

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-20-001-08 (2021. 2.)



의료기술재평가보고서2021

백혈구 수혈의 임상적 효과 및 헌혈자에서 백혈구 촉진제의 안전성

의료기술재평가사업 총괄

박종연 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장
최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

고려진 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

서유신 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

구여정 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-20-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술	2
1.2 국외 급여현황	10
1.3 관련 선행연구	10
2. 평가목적	13
II. 평가방법	14
1. 체계적 문헌고찰	14
1.1 개요	14
1.2 PICO-T(timing)S(study design)	14
1.3 문헌검색	15
1.4 문헌선정	16
1.5 비뚤림 위험 평가	16
1.6 자료추출	17
1.7 자료분석 및 합성	17
1.8 근거수준 평가	17
1.9 권고결정	17
1.10 위원회 운영	18
III. 평가결과	19
1. 문헌선정 결과	19
1.1 문헌선정 개요	19
1.2 선정문헌 특성	20
1.3 비뚤림 위험 평가 결과	35
2. 평가 결과	37
2.1 안전성	37
2.2 유효성	57
2.3 GRADE 근거수준 평가	89
IV. 요약 및 결론	94
1. 평가결과 요약	94
1.1 안전성	94
1.2 유효성	95
2. 결론	97

V. 참고문헌 99

VI. 부록 101

1. 의료기술재평가위원회 101

2. 소위원회 103

3. 문헌검색현황 104

4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식 108

5. 최종선택문헌 114

표 차례

표 1.1 호중구 감소증 기준	2
표 1.2 채집방법에 따른 과립구 성분 함유	4
표 1.3 혈액관리료	6
표 1.4 강보험요양급여비용목록 내 백혈구 관련 혈액성분제제 항목	7
표 1.5 주사료 (정맥내점적주사)	7
표 1.6 혈액제제 혈액공급실적(수혈용)	8
표 1.7 연도별 백혈구 혈액제제 관련 진료행위코드 환자수/사용량 추이	9
표 1.8 연도별 백혈구 혈액제제 관련 진료금액 추이	9
표 1.9 [참고] G-CSF 주사제 관련 고시 내용	10
표 1.10 국외 등재 현황	10
표 2.1 PICO-TS 세부 내용	14
표 2.2 비돌림 위험 평가도구	15
표 2.3 국외 전자 데이터베이스	15
표 2.4 선택배제기준	16
표 2.5 비돌림 위험 평가도구	16
표 2.6 권고등급	17
표 3.1 선택된 연구들에서의 백혈구 수집방법	21
표 3.2 선정문헌의 특성	22
표 3.3 백혈구 수혈 중재 세부내용[빈도 및 용량]	31
표 3.4 [헌혈자] 이상반응 사례 (혈소판감소증)	37
표 3.5 [헌혈자] 장기(Long-term) 부작용_비교결과	38
표 3.6 [헌혈자] 장기(long-term) 부작용_단일군 결과	38
표 3.7 [헌혈자] 성분채집술 관련 안전성 결과_전체	39
표 3.8 [수혜자] 폐 관련 부작용_비교결과	45
표 3.9 [수혜자] 폐 관련 부작용	46
표 3.10 [수혜자] 수혈에 의한 감염	48
표 3.11 [수혜자] 안전성 결과_전체	49
표 3.12 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)	58
표 3.13 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. IVIG)	59
표 3.14 감염 관련 사망_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)	63
표 3.15 감염의 임상적 호전_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)	65
표 3.16 발열 관련 지표_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)	67
표 3.17 호중구 수 관련 지표_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)	68
표 3.18 전체 사망_단일군 연구(요약)	69
표 3.19 전체 사망_단일군 연구(전체)	70
표 3.20 감염 관련 사망_단일군 연구	78
표 3.21 감염의 임상적 호전_단일군 연구(요약)	79
표 3.22 감염의 임상적 호전_단일군 연구(전체)	80
표 3.23 백혈구 수 변화_단일군 연구	87
표 3.24 백혈구 수 회복_단일군 연구	88
표 3.25 결과변수 중요도 결정	89
표 3.26 GRADE 근거수준 평가(1)	91
표 3.27 GRADE 근거수준 평가(2)	92

그림 차례

그림 3.1 문헌선정흐름도	19
그림 3.2 출연연도별 연구 수	20
그림 3.3 연구국가별 문헌수	21
그림 3.4 RoB 비틀림 위험 평가 그래프 및 요약표 (무작위배정 비교연구 13편)	35
그림 3.5 RoBANS 비틀림 위험 평가 그래프 및 요약표 (총 16편)	36
그림 3.6 [수혜자] 폐 관련 부작용 [메타분석결과]	45
그림 3.7 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_[메타분석결과]	60
그림 3.8 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_[하위군 분석-연구유형별]	60
그림 3.9 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_[누적 메타 결과]	61
그림 3.10 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_[하위군 분석-연도별]	61
그림 3.11 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_[하위군 분석-연령대별]	62
그림 3.12 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_[하위군 분석-백혈구 수집방법별]	62
그림 3.13 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_[하위군 분석-백혈구용량별]	63
그림 3.14 감염 관련 사망_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_[메타분석결과]	64
그림 3.15 감염에 대한 임상적 호전_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_[메타분석결과]	66
그림 3.16 감염에 대한 임상적 호전_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_[하위군분석 - 연령대별]	66
그림 3.17 감염에 대한 임상적 호전_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_ [하위군분석-백혈구용량별]	67
그림 3.18 발열 기간_Bhatia 등 (1994)	68
그림 3.19 전체 사망률_단일군 연구 [메타분석]	73
그림 3.20 전체 사망률_단일군 연구 [하위군 분석 - 연령대별]	74
그림 3.21 전체 사망률_단일군 연구 [하위군 분석 - 백혈구 수집방법]	75
그림 3.22 전체 사망률_단일군 연구 [하위군 분석 - 백혈구 용량]	76
그림 3.23 전체 사망률_단일군 연구 [하위군 분석 - 백혈구 촉진제 사용]	77
그림 3.24 감염 관련 사망_단일군 연구	78
그림 3.25 감염의 임상적 호전_단일군 연구 [메타분석]	83
그림 3.26 감염의 임상적 호전_단일군 연구 [하위군분석 - 연령별]	84
그림 3.27 감염의 임상적 호전_단일군 연구 [하위군 분석 - 촉진제 사용]	85
그림 3.28 감염의 임상적 호전_단일군 연구 [하위군 분석 - 백혈구용량]	86

요약문 (국문)

평가 배경

백혈구 수혈은 환자의 체내에서 부족한 백혈구(특히 과립구)를 수혈에 의해 보충하여 호중구 감소증과 관련된 중증 감염의 치료 및 상태를 호전시키기 위한 기술이다. 수혈을 위한 백혈구는 건강한 헌혈자로부터 백혈구제제 성분헌혈을 통해 수집되며, 이때 순환 백혈구 수를 증가시켜 많은 과립구 수를 모으기 위해 헌혈자에게 미리 G-CSF나 부신피질호르몬제와 같은 촉진제를 투여한다.

동 의료기술은 의료기술재평가에 사회적 요구 수용을 목적으로 '2020년 연구주제 대국민 수요조사'를 통하여 HTA 국민참여단으로부터 제안된 기술이다. 2020년 제3차 의료기술재평가위원회(2020.03.20.)에서 선정되어 권고 결정하는 건으로 평가계획서가 심의되었다. 이번 평가에서는 제안된 목적을 고려하여 「헌혈자에서 백혈구 촉진제 사용에 대한 안전성」과 「수혜자에서 백혈구 수혈의 임상적 안전성 및 유효성」 두 가지 측면에 대해 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

위원회 운영

총 7인(혈액종양내과 2인, 진단검사의학(수혈의학) 2인, 감염내과 1인, 소아청소년과 1인, 근거기반의학 1인)으로 구성된 소위원회는 2020년 6월 3일부터 2021년 1월 28일까지 약 8개월간 총 4회의 소위원회의 운영을 통해 동 기술의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

평가방법

해당 의료기술의 임상적 안전성 및 유효성을 확인하기 위하여 체계적 문헌고찰 방법을 이용하여 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다.

문헌의 비풀림 위험 평가는 RoB, RoBANS를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견 합의를 이루었다. 자료추출은 미리 정해놓은 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료분석은 질적 검토(qualitative review) 및 정량적 분석(quantitative analysis)을 수행하였다. 본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과는 Grading of Recommendations Assessment, Development and

Evaluation (GRADE)을 이용하여 근거수준을 평가하였다.

평가 결과

동 평가에 선택된 문헌은 총 107편(무작위배정 비교연구 13편, 비무작위 비교연구 16편, 단일군 연구 78편)이었다.

안전성

헌혈자

백혈구 헌혈자에서 성분헌혈 시행 관련하여 안전성을 보고한 연구는 총 41편이 확인되었다.

이상반응 사례 중 혈소판 감소증, 비장파열과 장기(long-term) 부작용(종양발생, 골수질환 발생)을 주요한 결과로 살펴보기로 하였으며, 이 중 비장파열에 대해서 보고된 연구는 확인되지 않았다.

혈소판 감소증은 1편에서 경미한 혈소판감소증(PLT count $50 \times 10^9 - 100 \times 10^9/L$)이 6.5% (8/123건)으로 보고되었다.

장기 부작용에 대해서는 3편에서 보고하였다. G-CSF 및 dexamethasone 촉진제를 투여하여 과립구를 성분헌혈한 헌혈자 증재군과 촉진제 투여없이 혈소판을 성분헌혈한 헌혈자 대조군과 비교한 1편의 연구에서는 10.5년 추적관찰한 결과, 질환 사건 발생은 유의한 차이는 없었다. 이외 2편에서 1편은 심각한 장기 부작용은 없는 것으로 보고되었고, 다른 1편은 3.9%에서 고혈압, 당뇨, 유방암 등의 질환이 발생되었으나 헌혈이 해당 질환 발생에 영향을 미쳤을 가능성은 낮은 것으로 문헌에서 보고하였다.

백혈구 성분채집술은 전반적으로 헌혈자에게 잘 순응된(tolerated) 것으로 보고되었으며, 7편에서는 관련 부작용은 없었다고 보고하였다. 이밖에 성분채집술 관련한 이상반응(촉진제 및 침강제 관련 이상반응 포함)으로 가장 많이 보고된 사례는 19편(47.5%)의 연구에서 골 통증(bone pain), 근육통(myalgias) 및 관절통이 보고되었으며, 이는 일시적 또는 경미한 수준에 해당되거나 아세트아미노펜 등 진통제 투여 후 회복된 것으로 보고되었다. 그 밖에 두통, 불면증, 오심/구토, 오한/발열, 피로 등의 사례도 관찰되었다.

수혜자

백혈구 수혈을 받은 수혜자에서의 안전성은 총 76편의 연구를 토대로 평가하였다.

이상반응 사례 중 아나필락시스 반응, 폐 관련 부작용, 수혈 관련성 이식편대 숙주반응, 수혈에 의한 감염을 주요한 결과로 살펴보기로 하였으며, 이 중 아나필락시스와 수혈관련성 이식편대 숙주반응은 확인되지 않았다.

폐 관련 부작용은 대부분의 사례가 호흡곤란 및 저산소혈증 등의 호흡기계 증상이 포함되었으며 대조군과 비교된 3편에서 중재군은 0-46.2%, 대조군은 0-54.5%로 나타났으며, 그 외 중재군 단일 결과를 보고한 연구 36편에서는 0-52.8%로 확인되었다. 수혈 관련 급성폐손상에 대해 보고된 5편에서는 0-15.6% (5/32명)로 보고되었다.

수혈에 의한 감염 이상반응은 5편의 연구에서 0-5.6%로 보고되었다.

그 밖에 문헌에서 보고된 이상반응으로는 발열, 오한, 피부 발진, 빈맥, 저혈압, 오심/구토 등 다양하게 보고되었다.

유효성

백혈구 수혈의 유효성은 80편(비교연구 23편, 단일군 연구 57편)을 토대로, 사망, 감염의 임상적 호전/반응, 발열기간, 항생제 사용일수, 백혈구 수 변화 지표로 평가하였다.

비교연구의 경우, 백혈구 수혈을 받지 않은 대조군과 비교시 전체 사망률(22편)에 대한 통합 상대위험도(RR)는 0.74 (95% CI 0.56-0.97, $I^2=61%$) 이었다. 정맥내 면역글로블린 치료(IVIG)와 비교된 1편에서는 중재군 0% (0/21명), 비교군 35.7% (5/14명)로 중재군에서 사망률이 유의하게 낮은 것으로 보고되었다($p<0.03$). 감염 관련 사망을 보고한 3편에서는 중재군에서 높게 보고되었으며, RR 1.32 (95% CI 1.01-1.73, $I^2=0%$)이었다. 감염의 임상적 호전/반응 의료결과는 총 10편을 토대로 분석한 결과 대조군 대비 백혈구 수혈의 RR은 0.77 (95% CI 0.63-0.93, $I^2=43%$) 이었다. 발열 기간 및 백혈구 수 변화 관련 의료결과에 대해서는 중재군에서 유의한 효과 확인은 되지 않았다.

단일군연구에서의 전체 사망은 57편의 연구에서 0-73.3%의 범위로 보고되었고, 통합된 사망 사건발생률(event rate)(52편)은 0.32 (95% CI 0.27-0.37, $I^2=71%$)이었다. 연령별, 백혈구수집방법, 백혈구 용량 등의 하위군 분석결과 유의한 차이는 확인되지 않았다. 감염 관련 사망은 8편에서 8.3-40% 범위로, 통합된 사건 발생률 (7편)은 0.21 (95% CI 0.13-0.31, $I^2=50%$)이었다. 감염의 임상적 호전/반응은 총 44편의 연구를 토대로 평가하였으며, 임상적 호전 및 치료반응을 보인 환자의 비율은 36.7-100%이었다. 통합된 값은 0.66 (95% CI 0.61-0.70, $I^2=64%$)으로 나타났다. 연령별, 백혈구 용량 등의 하위군 분석결과 유의한 차이는 확인되지 않았다. 백혈구 수 변화는 32편의 연구에서 보고하였으며, 대부분 연구에서 백혈구 수혈 후의 백혈구 수는 증가하였다.

결론

소위원회에서는 본 평가에 포함된 연구들의 대상 환자, 감염증, 수혈방법, 백혈구 수집방법, 투여 용량 등이 다양하여 결과를 일반화하기에는 제한점이 있지만, 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제안하였다.

헌혈자에서 백혈구 축진제의 안전성은 헌혈자에게 발생할 수 있는 장기적인 부작용 발생(암 발병 등)에 있어 축진제를 투여하지 않은 혈소판 헌혈자와 비교 시 유의한 차이가 없었다. 1편에서 보고된 혈소판 감소증 사례도 경미한 수준으로, 백혈구 축진제 투여에 의한 직접적인 혈소판 생성 감소보다는 반복적인 성분채혈이 주된 원인이었을 것으로 추정된다는 의견이었다. 또한 대부분의 연구에서 헌혈자가 성분채집술에 잘 순응된 것으로 보고되었고, 일부 연구들에서 골 통증, 근육통, 관절통, 두통, 불편증, 오한/발열 등의 이상반응 사례가 관찰되었으나 이는 G-CSF 투여 시 발생할 수 있는 용인될 만한 수준의 경미한 이상반응에 해당되어, 헌혈자에서 축진제 사용 관련해서 안전성에는 문제가 없다는 의견이었다.

수혜자의 백혈구 수혈에 대한 안전성은 주요 이상반응인 호흡곤란 등의 폐 관련 부작용이 비교연구에서 대조군과 유의한 차이가 없었다. 일부 연구에서는 중재군에서 수혈 관련 급성폐손상이 보고되고, 다수 연구들에서 호흡곤란 등의 호흡기계 증상이 보고되었으나, 호중구 감소증에 따른 기저질환으로 폐렴을 앓고 있는 환자들이 상당수 포함되어 있어, 이러한 이상반응이 수혈과 직접적인 연관성이 있는지 명확히 구분하는 것에 다소 제한점이 있다는 의견이었다.

백혈구 수혈에 대한 유효성은 대조군(무치료)과 비교시 전체 사망에 대한 상대위험도는 낮았다. 반면, 감염 관련 사망, 감염의 임상적 호전/치료반응 결과 측면에 있어서는 중재군에서 치료반응 등이 낮았다. 소위원회에서는 백혈구 수혈이 매우 위중한 상태의 환자를 대상으로만 제한적으로 고려되기 때문에 잘 통제된 대조군을 설정하는 것이 쉽지 않아 비교연구라 하더라도 포함된 연구의 대상자 특성(감염증 등) 등이 다를 수 있어 비교연구로만 해석하기에는 제한점이 있을 것으로 보고, 단일군 연구에서 나타난 통합된 전체사망률(32%), 감염 관련 사망률(21%), 감염이 호전된 환자 비율(66%)을 고려할 필요가 있다는 의견이었다.

따라서 소위원회에서는 헌혈자에서 백혈구 축진제의 안전성은 문제가 없다고 평가하였다. 백혈구 수혈에 대하여 포함된 연구의 근거수준이 낮고 결과가 이질적이긴 하지만, 연구에 포함된 대상자들의 기저질환, 중증도, 감염 상태 등 치료결과에 영향을 미칠 수 있는 다양한 요인이 존재하며, 항생제-항진균제, 콜로니 자극인자에 반응하지 않는 경우 치료대안이 부재한 임상 상황을 고려할 때 백혈구 수혈은 호중구 감소증 관련 중증 감염 환자들에서 생존률 향상 및 감염 조절을 기대할 수 있는 치료대안으로 안전하고 유효하다고 평가하였다.

의료기술재평가위원회는 “백혈구 수혈의 임상적 효과 및 헌혈자에서 백혈구 축진제의 안전성”에 대해 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2021.2.19.)

백혈구 축진제 투여는 백혈구 수집과정에서 헌혈자의 순환 백혈구 수를 증가시키기 위해 헌혈자에게 축진제를 투여하는 의료기술로 대부분 헌혈자가 성분채집술에 잘 순응되고, 장기적인 부작용 발생은 축진제를 투여하지 않은 경우와 유의한 차이가 없으며, 이외 이상반응 사례는 경미한 수준으로 안전한 기술로 평가하였다.

백혈구 수혈은 호중구 감소증 관련 중증 감염 환자들의 감염 치료 및 상태 호전을 위한 의료기술로,

폐 관련 주요 이상반응이 대조군과 유사한 수준이고 다수의 단일군 연구에서 호흡기계 증상이 보고되었으나 기저질환으로 폐렴 등을 앓고 있는 환자들이 포함되어 있는 점을 감안할 때 안전한 기술로 판단하였다. 유효성은 비교연구의 근거수준이 낮고 결과가 이질적이긴 하나 연구에 포함된 대상자들의 기저질환, 중증도 등 치료결과에 영향을 미칠 수 있는 다양한 요인이 존재하여 기존의 항생제·항진균제 등의 치료에 반응하지 않는 경우 치료대안이 부재한 상황에서 제한적으로 고려될 수 있는 기술로 평가하였다.

이에, 의료기술재평가위원회는 호중구 감소증 관련 중증 감염 환자의 감염 치료 및 상태 호전을 위해, 건강한 헌혈자에 순환 백혈구 수를 증가시키기 위한 촉진제 사용과 치료대안이 없는 환자에 백혈구 수혈을 제한적으로 사용할 수 있는 기술로 권고함(권고등급 I-b)으로 심의하였다.

주요어

호중구 감소증, 과립구 수혈, 백혈구 수혈, 헌혈자, 과립구집락촉진인자, 백혈구성분채집술
Neutropenia, Granulocyte Transfusions, Leukocyte Transfusions, Donor, Granulocyte Colony Stimulating Factor(G-CSF), Leukapheresis

1. 평가배경

한국보건의료연구원에서는 국민건강의 향상 및 보건의료자원의 효율적 사용을 도모하기 위하여 의료기술재평가를 수행하고 있다. 의료기술재평가에 사회적 요구 수용을 목적으로 '2020년 연구주제 대 국민 수요조사'를 수행하였으며, 수요조사를 통해 HTA 국민참여단으로부터 제안된 '백혈구 수혈의 임상적 효과, 백혈구 현혈시 백혈구 촉진제의 안전에 관한 연구' 주제가 의료기술재평가위원회의 우선순위 선정 과정을 통하여 최종 채택되었다.

백혈구(과립구) 수혈은 호중구 감소증 환자에서 생명을 위협하는 감염증을 치료(예방)하기 위해 수십 년에 걸쳐 시행되어 왔으나, 그 임상적 효과에 대한 근거는 명확히 입증되지 않아 널리 받아들여지고 있지는 않다(Pagano et al., 2018).

백혈구 수혈에 사용되는 백혈구 제제는 백혈구 현혈을 통한 성분채혈에 의해 획득된다. 백혈구 현혈은 현혈자가 병원을 3번 방문해야 하는 절차, 긴 현혈시간(3시간 30분 이상), 백혈구 촉진제 부작용 등의 기피요인을 갖고 있으며, 이를 통해 획득한 성분채혈백혈구제제는 전혈, 혈소판, 혈장현혈과 달리 24시간 이내에 환자에게 공급되어야 하는 신속성을 요하는 혈액성분으로 일부 의료기관 자체 혈액원에서 제한적으로 현혈이 이루어진다¹⁾. 또한, 현혈자는 충분한 수의 백혈구를 얻기 위하여 과립구집락촉진인자를 단독 또는 스테로이드와 동시 투여함으로써 말초혈액내의 백혈구 수를 증가시키게 되는데, 이 과정에서 현혈자의 안전성 문제에 대한 의견이 제기되어 왔다(이세나 등 2016).

이에, 백혈구 수혈과 관련하여 '수혜자 측면에서의 임상적 안전성 및 유효성'과, '현혈자 측면에서의 백혈구 촉진제 사용의 안전성'에 대하여 의과학적 근거를 종합적으로 평가하였다.

1) 주제제안서 제안배경의 일부 문구 인용

1.1 평가대상 의료기술

1.1.1 개요

호중구는 인체에 침투하는 미생물에 대해 일차적으로 방어작용에 나서는 선천면역(innate immunity) 중에서도 매우 중요한 요소로 호중구 수가 감소한다는 것은 감염에 취약하게 됨을 의미한다(이동건 등, 2011).

호중구는 염증성 부위로 이동하며, 항균성 펩타이드, 효소 및 활성 산소 종(reactive oxygen species)을 이용하여 침투하는 세균, 특정 진균의 식세포작용 및 세포내 사멸시키는 기능을 한다(Mayadas et al., 2014; West et al., 2019). 또한, 호중구는 과립 단백질 방출(탈과립)과, 호중구 세포외덫(neutrophil extracellular traps, NETs)을 생성하여 세포외 미생물을 사멸시키는 작용을 한다(Brinkmann et al., 2004; McCormick et al., 2010; West et al., 2019). 그 결과 현저한 호중구 감소증이 있거나 호중구 기능장애가 있을 시 감염에 취약하게 반응하는 것이다.

호중구 감소증은 과립구성 백혈구가 $500 \times 10^9/L$ 미만으로 장기간 지속되는 상태를 말하며, 세균 및 진균 등 각종 감염에 취약하게 하여 항암화학요법 및 조혈모세포이식 등을 적용함에 있어 치료 성적, 특히 치료 관련 사망률에 심각한 영향을 미치는 위험 요인이 되고 있다(이세나 등, 2015).

근래에 항암화학 요법의 확대에 의해 호중구 감소가 빈발하고, 또한 호중구 감소 기간이 장기화됨에 따라서 각종 진균성 감염 뿐만 아니라 항생제에 저항을 보이는 세균 감염 등이 주요한 병인균이 되고 있으며, 광범위한 항생제 및 항진균제의 사용과 백혈구 조혈촉진인자인 과립구집락자극인자 혹은 과립구 대식 세포집락자극인자의 투여로 호중구 감소증의 기간을 단축시키고, 감염의 중증도를 완화시킬 수는 있으나 임상에서 이러한 호중구 감소증과 연관된 중증 감염은 여전히 치사율이 높은 것으로 알려져 있다(이병환 등, 2003).

따라서, 호중구 감소증과 연관된 감염에 대한 대체적인 또는 보조적인 치료의 일환으로써 여러 연구자들이 과립구 수혈(granulocyte transfusion) 치료에 대하여 관심을 가져왔으며, 특히 호중구 감소증 환자에서 항생제나 항진균제에 반응을 보이지 않는 중증 감염의 치료에 사용되어 왔다(이병환 등, 2003).

표 1.1 호중구 감소증 기준

절대호중구 수/ μl	임상상
>1500	정상
1000-1500	감염위험성 낮음, 외래에서 치료 가능
500-1000	감염 위험이 높음, 발열시 외래에서 치료가능
<500	감염위험이 높음, 감염시 입원시켜 항생제 투여, 감염에 대한 임상증상이 모호함

1.1.2 백혈구(과립구) 수혈

백혈구 수혈은 환자의 체내에서 부족한 백혈구(특히 과립구)를 수혈에 의해 보충하고자 하는 치료법으로 세포치료의 측면(수혜자)에서 본다면 입양면역요법(adoptive immunotherapy)의 일종이며 헌혈자의 입장에서 본다면 성분 수혈의 일종이다(질병관리본부 연구보고서, 2011).

과립구 수혈의 이론적 근거는 감염 부위로 이동하여 병원체를 제거하기에 충분한 양의 기능성 순환 과립구를 제공하는 것이다(West et al., 2019).

1960-70년대 연구에서는 과립구 수혈이 균혈증을 제거하고 중증 호중구 감소성 백혈병 환자에서 열을 감소시킨다는 것을 보여주었다. 이러한 초기 연구와 접근법의 가설적 타당성에도 불구하고, 수혈의학 단체에서는 다른 세포 수혈치료와 비교하여 과립구수혈의 유용성을 덜 확신하고 있다. 예를 들어, 치료적 적혈구 수혈은 편익(benefit)이 직접적으로 입증된 적은 없지만 빈혈 관리에 널리 이용되고, 구체적인 임상진료지침이 다양한 반면에, 과립구 수혈은 효능(efficacy)을 입증할 근거 부족, 잠재적인 부작용에 대한 우려 및 고품질의 백혈구제제의 이용가능성 한계 등의 이유로 실제로 임상에서는 드물게 사용되고 있다(West et al., 2019).

1.1.3 백혈구 현혈 및 백혈구제제

백혈구 현혈 방법은 표준화되어 있지 않고 시행 기관별 상이한 절차를 따르는 것으로 파악되고 있다. 백혈구 현혈의 과정은 사전검사, G-CSF 투여 및 채집 당일을 포함하여 3회를 방문하는 등 많은 시간이 필요하다. 성분채혈 백혈구제제는 20~24°C에 저장해야하고, 24시간 이내에 수혈해야 하는 등의 제한점 때문에 공급혈액원에서는 공급되지 않아 의료기관 자체 혈액원에서 현혈이 이루어진다. 백혈구제제에는 과립구가 1.0×10^{10} 개 정도 함유되어 있으며 일정치 않은 양의 림프구, 혈소판, 그리고 적혈구가 포함되어 있고 혈장량은 200~250mL 정도이다. 이러한 백혈구제제는 수혈을 통해 골수형성부전증, 심한 호중구 감소증, 항생제 투여 등 치료에 불응하는 감염증 등의 환자에 투여된다(수혈의학, 2014).

1.1.3.1 백혈구 채집

과립구는 건강한 헌혈자의 혈액 은행에 의해 수집된다. 수집 후 24시간동안만 과립구가 사용가능하기 때문에 과립구 수혈요법의 과정을 시작하려면 계획과 협조가 필요하다(West et al., 2019).

수혈을 위한 과립구는 헌혈자의 전혈에서 파생된 성분제제 또는 성분채집술(apheresis) 두 가지 방법으로 채집할 수 있다(Pagano et al., 2018; West et al., 2019).

과립구는 원심분리된 전혈의 백혈구 연층(적혈구와 혈장사이의 층)(buffy coat)을 통해 채집될 수 있으며, 이는 혈소판이 풍부하고 과립구 함량이 적게 된다(GEA-Banacloche, 2017). 백혈구 연층을 이용하여 백혈구를 채집하는 방법의 장점은 성분채집술에 비해 과립구제제를 즉시 사용할 수 있다는 점이다.

전혈 한 단위로부터 얻은 농축백혈구는 위낙 백혈구 함량이 적어 실제적으로는 치료에 이용하기에는 부적합하며, 헌혈자로부터 백혈구성분채집술(leukapheresis)을 시행한다. 이 제제에는 과립구 1.0×10^{10} 개 정

도가 함유되어 있으며 일정치 않은 양의 림프구, 혈소판, 그리고 적혈구가 포함되어 있고 혈장량은 200~250 ml 정도이다(수혈의학 2014).

순환 백혈구수를 증가시켜 원활하게 과립구를 모으기 위해서 헌혈자에게 미리 부신피질호르몬제나 집락자극인자를 투여해야 하며, 농축액 내에 혼합되어 있는 적혈구를 분리하여 다시 헌혈자에게 돌려주기 위하여 hydroxyethyl starch (HES) 등의 침강제를 사용한다. 우리나라에서는 분자량 250,000 정도의 HES인 pentastarch가 Pentaspan (10%)으로 0.9% NaCl 500 ml에 포함되어 시판되고 있다. 부신피질호르몬제 투여 방법은 다양하며 경구로 프레드니솔론 20 mg씩을 백혈구성분채집술 17시간, 12시간 및 2시간 전에 복용하는 것이 한 예이다. 이렇게 할 경우 채집되는 호중구 수는 $1-2.5 \times 10^{10}$ 개가 된다. 과립구집락촉진인자(Granulocyte Colony Stimulating Factor, 이하 G-CSF) 300 μ g을 12시간 전에 피하주사하면 채집되는 백혈구 수를 2-4배 정도로 늘릴 수 있다(수혈의학, 2014).

전반적으로 헌혈자에게 촉진제를 투여하지 않고 수집된 경우에 과립구는 $0.1 \sim 1 \times 10^{10}$ 개, 스테로이드 촉진제만 투여한 경우 $1 \sim 2.5 \times 10^{10}$ 개, 스테로이드와 G-CSF 촉진제를 모두 투여한 경우 G-CSF 용량 및 투여 스케줄에 따라 $4 \sim 8 \times 10^{10}$ 개 또는 그 이상의 과립구를 함유하는 것으로 보고되고 있다(Strauss et al., 1986; Bensinger et al., 1993; Caspar et al., 1993; Liles et al., 2000; Pagano et al., 2018).

표 1.2 채집방법에 따른 과립구 성분 함유

	Volume(ml)	Hct(%)	Neutrophils($\times 10^{10}$)	Lymphocytes($\times 10^9$)	Platelets($\times 10^9$)
Buffy Coat(single)*	55-65	35-59	0.04-0.2	0.6-2.8	50-105
Pooled Buffy Coat†	232-272	18-24	0.7-1.17	5.2-8.2	226-585
Apheresis (steroid only)‡	215-330	10-15	1.2-2.7	1.5-2.0	50-180
Apheresis (G-CSF \pm steroid)‡	300-375	10-15	4.0-8.4	1.5-5.0	50-250

* Bashir et al., 2008, † Massey et al., 2012, ‡ Internal data, NIH
출처 : West et al., 2019

성분채집술을 통한 과립구 수집은 환자의 '가족 및 친구'인 헌혈자 또는 지역사회 헌혈자로부터 얻을 수 있으며, 이 과정에는 헌혈자 선별 및 상담, 감염병 및 혈청학적 검사, 헌혈자에게 스테로이드(단독 또는 G-CSF와 병용) 촉진제 투여 등의 여러 단계가 포함되고 있다(Pagano et al., 2018).

성분채집술은 촉진제 투여 후 몇 시간 후에 이루어지며(주로 헌혈자는 아침 채취 전날 밤에 스테로이드(단독 또는 G-CSF 병용)를 투여받음), 구연산염은 항응고제로 사용되고, 절차는 약 2시간 진행된다. 동 절차와 관련된 부작용은 드물고, 보통 경미하며 citrate 독성과 관련되어 있다. 일회량 G-CSF와 관련된 부작용은 경미한 근골격통증, 두통 및 피로가 포함된다(Prcie et al., 2000; Pagano et al., 2018). 반대로, 줄기세포(stem-cell) 헌혈자의 자극을 위해 전형적으로 사용되는 반복투여 용량의 G-CSF는 비장비대, 드물게 비장파열, 급성 폐손상 및 염증성 질환의 발적을 포함하여 보다 심각한 부작용을 초래할 수 있다(McCullough et al., 2008; Pagano et al., 2018).

1.1.3.2 용량 및 투여

성분채혈백혈구에 대해 대부분의 경우 HLA 검사는 실시하지 않으나 이 제제 내에는 많은 양의 적혈구가 포함되어 있으므로 적혈구 적합성 검사는 반드시 시행해야 한다. 백혈구 수혈시에도 표준혈액필터는 반드시 사용해야 한다(수혈의학, 2014).

