmed		
Numbers	Search strategy	Items found
1	((Mycoplasma pneumoniae[MeSH Terms]) OR "mycoplasma pneumoniae"[Title/Abstract]) OR "M. pneumoniae"[Title/Abstract]	5979
2	(((((Pneumonia, Mycoplasma[MeSH Terms]) OR "mycoplasma pneumonia"[Title/Abstract]) OR "Primary Atypical Pneumonia"[Title/Abstract]) OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia"[Title/Abstract]) OR "Mycoplasma Pneumonias"[Title/Abstract])	4110
3	#1 OR #2	7506
4	(Tetracycline[MeSH Terms]) OR Tetracycline*[Title/Abstract]	40679
5	(Minocycline[MeSH Terms]) OR Minocycline*[Title/Abstract]	7850
6	(Doxycycline[MeSH Terms]) OR Doxycycline*[Title/Abstract]	14694
7	(Metacycline[MeSH Terms]) OR Metacycline*[Title/Abstract]	350
8	(Oxytetracycline[MeSH Terms]) OR Oxytetracycline*[Title/Abstract]	7870
9	(tigecycline [Supplementary Concept]) OR Tigecycline*[Title/Abstract]	2589
10	(Quinolones[MeSH Terms]) OR Quinolone*[Title/Abstract]	46738
11	(Fluoroquinolones[MeSH Terms]) OR Fluoroquinolones*[Title/Abstract]	33578
12	(flumequine [Supplementary Concept]) OR Flumequine*[Title/Abstract]	413
13	(citratid nalidixic acid [Supplementary Concept]) OR Negram*[Title/Abstract]	50
14	(Nalidixic Acid[MeSH Terms]) OR nalidixic acid*[Title/Abstract]	6289
15	(Oxolinic Acid[MeSH Terms]) OR Oxolinic acid*[Title/Abstract]	713
16	(((((rosoxacin [Supplementary Concept]) OR Rosoxacin*[Title/Abstract]) OR Acrosoxacin*[Title/Abstract]) OR Eradacil*[Title/Abstract])	112
17	(Ciprofloxacin[MeSH Terms]) OR Cipro*[Title/Abstract]	25587
18	(Fleroxacin[MeSH Terms]) OR Fleroxacin*[Title/Abstract]	622
19	((lomefloxacin [Supplementary Concept]) OR lomefloxacin*[Title/Abstract]) OR Maxaquin*[Title/Abstract]	872

20	(nadifloxacin [Supplementary Concept]) OR nadifloxacin*[Title/Abstract]	89
21	((Norfloxacin[MeSH Terms]) OR norfloxacin*[Title/Abstract]) OR Noroxin*[Title/Abstract]	4562
22	((Ofloxacin[MeSH Terms]) OR Ofloxacin*[Title/Abstract]) OR Tarivid*[Title/Abstract]) OR Floxin*[Title/Abstract]	9818
23	((Pefloxacin[MeSH Terms]) OR pefloxacin*[Title/Abstract]) OR Peflacin*[Title/Abstract]	1410
24	(balofloxacin [Supplementary Concept]) OR balofloxacin*[Title/Abstract]	41
25	(grepafloxacin [Supplementary Concept]) OR grepafloxacin*[Title/Abstract]	339
26	((Levofloxacin[MeSH Terms]) OR levofloxacin*[Title/Abstract]) OR :ab,ti[Title/Abstract]	6515
27	(pazufloxacin [Supplementary Concept]) OR Pazufloxacin*[Title/Abstract]	144
28	(sparfloxacin [Supplementary Concept]) OR sparfloxacin*[Title/Abstract]	1223
29	(temafloxacin [Supplementary Concept]) OR temafloxacin*[Title/Abstract]	273
30	(clinafloxacin [Supplementary Concept]) OR Clinafloxacin*[Title/Abstract]	276
31	((gatifloxacin [Supplementary Concept]) OR Gatifloxacin*[Title/Abstract]) OR Tequin*[Title/Abstract]	1632
32	((moxifloxacin [Supplementary Concept]) OR moxifloxacin*[Title/Abstract]) OR Avelox*[Title/Abstract]) OR Vigamox*[Title/Abstract]	4140
33	(sitafloxacin [Supplementary Concept]) OR Sitafoxacin*[Title/Abstract]	276
34	(prulifloxacin [Supplementary Concept]) OR prulifloxacin*[Title/Abstract]	140
35	management[Title/Abstract]	917949
36	((Anti-Infective Agents[MeSH Terms]) OR "anti-infective agent"[Title/Abstract]) OR antimicrobial [Title/Abstract]	676010
37	((Anti-Bacterial Agents[MeSH Terms]) OR "anti-bacterial agents"[Title/Abstract]) OR antibiotics[Title/Abstract]	409380
38	"antibiotic agent"[Title/Abstract]	385
39	((Therapeutics[MeSH Terms]) OR treatment[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR Therapeutics[Title/Abstract]	7102563
40	chemotherapy[Title/Abstract]	308705
41	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	7969695
42	#3 AND #41	2605
43	(Mycoplasma genitalium[MeSH Terms]) OR genitalium[Title/Abstract]	1234
44	(Adult[MeSH Terms]) OR adult[Title/Abstract]	6771524
45	#43 OR #44	6772384
46	#42 NOT #45	1664
47	(((((Mycoplasma pneumoniae[MeSH Terms]) OR "mycoplasma pneumoniae"[Title/Abstract]) OR "M. pneumoniae"[Title/Abstract]) OR (((Pneumonia, Mycoplasma[MeSH Terms]) OR "mycoplasma pneumonia"[Title/Abstract]) OR "Primary Atypical Pneumonia"[Title/Abstract]) OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia"[Title/Abstract]) OR "Mycoplasma Pneumonias"[Title/Abstract])) AND (((Tetracycline[MeSH Terms]) OR Tetracycline*[Title/Abstract]) OR ((Minocycline[MeSH Terms]) OR Minocycline*[Title/Abstract]) OR ((Doxycycline[MeSH Terms]) OR Doxycycline*[Title/Abstract]) OR ((Metacycline[MeSH Terms]) OR Metacycline*[Title/Abstract]) OR ((Oxytetracycline[MeSH Terms]) OR Oxytetracycline*[Title/Abstract]) OR ((tigecycline[Supplementary Concept]) OR Tigecycline*[Title/Abstract]) OR ((Quinolones[MeSH Terms]) OR Quinolone*[Title/Abstract]) OR ((Fluoroquinolones[MeSH Terms]) OR Fluoroquinolones*[Title/Abstract]) OR ((flumequine[Supplementary Concept]) OR Flumequine*[Title/Abstract]) OR ((citrated nalidixic	1664

acid[Supplementary Concept]) OR Negram*[Title/Abstract]) OR ((Nalidixic Acid[MeSH Terms]) OR nalidixic acid*[Title/Abstract]) OR ((Oxolinic Acid[MeSH Terms]) OR Oxolinic acid*[Title/Abstract]) OR (((rosoxacin[Supplementary Concept]) OR Rosoxacin*[Title/Abstract]) OR Acrosoxacin*[Title/Abstract]) OR Eradacil*[Title/Abstract]) OR ((Ciprofloxacin[MeSH Terms]) OR Cipro*[Title/Abstract]) OR ((Fleroxacin[MeSH Terms]) OR Fleroxacin*[Title/Abstract]) OR (((lomefloxacin[Supplementary Concept]) OR lomefloxacin*[Title/Abstract]) OR Maxaquin*[Title/Abstract]) OR ((nadifloxacin[Supplementary Concept]) OR nadifloxacin*[Title/Abstract]) OR (((Norfloxacin[MeSH Terms]) OR norfloxacin*[Title/Abstract]) OR Noroxin*[Title/Abstract]) OR (((Ofloxacin[MeSH Terms]) OR Ofloxacin*[Title/Abstract]) OR Tarivid*[Title/Abstract]) OR Floxin*[Title/Abstract]) OR (((Pefloxacin[MeSH Terms]) OR pefloxacin*[Title/Abstract]) OR Peflacin*[Title/Abstract]) OR ((balofloxacin[Supplementary Concept]) OR balofloxacin*[Title/Abstract]) OR ((grepafloxacin[Supplementary Concept]) OR grepafloxacin*[Title/Abstract]) OR (((Levofloxacin[MeSH Terms]) OR levofloxacin*[Title/Abstract]) OR ab, ti[Title/Abstract]) OR ((pazufloxacin[Supplementary Concept]) OR Pazufloxacin*[Title/Abstract]) OR ((sparfloxacin[Supplementary Concept]) OR sparfloxacin*[Title/Abstract]) OR ((temafloxacin[Supplementary Concept]) OR temafloxacin*[Title/Abstract]) OR ((clinafloxacin[Supplementary Concept]) OR Clinafloxacin*[Title/Abstract]) OR (((gatifloxacin[Supplementary Concept]) OR Gatifloxacin*[Title/Abstract]) OR Tequin*[Title/Abstract]) OR (((moxifloxacin[Supplementary Concept]) OR moxifloxacin*[Title/Abstract]) OR Avelox*[Title/Abstract]) OR Vigamox*[Title/Abstract]) OR ((sitafoxacin[Supplementary Concept]) OR Sitafoxacin*[Title/Abstract]) OR ((prulifloxacin[Supplementary Concept]) OR prulifloxacin*[Title/Abstract]) OR (management[Title/Abstract]) OR (((Anti-Infective Agents[MeSH Terms]) OR "antiinfective agent"[Title/Abstract]) OR antimicrobial[Title/Abstract]) OR (((Anti-Bacterial Agents[MeSH Terms]) OR "anti-bacterial agents"[Title/Abstract]) OR antibiotics[Title/Abstract]) OR ("antibiotic agent"[Title/Abstract]) OR (((Therapeutics[MeSH Terms]) OR treatment[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR Therapeutics[Title/Abstract]) OR (chemotherapy[Title/Abstract])) NOT (((Mycoplasma genitalium[MeSH Terms]) OR genitalium[Title/Abstract]) OR (Adult[MeSH Terms]) OR adult[Title/Abstract]))	
--	--

EMbase		
Numbers	Search strategy	Items found
1	'mycoplasma pneumoniae'/exp	6686
2	'mycoplasma pneumoniae':ab,ti	6449
3	#1 OR #2	8646
4	'm. pneumoniae':ab,ti	2605
5	'mycoplasma pneumonia'/exp	3816
6	'mycoplasma pneumonia':ab,ti	821
7	'primary atypical pneumonia':ab,ti	309
8	'mycoplasma pneumoniae pneumonia':ab,ti	449
9	#6 OR #7 OR #8	1534
10	#5 OR #9	4381
11	'mycoplasma pneumonias':ab,ti	20
12	#3 OR #4 OR #10 OR #11	10753
13	'tetracycline'/exp	77473
14	tetracycline*:ab,ti	37429
15	#13 OR #14	88938
16	'minocycline'/exp	21230
17	minocycline*:ab,ti	7822



18	#16 OR #17	21986
19	'doxycycline'/exp	45104
20	doxycycline*:ab,ti	15971
21	#19 OR #20	47080
22	'metacycline'/exp	844
23	metacycline*:ab,ti	70
24	#22 OR #23	853
25	'oxytetracycline'/exp	12743
26	oxytetracycline*:ab,ti	4570
27	#25 OR #26	13506
28	'tigecycline'/exp	7901
29	tigecycline*:ab,ti	3627
30	#28 OR #29	8086
31	'quinolone'/exp	4340
32	quinolone*:ab,ti	16708
33	#31 OR #32	18657
34	'quinolone derivative'/exp	143815
35	fluoroquinolones*:ab,ti	11879
36	#34 OR #35	146229
37	'flumequine'/exp	969
38	flumequine*:ab,ti	476
39	#37 OR #38	1052
40	'nalidixic acid'/exp	16342
41	negram*:ab,ti	41
42	'nalidixic acid*':ab,ti	5858
43	#41 OR #42	5879
44	#40 OR #43	17739
45	'oxolinic acid'/exp	1510
46	'oxolinic acid*':ab,ti	718
47	#45 OR #46	1654
48	'rosoxacin'/exp	354
49	rosoxacin*:ab,ti	101
50	acrosoxacin*:ab,ti	21
51	eradacil*:ab,ti	3
52	#49 OR #50 OR #51	119
53	#48 OR #52	362
54	'ciprofloxacin'/exp	84613
55	cipro*:ab,ti	31320
56	#54 OR #55	88541
57	'fleroxacin'/exp	1736
58	fleroxacin*:ab,ti	784
59	#57 OR #58	1783
60	'lomefloxacin'/exp	2716

61	lomefloxacin*:ab,ti	1087
62	maxaquin*:ab,ti	22
63	#61 OR #62	1098
64	#60 OR #63	2825
65	'nadifloxacin'/exp	280
66	nadifloxacin*:ab,ti	123
67	#65 OR #66	283
68	'norfloxacin'/exp	14684
69	norfloxacin*:ab,ti	5353
70	noroxin*:ab,ti	14
71	#69 OR #70	5357
72	#68 OR #71	15343
73	'ofloxacin'/exp	24058
74	ofloxacin*:ab,ti	8418
75	tarivid*:ab,ti	75
76	floxin*:ab,ti	41
77	#74 OR #75 OR #76	8483
78	#73 OR #77	24969
79	'pefloxacin'/exp	4529
80	pefloxacin*:ab,ti	1627
81	peflacine*:ab,ti	19
82	#80 OR #81	1636
83	#79 OR #82	4722
84	'balofloxacin'/exp	262
85	balofloxacin*:ab,ti	185
86	#84 OR #85	263
87	'grepafloxacin'/exp	1397
88	grepafloxacin*:ab,ti	441
89	#87 OR #88	1418
90	'levofloxacin'/exp	29227
91	levofloxacin*:ab,ti	9937
92	levaquin*:ab,ti	81
93	#91 OR #92	9996
94	#90 OR #93	30207
95	'pazufloxacin'/exp	570
96	pazufloxacin*:ab,ti	335
97	#95 OR #96	580
98	'sparfloxacin'/exp	3964
99	sparfloxacin*:ab,ti	1680
100	#98 OR #99	4064
101	'temafloxacin'/exp	1014
102	temafloxacin*:ab,ti	434
103	#101 OR #102	1028

104	'clinafloxacin'/exp	815
105	clinafloxacin*:ab,ti	274
106	#104 OR #105	829
107	'gatifloxacin'/exp	6202
108	gatifloxacin*:ab,ti	2010
109	tequin*:ab,ti	17
110	#108 OR #109	2013
111	#107 OR #110	6347
112	'moxifloxacin'/exp	15135
113	moxifloxacin*:ab,ti	5471
114	avelox*:ab,ti	56
115	vigamox*:ab,ti	70
116	#113 OR #114 OR #115	5499
117	#112 OR #116	15432
118	'sitafloxacin'/exp	780
119	sitafloxacin*:ab,ti	351
120	#118 OR #119	792
121	'prulifloxacin'/exp	457
122	prulifloxacin*:ab,ti	215
123	#121 OR #122	470
124	'management'/exp	933600
125	management:ab,ti	1235534
126	#124 OR #125	2049929
127	'antiinfective agent'/exp	2806484
128	'antiinfective agent':ab,ti	31
129	antimicrobial:ab,ti	157519
130	'anti-bacterial agents':ab,ti	173
131	#128 OR #129 OR #130	157690
132	#127 OR #131	2841233
133	'antibiotic agent'/exp	1203967
134	antibiotics:ab,ti	215459
135	'antibiotic agent':ab,ti	529
136	#134 OR #135	215868
137	#133 OR #136	1262593
138	treatment:ab,ti	4982335
139	'therapy'/exp	7383560
140	therapy:ab,ti	2199714
141	therapeutics:ab,ti	82785
142	#140 OR #141	2268193
143	#139 OR #142	8140065
144	'chemotherapy'/exp	535417
145	chemotherapy:ab,ti	470539
146	#144 OR #145	723791

147	#15 OR #18 OR #21 OR #24 OR #27 OR #30 OR #33 OR #36 OR #39 OR #44 OR #47 OR #53 OR #56 OR #59 OR #64 OR #67 OR #72 OR #78 OR #83 OR #86 OR #89 OR #94 OR #97 OR #100 OR #103 OR #106 OR #111 OR #117 OR #120 OR #123 OR #126 OR #132 OR #137 OR #138 OR #143 OR #146	12725890
148	#12 AND #147	5799
149	'mycoplasma genitalium'/exp	1573
150	genitalium:ab,ti	1483
151	#149 OR #150	1923
152	'adult'/exp	6776951
153	adult:ab,ti	820498
154	#152 OR #153	7173430
155	#151 OR #154	7174882
156	#148 NOT #155	4113
157	((('mycoplasma pneumoniae'/exp OR 'mycoplasma pneumoniae':ab,ti) OR 'm. pneumoniae':ab,ti OR ('mycoplasma pneumonia'/exp OR ('mycoplasma pneumonia':ab,ti OR 'primary atypical pneumonia':ab,ti OR 'mycoplasma pneumoniae pneumonia':ab,ti)) OR 'mycoplasma pneumonias':ab,ti) AND (('tetracycline'/exp OR tetracycline*:ab,ti) OR ('minocycline'/exp OR minocycline*:ab,ti) OR ('doxycycline'/exp OR doxycycline*:ab,ti) OR ('metacycline'/exp OR metacycline*:ab,ti) OR ('oxytetracycline'/exp OR oxytetracycline*:ab,ti) OR ('tigecycline'/exp OR tigecycline*:ab,ti) OR ('quinolone'/exp OR quinolone*:ab,ti) OR ('quinolone derivative'/exp OR fluoroquinolones*:ab,ti) OR ('flumequine'/exp OR flumequine*:ab,ti) OR ('nalidixic acid'/exp OR (negram*:ab,ti OR 'nalidixic acid*':ab,ti)) OR ('oxolinic acid'/exp OR 'oxolinic acid*':ab,ti) OR ('rosoxacin'/exp OR (rosoxacin*:ab,ti OR acrosoxacin*:ab,ti OR eradacil*:ab,ti)) OR ('ciprofloxacin'/exp OR cipro*:ab,ti) OR ('floxacin'/exp OR fleroxacin*:ab,ti) OR ('lomefloxacin'/exp OR (lomefloxacin*:ab,ti OR maxaquin*:ab,ti)) OR ('nadifloxacin'/exp OR nadifloxacin*:ab,ti) OR ('norfloxacin'/exp OR (norfloxacin*:ab,ti OR noroxin*:ab,ti)) OR ('ofloxacin'/exp OR (ofloxacin*:ab,ti OR tarivid*:ab,ti OR floxin*:ab,ti)) OR ('pefloxacin'/exp OR (pefloxacin*:ab,ti OR peflacin*:ab,ti)) OR ('balofloxacin'/exp OR balofloxacin*:ab,ti) OR ('grepafloxacin'/exp OR grepafloxacin*:ab,ti) OR ('levofloxacin'/exp OR (levofloxacin*:ab,ti OR levaquin*:ab,ti)) OR ('pazufloxacin'/exp OR pazufloxacin*:ab,ti) OR ('sparfloxacin'/exp OR sparfloxacin*:ab,ti) OR ('temafloxacin'/exp OR temafloxacin*:ab,ti) OR ('clinafloxacin'/exp OR clinafloxacin*:ab,ti) OR ('gatifloxacin'/exp OR (gatifloxacin*:ab,ti OR tequin*:ab,ti)) OR ('moxifloxacin'/exp OR (moxifloxacin*:ab,ti OR avelox*:ab,ti OR vigamox*:ab,ti)) OR ('sitafloxacin'/exp OR sitafloxacin*:ab,ti) OR ('prulifloxacin'/exp OR prulifloxacin*:ab,ti) OR ('management'/exp OR management:ab,ti) OR ('antiinfective agent'/exp OR ('antiinfective agent':ab,ti OR antimicrobial:ab,ti OR 'anti-bacterial agents':ab,ti)) OR ('antibiotic agent'/exp OR (antibiotics:ab,ti OR 'antibiotic agent':ab,ti)) OR treatment:ab,ti OR ('therapy'/exp OR (therapy:ab,ti OR therapeutics:ab,ti)) OR ('chemotherapy'/exp OR chemotherapy:ab,ti))) NOT (('mycoplasma genitalium'/exp OR genitalium:ab,ti) OR ('adult'/exp OR adult:ab,ti))	4113

