

지역사회획득폐렴에서 조기 사망과 관련된 인자

계명대학교 동산의료원 호흡기내과, 예방의학교실¹

박훈표, 서용우, 이정은, 김영호, 장영운, 박순호, 서창균, 전영준, 이미영¹, 최원일

Factors Associated with Early Death in Patients with Community-Acquired Pneumonia

Hun-Pyo Park, M.D., Yong-Woo Seo, M.D., Jeong-Eun Lee, M.D., Young-Ho Kim, M.D., Young-Yun Jang, M.D., Soon-Hyo Park, M.D., Chang-Kyun Seo, M.D., Young-June Jeon, M.D., Mi-Young Lee, M.D.¹, Won-Il Choi, M.D.

Department of Medicine and Preventive Medicine¹, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Background : Early death is an important problem associated with the management of community-acquired pneumonia. However, there is little information on the risk factors associated with it. The aim of this study was to identify the factors associated with early death in community-acquired pneumonia patients.

Methods : From January 1999 to July 2004, 1,487 adult patients with community-acquired pneumonia who were admitted to the pulmonary department via emergency center were examined. Early death was defined as those who died within 2 days of hospitalization. The clinical and laboratory aspects of the patients who died early (n = 30) were compared with those of an age and gender matched control population (n = 60) .

Results : In the early death group, respiratory rate, heart rate, and blood urea nitrogen (BUN) were significant higher (p < 0.05 for all), while the arterial pH, systolic pressure, and PaO₂ were significant lower (p < 0.05 for all) than the control. The independent factor significantly associated with early death was tachypnea (OR, 7.049).

Conclusion : The importance of an early clinical assessment in emergency center with community-acquired pneumonia needs to be emphasized in order to recognize patients at risk of early death. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 58: 607-613)

Key words : Community-acquired pneumonia, Clinical manifestation, Tachypnea

서 론

폐렴과 인플루엔자는 감염으로 인한 사망 중 가장 많은 부분을 차지하고 있는 질환이고, 그 중 지역사회 획득폐렴은 발병률이 인구 1000명당 5-10명 정도로 높은 빈도를 보이고 있으며¹, 진단 및 치료의 발전에도 불구하고 이들 질병의 사망률 또한 지난 수십 년 동안 감소하지 않고 있다².

지역사회획득폐렴은 병원폐렴에 비해 임상양상이 경미하며 적절한 항생제 사용으로 대부분의 환자에서 빠른 회복을 보인다³. 하지만, 지역사회획득폐렴 환자 6명당 1명 정도는 입원이 필요하며, 입원환자의 4-11%

는 집중치료를 받는다^{4,5}. 지역사회획득폐렴으로 입원한 환자의 사망률은 6-24%정도이다^{6,7}.

지역사회획득폐렴의 중증도를 파악하여 치료에 도움을 주고자 하는 노력이 있어왔으며, 영국흉부학회에서 453명의 성인 지역사회획득폐렴환자를 전향적으로 조사하여 3가지 변수 (호흡수, 이완기 혈압, 혈액요소질소)가 사망과 관련 있는 독립된 인자임을 보고하였고 이들 3가지 변수 중에서 2가지 이상이 있을 경우 사망률이 21배나 증가함을 보고하였다⁵. 이후에 입원 기준과 중증도에 대한 연구가 진행되었고⁸, 미국흉부학회에서도 중환자실 치료를 요하는 중증지역사회획득폐렴에 대한 기준을 제시하였다^{9,10}. 지역사회획득폐렴의 중증도를 파악하여 치료에 응용하고자 하는 노력 이외에도 항생제치료를 반응하지 않아 조기에 치료실패로 이르는 환자를 대상으로 관련인자를 분석하려는 노력도 지속되고 있다^{11,12}. 그러나 이러한 중증지역사회획득폐렴의 기준을 실제 환자들에게 적용한 결과를 볼 때 특이도는 95%로 높았지만 민감도가 44%에 불과해서 개선의 여지가 있음을 제시한 보고도 있

Address for correspondence : **Won-Il Choi, M.D.**
Department of Medicine, Keimyung University
School of Medicine 194 Dongsan-Dong, Jung-Gu,
Daegu, 700-712, Korea
Phone : +82-53-250-7572 Fax : +82-53-250-7434
E-mail : wchoi@dsmc.or.kr
Received : Jan. 26. 2005
Accepted : Jun. 1. 2005

다³. 또한 이러한 폐렴의 중증도 인자가 방문 후 조기 사망한 환자에서도 연관이 있는지에 대해서는 아직 연구되지 않았다.