백혈구 수혈요법은 아직 그 용량이나 기간에 대해서 일반적으로 인정되는 기준은 없다(수혈의학 2014). 백혈구 수혈의 효능을 기대하려면 최소 1×10^{10} 과립구(또는 1.5×10^8 과립구/kg)를 투여해야 한다는 일반적인 합의는 있지만, 이를 입증할 만한 임상적인 근거는 부족하다. 많은 전문가들은 최소한 4×10^{10} 이상의 과립구가 필요할 것으로 보고 있다. “고용량” 과립구 수혈의 용어는 0.6×10^9 /kg (이는 70kg 수혜자에서 상기 언급된 4×10^{10} 을 제공함) 과립구 이상을 지칭하는데 사용하였다(Price et al., 2015; GEA-Banacloche, 2017). 성분채집술에 의해 얻어진 과립구의 성인 치료 용량은 수혜자의 체중(kg)당 1.5×10^8 내지 3×10^8 과립구를 함유하고 있다(de Consil, 2015; GEA-Banacloche, 2017).

성분채혈백혈구는 20-24°C에 저장하며, 가능한 한 빨리 늦어도 24시간 이내에 수혈해야 한다(수혈의학, 2014).

1.1.3.3 적응증

성분채혈백혈구는 ① 골수형성 부전증, ② 호중구가 $500/\mu\text{l}$ 이하인 호중구 감소증, ③ 적절한 항생제 치료에 호전되지 않는 발열이 24-48시간 지속될 때, ④ 또는 항생제 투여 등의 치료에 불응하는 감염증 환자로서 생명 연장의 가능성이 어느정도 있는 경우 및 ⑤ 신생아의 패혈증에 사용되며 임상적으로 효과가 있다는 보고도 많으나 숙주의 저항력, 원인균의 종류, 기회감염의 유무, 수혈되는 백혈구의 성상 등 변수가 많아 치료효과를 판정하기가 매우 힘들며 뚜렷한 효과를 관찰하지 못하는 경우도 있다(수혈의학, 2014).

1.1.4 관련 국내 의료수가

수혈관련 진료수가는 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수」 제1편 제2부 제16장 전혈 및 혈액성분제제료의 수가 및 혈액관리법 제9조에 의거 산정토록 되어 있으며 혈액관리료는 기본진료료인 병원관리료에 포함되는 것으로 별도 산정하지 아니하나, 혈액관리료 급여기준에 의거 일정 조건을 갖춘 요양기관에 한해서 별도 산정 가능하다(고시 제2018-269호, '19.1.1. 시행).

표 1.3 혈액관리료

보험분류번호	가-11-1	수가(보험EDI)코드	AL900
급여여부	급여	적용일자	2014-08-01
관련근거	보건복지부 고시 제2014-113호 (2014.7.22.)		
행위명(한글)	혈액관리료 [Unit당]		
행위명(영문)	Blood Management Fee		
정의 및 적응증	- 실시목적: 안전하고, 적절한 수혈을 위한 혈액제제의 입고, 보관, 출고 및 정도관리의 제반 활동 - 적응증: 수혈이 이루어진 모든 혈액제제 (제16장 분류항목)		
실시방법	1) 혈액은행 담당 진단검사의학과 전문의 업무 ① 혈액제제의 입고, 보관, 출고 등의 관련 업무에 대한 지도 및 감독 ② 혈액제제에 대한 정도관리 - 입고 혈액, 보관 혈액, 출고 전 혈액의 적정성 확인 - 입고/재고/출고 관련 전산프로그램의 적정성 확인 ③ 혈액은행 장비에 대한 정도관리 - 혈액제제의 적정보관을 위한 혈액보관 전용 냉장고 및 냉동고, 혈장해동기, 혈소판 교반기 등의 정도관리 ④ 혈액은행 검사에 대한 정도관리 - 안전수혈을 위한 수혈 전 검사에 대한 정도관리 - 혈액은행 각종 시약에 대한 정도관리 ⑤ 혈액반납 및 폐기 관리 ⑥ 적정수혈에 대한 임상 자문 ⑦ 수혈부작용 감시 및 대처 ⑧ 혈액은행 직원 교육 및 평가 ⑨ 수혈위원회 구성 및 활동 2) 혈액은행 담당 임상병리사 업무 ① 혈액 입고 관리 - 공급혈액원에 소요량 주문 - 입고 혈액의 이상 유무 확인 ② 혈액 보관 관리 - 혈액형별 재고량 산출 및 현황 파악 - 주기적인 보관 혈액의 이상 유무 확인 ③ 혈액 출고 관리 - 출고 요청된 혈액제제 준비/보관 - 출고전 혈액제제 이상 유무 확인을 비롯한 최종 점검 ④ 혈액 반납 업무 - 반납된 혈액제제 육안 점검 및 최소 1일 이상의 검역보관 - 혈액 재고량 재산정 및 장부 기입 등 행정처리 ⑤ 혈액 폐기 업무 - 폐기 예정 혈액의 별도 보관관리 - 혈액 폐기 장부기입 등 행정처리 ⑥ 각종 정도관리 업무 - 혈액은행 전용 냉장고 및 냉동고, 혈소판 교반기, 혈장해동기 등의 관리		
세부사항	보건복지부 고시 제2014-126호로 세부인정기준 신설됨.		

표 1.4 건강보험요양급여비용목록 내 백혈구 관련 혈액성분제제 항목

분류번호(코드)	분류
파-2 (X2101)	제16장 전혈 및 혈액성분제제료 혈액성분제제 가. 분획제제에 의한 것 (23) 농축백혈구, 전혈 320 ml 기준
파-2 (X2102)	(24) 농축백혈구, 전혈 400 ml 기준
파-2 (X2502)	나. 혈액성분채집술에 의한 것(성분채혈) (3) 성분채집 백혈구(250 ml)

성분채혈에 의한 수혈시 검사료 및 주사료 산정방법 관련한 심사기준의 내용은 다음과 같이 확인되고 있다.

관련근거 : 고시 제2018-281호(행위), 2019.1.1.시행 (최초 2008.8.1.시행)
<ol style="list-style-type: none"> 1. 혈액성분채집술에 의한 혈액성분을 채혈하는 비용에는 공혈적합성 여부를 판정하기 위한 진단비용 즉, 혈액소, 혈액형, 매독, 간기능, AIDS 및 간염(C형 간염포함) 등의 검사료가 포함된 포괄수가임 2. 동일 공혈자의 혈액성분제제를 동일 수혈자에게 여러번 수혈하는 경우에도 ABO 및 Rh 혈액형 검사는 1일 1회, 교차시험은 매 Unit마다 산정할 수 있음 3. 수혈자에 대한 혈액성분 주사료는 '마5 정맥내 점적주사 소정점수'를 산정할 수 있음

표 1.5 주사료(정맥내 점적 주사)

보험분류번호	마5가	수가(보험EDI)코드	KK0051
	마5나		KK0052
	마5다		KK0053
급여여부	급여	적용일자	-
행위명(한글)	정맥내 점적주사-100 ml 미만 [1병 또는 포장단위당]		
	정맥내 점적주사-100 ml~500 ml [1병 또는 포장단위당]		
	정맥내 점적주사-501 ml~1000 ml [1병 또는 포장단위당]		
행위명(영문)	Continuous Intravenous Injection		
적응증	정맥내 점적 주사		
실시방법	<ol style="list-style-type: none"> 1. 주사약제를 준비한다. 2. 정맥로 준비한다. 3. 정맥내 점적 주사한다. 4. 점적 속도 조절 한다. 5. 점적 주사중 환자 관찰한다. 6. 정맥로 제거한다. 		
세부사항	시술중 시간 : 1-10분		

요양기관이 혈액성분을 페레시스 방법에 의하여 환자에게 직접 공급하고자 하나 성분채혈을 할 공혈자가 없어 대한적십자사 혈액원 또는 다른 의료기관의 혈액원으로부터 페레시스에 의한 혈액성분을 공급받을 경우 수가산정방법에 대한 심사기준 내용은 다음과 같다.

관련근거 : 고시 제2018-281호(행위), 2019.1.1.시행 (최초 2008.8.1.시행)

1. 페레시스에 의하여 혈액성분을 분리한 혈액원에서는 해당 혈액성분을 요양기관에 공급할 때에 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수」 제1편 제2부 제5장 주사료 [산정지침] (1) 단서규정에서 인정하는 재료대 및 약제료의 구입영수증을 첨부하여 제출하여야 하고,
2. 페레시스에 의한 혈액성분을 공급받아 환자에게 수혈한 요양기관은 파2나 혈액성분채집술에 의한 것[성분채혈]의 소정 점수를 산정하고 그때에 소요된 약제 및 재료대는 그 혈액성분을 공급한 “혈액원”으로부터 제출받은 구입 영수증상에 기재된 금액을 청구하는 것임. 이 경우 요양기관에서는 요양급여비용명세서의 내역란에 공급받은 혈액원의 명칭을 기재하여야 함
3. 환자에게는 요양기관에서 직접 페레시스에 의한 혈액성분을 수혈한 것과 같은 기준으로 본인부담금을 산정하고 요양기관과 혈액원간의 정산방법은 상호 협의하여 처리함

페레시스공혈자 검사에 대한 심사기준 내용은 다음과 같다.

관련근거 : 고시 제2007-139호(기결정), 2007-12-28

제16장 전혈 및 혈액성분제제로 [산정지침]-(3)에 의거 페레시스 공혈자에 대한 공혈적합성 여부 판정을 위한 검사비용은 페레시스 소정점수에 포함됨
 다만, 헌혈자 적합성 여부 검사결과 부적합으로 판정되어 혈액성분채집술을 실시하지 않은 경우 소요된 검사비용은 국민건강보험법시행규칙 [별표5]-1-마. 에 의거 요양급여 비용의 100분의 100으로 본인부담함

1.1.5 국내 사용 현황

국내에서 백혈구 헌혈 시 투여되는 G-CSF로는 필그라스티움(filgrastim, 그라신주)과 레노그라스티움(lenograstim, 뉴트로진주)이 사용된다. 스테로이드제제의 투여 여부는 백혈구 성분채혈 실시 기관마다 상이하며 대부분 덱사메타손(dexamethasone)이 사용 중인 것으로 확인되었다. 사용되는 약제 종류, 용량, 투여시간, 투여경로 등은 의료기관에 따라 다소 차이가 있는 것으로 확인되었고 G-CSF의 경우 대체로 filgrastim 300 µg을 12시간 전 피하주사로 투여하고 스테로이드제제는 덱사메타손 8 µg을 12시간 전 경구 투여한다.

표 1.6 혈액제제 혈액공급실적(수혈용)

단위:혈액량(unit)

수혈 용량별	2015년		2016년		2017년		2018		2019	
	전체	농축 백혈구								
합계	4,048,199	1,087	3,920,575	329	4,136,518	238	4,277,762	73	4,146,367	284
320ml	1,324,302	341	1,199,644	103	1,287,148	38	1,340,479	3	1,393,810	52
400ml	2,526,699	746	2,504,209	226	2,645,240	200	2,732,527	70	2,752,557	232

출처 : KOSIS (대한적십자사, 혈액정보통계)

표 1.7 연도별 백혈구 혈액제제 관련 진료행위코드 환자수/사용량 추이

단위: 환자수-명, 사용량-회

의료행위 (코드)	2015년		2016년		2017년		2018년		2019년	
	환자수	사용량								
수혈*	364,214	3,579,797	380,667	3,645,893	366,288	3,572,586	290,215	4,078,592	391,451	4,060,376
농축백혈구, 전혈 320ml (X2101)	42	329	27	172	38	121	25	43	40	153
농축백혈구, 전혈 400ml (X2102)	95	781	44	379	42	231	29	63	39	272
성분채집 백혈구 (250ml) (X2502)	130	655	124	557	131	635	126	546	127	515

출처 : 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템, 진료행위(검사/수술 등) 통계조회(심사년도 기준)

* 국민관심진료행위(검사/수술 등) 통계 조회

표 1.8 연도별 백혈구 혈액제제 관련 진료금액 추이

단위: 천원

의료행위(코드)	2015년	2016년	2017년	2018년	2019년
수혈*	178,989,817	190,517,106	189,814,345	221,268,795	223,004,193
농축백혈구, 전혈 320ml (X2101)	13,686	7,255	5,284	1,937	7,111
농축백혈구, 전혈 400ml (X2102)	35,928	17,771	11,211	3,137	13,982
성분채집 백혈구 (250ml) (X2502)	83,571	72,843	85,458	75,560	73,026

출처 : 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템, 진료행위(검사/수술 등) 통계조회(심사년도 기준)

* 국민관심진료행위(검사/수술 등) 통계 조회

표 1.9 [참고] G-CSF 주사제 관련 고시 내용

제목	G-CSF 주사제 filgrastim (품명: 그라신프리필드시린지주 등) Lenograstim (품명: 뉴트로진주)
관련근거	고시 제2013-127호
게시일자	2013-09-01

1. 허가사항 범위 내에서 투여 시 요양급여 함을 원칙으로 함.
2. 허가사항 중 호중구 감소증의 경우 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

- 아 래 -

- 가. 호중구수가 1000/mm³ 미만일 경우 투여를 시작하여 3000/mm³까지 투여하는 경우
 - 나. 조혈모세포이식의 경우 이식 후 투여를 시작하여 호중구수가 3000/mm³까지 투여하는 경우
 - 다. 암 환자(항암화학요법 또는 조혈모세포이식후 등)의 호중구 감소증의 경우에는 「암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」 범위 내에서 인정
3. Lenograstim(품명: 뉴트로진주)은 허가사항 범위(효능·효과)를 초과하여 간 이식 후 면역억제제 투여로 인한 호중구 감소증에 투여 시 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

1.2 국외 급여현황

국외에서 보험 등재 관련한 현황은 표 1.10과 같이 확인되었다.

표 1.10 국외 등재 현황

구분	내용
미국 CPT 코드 (2020년도)	36430 Transfusion, blood or blood components
일본 보험등재	확인안됨

1.3 관련 선행연구

1.3.1 가이드라인

1.3.1.1 국내 수혈가이드라인(2016)

국내 수혈가이드라인(2016)²⁾에서는 백혈구수혈에 대한 지침내용은 없는 것으로 확인하였다.

2) 질병관리본부, 대한수혈학회. 제4판 수혈가이드라인.

1.3.1.2 영국 NHSBT Granulocyte Working Group

영국의 국민보건서비스 혈액 및 이식 기구(NHSBT, NHS Blood and Transplant)의 Granulocyte Working Group에서는 백혈구수혈의 임상적 적응증, 백혈구 출처, 백혈구제제의 저장, 출고 및 이송 등 관리기준에 대한 가이드라인 (Clinical Guidelines for the use of Granulocyte Transfusions, 2016)³⁾⁴⁾을 제시하였다.

수혈자와 연고가 없는 헌혈자에게 백혈구 성분채혈을 하는 경우 G-CSF 및 스테로이드 투여를 금지하며 촉진제를 투여한 백혈구 헌혈은 사전 동의 및 안전한 헌혈자 선정을 보장하는 승인된 임상프로토콜 하에서만 사용이 가능하다.

백혈구 수혈의 임상적 적응증은 아래의 내용과 같이 제시되었다.

○ 백혈구(과립구) 수혈의 임상적 적응증

- 치료목적의 백혈구수혈은 중증 중성구감소증 환자에게 다음의 기준을 모두 만족시키는 경우에 시도될 수 있음.
 - 선천성 또는 후천성 골수부전증후군에 의한 중증 중성구감소증 [절대중성구수 (absolute neutrophil count)가 $0.5 \times 10^9/L$ 이하]
 - 질병의 완화를 위한 치료가 되고 있어야 함
 - 세균 또는 진균 감염이 확인되었거나 가능성이 매우 높아야 하며, 피부, 점막, 또는 영상의학적 검사를 통하여 감염이 확산되고 있음을 증명되며 적절한 항균제 치료에 반응이 없는 경우
 - 빠른 시일 내에 중성구 수치가 회복될 것으로 예상되거나, 완치 요법이 계획되어 있는 경우
- 중성구 기능이상을 가진 환자의 경우 중성구의 수치와는 관계없이 백혈구수혈이 시도될 수 있음. 단, 세균 또는 진균 감염이 확인되었거나 가능성이 매우 높아야 하며, 피부, 점막, 또는 영상의학적 검사를 통하여 감염이 확산되고 있음을 증명되며 적절한 항균제 치료에 반응이 없어야 함.
- 다음의 경우에는 백혈구수혈은 적응증이 아님.
 - 골수부전을 가진 환자에서 자발적인 중성구 수의 회복이 기대되지 않거나, 더 이상의 치료가 예정되어 있지 않는 경우
 - 중성구감소증이나 중성구 기능 이상이 없는 패혈증
 - 불명열(Fever of unknown origin)

1.3.1.3 일본 수혈·세포치료학회 과립구수혈연구회

일본 수혈·세포치료학회에서는 헌혈자와 수혈자의 안전관리를 위한 의료기관의 적절성, 백혈구 헌혈자의 관리, 백혈구제제의 정도관리, 백혈구 수혈의 유효성 평가 등의 내용을 담은 백혈구수혈 가이드라인(2010)⁵⁾⁶⁾을 제시하였다.

백혈구 헌혈자로부터 백혈구 헌혈, 채집 방법, G-CSF 또는 스테로이드 투여, 적혈구 침강제의 사용, 백혈구 헌혈의 장단기 효과 내용을 포함하는 동의서를 받아야 한다고 명시하였으며, 건강한 헌혈자에 G-CSF 투여의 장단기 부작용 관련 자료를 수집하기 위한 레지스트리를 만들 것을 권장하고 있다.

백혈구 수혈의 적절한 적응증은 G-CSF 치료에 반응하지 않는 절대중성구수 500/uL 이하의 지속적이고 “가역적인” 중성구감소증과 중증 감염(예; 패혈증 의증을 포함한 패혈증, 간 또는 비장 농양,

3) Elebute M, Massey E, Benjamim S, Stanworkth S, Navarrete C, Lucas G. Clinical Guidelines for the use of Granulocyte Transfusions. NHSBT Granulocyte Working Group 2016,
 4) 재인용 : 질병관리본부 연구보고서 2011. 성분채혈백혈구제제 사용현황, 유용성 고찰 및 관리방안 개선을 위한 연구
 5) Ohsaka A, Kikuta A, Ohto H, Ohara A, Ishida A, Osada K, et al. Guidelines for safety management of granulocyte transfusion in Japan. Int J Hematol 2010;91:201-8.
 6) 재인용 (질병관리본부 2011 보고서)

연조직염(cellulitis), 골수염(marrow myelitis)이 있는 경우로 제시하였다.

과립구 헌혈자와 수혈자 모두의 안전 관리를 고려하여, 백혈구 수혈 치료를 수행할 시에는 주의를 기울여야 한다. 또한 백혈구 수혈요법의 효능을 명확히 하고, 어떤 환자그룹에서 가장 많은 이득을 받을지 이를 확인하는 추가적인 무작위배정 비교연구가 필요하다고 언급하였다.

1.3.2 국내 연구보고서

질병관리본부에서 발간된 연구보고서(2011)⁷⁾에서는 국가 혈액 정책의 기초자료 생성을 위해 국내 성분채혈백혈구제제의 헌혈 및 수혈 현황 파악, 국내외 문헌 고찰 등을 수행하였다.

백혈구 축진제 관련해서 G-CSF를 투여 받은 헌혈자의 안전성 측면에서 보고한 문헌이 거의 없어 말초조혈모세포 수득을 위해 G-CSF를 투여 받은 헌혈자에 대한 문헌을 참고하여 제시되었다. 문헌고찰 결과 헌혈자에서 나타나는 단기적 부작용은 조절할 수 있었으나 장기적 부작용의 증가 위험에 대한 뚜렷한 근거는 없는 것으로 확인하였다. 정상 헌혈자에 1회 G-CSF를 투여하는 것에 대해 반대할 만한 구체적인 근거는 제시하기 어려우므로 헌혈자에게 충분한 설명과 이해를 전제로 1회 G-CSF를 투여하는 것은 가능하며 2회 이상 투여 시에는 보다 신중한 결정이 필요한 것으로 결론지었다.

백혈구 수혈에 대한 효과성 관련해서는 국내외 60여개의 문헌고찰 결과, 환자의 기저질환, 전신상태 및 감염증의 종류와 심각도 등의 다양한 인자에 따라 백혈구 수혈의 효과가 달라질 수 있어, 모든 환자/질환/감염증에 대하여 일괄적으로 백혈구수혈의 효과 유무를 평가하는 것은 어렵다고 결과 제시하였고, 현 수준의 근거 하에 해당 범위 내에서 의료인의 자율적인 진료를 보장하되, 보다 구체화된 근거를 확립하기 위해 전향적인 연구가 필요하다고 결론을 맺고 있었다.

1.3.3 국외 체계적 문헌고찰

Estcourt 등(2016) 코크란 리뷰⁸⁾에서는 2005년 코크란 리뷰를 업데이트 한 자료로써, 호중구 감소증 또는 호중구 기능장애가 있는 환자에서 감염을 치료하는데 항생제의 보조적 치료로써 과립구 수혈의 안전성 및 효과를 평가하였다. 총 10편의 RCT (n=587)가 포함되었으며, 이들은 1975-2015년에 수행된 연구들이었다. 호중구 기능장애 환자가 포함된 연구는 없었다. 모든 원인 사망률(30일)은 치료적 과립구 수혈을 받은 군과 수혈을 받지 않은 군간 유의한 차이가 없었고(총 6편, n=321, RR 0.75, 95% CI 0.54-1.04), 과립구 용량 세부군 분석시에도 유의한 차이가 없었다($<1 \times 10^{10}$ per day vs. $\geq 1 \times 10^{10}$ per day). 연구시기에 따른 세부군 분석시, 모든 원인 사망률은 차이가 있었다(2000년 이전과 이후, p=0.03). 가장 최근에 수행된 1편의 연구에서는 모든 원인 사망률은 유의한 차이가 없는 것으로 보고되었고(n=111, RR 1.10, 95% CI 0.70-1.73), 2000년 이전에 수행된 연구들에서는 과립구 수혈을 받은 군에서 모든 원인 사망률이 감소하는 것으로 보고되었다(5편, 대상자수 210명, RR 0.53, 95% CI 0.33-0.85). 폐에 심각한 부작용 사건의 발생이 있는지는 근거가 불충분하였다(1편, 대상자수 24명, RR 0.85, 95%

7) 질병관리본부 연구보고서 2011. 성분채혈백혈구제제 사용현황, 유용성 고찰 및 관리방안 개선을 위한 연구

8) Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S, Doree C, Trivella M, Massey E. Granulocyte transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016

CI 0.38-1.88). 그 밖에 항생제 치료기간, 치료중단을 요하는 부작용 사건 수, 삶의 질에 대해 보고된 연구는 없었다. 골수억제화학요법 또는 조혈모세포이식으로 인해 호중구 감소증이 있는 환자에서, 과립구 수혈이 모든 원인 사망률에 영향을 미치는지 여부를 결정하기에 근거가 불충분한 것으로 제시되었다.

Pamm 등(2011) 코크란 리뷰⁹⁾에서는 호중구 감소증이 있는 신생아에서 패혈증이 확인되거나 의심되는 경우, 항생제의 보조치료로서 과립구 수혈이 모든 원인의 사망률 및 신경학적 의료결과 등에 미치는 효과를 평가하였다. 총 4편의 RCT 연구(3편은 패혈증과 호중구 감소증이 있는 영아 44명 대상으로 위약/무치료군과 비교한 연구, 1편은 항생제 치료중인 패혈증 및 호중구 감소증 영아 35명을 대상으로 IVIG(intravenous immunoglobulin)와 비교한 연구)가 포함되었다. 모든 원인 사망률 관련해서는 위약 및 무치료군과 비교시 유의한 차이가 없었으며(3편, RR 0.89, 95% CI 0.43-1.86), IVIG와 비교시 경계적(marginal) 차이가 있는 것으로 보고되었다(1편, RR 0.06, 95% CI 0.00-1.04). 폐 합병증은 buffy coat 수혈을 사용한 1편의 연구에서만 보고되었으며, 1세 이후의 신경학적 의료결과를 보고한 연구는 확인되지 않았다.

2. 평가 목적

본 평가에서는 ‘헌혈자에서 백혈구 촉진제’의 안전성 및 ‘수혜자에서 백혈구 수혈’에 대한 안전성 및 유효성에 대한 의과학적 근거를 평가하였다.

9) Pamm M, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia. Cochrane Database of Systematic Review. 2011

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 ‘백혈구 수혈’에 대한 임상적 안전성 및 유효성 평가와 함께, 건강한 헌혈자로부터 백혈구 헌혈시 사용되는 백혈구 촉진제에 대한 안전성을 체계적 문헌고찰 방법론을 이용하여 의과학적 근거를 평가하고자 하였으며, 이와 관련한 세부 평가방법은 다음과 같다.

1.2 PICO-T(timing)S(study design)

1.2.1 핵심질문

- 호중구 감소증 또는 호중구 기능장애 환자로, 감염이 동반되거나 감염이 의심되는 환자에서 백혈구 수혈은 임상적으로 안전하고 유효한가?
- 건강한 헌혈자로부터 백혈구 헌혈시, 백혈구 촉진제의 사용은 임상적으로 안전한가?

표 2.1 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용		
대상 환자 (Patients)	호중구 감소증 또는 호중구 기능장애 환자로, 감염 및 감염이 의심되는 환자		
중재법 (Intervention)	백혈구 수혈		
비교치료법 (Comparators)	대조군 (보존적 치료)		
결과변수 (Outcomes)		수혜자	헌혈자
	안전성	- 부작용, 합병증 보고 • 발열성 및 알레르기성 반응 • 폐 관련 합병증 • 수혈 관련성 이식편대 숙주반응 • 수혈에 의한 감염 등	- 부작용, 합병증 보고 • 중대한 부작용 : 혈소판감소증, 비장 파열 등 • 경미한 부작용 : 열, 골 통증, 간 수치 (AST 등) 상승 등

구분	세부내용	
유효성	<ul style="list-style-type: none"> • 전체 사망률, 감염으로 인한 사망 • 감염의 임상적 호전 • 발열시간 • 항생제 사용일수 • 호중구 수 증가 및 수혈 후 호중구 감소 증의 기간 	-
추적관찰기간 (Time)	제한하지 않음	
연구유형 (Study Design)	제한하지 않음	

1.3 문헌검색

문헌은 현재 가용할 수 있는 데이터베이스 범위 내에서 국내와 국외로 나누어 수행하였다. 사용된 데이터베이스는 다음과 같으며 각 데이터베이스의 1차 검색 내역은 부록 3 ‘문헌 검색 현황’에 자세히 기술하였다.

1.3.1 국내

국내 검색 문헌은 아래에 기술된 5개의 인터넷 검색 데이터베이스를 이용하였다.

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

KoreaMed	https://koreamed.org/
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
학술연구정보서비스(RISS)	http://www.riss.kr/
한국학술정보(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
국가과학기술정보센터(NDSL)	http://www.ndsl.kr/

1.3.2 국외

국외문헌 데이터베이스는 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE 및 Cochrane Library를 이용하였다.

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

Ovid-MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid-Embase	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	https://www.cochranelibrary.com/

1.4 문헌선정

문헌선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하여, 문헌 선택 배제 기준에 의거하여 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 제3자의 논의를 통해 합의하여 선정하였다.

표 2.4 선택배제기준

구분	내용
선택기준 (inclusion criteria)	- 백혈구 수혈이 수행된 연구 - 사전에 정의된 의료결과가 하나 이상 보고된 연구
배제기준 (exclusion criteria)	- 동물실험 또는 전 임상시험 연구 - 원저가 아닌 연구(체계적문헌고찰, 리뷰문헌, 가이드라인, 사설, 의견 등) - 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구 - 회색문헌 - 증례보고

1.5 비뚤림 위험 평가

선택된 문헌의 비뚤림 위험 평가는 연구유형에 따라, 무작위배정 비교연구(Randomized studies)는 Cochrane의 Risk of Bias를, 비무작위 비교연구(Non-randomized studies)는 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS) ver 2.0를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다. 단일군 연구는 별도의 비뚤림 위험 평가를 수행하지 않았다.

표 2.5 비뚤림 위험 평가도구

비뚤림 유형	Cochrane RoB 평가항목	RoBANS 평가항목	평가 결과
선택 비뚤림 (Selection bias)	무작위배정 순서생성 (Sequence generation)	대상군 비교가능성 대상군 선정	낮음 /불확실 /높음
	배정은폐 (Allocation concealment)	교란변수	
실행 비뚤림 (Performance bias)	눈가림 수행 (Blinding of participants, personnel)	노출 측정	
결과확인 비뚤림 (Detection bias)	결과 평가에 대한 눈가림 수행(Blinding of outcome assessment)	평가자의 눈가림 결과 평가에 대한 눈가림	
탈락 비뚤림 (Attrition bias)	불완전한 결과자료 (Incomplete outcome data)	불완전한 결과자료	
보고 비뚤림 (Reporting bias)	선택적 결과보고 (Selective outcome reporting)	선택적 결과보고	
기타 비뚤림 (Other bias)	기타 잠재적 비뚤림 (Other bias) : 병용치료법, Industrial funding source		

1.6 자료추출

자료추출은 사전에 정해진 자료추출서식을 활용하여 두 명의 연구자가 독립적으로 수행하고, 의견 불일치가 있을 경우 연구진 회의를 통해 논의하여 합의하였다.

자료추출할 주요 내용은 연구특성, 연구대상 및 연구방법, 연구결과 지표를 위주로, 소위원회 논의를 통하여 세부지표 설정 후 추출을 완료하였다.

1.7 자료분석 및 합성

최종 선정된 문헌은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하며, 불가능한 경우 질적 검토(qualitative review)를 수행하였다.

메타분석 효과추정치는 이분형 변수인 상대위험도(relative risk ratio, RR)로 분석하였고, 포함된 연구들의 인구집단, 중재법의 다양성이 존재하므로 변량효과 모형을 사용하였다.

메타분석 시, 이질성 판단은 우선 시각적으로 forest plot을 확인하고, Cochran Q statistic ($p < 0.10$ 유의성 판단기준)과 I^2 통계량을 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단한다. I^2 통계량이 50% 이상일 경우 문헌 간 이질성이 있는 것으로 판단한다(Higgins 등, 2008).

동 기술의 경우 시술의 효과는 여러 인자들에 의해 영향을 받을 수 있으므로, 환자 특성, 중재시술 특성(백혈구 수집방법, 투여용량, 촉진제), 연구 특성별(연구시기, 연구유형)을 고려하여 하위군 분석을 수행하였다.

1.8 근거수준 평가

본 연구에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과는 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)을 이용하여 근거수준을 평가하였다.

1.9 권고결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종심의를 진행한 후에 아래 표의 기준에 따라 최종 권고등급을 제시하였다.

표 2.6 권고등급

권고등급	설명	세부등급	설명
I 권고함	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고함	a	권고강도 높음
		b	권고강도 낮음
II 권고하지 않음	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고하지 않음		

1.10 위원회 운영

해당 의료기술의 소위원회 구성은 진단검사의학과(수혈의학)(2인), 혈액종양내과(2인), 감염내과(1인), 소아청소년과(1인), 근거기반의학 전문가(1인)의 총 7인으로 구성되어 운영되었다.

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

국내외 데이터베이스를 통해 총 3,293편(국외 2,826편, 국내 467편)이 검색이 되었으며, 수기검색 2편을 포함하여 각 DB별 중복검색된 문헌을 제거한 총 2,358편(국외 2,098편, 국내 260편)을 대상으로 제목·초록 검토를 통해 295편(국외 268편, 국내 27편)을 선별하였으며, 이후 원문(full text) 검토를 통해 최종적으로 총 107편(국외 97편, 국내 10편)의 문헌이 선정되었다. 문헌선정 흐름도는 그림 3.1과 같다.