Cochrane library		
Numbers	Search strategy	Items found
1	MeSH descriptor: [Mycoplasma pneumonia] explode all trees	24
2	"Mycoplasma pneumoniae":ab,ti	116
3	"M. pneumoniae":ab,ti	44
4	#2 OR #3	120
5	#1 OR #4	123
6	MeSH descriptor: [Pneumonia, Mycoplasma] explode all trees	40

7	"Mycoplasma pneumonia":ab,ti	21
8	"Primary atypical pneumonia":ab,ti	2
9	"Mycoplasma pneumoniae pneumonia":ab,ti	14
10	"Mycoplasma pneumonia":ab,ti	0
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	35
12	#6 OR #11	65
13	#5 OR #12	148
14	MeSH descriptor: [Tetracycline] explode all trees	738
15	tetracycline*:ab,ti	1447
16	#14 OR #15	1608
17	MeSH descriptor: [Minocycline] explode all trees	337
18	minocycline*:ab,ti	575
19	#17 OR #18	548
20	MeSH descriptor: [Doxycycline] explode all trees	806
21	doxycycline*:ab,ti	1255
22	#19 OR #20	1356
23	MeSH descriptor: [Metacycline] explode all trees	19
24	metacycline*:ab,ti	3
25	#23 OR #24	19
26	MeSH descriptor: [Oxytetracycline] explode all trees	114
27	oxytetracycline*:ab,ti	133
28	#26 OR #27	175
29	tigecycline*:ab,ti	92
30	MeSH descriptor: [Quinolones] explode all trees	3567
31	quinolone*:ab,ti	494
32	#30 OR #32	3818
33	MeSH descriptor: [Fluoroquinolones] explode all trees	2642
34	fluoroquinolones*:ab,ti	356
35	#33 OR #34	2839
36	flumequine*:ab,ti	2
37	negram*:ab,ti	1
38	MeSH descriptor: [Nalidixic acid] explode all trees	65
39	'nalidixic acid'/exp	106
40	#38 OR #39	121
41	MeSH descriptor: [Oxolinic acid] explode all trees	6
42	'oxolinic acid*':ab,ti	7
43	#41 OR #42	8
44	rosoxacin*:ab,ti	12
45	acrosoxacin*:ab,ti	1
46	eradacil*:ab,ti	2
47	MeSH descriptor: [Ciprofloxacin] explode all trees	962
48	cipro*:ab,ti	1862
49	#54 OR #55	1949

50	MeSH descriptor: [Fleroxacin] explode all trees	60
51	fleroxacin*:ab,ti	105
52	#50 OR #51	105
53	lomefloxacin*:ab,ti	142
54	maxaquin*:ab,ti	4
55	nadifloxacin*:ab,ti	19
56	MeSH descriptor: [Norfloxacin] explode all trees	234
57	norfloxacin*:ab,ti	420
58	noroxin*:ab,ti	5
59	#57 OR #58	420
60	#56 OR #59	428
61	MeSH descriptor: [Ofloxacin] explode all trees	794
62	ofloxacin*:ab,ti	866
63	tarivid*:ab,ti	8
64	floxin*:ab,ti	3
65	#62 OR #63 OR #64	869
66	#61 OR #65	1246
67	MeSH descriptor: [Pefloxacin] explode all trees	74
68	pefloxacin*:ab,ti	158
69	peflacine*:ab,ti	1
70	#68 OR #69	159
71	#67 OR #70	160
72	balofloxacin*:ab,ti	9
73	grepafloxacin*:ab,ti	32
74	MeSH descriptor: [Levofloxacin] explode all trees	374
75	levofloxacin*:ab,ti	908
76	levaquin*:ab,ti	4
77	#75 OR #76	909
78	#74 OR #77	912
79	pazufloxacin*:ab,ti	21
80	sparfloxacin*:ab,ti	125
81	temafloxacin*:ab,ti	33
82	clinafloxacin*:ab,ti	17
83	gatifloxacin*:ab,ti	218
84	tequin*:ab,ti	1
85	moxifloxacin*:ab,ti	799
86	avelox*:ab,ti	7
87	vigamox*:ab,ti	40
88	sitafoxacin*:ab,ti	25
89	prulifloxacin*:ab,ti	39
90	management:ab,ti	61129
91	MeSH descriptor: [Anti-Infective agent'] explode all trees	27859
92	'antiinfective agent':ab,ti	3

93	antimicrobial:ab,ti	4294
94	#92 OR #93	4297
95	#91 OR #94	30579
96	MeSH descriptor: [Anti-Bacterial agents] explode all trees	10999
97	'anti-bacterial agents':ab,ti	2
98	antibiotics:ab,ti	9329
99	#97 OR #98	9329
100	#96 OR #99	17513
101	'antibiotic agent':ab,ti	36
102	MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all trees	290609
103	treatment:ab,ti	420434
104	therapy:ab,ti	192613
105	therapeutics:ab,ti	1569
106	#103 OR #104 OR #105	495029
107	#102 OR #106	629794
108	chemotherapy:ab,ti	36752
109	#16 OR #19 OR #22 OR #25 OR #28 OR #29 OR #32 OR #35 OR #36 OR #37 OR #40 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #49 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #60 OR #66 OR #71 OR #72 OR #73 OR #786 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #95 OR #100 OR #101 OR #107 OR #108	667171
110	#13 AND #109	122
111	MeSH descriptor: [Mycoplasma genitalium] explode all trees	11
112	genitalium:ab,ti	27
113	#111 OR #112	27
114	MeSH descriptor: [Adult] explode all trees	1820
115	adult:ab,ti	35087
116	#114 OR #115	36868
117	#113 OR #116	36894
118	#110 NOT #117	114

## Korea database

Numbers	Search strategy	Items found
NDSL	("mycoplasma pneumoniae" "M. pneumoniae" "mycoplasma pneumonia" "Primary Atypical Pneumonia" "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" "Mycoplasma Pneumonias") ! (genitalium adult) AND (Tetracycline* Minocycline* Doxycycline* Metacycline* Oxytetracycline* Tigecycline* Quinolone* Fluoroquinolones* Flumequine* Negram* nalidixic acid** "Oxolinic acid**" Rosoxacin* Acrosoxacin* Eradacil*Cipro* Fleroxacin* lomefloxacin* Maxaquin* nadifloxacin* norfloxacin* Noroxin* Ofloxacin* Tarivid* Floxin* pefloxacin* Peflacin* balofloxacin* grepafloxacin* levofloxacin* Levaquin* Pazufloxacin* sparfloxacin* temafloxacin* Clinafloxacin* Gatifloxacin* Tequin* moxifloxacin* Avelox* Vigamox* Sitafloxacin* prulifloxacin* management "anti-infective agent" "antimicrobial" "anti-bacterial agents" "antibiotics" "antibiotic agent" "treatment" "therapy" "Therapeutics" "chemotherapy") ! (genitalium adult)	41

KMBASE	<p> ((((([ALL=mycoplasma pneumoniae] OR [ALL=M. pneumoniae]) OR [ALL=mycoplasma pneumonia]) OR [ALL=Primary Atypical Pneumonia]) OR [ALL=Mycoplasma pneumoniae pneumonia]) OR [ALL=Mycoplasma Pneumonias]) AND (((([ALL=Tetracycline*] OR [ALL=Minocycline*]) OR [ALL=Doxycycline*]) OR [ALL=Metacycline*]) OR [ALL=Oxytetracycline*]) OR [ALL=Tigecycline*]) OR [ALL=Quinolone*]) OR [ALL=Fluoroquinolones*])) AND NOT ([ALL=genitalium] OR [ALL=adult])) OR (((([ALL=mycoplasma pneumoniae] OR [ALL=M. pneumoniae]) OR [ALL=mycoplasma pneumonia]) OR [ALL=Primary Atypical Pneumonia]) OR [ALL=Mycoplasma pneumoniae pneumonia]) OR [ALL=Mycoplasma Pneumonias]) AND (((([ALL=Flumequine*] OR [ALL=Negram*]) OR [ALL=nalidixic acid*]) OR [ALL=Oxolinic acid*]) OR [ALL=Rosoxacin*]) OR [ALL=Acrosoxacin*]) OR [ALL=Eradacil*]) OR [ALL=Cipro*])) AND NOT ([ALL=genitalium] OR [ALL=adult])) OR (((([ALL=mycoplasma pneumoniae] OR [ALL=M. pneumoniae]) OR [ALL=mycoplasma pneumonia]) OR [ALL=Primary Atypical Pneumonia]) OR [ALL=Mycoplasma pneumoniae pneumonia]) OR [ALL=Mycoplasma Pneumonias]) AND (((([ALL=Floxacin*] OR [ALL=pefloxacin*]) OR [ALL=Peflacin*]) OR [ALL=balofloxacin*]) OR [ALL=grepafloxacin*]) OR [ALL=levofloxacin*]) OR [ALL=Levaquin*]) OR [ALL=Pazufloxacin*])) AND NOT ([ALL=genitalium] OR [ALL=adult])) OR (((([ALL=mycoplasma pneumoniae] OR [ALL=M. pneumoniae]) OR [ALL=mycoplasma pneumonia]) OR [ALL=Primary Atypical Pneumonia]) OR [ALL=Mycoplasma pneumoniae pneumonia]) OR [ALL=Mycoplasma Pneumonias]) AND (((([ALL=sparfloxacin*] OR [ALL=temafloxacin*]) OR [ALL=Clinafloxacin*]) OR [ALL=Gatifloxacin*]) OR [ALL=Tequin*]) OR [ALL=moxifloxacin*]) OR [ALL=Avelox*]) OR [ALL=Vigamox*])) AND NOT ([ALL=genitalium] OR [ALL=adult])) OR (((([ALL=mycoplasma pneumoniae] OR [ALL=M. pneumoniae]) OR [ALL=mycoplasma pneumonia]) OR [ALL=Primary Atypical Pneumonia]) OR [ALL=Mycoplasma pneumoniae pneumonia]) OR [ALL=Mycoplasma Pneumonias]) AND (((([ALL=Sitafloxacin*] OR [ALL=prulifloxacin*]) OR [ALL=management] OR [ALL="anti-infective agent"]) OR [ALL=antimicrobial]) OR [ALL="anti-bacterial agents"]))) AND NOT ([ALL=genitalium] OR [ALL=adult])) OR (((([ALL=mycoplasma pneumoniae] OR [ALL=M. pneumoniae]) OR [ALL=mycoplasma pneumonia]) OR [ALL=Primary Atypical Pneumonia]) OR [ALL=Mycoplasma pneumoniae pneumonia]) OR [ALL=Mycoplasma Pneumonias]) AND ((([ALL=antibiotics] OR [ALL="antibiotic agent"]) OR [ALL=treatment]) OR [ALL=therapy]) OR [ALL=Therapeutics]) OR [ALL=chemotherapy])) AND NOT ([ALL=genitalium] OR [ALL=adult])) ("mycoplasma pneumoniae" [ALL] OR "M. pneumoniae" [ALL] OR "mycoplasma pneumonia" [ALL] OR "Primary Atypical Pneumonia" [ALL] OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" [ALL] OR "Mycoplasma </p>	79
KoreaMed	<p> Pneumonias" [ALL]) AND (Tetracycline* [ALL] OR Minocycline* [ALL] OR Doxycycline* [ALL] OR Metacycline* [ALL] OR Oxytetracycline* [ALL] OR Tigecycline* [ALL] OR Quinolone* [ALL] OR Fluoroquinolones* [ALL] OR Flumequine* [ALL] OR Negram* [ALL] OR "nalidixic acid*" [ALL] OR "Oxolinic acid*" [ALL] OR Rosoxacin* [ALL] OR Acrosoxacin* [ALL] OR Eradacil* [ALL] OR Cipro* [ALL] OR Fleroxacin* [ALL] OR lomefloxacin* [ALL] OR Maxaquin* [ALL] OR nadifloxacin* [ALL] OR norfloxacin* [ALL] OR Noroxin* [ALL] OR Ofloxacin* [ALL] OR Tarivid* [ALL] OR Floxin* [ALL] OR pefloxacin* [ALL] OR Peflacin* [ALL] OR balofloxacin* [ALL] OR grepafloxacin* [ALL] OR levofloxacin* [ALL] OR Levaquin* [ALL] OR Pazufloxacin* [ALL] OR sparfloxacin* [ALL] OR temafloxacin* [ALL] OR Clinafloxacin* [ALL] OR Gatifloxacin* [ALL] OR Tequin* [ALL] OR moxifloxacin* [ALL] OR Avelox* [ALL] OR Vigamox* [ALL] OR Sitafloxacin* [ALL] OR prulifloxacin* [ALL] OR management [ALL] OR "anti-infective agent" [ALL] OR antimicrobial [ALL] OR "anti-bacterial agents" [ALL] OR antibiotics [ALL] OR "antibiotic agent" [ALL] OR treatment [ALL] OR therapy [ALL] OR Therapeutics [ALL] OR chemotherapy [ALL]) NOT (genitalium [ALL] OR adult [ALL]) </p>	1



RISS	(((Tetracycline OR Minocycline OR Doxycycline) AND ("mycoplasma pneumoniae" OR "M. pneumoniae" OR "mycoplasma pneumonia" OR "Primary Atypical Pneumonia" OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR "Mycoplasma Pneumonias")) OR ((Metacycline OR Oxytetracycline OR Tigecycline) AND ("mycoplasma pneumoniae" OR "M. pneumoniae" OR "mycoplasma pneumonia" OR "Primary Atypical Pneumonia" OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR "Mycoplasma Pneumonias")) OR ((Quinolone OR Fluoroquinolones OR Flumequine) AND ("mycoplasma pneumoniae" OR "M. pneumoniae" OR "mycoplasma pneumonia" OR "Primary Atypical Pneumonia" OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR "Mycoplasma Pneumonias")) OR ((Negram OR "nalidixic acid" OR "Oxolinic acid") AND ("mycoplasma pneumoniae" OR "M. pneumoniae" OR "Primary Atypical Pneumonia" OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR "Mycoplasma Pneumonias")) OR ((Rosoxacin OR Acrosoxacin OR Eradacil) AND ("mycoplasma pneumoniae" OR "M. pneumoniae" OR "Primary Atypical Pneumonia" OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR "Mycoplasma Pneumonias")) OR ((Cipro OR Fleroxacin OR lomefloxacin) AND ("mycoplasma pneumoniae" OR "M. pneumoniae" OR "Primary Atypical Pneumonia" OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR "Mycoplasma Pneumonias")) OR ((Maxaquin OR nadifloxacin OR norfloxacin) AND ("mycoplasma pneumoniae" OR "M. pneumoniae" OR "Primary Atypical Pneumonia" OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR "Mycoplasma Pneumonias")) OR ((Noroxin OR Ofloxacin OR Tarivid) AND ("mycoplasma pneumoniae" OR "M. pneumoniae" OR "Primary Atypical Pneumonia" OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR "Mycoplasma Pneumonias")) OR ((Floxin OR pefloxacin OR Peflacin) AND ("mycoplasma pneumoniae" OR "M. pneumoniae" OR "Primary Atypical Pneumonia" OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR "Mycoplasma Pneumonias")) OR ((balofloxacin OR grepafloxacin OR levofloxacin) AND ("mycoplasma pneumoniae" OR "M. pneumoniae" OR "Primary Atypical Pneumonia" OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR "Mycoplasma Pneumonias")) OR ((Levaquin OR Pazufloxacin OR sparfloxacin) AND ("mycoplasma pneumoniae" OR "M. pneumoniae" OR "Primary Atypical Pneumonia" OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR "Mycoplasma Pneumonias")) OR ((temafloxacin OR Clinafloxacin OR Gatifloxacin) AND ("mycoplasma pneumoniae" OR "M. pneumoniae" OR "Primary Atypical Pneumonia" OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR "Mycoplasma Pneumonias")) OR ((Tequin OR moxifloxacin OR Avelox) AND ("mycoplasma pneumoniae" OR "M. pneumoniae" OR "Primary Atypical Pneumonia" OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR "Mycoplasma Pneumonias")) OR ((management OR antimicrobial OR antibiotics) AND ("mycoplasma pneumoniae" OR ("ALL=Tetracycline*" OR ALL=Minocycline*" OR ALL=Doxycycline*" OR ALL=Metacycline*" OR "M. pneumoniae" OR "Primary Atypical Pneumonia" OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR "Mycoplasma Pneumonias")) OR ((treatment OR therapy OR chemotherapy) AND ("mycoplasma pneumoniae" OR "M. pneumoniae" OR "Primary Atypical Pneumonia" OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR "Mycoplasma Pneumonias"))))	93
KISS	(ALL=Oxytetracycline*) OR (ALL=Tigecycline*) OR (ALL=Quinolone*) OR (ALL=Fluoroquinolones*) OR (ALL=Flumequine*) OR (ALL=Negram*) OR (ALL="nalidixic acid*") OR (ALL="Oxolinic acid*") OR (ALL=Rosoxacin*) OR (ALL=Acrosoxacin*) OR (ALL=Eradacil*) OR (ALL=Cipro*) OR (ALL=Fleroxacin*) OR (ALL=lomefloxacin*) OR (ALL=Maxaquin*) OR (ALL=nadifloxacin*) OR (ALL=norfloxacin*) OR (ALL=Noroxin*) OR (ALL=Ofloxacin* OR ALL=Tarivid*) OR (ALL=Floxin*) OR (ALL=pefloxacin*) OR (ALL=Peflacin*) OR (ALL=balofloxacin*) OR (ALL=grepafloxacin*) OR (ALL=levofloxacin*) OR (ALL=Levaquin*) OR (ALL=Pazufloxacin*) OR (ALL=sparfloxacin*) OR (ALL=temafloxacin*) OR (ALL=Clinafloxacin*) OR (ALL=Gatifloxacin*) OR (ALL=Tequin*) OR (ALL=moxifloxacin*) OR (ALL=Avelox*) OR (ALL=Vigamox*) OR (ALL=Sitafloxacin*) OR (ALL=prulifloxacin*)) OR ((ALL=management) OR (ALL=antimicrobial) OR (ALL=antibiotics)) OR ((ALL=treatment) OR (ALL=therapy) OR (ALL=chemotherapy))) AND ((ALL="mycoplasma pneumoniae" OR (ALL="M. pneumoniae" OR (ALL="mycoplasma pneumonia" OR (ALL="Primary Atypical Pneumonia" OR (ALL="Mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR (ALL="Mycoplasma Pneumonias")))) NOT ((ALL=genitalium) OR (ALL=adult)))	62

