

국내자료를 근거로 한 호중구감소성 발열환자의 경험적 치료지침에 대한 Assessment Report

이동건 연구책임자, 서울성모병원 감염내과 교수

- ◎ 본 연구는 국내자료를 바탕으로 호중구감소성 발열환자에게 발생하는 감염질환의 역학, 내성 양상, 항생제 사용 양상을 파악하고 이를 바탕으로 외국문헌의 고찰과 다학제 간 공동연구를 통하여 국내 실정에 맞는 호중구감소성 발열환자의 경험적 치료지침을 개발, 제시하는 것이다.

한국보건 의료 연구원의 주관하에 대한감염학회, 대한면역저하환자감염학회, 대한암학회, 대한임상미생물학회, 대한조혈모세포이식학회, 대한혈액학회, 대한화학요법학회 및 한국임상암학회 8개 학회의 추천을 받은 전문가 및 방법론 전문가로 치료지침개발위원회를 구성하였다. 호중구감소성 발열의 정의, 초기 평가 및 감염 위험도, 예방적 항생제 사용, 호중구감소성 발열환자에서의 초기 항균 요법, 3~5일 후 재평가와 항균제 변경, glycopeptide의 사용, 카테터 관련 감염증, 항진균제의 사용으로 분야를 나누어 핵심질문을 선정하고 체계적 문헌 고찰 및 소위원회 토론을 거쳐 합의를 도출하였다.

권장 수준 및 근거 수준

A	~하거나 하지 않을 것을 권장한다.
B	~하거나 하지 않을 것을 고려한다.
C	사용을 고려할 수 있으나 권장 근거가 부족하다.
I	1개 이상의 잘 디자인된 무작위 배정 연구를 통해 도출된 근거
II	무작위 배정은 되지 않았으나 잘 디자인된 1개 이상의 임상 연구, 코호트연구나 환자-대조군 연구, 여러 개의 시계열 분석에서 도출된 근거
III	임상 경험, 기술적 연구, 전문가 집단의 보고서 등을 통해 도출된 전문가 집단의 의견

○ 예방적 항생제 사용

1. 감염 발생의 위험이 중등도 이상인 환자에게는 세균에 대한 예방적 항균제 사용을 권장한다(A-I).
2. 예방적 항균제로 fluoroquinolone 계열을 권장한다(A-I).
3. 예방적 항균제는 호중구감소증에서 회복될 때까지(절대호중구 수 $500\sim 1000/\text{mm}^3$) 사용을 고려한다(B-III).
4. 7일 이상의 장기간 호중구감소가 예상되는 환자에서 진균감염 예방을 위해 posaconazole(A-I), fluconazole(B-I), itraconazole 경구액(B-I), 저용량 amphotericin B deoxycholate(B-I), 저용량 liposomal amphotericin B(C-II) 등을 권장한다.
5. 조혈모세포 이식 환자에서 진균감염 예방을 위해 posaconazole(A-I), fluconazole(A-I), micafungin(B-I), 주사용 itraconazole 사용 후 경구액으로 변경(B-I) 등을 권장한다.
6. 예방적 항진균제는 적어도 호중구감소증에서 회복될 때까지(절대호중구 수 $500\sim 1000/\text{mm}^3$) 사용을 고려한다(B-III).
7. 동종 조혈모세포이식 후 면역억제제를 사용하는 경우 면역억제제를 중단할 때까지 예방적 항진균제 사용을 고려한다(B-III).
8. 동종 조혈모세포이식 환자에서 *P. jirovecii*에 대한 예방적 항균제 사용을 권장한다(A-I).
9. 자가 조혈모세포이식을 받는 경우, 고농도의 부신피질호르몬제를 투여받는 경우(4주 이상 하루에 prednisolone 기준 20mg 이상), fludarabine 등 T-세포 제거 약제를 투여받는 경우(B-II), 급성 백혈병으로 항암치료를 받는 경우(B-III)에도 예방적 항균제 사용을 고려한다.
10. Sulfamethoxazole/trimethoprim 사용을 권장한다(A-I). 약제에 이상반응이 심한 경우 dapsone, 분무형 pentamidine 사용을 고려한다(B-II).
11. HSV혈청 검사 양성인면서, 동종 조혈모세포이식을 받는 경우(A-I), 자가 조혈모세포이식 후 점막염 발생 위험이 높은 경우(A-II), 급성 백혈병으로 관해 유도 혹은 재관해 유도요법을 받는 경우(B-I), 혹은 T-세포 제거 단클론 항체(alemtuzumab 등)를 사용할 때(B-II) 예방적 항바이러스제를 사용할 수 있다.
12. 이전 항암치료 시에 HSV의 재활성화가 있었던 경우, 다음 항암치료부터는 예방적 항바이러스제 사용을 고려한다(B-III).
13. Acyclovir나 valacyclovir 사용을 권장한다(A-I).