지역사회획득폐렴으로 사망한 환자들 중 15~27%에서 입원 후 48시간내에 사망하였고^{5,14}, 국내의 전향적 다기관 연구에 따르면 지역사회획득폐렴으로 사망한 환자들 중 31.7%에서 5일 내에 사망하였다¹⁵. 이러한 연구 결과들로 지역사회획득폐렴이 조기 사망률이 매우 높은 질환임을 알 수 있다. 따라서 지역사회획득폐렴으로 방문한 환자에서 조기 사망과 연관된 지표를 파악하고자 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1999년 1월부터 2004년 7월까지 지역사회획득폐렴으로 계명의대 동산병원 응급실로 방문한 환자를 대상으로 후향성 조사를 하였다. 이 기간동안 지역사회획득폐렴으로 응급실 방문하여 호흡기 내과로 입원한 환자는 1487명이었다. 이중 223명(14.9%)은 사망하였고 1159명은 치유되어 퇴원하였으며 그 외 105명은 전원되거나 자퇴하였다. 본 연구는 사망한 환자 223명중 내원 후 48시간 내에 사망한 환자 30명을 대상으로 하였다. 환자들 중에서 이식을 받은 자는 연구 대상에서 제외하였다.

2. 정 의

병원에 방문하기 전 호흡기 증상(기침, 객담, 호흡 곤란, 발열)이 하나 이상 있으면서 흉부 사진상 병변이 있고 청진상 수포음이 들리면 지역사회획득폐렴으로 정의하였다. 조기사망군은 지역사회획득폐렴으로 응급실 방문하여 48시간 내에 사망한 군으로 하였고, 대조군은 치유되어 퇴원한 환자 중 나이와 성별을 기준으로 60명을 추출하였다. 수축기 혈압이 90 mmHg 미만이면 쇼크로, 동맥혈산소분압이 대기중 60 mmHg 미만이면 저산소혈증으로, pH가 7.35 미만이면 산중으로, 그리고 혈액요소질소가 20 mg/dl 이상이면 질

소혈증으로 하였다. 신체검사 소견으로 맥박수가 분당 125회를 초과하는 경우 빈맥으로, 호흡수가 분당 30회를 초과하는 경우 빈호흡으로 정의하였다.

3. 미생물학적 검사

모든 환자들에서 객담 검사와 혈액 배양검사를 실시하였다. 객담 검사의 경우 객담 배양에서 동정된 균이 도말 결과와 일치하면 원인균으로 간주하였고 2종 이상이 배양된 경우는 임상적 판단으로 원인균으로 결정하였다. 혈액배양검사에서 동정된 균은 원인균으로 간주하였다.

4. 통계분석

원인 질환의 비교는 카이제곱검정을, 신체검사 및 검사실소견의 비교는 T-test로, 그리고 위험인자는 다중회귀분석법으로 분석하였다. p값이 0.05미만인 경우 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 환 자

1999년에서 2004년까지 5년 7개월간 지역사회획득폐렴으로 응급실 방문하여 48시간 내 사망한 환자 30명을 대상으로 나이와 성별을 기준으로 한 대조군 60명을 조사하였었다. 조기사망군의 나이는 평균 68세였고 남자가 87%였다. 흡연력은 조기사망군과 환자군 모두 70%로 같았다. 입원 전 항생제 사용 빈도는 조기사망군에서 37%였고 대조군에서 35%정도로 유사하였고 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (Table 1).