Numbers	Search strategy	Items found
1	マイコプラズマ/AL	286
2	肺炎/AL	2716
3	#1 AND #2	159
4	"mycoplasma pneumoniae"/AL	75
5	"M. pneumoniae"/AL	0
6	"mycoplasma pneumonia"/AL	78
7	"Primary Atypical Pneumonia"/AL	0
8	"Mycoplasma pneumoniae pneumonia"/AL	1
9	"Mycoplasma Pneumonias"/AL	0
10	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	193
11	テトラサイクリン/AL	32
12	ミノサイクリン/AL	62
13	ドキシサイクリン/AL	16
14	メタサイクリン/AL	0
15	オキシテトラサイクリン/AL	2
16	チゲサイクリン/AL	8
17	キノロン類/AL	2
18	フルオロキノロン類/AL	2
19	フルメキン/AL	0
20	ネグラム/AL	0
21	ナリジクス酸/AL	5
22	オキシリン酸/AL	0
23	ロゾキサシン/AL	0
24	アクロゾキサシン/AL	0
25	シプロフロキサシン/AL	32
26	フレロキサシン/AL	0
27	ロメフロキサシン/AL	1
28	マクサキン/AL	0
29	ナジフロキサシン/AL	3
30	ノルフロキサシン/AL	3
31	ノロキシン/AL	0
32	タリビッド/AL	1
33	ペフロキサシン/AL	0
34	ペフラシン/AL	0
35	パロフロキサシン/AL	0
36	グレパフロキサシン/AL	0
37	レボフロキサシン/AL	84
38	レヴァキン/AL	0
39	パズフロキサシン/AL	5
40	スパルフロキサシン/AL	0

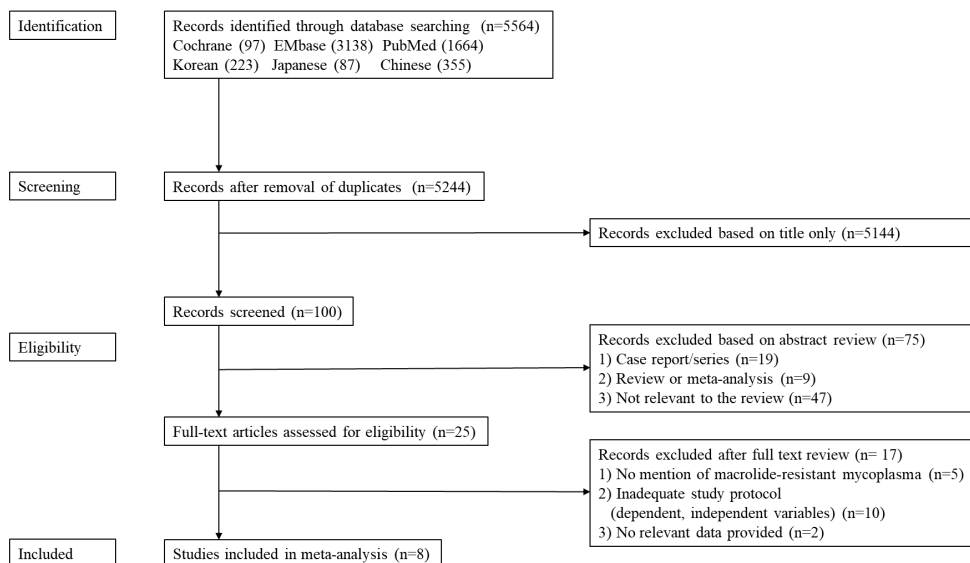
41	テマフロキサシン/AL	0
42	クリナフロキサシン/AL	0
43	ガチフロキサシン/AL	4
44	テキン/AL	61
45	モキシフロキサシン/AL	14
46	ビガモックス/AL	0
47	シタフロキサシン/AL	20
48	プルリフロキサシン/AL	0
49	management/AL	800
50	"antiinfective agent"/AL	0
51	antimicrobial/AL	117
52	"anti-bacterial agents"/AL	0
53	antibiotics/AL	159
54	"antibiotic agent"/AL	1
55	treatment/AL	1793
56	therapy/AL	4233
57	Therapeutics/AL	263
58	chemotherapy/AL	578
59	治療/AL	80767
60	化学療法/AL	6152
61	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60	85249
62	#10 AND #61	88
63	genitalium/AL	10
64	生殖器/AL	539
65	adult/AL	566
66	#63 OR #64 OR #65	1114
67	#62 NOT #66	87

China National Knowledge Infrastructure (CNKI) <http://www.cnki.net>

Numbers	Search strategy	Items found
1	((( (KY = 'mycoplasma pneumoniae' OR KY = 'M. pneumoniae' OR KY = 'mycoplasma pneumonia' OR KY = 'Primary Atypical Pneumonia' OR KY = 'Mycoplasma pneumoniae pneumonia' OR KY = 'Mycoplasma Pneumonias') AND (KY = 'Peflacin*' OR KY = 'balofloxacin*' OR KY = 'grepafloxacin*' OR KY = 'levofloxacin*' OR KY = 'Levaquin*' OR KY = 'Pazufloxacin*' OR KY = 'Sparfloxacin*' OR KY = 'temafloxacin*' OR KY = 'clinafloxacin*' OR KY = 'gatifloxacin*' OR KY = 'tequin*' OR KY = 'moxifloxacin*' OR KY = 'avelox*' OR KY = 'vigamox*' OR KY = 'sitafloxacin*' OR KY = 'prulifloxacin*' OR KY = 'management' OR KY = 'antiinfective agent' OR KY = 'antimicrobial' OR KY = 'anti-bacterial agents' OR KY = 'antibiotics' OR KY = 'antibiotic agent' OR KY = 'treatment' OR KY = 'therapy' OR KY = 'therapeutics' OR KY = 'chemotherapy')) NOT (KY = 'genitalium' OR KY = 'adult')) OR (((KY = 'mycoplasma pneumoniae' OR KY = 'M. pneumoniae' OR KY = 'mycoplasma pneumonia' OR KY = 'Primary Atypical Pneumonia' OR KY = 'Mycoplasma pneumoniae pneumonia' OR KY = 'Mycoplasma Pneumonias') AND (KY = 'Tetracycline*' OR KY = 'minocycline*' OR KY = 'doxycycline*' OR KY = 'metacycline*'))	355

OR KY = 'oxytetracycline\*' OR KY = 'tigecycline\*' OR KY = 'quinolone\*' OR KY = 'fluoroquinolone\*' OR KY = 'flumequine\*' OR KY = 'negram\*' OR KY = 'nalidixic acid\*' OR KY = 'oxolinic acid\*' OR KY = 'rosoxacin\*' OR KY = 'acrosoxacin\*' OR KY = 'eradacil\*' OR KY = 'cipro\*' OR KY = 'fleroxacin\*' OR KY = 'lomefloxacin\*' OR KY = 'maxaquin\*' OR KY = 'nadifloxacin\*' OR KY = 'norfloxacin\*' OR KY = 'noroxin\*' OR KY = 'ofloxacin\*' OR KY = 'tarivid\*' OR KY = 'floxin\*' OR KY = 'pefloxacin\*')) NOT (KY = 'genitalium' OR KY = 'adult'))

### ③ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses flowchart



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

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

### ① 검색자료원

- Pubmed, Cochrane library, EMBase
- Korean database: KoreaMed (<https://koreamed.org>), National Digital Science Library (NDSL, <http://www.ndsl.kr>), Korean medical database (KMBASE, <http://kmbase.medric.or.kr/>), Research Information Sharing Service (RISS, <http://www.riss.kr>), Korean studies Information Service System (KISS, <http://kiss.kstudy.com/>)
- Japan database: Japan Medical Abstracts Society, Igaku Chuo Zasshi (ICHUSHI, <http://www.jamas.or.jp>)
- Chinese database: China National Knowledge Infrastructure (CNKI, <http://www.cnki.net>)

## ② 검색식

PubMed		
Numbers	Search strategy	Results
1	Mycoplasma pneumoniae[MeSH Terms]	2758
2	"Mycoplasma pneumoniae"[Title/Abstract]	5294
3	"M. pneumoniae"[Title/Abstract]	2187
4	#2 OR #3	5567
5	#1 OR #4	5911
6	Pneumonia, Mycoplasma[MeSH Terms]	3603
7	"Mycoplasma pneumonia"[Title/Abstract]	576
8	"Primary Atypical Pneumonia"[Title/Abstract]	315
9	"Mycoplasma pneumoniae pneumonia"[Title/Abstract]	366
10	"Mycoplasma pneumonias"[Title/Abstract]	15
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	1231
12	#6 OR #11	4069
13	#5 OR #12	7430
14	Anti-Inflammatory Agents[MeSH Terms]	139370
15	Antiinflammatories[Title/Abstract]	97
16	"Anti-Inflammatories"[Title/Abstract]	768
17	"Antiinflammatory Agents"[Title/Abstract]	1130
18	"Anti-Inflammatory Agents"[Title/Abstract]	6523
19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	8454
20	#14 OR #19	143360
21	Steroids[MeSH Terms]	794971
22	Steroid*[Title/Abstract]	212103
23	#21 or #22	905218
24	Glucocorticoids[MeSH Terms]	56432
25	Glucocorticoid*[Title/Abstract]	59965
26	#24 OR #25	96605
27	Prednisolone[MeSH Terms]	47756
28	Prednisolone*[Title/Abstract]	24830
29	#27 OR #28	58223
30	Prednisone[MeSH Terms]	37085
31	Prednisone*[Title/Abstract]	26016
32	#30 OR #31	49160
33	Methylprednisolone[MeSH Terms]	17962
34	Methylprednisolone *[Title/Abstract]	14137
35	Methyl-prednisolone *[Title/Abstract]	894
36	#34 OR #35	14927
37	#33 OR #36	24162
38	Methylprednisolone Hemisuccinate[MeSH Terms]	687
39	Solumedrol[Title/Abstract]	114
40	"Solu-medrol"[Title/Abstract]	119

41	#39 OR #40	233
42	#38 OR #41	860
43	Adrenal cortex hormones[MeSH Terms]	264003
44	Adrenal cortex hormones*[Title/Abstract]	10505
45	#43 OR #44	264121
46	Hydrocortisone[MeSH Terms]	68365
47	Hydrocortisone*[Title/Abstract]	17537
48	#46 OR #47	73016
49	#20 OR #23 OR #26 OR #29 OR # 32 OR #37 OR #42 OR #45 OR #48	1097699
50	#13 AND #49	296
51	(((((Mycoplasma pneumoniae[MeSH Terms]) OR ((“Mycoplasma pneumoniae”[Title/Abstract]) OR Mycoplasma pneumoniae[MeSH Terms]))) OR ((Pneumonia, Mycoplasma[MeSH Terms]) OR (((“Mycoplasma pneumonia”[Title/Abstract]) OR “Primary Atypical Pneumonia”[Title/Abstract]) OR “Mycoplasma pneumoniae pneumonia”[Title/Abstract]) OR “Mycoplasma pneumonias”[Title/Abstract]))) AND (((((((Anti-Inflammatory Agents[MeSH Terms]) OR (((Antiinflammatories[Title/Abstract]) OR “Anti-Inflammatories”[Title/Abstract]) OR “Antiinflammatory Agents”[Title/Abstract]) OR “Anti-Inflammatory Agents”[Title/Abstract]))) OR ((Steroids[MeSH Terms]) OR Steroid*[Title/Abstract])) OR ((Glucocorticoids[MeSH Terms]) OR Glucocorticoid*[Title/Abstract])) OR ((Prednisolone[MeSH Terms]) OR Prednisolone*[Title/Abstract])) OR ((Prednisone[MeSH Terms]) OR Prednisone*[Title/Abstract])) OR ((Methylprednisolone[MeSH Terms]) OR ((Methylprednisolone *[Title/Abstract]) OR Methyl-prednisolone *[Title/Abstract]))) OR ((Methylprednisolone Hemisuccinate[MeSH Terms]) OR ((Solumedrol[Title/Abstract]) OR “Solu-medrol”[Title/Abstract]))) OR ((Adrenal cortex hormones[MeSH Terms]) OR Adrenal cortex hormones*[Title/Abstract]) OR ((Hydrocortisone[MeSH Terms]) OR Hydrocortisone*[Title/Abstract]))	296

EMBASE		
Numbers	Search strategy	Results
1	'Mycoplasma pneumoniae'/exp	6,614
2	'Mycoplasma pneumoniae':ab,ti	6,393
3	#1 OR #2	8,555
4	'M. pneumoniae':ab,ti	2,575
5	'Mycoplasma pneumonia'/exp	3,755
6	'Mycoplasma pneumonia':ab,ti	805
7	'Primary atypical pneumonia':ab,ti	310
8	'Mycoplasma pneumoniae pneumonia':ab,ti	438
9	#6 OR #7 OR #8	1,510
10	#5 OR #9	4,317
11	'Mycoplasma pneumonias':ab,ti	20
12	#3 OR #4 OR #10 OR #11	10,633
13	antiinflammatories:ab,ti	199
14	'anti-inflammatories':ab,ti	1,128
15	antiinflammatory agent'/exp	1,683,729
16	'antiinflammatory agents':ab,ti	1,921
17	'anti-inflammatory agents':ab,ti	7,624

18	#16 OR #17	9,484
19	#15 OR #18	1,685,471
20	'steroid'/exp	1,389,799
21	steroid*:ab,ti	283,695
22	#20 OR #21	1,468,138
23	'glucocorticoid'/exp	658,094
24	glucocorticoid*:ab,ti	75,285
25	#23 OR #24	676,327
26	'prednisolone'/exp	113,687
27	prednisolone*:ab,ti	32,939
28	#26 OR #27	119,790
29	'prednisone'/exp	155,510
30	prednisone*:ab,ti	39,232
31	#29 OR #30	160,522
32	'methylprednisolone'/exp	81,253
33	methylprednisolone*:ab,ti	20,573
34	'methyl-prednisolone*':ab,ti	1,510
35	#33 OR #34	21,882
36	#32 OR #35	84,786
37	'methylprednisolone sodium succinate'/exp	6,315
38	solumedrol:ab,ti	488
39	'solu-medrol':ab,ti	199
40	#38 OR #39	683
41	#37 OR #40	6,410
42	'corticosteroid'/exp	863,033
43	'adrenal cortex hormone*':ab,ti	611
44	#42 OR #43	863,087
45	'hydrocortisone'/exp	120,575
46	hydrocortisone*:ab,ti	19,790
47	#45 OR #46	124,603
48	#13 OR #14 OR #19 OR #22 OR #25 OR #28 OR #31 OR #36 OR #41 OR #44 OR #47	2,434,793
49	#12 AND #48	1,564

Cochrane library		
Numbers	Search strategy	Results
1	MeSH descriptor: [Mycoplasma pneumonia] explode all trees	24
2	"Mycoplasma pneumoniae":ab,ti	113
3	"M. pneumoniae":ab,ti	43
4	#2 OR #3	117
5	#1 OR #4	120
6	MeSH descriptor: [Pneumonia, Mycoplasma] explode all trees	40
7	"Mycoplasma pneumonia":ab,ti	21
8	"Primary atypical pneumonia":ab,ti	2

9	"Mycoplasma pneumoniae pneumonia":ab,ti	14
10	"Mycoplasma pneumonia":ab,ti	0
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	35
12	#6 OR #11	65
13	#5 OR #12	145
14	MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents] explode all trees	12500
15	antiinflammatories:ab,ti	6
16	"anti-inflammatories":ab,ti	63
17	"antiinflammatory agents":ab,ti	64
18	"anti-inflammatory agents":ab,ti	332
19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	461
20	#14 OR #19	12809
21	MeSH descriptor: [Steroids] explode all trees	44003
22	steroid*:ab,ti	15216
23	#21 or #22	54508
24	MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees	4091
25	Glucocorticoid*:ab,ti	2817
26	#24 OR #25	6096
27	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	3602
28	prednisolone*:ab,ti	3328
29	#27 OR #28	5513
30	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	2944
31	prednisone*:ab,ti	4837
32	#30 OR #31	5838
33	MeSH descriptor: [Methylprednisone] explode all trees	1702
34	methylprednisolone*:ab,ti	2293
35	"methyl-prednisolone*":ab,ti	133
36	#34 OR #35	2397
37	#33 OR #36	2924
38	MeSH descriptor: [Methylprednisone Hemisuccinate] explode all trees	56
39	solumedrol:ab,ti	19
40	"solu-medrol":ab,ti	27
41	#39 OR #40	45
42	#38 OR #41	92
43	MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees	13079
44	"adrenal cortex hormone*":ab,ti	5
45	#43 OR #44	13083
46	MeSH descriptor: [Hydrocortisone] explode all trees	5170
47	hydrocortisone*:ab,ti	1639
48	#46 OR #47	6024
49	#20 OR #23 OR #26 OR #29 OR #32 OR #37 OR #42 OR #45 OR #48	69866
50	#13 OR #49	11