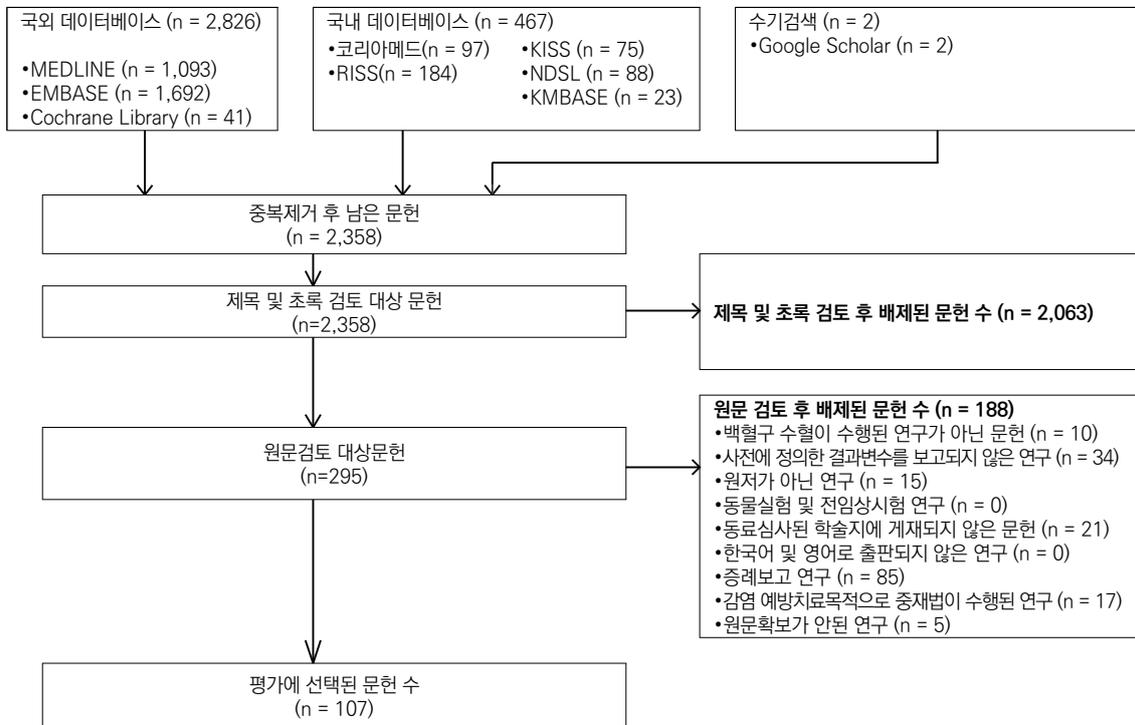


그림 3.1 문헌선정흐름도

1.2 선정문헌 특성

본 평가에 선택된 문헌은 총 107편(국외 97편, 국내 10편)이었다. 연구유형을 구분하면, 비교연구는 총 29편(무작위배정 비교연구 13편, 비무작위 비교연구 16편), 단일군연구는 총 78편이었다(표 3.2).

출판연도별로 구분해서 살펴보면, 1970~80년대는 38편, 1990~1999년 13편, 2000~2009년 25편, 2010~2019년 31편의 문헌이 확인되었다.

출판연도		연구유형	
분류	n	비교연구	증례
1970-1974	1	1	0
1975-1979	18	7	11
1980-1984	14	7	7
1985-1989	5	3	2
1990-1994	3	2	1
1995-1999	10	0	10
2000-2004	10	3	7
2005-2009	15	2	13
2010-2014	16	1	15
2015-2019	15	3	12
총계	107	28	78

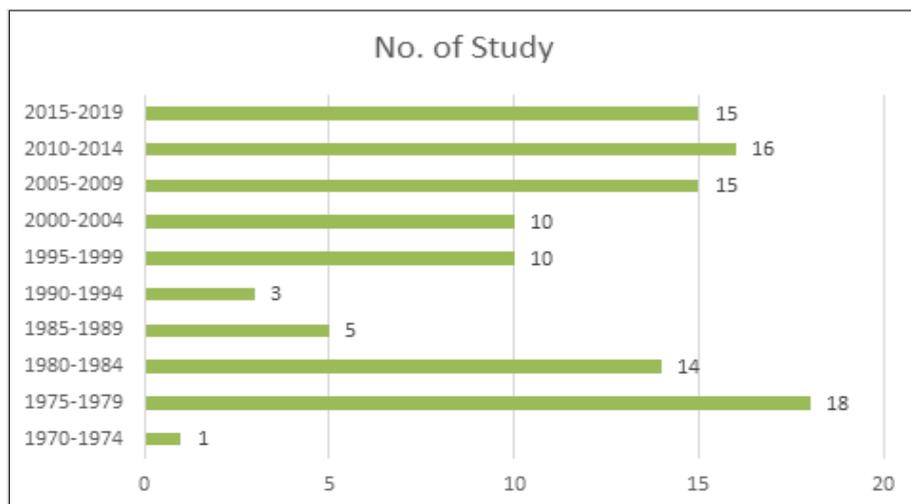


그림 3.2 출연연도별 연구 수

연구가 수행된 국가는 미국이 44편으로 가장 많았으며, 뒤이어 한국이 12편으로 확인되었다. 이외에도 독일 9편, 터키 5편, 영국, 일본, 캐나다 각 4편, 스웨덴, 오스트리아, 이탈리아, 중국 각 3편, 인도, 핀란드, 호주 각 2편, 그 외 인도, 체코, 이스라엘, 싱가포르, 스위스, 사우디아라비아에서 1편씩 연구가 수행된 것으로 확인되었다.

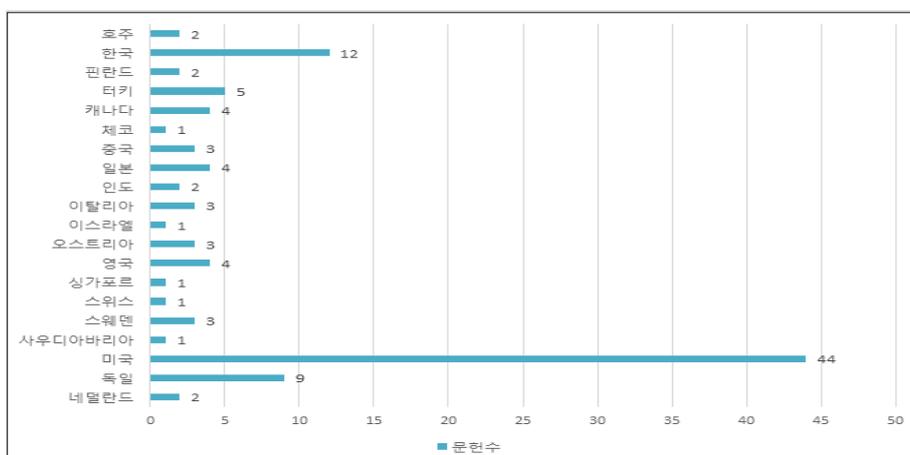


그림 3.3 연구국가별 문헌수

연구에 포함된 대부분의 대상환자는 혈액종양질환, 암 질환 등 항암화학요법 또는 조혈모세포이식 등과 같은 치료를 받는 환자들로써, 이러한 환자들에서 많이 발생하는 호중구 감소증(절대호중구수치 $<0.5 \times 10^9/L$) 상태 및 세균성 또는 진균성 감염이 발생한 환자들이었다.

비교연구의 대조군은 항생제 치료 등의 보존적 치료군으로, 정맥내 면역글로불린 투여와 비교된 1편을 제외하고는 백혈구 수혈이 이루어지지 않은 경우가 해당되었다.

선택된 연구들에서 현혈자로부터 백혈구를 수집하는 방법은 96편이 filtration leukapheresis, intermittent cell centrifugation, continuous cell centrifugation 등의 백혈구성분채집술을 수행하였고, 5편이 buffy coats 방법을, 2편이 buffy coats 또는 성분채집술 방법을, 4편은 수집방법에 대한 보고가 이뤄지지 않았다.

선택된 연구들 중 약 67%의 연구에서 현혈자에게 백혈구 촉진제가 사용된 것으로 나타났으며, 이외 연구에서는 투여가 안 되었거나 연구에서 언급이 안 되어 확인이 어려운 연구들이었다. 백혈구 촉진제는 G-CSF 단독 투여, 스테로이드 제제(dexamethasone, hydrocortisone, prednisolone) 단독 투여 및 G-CSF와 병용으로 사용된 것으로 확인되었다.

표 3.1 선택된 연구들에서의 백혈구 수집방법

백혈구 수집 방법	문헌 (N)	촉진제 사용				
		steroids	G-CSF	steroids and/or G-CSF	not given	언급안됨
성분채집술 (leukapheresis)	96	14	16	39	10	17
buffy coats	5	-	-	-	4	1
buffy coats or leukapheresis	2	-	-	1	1	-
언급없음	4	1	-	1	-	2
전체	107 (100%)	15 (14%)	16 (15%)	41 (38.3%)	15 (14%)	20 (18.7%)

표 3.2 선정문헌의 특성

no	1저자 (연도)	연구 유형	국가	대상환자	N	중재군 (명/건)	대조군(명)	헌혈자 안전성	백혈구 촉진제 사용
비교연구									
1	Berglund (2019)	NRS (후향적)	스웨덴	조혈모세포이식(HSCT) 이후 심각한 구강 점막염 환자	52	GTX (30)	control (22)- conventional mucositis treatment only	-	steroids only/ steroids & G-CSF
2	Zhang (2018)	NRS (후향적)	중국	바이러스 연관성 혈구탐식증후군(VAHS) 환자	26	GTX (11)	immunosuppressive and supportive therapy (면역억제치료 및 지지요법) (15)	-	언급없음
3	Price (2015)	RCT	미국	호중구 감소증이 있고, 감염이 확인되거나 감염가능성 있는 환자		표준적항생제치료 +daily GTX (48)	standard antimicrobial therapy (49)	-	G-CSF and dexamethasone
4	Raad (2013)	NRS (후향적)	미국	호중구 감소증 지속(≥14일), 침습성 aspergillosis 감염 또는 감염 의심환자	128	GTX (53)	control (75)	-	dexamethasone and G-CSF
5	Quillen (2009)	NRS (후향적)	미국	성분채집술(apheresis)한 헌혈자	166	granulocyte donor (83)	platelet donor (83)	0	G-CSF and dexamethasone
6	Seidel (2008)	RCT	오스트리아	호중구 감소증이 있는, 감염 환자	74	GTX (40 episodes)	control (39)	-	G-CSF
7	Safdar (2004)	NRS (후향적)	미국	칸디다 종 혈류감염 환자	491	GTX (29)	control (462)	-	dexamethasone and G-CSF
8	Hubel (2002)	NRS (후향적)	미국	호중구 감소증 있으며, 침습성 fungal 또는 세균성 감염 환자	148	GTX (74)	control (74)	0	G-CSF or/and dexamethasone
9	Illerhaus* (2002)	NRS (후향적)	독일	호중구 감소증 환자	42	GTX (18)	control (16)	0	rhG-CSF
10	Bhati (1994)	NRS (후향적)	미국	bone marrow transplantation 후에 진균 감염이 있는 호중구 감소증 환자	87	GTX (50)	control (37)	-	not given
11	Cairo (1992)	RCT	미국	호중구 감소증 및 패혈증 신생아	35	GTX(21명)	intravenous immune globulin (14명)	-	언급없음
12	Baley (1987)	RCT	미국	호중구 감소증이 있는 영아	25	GTX(12)	control (13)	-	not given

no	1저자 (연도)	연구 유형	국가	대상환자	N	중재군 (명/건)	대조군(명)	헌혈자 안전성	백혈구 촉진제 사용
13	Wheeler (1987)	RCT	미국	호중구 감소증 및 세균성감염이 의심되는 신생아	9	GTX(4)	control infusions (5): 15ml/kg of deglycerolized RBCs or fresh frozen plasma	-	언급없음
14	이종석 (1985)	NRS (후향적)	한국	급성 백혈병 환자 중, 과립구수가 500/mm ² 이하로, 감염이 확인되었거나 임상적으로 감염이 의심되는 환자	84	GTX(17) : 항생제와 과립구수혈 병용	control (67)	-	not given
15	Bow (1984)	RCT	캐나다	열성 과립구감소증으로, 광범위한 항생제에 반응하지 않는 환자	24	GTX(13)	control(11)	-	dexamethasone
16	Matsue (1984)	NRS (후향적)	일본	심각한 감염증을 동반한 과립구감소증(granulocytopenic) 환자	75	GTX(53)	control (22)	-	corticosteroids (hydrocortisone or dexamethasone)
17	Cairo (1984)	RCT	미국	패혈증이 있는 신생아	23	GTX(13)	control (10)	-	prednisone
18	Curtis (1982)	NRS (후향적)	캐나다	급성 비림프구성 백혈병 성인 환자	45	GTX(28)	control (17)	0	not given
19	Christensen (1982)	RCT	미국	감염 및 호중구 감소증이 있는 신생아	16	GTX(7)	control (9)	-	not given
20	Winston (1982)	RCT	미국	과립구감소증 및 감염 환자	95	GTX(48명)	control (47)	-	not given
21	Laurenti (1981)	NRS (후향적)	이탈리아	세균성 패혈증 신생아	38	GTX(20)	control (18)	-	언급없음
22	Workman (1978)	NRS (후향적)	미국	심한 화상을 입은 소아 및 young adult 환자로, 임상적인 패혈증 발생	10	GTX(8-episodes)	control (11-episodes)	-	언급없음
23	Hershko (1978)	NRS (후향적)	일본	급성 백혈병 치료받는 환자에서 감염증 치료	28	GTX(13명) : antibiotics+GTX	control (15)	-	not given
24	Vogler (1977)	RCT	미국	감염증 동반한 호중구 감소증 환자	30	GTX(13)	control (17)	0	hydrocortisone, or dexamethasone,
25	Alavi (1977)	RCT	미국	급성 백혈병 및 만성 골수성 백혈병 환자	31	GTX(12)	control (19)	-	hydrocortisone

no	1저자 (연도)	연구 유형	국가	대상환자	N	중재군 (명/건)	대조군(명)	헌혈자 안전성	백혈구 촉진제 사용
26	Herzig (1977)	RCT	미국	혈액종양질환, 재생불량성 빈혈, 고형종양 환자에서, 과립구감소증 및 그람음성 패혈증이 발생	27	GTX	control (14)	-	not given
27	Fortuny (1975)	NRS (후향적)	미국	급성 비림프구성 백혈병에서, 과립구감소증 연관 중증 감염 환자		GTX(17명)	control (22)	-	언급없음
28	Higby (1975)	RCT	미국	혈액종양질환 환자로, 호중구 감소증있으며, 임상적으로 감염이 확인된 환자	36	GTX(17)	control (19)	0	dexamethasone
29	Graw (1972)	NRS (후향적)	미국	그람음성 박테리아로 인한 패혈증이 있는, 호중구 감소증 환자	76	GTX(39)	control (37)	-	언급없음
단일군 연구									
30	Vrablova (2019)	증례	체코	호중구 감소증 및 혈액종양 환자	41	GTX (191건)	-	0	methylprednisolone
31	Netelenbos* (2019)	증례	네덜란드	침습성 감염이 있는, 호중구 감소증 환자	153	GTX	-	-	G-CSF and/or dexamethasone
32	Garg (2018)	증례	인도	심각한 호중구 감소증 패혈증 환자	60	GTX	-	0	G-CSF+ dexamethasone
33	Zhou (2018)	증례	중국	호중구 감소증 환자	47	GTX	-	-	G-CSF dexamethasone
34	Aktekin (2017)	증례	터키	호중구 감소증 또는 과립구 기능장애 소아환자	13	GTX (24)	-	-	methylprednisolone +G-CSF
35	Weingarten (2016)	증례	영국	심각한 호중구 감소증 환자	21	GTX(118건)	-	0	G-CSF
36	Teofill (2016)	증례	캐나다	혈액종양 환자로, 호중구 감소증이면서 진균 또는 세균성 감염환자로 GTX기준에 충족된 환자	96	GTX (491)	-	-	G-CSF

no	1저자 (연도)	연구 유형	국가	대상환자	N	중재군 (명/건)	대조군(명)	헌혈자 안전성	백혈구 촉진제 사용
37	이세나 (2016)	증례	한국	고용량 항암치료 또는 조혈모세포이식으로 호중구 감소증과 감염이 발생하여 과립구 수혈치료를 받은 호중구 감소증 환자	25	GTX	-	-	G-CSF, dexamethasone
38	이세나 (2015)	증례	한국	과립구 성분채집술을 시행한 정상인 헌혈자	82	과립구 채집	-	0	G-CSF, dexamethasone
39	Oymak (2015)	증례	터키	호중구감소성 열이 있는, 중양 환자	15	GTX (56)	-	-	dexamethasone, G-CSF
40	Nkikolajeva (2015)	증례	영국	과립구수혈을 받은 환자 - 줄기세포이식술을 받는 세균성 및 진균성 감염 위험이 높은 소아 환자	28	GTX (145)	-	-	G-CSF+ dexamethasone
41	Nygell (2015)	증례	스웨덴	헌혈자 volunteers	154	과립구 채집	-	0	corticosteroids, G-CSF
42	Wang (2014)	증례	중국	심각한 감염 환자	56	GTX+G-CSF	-	-	not given
43	Aung (2014)	증례	미국	GTX 받은 환자	68	GTX	-	-	G-CSF+ dexamethasone
44	Diaz (2014)	증례	미국	과립구 기능장애 또는 심각한 호중구 감소증 소아 환자	18	GTX	-	-	G-CSF+ dexamethasone
45	Safdar (2014)	증례	미국	호중구 감소증 및 감염 환자	74	GTX(373)	-	-	dexamethasone, G-CSF
46	Sezgin (2014)	증례	터키	열성 호중구 감소증이 있는 소아 암 환자	37	GTX	-	0	rh-G-CSF, dexamethasone
47	Ozturkmen (2013)	증례	터키	열성 호중구 감소증 소아환자	10	GTX	-	-	G-CSF+ dexamethasone orally
48	Freireich (2013)	증례 +	미국	항생제 치료에 불응하는, 생명을 위협하는 감염을 앓고 있는 급성 백혈병 환자	16	GTX (74)	-	-	G-CSF+ dexamethasone
49	Cherif (2013)	증례	스웨덴	호중구 감소증 및 심각한 감염 환자	30	GTX	-	-	G-CSF+ corticosteroids (hydrocortisone)

no	1저자 (연도)	연구 유형	국가	대상환자	N	중재군 (명/건)	대조군(명)	헌혈자 안전성	백혈구 촉진제 사용
50	Pham (2012)	증례	미국	호중구 감소증 및 감염에 놓인 소아환자	16	GTX(153)	-	-	dexamethasone
51	Ikemoto (2012)	증례	일본	GTX를 위한 과립구 헌혈자	108	과립구 채집	-	0	GCSF, GCSF+dexamethasone
52	Atay (2011)	증례	터키	고위험 열성 호중구 감소증 또는 과립구기능장애 소아 환자	35	GTX(111)	-	0	G-CSF+dexamethasone
53	Heim (2011)	증례	미국	만성 육아종성 질환(chronic granulomatous disease)자로, 감염이 지속되는 환자	10	GTX	-	-	steroid and G-CSF
54	Kim (2011)	증례	한국	열성 호중구 감소증 환자	257	GTX(1027)	-	-	rhG-CSF and dexamethasone
55	Ang (2011)	증례	싱가포르	중증 호중구 감소증 환자	20	GTX (52)	-	0	G-CSF + dexamethasone
56	Al-Tanbal (2010)	증례	사우디아라비아	GTX 받은 환자	52	GTX(167)	-	0	G-CSF+dexamethasone
57	Quillen (2009)	증례	미국	GTX 받은 환자	32	GTX	-	-	G-CSF or/and dexamethasone.
58	Oak* (2009)	증례	미국	호중구 감소증으로, GTX를 받은 환자	14	GTX	-	-	Prednisone orally
59	Seidel (2009)	증례	오스트리아	면역저하 호중구 감소증 소아 및 청소년으로, 심각한 감염이 있는 환자	59	GTX(778)	-	-	GCSF or prednisolone
60	Graham (2009)	증례	미국	열과 호중구 감소증이 있는 소아 환자	13	GTX(14)	-	-	언급없음
61	Raj (2009)	증례	인도	중증 호중구 감소증, 감염 소아환자	17	GTX	-	-	steroid
62	Drewniak (2008)	증례	네덜란드	지속된 호중구 감소증을 겪고 있는 과립구기능장애가 있는, 중증 중환자 어린이	16	GTX	-	-	G-CSF or/and dexamethasone
63	Taskinen (2008)	증례	핀란드	호중구 감소증이 있으며, 심각한 감염질환으로 GTX를 받은 환자	22	GTX	-	-	not given

no	1저자 (연도)	연구 유형	국가	대상환자	N	중재군 (명/건)	대조군(명)	헌혈자 안전성	백혈구 촉진제 사용
64	Ofran (2007)	증례	이스라엘	심각한 호중구 감소증 및 생명을 위협하는 감염 질환자	47	GTX(348)	-	0	G-CSF+prednisone
65	Sach (2006)	증례	독일	혈액학적 질환 또는 종양환자로, 심각한 호중구 감소증이 있는 환자	27	GTX	-	-	G-CSF
66	Grigull (2006)	증례	독일	호중구 감소증 패혈증 소아환자	32	GTX	-	-	G-CSF+oral dexamethasone
67	Kituta (2006)	증례	일본	암환자로, 생명을 위협하는 감염 질환 상태	13	GTX(25)	-	0	G-CSF
68	Mousset* (2005)	증례	독일	백혈병 또는 림프종 환자로, 호중구 감소증이 있거나 예상되는 경우	52	GTX(67)	-	-	G-CSF, dexamethasone
69	Heuft (2005)	증례	독일	호중구 감소증 환자	52	GTX(271)	-	0	GCSF(lenograstim)+ dexamethasone
70	Rutella (2003)	증례	이탈리아	호중구 감소증 관련 감염증을 위해 GTX를 받은 환자	20	GTX	-	0	G-CSF
71	Cesaro (2003)	증례	이탈리아	호중구 감소증 소아 환자	13	GTX(70)	-	0	G-CSF
72	Bux (2003)	증례	독일	건강한 헌혈자	183	헌혈 (507건)	-	0	G-CSF
73	이병환 (2003)	증례	한국	호중구 감소증과 연관된 중증 감염 환자	27	GTX	-	0	G-CSF, dexamethasone
74	강주형 (2002)	증례	한국	중증중성구 감소와 동반된 중증 감염 환아	12	GTX	-	-	G-CSF
75	Lee (2001)	증례	한국	호중구 감소증이 있으며, 조절되지 않는 중증의 진행성 감염질환 환자	25	GTX	-	0	dexamethasone, G-CSF, G-CSF+dexametha sone
76	Price (2000)	증례	독일	심각한 세균성 또는 진균성 감염이 있는 호중구 감소증 줄기세포 이식 환자	19	GTX(165)	-	0	G-CSF, dexamethasone

no	1저자 (연도)	연구 유형	국가	대상환자	N	중재군 (명/건)	대조군(명)	헌혈자 안전성	백혈구 촉진제 사용
77	Peters (1999)	증례	오스트리아	중증의 호중구 감소증이 있고, 생명을 위협하는 패혈증의 임상적 징후가 있는 환자	30	GTX(301)	-	0	rhG-CSF, or prednisolone
78	임종백 (1999)	증례	한국	호중구 감소증, 감염 환자	11	GTX	-	-	G-CSF, dexamethasone
79	이제중 (1999)	증례	한국	혈액질환, 고형암으로 진단되어, 호중구 감소증 상태에서 중증감염이 발생한 환자로, 광범위한 항생제 등의 치료에 조절되지 않는 환자	13	GTX	-	0	G-CSF, dexamethasone
80	이석 (1999)	증례	한국	정상 헌혈자	15	과립구 채집	-	0	G-CSF
81	Dignani (1997)	증례	미국	호중구 감소증 연관 진균성 감염 질환자	20	GTX	-	0	rG-CSF
82	Liles (1997)	증례*	미국	정상 헌혈자 (volunteers)	5	과립구 채집	-	0	G-CSF dexamethasone
83	Grigg* (1996)	증례	호주	GTX를 받은 환자, G-CSF 촉진제 투여한 donors	26	GTX	-	0	G-CSF
84	박성규 (1996)	증례	한국	호중구 감소증이면서, 감염성 병소가 있고, 적극적인 항생제 및 항진균제에도 호전되지 않고 악화된 환자	3	GTX	-	0	G-CSF
85	Hester (1995)	증례	미국	호중구 감소증이 지속되는 환자	15	GTX	-	0	G-CSF
86	Saarinen (1995)	증례	핀란드	혈액종양질환으로, 백혈구 수혈을 받은 환자	10	GTX	-	-	not given
87	Clemens (1993)	증례	스위스	G-CSF 촉진제 가한 건강한 donors	22	헌혈	-	0	G-CSF
88	O'Brien (1987)	증례	미국	호중구감소성 장염 (neutropenic enterocolitis)	7	GTX(6)	-	-	언급없음

no	1저자 (연도)	연구 유형	국가	대상환자	N	증재군 (명/건)	대조군(명)	헌혈자 안전성	백혈구 촉진제 사용
89	Strauss (1986)	증례	미국	골수이식 헌혈자	13	헌혈	-	O	not given
90	Schiffer (1983)	증례	미국	급성 백혈병의, 감염 episodes가 있는 환자	14	GTX	-	-	언급없음
91	Reiss (1982)	증례	미국	호중구 감소증 환자	57	GTX	-	-	not given
92	Karp* (1982)	증례	미국	백혈구 수혈을 받은 환자	93	GTX(593)	-	-	언급없음
93	이경원 (1982)	증례	한국	백혈구 감소증 환자	41	GTX	-	O	dexamethasone
94	Pfliche* (1981)	증례	독일	혈액 질환이 있는 소아환자	15	GTX	-	-	prednisolone
95	Pflied (1981)	증례	독일	급성 백혈병 및 중증의 과립구감소증 환자	40	GTX	-	-	prednisolone
96	Dahlke (1980)	증례	미국	호중구 감소증 연관된 패혈증(episodes)	18건	GTX	-	-	언급없음
97	Steinherz (1979)	증례	미국	열성 호중구 감소증	33	GTX	-	O	not given
98	Buchholz (1979)	증례	미국	종양질환자로, 항생제 내성인 세균성 또는 진균성 감염이 혈액배양검사상 확인된 환자	28	GTX	-	-	언급없음
99	Berkman (1978)	증례	미국	과립구수혈을 받은 환자	76	GTX	-	O	not given
100	McLennan (1977)	증례	호주	호중구감소성 감염 환자	13	GTX	-	-	언급없음
101	Curtis* (1977)	증례	캐나다	과립구감소증 및 감염 환자	27	GTX(7)	-	-	언급없음
102	Higby (1976)	증례	미국	호중구 감소증 연관 감염이 있는 소아환자	23	GTX	-	O	dexamethasone

no	1저자 (연도)	연구 유형	국가	대상환자	N	중재군 (명/건)	대조군(명)	헌혈자 안전성	백혈구 촉진제 사용
103	Pole (1976)	증례	영국	항생제에 내성인, 급성 백혈병 및 재생불량성 빈혈이 있는 심각한 호중구 감소증 소아 환자	30	GTX	-	0	언급없음
104	Mishler (1976)	증례	미국	정상 헌혈자	5	성분채집술 (23)	-	0	dexamethasone
105	Vallejos (1975)	증례	미국	백혈병 환자 (fever episodes)	128	GTX	-	-	언급없음
106	Schiffer (1975)	증례	미국	호중구 감소증 및 감염 환자	21	GTX	-	-	언급없음
107	Lowenthal (1975)	증례	영국	급성 백혈병 및 재생불량성 빈혈 환자	41	GTX	-	-	언급없음

* treatment, prophylatic 목적이 혼합. † irradiated vs unirradiated 비교설계 연구이나, 목적 고려하여 증례로 분류, ‡ 촉진제 투여 방법 간(G-CSF 300, 600, dexamethasone, G-CSF와 병용) 비교 설계 연구이나 증례연구로 분류

RCT, Randomised Controlled Trial; GTX, Granulocyte Transfusions Therapy; G-CSF, Granulocyte Colony Stimulating Factors

선정된 문헌 중, 헌혈자에 대해서만 다룬 연구 10편을 제외한 97편에서 백혈구 수혈이 이루어졌으며, 중재방법의 세부내용은 표 3.3과 같다.

표 3.3 백혈구 수혈 중재 세부내용 [빈도 및 용량]

no	1저자 (연도)	환자수 (episodes)	수혈 건수	백혈구 촉진제 사용	수혈빈도 /환자당	수혈용량 (median) ($\times 10^9$)	
						dose	dose/kg patient weight
1	Berglund (2019)	30	78	steroids only/ steroids & G-CSF	2 (1-8)	42.5 (3-104) granulocytes	0.60 (0.03-3.40) granulocytes
2	Zhang (2018)	11	-	언급없음	-	-	0.75-3.30 $\times 10^8$ leukocytes
3	Price (2015)	48	316	G-CSF and dexamethasone	5 (1-20)	mean 54.9 granulocytes	≥ 0.6 granulocytes
4	Raad (2013)	53	-	dexamethasone and G-CSF	7 (1-44)	-	-
5	Seidel (2008)	(40)	-	G-CSF	-	-	4.6 $\times 10^{10}$ (0.84-11.2) neutrophils
6	Safdar (2004)	29	-	언급없음	5-10	5.6 $\times 10^{10}$ (4.0-10)	-
7	Hubel (2002)	74	546	G-CSF or/and dexamethasone	6 (1-14), 7 (1-19)	-	-
8	Illerhaus (2002)	18	-	rhG-CSF	3 (1-25)	2.62 $\times 10^{10}$ leukocytes	-
9	Bhati (1994)	50	524	steroids	14.3 \pm 1.7/ infection episodes	1 $\times 10^{10}$ (0.4-3.1)	-
10	Cairo (1992)	21	-	언급없음	-	0.75-1.0	-
11	Baley (1987)	12	-	언급없음	-	-	mean 0.35 (0.1-0.9)
12	Wheeler (1987)	4	4	언급없음	-	-	mean 0.4 (0.3-0.7)
13	이종석 (1985)	17	-	not given	6.4 (3-12)	mean 8.0	-
14	Bow (1984)	13	-	dexamethasone	6.4 \pm 3.8	0.87 \pm 0.35 $\times 10^{10}$	-
15	Matsue (1984)	53 (58)	270	corticosteroids (hydrocortisone or dexamethasone)	3/infection, 4/infection	-FL군 : 1.29 \pm 0.56 $\times 10^{10}$ -IFCL/CFCL군 : 1.90 \pm 0.74 $\times 10^{10}$	-
16	Cairo (1984)	13	-	언급없음	-	0.5-1.0	-
17	Curtis (1982)	28	-	사용안함	-	-	-
18	Christensen (1982)	7	-	not given	-	-	0.2-1.0 neutrophils
19	Winston (1982)	48	-	not given	12 (2-62)	5.0 (1.0-27.0)	-
20	Laurenti (1981)	20	-	언급없음	2-15	0.5-1 WBC	-
21	Workman (1978)	(8)	32	언급없음	4	-	10.3 $\times 10^9$ /M ²

no	1저자 (연도)	환자수 (episodes)	수혈 건수	백혈구 촉진제 사용	수혈빈도 /환자당	수혈용량 (median) ($\times 10^9$)	
						dose	dose/kg patient weight
22	Hershko (1978)	13	56	not given	3.1 (1-7)	1.46×10^{10} (0.60-2.90)	-
23	Vogler (1977)	13	-	hydrocortisone, or dexamethasone,	-	-	반응군 : $40 \times 10^9/m^2$ 비반응군 $27 \times 10^9/m^2$
24	Alavi (1977)	12	176	hydrocortisone	7 (3-18)	5×10^{10}	-
25	Herzig (1977)	15	197	not given	9 (5-42)	-	CFCL $0.4 \times 10^{10}/m^2$, FL $1.7 \times 10^{10}/m^2$,
26	Fortuny (1975)	17	98	언급없음	4 (1-8)	-	-
27	Higby (1975)	17	-	dexamethasone	-	4×10^{10}	$2.2 \times 10^{10}/m^2$
28	Graw (1972)	39	96	언급없음	-	WBC 3.9 (3.1-33.8)	-
29	Vrablova (2019)	41	191	methylprednisolo ne	3.5 (1.7)	-	$1.5-3 \times 10^8$ granulocyte
30	Netelenbos (2019)	9	-	G-CSF and/or dexamethasone	-	-	-
31	Garg (2018)	60 (66)	-	G-CSF+ dexamethasone	-	-	10.4×10^8
32	Zhou (2018)	47	117	G-CSF dexamethasone	2 (1-9)	-	2.94×10^8
33	Aktekin (2017)	13	24	methylprednisolo ne +G-CSF	1-3	-	$1-6.4 \times 10^{10}$
34	Weingarten (2016)	21	118	G-CSF	5 (1-14)	4.02×10^{10} (1.48-8.91)	0.13×10^{10} (0.03-0.58)
35	Teofill (2016)	96	491	언급없음	4(1-14)	PMN 8.90×10^8 (0.53-53.23)	PMN 2.16×10^8 (0.46-7.34)
36	이세나 (2016)	25	-	G-CSF, dexamethasone	2(1-8)	WBC 6.30×10^{10}	-
37	Oymak (2015)	15	56	dexamethasone, G-CSF	2(1-7)	30.01×10^9 (8.78-106.5)	1.26×10^9 (0.38-5.22)
38	Nkikolajeva (2015)	28	145	G-CSF+ dexamethasone	6 (1-14)	3.56×10^{10}	-
39	Wang (2014)	56	1,078	언급없음	18 (3-75)	-	-
40	Aung (2014)	68	609	G-CSF+ dexamethasone	5 (1-61)	-	-
41	Diaz (2014)	18	176	G-CSF+ dexamethasone	8.5 (2-39)	-	WBC 1.8
42	Safdar (2014)	74	373	dexamethasone, GCSF	4 (1-50)	5.6×10^{10}	-
43	Sezgin (2014)	37	51	rh-GCSF, dexamethasone	-	$3.1 \pm 1.2 \times 10^{10}$	-
44	Ozturkmen (2013)	10	48	G-CSF+ dexamethasone orally	3.7 ± 3.1 (1-11)	-	$0.06 \pm 0.03 \times 10^{10}$ (0.01-0.12)
45	Freireich (2013)	16/ 108	74/ -	G-CSF+ dexamethasone	5-7	-	-
46	Cherif (2013)	30	-	G-CSF+ corticosteroids (hydrocortisone)	3(1-14)	neutrophil $35 \pm 13 \times 10^9$	-
47	Pham (2012)	16	153	dexamethasone	평균 9.56	1.21×10^{10}	0.050 ± 0.042 $\times 10^{10}$