기저질환으로 뇌혈관질환 (뇌경색, 파킨슨병), 암, 당뇨병, 심혈관질환 (협심증, 부정맥질환, 고혈압), 간질환 (간염, 간경화), 폐질환 (천식, 만성폐쇄성폐질환, 기관지확장증) 등을 비교분석하였으며, 조기사망군에서 대조군에 비해 암과 뇌혈관질환의 비율이 높았으나 통계적인 유의성은 없었다 (Table 2). 조기사망군

Table 1. Baseline characteristics of the study subjects

	Early Death (n = 30)	Control (n = 60)
Age	68.1 ± 12.0	67.9 ± 0.83
Male Sex	26 (87)	52 (87)
Smoking	21 (70)	42 (70)
Previous antibiotic therapy	11 (37)	21 (35)

Values are numbers of patients (percentage) or means (SD)

Table 2. Underlying diseases of the study subjects

	Early Death (n = 30)	Control (n = 60)
Cerebrovascular Disease	3 (10)	4 (6.7)
Cancer	6 (20)	9 (15.1)
Diabetes Mellitus	5 (16.6)	10 (16.6)
Cardiovascular Disease	3 (10)	9 (15.1)
Liver Disease	4 (13.3)	2 (3.3)
Pulmonary Disease	3 (10)	19 (31.7)

Values are number of patients (percentage)

P = 0.305 by the chi-square test

Table 3. Initial clinical features of the study subjects

	Early Death (n = 30)	Control (n = 60)	p-value
Mental change	5 (16.6)	3 (5.1)	0.067
Respiratory Rate	28.7±7.8	25.0±6.6	0.034
Systolic Pressure	109.4±36.6	132.8±20.4	0.002
Body Temperature	36.9±1.02	37.2±1.04	0.2
Heart Rate	109.9±20.7	94.1±16.3	0.01
Mechanical Ventilation	6 (20)	4 (7)	0.058

Values are numbers of patients (percentage) or means (SD)

*SD: standard deviation

에서는 천식, 만성폐쇄성폐질환, 기관지확장증이 각각 1명이었고 대조군에서는 만성폐쇄성폐질환이 13명이었고 그 외 천식 4명, 기관지확장증 1명, 간질성폐질환 1명이었다.

2. 임상 양상

응급실 방문 당시 신체검사 소견을 비교해 보았을 때 분당호흡수는 조기사망군에서 평균 29회이었고 대조군은 25회, 수축기 혈압은 조기사망군에서 평균 109 mmHg 대조군은 133 mmHg, 분당맥박수는 조기사망군에서 평균 110회 대조군은 94회로 호흡수, 혈압 그리고 맥박수 모두 유의한 차이가 있었

다 ($p < 0.05$, Table 3). 응급실 방문 즉시 기계적환기(mechanical ventilation)를 시작한 경우는 조기사망군에서 6명 대조군은 4명이었으며 ($p = 0.058$), 조기사망군에서 방문 당시 빈호흡과 기계적환기 치료 시작 사이의 유의한 상관관계는 관찰되지 않았다 ($p = 0.517$).

응급실 방문 당시 검사소견에서 평균 pH는 조기사망군에서 평균 7.36 대조군은 7.43, 혈액요소질소는 조기사망군에서 평균 29.5 mg/dl 대조군은 18.6 mg/dl 이었고, 대기에서 평균 동맥혈산소분압은 조기사망군에서 평균 55.3 mmHg 대조군은 65.0 mmHg로 pH, 혈액요소질소, 그리고 동맥혈산소분압 모두 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.05$, Table 4).

Table 4. Initial laboratory features of the study subjects

	Early death (n = 30)	Control (n = 60)	p-value
pH	7.36±0.11	7.43±0.08	0.01
BUN (mg/dl)	29.5±18.3	18.6±8.8	0.004
Blood sodium (mEq/L)	137.1±5.1	137.3±5.4	0.821
Blood glucose (mg/dl)	183.7±128.2	159.5±78.8	0.349
Hematocrit (%)	40.3±7.2	37.9±6.0	0.12
PaO ₂ (mmHg)	55.3±16.5	65.0±16.9	0.012

Values are means (SD)

*SD: standard deviation

BUN = blood urea nitrogen

Table 5. Etiology of the study subjects

	Early Death (n = 30)	Control (n = 60)
MRSA	1 (3)	3 (5)
Streptococcal pneumoniae	0 (0)	3 (5)
Gram negative bacilli	9 (30)*	13 (21.7)‡

Values are the number of patients (percentage)

* Includes infections: Klebsiella (n=5), Acinetobacter (n=3), Enterobacter (n=1).