Korea database		
Databases	Search strategy	Results
NDSL	((("mycoplasma pneumoniae" AND "Antiinflammatory Agents") OR ("mycoplasma pneumoniae" AND "Anti-Inflammatory Agents") OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Steroid*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Glucocorticoid*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Prednisolone*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Prednisone*) OR "mycoplasma pneumoniae" AND Methylprednisolone*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Solumedrol) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Adrenal cortex hormone*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Hydrocortisone*) OR ("mycoplasma pneumonia" AND "Antiinflammatory Agents") OR ("mycoplasma pneumonia" AND "Anti-Inflammatory Agents") OR ("mycoplasma pneumonia" AND Steroid*) OR ("mycoplasma pneumonia" AND Glucocorticoid*) OR ("mycoplasma pneumonia" AND Prednisolone*) OR ("mycoplasma pneumonia" AND Prednisone*) OR ("mycoplasma pneumonia" AND Methylprednisolone*) OR ("mycoplasma pneumonia" AND Solumedrol) OR ("mycoplasma pneumonia" AND Adrenal cortex hormone*) OR ("mycoplasma pneumonia" AND Hydrocortisone*) OR ("Mycoplasma pneumoniae pneumonia" AND "Antiinflammatory Agents") OR ("Mycoplasma pneumoniae pneumonia" AND "Anti-Inflammatory Agents") OR ("Mycoplasma pneumoniae pneumonia" AND Steroid*) OR ("Mycoplasma pneumoniae pneumonia" AND Glucocorticoid*) OR ("Mycoplasma pneumoniae pneumonia" AND Prednisolone*) OR ("Mycoplasma pneumoniae pneumonia" AND Prednisone*) OR ("Mycoplasma pneumoniae pneumonia" AND Methylprednisolone*) OR ("Mycoplasma pneumoniae pneumonia" AND Solumedrol) OR ("Mycoplasma pneumoniae pneumonia" AND Adrenal cortex hormone*) OR ("Mycoplasma pneumoniae pneumonia" AND Hydrocortisone*) OR ("Pneumonia, Mycoplasma" AND "Antiinflammatory Agents") OR ("Pneumonia, Mycoplasma" AND "Anti-Inflammatory Agents") OR ("Pneumonia, Mycoplasma" AND Steroid*) OR ("Pneumonia, Mycoplasma" AND Glucocorticoid*) OR ("Pneumonia, Mycoplasma" AND Prednisolone*) OR ("Pneumonia, Mycoplasma" AND Prednisone*) OR ("Pneumonia, Mycoplasma" AND Methylprednisolone*) OR ("Pneumonia, Mycoplasma" AND Solumedrol) OR ("Pneumonia, Mycoplasma" AND Adrenal cortex hormone*) OR ("Pneumonia, Mycoplasma" AND Hydrocortisone*))	11
KMBASE	(((((ALL=mycoplasma pneumoniae] OR [ALL=M. pneumoniae]) OR [ALL=mycoplasma pneumonia])) OR [ALL=Primary Atypical Pneumonia]) OR [ALL=Mycoplasma pneumoniae pneumonia]) OR [ALL=Mycoplasma Pneumonias]) AND (((((((ALL=Anti-Inflammatory Agent*) OR [ALL=Steroid*]) OR [ALL=Glucocorticoid*]) OR [ALL=Prednisolone*]) OR [ALL=Prednisone*]) OR [ALL=Methylprednisolone*]) OR [ALL=Methylprednisolone Hemisuccinate*]) OR [ALL=Adrenal cortex hormone*]) OR [ALL=Hydrocortisone*]))	19
KoreaMed	("mycoplasma pneumoniae" [ALL] OR "M. pneumoniae" [ALL] OR "mycoplasma pneumonia" [ALL] OR "Primary Atypical Pneumonia" [ALL] OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" [ALL] OR "Mycoplasma Pneumonias" [ALL] ) AND ( "Anti-Inflammatory Agent*" [ALL] OR Steroid* [ALL] OR Glucocorticoid* [ALL] OR Prednisolone* [ALL] OR Prednisone* [ALL] OR Methylprednisolone* [ALL] OR Methylprednisolone Hemisuccinate* [ALL] OR Adrenal cortex hormone* [ALL] OR Hydrocortisone* [ALL] )	1
RISS	((("mycoplasma pneumoniae" AND Antiinflammatories) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Steroid*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Glucocorticoid*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Prednisolone*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Prednisone*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Methylprednisolone*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Methyl-prednisolone*) OR "mycoplasma pneumoniae" AND Solumedrol) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Adrenal cortex hormone*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Hydrocortisone*) OR ("mycoplasma pneumonia" AND Antiinflammatories) OR ("mycoplasma pneumonia" AND Steroid*) OR ("mycoplasma pneumonia" AND Glucocorticoid*) OR ("mycoplasma pneumonia" AND Prednisolone*) OR ("mycoplasma pneumonia" AND Prednisone*) OR ("mycoplasma pneumonia" AND Methylprednisolone*) OR ("mycoplasma pneumonia" AND Methyl-prednisolone*) OR ("mycoplasma pneumonia" AND Solumedrol) OR ("mycoplasma pneumonia" AND Adrenal cortex hormone*) OR ("mycoplasma pneumonia" AND Hydrocortisone*) OR	20

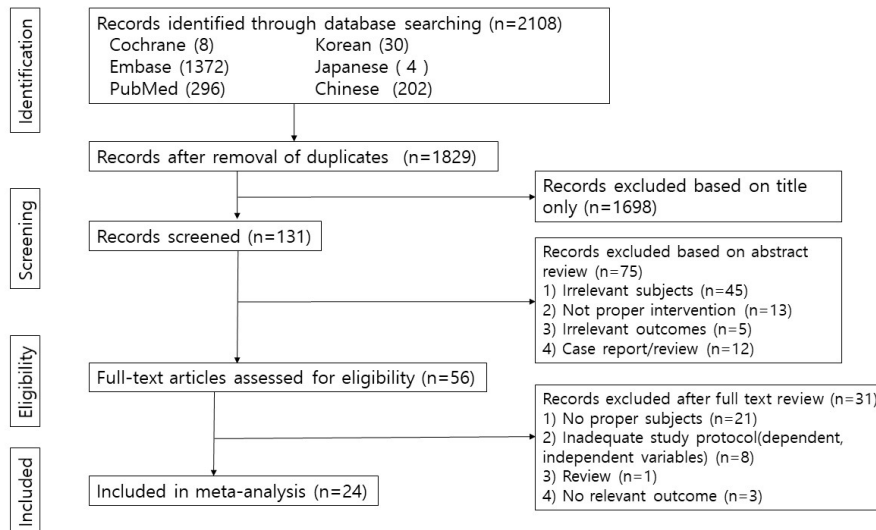
	("M. pneumoniae" AND Antiinflammatories) OR ("M. pneumoniae" AND Steroid*) OR ("M. pneumoniae" AND Glucocorticoid*) OR ("M. pneumoniae" AND Prednisolone*) OR ("M. pneumoniae" AND Prednisone*) OR ("M. pneumoniae" AND Methylprednisolone*) OR ("M. pneumoniae" AND Methyl-prednisolone*) OR ("M. pneumoniae" AND Solumedrol) OR ("M. pneumoniae" AND Adrenal cortex hormone*) OR ("M. pneumoniae" AND Hydrocortisone*)	
KISS	((("mycoplasma pneumoniae" AND Antiinflammatories) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Steroid*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Glucocorticoid*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Prednisolone*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Prednisone*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Methylprednisolone*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Methyl-prednisolone*) OR "mycoplasma pneumoniae" AND Solumedrol) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Adrenal cortex hormone*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Hydrocortisone*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Antiinflammatories) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Steroid*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Glucocorticoid*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Prednisolone*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Prednisone*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Methylprednisolone*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Methyl-prednisolone*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Solumedrol) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Adrenal cortex hormone*) OR ("mycoplasma pneumoniae" AND Hydrocortisone*) OR ("M. pneumoniae" AND Antiinflammatories) OR ("M. pneumoniae" AND Steroid*) OR ("M. pneumoniae" AND Glucocorticoid*) OR ("M. pneumoniae" AND Prednisolone*) OR ("M. pneumoniae" AND Prednisone*) OR ("M. pneumoniae" AND Methylprednisolone*) OR ("M. pneumoniae" AND Methyl-prednisolone*) OR ("M. pneumoniae" AND Solumedrol) OR ("M. pneumoniae" AND Adrenal cortex hormone*) OR ("M. pneumoniae" AND Hydrocortisone*))	14

Japan Medical Abstracts Society, Igaku Chuo Zasshi (ICHUSHI) <a href="http://www.jamas.or.jp">http://www.jamas.or.jp</a>		
Numbers	Search strategy	Results
1	"Mycoplasma pneumoniae"/AL	75
2	"M. pneumoniae"/AL	0
3	"Mycoplasma pneumonia"/AL	78
4	"Primary Atypical Pneumonia"/AL	0
5	"Mycoplasma pneumoniae pneumonia"/AL	1
6	"Mycoplasma pneumonias"/AL	0
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	78
8	Antiinflammatories/AL	0
9	"Anti-inflammatories"/AL	0
10	"Antiinflammatory Agents"/AL	0
11	"Anti-Inflammatory Agents"/AL	1
12	Steroid/AL	1251
13	Glucocorticoid/AL	174
14	Prednisolone/AL	1831
15	Prednisone/AL	29
16	Methylprednisolone/AL	652
17	"Methyl-prednisolone"/AL	0
18	Solumedrol/AL	0
19	"Solu-medrol"/AL	0
20	"Adrenal cortex hormone"/AL	0
21	Hydrocortisone/AL	225

22	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	3410
23	#7 and # 22	4
24	((("Mycoplasma pneumoniae"/AL) or ("M. pneumoniae"/AL) or ("Mycoplasma pneumonia"/AL) or ("Primary Atypical Pneumonia"/AL) or ("Mycoplasma pneumoniae pneumonia"/AL) or ("Mycoplasma pneumonias"/AL)) and ((Antiinflammatories/AL) or ("Anti-inflammatories"/AL) or ("Antiinflammatory Agents"/AL) or ("Anti-Inflammatory Agents"/AL) or (Steroid/AL Glucocorticoid/AL) or (Prednisolone/AL) or (Prednisone/AL) or (Methylprednisolone/AL) or ("Methyl-prednisolone"/AL) or (Solumedrol/AL) or ("Solu-medrol"/AL) or ("Adrenal cortex hormone"/AL) or (Hydrocortisone/AL)))	4

China National Knowledge Infrastructure (CNKI) <a href="http://www.cnki.net">http://www.cnki.net</a>		
Numbers	Search strategy	Results
1	((((TI = "mycoplasma pneumoniae" OR AB = "mycoplasma pneumoniae") OR (TI = M. pneumoniae" OR AB = "M pneumoniae") OR (TI = "mycoplasma pneumonia" OR AB = "mycoplasma pneumonia") OR (((TI = "Primary Atypical Pneumonia" OR AB = "Primary Atypical Pneumonia") OR (TI = "mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR AB = "mycoplasma pneumoniae pneumonia") OR (TI = "mycoplasma pneumonias" OR AB = "mycoplasma pneumonias"))) AND ((TI = "Anti-Inflammatories" OR AB = "Anti-Inflammatories") or (TI = "Antiinflammatory agents" OR AB = "Antiinflammatory agents") or (TI = "Anti-Inflammatory agents" OR AB = "Anti-Inflammatory agents")) OR (TI = Steroid OR AB = Steroid) OR (TI = Glucocorticoid OR AB = Glucocorticoid) OR (TI = Prednisolone OR AB = Prednisolone) OR (TI = Prednisone OR AB = Prednisone) OR (TI = Methylprednisolone OR AB = Methylprednisolone) OR (TI = Methyl-prednisolone OR AB = Methyl-prednisolone) OR (TI = Solumedrol OR AB = Solumedrol) OR (TI = Solu-medrol OR AB = Solu-medrol) OR (TI = "Adrenal cortex hormone" OR AB = "Adrenal cortex hormone") OR (TI = Hydrocortisone OR AB = Hydrocortisone))))	202

### ③ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses flowchart



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

#### ① 검색자료원

- Pubmed, Cochrane library, EMBASE
- Korean database: KoreaMed (<https://koreamed.org>), National Digital Science Library (NDSL, <http://www.ndsl.kr>), Korean medical database (KMBASE, <http://kmbase.medric.or.kr/>), Research Information Sharing Service (RISS, <http://www.riss.kr>), Korean studies Information Service System (KISS, <http://kiss.kstudy.com/>)
- Japan database: Japan Medical Abstracts Society, Igaku Chuo Zasshi (ICHUSHI, <http://www.jamas.or.jp>)
- Chinese database: China National Knowledge Infrastructure (CNKI, <http://www.cnki.net>)

#### ② 검색식

PubMed		
Numbers	Search strategy	Results
1	Mycoplasma pneumoniae[MeSH Terms]	2758
2	"Mycoplasma pneumoniae"[Title/Abstract]	5280
3	"M. pneumoniae"[Title/Abstract]	2179
4	#2 OR #3	5553
5	#1 OR #4	5897
6	Pneumonia, Mycoplasma[MeSH Terms]	3603
7	"Mycoplasma pneumonia"[Title/Abstract]	572
8	"Primary Atypical Pneumonia"[Title/Abstract]	315
9	"Mycoplasma pneumoniae pneumonia"[Title/Abstract]	362
10	"Mycoplasma pneumonias"[Title/Abstract]	15
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	1224
12	#6 OR #11	4062
13	#5 OR #12	7414
14	Immunoglobulins [MeSH Terms]	809669
15	Immunoglobulin [Title/Abstract]	116261
16	Immunoglobulins[Title/Abstract]	30248
17	"Immunoglobulin"[Title/Abstract]	3006
18	#15 OR #16 OR #17	141210
19	# 14 OR #18	855164
20	Gamma-globulins[MeSH Terms]	20008
21	Gamma-globulins[Title/Abstract]	1860
22	#20 or #21	20925
23	#19 or #22	855711
24	#13 AND #22	1497

EMBASE		
Numbers	Search strategy	Results
1	'Mycoplasma pneumoniae'/exp	6596
2	'Mycoplasma pneumoniae':ab,ti	6379
3	#1 OR #2	8532
4	'M. pneumoniae':ab,ti	2567
5	'Mycoplasma pneumonia'/exp	3742
6	'Mycoplasma pneumonia':ab,ti	802
7	'Primary atypical pneumonia':ab,ti	310
8	'Mycoplasma pneumoniae pneumonia':ab,ti	437
9	#6 OR #7 OR #8	1507
10	#5 OR #9	4304
11	'Mycoplasma pneumonias':ab,ti	20
12	#3 OR #4 OR #10 OR #11	10609
13	'Immunoglobulin'/exp	433921
14	Immunoglobulin:ab,ti	137584
15	Immunoglobulins:ab,ti	37587
16	'Immunoglobulin':ab,ti	3909
17	'gamma globulins':ab,ti	1514
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	170287
19	#13 OR #18	488566
20	#12 AND #19	1271

Cochrane library		
Numbers	Search strategy	Results
1	MeSH descriptor: [Mycoplasma pneumonia] explode all trees	24
2	"Mycoplasma pneumoniae":ab,ti	113
3	"M. pneumoniae":ab,ti	43
4	#2 OR #3	117
5	#1 OR #4	120
6	MeSH descriptor: [Pneumonia, Mycoplasma] explode all trees	40
7	"Mycoplasma pneumonia":ab,ti	2121
8	"Primary atypical pneumonia":ab,ti	2
9	"Mycoplasma pneumoniae pneumonia":ab,ti	14
10	"Mycoplasma pneumonia":ab,ti	0
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	35
12	#6 OR #11	65
13	#5 OR #12	145
14	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees	18091
15	immunoglobulin:ab,ti	3644
16	immunoglobulins:ab,ti	674
17	"immune globulin":ab,ti	370

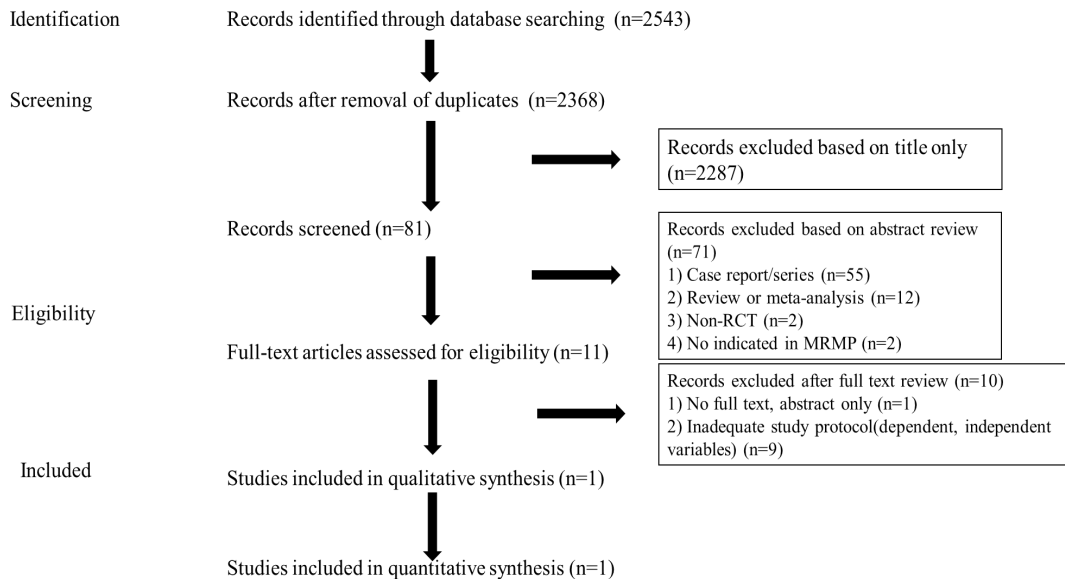
18	#15 OR #16 OR #17	4451
19	#14 OR #18	20387
20	#14 OR #19	162
21	MeSH descriptor: [Gamma-Globulins] explode all trees	21
22	#20 or #21	176
23	#19 or #22	20396
24	#13 and #23	8

Korea database		
Databases	Search strategy	Results
NDSL	((("mycoplasma pneumoniae") OR ("M. pneumoniae") OR ("mycoplasma pneumonia") OR ("Primary Atypical Pneumonia") OR ("Mycoplasma pneumoniae pneumonia") OR ("Mycoplasma Pneumonias")) AND ((immunoglobulin) OR (Immunoglobulins) OR ("immune globulin") OR (gamma-Globulins)))	10
KMBASE	(((((ALL=mycoplasma pneumoniae) OR [ALL=M. pneumoniae]) OR [ALL=mycoplasma pneumonia]) OR [ALL=Primary Atypical Pneumonia]) OR [ALL=Mycoplasma pneumoniae pneumonia]) OR [ALL=Mycoplasma Pneumonias]) AND ((([ALL=Immunoglobulin] OR [ALL=Immunoglobulins]) OR [ALL=immune globulin]) OR [ALL=gamma-Globulins]))	15
KoreaMed	("mycoplasma pneumoniae" [ALL] OR "M. pneumoniae" [ALL] OR "mycoplasma pneumonia" [ALL] OR "Primary Atypical Pneumonia" [ALL] OR "Mycoplasma pneumoniae pneumonia" [ALL] OR "Mycoplasma Pneumonias" [ALL]) AND (Immunoglobulin [ALL] OR Immunoglobulins [ALL] OR "Immune globulin" [ALL] OR "gamma-Globulins" [ALL])	40
RISS	(mycoplasma pneumonia*) AND (Immunoglobulin)	12
KISS	(mycoplasma pneumonia*) AND (Immunoglobulin*)	13