no	1저자 (연도)	환자수 (episodes)	수혈 건수	백혈구 촉진제 사용	수혈빈도 /환자당	수혈용량 (median) ($\times 10^9$)	
						dose	dose/kg patient weight
48	Atay (2011)	35	111	G-CSF+ dexamethasone	3	-	-
49	Heim (2011)	10	-	steroid and G-CSF	-	-	-
50	Kim (2011)	128 (138)	979	rhG-CSF and dexamethasone	5 (3-38)	-	0.96 (0.47-1.80)
51	Ang (2011)	20	52	언급없음	3 (2-9)	65.56	1.10 (0.64-2.16)
52	Al-Tanbal (2010)	52	167	G-CSF+ dexamethasone	5 (3- 18)	2.8×10^{10}	-
53	Quillen (2009)	32	-	G-CSF or/and dexamethasone.	9 (2-43)	$6.8 \pm 2.3 \times 10^{10}$	-
54	Oak (2009)	14	-	Prednisone orally	7.5(1-23)	2.4×10^{10}	-
55	Seidel (2009)	59	778	GCSF or prednisolone	-	-	11.04 (1.05-91.11)
56	Graham (2009)	13	14	언급없음	-	-	-
57	Raj (2009)	17	45	steroid	2 (1-10)	-	-
58	Drewniak (2008)	16	-	G-CSF or/and dexamethasone	3 (1-10)	-	2 (0.3-5.0)
59	Taskinen (2008)	22	-	not given	-	-	1.5×10^{10} $49 \times 10^{10}/m^2$
60	Ofran (2007)	47	348	G-CSF+prednison e	6 (2-29)	3.6×10^{10} (0.27-14.77)	-
61	Sach (2006)	27	-	G-CSF	2 (1-10)	-	0.77 (0.15-2.6)
62	Grigull (2006)	32	168	G-CSF+oral dexamethalsone	5 (1-19)	6.35×10^{10} (1.9-13.9)	-
63	Kituta (2006)	13	25	G-CSF	2 (1-4)	-	$6.4 \pm 0.8 \times 10^8$ (1.4-15.3)
64	Mousset (2005)	44	240	G-CSF, dexamethasone	4 (1-32)	-	$4.3 \times 10^{10}/bag$
65	Heuft (2005)	52	271	GCSF(lenograstim)+ dexamethasone	7 (1-20)	-	소아 및 60kg 미만: 25.7×10^8 60kg 이상, 청소년/성인: 10.7×10^8
66	Rutella (2003)	20	-	G-CSF	2(1-8)	4.13×10^{10}	-
67	Cesaro (2003)	13	70	G-CSF	4 (2-11)	31.39×10^9	-
68	이병환 (2003)	27	92	G-CSF, dexamethasone	3.4 (1-8)	-	-
69	강주형 (2002)	12	-	G-CSF	3 (2-6)	-	-
70	Lee (2001)	25	55	dexamethasonea nd/or G-CSF	2.1 (1-7)	-	-
71	Price (2000)	19	165	G-CSF, dexamethasone	8.6(1-25)	-	-
72	Peters (1999)	30	301	rhG-CSF, or prednisolone	-	-	-

no	1저자 (연도)	환자수 (episodes)	수혈 건수	백혈구 촉진제 사용	수혈빈도 /환자당	수혈용량 (median) ($\times 10^9$)	
						dose	dose/kg patient weight
73	임종백 (1999)	11	43	G-CSF, dexamethasone	2.8 (1-4)	-	-
74	이제중 (1999)	13	-	G-CSF, dexamethasone	2.4 (1-7)	-	-
75	Dignani (1997)	20	124	rG-CSF	8 (3-16)	-	WBC 55×10^9 (14-131)
76	Grigg (1996)	8	-	G-CSF	-	$351 \times 10^9/L$ (105-691) per bag	-
77	박성규 (1996)	3	30	G-CSF	-	-	-
78	Hester (1995)	15	124	G-CSF	6 (3-15)	-	-
79	Saarinen (1995)	10	-	not given	-	-	0.6×10^9
80	O'Brien (1987)	6	-	언급없음	-	-	-
81	Schiffer (1983)	14	-	언급없음	2.5 (1-11)	235×10^9 (50-590)	-
82	Reiss (1982)	57	-	언급없음	3.8 ± 3.1 (1-15)	$14.1 \pm 3.9 \times 10^8$ (range 7-22)	-
83	Karp (1982)	93	593	언급없음	-	-	-
84	이경원 (1982)	35	-	dexamethasone	-	-	-
85	Pfliege (1981)	15	-	prednisolone	10 (1-21)	-	$4.7 \times 10^{10} /m^2$ (1.5-6.3)
86	Pfliieg (1981)	40	-	prednisolone	5 (1-12)	-	$2.1 \times 10^{10} /m^2$ (0.6-8.5)
87	Dahlke (1980)	(18)	149	언급없음	4회 이상	-	-
88	Steinherz (1979)	33	-	not given	8.5 (2-28)	-	$1.1 \times 10^{10} /m^2$
89	Buchholz (1979)	28	387	언급없음	8 (4-37)	-	-
90	Berkman (1978)	76	-	언급없음	-	-	-
91	McLennan (1977)	13	80	언급없음	5 (3-19)	-	2.2×10^{10} (0.75-5.4)
92	Curtis (1977)	27	-	언급없음	-	-	-
93	Higby (1976)	23	-	dexamethasone	-	-	$12.8 \times 10^{10} /m^2$ (4.92-22.7)
94	Pole (1976)	30	51	언급없음	-	-	-
95	Vallejos (1975)	128	454	언급없음	2 (1-14)	1.3×10^{11}	-
96	Schiffer (1975)	21	131	언급없음	-	neutrophil 28.2×10^9 (3.8-58.9)	-
97	Lowenthal (1975)	41	-	언급없음	-	1.7×10^{10} (0.2-5.6)	-

G-CSF, Granulocyte Colony Stimulating Factor; WBC, White Blood Cell

1.3 비뚤림 위험 평가 결과

1.3.1 무작위배정 비교연구

무작위배정 비교연구 연구는 총 13편이었으며, Cochrane의 Risk of Bias(RoB)를 이용하여 문헌의 비뚤림 위험을 평가하였다.

선택비뚤림과 관련된 항목으로 ‘무작위 배정’ 및 ‘배정순서 은폐’, ‘눈가림 수행’ 항목에서는 대부분의 연구에서 해당 내용을 언급/보고하고 있지 않아 ‘불확실(unclear)’로 평가되었다. 다만, 결과평가에 대한 눈가림 항목의 경우, 해당내용이 보고되고 있지 않았으나 본 평가의 결과지표는 사망이나, 감염의 임상적 반응 등으로, 결과평가자가 중재를 아는 것이 비뚤림 위험에 영향을 미치지 않을 것으로 판단하여 ‘낮음(low)’으로 평가하였다. 결과 평가와 관련된 ‘불충분한 결과보고’ 및 ‘선택적 결과보고’ 항목에 대한 비뚤림 위험은 대부분 ‘낮음(low)’으로 확인되었다. 이 밖에, 연구설계시 계획된 연구대상자 수 대비 충족되지 못한 연구대상자수로 연구가 진행되어 통계적 검정력이 낮아졌거나, 중간 분석시 선택기준이 변경, 연구대상자 수가 적은 연구에 대하여 ‘기타 비뚤림’ 위험 항목이 ‘높음(high)’으로 평가하였다.

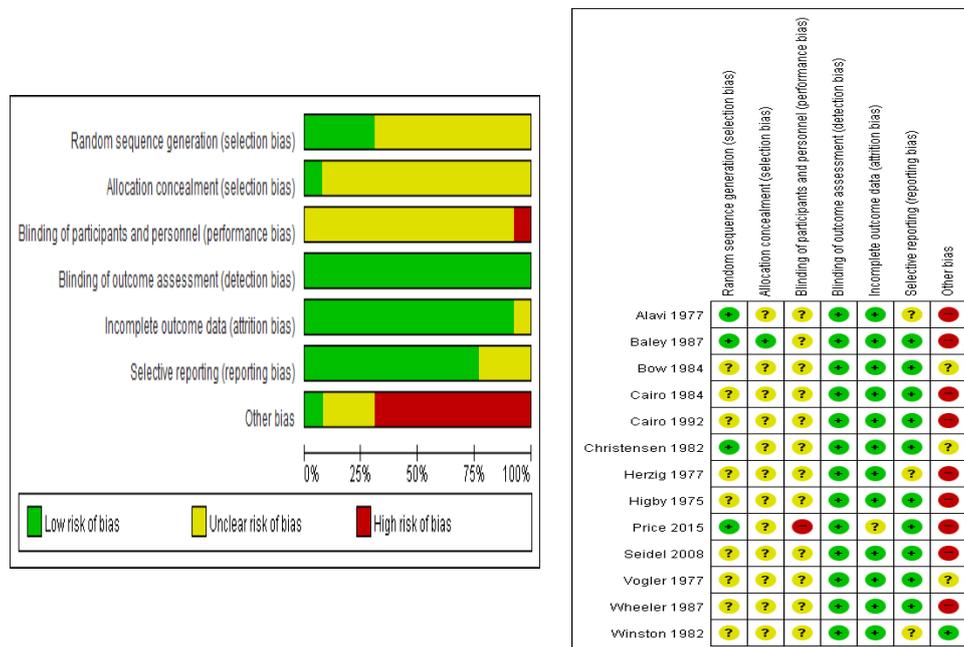


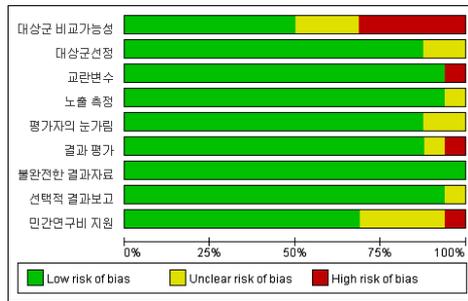
그림 3.4 RoB 비뚤림 위험 평가 그래프 및 요약표 (무작위배정 비교연구 13편)

1.3.2 비무작위 비교연구

비무작위 비교연구는 총 16편이었으며, RoBANS ver.2.0을 이용하여 문헌의 비뚤림 위험을 평가하였다. 대상군 선정 관련 항목으로 ‘대상군 비교가능성’ 비뚤림 위험은 50% 연구에서 두 군의 기초 특성 또는

선정기준에서 차이가 있거나 불분명하여 '높음(high)' 또는 '불확실(unclear)'으로 나타났으며, 교란변수는 1편에서 해당 내용을 고려하고 있지 않아 '높음(high)'으로 평가하였다. 노출은 중재법에 대해서 모든 연구가 해당 내용을 충분히 기술하고 있어 '낮음'로 평가하였고, 결과평가 항목의 '불완전한 결과자료', '선택적 결과보고' 항목에서는 거의 모든 연구에서 비뚤림 위험이 '낮음(low)'으로 평가되었다. 다만, 1편의 연구에서는 결과평가가 전화추적 또는 이메일로 건강상태를 설문 평가한 것으로서 비뚤림 위험이 '높음'으로 평가되었다. 평가자의 눈가림 항목은 모든 연구에서 제대로 다루고 있지 않았으나, 사망 등의 결과지표를 평가하는데 평가자의 눈가림 항목은 영향이 미미하다고 판단하여 '낮음(low)'으로 평가하였다.

'민간연구비 지원' 항목에서는 해당 내용을 보고하고 있지 않거나, 민간지원비를 받은 연구에서 불확실 또는 높음으로 평가하였다.



	대상군 비교가능성	대상군 선정	교란변수	노출 측정	평가자의 눈가림	결과 평가	불완전한 결과자료	선택적 결과보고	민간연구비 지원
Berglund 2019	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Bhati 1994	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Curtis 1982	?	+	+	+	+	+	+	+	?
Fortuny 1975	?	+	+	+	+	+	+	+	+
Graw 1972	?	+	+	+	+	+	+	+	+
Hershko 1978	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Hubel 2002	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Laurenti 1981	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lillerhaus 2002	-	?	-	+	+	+	+	+	?
Matsue1984	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Quillen 2009	+	?	+	?	?	-	+	+	+
Raad 2013	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Safdar 2004	-	+	+	+	+	+	+	+	?
Workman 1978	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Zhang 2018	+	+	+	+	+	+	+	+	?
이종석 1985	+	+	+	+	?	?	+	+	+

그림 3.5 RoBANS 비뚤림 위험 평가 그래프 및 요약표 (총 16편)

2. 평가결과

2.1 안전성

2.1.1 헌혈자

백혈구 헌혈자에서 성분헌혈 시행 관련하여 안전성을 보고한 연구는 41편이 확인되었다. 백혈구 수집방법은 leukapheresis가 38편으로 가장 많이 수행되었으며, buffy coat 1편, buffy coat 또는 leukapheresis 1편, 언급없음이 1편으로 확인되었고, 헌혈과정시 헌혈자로부터 백혈구 수집량을 증가시키기 위해 사용된 촉진제 관련해서는 스테로이드 and/or G-CSF (17편), G-CSF (12편), 스테로이드 (6편), 촉진제가 주어지지 않은 연구(4편), 사용유무에 대하여 언급이 안 된 경우(1편)가 확인되었다.

성분채집술은 연구들에서 전반적으로 헌혈자에게 잘 적응한(tolerated) 것으로 보고되었으며, 7편에서는 관련 부작용은 없었다고 보고하였다. Apheresis 관련 이상반응(촉진제 및 침강제 관련 이상반응 포함)으로 가장 많이 보고된 사례는 19편(47.5%)의 연구에서 골 통증(bone pain), 근육통(myalgias) 및 관절통이 보고되었으며, 이는 일시적 또는 경미한 수준에 해당되거나 아세트아미노펜 등 진통제 투여 후 회복된 것으로 보고되었다. 그 밖에 두통은 9편의 연구에서 1.8-28%(사건 수 보고되지 않은 연구 3편 제외), 불면증은 7편에서 1.6-30%(사건 수 보고되지 않은 연구 1편 제외), 그 외에도 오심/구토(5편), 오한/발열(6편), 피로(4편) 등의 사례가 관찰되었다. 소위원회에서는 헌혈자에서 보고된 이상반응 사례 중에서도, 혈소판 감소증, 비장파열과 장기적인 부작용(중양발생, 골수질환 발생)을 주요한 결과로 살펴보기로 하였으며, 정리된 내용은 다음과 같다.

① 혈소판감소증

1편의 연구에서 보고되었다. Ikemoto 등(2012) 연구는 89명의 건강한 헌혈자로부터 123건의 과립구를 채집하였으며, 채집술 관련 이상반응으로 경미한 혈소판감소증(PLT count $50 \times 10^9 - 100 \times 10^9/L$)이 6.5% (8/123건) 발생된 것으로 보고되었다. 해당 연구에서는 혈소판감소증에 대하여 1건을 제외하고는 반복적으로 채취한 것에 기인한 것으로 설명하였다.

표 3.4 [헌혈자] 이상반응 사례(혈소판감소증)

저자	연도	이상반응 사례	채집술		비고
			Event	N	
Ikemoto	2012	혈소판 감소증 (PLT count $50-100 \times 10^9/L$)	8	123	반복적으로 채취한 것에 기인한 것으로 언급됨

② 비장 파열

비장파열의 이상반응을 보고한 연구는 확인되지 않았다.

③ 장기적 부작용(종양 발생, 골수질환 발생 포함)

3편의 연구에서 장기적인 부작용 관련한 안전성에 대하여 다루었다.

Quillen 등(2009)의 연구에서는 과립구 성분헌혈시 G-CSF 및 텍사메타손 촉진제를 투여한 헌혈자와 대조군으로 촉진제 투여 없이 혈소판을 성분헌혈한 헌혈자 간에, 장기적 안전성 결과를 10.5년(중위값) 추적관찰하여 비교하였다. 중재군은 7건, 대조군 5건의 질환 발생이 보고되었다. 동 연구에서는 반복적으로 G-CSF 및 텍사메타손을 투여하여 시행한 과립구 성분헌혈은 혈관, 혈액학, 또는 악성 종양의 장기 부작용에 관련 없는 것으로 언급하면서, 지속적인 감시가 필요한 것으로 보고하였다.

표 3.5 [헌혈자] 장기(Long-term) 부작용_비교결과

저자	연도	추적 관찰	중재군 - 과립구 성분헌혈 헌혈자* (촉진제 사용 O) (n=83)		대조군 - 혈소판 성분헌혈 헌혈자† (촉진제 사용 X) (n=83)	
			event	사례	event	사례
Quillen	2009	중위값 10.5년	7	림프종 (2), 고형종양 (폐암, 흑색종)(2), 심부정맥혈전증 (1), 관상동맥질환 (2)	5	고형종양 (대장암, 전립선암, 유방암) (3), 관상동맥질환 (2)

* donor당 평균 과립구성분헌혈 건수 13.5, † donor당 평균 혈소판성분헌혈 건수 87.5

Ikemoto 등(2012)의 연구에서는 중위값 19개월(4-59개월) 추적관찰시, 과립구 채집과 관련한 심각한 장기 부작용은 없는 것으로 보고하였다.

그밖에, Nygell 등(2015) 연구에서는 헌혈자 154명에서 359건의 채집 건에 대한 레지스트리를 구축하였으며, 중위값 60개월(0-229개월) 추적관찰하여 장-단기 안전성을 보고자 하였다. 그 결과 추적관찰 기간동안 14명의 헌혈자에서 다양한 질환(고혈압 4명, 당뇨 2명, 심방조동(atrial flutter) 1명, 유방암 1명, 요도암 1명, MGUS(단클론성 감마글로불린혈증) 1명, 혈전증 1명, 아나필락시스 1명, 원발성 담즙성 간경변증 1명, 원인미상 1명)이 발생하였으며, 이들은 레지스트리에서 제외되었다. 또한, 3명의 헌혈자는 각 당뇨, 급성심근경색, 원인미상으로 사망하였다. 해당 연구에서는 제외되거나 사망한 헌혈자의 질환 진단명이 다양하고, 과립구를 공여하는 것이 배제된 질환 또는 사망에 영향을 미쳤을 가능성은 낮은 것으로 보고하였다.

표 3.6 [헌혈자] 장기(long-term) 부작용

저자	연도	헌혈자(n)	이상반응 사례	추적관찰(개월)	결과	
					Event	N
Nygell	2015	154	다양한 질환 발생	중위값 60 (0-229)	14/3*	359
Ikemoto	2012	89	심각한 long-term 부작용 (부작용사례는 언급안됨)	중위값 19 (4-59)	0	123

* 14명은 질환발생으로 헌혈자 레지스트리에서 제외(고혈압 4명, 당뇨 2명, 심방조동(atrial flutter) 1명, 유방암 1명, 요도암 1명, MGUS(단클론성 감마글로불린혈증) 1명, 혈전증 1명, 아나필락시스 1명, 원발성 담즙성 간경변증 1명, 원인미상 1명), 3명은 사망(당뇨, 급성심근경색, 원인미상) => 동 질환이 과립구 공여로 인한 영향가능성은 낮은 것으로 해당 문헌에서는 언급하고 있음

표 3.7 [헌혈자] 성분채집술 관련 안전성 결과_전체

No.	저자	연도	헌혈자 (명)	성분채집술 (건)	백혈구 촉진제 투여	이상반응 사례	결과		비고
							N	event	
1	Vrablova	2019	146	191	스테로이드 (methylprednisolone)	스테로이드 주입 및 성분채집술 관련 심각한 단기부작용	-	0	-
						경미한 피로	-	-	가장 빈번하게 호소
2	Garg	2018	138	143	G-CSF+ dexamethasone	경미한 bone pain	138	6	- apheresis 시술은 잘 tolerated - 과립구 채집 중, 후에 헌혈자에서 심각한 합병증은 관찰되지 않았음
3	Weingarten	2016	39	118	G-CSF	경미한 bone pain	-	6명 (10회)	- 과립구 헌혈 및 apheresis 준비는 잘 tolerated됨. 추가적인 부작용은 관찰되지 않았음
4	이세나	2015	82	92	G-CSF, dexamethasone	전체	82	15*	* 2명은 2가지 이상 호소
						pain	18	11	허리통증(4), 고관절통증(3), 전신통증(3), 무릎통증(1)
						불면증	18	4	-
						피로	18	1	-
						복부 불편감	18	1	-
두통	18	1	-						
					Apheresis 관련 SAE	-	0	-	
5	Nygell	2015	154	359	corticosteroids, G-CSF	촉진제 및 침강제 관련 즉각적인 이상반응(통증, 두통, 불면증, 피로) 경미한 수준 보고	-	-	1명의 경우, 촉진제 투여 관련 아프다고 느껴 성분채집술 거부함
6	Sezgin	2014	37	51	rh-GCSF, dexamethasone	경미한 저혈압	51	10	-
						심각한 부작용으로 성분채집술 종료사례	51	0	-

No.	저자	연도	헌혈자 (명)	성분채집술 (건)	백혈구 촉진제 투여	이상반응 사례	결과		비고
							N	event	
7	Ikemoto	2012	89	123	G-CSF, G-CSF+dexamethasone	bone pain	123	4	백혈구 촉진제 관련 부작용
						불면증	123	2	
						실신(혈관미주신경반사)	123	1	
						간수치 상승	123	1	
						혈소판감소증 (혈소판수 $<100 \times 10^9/L$)	123	8	백혈구 수집 관련 부작용
						venous access problems	123	5	
						무감각(numbness)	123	4	
어지러움/두통	123	3							
장기적으로 심각한 부작용	123	0							
8	Atay	2011	-	-	G-CSF+dexamethasone	근육통증 및 뼈 통증이 가장 흔하게 보고	-	-	paracetamol 투여 후 해소
9	Ang	2011	48	60	G-CSF+dexamethasone	major adverse reaction	-	0	-
						혈종(hematoma)	-	1	빠르게 해소됨
						입 주변 및 손가락 감각이상 호소	-	1	granulocyte collection 과정 중 발생. 과호흡(hyperventilating)이 나타났으며, 이는 빠르게 해소됨
10	Al-Tanbal	2010	129	133	G-CSF+dexamethasone	부작용/합병증	-	0	-
11	Quillen	2009	83	1,120	G-CSF, dexamethasone	장기적 부작용	-	7	비교군 결과는 표 3.5에 제시
12	Ofran	2007	329	348	G-CSF+prednisone	심각한 부작용	-	0	-
13	Kituta	2006	13	21	G-CSF	bone pain	-	3	-
						두통	-	2	
						미주신경반응	-	1	

No.	저자	연도	헌혈자 (명)	성분채집술 (건)	백혈구 촉진제 투여	이상반응 사례	결과		비고	
							N	event		
14	Heuft	2005	260	271	G-CSF+ dexamethasone	grade 3-4* 증상(전체)	167	48	* grade 3(moderate, unpleasant) 또는 grade 4(severe intolerable) - 촉진제 용량에 따라 세부분석시, 고용량 군에서 유의하게 이상반응이 많이 나타남 - 저용량(very low to low) 군에서 경미한 반응(thirst and/or hunger, 피로)이 많았으며, 중등도/고용량 군에서는 두통, 골통, 불면증이 빈번함	
						ill-feeling	167	7		
						두통	167	3		
						bone or back pain	167	10		
						오심(nausea)	167	3		
						thirst and/or hunger	167	3		
						불면증 및 불안정	167	7		
						heat and/or sweating	167	1		
						fatigue and/or weakness	167	7		
						paracetamol 요구	167	7		
15	Rutella	2003	26	52	G-CSF	G-CSF로 인한 부작용	-	0		
16	Cesaro	2003	-	-	G-CSF	뼈통증, 불쾌감, 감각이상 등 경미한 수준의 부작용 보고	-	-	모든 헌혈자들은 백혈구 수집으로부터 4.5년(중간값, 범위: 0.8-7.7년)이 지난 후에도 잘 생존	
17	Bux	2003	183	507	G-CSF	severe 이상반응*	1회 공여	183	13	* 약이 요구되는 bone pain, 두통, itching 등 부작용 포함
							2회 공여	150	16	
							3회 공여	116	12	
							4회 공여	61	6	
							G-CSF 관련 만성 부작용	-	0	
18	이병환	2003	72	92	G-CSF, dexamethasone	일부 근육통 및 골통 등 경미한 부작용 보고	-	-	대부분 acetaminophen 투여로 증상 회복	
19	Hubel	2002	-	-	G-CSF or/and dexamethasone	일시적인 bone pain	-	44.3%	-	
						두통	-	25.7%		
						중등도 불면증	-	10.2%		
						오심	-	4.2		
						어지럼증(light-headedness)	-	3.5		
배고픔	-	3.0%								

No.	저자	연도	헌혈자 (명)	성분채집술 (건)	백혈구 촉진제 투여	이상반응 사례	결과		비고
							N	event	
20	Illerhaus	2002	43	-	G-CSF	bone pain, 두통이 가장 빈번하게 보고	-	-	G-CSF application은 well tolerated. 통증은 paracetamol 복용 후 해소
21	Lee	2001	-	55	G-CSF or/and dexamethasone	가동화 작용제는 경미한 bone pain, 근육통 제외하고는 잘 반응	-	-	-
22	Price	2000	20	175	G-CSF, dexamethasone	bone pain	175	41%	-
						불면증	175	30%	
						부작용 없음	175	28%	
23	Peters	1999	165	-	rhG-CSF, or prednisolone	뼈통증, 근육통증 및 관절통증이 가장 흔하게 보고	-	-	-
						mild fever	165	1	-
						홍조(erythema)	165	2	-
						rhG-CSF 투여로 인한 체중증가 및 경미한 peripheral edema	165	2	투여 중단후 사라짐
						prednisolone 관련 부작용	165	0	-
24	이제중	1999	23	32	G-CSF(20), dexamethasone(3)	근육통 및 bone pain	20*	2	* G-CSF 투여 헌혈자
25	이석	1999	15	-	G-CSF	유의한 부작용	15	0	G-CSF 정맥내 투여 및 대용량-백혈구분반술 시행에 따른 유의한 부작용은 관찰되지 않음
26	Dignani	1997	35	35	rG-CSF	근육통(myalgias) 및 관절통증(arthragias)	35	4	acetaminophen 투여로 호전
27	Liles *	1997	5	-	G-CSF, dexamethasone	fever/chills	25	4	5명 환자별 regimen(G-CSF 300, 600, dexamethasone 8mg, G-CSF 300+dexamethasone, G-CSF 600+dexamethasone) 별로 투여하여, 이상반응 보고
						두통	25	7	
						근육통 및 관절통	25	10	
						불면증	25	3	
						어지럼증(dizziness)	25	5	
오심(nausea)	25	2							

No.	저자	연도	헌혈자 (명)	성분채집술 (건)	백혈구 촉진제 투여	이상반응 사례	결과		비고
							N	event	
28	Grigg	1996	26	55	G-CSF	경미한 bone pain	-	-	paracetamol로 호전
						두번째 수집후 경미한 피로 호소	-	-	-
						G-CSF 투여기간동안 체중증가 및 3번째 성분채집술 후 4일내 일시적인 호흡곤란/저산소증 발생	-	1	52세 헌혈자
29	박성규	1996	39	39	G-CSF	경미한 근육통	-	-	투약은 불필요하였음
30	Hester	1995	35	-	G-CSF	진통제 요구되는 근육통	-	4	-
31	Clemens	1993	22	-	G-CSF	G-CSF 관련 부작용	22	0	-
32	Strauss	1986	13	228	no corticosteroids	경미한 부작용(citrate toxicity 등)	228	21	-
						심각한 부작용으로 중단	228	2	-
						late adverse effect (피부 부작용)	10명	6*	13명의 헌혈자 중 10명이 후기 부작용 설문에 응답함 * 건선 및 가려움증 5명, 발진 1명
33	이경원	1982	105	120	dexamethasone	전체	120	19 (30종)	일부 환자는 몇가지 부작용이 동시 발생
						감각이상	30	10	-
						오한	30	6	-
						호흡곤란	30	4	-
						clot formation	30	4	-
						fainting, shock	30	3	-
						구토	30	2	-
						복통	30	1	-
34	Curtis	1982	-	-	not given	major side effect	-	0	-
						circumoral / digital numbness 또는 tingling 일부 환자 호소	-	-	well tolerated

No.	저자	연도	헌혈자 (명)	성분채집술 (건)	백혈구 촉진제 투여	이상반응 사례	결과		비고
							N	event	
35	Steinherz	1979	-	-	not given	부작용	-	0	-
						전체	260	36	-
						복통	260	8	시술 종료 후 즉각 해소
36	Berkman	1978	260	481	not given	경미한 출혈	260	5	헤파린 항응고제 관련으로 추정 (4명은 vaginal spotting, 1명 bloodtinged sputum)
						약물부작용	260	23	protamine sulfate 정맥내 주입에 따른 약물 이상반응 (두드러기 4명, 경직 5명, 현기증 7명, 흉통 3명, 안면홍조 1명, 상기도 울혈 2명, 혈관신경성 부종 1명)
37	Vogler	1977	-	-	hydrocortisone, or dexamethasone,	가벼운 오한	-	2	경미한 반응이었음 보고
						시술중 perioalnd distal extremity 따끔거림	-	3	
						어지러움(light-headedness)	-	3	
						시술 후 두통	-	2	
38	Higby	1976	-	-	dexamethasone	side effect는 minial함	-	-	구체적 side effect에 대해 제시안됨
39	Pole	1976	-	-	언급없음	경미한 증상 외 부작용 없음	-	-	오한, 실신 등으로 항히스타민제 투여 등의 조치 시행
40	Mishler	1976	5	-	dexamethasone	dexamethasone 또는 HES 관련 부작용은 발생하지 않음	-	-	-
41	Higby	1975	67	-	dexamethasone	faintness feeling	67	14	* 최소 2개월간 추적관찰된 10명에서는 장기합병증 없음 * 400명 이상의 헌혈자 중 3명에서 시술중 심각하지만, 일시적인 복부 경련이 있었음
						fainted	67	2	
						nausea	67	4	
						thoracic dermatome에서 herpes zoster	67	1	

G-CSF, Granulocyte Colony Stimulating Factor; SAE, severe adverse events

2.1.2 수혜자

백혈구 수혈을 받은 수혜자에서 안전성 결과를 보고한 연구는 76편이 확인되었다.

문헌에서 보고된 이상반응으로는 발열, 오한(chills), 피부 발진(rashes), 빈맥, 저혈압, 오심/구토, 폐 관련 부작용 등 다양하게 보고되었다.

소위원회에서는 수혜자에서 보고된 이상반응 사례 중에서도 아나필락시스 반응, 폐 관련 부작용, 수혈 관련성 이식편대 숙주반응, 수혈에 의한 감염을 주요(major)한 결과로 살펴보기로 하였으며, 정리된 내용은 다음과 같다.

① 아나필락시스

아나필락시스 이상반응을 보고한 연구는 확인되지 않았다.

② 폐 관련 부작용

백혈구 수혈을 받지 않은 대조군과 비교된 결과는 3편에서 보고하였다. 중재군은 0-46.2%, 대조군은 0-54.5%으로 나타났다. 그 외 37편의 연구에서 백혈구 수혈을 수행한 수혜자에서 폐 관련 부작용이 0-52.8% 보고되었다. 사례로는 대부분 호흡곤란, 저산소혈증 등의 호흡기증상이 포함되었다. 수혈 관련 급성 폐 손상(transfusion-related acute lung injury, TRALI)을 보고하고 있는 5편 중 2편에서는 발생하지 않았고 다른 3편은 각각 4.5% (1/22), 9.1% (6/66), 15.6% (5/32)으로 보고되었다.