‡ Pseudomonas (n=7), Klebsiella (n=5), Acinetobacter (n=1).

MRSA = methicillin resistant staphylococcus aureus

Table 6. Factors associated with early death in patients with community-acquired pneumonia by multiple logistic regression analysis

	B	S.E.	Sig.	OR	95% CI
Male Sex	-1.034	0.887	0.234	0.356	0.063~2.024
Shock	22.434	12380.25	0.999	5.53	0
Hypoxemia	-0.111	0.693	0.873	0.895	0.230~3.478
Azotemia	0.409	0.708	0.563	1.505	0.376~6.029
Tachycardia	1.168	1.356	0.389	3.216	0.225~45.864
Tachypnea	1.953	0.742	0.009	7.049	1.646~30.187
Acidosis	0.222	1.337	0.868	1.249	0.091~17.155
Prognostic score*	1.229	1.321	0.352	3.418	0.257~45.531

*Severity-of-illness scoring system based on pneumonia patient outcomes research team (PORT) cohort study⁸

Abbreviations: B., regression coefficient; S.E., standard error; Sig., significance; OR, odd ratio; CI, confidence interval

3. 미생물학적 특성

조기사망군 30예 중 10예에서 원인균이 밝혀졌고 대조군은 60예 중 19예에서 원인균이 동정되었다. 그람 음성균은 조기사망군에서 대조군에 비해 많았고 주된 균주는 Klebsiella, Acinetobacter, Enterobacter 등이었다 (Table 5). 조기사망군에서는 7예(23.3%)에서 균혈증이 있었으나 대조군에서는 혈액배양검사에서 균이 배양되지 않았다.

4. 조기 사망 관련 인자

조기사망군과 대조군의 임상양상 및 검사실 소견을 비교해 보면 쇼크, 저산소혈증, 질소혈증, 빈맥, 빈호흡, 산증 그리고 예측인자를 종합한 점수⁸등이 통계학적 유의성을 보였다. 조기사망군과 대조군에서 유의한 차이를 보이는 변수들을 다중회귀분석방법으로 분석한 결과에서 빈호흡(OR : 7.049)이 유의하게 관련인자에 영향을 미쳤음을 알 수 있었다 (Table 6).

고 찰

본 연구에서 지역사회획득폐렴으로 응급실을 통해 방문하여 48시간 내에 조기 사망과 환자들의 사망과 관련된 인자를 조사하였다. 응급실 방문시의 호흡수, 맥박수, 혈액요소질소, pH, 수축기 혈압, 동맥혈산소 분압이 대조군에 비해 유의한 차이를 보였으며, 다중 회귀분석을 통해 빈호흡이 조기 사망에 유의하게 영향을 미친 독립적인 인자로 밝혀졌다.

빈호흡은 여러 연구에서 지역사회획득폐렴 환자의 사망과 관련된 독립적인 인자로 판명된 바 있다^{5,14,16}. 본 연구의 초점은 방문 후 첫 48시간 내에 사망한 중증환자의 사망과 관련된 인자를 분석하는 것이었고, 이러한 환자군에서 빈호흡은 폐렴으로 인한 사망과 연관된 독립적인 인자였다. 응급실에 폐렴환자가 방문하여 빈호흡이 있을 경우 특히 초기에 사망할 수 있음을 인지하고 사망률을 낮추려는 노력을 병행해야 할 것으로 사료된다. 본 연구에서는 조기사망군 30명 모두가 저산소혈증과 관련된 호흡부전으로 사망하였지만, 지역사회획득폐렴 환자들에서 초기 항생제 치료에 반응하지 않고 악화되는 환자들을 대상으로 한 연구에서는 호흡부전은 유의한 차이가 없음이 밝혀진 바 있다¹². 따라서 지역사회획득폐렴에서 항생제 치료에 실패하는 환자군과는 달리 초기 사망의 경우 호흡부전 및 혈류역학적인 변화가 중요한 역할을 한 것으로 보인다.