Japan Medical Abstracts Society, Igaku Chuo Zasshi (ICHUSHI) <a href="http://www.jamas.or.jp">http://www.jamas.or.jp</a>		
Numbers	Search strategy	Results
1	"Mycoplasma pneumoniae"/TA	40
2	"M. pneumoniae"/TA	0
3	"Mycoplasma pneumonia"/TA	43
4	"Primary Atypical Pneumonia"/TA	0
5	"Mycoplasma pneumoniae pneumonia"/TA	1
6	"Mycoplasma pneumonias"/TA	0
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	43
8	Immunoglobulin/TA	87
9	Immunoglobulins/TA	4
10	"Immunoglobulin"/TA	0
11	Gamma-globulins/TA	0
12	#8 or #9 or #10 or #11	87
13	#7 or #12	0

Numbers	Search strategy	Results
1	((((TI = "mycoplasma pneumoniae" OR AB = "mycoplasma pneumoniae") OR (TI = M. pneumoniae" OR AB = "M pneumoniae") OR (TI = "mycoplasma pneumonia" OR AB = "mycoplasma pneumonia") OR (((TI = "Primary Atypical Pneumonia" OR AB = "Primary Atypical Pneumonia") OR (TI = "mycoplasma pneumoniae pneumonia" OR AB = "mycoplasma pneumoniae pneumonia") OR (TI = "mycoplasma pneumonias" OR AB = "mycoplasma pneumonias")) AND ((TI = Immunoglobulin OR AB = Immunoglobulins) or (TI = "Immune globulin" OR AB = "Immune globulin") OR (TI = 'gamma-globulins' OR AB = 'Gamma-globulins'))	64

### ③ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses flowchart



## 5. 근거표

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




### 1) 근거 합성에 포함된 연구의 특징

Study	Study design	Characteristics				Intervention		Outcome
		Country	Period, year	Number of subjects; mean age of experiment group, y	Number of subjects; mean age of control group	Experimental group	Control group	
Zhang Q, 2016 <sup>3</sup>	Randomized controlled study	China	2010-2014	28; 10.3±1.7 (8-14yr)	29; 10.1±1.7 (8-14yr)	minocycline 100 mg twice daily for two weeks	clarithromycin 250 mg, 3 times per day, 2 weeks	fever duration, hospital day
Han X, 2016	Randomized controlled study	China	2012-2015	29; 9.54±1.20	30; 10.32±1.76	based on azithromycin, add minocycline hydrochloride, 4 mg/kg for the first time, then change to 2 mg/kg per 12 hours for 5d.	azithromycin 10 mg/kg/d for 5d, stop for 3 days, prn 2 courses of treatment	fever duration, hospital day
Li J, 2017	Randomized controlled study	China	2016	21; 10.54±0.38 (8-14 yr)	21; 10.61±0.36 (9-14 yr)	azithromycin 10 mg/kg/d+minocycline 50 mg twice daily	azithromycin 10 mg/kg/d	fever duration
Ishiguro N, 2017	Prospective observational study	Japan	2013-2015	12	47	minocycline 2-4 mg/kg/d for 2-4 days; tosufloxacin at 12 mg/kg/d for 3-7 days	azithromycin 10 mg/kg/day for 3 days, clarithromycin 10-15 mg/kg/day for 3-7 days	defervescence rate within 24, 48, and 72 h after antibiotic administration
Kawai Y, 2012	Prospective observational study	Japan	2005-2010	15; 7.4 (1-15)	6; 8.4 (2-14)	minocycline 2-4 mg/kg/d	azithromycin 10 mg/kg/day; clarithromycin 10-15 mg/kg/day;	defervescence rate within 48 h after antibiotic administration
Kawai Y, 2013	Prospective observational study	Japan	2005-2012	100; tosufloxacin 6.5 (0-15), minocycline 9.8 (1-15) (7 cases <8 yr of age)	50; 8.0 range: 1-15)	minocycline 4 mg/kg/d; tosufloxacin 12 mg/kg/d	azithromycin 10 mg/kg once daily, clarithromycin 15 mg/kg twice daily clarithromycin 15 mg/kg twice daily	defervescence rate within 48 h after antibiotic administration
Ye H, 2016	Prospective observational study	China	2015	23; 9.2±1.6	21; 9.3±1.0	doxycycline 4 mg/kg/d	azithromycin 10 mg/kg/d	defervescence rate within 24, 48, 72 h after antibiotic



## 2) 근거 요약표

## ① Summary of evidence (randomized controlled trials)

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tetracyclines	Macrolides	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Fever duration after treatment												
3	randomized trials	very serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	78	100	-	MD 1.45 lower (2.51 lower to 0.4 lower)	 LOW	
Efficacy												
2	randomized trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	43/49 (87.8%)	23/50 (46.0%)	OR 8.80 (3.12 to 24.82)	422 more per 1,000 (from 267 more to 495 more)	 MODERATE	
Length of stay												
2	randomized trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	57	59	-	MD 3.33 lower (4.32 lower to 2.35 lower)	 MODERATE	

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; OR: Odds ratio

<sup>a</sup>random에 대한 설명, blind가 없다.

## ② Summary of evidence (prospective observational studies)

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tetracyclines	Macrolides	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Tosufloxacin-macrolide (24 hr-defervescence)												
2	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	4/21 (19.0%)	5/60 (8.3%)	OR 1.11 (0.25 to 5.00)	8 more per 1,000 (from 61 fewer to 229 more)	⊖⊖⊖⊖ VERY LOW	
Tetracyclines-macrolides (24 hr-defervescence)												
2	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	strong association	51/91 (56.0%)	5/34 (14.7%)	OR 5.34 (1.81 to 15.75)	332 more per 1,000 (from 91 more to 584 more)	⊖⊖⊖⊖ VERY LOW	
Tosufloxacin-macrolide (48h-defervescence)												
3	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	52/83 (62.7%)	29/110 (26.4%)	OR 2.78 (1.41 to 5.51)	235 more per 1,000 (from 72 more to 400 more)	⊖⊖⊖⊖ VERY LOW	

Tetracyclines-macrolides (48h-defervescence)											
5	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious <sup>b</sup>	strong association	136/148 (91.9%)	39/152 (25.7%)	OR 18.37 (8.87 to 38.03)	607 more per 1,000 (from 497 more to 673 more)	○○○○ LOW
Tosufloxacin-tetracyclines (48h-defervescence)											
5	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious <sup>b</sup>	strong association	136/148 (91.9%)	39/152 (25.7%)	OR 18.37 (8.87 to 38.03)	607 more per 1,000 (from 497 more to 673 more)	○○○○ LOW
Tosufloxacin-tetracyclines (48h-defervescence)											
2	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	52/75 (69.3%)	94/106 (88.7%)	OR 0.32 (0.13 to 0.76)	172 fewer per 1,000 (from 31 fewer to 382 fewer)	○○○○ VERY LOW
Tosufloxacin-tetracyclines (48h-defervescence)											
2	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	90/91 (98.9%)	19/34 (55.9%)	OR 40.77 (6.15 to 270.12)	422 more per 1,000 (from 327 more to 438 more)	○○○○ VERY LOW

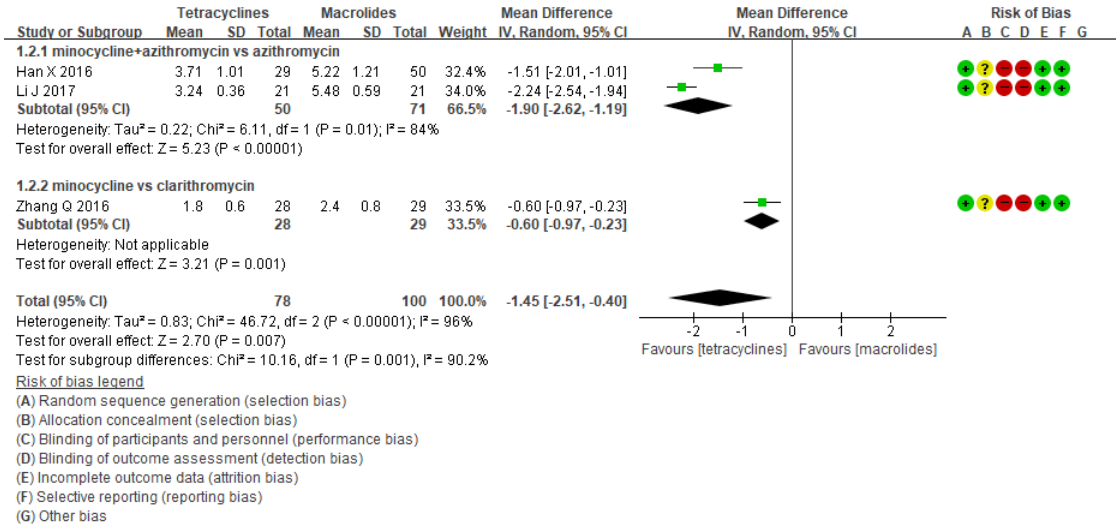
CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

<sup>a</sup>환자배정이 의사의 주관적 판단에 근거, 교란 변수에 대한 보정이 불분명하다.

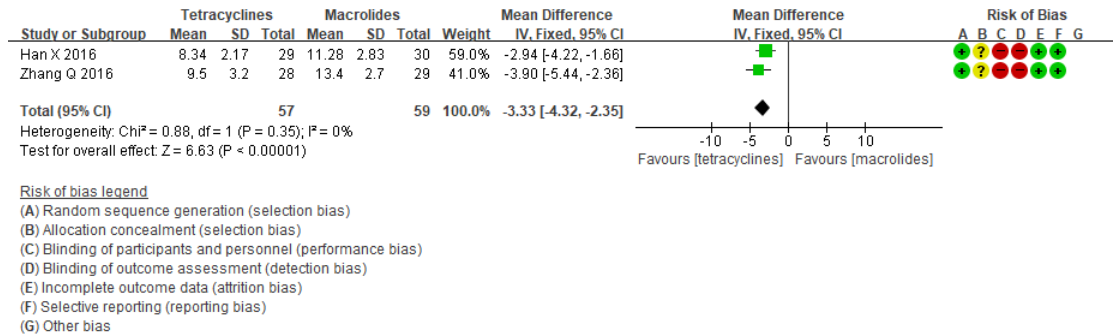
<sup>b</sup>표본수는 OIS (optimal information size)보다 작고, 신뢰구간이 효과 없음

### 3) The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

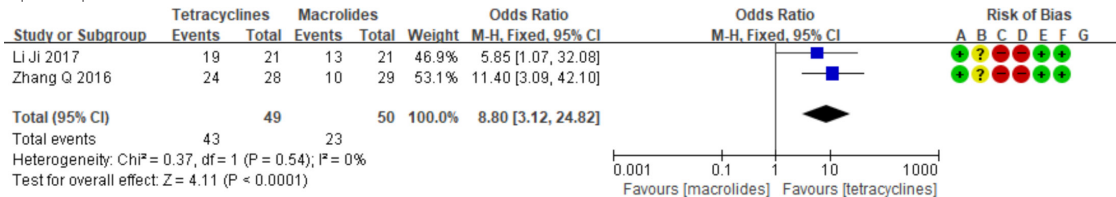
#### ① 발열 기간



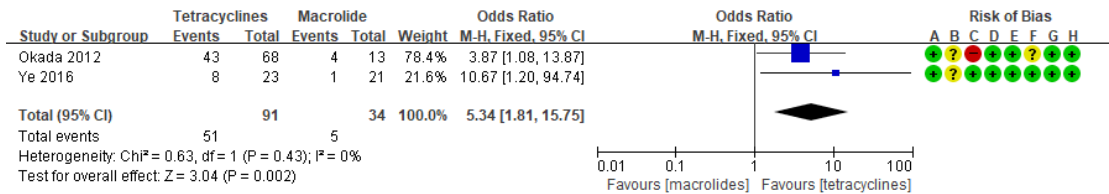
#### ② 입원 기간



#### ③ 치료 효과

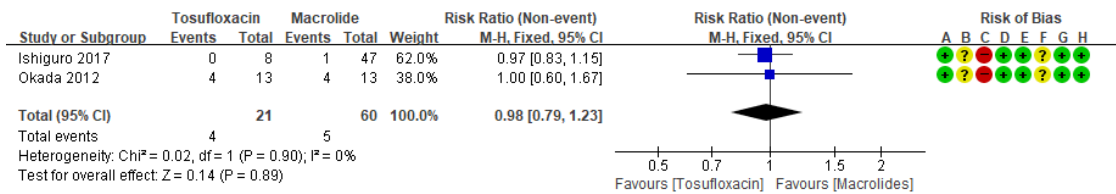


#### ④ 24시간 이내 발열 호전 비율 비교



##### Risk of bias legend

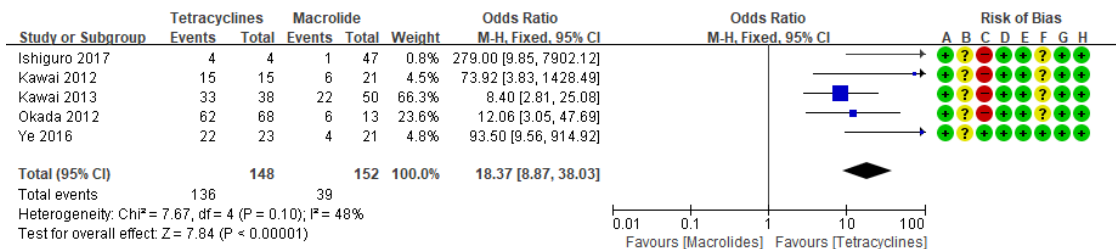
- (A) 대상자 선정
- (B) 대상자 비교가능성
- (C) 교란변수
- (D) 노출측정
- (E) 평가자의 눈가림
- (F) 결과 평가
- (G) 불완전한 결과자료
- (H) 선택적 결과보고



##### Risk of bias legend

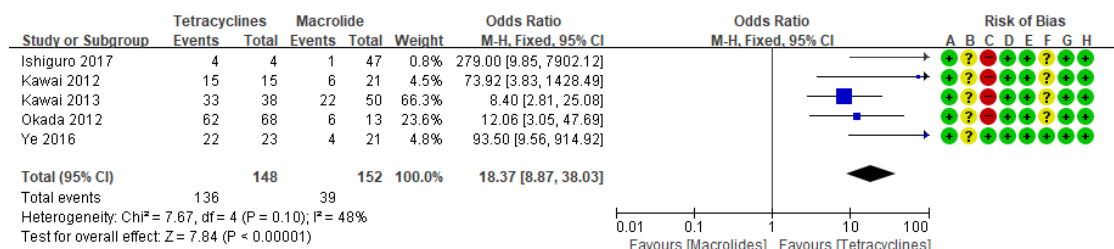
- (A) 대상자 선정
- (B) 대상자 비교가능성
- (C) 교란변수
- (D) 노출측정
- (E) 평가자의 눈가림
- (F) 결과 평가
- (G) 불완전한 결과자료
- (H) 선택적 결과보고

#### ⑤ 48시간 이내 발열 호전 비율 비교



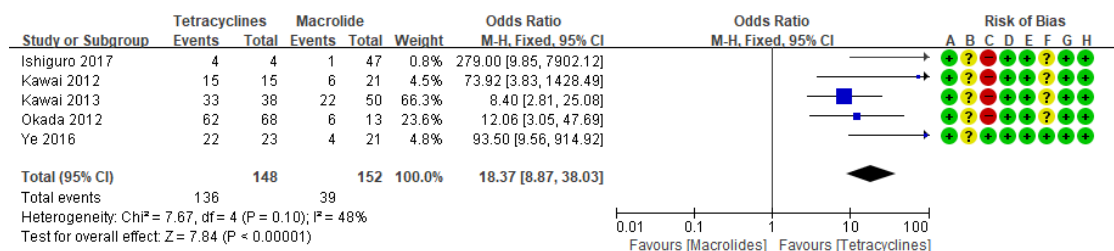
##### Risk of bias legend

- (A) 대상자 선정
- (B) 대상자 비교가능성
- (C) 교란변수
- (D) 노출측정
- (E) 평가자의 눈가림
- (F) 결과 평가
- (G) 불완전한 결과자료
- (H) 선택적 결과보고



#### Risk of bias legend

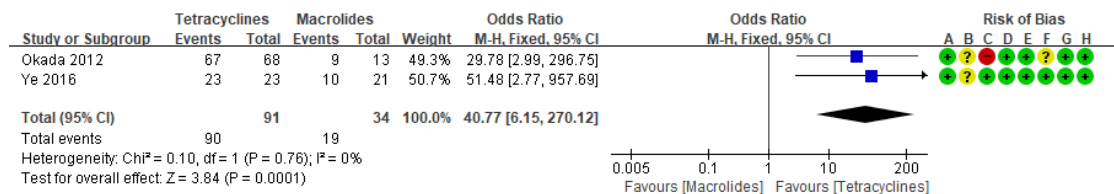
- (A) 대상자 선정
- (B) 대상자 비교가능성
- (C) 교란변수
- (D) 노출측정
- (E) 평가자의 눈가림
- (F) 결과 평가
- (G) 불완전한 결과자료
- (H) 선택적 결과보고



#### Risk of bias legend

- (A) 대상자 선정
- (B) 대상자 비교가능성
- (C) 교란변수
- (D) 노출측정
- (E) 평가자의 눈가림
- (F) 결과 평가
- (G) 불완전한 결과자료
- (H) 선택적 결과보고

## ⑥ 72시간 이내 해열 정도



#### Risk of bias legend

- (A) 대상자 선정
- (B) 대상자 비교가능성
- (C) 교란변수
- (D) 노출측정
- (E) 평가자의 눈가림
- (F) 결과 평가
- (G) 불완전한 결과자료
- (H) 선택적 결과보고

질문 2. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 코르티코스테로이드제 병용 치료는 마크로라이드 치료 대비 효과적인가?