표 3.8 [수혜자] 폐 관련 부작용_비교결과

저자	연도	이상반응 사례	중재			대조			p
			%	Event	N	%	Event	N	
Seidel	2008	폐 증상	10.5	4*	38	0.0	0	34	-
Bow	1984	폐 부작용	46.2	6	13	54.5	6	11	n.s
Laurenti	1981	폐렴	0.0	0	20	16.7	3	18	-

* 1건은 reversible WHO-grade III (dyspnea at rest)

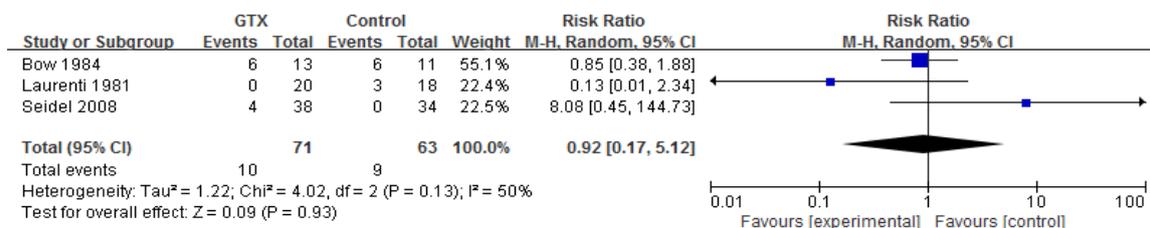


그림 3.6 [수혜자] 폐 관련 부작용 (메타분석결과)

표 3.9 [수혜자] 폐 관련 부작용

#	저자	연도	이상반응 사례	중재			비고
				%	Event	N	
1	Price	2015	저산소혈증 (hypoxemia)	16.7	8	48	-
2	Raad	2013	폐 반응 (수혈후 48시간내 호흡곤란 및/또는 폐 침윤 악화)	52.8	28	53	-
3	Bhati	1994	호흡 곤란(respiratory distress)	4.0	2*	50	-
4	Cairo	1992	폐 관련 부작용	0.0	0	21	-
5	Winston	1982	호흡곤란(dyspnea)	8.3	4	48	-
			호흡곤란(dyspnea)	0.0	0	17	-
6	Vogler	1977	채액과부하(fluid overload)	5.9	1	17	두번의 과립구 수혈받은 후 pseudomonas pharyngitis로 사망-> 채액과부하 원인
7	Garg	2018	경미한 수혈관련급성폐손상(TRALI)	9.1	6	66	ventilator support 요구 없이 보존적으로 관리됨
8	Zhou	2018	호흡곤란, 심박수 증가 및 혈압저하	1.7	2	117	주입속도 감소하고, dexamethasone 주입후 회복됨
9	Weingarten	2016	호흡곤란	7.6	9	118	1건은 grade 4에 해당(심각한 진균폐렴 환자에서, 수혈 중 호흡부전 발생, 기계환기 요구됨) 이외 8건은 grade 1 해당
10	이세나	2016	호흡곤란, 가슴답답함, 빈맥 등과 같은 호흡기 증상	12.0	3	25	-
11	Oymak	2015	폐 증상	0.0	0	15	-
12	Nkiolajeva	2015	빈호흡 등의 경미한 호흡기 증상	10.7	3	28	-
13	Wang	2014	호흡곤란(dyspnea)	8.3	89	1078	-
14	Diaz	2014	저산소혈증 및 빈호흡 포함한 호흡기 증상	46.2	6	13	-
			TRALI	0.0	0	13	-
15	Ozturkmen	2013	mild respiratory distress	15.4	2	13	-
16	Pham	2012	호흡곤란	0.7	1	153	-
17	Heim	2011	acute respiratory insufficiency	40.0	4	10	수혈치료 중단
18	Kim	2011	다량의 객혈(massive hemoptysis)	3.5	6	170	3건은 둘 다 발생
			호흡부전 (기계환기 요구)	5.9	10	170	
19	Ang	2011	심각한 호흡기 부작용	0.0	0	15	-
20	Al-Tanbal	2010	수혈관련성 급성 폐 손상(TRALI)	4.5	1	22	-
21	Quillen	2009	급성 폐 손상(산소포화도 감소 및 방사선활영으로 확인된 폐 침윤 소견)	15.6	5	32	진균 감염(lung 2, sinuses 2, skin 1)에 대해 amphotericin-based therapy 받고 있는 환자들이었음
22	Seidel	2009	TRALI	0.0	0	70	-
23	Ofran	2007	respiratory deterioration	12.8	6	47	grade III-IV toxicity, 수혈중단됨 3명은 산소공급만으로 조절, 나머지 3명은 폐 감염 및 기계환기(사망)

#	저자	연도	이상반응 사례	중재			비고
				%	Event	N	
24	Sach	2006	호흡기증상(호흡곤란 또는 저산소혈증)	0.0	0	27	-
25	Grigull	2006	respiratory deterioration (수혈치료중/후 oxygen requirement 5% 이상 증가)	5.3	6	114	-
26	Kituta	2006	일시적 저산소혈증	8.0	2	25	수혈 중재 전, 급성호흡부전증후군(1) 및 폐렴(1)으로 기계환기 시행중이던 환자에서 발생
27	Mousset	2005	호흡곤란(dyspnoea) 악화	0.3	1	359	수혈 시작전 pulmonary congestion가 있던 환자에서 발생-> 이노제 치료후 회복
28	Cesaro	2003	호흡곤란 및 빈호흡, 저산소혈증	1.4	1	70	산소공급 및 스테로이드 투여 후 빠르게 회복, 또한 주입속도 변경 후 더이상 부작용 없이 수혈 치료 지속됨
29	Bux	2003	호흡곤란	1.5	3	194	mechanical ventilation요구되지 않음
30	Lee	2001	폐 부종	8.0	2	25	1명은 심각한 폐 반응으로 사망
			일시적인 저산소혈증	4.0	1	25	
31	Peters	1999	호흡곤란	1.0	3	301	-
			저산소혈증	0.3	1	301	-
32	이제중	1999	폐 부종	15.4	2	13	폐부종 발생 사례중 1명은 악화되어 사망, 다른 2례는 수혈치료 중단
			일시적인 저산소혈증	7.7	1	13	
33	Dignani	1997	일시적인 호흡곤란 (shortness of breath)	0.8	1	130	-
			호흡곤란 및 저산소혈증	2.3	3	130	-
			발열, 호흡곤란, bronchospasm, 저산소증	1.5	2	130	-
34	Hester	1995	호흡곤란, 저산소증 등	4.8	6	124	mild(1), moderate(3), severe(2)-수혈중단
35	Karp	1982	폐 반응 (respiratory compromise or pulmonary infiltrates)	19.4	18	93	6건은 granulocytes에 대한 반응, 나머지는 체액과부하 또는 다른 원인에 기인
36	Pole	1976	일시적 호흡곤란(respiratory distress)	10.0	3	30	폐렴환자 3명에서 발생, transfused cells의 pulmonary sequestration으로 인한 것으로 보고
37	Vallejos	1975	dyspnea, tachypnea, 부종, pallor, cyanosis 및 일시적 부정맥	2.6	12	454	-

* 1명: 침습성 폐 칸디다증 감염 환자로, 지속적인 폐 악화로 과립구 수혈은 14일후에 중단, 계속 악화되어 3주후 사망
 1명: 폐 aspergillosis 환자로, 수혈 후 9일째 폐 침윤 악화되어 기도삽관 받았으며, ventilatory support 요구. 수혈 중단되었으나 하루만에 사망

③ 수혈 관련성 이식편대 숙주반응

수혈 관련성 이식편대 숙주반응을 보고한 연구는 확인되지 않았다.

④ 수혈에 의한 감염

수혈에 의한 감염 이상반응을 보고한 연구는 5편으로, 0-5.6%으로 보고하였다.

표 3.10 [수혜자] 수혈에 의한 감염

저자	연도	이상반응 사례	결과			비고
			%	Event	N	
Nkikolajeva	2015	수혈 관련 CMV varemia	3.6	1	28	-
Seidel	2009	수혈로 인한 CMV 감염	0.0	0	70	-
Illerhaus	2002	CMV-seropositive 헌혈자로부터 과립구 수혈받은 이후, CMV 감염으로 인한 사망	5.6	1	18	폐 침윤의 해소와, 4번의 과립구 수혈 이후 임상적 안정화 이후 환자는 심각한 CMV 감염으로 발전하여, 사망
Cairo	1992	CMV 감염, 간염 또는 HIV	0.0	0	21	-
Steinherz	1979	CMV 감염	3.0	1	33	사후 감염 확인

CMV, Cytomegalovirus

표 3.11 [수혜자] 안전성 결과_전체

No.	저자	연도	환자수 (episodes)	백혈구수혈 (건)	이상반응 사례	결과		비고	
						N	event		
1	Berglund	2019	30	78	경미한 수준~중증도 (grade 1-2)	30	14	표준치료, 정맥내 hydrocortisone, clemastin으로 잘 관리됨	
					심각한 부작용 (grade 3-5)	30	0		-
2	Vrablova	2019	41	191	백혈구 수혈 치료와 관련한 유의미한 부작용은 관찰되지 않았음	-	-	-	
3	Netelenbos	2019	15	-	이상반응	15	2	발열(1), 저산소증+알러지반응(1)	
4	Zhang	2018	11	-	심각한 이상반응 없었음	-	-	-	
					경미~중등도 발열(37.5-38.5℃), 일시적 발진	11	4	-	
5	Garg	2018	60 (66)	-	경미한 수혈관련 급성폐손상(TRALI)	66	6	ventilator support 요구 없이 보존적으로 관리됨	
					hypocalcemic tetany	-	1		
6	Zhou	2018	47	117	호흡곤란, 심박수 증가, 혈압감소	117	2	둘 모두 주입속도를 감소하고, 정맥내 dexamethasone 주입하고 나서 회복됨	
7	Aktekin	2017	13	24	합병증 발생 없음	-	-	-	
8	Weingarten	2016	21	118	호흡곤란 (dsypnea)	생명을 위협하는 수준(grade 4)	-	1	해당환자는 심각한 진균폐렴을 앓고 있었으며, 과립구 수혈중에 호흡부전 발생하여, 기계환기가 요구됨
						경미한 수준 (grade 1)	-	8	
					경미한 빈맥(tachycardia) (grade 1)		-	7	
					경미한 저혈압 (grade 1)		-	16	
					구토 (grade 1/2)		-	23	
경미한 수준에서 중등도의 두통		-	7						
9	이세나	2016	25	99	혈압강하, 발열, 오심, 오한 등과 같은 비용혈성 수혈부작용	25	4명 (16%)	체위변경, chlorpheniramine, propacetamol, lorazepam을 투여하거나 시간을 두고 관찰함으로 증상 호전, 해당 부작용으로 수혈중단사례도 없었음	
					호흡곤란, 가슴 답답함, 빈맥 등과 같은 호흡기 증상 부작용	25	3명 (12%)		-

No.	저자	연도	환자수 (episodes)	백혈구수혈 (건)	이상반응 사례	결과		비고	
						N	event		
10	Price	2015	48	316	경미-중등도 (grade 1-2)	fever, chills, and/or BP 변화	48	20	〈수혈건수 기준〉 grade 1-2 : 28% grade 3-4 : <5%
					심각한 (grade 3-4)	저산소증(7), 빈맥(1), 저혈압(1), 알레르기 반응(1)	48	10	
					grade 4	ventilator support 필요한 반응(저산소증)	48	1	
11	Oymak	2015	15	56	과립구 수혈과 관련한 오한, 발열 및 폐 증상은 관찰되지 않음		-	-	GTX were well tolerated in all patients
12	Nkikolajeva	2015	28	145	부작용 없음		28	19	-
					발열		28	5	-
					빈호흡 등의 경미한 호흡기증상		28	3	-
					수혈 관련 CMV viaremia		28	1	CMV-negative환자에서 CMV-negative 헌혈자가 없었음. 환자는 CMV 질환의 징후는 보이지 않음
13	Wang	2014	56	1,078	오한 및 발열		1078	8.3%	-
					호흡곤란		1078	1.9%	-
					알레르기		1078	3.4%	-
					심부전		1078	0.2%	-
14	Aung	2014	68	609	수혈 후 알레르기 반응		68	3	다른 부작용은 관찰되지 않음
					발열성 비용혈성 수혈반응		68	1	
15	Diaz	2014	18	176	저산소혈증 및 빈호흡 포함한 호흡기증상		13*	6	* 급성 감염 환자
					발열성 비용혈성 수혈 반응		-	5	-
					가려움증		-	1	-
16	Safdar	2014	74	373	전체		74	8	-
					호흡기 증상		-	6	
17	Sezgin	2014	37	51	발열		-	2	이외 환자 모두 잘 tolerated됨
					발열		37	1	

No.	저자	연도	환자수 (episodes)	백혈구수혈 (건)	이상반응 사례	결과		비고
						N	event	
18	Raad	2013	53	-	발열	53	24	-
					피부발진	53	1	
					pulmonary reaction (수혈 후 48시간내 호흡곤란 및 폐침윤 악화)	53	28	
19	Ozturkmen	2013	10 (13)	48	핍뇨증(oliguria) 및/또는 경미한 호흡곤란	13	3	1건은 폐 감염 coexistent. 이외 환자는 모두 잘 tolerated됨
20	Freireich	2013	108	-	이식편대숙주질환(GVHD)과 같은 위해는 없었음	108	0	-
21	Cherif	2013	30	-	과립구 수혈은 잘 tolerated 하였고, 심각한 부작용 보고는 없었음	30	0	- 2명 : 중증도의 알러지 또는 발열 반응 피하기 위해, 항히스타민제/코르티코스테로이드 받음
22	Pham	2012	16	153	호흡곤란	153	1	-
23	Atay	2011	35	111	심각한 부작용 보고되지 않음	35	0	-
24	Heim	2011	10	-	급성 부작용 발생	10	8	-
					경미한 부작용(발열, 오한, 알러지 반응 등)	-	4	-
					중증 호흡기 부작용	-	3	-
25	Kim	2011	128	979	대부분 발열, 저혈압, 오한 및 발진 등 경미한 부작용 나타남	128	-	-
					심각한 호흡기 부작용	128	13	
26	Ang	2011	15	52	심각한 호흡기 합병증 또는 기타 합병증 발생	52	0	-
27	Al-Tanbal	2010	52	167	급성 폐 손상(TRALI)	52	1	백혈구 수혈 중단되었으나 곧 사망함
28	Quillen	2009	32	-	급성 폐 손상(산소포화도 감소 및 방사선촬영 확인)	32	5	기타 심각한 부작용 보고되지 않음
					수혈로 인한 호흡기 부작용 (7년 F/U)	32	0	
29	Seidel	2009	59 (70)	778	발열 (≤WHO grade III)	-	14%	백혈구수혈 없이 조절모세포이식을 받은 환자와 비교하여 이식편대숙주반응의 증가 또는 악화는 발견되지 않음 G-CSF 및 prednisolone 축진 여부에 따른 부작용의 차이는 없었으며, 백혈구 수혈로 인한 CMV 감염은 검출되지 않음
					오한(chills)	-	3%	
					피부 발진(grade I),	-	1%	
					기도 막힘(grade I to III)	-	3%	
					수혈과 관련된 급성 폐 손상	-	0%	

No.	저자	연도	환자수 (episodes)	백혈구수혈 (건)	이상반응 사례	결과		비고
						N	event	
30	Taskinen	2008	22	-	발열, 저혈압, 고혈압, 어지러움, 빈맥 증상	22	9	증상은 mild, 자가 치유(self-limited)
					폐 증상	22	0	
31	Seidel	2008	(38)	-	WHO grades I-II(multiple symptoms)	38	11	-
					오심(nausea)	38	3	
					설사(diarrhoea)	38	1	
					피진(exanthema)	38	1	
					폐 증상	38	4	
기타	38	2						
32	Ofran	2007	47	348	호흡 저하 (grade III-IV toxicity)	47	6	3명의 환자에서는 산소 공급만으로 조절되었으나 나머지 3명은 폐 감염 동반 및 기계환기 후 사망
33	Sach	2006	27	-	호흡기 증상 관찰되지 않음 (떨림, 체온 상승 가벼운 증상만 보고)	-	-	-
34	Grigull	2006	32	168	발열	114	11	-
					호흡기 악화	114	6	
					저혈압	114	2	
					홍반	114	1	
35	Kituta	2006	13	25	일시적 저산소증	25	2	
36	Mousset	2005	44	240	호흡곤란(dyspnoea)	44	1*	GTX는 잘 반응함(tolerated). * 중재 전 호흡기 질환이 congestion 있던 환자로, 이뇨제치료후 개선
37	Cesaro	2003	13	70	호흡곤란, 빈호흡 및 저산소증	13	1	산소공급 및 스테로이드 투여 후 빠르게 회복됨
38	Bux	2003	-	194	발열	194	19	-
					피부발진	194	4	
					오한	194	5	
					호흡곤란	194	3	
					빈맥	194	2	

No.	저자	연도	환자수 (episodes)	백혈구수혈 (건)	이상반응 사례	결과		비고
						N	event	
39	이병환	2003	27	92	발작성 상실성빈맥증과 심실조기수축 등 부정맥	27	2	-
					폐 부종	27	1	
					수혈치료로 인한 직접적인 사망	27	0	
40	강주형	2002	12	-	급성 호흡곤란증후군(ARDS)	12	2	수혈후 호전반응 보였으나 수혈 전 급성 폐렴이 진행되어 ARDS로 사망
41	Hubel	2002	74	546	오한(chills)	환자수 40	12	-
						수혈건수 271	20	
					동맥산소포화도(%) 90%이하	40	6	
42	Illerhaus	2002	18	-	CMV 감염	18	1	CMV-seropositive 헌혈자로부터 과립구 수혈받은 이후, CMV감염으로 사망
43	Lee	2001	25	55	폐 부종	25	2	- 폐부종 환자 중 1명이 심각한 폐 반응으로 사망
					일시적 저산소증	25	1	
					발작성 심실상빈맥	25	1	
44	Price	2000	19	165	오한	19	7	-
					1.5°C 미만 체온상승	19	6	
					가려움/두두러기	19	2	
45	Peters	1999	30	301	전체	301	39	-
					발열 (>38.5°C)	301	23	
					오한	301	9	
					호흡곤란	301	3	
					저산소혈증	301	1	
					홍반	301	2	
					비장파열	301	1	
46	이제중	1999	13	-	폐부종	13	2	1명(7.7%)은 악화되어 사망
					일시적인 저산소증	13	1	
47	Dignani	1997	20	130	일시적인 호흡곤란	130	1	mild
					호흡곤란 및 저산소혈증	130	3	moderate
					발열, 호흡곤란, 기관지연축(bronchospasm), 저산소증	130	2	severe

No.	저자	연도	환자수 (episodes)	백혈구수혈 (건)	이상반응 사례	결과		비고
						N	event	
48	박성규	1996	3	30	수혈 과정 중 호흡부전은 없었으며, 일시적인 피부발진과 소양감 있었음	-	-	-
49	Hester	1995	15	124	호흡곤란, 저산소증 등	124	6	mild(1), moderate(3), severe(2)-수혈중단
50	Saarinen	1995	10	-	수혈로 인한 부작용	10	0	
51	Bhati	1994	50	524	발열	50	12	-
					오한	50	10	
					호흡곤란	50	2	
52	Cairo	1992	21	-	체액과부하(fluid overload, 이식편대숙주질환, CMV 감염, 간염 또는 HIV, blood group sensitization, 폐 합병증 관련 합병증 발생)	21	0	-
53	Wheeler	1987	4	4	수혈 합병증	4	0	-
54	이종석	1985	17	-	수혈도중 발열, 오한 외에 폐 침윤 등의 심각한 부작용	17	0	-
55	Bow	1984	13	-	폐 합병증	13	6	*대조군 : 6/11(55%) p=n.s
56	Matsue	1984	53	270	오한, 발열, 피부발진 보고됨 (건 수 언급없음)	-	-	-
					심각한 수혈 반응(오한)	14	1	추가 수혈 거부
					호흡곤란 및 경미한 발열 반응	14	1*	폐렴환자
57	Schiffer	1983	14	-	GVHD	14	0	-
					호흡곤란 및 경미한 발열 반응	14	1*	폐렴환자
					심각한 수혈 반응(오한)	14	1	추가 수혈 거부
58	Karp	1982	93	593	폐 반응(호흡기 손상 또는 폐 침윤)	93	18	6명은 granulocyte에 대한 반응, 나머지는 체액과부하 또는 다른 원인에 의한 것으로 보고
59	Christensen	1982	7	-	과립구 수혈로 인한 임상적 문제는 발견되지 않음	-	-	-
					발열 및 오한	48	12	
60	Winston	1982	48	-	피부 발진을 동반한 발열 및 오한	48	2	-
					피부 발진	48	1	
					호흡곤란	48	4	
61	Laurenti	1981	20	-	뇌수막염	20	2	대조군 2/18

No.	저자	연도	환자수 (episodes)	백혈구수혈 (건)	이상반응 사례	결과		비고
						N	event	
					폐렴	20	-	대조군 3/18
					괴사성 전장염(NEC)	20	-	대조군 6/18
					골관절감염(Osteomyelitis)	20	-	대조군 1/18
					파종성 혈관내 응고(DIC)	20	1	대조군 (-)
62	Dahlke	1980	(18)	149	오한, 경직(rigor), 체온 및 혈압 상승	-	-	-
					가족성 과립구에 대한 심각한 발열 반응	36	1	수혈 중단됨
63	Steinherz	1979	36 (39)	-	간효소 이상반응(liver enzyme abnormalities)	36	1	pooled buffy coats 263units 받은 후
					cytomegalovirus 감염	36	1	출혈로 인한 사망자에서, 사후 확인
64	Buchholz	1979	28 (38)	387	발열, 오한 반응	-	-	FL(23%), IFCL(9%)
65	Hershko	1978	13	56	발열 및 오한	13	1	다른 이상반응은 발견되지 않음
66	Vogler	1977	17	-	두 번 과립구 수혈 받은 후 pseudomonas pharyngitis로 사망, fluid overload가 원인	17	1	시술에 전반적으로 잘 tolerated함 모든 수혜자에서 호흡곤란은 관찰되지 않음
					수혈 후 치명적이거나 심각한 과민반응은 없었음	-	-	-
67	Alavi	1977	12	176	발열 발생	수혈건수	16%	-
					발열 없는 chills	수혈건수	7%	-
					성대문연축(laryngospasm)	-	1명	-
					두드러기(urticaria)	-	2명	-
68	Herzig	1977	15	197	비정상적인 반응 경험	-	15%미만	CFC로 얻은 과립구를 수혈받은 환자
					발열 및 오한 반응 주로 나타남	-	75%	leukapheresis cells 수혈군
69	McLennan	1977	13	80	수혈 1시간 이후 발열, 오한 등의 증상이 발현됨	-	-	-
					발열	23	21	-
70	Higby	1976	23	-	오한 및 발열	23	13	-
					비정상 골수	23	16	-
71	Pole	1976	30	51	일시적 호흡곤란	30	3	폐렴환자 3명에서 발생, transfused

No.	저자	연도	환자수 (episodes)	백혈구수혈 (건)	이상반응 사례	결과		비고
						N	event	
72	Higby	1975	17	-	주요 이상반응은 없었음 발열, 오한, 일시적인 호흡곤란	17 179	0 25%	cells의 pulmonary sequestration으로 인한 것으로 보고
73	Vallejos	1975	128 (179)	454	부정맥, 흉통, 청색증, 호흡곤란과 같은 심한 독성 수혈 반응으로 사망 GVHD	179 179 179	2% 0 0	수혈은 잘 tolerated됨
74	Schiffer	1975	21	131	심각한 부작용 [†] 중등도 부작용 [†]	21 21	9 4	- -
75	Lowenthal	1975	41 (89)	137	열, 경직, 근육통, 발진 기관지 연속 및 청색증 발현	137 137	33 2	-
76	Graw	1972	39	96	임상적인 수혈 반응 대부분 환자에서 오한 및 발열이 나타났음	36 -	0 -	CFC로 얻은 과립구를 수혈받은 환자 FL로 수집된 cell 수혈

a: 수혈 중 혹은 수혈 후 몇분 이내 양측 중증 간질 또는 폐포 침윤

b: 이전에 인식되지 않은 폐 감염으로 인한 공역(airspace) 강화

c: 과립구 수혈 이전 나타나지 않은 비감염성 침윤

d: 이노제로 인한 심비대 및 양측 침윤

[†] 후향적 data [‡] 전향적 data

ARDS, acute respiratory distress syndrome; CFC, continuous flow centrifugation; CMV, Cytomegalovirus; DIC, disseminated intravascular coagulation; FL, filtration leukapheresis; GVHD, Graft-versus-host disease; GTX, granulocyte transfusion therapy; HIV, human immunodeficiency virus; IFCL, intermittent flow centrifugation leukapheresis; NEC, necrotizing enterocolitis; TRALI, Transfusion-related acute lung injury

2.2 유효성

2.2.1 비교연구

2.2.1.1 사망

① 전체 사망

비교연구에서의 전체 사망은 총 23편의 연구(무작위배정 비교연구 13편, 비무작위 비교연구 10편)에서 보고되었다. 22편은 백혈구 수혈을 받지 않은 대조군(control)과의 비교된 연구이고, 1편은 정맥내 면역글로블린 치료(Intravenous Immunoglobulin, IVIG)와 비교된 연구였다.

백혈구 수혈을 받지 않은 대조군(control)과 비교시 정량적 분석이 가능한 22편을 토대로 한 메타분석결과, 전체 사망률에 대한 통합 상대위험도(RR)는 0.74 (95% CI 0.56-0.97, $I^2=61%$) 이었다.

연구유형에 따른 하위군 분석 결과, 무작위배정 비교연구(총 12편)에서는 RR 0.67 (95% CI 0.44-1.01, $I^2=49%$), 비무작위 비교연구(총 10편)에서는 RR 0.81 (95% CI 0.56-1.17, $I^2=69%$)으로, 하위군 분석 간에는 유의한 차이는 없었다.

동 기술이 과거 오래전부터 사용해온 기술로, 오래전에 출판된 연구들이 다수 포함되어 2000년대 이전과 이후 출판된 연구로 분류하여 하위군 분석시, 2000년대 이전 출판연구(18편)에서는 RR 0.61 (95% CI 0.42-0.89, $I^2=60%$), 2000년 이후 출판 연구(4편)에서는 RR 1.09 (95% CI 0.89-1.32, $I^2=3%$)으로 출판연도에 따른 효과차이가 있었다.

환자대상(신생아, 소아 및 성인, 성인)에 따른 하위군 분석결과, 신생아 대상(6편)에서의 RR은 0.36 (95% CI 0.09-1.51, $I^2=74%$), 소아 및 성인 대상(9편)에서의 RR은 0.82 (95% CI 0.58-1.16, $I^2=66%$), 성인 대상(7편)에서의 RR은 0.88 (95% CI 0.67-1.16, $I^2=0%$)이었다. 하위군 간 차이 검정은 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.48$).

수혈된 백혈구 용량이 치료효과에 영향을 미칠 수 있어, 백혈구 수집방법과 수혈용량이 확인된 문헌을 토대로 하위군 분석을 추가로 수행하였다. 채집방법별로는 대부분의 연구들이 성분채집술(leukapheresis)로 수행된 연구이었으며, buffy coat로 백혈구를 수집한 연구는 2편이 확인되었다. Buffy coats로 수행된 연구(2편)에서의 RR은 1.37 (95% CI 0.53-3.57, $I^2=24%$)이었으며, 성분채집술로 백혈구를 수집한 연구(20편)에서의 RR은 0.70 (95% CI 0.53-0.94, $I^2=63%$)으로, 성분채집술로 수행된 연구에서 비교적 치료효과가 있는 것으로 나타났다.

백혈구 용량이 확인된 연구를 대상으로, 백혈구 용량이 1×10^{10} 또는 1.5×10^8 /kg (GEA-Banacloche 2017) 기준으로 적게 투여한 경우와 이상 투여한 경우로 구분하여 분석하였다. 백혈구 용량이 적은 경우(1×10^{10} 또는 1.5×10^8 /kg)(3편)에서의 RR은 1.05 (95% CI 0.56-1.94, $I^2=0%$), 이상인 경우(10편)에서의 RR은 0.87 (95% CI 0.64-1.20, $I^2=60%$)으로 백혈구 용량을 많이 투여한 경우에서 효과적인 것으로 나타났으나 하위군 분석간 통계적 차이는 없었다($p=0.61$).

표 3.12 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. Control)

#	저자	연도	대상자	백혈구 수혈 용량 (median, ×10 ⁹ /)	시점	백혈구 수혈		대조군		p
						event	N	event	N	
무작위배정 비교연구										
1	Price	2015	호중구 감소증이 있고, 감염이 확인되거나 감염가능성 있는 환자	mean 54.9 granulocytes	42일	25	48	25	49	>0.99
2	Seidel*	2008	호중구 감소증이 있는 감염 환자	4.6 × 10 ¹⁰ (0.84-11.2)/kg neutrophils	28일	6	38	6	34	n.s
3	Baley*	1987	호중구 감소증이 있는 영아	mean 0.35/kg (0.1-0.9)	단기 [†] 장기 [‡]	4 6	12 12	3 3	13 13	n.s n.s
4	Wheeler*	1987	호중구 감소증 및 세균성감염이 의심되는 신생아	mean 0.4 /kg (0.3-0.7)	7일	2	4	3	5	0.7
5	Bow*	1984	열성 과립구감소증으로, 광범위한 항생제에 반응하지 않는 환자	0.87 ± 0.35 × 10 ¹⁰	21일	5	13	4	11	-
6	Cairo*	1984	패혈증이 있는 신생아	0.5-1.0	-	0	13	4	10	<0.02
7	Christensen*	1982	감염 및 호중구 감소증이 있는 신생아	0.2-1.0/kg neutrophils	-	0	7	8	9	<0.01
8	Winston	1982	과립구 감소증 감염 환자	5.0 (1.0-27.0)	4일내	5	48	5	47	-
9	Vogler	1977	감염증 동반한 호중구 감소증 환자	반응군 : 40 × 10 ⁹ /m ² 비반응군 27 × 10 ⁹ /m ²	22일	10	17	4	13	-
10	Alavi*	1977	감염증 동반된 과립구 감소증 환자 //febrile episodes기준//	5 × 10 ¹⁰	21일	3	14	9	19	-
11	Herzig*	1977	혈액종양질환, 재생불량성 빈혈, 고형종양 환자에서, 과립구감소증 및 그람음성 패혈증이 발생	CFCL 0.4 × 10 ¹⁰ /m ² , FL 1.7 × 10 ¹⁰ /m ² ,	-	4	16	9	14	<0.04
12	Higby*	1975	혈액종양질환 환자로, 호중구 감소증있으며, 임상적으로 감염이 확인된 환자	4 × 10 ¹⁰	20일	2	17	14	19	-
비무작위 비교연구										
1	Zhang*	2018	바이러스 연관성 혈구탐식증후군(VAHS) 환자	0.75-3.30 × 10 ⁸ /kg leukocytes	2년	8	11	13	15	0.02
2	Raad	2013	호중구 감소증 지속(≥14일), 침습성 aspergillosis 감염 또는 감염 의심환자	-	12주내에	37	53	41	75	0.08

#	저자	연도	대상자	백혈구 수혈 용량 (median, ×10 ⁹ /)	시점	백혈구 수혈		대조군		p
						event	N	event	N	
3	Bhati*	1994	골수 이식후에 진균감염이 있는 호중구 감소증 환자 // all febrile episode 기준 //	1 × 10 ¹⁰ (0.4-3.1)	-	33	50	14	37	<0.05
4	Matsue*	1984	심각한 감염증을 동반한 과립구감소증(granulocytopenic) 환자	-FL군 : 1.29±0.56×10 ¹⁰ -IFCL/CFCL군 : 1.90±0.74×10 ¹⁰	20일	17	58	14	29	-
5	Curtis	1982	급성 비림프구성 백혈병 성인 환자	-	<28일 [§]	1	28	2	17	n.s
6	Laurenti	1981	세균성 패혈증 신생아	0.5-1 WBC	-	2	20	13	18	<0.001
7	Workman*	1978	심한 화상을 입은 소아 및 young adult 환자로, 임상적인 패혈증 발생	10.3 × 10 ⁹ /M ²	-	0	8	3	11	>0.1
8	Hershko	1978	급성 백혈병 치료받는 환자에서 감염증 치료 //febrile episodes 기준//	1.46×10 ¹⁰ (0.60-2.90)	21일	1	18	5	19	-
9	Fortuny*	1975	급성 비림프구성 백혈병에서, 과립구감소증 연관 중증 감염 환자 //febrile episode 기준//	-	-	5	23	7	35	-
10	Graw*	1972	그람음성 박테리아로 인한 패혈증이 있는, 호중구 감소증 환자	WBC 3.9 (3.1-33.8)	-	21	39	26	37	>0.05

* 생존 건수를 역산한 결과 값

† survival of the illness precipitating the neutropenia episode, ‡ survival till hospital discharge

¶ 항진균제 치료 이후 12주내, § 항암화학요법 시작후 28일내

CFCL, continuous flow centrifugation leukapheresis; FL, filtration leukapheresis; IFCL, intermittent flow centrifugation leukapheresis; VAHS, virus-associated hemophagocytic syndrome; WBC, white blood cell

표 3.13 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. IVIG)

#	저자	연도	대상자	백혈구 수혈 용량 (median, ×10 ⁹ /)	시점	백혈구수혈		IVIG		p
						event	N	event	N	
1	Cairo	1992	호중구 감소증 및 패혈증 신생아	0.75-1.0	-	0	21	5	14	<0.03