○ 초기 항균요법

14. 국내 호중구감소성 발열의 원인균은 구미 자료와 달리 그람양성균보다 그람음성균이 더 흔하다.
15. 호중구감소성 발열의 원인균에 대한 항균제 내성률은 병원에 따라 다양하게 보고되고 있으므로 각 병원의 내성 양상에 따라 경험적 항균제의 조정이 필요할 수 있다.
16. 호중구감소성 발열환자에서 감염 합병증의 위험도가 낮은 경우 초치료로 경구 항균제를 사용할 수 있다(A-I).
17. 호중구감소성 발열환자의 경험적 경구 항균제는 ciprofloxacin과 amoxicillin/clavulanic acid의 병합을 권장한다(A-I).
18. Penicillin 알레르기가 있는 경우에는 ciprofloxacin과 clindamycin 병합요법을 권장한다(A-II).
19. 단, 예방적으로 fluoroquinolone을 사용한 경우에는 이러한 경구항균제 조합은 권장되지 않는다(B-II).

- 20. 호중구감소성 발열환자에서 감염의 합병증을 동반하지 않은 경우 경험적 단일 항균제로 piperacillin/ tazobactam, cefepime, imipenem/cilastatin, meropenem을 권장한다(A-I).
- 21. 호중구감소성 발열환자에서 감염의 합병증을 동반하지 않은 경우 경험적 단일 항균제로 ceftazidime도 고려할 수 있으나 그람양성균 및 내성균 감염에 주의를 요한다(B-II).
- 22. 호중구감소성 발열환자에서 초기 복합 주사항균제로 aminoglycoside + anti-pseudomonal penicillin(\pm β -lactamase inhibitor), 또는 ciprofloxacin + anti-pseudomonal penicillin을 권장한다(A-I).
- 23. 호중구감소성 발열환자에서 초기 복합 주사항균제로 aminoglycoside + extended-spectrum cephalosporin (cefepime, ceftazidime)도 권장한다(A-II).

3~5일 후 재평가 및 항균제 변경

- 24. 원인균이 확인되지는 않았으나 3~5일 후 항균제에 반응이 있다고 판단되면 초기 경험적 항균제를 호중구감소증이 회복될 때까지 유지할 것을 권장한다(A-II).
- 25. 경험적 항균제를 시작할 시점에서 고위험군이었던 환자의 경우 절대호중구 수가 증가할 때까지 사용하던 주사 항균제를 유지하며, 저위험군 환자의 경우는 경구 항균제로의 변경을 고려한다(B-II).
- 26. 특정 감염이 확인되지 않고 3~5일 후에도 발열이 지속되는 경우 환자가 안정적인 상태라면 사용하던 항균제를 그대로 유지해 볼 수 있다(B-II).
- 27. 하지만 환자 상태가 불안정하면 혐기균, 약제 내성 그람음성균 또는 약제 내성 그람양성균에 대해 항균범위를 넓히는 것을 고려한다(B-II).
- 28. 경험적 항균제를 사용하고도 발열이 지속되면 위험도에 따라 항진균제 사용을 고려한다(B-II).

Glycopeptide의 사용

- 29. Glycopeptide를 초기 항균요법에 통상적으로 포함하는 것을 권장하지 않는다(A-I).
- 30. 3~5일 후 발열이 지속되거나 다시 열이 날 때 glycopeptide를 통상적으로 추가하지 않는 것을 권장한다(B-I).
- 31. 호중구감소증 환자의 혈액배양에서 그람양성균이 자라는 경우, 카테터 관련 감염증이 의심되는 경우, 이전에 MRSA 집락화 또는 감염증이 있었던 경우, 심한 패혈증 또는 패혈증에 의한 쇼크가 있는 경우, 피부 또는 연조직 감염이 있는 경우에는 경험적 항균요법으로 glycopeptide 사용을 추천한다(A-II).
- 32. 호중구감소증 환자에서 경험적 항균요법으로 teicoplanin을 사용할 경우 vancomycin에 비하여 효능은 동등하고 신독성 등의 이상반응은 적게 나타나므로 사용을 고려할 수 있다(B-I).