1) 근거 합성에 포함된 연구의 특징

Study	Characteristics				Intervention		Outcome
	Country	Year	Number of subjects; mean age of experiment group, y	Number of subjects; mean age of control group	Experimental group	Control group	
FAN Xuwei 2015	China	2012-2015	44; 8.2±2.7	43; 7.2±2.1	2 mg/kg/d of methylprednisolone for 5 consecutive days then received 1 mg/kg/d for 2 days.	oral administration Azithromycin tablets (10 mg/kg; max. dose 0.5 g) for 1 day then received 5 mg/kg of azithromycin through day, 2-5 (max. dose 0.25 )	Fever duration, Hospital day, CRP change
FENG Xiaoqiang 2016	China	2013-2015					Fever duration, Hospital day, Cough duration, Improvement of chest x-ray
JI Chaoyu 2017	China	2014-2016	50; 5.1±0.3	50; 4.9±0.5	2 mg/kg/d of intravenous methylprednisolone for 3d.	daily intravenous infusion of azithromycin (10 mg/kg/d)	Fever duration, Cough duration
LI Ling 2015	China	2013-2014	53; 6.5±2.1	51; 6.6±1.9	low-dose methylprednisolone 2 mg/kg/d for 3-5 days	Erythromycin intravenous drip 1 week, then change to Azithromycin intravenous drip for 3 days, stop for 4 days, then oral take Azithromycin Tablets for 3 days, then stop for 4 days then oral take Azithromycin Tablets for 3 days again), with 3rd generation cephalosporins.	Fever duration, Hospital days, Cough duration, Change in chest x-ray, CRP change
LI Ming 2015	China	2013-2014	50; 3.1±0.4	50; 3.2±0.2	intravenous administration of Prednisolone sodium succinate 1-2 mg/(kg/d) for 3 days, then changed to oral administration of Prednisone 1-2 mg/(kg/d), then stopped 7-10 d of tapering	daily intravenous administration of Azithromycin 10 mg/(kg/d) for 3-5d, then stopped for 3d. Sequential therapy with daily administration of Azithromycin Dry suspension 10 mg/(kg/d) for 3 days then stopped for 4 days, and repeated for total course of treatment of 1 month	Fever duration, Hospital days, Cough duration, CRP change

LIN Jianqin 2015	China	2012- 2015	42; 6.4±1.2	41; 6.1±1.3	intravenous administration of methylprednisolone 1 mg/kg/time, 2 times/day, for 3 days, then changed to oral administration of methylprednisolone, 1 mg/kg/time, 2 times/day.	Daily intravenous administration of azithromycin 10 mg/kg, for 3-5d then oral administration of azithromycin 10 mg/kg/d for 3 d stop for 4 day. Oral administration was repeated for 2-3 times during course of treatment	Fever duration, Cough duration, Time to normalization of chest x-ray
LIN Yan, 2015	China	2012- 2015	45; 6.4±3.2	45; 6.7±3.3	intravenous infusion of dexamethasone 0.2-0.3 mg/(kg/d) for 5 d	intravenous infusion of Azithromycin and gamma globulin	Fever duration, Hospital day, Cough duration, Time to normalization of chest x-ray, CRP change
LIU Chunyan, 2017	China	2015- 2016	52; 5.8±4.0	52; 5.6±4.2	methylprednisolone pulse therapy: 1-2 mg/kg/d, with intravenous micropump injection for 3d.	intravenous infusion of immunoglobulin 400 mg/(kg/d) for 2d; intravenous infusion of azithromycin 10 mg/(kg/d) for 5d.	Fever duration, Time to normalization of chest x-ray
LIU Qing, 2016	China	2013- 2015	74;	62;	Intravenous infusion of methylprednisolone 2 mg/(kg/d) was administered until 24 hours after defervescence. Oral prednisone was started with 1-2 mg/(kg/d) then tapered for 7-14d	intravenous infusion of azithromycin 10 mg/kg/d for 5d then stop 4d and repeat for 2-3 cycles	Fever duration
LU Xiaoyun, 2017	China	2014- 2015	53; 6.59±1.57	52; 6.80±1.43	intravenous infusion of methylprednisolone 2mg/kg/d for 5d	10 mg/kg of oral Azithromycin for 1 day continued by 5 mg/kg of azithromycin from day 2-5.	Fever duration, Cough duration, Time to normalization of chest x-ray, CRP change
QIU Haiyan, 2017	China	2015- 2016	50; 6.91±2.16	50; 6.85±2.10	methylprednisolone 1-2 mg/kg/d	intravenous infusion azithromycin 10 mg/(kg/d) was used until symptom improvement then changed to daily oral Azithromycin suspension 10 mg/kg/d.	Fever duration, Cough duration, CRP change

REN Mingxing 2015	China	2011-2013	33; 8.9±2.4	34; 9.3±3.0	Methylprednisolone 2 mg/kg/d for 5 days then reduced to 1 mg/kg/d for 2d.	intravenous infusion of Aspartate azithromycin 10 mg/(kg/d) for 3d; intravenous infusion of gamma globulin 1.5 g/kg, 1 time/day, for 3d; intravenous infusion of rifampicin 10 mg/kg, 12h/time, for 4 times, used for 3 days then stopped for 4 day then change to oral administration of Azithromycin 10 mg/(kg/d), for 3 days then stopped for 4 days. Total duration of treatment was 7 days for one course of treatment and continued for 3 weeks	Fever duration, Hospital days, CRP change
Shan 2017	China	2013-2015	52; 7.36±2.33	50; 7.29±3.03	Oral or intravenous methylprednisolone 2 mg/kg/d, for 3 days	intravenous azithromycin	Fever duration, CRP change, LDH change, D-dimer change
SHAO Xiaoli 2011	China	2008-2010	38; 6.37±2.83	38; 6.87±2.86	small dose of methylprednisolone for 3-4 weeks	Macrolide antibiotics	Fever duration, Hospital days, Cough duration, chest X-ray change
TAO Xuyun 2015	China	2013-2014	75; 7.4±1.4	75; 7.3±1.3	Intravenous methylprednisolone 2 mg/kg/d for 4-5 days on 5-7 day of treatment (dose increased to 4 mg/kg/d according to patient symptoms). Then reduced to 1 mg/kg/d for 3 days after defervescence.	Intravenous azithromycin (10 mg/kg/d) for 3 days then stopped for 4days. Followed by oral azithromycin for 3 days then stopped for 4 days continued for 3 weeks with ceftazidime	Fever duration, Hospital day, Cough duration, Change in chest X-ray, CRP change
WANG Hao 2016	China	2013-2015	40; 5.10±1.86	40; 4.86±1.35	4 consecutive days with 2 mg/kg/d of methylprednisolone then reduced to 1 mg/kg/d	Daily intravenous infusion of Azithromycin 10 mg/kg/d for 3 d. Then changed to 5 mg/kg/d of oral Azithromycin, 3 times/day, for 3 days then stopped for 4d	Fever duration, Hospital day, CRP change
WEN Jianjun 2016	China		65; 7.1±4.5	65; 7.7±4.5	intravenous infusion of methylprednisolone (2 mg/d, 1-2 times and reduced as symptoms improved	Azithromycin 10 mg/kg/d for 3 d then stopped for 4d. Changed to oral Azithromycin after symptoms improve	Fever duration, Hospital days



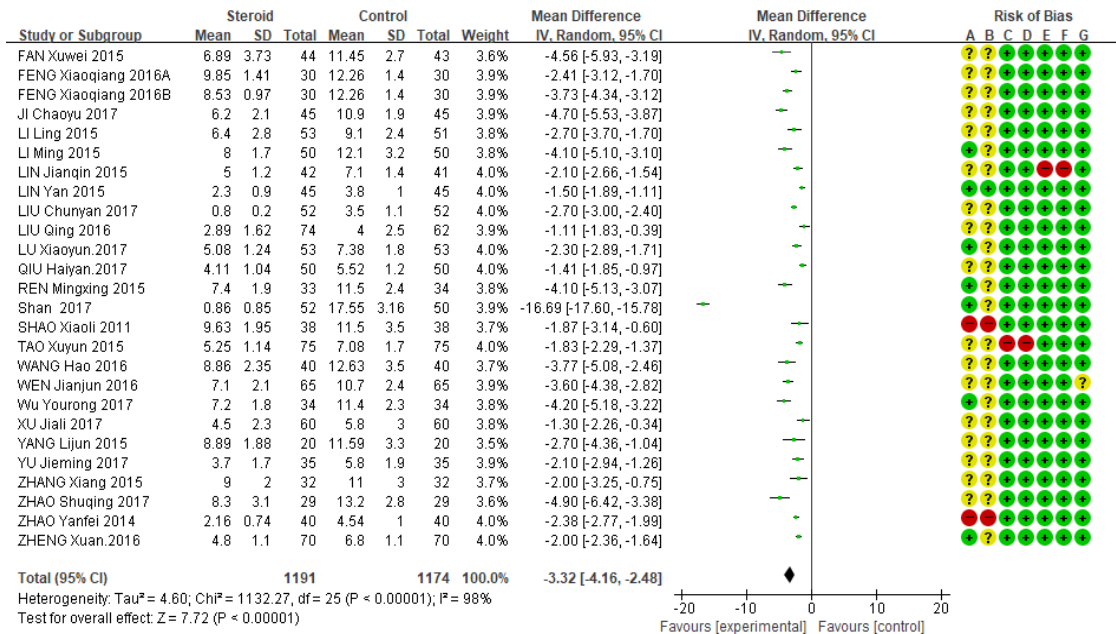
Wu Yourong 2017	China	2013- 2014			Methylprednisolone 2 mg/kg/d, for 3d. Then changed to 1 mg/kg/d for 2d.	Intravenous infusion of Aspartate azithromycin 10 mg/kg/d for 3days. After 3 consecutive days of treatment, oral azithromycin, 10 mg/kg/d, was administered for 3d then stopped for 4d	Fever duration, Hospital days
XU Jiali 2017	China	2015- 2017	60; 6.8±1.6	60; 7.1±2.5	oral intake of methylprednisolone 2 mg/kg/d for 3-5d on 2nd day of treatment	daily oral intake of azithromycin 10 mg/(kg/d) for 3d then stopped for 4d then repeated for 3-4 times	Fever duration, Hospital days, Cough duration, CRP change
YANG Lijun 2015	China	2012- 2014	20	20	intravenous administration of methylprednisolone 1 mg/kg/d for 2 weeks	intravenous infusion of Azithromycin 7-10 mg/kg/d	Fever duration, Hospital days, Cough duration, CRP change
YU Jieming 2017	China	2014- 2015	35; 5.6±2.7	35; 5.7±2.3	Intravenous infusion of methylprednisolone 2 mg/kg/d, 2 times/day.	Intravenous infusion of erythromycin 20-30 mg/kg/d, 2 time/day. Change to oral azithromycin 10 mg/kg/d after 48 hours of deferescence	Fever duration, Cough duration, CRP change
ZHANG Xiang 2015	China	2012- 2013	32; 5±2	32; 4±1	Intravenous infusion of urbason 1-2 mg/(kg/d) with nebulized budesonide, for 3-5 d; If symptoms don't improve, oral administration of methylprednisolone was given for 3-5 d.	Intravenous infusion of erythromycin 20-30 mg/kg/d, for 2 times, for 7 days; followed by oral administration of Azithromycin 10 mg/kg/d, (max. dose 0.5 g/d), for 3d then stopped for 4d.	Fever duration, Hospital days
ZHAO Shuqing 2017	China	2013- 2015	29; 5.7±2.4	29; 5.3±2.5	Daily intravenous methylprednisolone 1.5-2.0 mg/kg/d for 3 days, then changed to 1 mg/kg/d and tapering within 1 week	Intravenous azithromycin 10 mg/kg/d on the 1st day, 5 mg/kg/d from 2nd to 5th day, 5 days as a total treatment course.	Fever duration, Cough duration, CRP change
ZHENG Xuan, 2016	China	2015- 2016	70; 5.5±0.5	70; 5.1±0.6	Intravenous infusion of methylprednisolone 2 mg/kg/d, for 3d	intravenous infusion of azithromycin 10 mg/kg/d in 3 times/day	Fever duration, Cough duration, CRP change

## 2) 근거 요약표

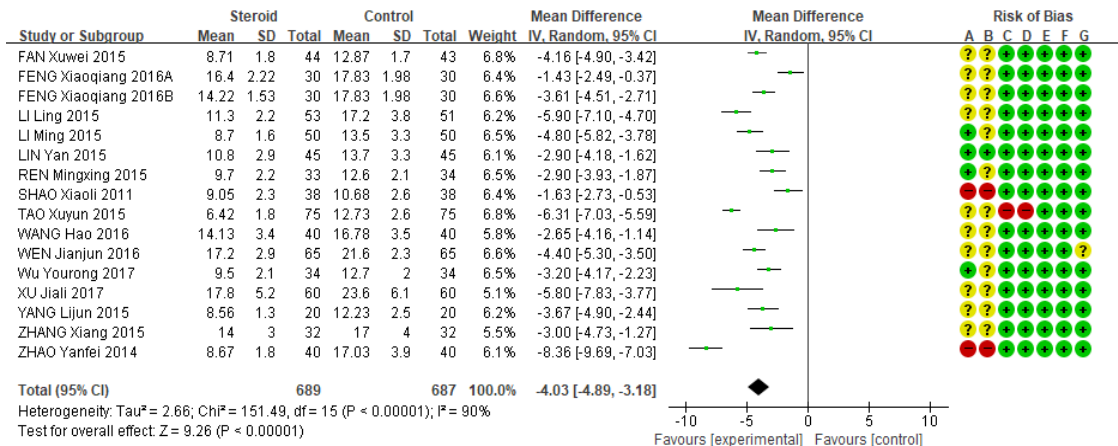
Certainty assessment							N: of patients		Effect		Certainty	Importance
N: of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Steroids for MRMP Treatment	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Fever duration												
24	randomised trials	not serious	serious	not serious	not serious	none	1151	1134	-	MD <b>2.66 lower</b> (2.78 lower to 2.53 lower)	<div><div></div><div></div><div></div><div></div></div> <div>MODERATE</div>	CRITICAL
Hospital Days												
15	randomised trials	not serious	serious	not serious	not serious	none	649	647	-	MD <b>3.96 lower</b> (4.23 lower to 3.69 lower)	<div><div></div><div></div><div></div><div></div></div> <div>MODERATE</div>	IMPORTANT
CRP level after treatment												
14	randomised trials	not serious	serious	not serious	not serious	none	693	677	-	MD <b>5.97 lower</b> (6.39 lower to 5.54 lower)	<div><div></div><div></div><div></div><div></div></div> <div>MODERATE</div>	IMPORTANT

## 3) The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

### ① 발열 기간



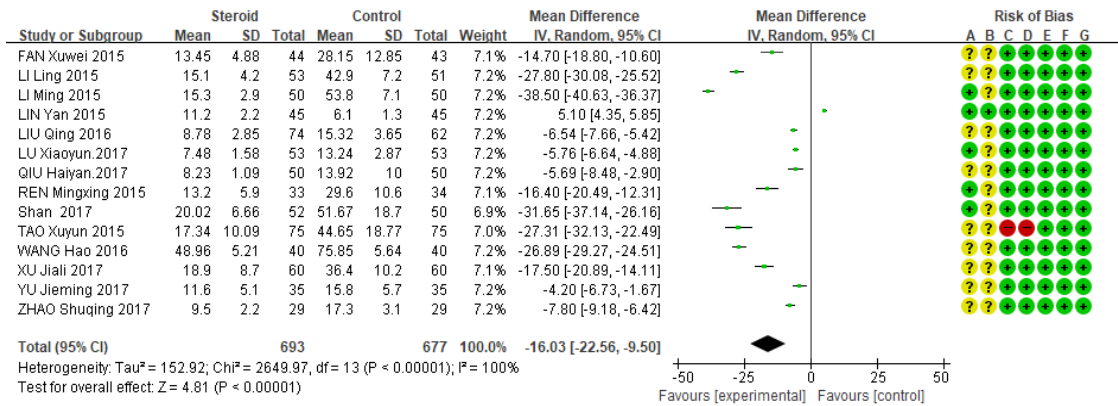
### ② 입원 기간



#### Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

### ③ C-reactive protein 변화



#### Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

핵심질문 3. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 경구용 코르티코스테로이드제 치료는 정 주용 코르티코스테로이드제 치료 대비 효과적인가?

1) 근거 합성에 포함된 연구의 특징




Study	Characteristics				Intervention		Outcome
	Country	Year	Number of subjects; mean age of experiment group, y	Number of subjects; mean age of control group	Experimental group	Control group	
FAN Xuwei, 2015	China	2012-2015	44; 8.2±2.7	43; 7.2±2.1	2 mg/kg/d of methylprednisolone for 5 consecutive days then received 1 mg/kg/d for 2 days.	oral administration Azithromycin tablets (10 mg/kg; max. dose 0.5 g) for 1 day then received 5 mg/kg of azithromycin through day, 2-5 (max. dose 0.25 g)	Fever duration, Hospital day, CRP change
FENG Xiaoqiang 2016	China	2013-2015					Fever duration, Hospital day, Cough duration, Improvement of chest x-ray
Ji Chaoyu, 2017	China	2014-2016	50; 5.1±0.3	50; 4.9±0.5	2 mg/kg/d of intravenous methylprednisolone for 3d.	daily intravenous infusion of azithromycin (10 mg/kg/d)	Fever duration, Cough duration
LI Ling, 2015	China	2013-2014	53; 6.5±2.1	51; 6.6±1.9	low-dose methylprednisolone 2 mg/kg/d for 3-5 days	Erythromycin intravenous drip 1 week, then change to Azithromycin intravenous drip for 3 days, stop for 4 days, then oral take Azithromycin Tablets for 3 days, then stop for 4 days then oral take Azithromycin Tablets for 3days again), with 3rd generation cephalosporins.	Fever duration, Hospital days, Cough duration, Change in chest x-ray, CRP change
LI Ming, 2015	China	2013-2014	50; 3.1±0.4	50; 3.2±0.2	intravenous administration of Prednisolone sodium succinate 1-2 mg/(kg/d) for 3 days, then changed to oral administration of Prednisone 1-2 mg/(kg/d), then stopped 7-10d of tapering	daily intravenous administration of Azithromycin 10 mg/(kg/d)for 3-5d, then stopped for 3d. Sequential therapy with daily administration of Azithromycin Dry suspension 10 mg/(kg/d) for 3days then stopped for 4days, and repeated for total course of treatment of 1 month	Fever duration, Hospital days, Cough duration, CRP change