IVIG, intravenous immunoglobulin

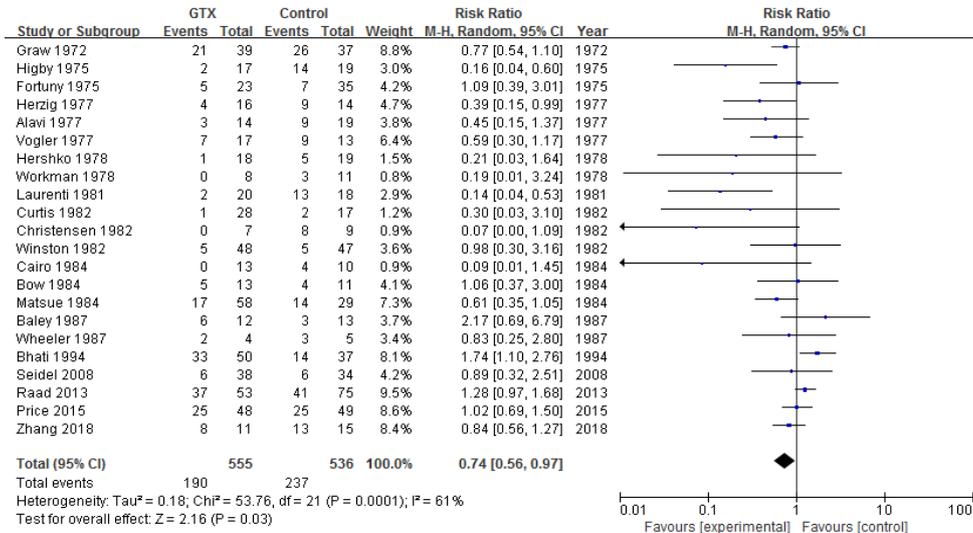


그림 3.7 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_ [메타분석결과]

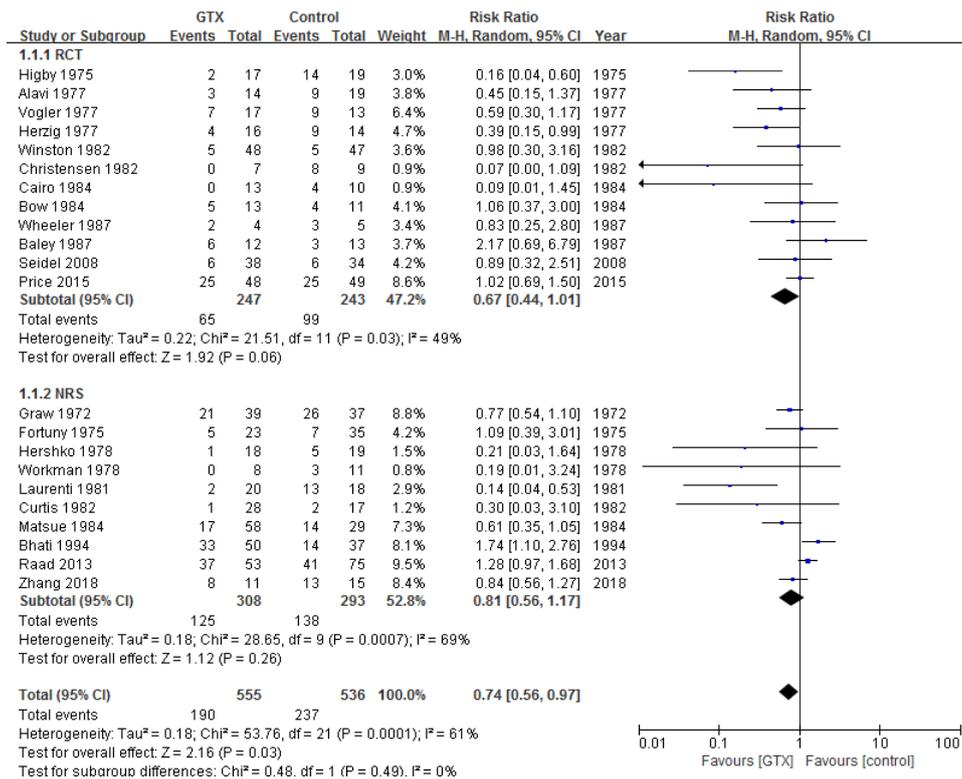


그림 3.8 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_ [하위군 분석-연구유형별]

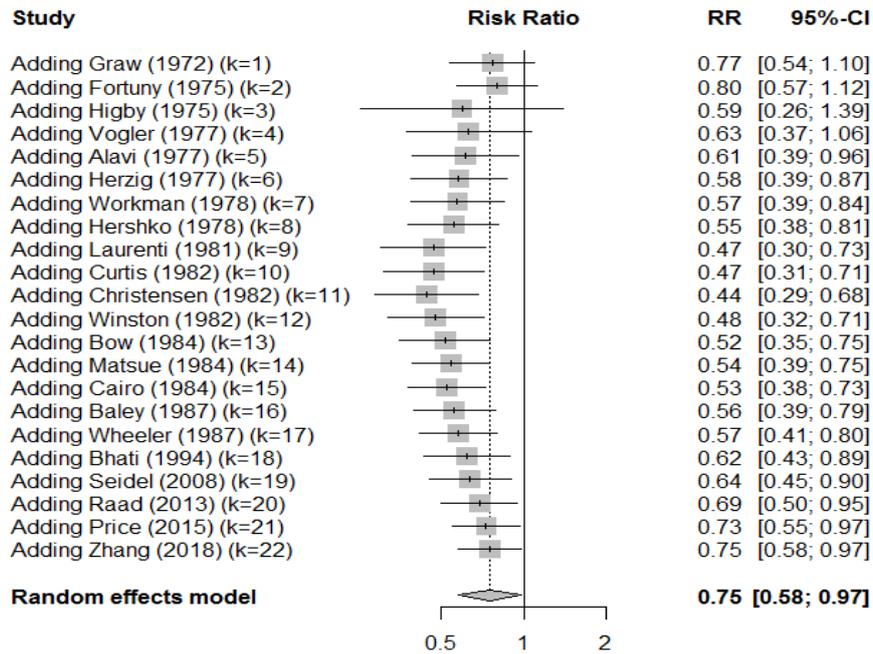


그림 3.9 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_[누적 메타 결과]

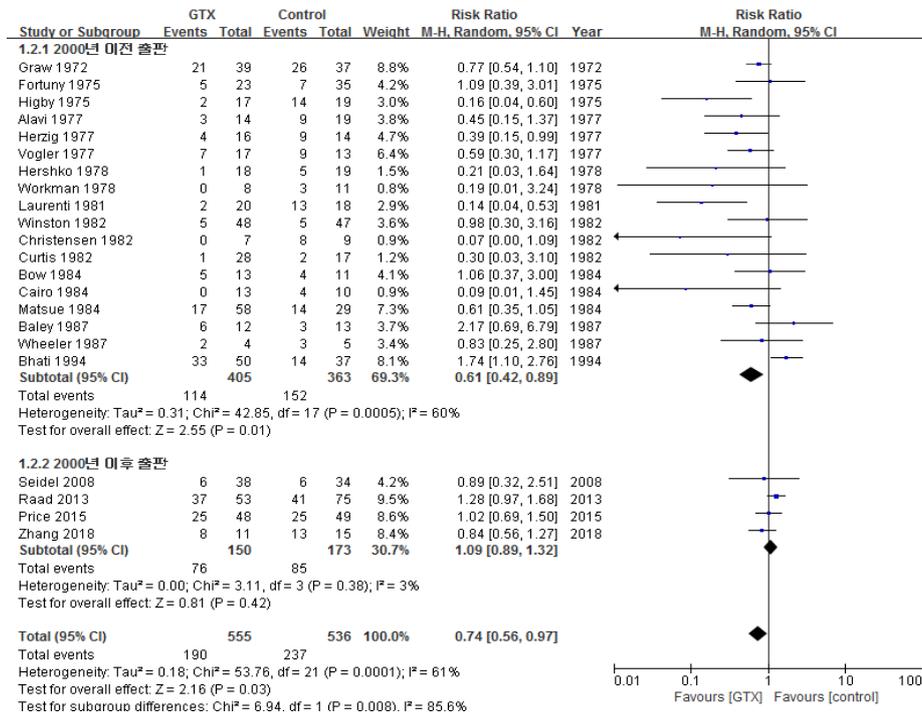


그림 3.10 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_[하위군 분석-연도별]

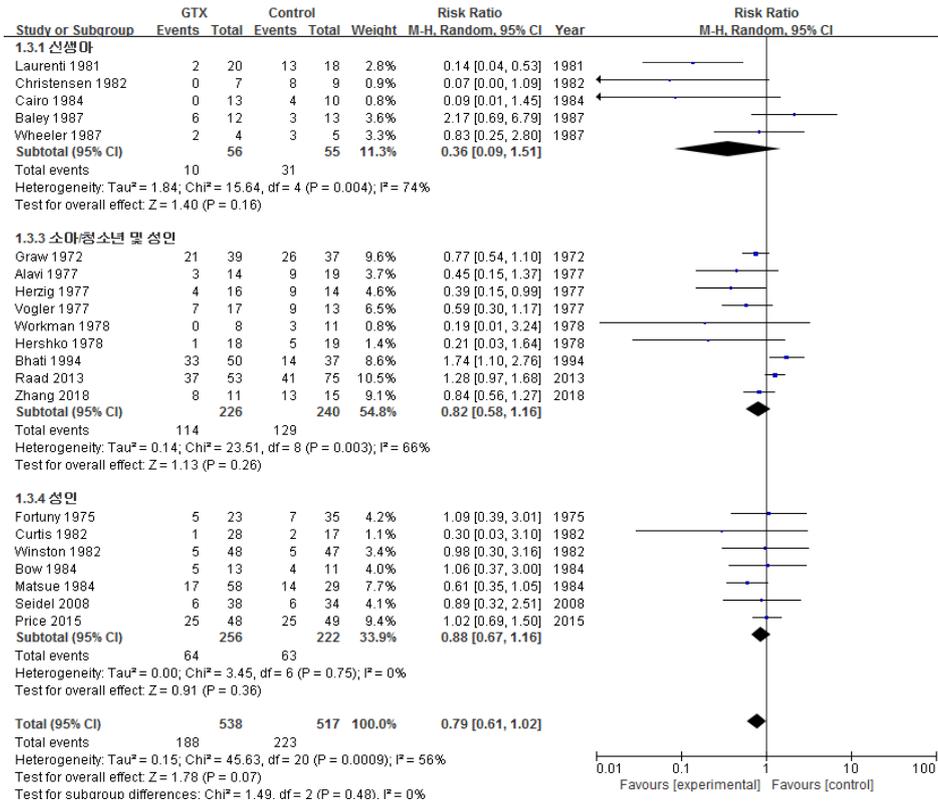


그림 3.11 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_[하위군 분석-연령대별]

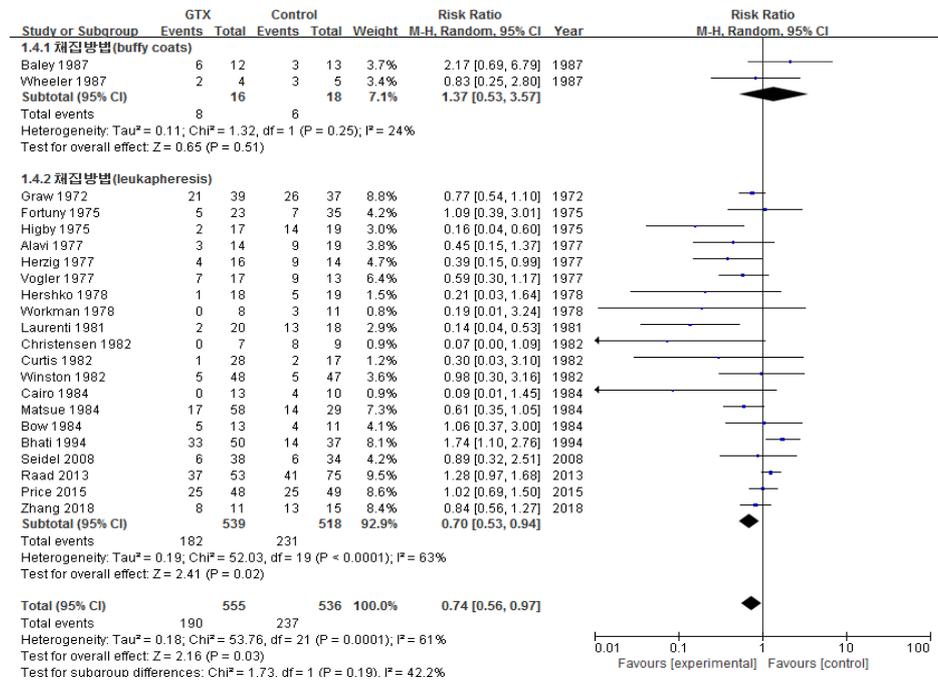


그림 3.12 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_[하위군 분석-백혈구 수집방법별]

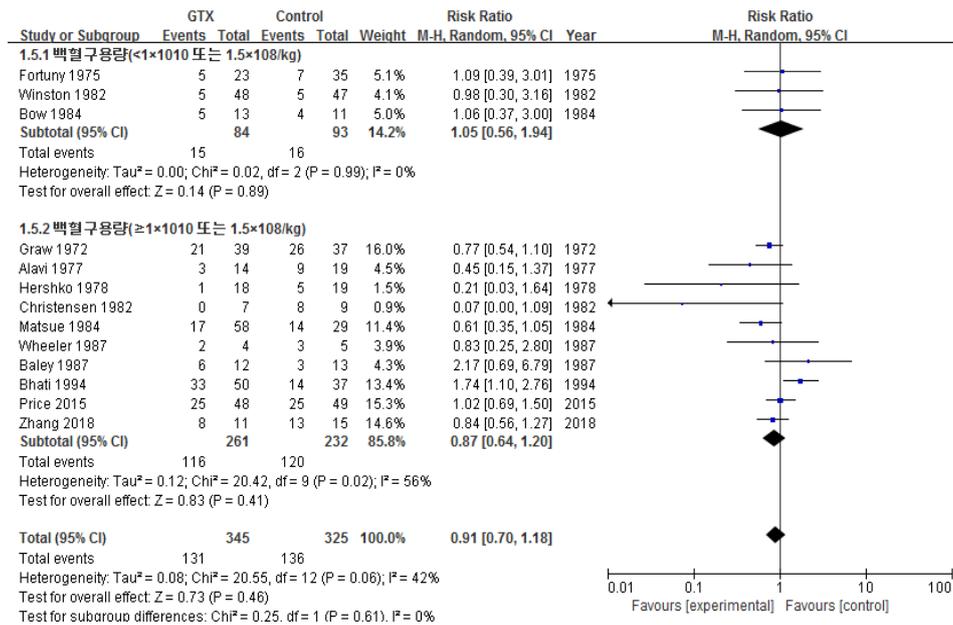


그림 3.13 전체 사망률_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_[하위군 분석-백혈구용량별]

② 감염 관련 사망

비교연구에서의 감염 관련 사망은 총 3편의 연구(무작위배정 비교연구 1편, 비무작위 비교연구 2편)에서 보고되었다. 3편 모두 대조군에서 감염 관련 사망률이 낮게 보고되었다. 메타분석결과, 통합 상대위험도는 1.32 (95% CI 1.01-1.71, $I^2=0\%$) 이었다.

표 3.14 감염 관련 사망_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)

#	저자	연도	대상자	백혈구 수혈 용량 (median, $\times 10^9$)/ 시점	백혈구 수혈		대조군		p	
					event	N	event	N		
무작위배정 비교연구										
1	Seidel	2008	호중구 감소증이 있는 감염 환자	4.6×10^{10} (0.84-11.2)/kg neutrophils	28일	5	38	3	34	n.s
비무작위 비교연구										
2	Raad	2013	호중구 감소증 지속(≥ 14 일), 침습성 aspergillosis 감염 또는 감염 의심환자	-	12주내 [¶]	32	53	30	75	-
3	Safdar	2004	칸디다 종 혈류감염 환자	5.6×10^{10} (4.0-10)	-	12	25	115	254	-

¶항진균제 치료 이후 12주내

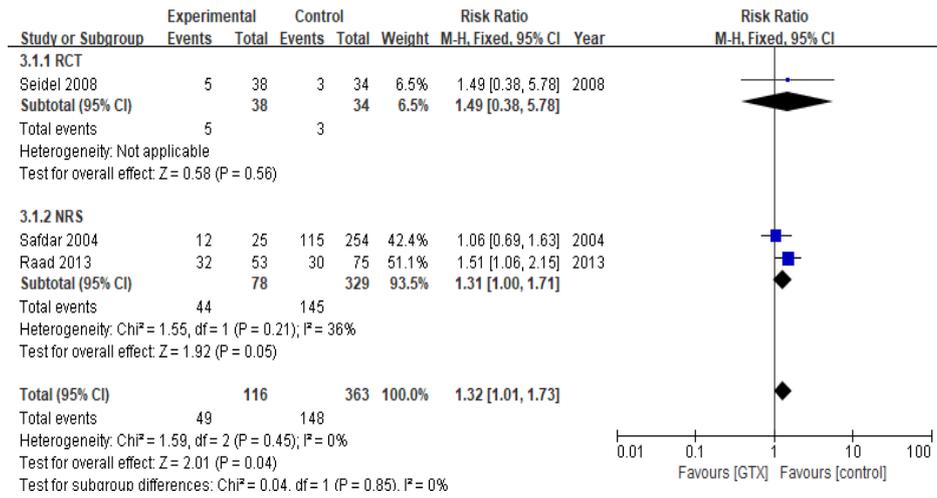


그림 3.14 감염 관련 사망_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_[메타분석결과]

2.2.1.2 감염의 임상적 호전

비교연구에서 감염의 임상적 호전과 관련된 의료결과를 보고한 연구는 총 10편(무작위배정 비교연구 3편, 비무작위 비교연구 7편)이었다.

정량적 분석이 가능한 10편을 토대로 한 메타분석결과, 대조군 대비 백혈구 수혈의 통합 상대위험도(RR)는 0.77 (95% CI 0.63-0.93, I²=43%) 이었다.

연구유형에 따라 하위군 분석시, 무작위배정 비교연구(3편)에서의 통합 상대위험도(RR)은 1.07 (95% CI 0.65-1.75, I²=61%), 비무작위 비교연구(7편)에서의 통합 상대위험도는(RR)은 0.69 (95% CI 0.57-0.85, I²=23%)이었다.

표 3.15 감염의 임상적 호전_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)

#	저자	연도	대상자	백혈구 수혈 용량 (median, ×10 ⁹)	구분	백혈구 수혈		대조군		p
						event	N	event	N	
무작위배정 비교연구										
1	Price	2015	호중구 감소증이 있고, 감염이 확인되거나 감염가능성 있는 환자	mean 54.9 granulocytes	전체 (치료성공)	20	48	21	49	>0.99
2	Winston	1982	과립구 감소증의 감염 환자	5.0 (1.0-27.0)	favorably to therapy	30	48	34	47	0.02
3	Vogler	1977	감염증 동반한 호중구 감소증 환자	반응군 : 40×10 ⁹ /m ² 비반응군 27×10 ⁹ /m ²	반응 (complete or partial)	10	17	2	13	<0.05
비무작위 비교연구										
1	Raad	2013	호중구 감소증 지속(≥14일), invasive aspergillosis(IA) 감염된 혈액종양질환자	-	항진균제 치료 반응 (favorable)	8	53	23	75	0.06
2	Safdar	2004	칸디다 종 혈류감염 환자	5.6×10 ¹⁰ (4.0-10)	치료반응	10	29	309	462	<0.001
3	Hubel	2002	호중구 감소증이 있는 침습성 fungal 또는 세균성 감염 환자	-	감염 진행 no*	32	74	45	74	-
4	Bhati	1994	골수 이식후에 진균감염이 있는 호중구 감소증 환자 // all febrile episode 기준 //	1 × 10 ¹⁰ (0.4-3.1)	all febrile episode	16	50	23	37	<0.05
					Candidal	7	16	18	22	<0.05
					non candidal	9	34	5	15	>0.1
5	이종석	1985	급성백혈병 환자로, 과립구감소상태에서 감염 증명 또는 의심환자	mean 8.0	(전체) 감염으로부터 회복율	9	17	35	61	n.s
6	Curtis	1982	급성 비림프구성 백혈병 성인 환자	-	remission (완전 or 부분)	13	28	11	17	-
7	Fortuny	1975	급성 비림프구성 백혈병에서, 과립구감소증 연관 중증 감염 환자 //febrile episode기준//	4.1	all documented infections	12	17	16	21	-
					gram-negative infections	11	14	12	17	-

* 이식후 30일까지 감염진행 또는 치명적 감염으로 진행된 건수를 역산한 값

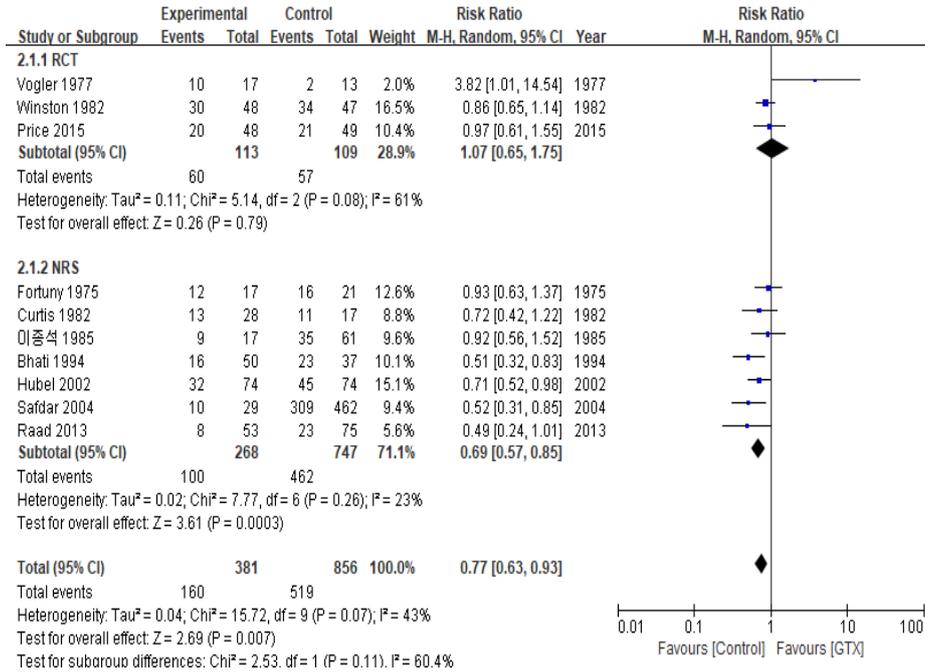


그림 3.15 감염에 대한 임상적 호전_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_[메타분석결과]

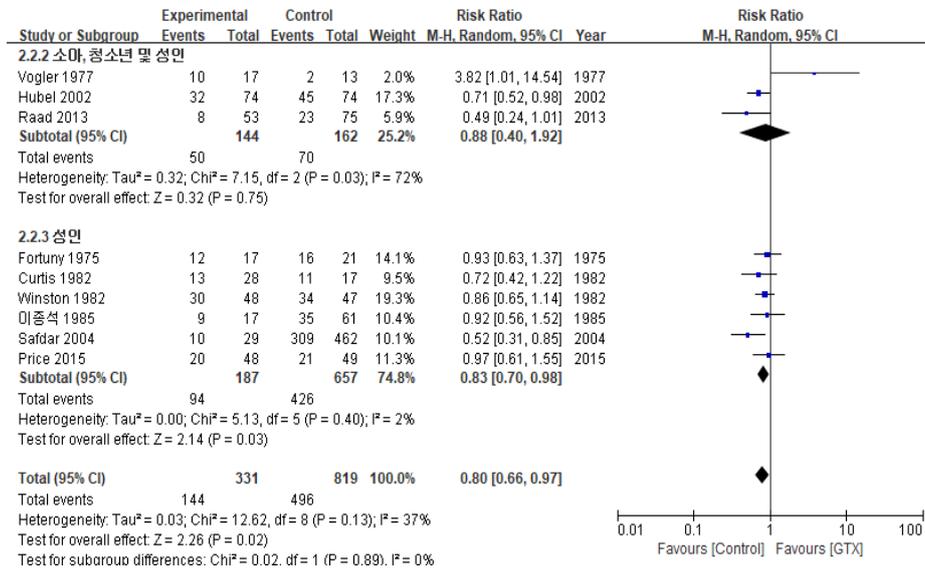


그림 3.16 감염에 대한 임상적 호전_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)_
[하위군분석 - 연령대별]

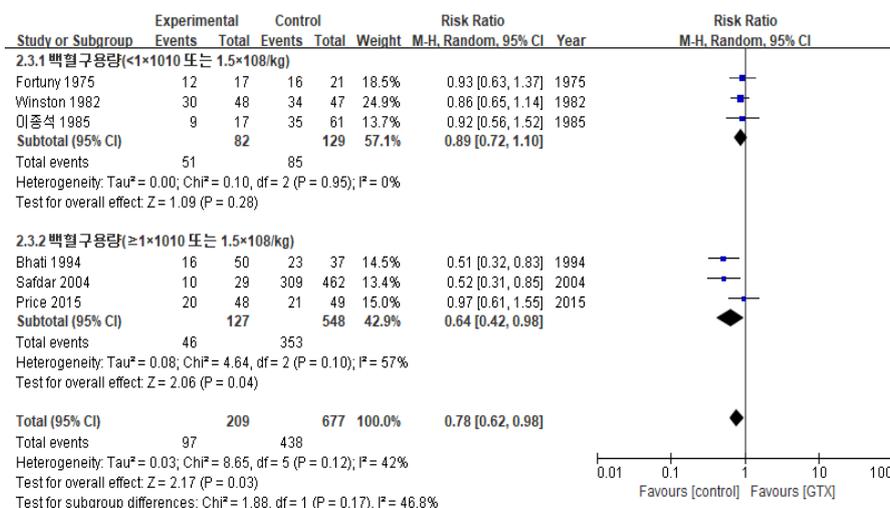


그림 3.17 감염에 대한 임상적 호전_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)
[하위군분석-백혈구용량별]

2.2.1.3 발열시간

비교연구에서 환자의 발열 기간과 관련된 의료결과를 보고한 연구는 총 4편(무작위배정 비교연구 1편, 비무작위 비교연구 3편)이었다. 2편에서는 두 군간 유의한 차이는 없었으며, 다른 2편은 대조군에서 유의하게 발열기간이 짧은 것으로 보고되었다.

평균 체온을 보고한 1편에서는 두 군 모두 감소하는 것으로 나타났으나, 군 간 차이는 없었다.

표 3.16 발열 관련 지표_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)

저자(연도)	연구유형	발열 관련 지표 (days)	대상자수(n)	중재군		대조군		p
				median	range	median	range	
Zhang (2018)	NRS	mean body temperature	중재 : 11 대조 : 15	39.52±0.17 → 37.42±0.34		39.52±0.20 → 38.11±0.28		0.122
Bhatia (1994)	NRS	febrile episode 기간	중재 : 50명 대조 : 37명	26	-	11일	-	<0.05
Curtis (1982)	NRS	발열 기간	중재 : 28명 대조 : 17명	12.5	0-26	9	0-16	<0.05
Bow (1984)	RCT	열이 완화될때까지 기간	중재 : 13명 대조 : 11명	mean 9.1	SD 3.0	mean 12.9	SD 7.0	n.s
Fortuny (1975)	NRS	febrile episodes 종료 기간	A* : 13쌍 B** : 22쌍	10/ 11.5	-	8/ 8.5	-	n.s

* 온도와 감염유형 모두 일치하는 pair로 중재/대조군을 구성

** 온도와 감염유형 모두 일치하는 A그룹에, 온도만 일치하는 9 pair를 추가

NRS, non-randomised study; RCT, randomised controlled study

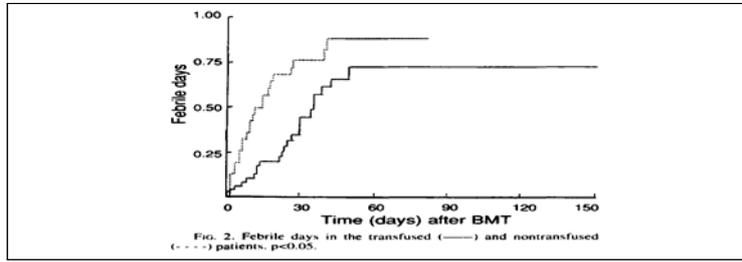


그림 3.18 발열 기간_Bhatia 등 (1994)

2.2.1.4 항생제 사용일수

비교연구에서 항생제/항진균제 사용 관련한 의료결과를 보고한 연구는 확인되지 않았다.

2.2.1.5 백혈구 수 변화

비교연구에서 백혈구 수 변화 관련 의료결과는 3편의 연구에서 보고되었다.

Safdar 등(2004)의 연구에서는 중재군에서 호중구 감소 기간이 유의하게 더 긴 것으로 나타났으며, 또한 호중구 수가 정상수준으로 회복하지 못한 환자비율도 중재군에서 높았다. Curtis 등(1982)에서는 과립구 감소기간 및 중증도는 두 군 간 유의한 차이는 없었다. Zhang 등(2018)의 연구에서는 중재군에서 치료 후 백혈구 수가 증가하였으나, 백혈구 수는 대조군과 유의한 차이는 없었다.

표 3.17 호중구 수 관련 지표_비교연구(백혈구 수혈 vs. control)

저자(연도)	구분	대상자수	중재군		대조군		p
			mean /median	SD /range	mean /median	SD /range	
Zhang (2018)	백혈구수(WBC) ($\times 10^9/L$)	중재 : 11 대조 : 15	전 : 1.95 후 : 3.91	0.42 0.73	전 : 3.38 후 : 2.89	0.68 0.55	0.268*
Safdar (2004)	호중구 감소증 기간 (days)	중재 : 29명	33	20	16	20	<0.001
	호중구 수 정상수준 회복 실패한 환자 수	대조 : 462명	59% (17/29)		18% (83/462)		<0.001
Curtis (1982)	number days granulocytes $<500/mm^3$	중재 : 28명	20.5	7-28	18	0-28	n.s
	number days granulocytes $<100/mm^3$	대조 : 17명	14.5	0-25	11	0-28	n.s

* 후 시점에서의 p값

2.2.2 단일군 연구

2.2.2.1 사망

① 전체 사망

단일군 연구에서의 전체 사망은 57편의 연구에서 0-73.3%의 범위로 보고되었다. 통합된 전체 사망에 대한 사건발생률(event rate)은 32% (95% CI 0.27-0.37), $I^2=71%$ 이었다.

하위군 분석시 연령별, 백혈구 용량별, 백혈구 촉진제 사용에 따른 통합된 사건발생률의 차이는 확인되지 않았다. 다만, 백혈구 채집 방법에 따른 분석에서는 buffy coats로 채집된 연구들이 성분채집술에 비해 높게 보고되었다.