지역사회획득폐렴환자의 중증도를 점수로 표현하여 위험군을 구분한 연구⁸가 있으며, 이 기준을 본 연구에 적용하여 측정한 평균 중증도 점수는 조기사망군 123.1이고 대조군은 91.7으로 유의한 차이 ($p < 0.05$)가 있었다. 그러나 혈색소가 30%이하인 경우 중증도가 높은 것으로 인지되고 있으나¹⁷, 본 연구에서는 조기사망군에서 혈색소가 30%미만인 환자가 1명인 것에 비해 대조군은 7명이었으며, 혈색소의 평균도 조기사망군에서 40.3%인데 비해 대조군에서는 37.9%로 조기사망군에서 높았다. 본 연구에서는 혈압 및 맥박수가 조기사망군에서 유의한 차이를 보인 것을 고려해 볼 때 탈수 및 혈관투과성 증가로 혈액내 적혈구의 비율이 증가하여 혈색소가 오히려 증가한 것으로 추

측할 수 있다. 이와 같이 조기 사망의 예측인자와 폐렴의 중증도 예측인자와는 차이가 있을 수 있는데 이러한 점을 밝히려는 노력이 지속되어야 하겠다.

본 연구에서는 균혈증과 그람음성균주의 감염빈도가 조기사망군에서 높았다. 그리고 다른 연구의 폐렴 예후인자도 균혈증과 그람음성균 감염이 있는 환자에서 교차비가 높음을¹⁷ 고려해 볼 때 조기사망의 위험도가 높은 환자에서 초기 항생제 치료로 그람음성균에 충분한 효과가 기대되는 항생제를 사용하는 것이 바람직하겠다.

위험인자가 있는 지역사회획득폐렴 환자가 방문했을 경우 다음과 같은 치료를 고려해 볼 수 있겠다. Fluoroquinolone은 혈중농도에 비해 폐조직에서의 농도가 2배 이상 높으며¹⁸, beta-lactams 계열의 항생제는 혈중농도의 35-55%정도만이 기관지 점막에 축적되며^{19,20}, 폐포 안으로의 침투력도 낮아 혈중 농도의 20-50%정도만 폐포내에 축적된다²¹. Beta-lactam 계열의 항생제 단독으로 사용하는 것에 비해 beta-lactam과 quinolone을 병합하여 사용한 환자에서 사망률이 낮음을 보고한 바 있고²², fluoroquinolone 단독요법이 beta-lactam과 macrolide의 병합요법에 비해 사망률을 줄이고 입원기간을 단축시켰다는 연구도 있다²³. 항생제 병합요법으로 중증폐렴환자들의 첫 입원 수일 내의 사망률이 감소한 보고²⁴를 고려해 볼 때 중증지역사회획득폐렴환자 및 조기사망과 관련된 위험인자를 가지고 있는 환자에서 beta-lactam과 다른 계열의 항생제 병합요법을 고려해 볼 만하다.

항생제 치료 뿐만 아니라 수액치료 또한 조기사망군에서 중요할 것으로 보인다. 패혈증 환자에서 방문 첫 6시간동안의 수액치료 등으로 혈류역학을 개선한 군에서 폐혈증과 관련된 사망을 유의하게 줄인다고 보고하였고²⁵, 지역사회획득폐렴으로 조기 사망과 관련된 인자를 가진 환자에서 이러한 치료는 강조되어야 할 것으로 생각한다.

결론적으로 지역사회획득폐렴으로 응급실 방문한 환자에서 조기 사망의 위험성이 높은 자를 인지하려는 노력이 필요하고, 빈호흡을 포함한 조기 임상양상 및 검사실소견을 주의 깊게 관찰하는 것이 중요할 것으로 사료된다.