LIN Jianqin, 2015	China	2012- 2015	42; 6.4±1.2	41; 6.1±1.3	intravenous administra- tion of methylpredn- isolone 1 mg/kg/time, 2 times/day, for 3 days, then changed to oral ad- ministration of methyl- prednisolone, 1 mg/kg/ time, 2 times/day.	Daily intravenous admini- stration of azithromycin 10 mg/kg, for 3-5d then oral administration of azithromy- cin 10 mg/kg/d for 3d stop for 4 day. Oral administration was repeated for 2-3 times during course of treatment	Fever duration, Cough duration, Time to normali- zation of chest x-ray
LIN Yan, 2015	China	2012- 2015	45; 6.4±3.2	45; 6.7±3.3	intravenous infusion of dexamethasone 0.2-0.3 mg/(kg/d) for 5 d	intravenous infusion of Azithromycin and gamma globulin,	Fever duration, Hospital day, Cough duration, Time to normali- zation of chest x-ray, CRP change
LIU Chunyan, 2017	China	2015- 2016	52; 5.8±4.0	52; 5.6±4.2	methylprednisolone pulse therapy: 1-2 mg/ kg/d, with intravenous micropump injection for 3d.	intravenous infusion of im- munoglobulin 400 mg/(kg/d) for 2d; intravenous infusion of azithromycin 10 mg/(kg/ d) for 5d.	Fever duration, Time to normali- zation of chest x-ray
LIU Qing, 2016	China	2013- 2015	74; 6.4±1.2	62; 6.1±1.3	Intravenous infusion of methylprednisolone 2 mg/(kg/d) was admini- stered until 24 hours after defervescence. Oral prednisone was started with 1-2 mg/(kg/d) then tapered for 7-14 d	intravenous infusion of azi- thromycin 10 mg/kg/d for 5d then stop 4d and repeat for 2-3 cycles	Fever duration
LU Xiaoyun. 2017	China	2014- 2015	53; 6.59±1.57	52; 6.80±1.43	intravenous infusion of methylprednisolone 2 mg/kg/d for 5d	10 mg/kg of oral Azithromy- cin for 1 day continued by 5 mg/kg of azithromycin from day 2-5.	Fever duration, Cough duration, Time to normali- zation of chest x-ray, CRP change
QIU Haiyan. 2017	China	2015- 2016	50; 6. 91±2.16	50; 6.85±2.10	methylprednisolone 1-2 mg/kg/d	intravenous infusion azithro- mycin 10 mg/(kg/d) was used until symptom impro- vement then changed to daily oral Azithromycin sus- pension 10 mg/kg/d.	Fever duration, Cough duration, CRP change
REN Mingxing 2015	China	2011- 2013	33; 8.9±2.4	34; 9.3±3.0	Methylprednisolone 2 mg/kg/d for 5 days then reduced to 1 mg/kg/d for 2d.	intravenous infusion of As- partate azithromycin 10 mg/ (kg/d) for 3d; intravenous infusion of gamma globulin 1.5 g/k, 1 time/day, for 3d; intravenous infusion of rifampicin 10 mg/kg, 12h/ time, for 4 times, used for 3	Fever duration, Hospital days, CRP change

						days then stopped for 4 day then change to oral administration of Azithromycin 10 mg/(kg/d), for 3 days then stopped for 4 days. Total duration of treatment was 7days for one course of treatment and continued for 3 weeks	
Shan, 2017	China	2013-2015	52; 7.36 ± 2.33	50; 7.29±3.03	Oral or intravenous methylprednisolone 2 mg/kg/d, for 3 days	intravenous azithromycin	Fever duration, CRP change, LDH change, D-dimer change
SHAO Xiaoli, 2011	China	2008-2010	38; 6.37±2.83	38; 6.87±2.86	small dose of methylprednisolone for 3-4 weeks	Macrolide antibiotics	Fever duration, Hospital days, Cough duration, chest X-ray change
TAO Xuyun, 2015	China	2013-2014	75; 7.4±1.4	75; 7.3±1.3	Intravenous methylprednisolone 2 mg/kg/d for 4-5 days on 5-7 day of treatment (dose increased to 4 mg/kg/d according to patient symptoms). Then reduced to 1 mg/kg/d for 3 days after defervescence.	Intravenous azithromycin (10 mg/kg/d) for 3 days then stopped for 4 days. Followed by oral azithromycin for 3 days then stopped for 4 days continued for 3 weeks with ceftazidime	Fever duration, Hospital day, Cough duration, Change in chest X-ray, CRP change
WANG Hao 2016	China	2013-2015	40; 5.10±1.86	40; 4.86±1.35	4 consecutive days with 2 mg/kg/d of methylprednisolone then reduced to 1 mg/kg/d	Daily intravenous infusion of Azithromycin 10mg/kg/d for 3d. Then changed to 5 mg/kg/d of oral Azithromycin, 3 times/day, for 3 days then stopped for 4d	Fever duration, Hospital day, CRP change
WEN Jianjun 2016	China		65; 7.1±4.5	65; 7.7±4.5	intravenous infusion of methylprednisolone (2 mg/d, 1-2 times and reduced as symptoms improved	Azithromycin 10 mg/kg/d for 3d then stopped for 4d. Changed to oral Azithromycin after symptoms improve	Fever duration, Hospital days
Wu Yourong, 2017	China	2013-2014			Methylprednisolone 2 mg/kg/d, for 3d. Then changed to 1 mg/kg/d for 2d.	Intravenous infusion of Aspartate azithromycin 10 mg/kg/d for 3 days. After 3 consecutive days of treatment, oral azithromycin, 10 mg/kg/d, was administered for 3 d then stopped for 4d	Fever duration, Hospital days

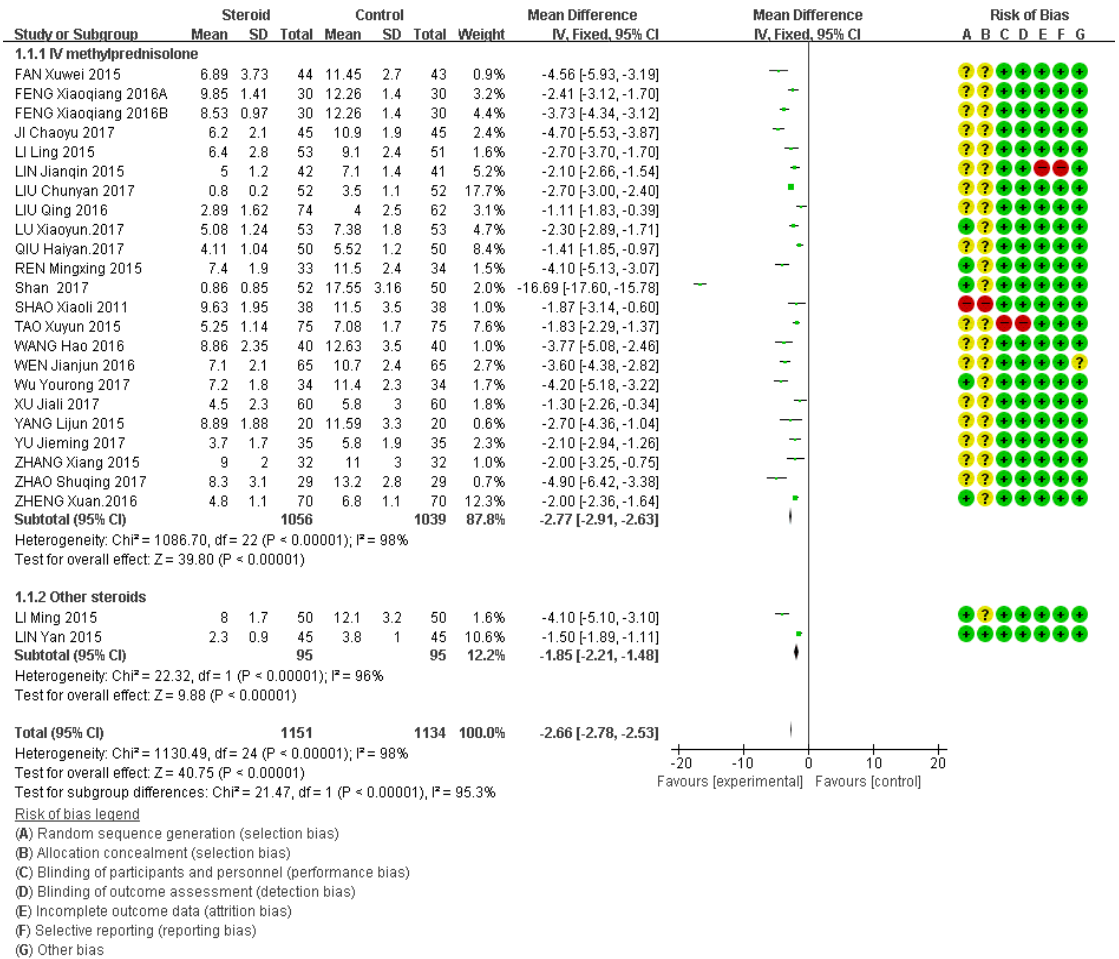
XU Jiali, 2017	China	2015- 2017	60; 6.8±1.6	60; 7.1±2.5	oral intake of methylprednisolone 2 mg/kg/d for 3-5d on 2nd day of treatment	daily oral intake of azithromycin 10 mg/(kg/d) for 3d then stopped for 4d then repeated for 3-4 times	Fever duration, Hospital days, Cough duration, CRP change
YANG Lijun, 2015	China	2012- 2014	20	20	intravenous administration of methylprednisolone 1 mg/kg/d for 2 weeks	intravenous infusion of Azithromycin 7-10 mg/kg/d	Fever duration, Hospital days, Cough duration, CRP change
YU Jieming, 2017	China	2014- 2015	35; 5.6±2.7	35; 5.7±2.3	Intravenous infusion of methylprednisolone 2 mg/kg/d, 2 times/day.	Intravenous infusion of erythromycin 20-30 mg/kg/d, 2 time/day. Change to oral azithromycin 10 mg/kg/d after 48 hours of defervescence	Fever duration, Cough duration, CRP change
ZHANG Xiang, 2015	China	2012- 2013	32; 5±2	32; 4±1	Intravenous infusion of urbason 1-2 mg/(kg/d) with nebulized budesonide, for 3-5d; If symptoms don't improve, oral administration of methylprednisolone was given for 3-5d.	Intravenous infusion of erythromycin 20-30 mg/kg/d, for 2 times, for 7 days; followed by oral administration of Azithromycin 10 mg/kg/d, (max. dose 0.5 g/d), for 3 d then stopped for 4d.	Fever duration, Hospital days
ZHAO Shuqing, 2017	China	2013- 2015	29; 5.7±2.4	29; 5.3±2.5	Daily intravenous methylprednisolone 1.5-2.0 mg/kg/d for 3 days, then changed to 1 mg/kg/d and tapering within 1 week	Intravenous azithromycin 10 mg/kg/d on the 1st day, 5 mg/kg/d from 2nd to 5th day, 5 days as a total treatment course.	Fever duration, Cough duration, CRP change
ZHENG Xuan, 2016	China	2015- 2016	70; 5.5±0.5	70; 5.1±0.6	Intravenous infusion of methylprednisolone 2 mg/kg/d, for 3d	intravenous infusion of azithromycin 10 mg/kg/d in 3 times/day	Fever duration, Cough duration, CRP change

## 2) 근거 요약표

Certainty assessment							N <sub>o</sub> of patients		Effect		Certainty	Importance
N <sub>o</sub> of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Steroids for MRMP Treatment	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Fever duration												
24	randomised trials	not serious	serious	not serious	not serious	none	1151	1134	-	MD <b>2.66 lower</b> (2.78 lower to 2.53 lower)	 MODERATE	CRITICAL
Hospital Days												
15	randomised trials	not serious	serious	not serious	not serious	none	649	647	-	MD <b>3.96 lower</b> (4.23 lower to 3.69 lower)	 MODERATE	IMPORTANT
CRP level after treatment												
14	randomised trials	not serious	serious	not serious	not serious	none	693	677	-	MD <b>5.97 lower</b> (6.39 lower to 5.54 lower)	 MODERATE	IMPORTANT

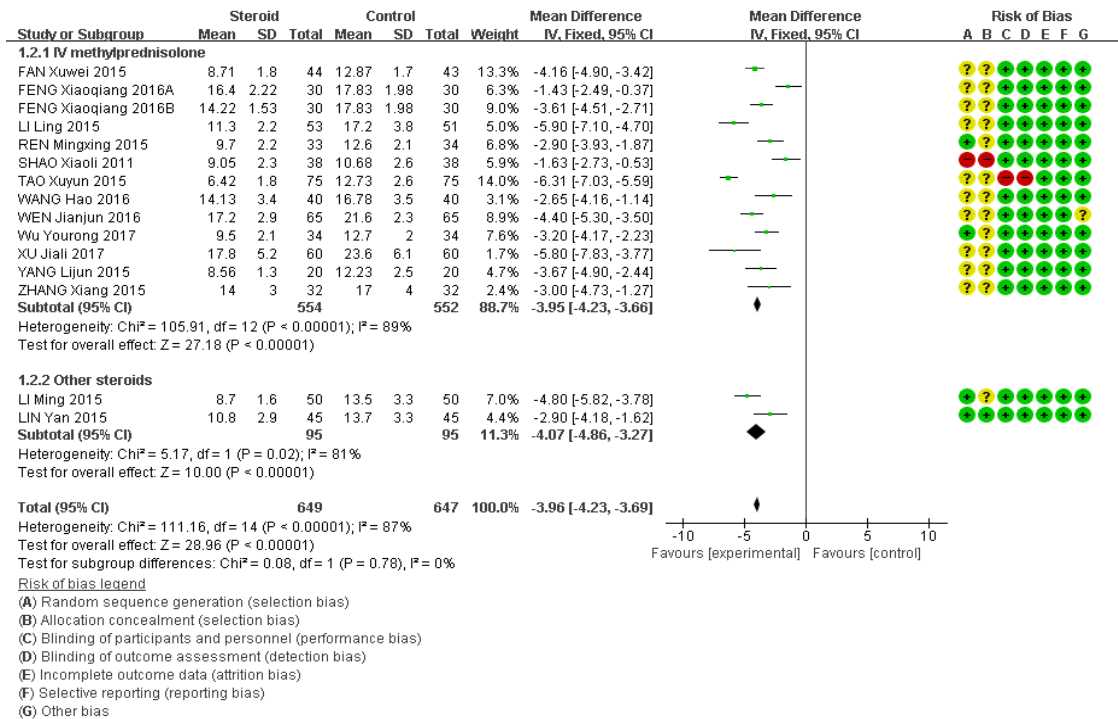
### 3) The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

#### ① 발열 기간

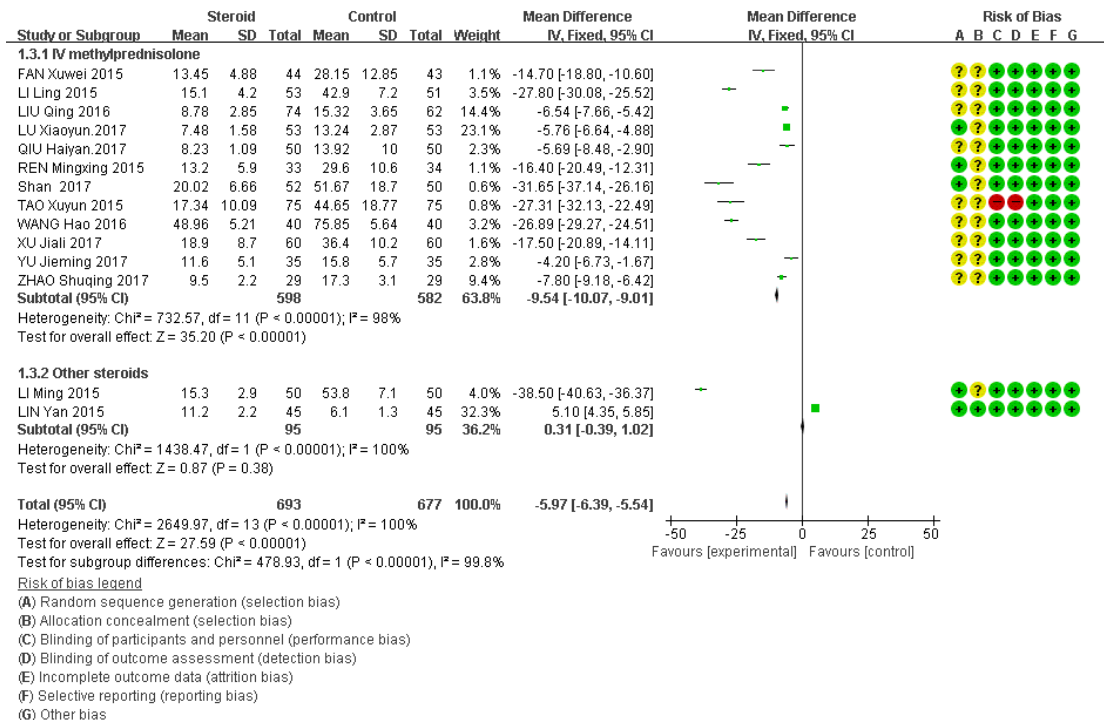




## ② 입원 기간



## ③ C-reactive protein 변화






핵심질문 4. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라스마 폐렴에서 정주용 면역글로불린 병용 치료는 마크로라이드 치료 대비 효과적인가?

#### 1) 근거 합성에 포함된 연구의 특징

Study	Study design	Characteristics				Intervention		Outcome
		Country	Period, year	Number of subjects; mean age of experiment group, y	Number of subjects; mean age of control group	Experimental group	Control group	
Shan LS, 2017	RCT	China	2013-2015	25 (7.29±3.03, y)	52 (7.36±2.33, y) 49 (7.36±2.32)	Azithromycin 3 d+ IVIG 3 d	Azithromycin 3 d	Fever duration, Improvement of chest x-ray

#### 2) 근거 요약표

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Incon-sistency	Indirect-ness	Impre-cision	Other con-side-rations			
fever duration									
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	치료 시작 후 azythromycin+immunoglobulin 치료군(n=49)은 평균 3일을 보였으나 Azithromycin 단독 사용군(n=50)은 평균 7일의 발열기간을 보임.	 LOW	CRITICAL
CRP									
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	azythromycin+immunoglobulin 치료군(n=49)이 평균 38.4mg/L로 azythromycin 단독 치료군(n=50)의 51.6 mg/L 보다 낮음.	 LOW	IMPORTANT
Chest X-ray									
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	azythromycin+immunoglobulin 치료군(n=49)의 폐렴 호전, 무기폐 호전, 흉막삼출액 호전 비율이 각각 71.4%, 67.9%, 72.2%로 azythro-mycin 단독 치료군(n=50)의 25.0%, 34.6%, 33.3% 보다 좋은 결과를 보임.	 LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval

Explanations

<sup>a</sup>single study

<sup>b</sup>too small for optimal information size

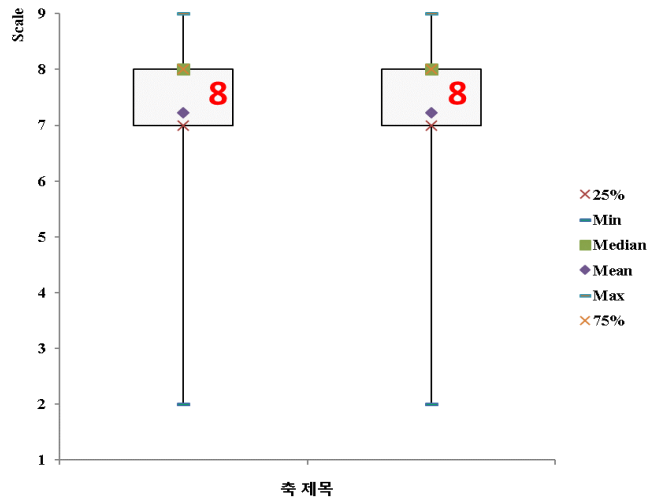
## 6. Rand 기법 적용 합의안 도출

### 1) 1차 라운드 시행 및 결과(2018년 8월 27일)

- 총 9명의 내·외부 전문가를 대상으로 핵심질문, 권고문과 권고등급, 근거 합성 결과, 근거표를 포함한 설문 조사를 수행 하였고, 수행 결과 핵심 질문 1-1), 1-2), 2)에 대해 합의에 도달하지 못하였다.