표 3.18 전체 사망_단일군 연구(요약)

	구분	문헌 수	event rate (pooled)	95% CI
	전체	52편	0.32	0.27-0.37
연령별	소아	13편	0.34	0.25-0.44
	소아 및 성인	27편	0.31	0.24-0.38
	성인	12편	0.33	0.24-0.45
	성인	12편	0.33	0.24-0.45
백혈구 수집방법	buffy coats	4편	0.43	0.22-0.67
	성분채집술	48편	0.31	0.27-0.36
백혈구 용량	$< 1 \times 10^{10}$ 또는 $1.5 \times 10^8/\text{kg}$	3편	0.30	0.11-0.59
	이상	37편	0.32	0.26-0.38
백혈구 촉진제	스테로이드	4편	0.30	0.14-0.53
	스테로이드 or/and G-CSF	23편	0.36	0.30-0.42
	G-CSF	5편	0.33	0.24-0.44
	주입안함	2편	0.36	0.03-0.92
	언급없음	6편	0.10	0.03-0.27
	언급없음	6편	0.10	0.03-0.27

표 3.19 전체 사망_단일군 연구(전체)

#	저자	연도	대상자	시점	백혈구 수혈			백혈구 수혈용량/transfusion (median, ×10 ⁹ /kg)
					%	event	N	
1	Vrablova	2019	호중구 감소증 및 혈액종양 환자	-	9.8	4	41	1.5-3×10 ⁸ /kg granulocyte
2	Netelenbos	2019	침습성 감염이 있는, 호중구 감소증 환자	-	11.1	1	9	-
3	Garg	2018	심각한 호중구 감소증 패혈증 환자	30일	32.3	-	-	10.4×10 ⁸ /kg
4	Zhou	2018	호중구 감소증 환자	30일	34.0	16	47	2.94× 10 ⁸ /kg
				120일	42.6	20	47	
5	Weingarten	2016	심각한 호중구 감소증 환자	28일	28.6	6	21	0.13×10 ¹⁰ /kg (0.03-0.58)
				100일	38.1	8	21	
6	Oymak	2015	호중구감소성 열이 있는, 중앙 환자	-	31.6	6	19	1.26×10 ⁹ /kg (0.38-5.22)
7	Nkikolajeva	2015	과립구수혈을 받은 환자, 줄기세포이식술을 받는 세균성 및 진균성 감염 위험이 높은 소아 환자	-	3.6	1	28	3.56×10 ¹⁰
8	Wang	2014	심각한 감염 환자	30일	10.7	6	56	-
				90일	30.4	17	56	
				180일	33.9	19	56	
9	Aung	2014	GTX 받은 환자	845일 (median)	8.8	6	68	-
10	Diaz	2014	과립구 기능장애 또는 심각한 호중구 감소증 소아 환자	257일 (median)	55.6	10	18	WBC 1.8
11	Safdar	2014	호중구 감소증 및 감염 환자	4주	45.9	34	74	5.6 ×10 ¹⁰
				12주	74.3	55	74	
12	Sezgin	2014	열성 호중구 감소증이 있는 소아 암 환자	-	23.5	12	51	3.1±1.2×10 ¹⁰
13	Ozturkmen	2013	열성 호중구 감소증 소아환자	28일	40.0	4	10	0.06±0.03 ×10 ¹⁰ /kg (0.01-0.12)
14	Freireich	2013	항생제 치료에 불응하는, 생명을 위협하는 감염을 앓고 있는 급성 백혈병 환자	30일	37.5	6	16	-
15	Cherif	2013	호중구 감소증 및 심각한 감염 환자	30일	40.0	12	30	neutrophil 35±13×10 ⁹
				6개월	73.3	22	30	
16	Pham	2012	호중구 감소증 및 감염에 놓인 소아환자	30일	50.0	8	16	1.21 × 10 ¹⁰
17	Atay	2011	고위험 열성 호중구 감소증 또는 과립구기능장애 소아 환자	전체	45.7	16	35	-
				1개월	22.9	8	35	
				3개월	34.3	12	35	
18	Kim	2011	열성 호중구 감소증 환자	-	64.7±4.1	-	-	0.96 /kg (0.47-1.80)
19	Ang	2011	중증 호중구 감소증 환자	-	66.7	10	15	1.10 /kg (0.64-2.16)
20	Al-Tanbal	2010	GTX 받은 환자	-	27.3	6	22	2.8 × 10 ¹⁰
21	Quillen	2009	GTX 받은 환자	퇴원까지	42.4	14	33	6.8±2.3×10 ¹⁰

#	저자	연도	대상자	시점	백혈구 수혈			백혈구 수혈용량/transfusion (median, $\times 10^9$ /)
					%	event	N	
22	Oak	2009	호중구 감소증으로, GTX를 받은 환자	-	28.6	4	14	2.4×10^{10}
23	Seidel	2009	면역저하 호중구 감소증 소아 및 청소년으로, 심각한 감염이 있는 환자	28일 후	29.0	20	69	11.04 /kg (1.05-91.11)
24	Graham	2009	열과 호중구 감소증이 있는 소아 환자	퇴원까지	28.6	4	14	-
25	Raj	2009	중증 호중구 감소증, 감염 소아환자	-	41.2	7	17	-
26	Drewniak	2008	지속된 호중구 감소증을 겪고 있는 과립구기능장애가 있는, 중증 중환자 어린이	-	31.3	5	16	2 (0.3-5.0)
27	Taskinen	2008	호중구 감소증이 있으며, 심각한 감염질환으로 GTX를 받은 환자	-	72.7	16	22	1.5×10^{10} $49 \times 10^{10}/m^2$
28	Ofran	2007	심각한 호중구 감소증 및 생명을 위협하는 감염 질환자	-	38.3	18	47	3.6×10^{10} (0.27-14.77)
29	Sach	2006	혈액학적 질환 또는 중양환자로, 심각한 호중구 감소증이 있는 환자	1개월	18.5	5	27	0.77 /kg (0.15-2.6)
30	Grigull	2006	호중구 감소증 패혈증 소아환자	마지막 GTX 후 3개월	40.6	13	32	6.35×10^{10} (1.9-13.9)
31	Kituta	2006	암환자로, 생명을 위협하는 감염 질환 상태	30일	30.8	4	13	$6.4 \pm 0.8 \times 10^8$ (1.4-15.3)
32	Mousset	2005	백혈병 또는 림프종 환자로, 호중구 감소증이 있거나 예상되는 경우	30일 60일	15.9 18.2	7 8	44 44	$4.3 \times 10^{10}/bag$
33	Rutella	2003	호중구 감소증 관련 감염증을 위해 GTX를 받은 환자	100일	44.4	8	18	4.13×10^{10}
34	Lee	2001	호중구 감소증이 있으며, 조절되지 않는 중증의 진행성 감염질환 환자	-	48.0	12	25	-
35	Price	2000	심각한 세균성 또는 진균성 감염이 있는 호중구 감소증 줄기세포 이식 환자	감염 후 30일	78.9	15	19	-
36	Peters	1999	중증의 호중구 감소증이 있고, 생명을 위협하는 패혈증의 임상적 징후가 있는 환자	첫 수혈 후 100일	30.0	9	30	-
37	임종백	1999	호중구 감소증, 감염 환자	-	54.5	6	11	-
38	이제중	1999	혈액질환, 고형암으로 진단되어, 호중구 감소증 상태에서 중증감염이 발생한 환자로, 광범위한 항생제 등의 치료에 조절되지 않는 환자	-	7.7	1	13	-
39	Dignani	1997	호중구 감소증 연관 진균성 감염 질환자	-	40.0	6	15	WBC 55×10^9 /kg (14-131)
40	Grigg	1996	GTX를 받은 환자	-	54.5	6	11	$351 \times 10^9/L$ (105-691) per bag

#	저자	연도	대상자	시점	백혈구 수혈			백혈구 수혈용량/transfusion (median, ×10 ⁹ /)
					%	event	N	
41	Hester	1995	호중구 감소증이 지속되는 환자	-	40.0	6	15	-
42	Schiffer	1983	급성 백혈병의, 감염 episodes가 있는 환자	수혈 12시간 이후	14.3	2	14	235 × 10 ⁹ (50-590)
43	Reiss	1982	호중구 감소증 환자	-	52.6	30	57	14.1 ± 3.9 × 10 ⁸ (range 7-22)
44	Karp	1982	백혈구 수혈을 받은 환자	-	2.2	2	93	-
45	이경원	1982	백혈구 감소증 환자	-	40.0	14	35	-
46	Pflieger	1981	혈액 질환이 있는 소아환자	-	33.3	5	15	4.7 × 10 ¹⁰ /m ² (1.5-6.3)
47	Pflieger	1981	급성 백혈병 및 중증의 과립구감소증 환자	-	52.5	21	40	2.1 × 10 ¹⁰ /m ² (0.6-8.5)
48	Dahlke	1980	호중구 감소증 연관된 패혈증(episodes)	-	22.2	4	18	-
49	Steinherz	1979	열성 호중구 감소증	-	19.4	7	36	1.1 × 10 ¹⁰ /m ²
50	Buchholz	1979	종양질환자로, 항생제 내성인 세균성 또는 진균성 감염이 혈액배양검사상 확인된 환자	-	35.7	10	28	-
51	Berkman	1978	과립구수혈을 받은 환자	-	50.0	38	76	-
52	McLennan	1977	호중구감소성 감염 환자	-	7.7	1	13	2.2 × 10 ¹⁰ (0.75-5.4)
53	Higby	1976	호중구 감소증 연관 감염이 있는 소아환자	-	4.3	1	23	12.8 × 10 ¹⁰ /m ² (4.92-22.7)
54	Pole	1976	항생제에 내성인, 급성 백혈병 및 재생불량성 빈혈이 있는 심각한 호중구 감소증 소아 환자	-	30.0	9	30	-
55	Vallejos	1975	백혈병 환자 (fever episodes)	-	0.0	0	128	1.3 × 10 ¹¹
56	Schiffer	1975	호중구 감소증 및 감염 환자	-	38.1	8	21	neutrophil 28.2 X 10 ⁹ (3.8-58.9)
57	Lowenthal	1975	급성 백혈병 및 재생불량성 빈혈 환자	20일	29.2	26	89	1.7 X 10 ¹⁰ (0.2-5.6)

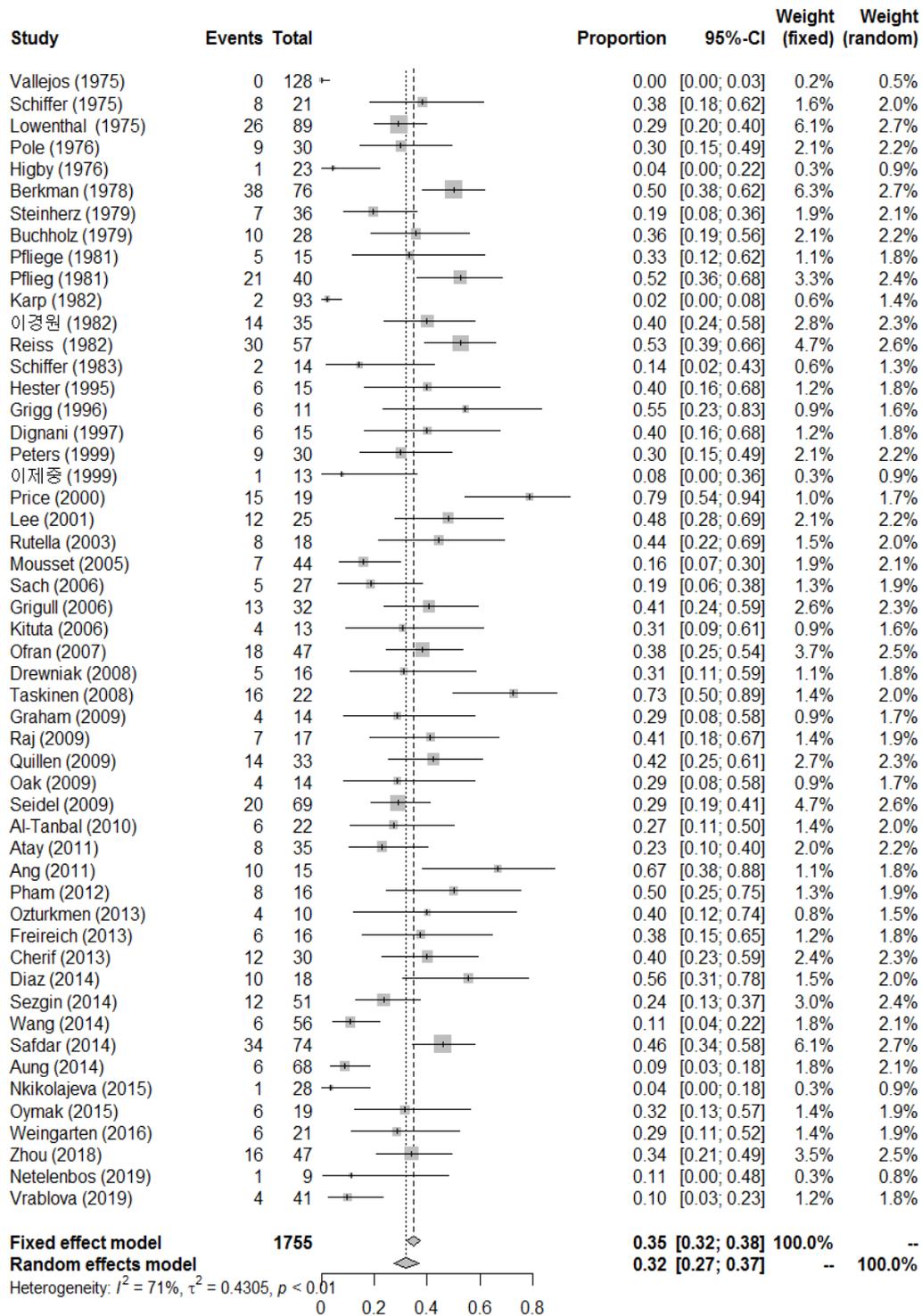


그림 3.19 전체 사망률_단일군연구 [메타분석]

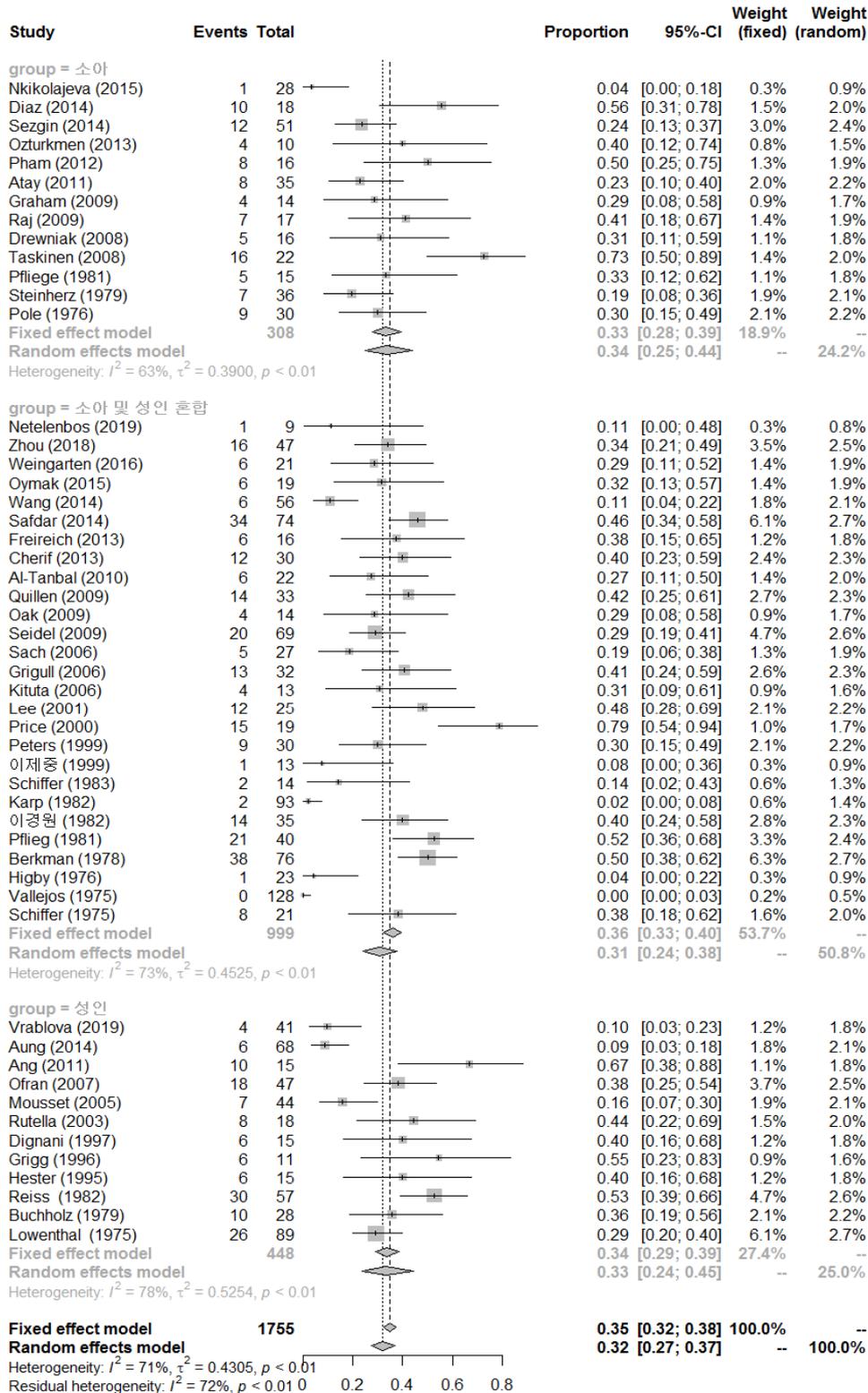


그림 3.20 전체 사망률_단일군 연구 [하위군 분석 - 연령대별]

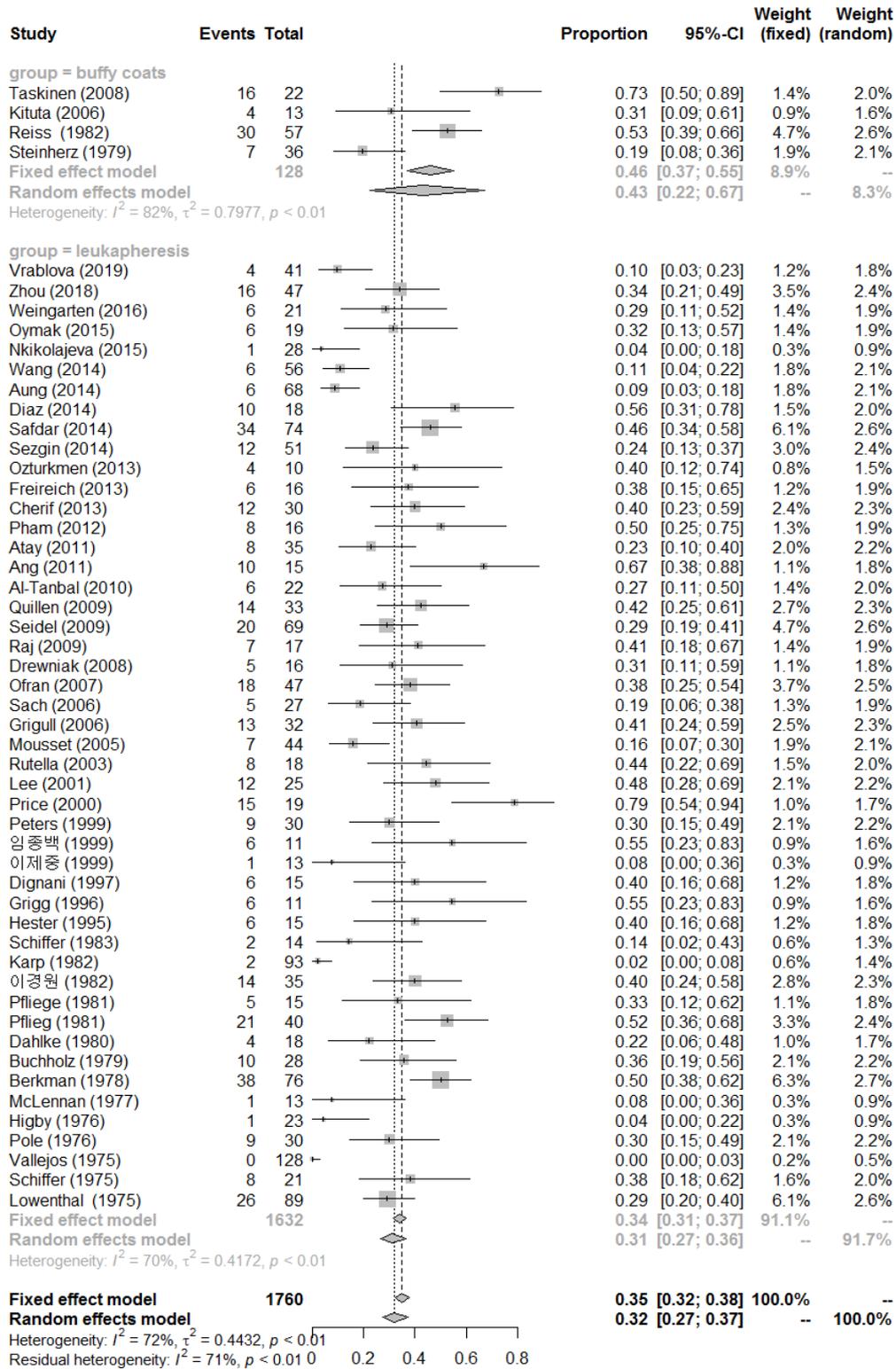


그림 3.21 전체 사망률_단일군 연구 [하위군 분석 - 백혈구 수집방법]

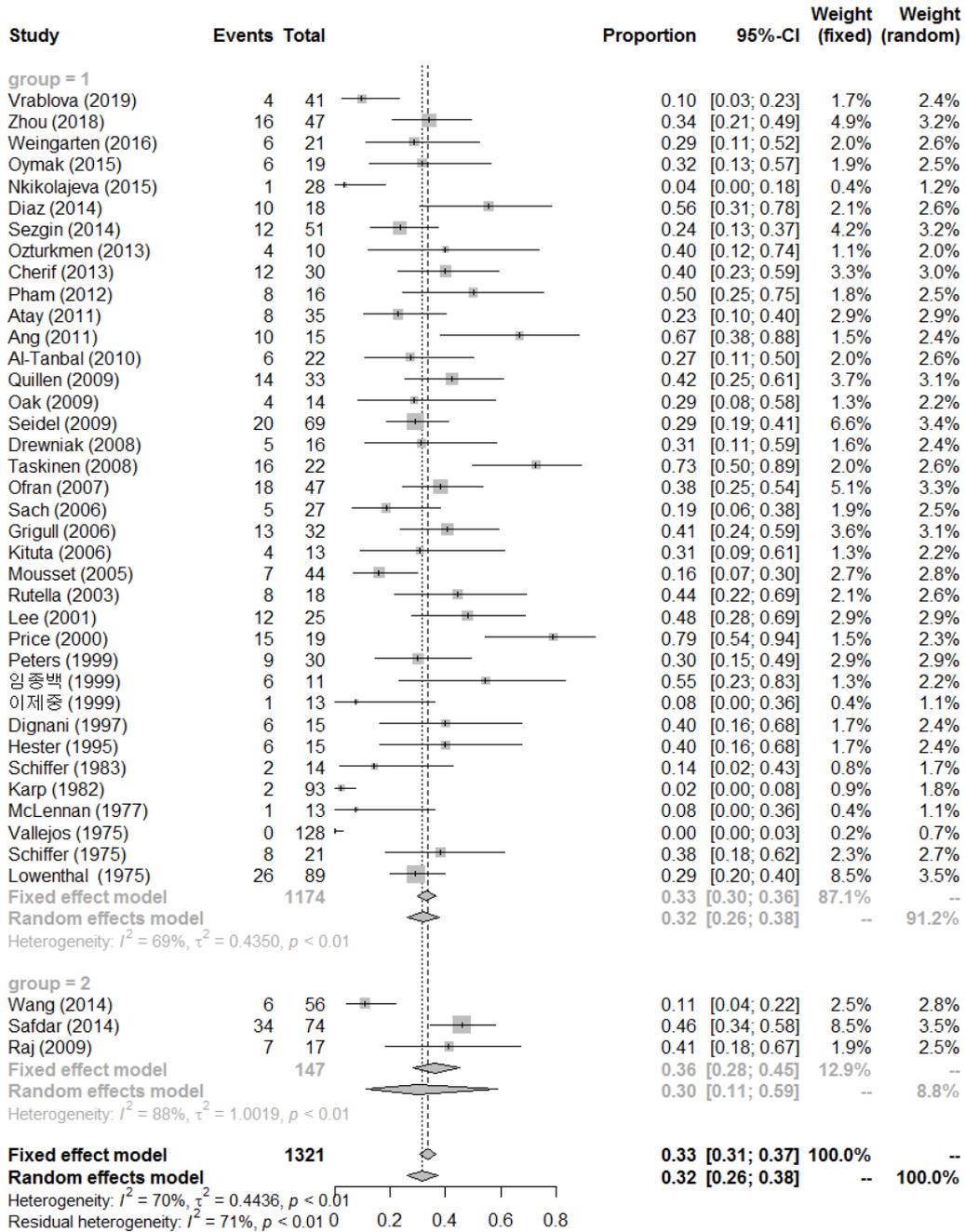


그림 3.22 전체 사망률_단일군 연구 [하위군 분석 - 백혈구 용량*]

* group1 : $\geq 1 \times 10^{10}$ or 1.5×10^8 /kg, group 2 : $< 1 \times 10^{10}$ or 1.5×10^8 /kg

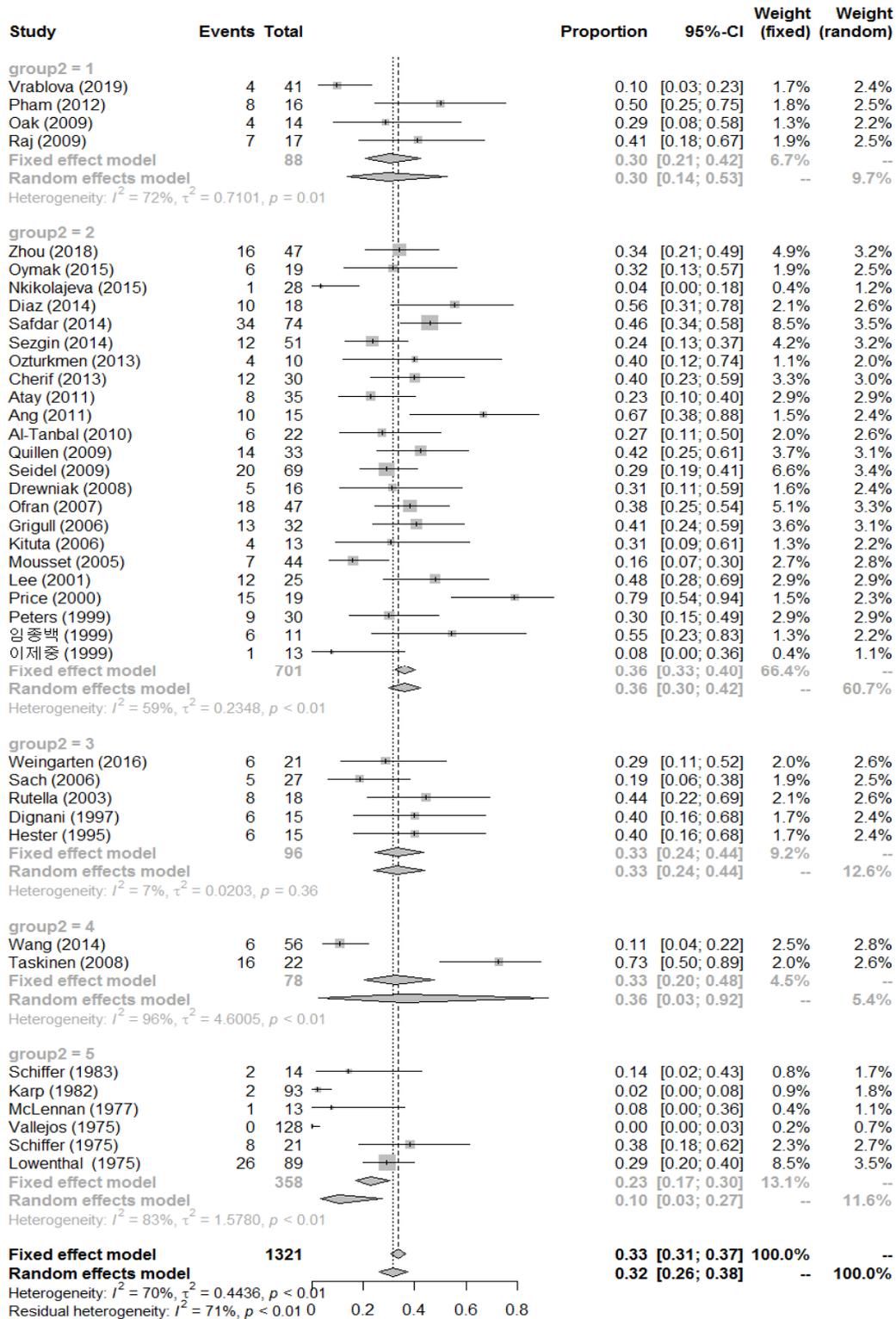


그림 3.23 전체 사망률_단일군 연구 [하위군 분석 - 백혈구 촉진제 사용]

* group1 : 스테로이드, 2. 스테로이드 or/and G-CSF, 3. G-CSF, 4. 주입안함, 5. 언급없음

② 감염 관련 사망

단일군 연구에서의 감염 관련 사망은 8편의 연구에서 8.3-40%의 범위로 보고되었으며, 전체 통합된 사건발생률(7편)은 21% (95% CI 0.13-0.31)이었다.

표 3.20 감염 관련 사망_단일군 연구

#	저자	연도	대상자	시점	백혈구 수혈			백혈구 수혈용량/transfusion (median, ×10 ⁹ /)
					%	event	N	
1	Teofill	2016	혈액종양 환자로, 호중구 감소증이면서 진균 또는 세균성 감염환자	-	30.7	35	114	-
2	Oymak	2015	호중구감소성 열이 있는, 중양 환자	30일	10.5	2	19	1.26×10 ⁹ /kg (0.38-5.22)
3	Ozturkmen	2013	열성 호중구 감소증 소아환자	28일	40.0	4	10	0.06±0.03 ×10 ¹⁰ /kg (0.01-0.12)
4	Atay	2011	고위험 열성 호중구 감소증 또는 과립구기능장애 소아 환자	-	17.1	6	35	-
5	Kim	2011	열성 호중구 감소증 환자	28일	35.3	-	-	0.96 /kg (0.47-1.80)
6	Dignani	1997	호중구 감소증 연관 진균성 감염 질환자	-	26.7	4	15	WBC 55 X 10 ⁹ /kg (14-131)
7	Hester	1995	호중구 감소증이 지속되는 환자	-	13.3	2	15	-
8	Steinherz	1979	열성 호중구 감소증	-	8.3	3	36	1.1 x 010/m2

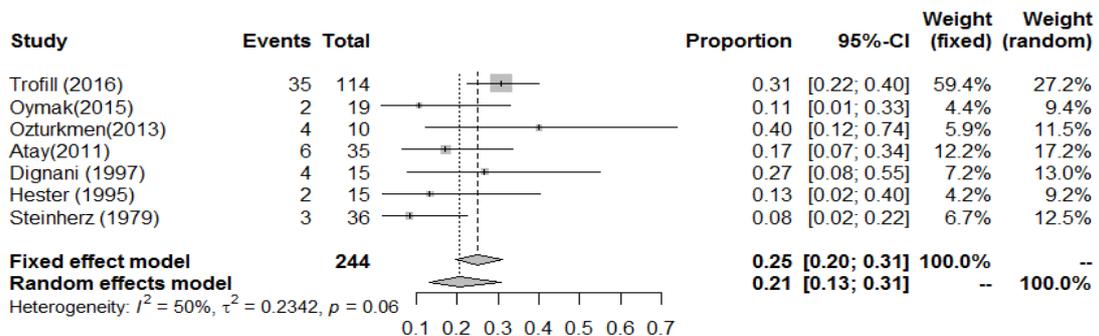


그림 3.24 감염 관련 사망_단일군 연구

2.2.2.2 감염의 임상적 호전

단일군 연구에서 감염의 임상적 호전과 관련된 의료결과를 보고한 연구는 총 44편으로 임상적 호전 및 치료반응을 보인 환자 비율은 36.7-100%의 범위로 보고되었으며, 통합된 사건발생률은 66% (95% CI 0.61-0.70)였다. 하위군 분석 시, 결과 값의 차이는 확인되지 않았다.