항균제의 중단

- 33. 발열의 원인이 불명확한 경우 절대호중구 수가 $500/\text{mm}^3$ 이상 유지될 때까지 항균제를 유지하는 것을 권장한다(A-II).
- 34. 원인균 또는 감염병소가 확인된 경우는 호중구 회복을 고려하여 해당 감염증의 치료기간 동안 치료하는 것을 권장한다(A-II).

○ 호중구감소성 발열환자에서의 카테터 관련 감염증

35. 카테터 관련 감염증이 의심되는 경우 카테터 출구로부터 피부 면봉(skin swab) 배양을 시행하고 카테터로부터 혈액배양을 시행하는 것을 고려한다(B-II).
36. 카테터 관련 감염증을 진단하기 위하여 배양 양성 시간차(differential time positivity)를 측정하는 것을 권장한다(A-II).
37. 진균, non-tuberculous mycobacteria, Bacillus spp., *C. jeikeium*, *S. aureus*, Acinetobacter, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, vancomycin resistant Enterococcus에 의한 카테터 관련 감염증이 의심되는 경우는 카테터를 제거하는 것을 권장한다(A-II).
38. 임상적으로 카테터 관련 감염증 여부가 불확실하여 카테터를 제거하지 않은 경우에는 적절한 항균제를 사용하고 48~72시간이 지나서 시행한 혈액배양 검사에서 동일한 균이 동정되었을 때 카테터 제거를 고려한다(B-II). 그러나 카테터 관련 감염증이 의심되고 임상적으로 불안정할 때는 즉시 카테터 제거를 권장한다(A-II).

○ 경험적 항진균제 치료

39. 장기간(>10일) 호중구감소증이 유지될 것으로 예상되는 환자에서 초기 경험적 항균제 투여 3~5일 후에도 반응이 없을 때는 항진균제를 경험적으로 투여할 것을 권장한다(A-I).
40. 발열 유무와 관련 없이 과거 침습성 진균감염의 병력이 있거나, 호중구감소증 상태에서 진균 집락형성, 폐렴이 의심되는 증상(흉막통증, 혈액 흔적 가래, 객혈) 혹은 징후(새로이 관찰되는 폐렴, 부비동 혹은 안구 주위 압통과 부종, 코 주위 궤양성 혹은 가피성 병변 등)가 있을 때는 경험적 항진균제 투여를 권장한다(A-II).
41. Liposomal amphotericin B(A-I), caspofungin(A-I), itraconazole(B-I), voriconazole(B-II), fluconazole(C-II)을 경험적 항진균제로 권장 혹은 고려한다.
42. Amphotericin B deoxycholate는 신독성의 위험이 없는 경우 경험적 항진균제로 사용할 수 있지만(B-I), 신독성의 위험이 있는 경우에는 고려하지 않는다(B-I).
43. Fluconazole, itraconazole 등의 azole을 예방적 항진균제로 사용하고 있을 경우 azole을 경험적 항진균제로 고려하지 않는다(B-II).
44. 주기적으로 흉부 X-선, CT 등의 영상학적 검사, 진균배양 및 비-배양적 진단법(galactomannan, β -D-glucan 등), 객담 혹은 코 면봉법 감시배양 등이 진균감염을 조기 진단하는 데 도움이 된다(B-I).
45. 기관지내시경 및 기관지폐포세척액 검사, 조직 생검 및 배양 등의 적극적인 노력이 필요하다(B-II).
46. 치료기간은 해열 여부, 절대호중구 수 회복, 임상적 안정상태 등으로 결정한다. 일반적으로 해열되고 호중구감소증이 회복되었으며 진균이 확인되지 않았으면 경험적 항진균제를 조기에 중지할 수 있으나 경험적 치료 중 침습성 진균감염이 확인되면 각 질환의 치료기간에 따른다(B-III). [NECA](#)

- 김성현(서울 아산병원), 김수영(한림대학교), 민창기(서울성모병원), 박완범(서울대학교병원), 박연준(서울성모병원), 송영구(강남세브란스병원), 장정순(중앙대학교병원), 장준호(삼성서울병원), 진종률(부천성모병원), 최정현(인천성모병원), 김충중, 남미희, 박지애(한국보건과학연구원)

※ 본 Assessment Report는 appraisal 과정을 거친 뒤, Guidance로 공식 발표될 예정입니다. 관련 문의(erinus@neca.re.kr) 좋은 의견을 주시면, appraisal 과정에 반영하겠습니다.