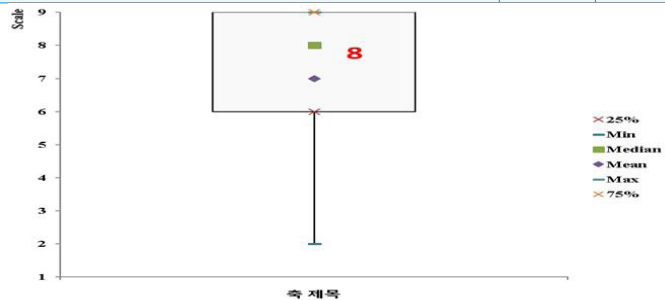
핵심질문	권고문	권고등급	근거수준
1. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 비마크로라이드 항균제(테트라사이클린제, 퀴놀론제) 치료는 마크로라이드 치료 대비 효과적인가?	1-1. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 마크로라이드 계열의 항균제 치료에도 임상 경과의 호전이 없을 때, 비마크로라이드 제제로 변경 또는 추가하여 치료할 것을 권고한다.	B	Moderate
	1-2. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 테트라사이클린제 또는 퀴놀론제 중 치료의 이득과 위해를 고려하여 약제를 선택할 것을 권고한다	B	Moderate

1차 설문 결과

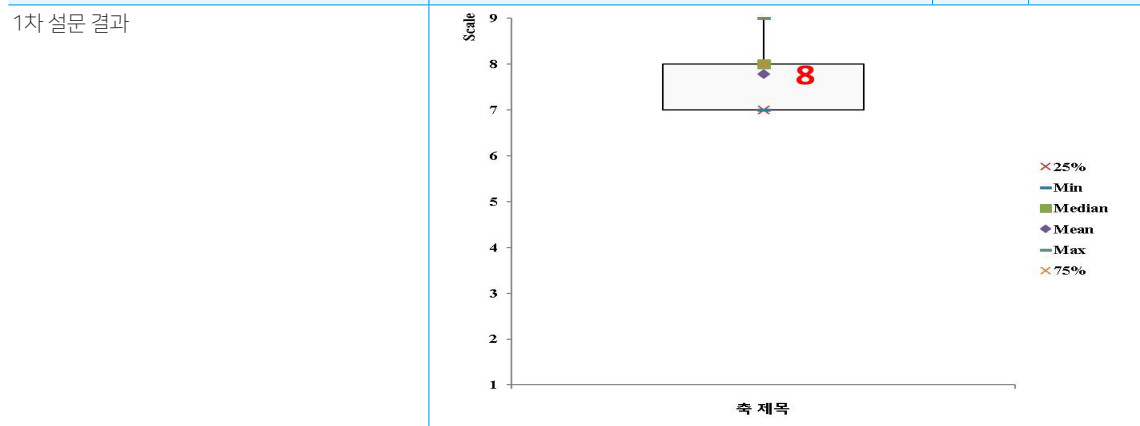


핵심질문	권고문	권고등급	근거수준
2. 마크로라이드 불응성 중증 소아 마이코플라즈마 폐렴에서 코르티코스테로이드제 병용 치료는 마크로라이드 치료 대비 효과적인가?	마이코플라즈마 폐렴에서 마크로라이드 계열의 항균제 치료에도 임상 경과의 호전이 없을 때 항균제 치료를 유지하면서, 스테로이드 병용 치료를 권고한다.	A	High

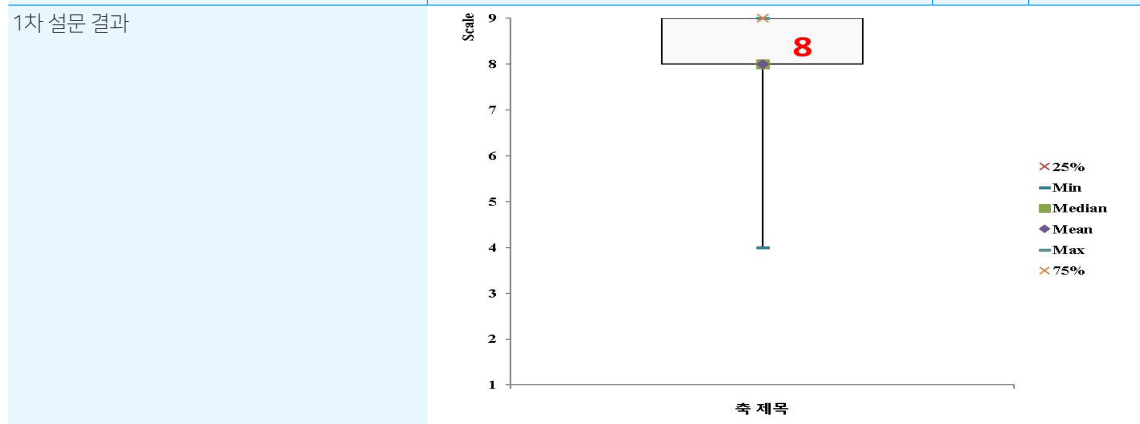
1차 설문 결과



핵심질문	권고문	권고등급	근거수준
3. 마크로라이드 불응성 중증 소아 마이코플라즈마 폐렴에서 경구용 코르티코스테로이드제 치료는 정주용 코르티코스테로이드제 치료 대비 효과적인가?	메틸프레드니솔론 정주와 프레드니솔론 경구 치료 사이에 효과 차이는 없다. 스테로이드 사용의 이득과 위해, 환자의 전신 상태를 고려하여 약제를 선택할 것을 권고한다.	B	Moderate



핵심질문	권고문	권고등급	근거수준
4. 마크로라이드 불응성 중증 소아 마이코플라즈마 폐렴에서 정주용 면역글로불린 병용 치료는 마크로라이드 치료 대비 효과적인가?	마크로라이드 불응성 소아 마이코플라즈마 폐렴에서 마크로라이드 단독치료보다 면역글로불린 병용 치료를 권고할 근거가 부족하다.	I	Low



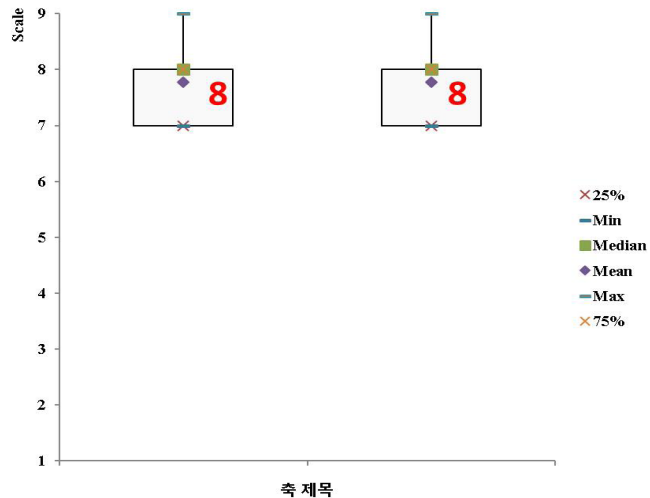
## 2) 2차 라운드 실행 결과(2018년 10월 5일)

- 합의에 도달하지 못한 3개의 핵심 질문에 대해 대면 회의를 통한 2차 라운드를 진행하였고, 아래의 주용쟁점 사항의 변경을 통해 권고안 합의에 도달하였다.

1차 라운드 주요 쟁점 사항	2차 라운드 결과
1) 코르티코스테로이드의 권고 등급과 근거수준에 대한 조정이 필요함. - 근거 합성에 포함된 문헌들에서 심각한 selection bias가 발생하고 있으며, 이를 고려할 때 권고 등급과 근거 수준을 하향해야 함	기존의 권고 등급 B, 근거 수준 high를 근거 수준 moderate로 수정하는데 합의
2) 코르티코스테로이드의 근거수준에 대한 조정이 필요함 - 근거 합성에 사용된 논문들 간의 이질성이 높음	근거 합성에 포함된 문헌의 수가 많고, 대상자 수가 커서 발생한 이질성으로 보이며, 포함된 모든 문헌들의 방향성은 일관적으로 근거 수준의 하향은 불필요함
3) 테트라사이클린제가 플루오르퀴놀론제 대비 우월함	결과를 반영하기에는 문헌과 근거가 부족하며, 다양한 요인들(선호도, 장애요인, 의료비용, 안전성)을 고려하였을 때 우성 순위를 두지 않는 것으로 합의

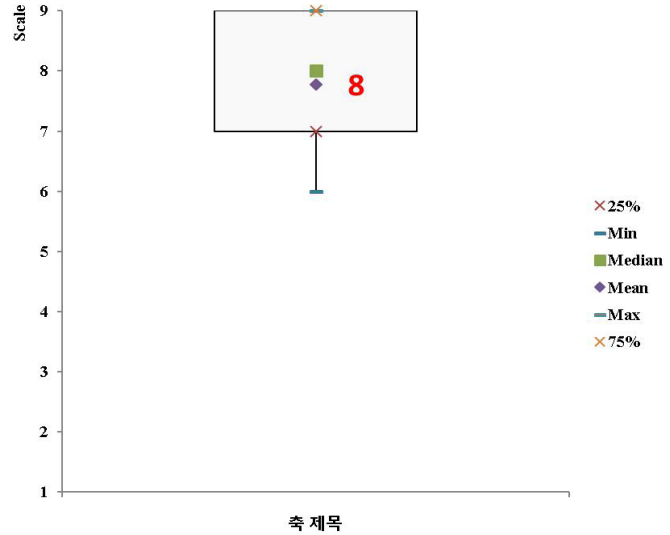
핵심질문	권고문	권고등급	근거수준
1. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 비마크로라이드 항균제(테트라사이클린제, 퀴놀론제) 치료는 마크로라이드 치료 대비 효과적인가?	1-1. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 마크로라이드 계열의 항균제 치료에도 임상 경과의 호전이 없을 때, 비마크로라이드 제제로 변경 또는 추가하여 치료할 것을 권고한다.	B	Moderate
	1-2. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 테트라사이클린제 또는 퀴놀론제 중 치료의 이득과 위해를 고려하여 약제를 선택할 것을 권고한다.	B	Moderate

### 2차 설문 결과



핵심질문	권고문	권고등급	근거수준
2. 소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 코르티코스테로이드제 병용 치료는 마크로라이드 치료 대비 효과적인가?	소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴에서 마크로라이드 계열의 항균제 치료에도 임상 경과의 호전이 없을 때 항균제 치료를 유지하면서, 스테로이드 병용 치료를 권고한다.	B	Moderate

2차 설문 결과



## 7. 내·외부 검토 과정의 문서화

성함, 역할	검토 의견	반영 결과
김기환, 내부 검토	지침의 치료가 좀더 중증으로 가는것을 미리 막을 수 있는 선제적인 치료로 적용되기를 바란다면 '불응'으로 지침이 적용되어야 할 것이고 지침의 치료가 아직 충분한 근거가 기반이 되지 못하고 위험이 따를 수 있는 치료가 권고되고 있다면 좀더 엄격하게 '불응 중증'이 대상이 되어야 할 것으로 생각합니다. 이 지침의 자료가 아직 더 근거가 마련되어야 할 권고사항을 포함하고 있기에 이 지침은 '불응 중증'을 대상으로 하기를 바랍니다.	지침의 제목을 “소아 마크로라이드 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴”으로 명시하였고, 중증에 한해 권고함을 다시 한번 강조하였습니다.
김수영, 외부 검토, 지침 개발 방법론	김수영, 외부 검토, 지침 개발 방법론 1) 요약에는 권고문이 들어가면 좋겠습니다. 2) 대상군에 1차의료기관도 가능한지, 예들 들어 면역글로불린 치료가 가능한지 고려가 필요하겠습니다. 3) 근거수준과 권고등급의 의미에 대한 내용이 있으면 좋겠습니다. 4) PICO에서 치료 결과에서 위해에 대한 내용이 없어서 오해가 있을 수 있습니다.	1) 요약에 권고문 요약을 추가하였고, 적용성과 수용성에 대한 내용을 보강하였습니다. 3) 근거수준과 권고 등급에 대한 내용을 VI. 지침 개발 과정에 추가하였습니다. 4) V. 권고에 대한 지지 근거 및 정보 장의 핵심질문중 치료결과 부분에 “위해”에 대한 기술을 추가하였습니다.
원성훈, 외부 검토, 소아 정형외과학	“하지에서는 아킬레스건, 상지에서는 어깨 및 손의 건염 및 건파열과 같은” 기술을 추가하는 것이 좋겠습니다.	II. 서론과 배경장에 추가 기술하였습니다.
심정연, 내부 검토	중증 폐렴으로 국한하면 지침이 정말 일부 환자들에게만 적용 가능할 것으로 보여 권고안 대상을 중등증으로 넓히는게 좋지 않을까 합니다. (2018.12.10) 중증으로 제한하는것에 동의합니다.(2018.12.15)	이차항균제와 코르티코스테로이드제의 오남용 방지를 위해 중증으로 제한하고자 합니다.
이용주, 내부 검토	제목과 서론 그리고 핵심질문에만 나오는 "중증"은 기술에서 빼는 것이 어떨까 합니다. "마크로라이드 불응성" 이라는 말 자체에 어느 정도 "통상적인 치료가 잘되지 않는"의 개념이 포함한다고 생각합니다.(2018.12.8) 중증으로 제한하는것에 동의합니다.(2018.12.15)	이차항균제와 코르티코스테로이드제의 오남용 방지를 위해 중증으로 제한하고자 합니다.
정우진, 외부 검토, 소아 치과 전문의	잘 되어있는 지침이라 생각이 되고 특별한 의견은 없습니다	감사합니다
김환수, 내부 검토	제목에서 중증을 빼는 것이 좋을 것 같습니다. 2018.12.11) 중증으로 제한하는것에 동의합니다.(2018.12.15)	이차항균제와 코르티코스테로이드제의 오남용 방지를 위해 중증으로 제한하고자 합니다.
한만용, 내부 검토	1) 한글로 한다면 Fig 를 그림으로 바꾸는 것은 어떨지요? 또한 그림 설명문도 2) 95% CI 표기를 - 로 하였는데 ~ 으로 하는 것은 어떨지요?	의견을 반영해서 수정하였습니다.
박수은, 내부 검토	1) 고려 사항: 플루오르퀴놀론제와 테트라사이클린제 사용의 이득과 위해 - 독시와 미노의 사용을 같은 수준으로 권고할 것인지 아니면 독시를 권고할 것 인지 논의가 필요하겠습니다. 이 지침에서는 둘의 권고 수준이 동일하게 느껴지는데 미노의 경우 독시에 비하여 다른 약물 이상 반응 예를 들어 DRESS 등과의 관련이 있고 치아 착색의 정도도 테트라사이클린계 항균제가 동일하지 않아 항균제마다 차이가 있는 것으로 알려져 있습니다.	합니다. 검토 의견에 대한 개발위원회의 논의 결과는 1) 미노사이클린에 대한 이상반응이 다른 테트라 사이클린제에 비해 높다는 보고가 있지만 우리가 근거 합성 결과에서는 이러한 결론에 도달할 수 없었습니다. 최근의 체계적 문헌 고찰에서는 미노사이클린과 독시사이클린 사이에 효과와 안전성에서 차이가 없으니 대체할 수 있다는 내용도 있습니다. (Open Forum Infect Dis. 2015 Dec; 2(4): ofv178). 따라서 독시사이클린을 우선적으로 권할만한 근거는 현재까지는 부족합니다.

	<p>- 결핵의 유병률이 높은 우리나라에서 퀴놀론계 항균제의 사용은 항상 주의가 필요합니다. 가끔 MP와 폐결핵의 영상 소견이 유사하여 감별이 어려울 때가 있는데 이때 퀴놀론의 단독 사용은 결핵 진단을 지연시킨다는 연구 결과가 있습니다. 따라서 연령 금기에 따른 사용 고려 외 결핵과 관련된 내용도 언급이 있으면 좋겠습니다.</p> <p>2) 이 지침서의 scope에 포함되어 있지 않지만 마크로라이드 불응성 MP의 정의를 제시하여야 할 필요가 있을 것 같습니다. 그리고 중증 폐렴의 정의에 대하여 처음에 기술하는 것이 필요하겠습니다. 정의에 대한 기준에 있어야 사용자 임의 해석에 의한 지침의 적용을 예방하고 사용자가 균일한 진료 기준을 가질 수 있을 것 같습니다.</p>	<p>2) “특히 결핵의 유병률이 높은 우리나라의 경우, 무분별한 퀴놀론의 사용은 결핵의 진단을 지연시킬 가능성이 있으므로 이번 지침에서 제안하는 퀴놀론의 사용은 불응성 중증 마이코플라즈마 폐렴으로 진단된 경우에만 적용되어야 한다.” 내용을 추가하였습니다.</p>
원성호, 외부 검토	<p>잘 만들어진 지침으로 특별한 의견은 없습니다. 다만, 일반인이 이해하기에는 의학 용어가 어렵습니다.</p>	<p>감사합니다. 최대한 영어 표기를 줄이고 한글로 기술하였으며, 이해를 돕기 위한 주석에 충실하겠습니다.</p>

## 8. 참고 문헌

1. Guiding principles \* for treating for treating *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. The Committee of Japanese Society of Mycoplasma. Available from <http://square.umin.ac.jp/jsm/Eng%20shisin.pdf>.2014.
2. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011;53:e25-e76.
3. Lung DC, Lam DSY, Chan E, Chan KC, Chiu SSS, Ho PL, et al. Practice recommendations for management of community acquired pneumonia in children. *Hong Kong Journal of Paediatrics* 2016;21:178-93.



**소아 마크로라이드  
불응성 중증 마이코플라즈마  
폐렴 치료 지침**  
- 2019 -

인쇄일  
발행일

발행처	대한 소아알레르기 호흡기학회 서울시 종로구 세문안로 92 광화문 오피시아빌딩 1417호 Tel: 02-3276-2031 Fax: 02-3276-2032 E-mail: kapard@kapard.or.kr	대한소아감염학회 서울시 서초구 효령로 55길 22 1101호 Tel: 02-3478-1668 Fax: 02-3478-1667 E-mail: kspid@kspid.or.kr
-----	---	--

편집제작 의학문화사  
Tel: 02-2285-0895