요 약

배 경 :

지역사회획득폐렴은 진단 및 치료의 연구 발전에 비해 사망률이 높은 질환이다. 입원환자에서 조기 사망률은 높지만 이와 연관된 인자에 대한 연구는 빈약하다. 이에 저자들은 기존 자료를 바탕으로 응급실에서 지역사회획득폐렴으로 방문하여 조기 사망한 환자들을 분석하여 관련인자를 파악하고자 하였다.

방 법 :

1999년 1월부터 2004년 7월까지 지역사회획득폐렴으로 응급실 방문하여 호흡기 내과로 입원한 환자 1487명중에서 방문 후 48시간 내에 사망한 환자 30명과 치유되어 퇴원한 환자 중 나이와 성별을 짝지은 60명을 대조군으로 비교분석하였다.

결 과 :

응급실 방문 당시 호흡수, 맥박수, 혈액요소질소는 조기사망군이 대조군에 비해 모두 유의하게 높았다 ($p < 0.05$). 수축기 혈압, pH, 동맥혈산소분압은 모두 유의하게 낮았다 ($p < 0.05$). 다중회귀분석을 통해 빈호흡이 독립적으로 조기 사망에 영향을 미치는 인자로 밝혀졌다 (교차비 7.049).

결 론 :

지역사회획득폐렴으로 응급실 방문한 환자에서 조기 사망의 위험성이 높은 자를 인지하려는 노력이 필요하고, 빈호흡을 포함한 조기 임상양상 및 검사실소견을 주의 깊게 관찰하는 것이 중요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Minino AM, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2000. *Natl Vital Stat Rep* 2001;49:1-40.
2. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA* 1999;281:61-6.
3. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;1:671-4.
4. Ortvist A, Sterner G, Nilsson JA. Severe community-acquired pneumonia: factors influencing need of intensive care treatment and prognosis. *Scand J Infect*

- Dis 1985;17:377-86.
5. The British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med* 1987;62:195-220.
6. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989;11:586-99.
7. Pachon J, Prados MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia: etiology, prognosis, and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:369-73.
8. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
9. Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-26.
10. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
11. Menendez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martin Villasclaras JJ, Borderias L, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004;59:960-5.
12. Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:502-8.
13. Riley PD, Aronsky D, Dean NC. Validation of the 2001 American Thoracic Society criteria for severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32:2398-402.
14. Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ. Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 1991;115:428-36.
15. Woo JH, Kang JM, Kim YS, Shin WS, Ryu JH, Choi JH, et al. A prospective multicenter study of community-acquired pneumonia in adults with emphasis on bacterial etiology. *Korean J Infect Dis* 2001;33:1-7.
16. Karalus NC, Cursons RT, Leng RA, Mahood CB, Rothwell RP, Hancock B, et al. Community acquired

- pneumonia: aetiology and prognostic index evaluation. Thorax 1991;46:413-8.*
17. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. *Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. JAMA 1996;275:134-41.*
 18. Wise R, Honeybourne D. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract. Eur Respir J 1999;14:221-9.*
 19. Baldwin DR, Andrews JM, Wise R, Honeybourne D. *Bronchoalveolar distribution of cefuroxime axetil and in-vitro efficacy of observed concentrations against respiratory pathogens. J Antimicrob Chemother 1992; 30:377-85.*
 20. Cook PJ, Andrews JM, Wise R, Honeybourne D. *Distribution of cefdinir, a third generation cephalosporin antibiotic, in serum and pulmonary compartments. J Antimicrob Chemother 1996;37:331-9.*
 21. Wise R, Honeybourne D. *Antibiotic penetration into the respiratory tract: a basis for rational therapy. J Antimicrob Chemother 1995;4:28-32.*
 22. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. *Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. Arch Intern Med 1999;159:2562-72.*
 23. Finch R, Schurmann D, Collins O, Kubin R, McGivern J, Bobbaers H, et al. *Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:1746-54.*
 24. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. *Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. Arch Intern Med 2001;161:1837-42.*
 25. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-77.*