표 3.21 감염의 임상적 호전_단일군 연구(요약)

구분		문헌 수	사건발생률 (pooled)	95% CI
전체		44편	0.66	0.61-0.70
연령별	소아	13편	0.72	0.62-0.80
	소아 및 성인	18편	0.59	0.52-0.66
	성인	10편	0.75	0.64-0.83
백혈구 용량	$<1 \times 10^{10}$	1편	0.66	0.53-0.77
	$1-3 \times 10^{10}$	8편	0.72	0.68-0.83
	$3-6 \times 10^{10}$	9편	0.65	0.62-0.76
	$>6 \times 10^{10}$	7편	0.53	0.43-0.63
백혈구 촉진제	스테로이드	3편	0.78	0.32-0.96
	스테로이드 or/and G-CSF	24편	0.63	0.57-0.69
	G-CSF	4편	0.77	0.48-0.92
	주입안함	1편	0.66	0.53-0.77
	언급없음	1편	0.43	0.59-0.70

표 3.22 감염의 임상적 호전_단일군 연구 (전체)

#	저자	연도	대상자	백혈구 수혈 용량 (median, × 10 ⁹ /)	구분	백혈구 수혈			
						N	event	%	
1	Vrablova	2019	호중구 감소증 및 혈액종양 환자	1.5-3×10 ⁸ /kg granulocyte	감염호전 (완전, 부분적 해소)	41	36	87.8	
2	Garg	2018	심각한 호중구 감소증 패혈증 환자	10.4×10 ⁸ /kg	감염 해소	66	45	68.2	
3	Zhou	2018	호중구 감소증 환자	2.94×10 ⁸ /kg	감염 호전	47	34	72.3	
4	Aktekin	2017	호중구 감소증 및 과립구 기능장애 소아 환자	1-6.4 ×10 ¹⁰ /kg	임상적 및 조절반응률	13	9	69.2	
5	이세나	2016	호중구 감소증과 감염 발생 환자	WBC 6.30×10 ¹⁰	혈액학적 반응 (절대호중구수 수치 회복)	25	21	84.0	
6	Oymak	2015	호중구감소성 열이 있는, 종양 환자	30.01×10 ⁹ (8.78-106.5)	total response rate	19	17	89.5	
7	Nkikolajeva	2015	과립구수혈을 받은 환자, 줄기세포이식술을 받는 세균성 및 진균성 감염 위험이 높은 소아 환자	3.56×10 ¹⁰	방사선학적 호전	14	7	50.0	
					stable disease	14	6	42.9	
8	Wang	2014	심각한 감염 환자	-	30일 시점	전체 (CR+PR)	56	37	66.1
						Fungal (CR+PR)	31	18	58.1
						Bacterial (CR+PR)	25	19	76.0
9	Aung	2014	GTX 받은 환자	-	개선 또는 해소 (ANC >1.5×10 ³ /μl with WBC recovery)	68	45	66.2	
10	Diaz	2014	과립구 기능장애 또는 심각한 호중구 감소증 소아 환자	WBC 1.8 /kg	complete or partial clinical response	13	12	92.3	
11	Sezgin	2014	열성 호중구 감소증이 있는 소아 암 환자	3.1±1.2×10 ¹⁰	호중구성 열성 episode 해소	51	39	76.5	
12	Ozturkmen	2013	열성 호중구 감소증 소아환자	0.06±0.03×10 ¹⁰ /kg (0.01-0.12)	임상적 반응	13	9	69.2	
13	Cherif	2013	호중구 감소증 및 심각한 감염 환자	neutrophil 35±13×10 ⁹	발열 및 감염증상 해소	30	11	36.7	
14	Pham	2012	호중구 감소증 및 감염에 놓인 소아환자	1.21 × 10 ¹⁰	감염회복	16	15	93.8	
15	Atay	2011	고위험 열성 호중구 감소증 또는 과립구기능장애 소아 환자	-	임상적 반응	35	21	60.0	
16	Kim	2011	열성 호중구 감소증 환자	0.96 /kg (0.47-1.80)	감염 조절(episode)	138	73	52.9	
17	Ang	2011	중증 호중구 감소증 환자	1.10 /kg (0.64-2.16)	감염 호전	15	12	80.0	
18	Al-Tanbal	2010	GTX 받은 환자	2.8 × 10 ¹⁰	감염호전(임상적 호전)	22	12	54.5	
19	Quillen	2009	GTX 받은 환자	6.8±2.3×10 ¹⁰	전체 CR+PR (30일)	33	20	60.6	

#	저자	연도	대상자	백혈구 수혈 용량 (median, × 10 ⁹ /)	구분	백혈구 수혈			
						N	event	%	
					진균감염	CR+PR (30일)	18	9	50.0
20	Oak	2009	호중구 감소증으로, GTX를 받은 환자	2.4 × 10 ¹⁰	임상적 호전		12	4	33.3
21	Seidel	2009	면역저하 호중구 감소증 소아 및 청소년으로, 심각한 감염이 있는 환자	11.04 /kg (1.05-91.11)	감염 조절		70	40	57.1
22	Drewniak	2008	지속된 호중구 감소증을 겪고 있는 과립구기능장애가 있는, 중증 중환자 어린이	2 /kg (0.3-5.0)	감염 조절		16	11	68.8
23	Sach	2006	혈액학적 질환 또는 중앙환자로, 심각한 호중구 감소증이 있는 환자	0.77 /kg (0.15-2.6)	치료성공		27	25	92.6
24	Mousset	2005	백혈병 또는 림프종 환자로, 호중구 감소증이 있거나 예상되는 경우	4.3 × 10 ¹⁰ /bag	감염 조절 (30일시점)		44	36	81.8
					감염유형별	세균성 감염 조절	13	12	92.3
						진균성 감염 조절	31	24	77.4
25	Rutella	2003	호중구 감소증 관련 감염증을 위해 GTX를 받은 환자	4.13 × 10 ¹⁰	favorable		20	10	50.0
					감염 치료(clearance)		18	11	61.1
26	Cesaro	2003	호중구 감소증 소아 패혈증 환자	31.39 × 10 ⁹	완전해소 + 부분적 해소		15	9	60.0
27	이병환	2003	호중구 감소증 상태에서 중증 감염이 발생하여 감염이 조절되지 않거나 악화를 보이는 환자	-	반응(호전)		27	16	59.3
28	강주형	2002	중증 중성구 감소 상태의 지속 및 감염이 조절되지 않은 소아	-	감염호전		12	10	83.3
29	Lee	2001	호중구 감소증이 있으며, 조절되지 않는 중증의 진행성 감염질환 환자	-	감염 favorable		25	10	40.0
30	Price	2000	심각한 세균성 또는 진균성 감염이 있는 호중구 감소증 출기세포 이식 환자	-	완전 반응(clearance)		19	8	42.1
31	Peters	1999	중증의 호중구 감소증이 있고, 생명을 위협하는 패혈증의 임상적 징후가 있는 환자	-	첫 수혈후 100일 시점	전체 감염조절(infection control)	30	19	63.3
32	임종백	1999	호중구 감소증, 감염 환자	-		호전	16	10	62.5
33	이제중	1999	혈액질환, 고형암으로 진단되어, 호중구 감소증 상태에서 중증감염이 발생한 환자로, 광범위한 항생제 등의 치료에 조절되지 않는 환자	-		감염 반응군(호전)	13	6	46.2
34	Dignani	1997	호중구 감소증 연관 진균성 감염 질환자	WBC 55 X 10 ⁹ /kg (14-131)		호중구 수 회복	15	14	93.3
35	O'brien	1987	호중구감소성 장염 (neutropenic enterocolitis)	-		급성 맹장염 회복	7	7	100.0

#	저자	연도	대상자	백혈구 수혈 용량 (median, × 10 ⁹ /)	구분	백혈구 수혈		
						N	event	%
36	Schiffer	1983	급성 백혈병의, 감염 episodes가 있는 환자	235 × 10 ⁹ (50-590)	감염 회복	14	6	42.9
37	Pflieger	1981	혈액 질환이 있는 소아환자	4.7 × 10 ¹⁰ /m ² (1.5-6.3)	감염호전	5	5	100.0
					국소병변 호전*	13	10	76.9
38	Pflieger	1981	급성 백혈병 및 중증의 과립구감소증 환자	2.1 × 10 ¹⁰ /m ² (0.6-8.5)	감염호전	17	7	41.2
					국소병변 호전	18	5	27.8
39	Dahlke	1980	호중구 감소증 연관된 패혈증(episodes)	-	감염 호전	18	14	77.8
40	Steinherz	1979	열성 호중구 감소증	1.1 × 10 ¹⁰ /m ²	감염 호전	36	33	91.7
41	Buchholz	1979	종양질환자로, 항생제 내성인 세균성 또는 진균성 감염이 혈액배양검사상 확인된 환자	-	감염 improved or healed	38	27	71.1
42	Berkman	1978	과립구수혈을 받은 환자	-	감염호전	93	52	55.9
43	Curtis	1977	과립구감소증과 연관된 감염환자	-	감염증 호전	52	23	44.2
44	Pole	1976	항생제에 내성인, 급성 백혈병 및 재생불량성 빈혈이 있는 심각한 호중구 감소증 소아 환자	-	수혈 5일 후 감염 호전	30	23	76.7

* 과립구 수혈 치료와 직접적으로 관련있는 것으로 보고됨, 이 중 3명(10%)은 5년 이상 장기 생존되었음
CR, complete remission; GTX, granulocyte transfusion therapy; PR, partial remission; WBC, white blood cell

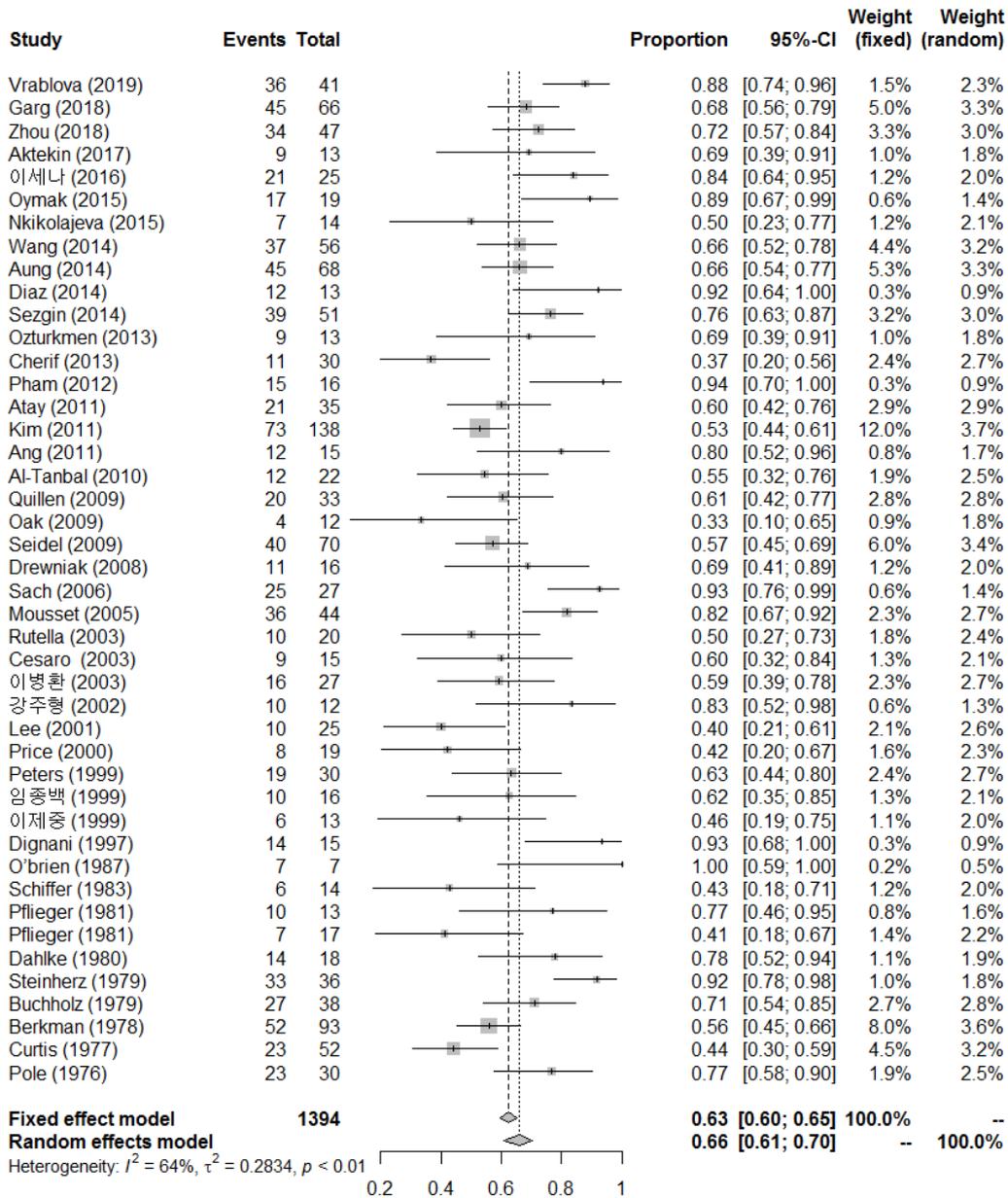


그림 3.25 감염의 임상적 호전_단일군 연구 [메타분석]

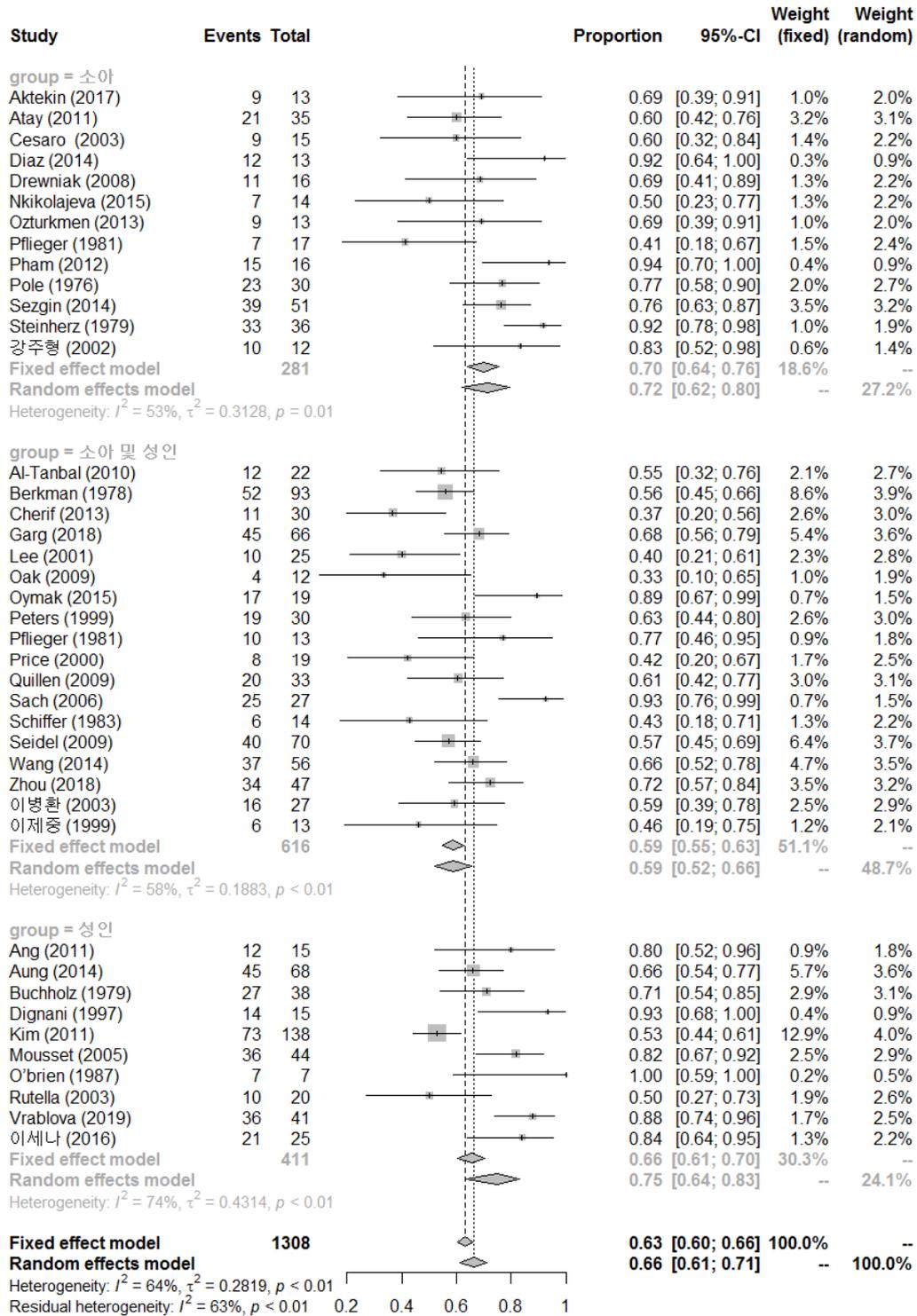


그림 3.26 감염의 임상적 호전_단일군 연구 [하위군 분석 - 연령별]

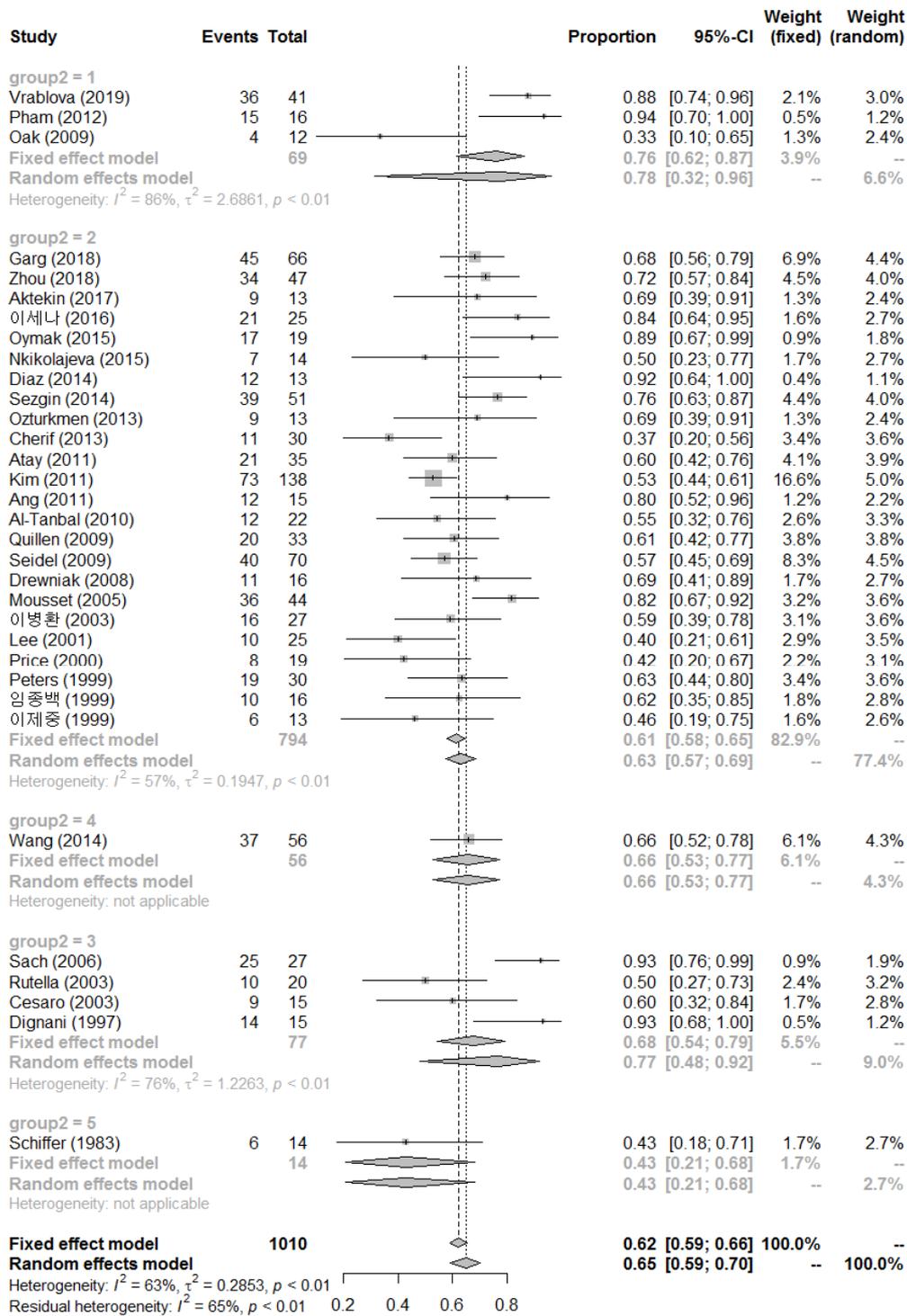


그림 3.27 감염의 임상적 호전_단일군 연구 [하위군 분석 - 촉진제 사용*]

* group1 : 스테로이드, 2. 스테로이드 or/and G-CSF, 3. G-CSF, 4. 주입안함, 5. 언급없음

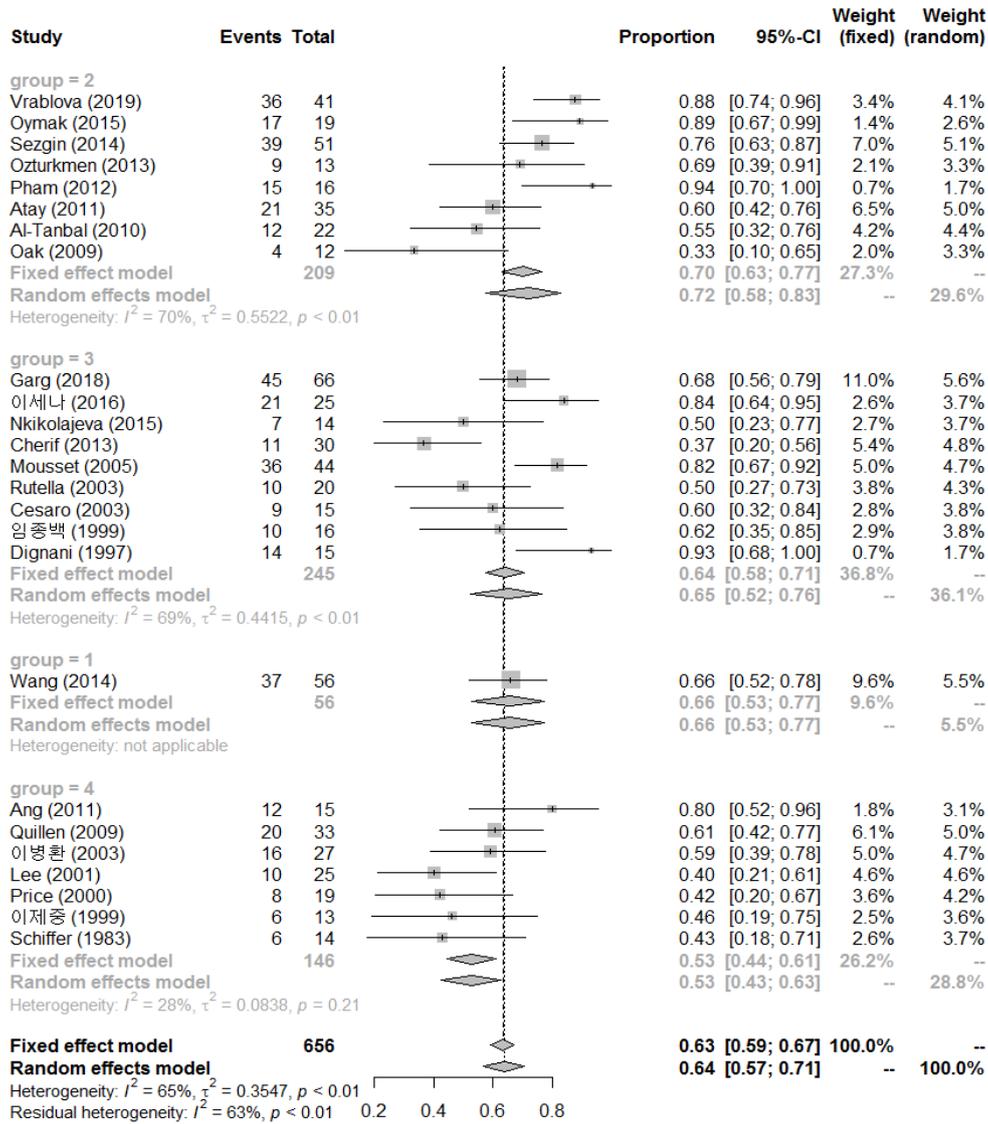


그림 3.28 감염의 임상적 호전_단일군 연구 [하위군 분석 - 백혈구용량]

* group1: $\langle 1 \times 10^{10}, 2. 1-3 \times 10^{10}, 3. 3-6 \times 10^{10}, 4. \rangle 6 \times 10^{10}$

2.2.2.3 발열기간

발열기간을 보고한 연구는 확인되지 않았다.

2.2.2.4 항생제 사용일수

항생제 사용일수 관련한 연구는 확인되지 않았다.

2.2.2.5 백혈구 수 변화

총 32편의 단일군 연구에서 백혈구 수혈 후의 백혈구 수 변화에 대하여 보고하였고, 대부분의 연구에서 백혈구 수는 증가하였다. Zhou 등(2018) 연구에서는 호중구 수 회복한 환자의 비율은 31.9%로 보고되었고, Obrien 등(1983) 연구에서는 과립구 수 회복기간 중위값이 20일로 보고되었다.

표 3.23 백혈구 수 변화_단일군 연구

저자	연도	지표	시점	전	후	p	increment	
Vrablova	2019	ANC (중위값) ($\times 10^9/L$)	-	0.0 (0-0.9)	0.585 (0-6.3)	-	1.23	
Garg	2018	TLC ($\times 10^9/L$)	조기 GTX (<7 일) 후기 GTX (>7 일)	6hr	0.41 \pm 0.43	1.51 \pm 1.22	-	1.23 \pm 1.13
					0.41 \pm 0.6	2.64 \pm 2.24	-	2.04 \pm 1.93
Zhou	2018	ANC ($\times 10^9/L$)	-	0.0896	0.2553	0.022	-	
Weingarten	2016	leukocyte count	1일	-	-	-	0.75 \pm 0.81	
Oymak	2015	neutrophil ($\times 10^9/mm^3$)	1hr	-	-	-	1300	
			2hr	-	-	-	360	
Wang	2014	granulocyte count ($\times 10^9/L$)	-	-	-	-	0.27 \pm 0.21	
Sezgin	2014	ANC count ($\times 10^3/mm^3$)	-	0.2 (0-0.45)	2.04 (0.1-16.7)	-	-	
Ozturkmen	2013	neutrophil count ($/mm^3$)	24hr	385.0 \pm 642.9	598.7 \pm 781.8	-	-	
Atay	2011	ANC ($\times 10^9/L$)	-	0.1	-	n.s	-	
Kim	2011	ANC ($/\mu L$)	4일째	0 (0-433)	-	-	1,009 (0-22,133)	
Ang	2011	호중구수 ($\times 10^9/L$)	11hr	-	-	-	1.26 (0-9.25)	
Al-Tanbal	2010	WBC ($\times 10^9/L$)	24hr	0.14 (0.01-0.61)	0.92 (0.13-5.33)	-	-	
Quillen	2009	ANC ($\times 10^9/L$)	-	-	-	-	1.433	
Oak	2009	ANC ($/\mu L$) - median	1일	-	-	-	220	
Seidel	2009	ANC (g/L)	5일	0.0 (0-0.86)	1.46 (0-25.6)	-	1.46	
Graham	2009	WBC ($\times 10^3$ cells/mcl)	-	-	5.9 \pm 7.3	-	-	
Drewniak	2008	ANC ($\times 10^9/L$)	24hr후	-	1 이상 유지	-	-	
Taskinen	2008	ANC ($\times 10^9/L$)	10일	0.00 (0.0-0.2)	0.67 (0.0-10.16)	-	-	
Ofran	2007	호중구수 (cells/ μL)	16-20hr	-	-	-	390	
Sach	2006	호중구 수 ($\times 10^9$)	1st GTX 2nd GTX 3rd GTX 4th GTX	24hr	-	1.03 \pm 0.97	-	-
					-	1.16 \pm 0.84	-	-
					-	1.78 \pm 2.57	-	-
					-	1.02 \pm 1.24	-	-
Grigull	2006	백혈구수	1hr	480/ μl	2,200/ μl	-	-	
			1일	-	1,400/ μl	-	-	

저자	연도	지표	시점	전	후	p	increment
Rutella	2003	PMN ($\times 10^9/L$)	-	260	370	0.03	-
Cesaro	2003	과립구 수 ($\times 10^9/L$)	-	0 (0-0.2)	0.2 (0-0.5)	-	-
이병환	2003	ANC ($/\mu L$)	1hr	227	329	-	-
			24hr	-	532	-	-
Price	2000	ANC($\times 10^3 /\mu L$)	1hr	-	2.6 \pm 2.6	-	-
이제중	1999	ANC ($/\mu L$)	1hr	78	591	-	-
			24hr	-	376	-	-
Dignani	1997	ANC ($/\mu L$)	1hr	-	512 (98-1072)	-	-
			24hr	-	320 (50-932)	-	-
Hester	1995	PMN ($/\mu L$)	1hr	-	594 (98-1472)	-	-
			24hr	-	396 (50-1475)	-	-
Saarinen	1995	ANC ($\times 10^6/L$)	0-3일후	-	200	-	-
			1-7일후	-	500	-	-
			1-14일후	-	1000	-	-
이경원	1982	과립구수 ($/\mu L$)	1hr	215.8 \pm 257.3	346.4 \pm 374.4	-	-
Pole	1976	leucocyte, granulocyte	0-15hr	-	증가	-	-
Vallejos	1975	백혈구수	직후	-	증가	-	<0.05

ANC, absolute neutrophil count; GTX, granulocyte transfusion therapy; PMN, polymorphonuclear leukocyte; TLC, total leucocyte count; WBC, white blood cell

표 3.24 백혈구 수 회복_단일군 연구

저자	연도	구분	결과
Zhou	2018	10일내 neutrophil 회복한 환자	31.9% (15/47)
O'Brien	1983	과립구 회복기간(>500/ μL)	중위값 20일(2-53일)

구분	결과변수의 중요도									결정	
	scale										
	덜 중요한			중요하지만 핵심적이지 않은			핵심적인				
사망	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical	
유효성 [수혜자]	감염의 임상적 호전	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical
	발열시간	1	2	3	4	5	6	7	8	9	not critical
	항생제 사용일수	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical
	호중구수 증가 및 수혈후 호중구 감소증 기간	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical

2.3.2 GRADE 평가

GRADE 평가 결과, 안전성의 근거수준은 연구들에서 비풀립 위험이 있거나 적용 불가하였고 연구들 간 대상자의 특성이 다양하고 보고지표도 다양한 점을 고려하여 낮게 평가되었다.

유효성의 근거수준에서는 무작위 배정 등의 비풀립 위험, 대상자들의 이질성, 효과의 신뢰구간 등을 고려한 비정밀성 측면을 고려했을때 낮게 평가되었다.

표 3.26 GRADE 근거수준 평가(1)

Certainty assessment							Summary of findings				Importance	
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No. of patients		Effect		Certainty	
							백혈구수혈	대조군	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
[헌혈자 안전성] 이상반응												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ^c	none	7/83 (8.4%)	5/83 (6.0%)	not estimable	-	⊖○○○ VERY LOW	CRITICAL
40	observational studies - 단일군 결과	not applicable	not serious	not serious	not serious	none	- 경미한 혈소판감소증 (1편) : 6.5%(8/123) - long-term 부작용 (2편) : 1편(4-59개월 추적) 0 (0/123), 1편(0-229개월 추적) 14*/359 * 이외 보고된 이상반응 사례 19편(47.5%) : 골 통증, 근육통 및 관절통. 두통(9편), 불면증(7편), 오심/구토(5편), 오한/발열(6편), 피로(4편) 등 보고				⊖○○○ VERY LOW	CRITICAL
[수혜자 안전성] 이상반응												
2	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^c	none	10/51 (19.6%)	6/45 (13.3%)	not estimable	-	⊖○○○ VERY LOW	CRITICAL
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ^c	none	0/20 (0.0%)	3/18 (16.7%)	not estimable	-	⊖○○○ VERY LOW	CRITICAL
73	observational studies - 단일군 결과	not applicable	serious ^b	not serious	not serious	none	- 아나필락시스 이상반응, 수혈 관련성 이식편대 숙주반응 : 발생보고 확인 안됨 - 폐 관련 부작용 (37편) : 0-52.8% 호흡곤란, 저산소혈증 등의 호흡기 증상 보고 - 급성 폐손상 (5편) : 0-15.6% (5/32) - 수혈에 의한 감염 (5편) : 0-5.6% (1/18)				⊖○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. 무작위배정, 배정순서 은폐 및 눈가림 수행 항목이 불확실함
- b. 연구들 간 대상 및 감염원인, 중증도 다양하고, 연구별 보고하고 있는 지표 다양
- c. 대상자수가 적음

* 질환발생으로 헌혈자 레지스트리에서 제외됨. 해당연구에서는 과립구 공여가 질환발생에 영향을 미쳤을 가능성은 낮은 것으로 보고함

표 3.27 GRADE 근거수준 평가(2)

Certainty assessment							Summary of findings				Importance	
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No. of patients		Effect	Certainty		
							백혈구수혈	대조군				Relative (95% CI)
[유효성] 전체 사망률												
12	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^c	none	65/247 (26.3%)	99/238 (40.7%)	RR 0.67 (0.44 - 1.01)	134 fewer per 1,000 (from 228 fewer to 4 more)	⊖○○○ VERY LOW	CRITICAL
10	observational studies	not serious	serious ^b	not serious	serious ^c	none	125/308 (40.6%)	138/293 (47.1%)	RR 0.81 (0.56 to 1.17)	89 fewer per 1,000 (from 207 fewer to 80 more)	⊖○○○ VERY LOW	CRITICAL
57	observational studies -case series	not applicable	serious ^b	not serious	not serious	none	509/1755 (29%)	-	- 범위 : 0-73.3% - pooled (52편) : 0.32 (95% CI 0.27-0.37)		⊖○○○ VERY LOW	CRITICAL
[유효성] 감염 관련 사망												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^d	none	5/38 (13.2%)	3/34 (8.8%)	RR 1.49 (0.38 to 5.78)	43 more per 1,000 (from 55 fewer to 422 more)	⊖○○○ VERY LOW	CRITICAL
2	observational studies	serious ^e	serious ^b	not serious	serious ^c	none	44/78 (56.4%)	145/329 (44.1%)	RR 1.31 (1.00 to 1.71)	137 more per 1,000 (from 0 fewer to 313 more)	⊖○○○ VERY LOW	CRITICAL
8	observational studies	not applicable	serious ^b	not serious	not serious	none	56/244 (22.9%)	-	- 범위 : 8.3-40% - pooled (7편) : 0.21 (95% CI 0.13-0.31)		⊖○○○ VERY LOW	CRITICAL
[유효성] 감염 호전/치료반응												
3	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^d	none	60/113 (53.1%)	57/109 (52.3%)	RR 1.07 (0.65-1.75)	37 more per 1,000 (from 183 fewer to 392 more)	⊖○○○ VERY LOW	CRITICAL

Certainty assessment							Summary of findings				Importance	
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No. of patients		Effect			Certainty
							백혈구수혈	대조군	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
7	observational studies	serious ^f	serious ^b	not serious	not serious	none	100/268 (37.3%)	462/747 (61.8%)	RR 0.69 (0.57-0.85)	192 fewer per 1,000 (from 2656 fewer to 93 fewer)	⊖○○○ VERY LOW	CRITICAL
44	observational studies -case series	not applicable	serious ^b	not serious	not serious	none	905/1394 (64.9%)	-	- 범위 : 36.7-100% - pooled : 0.66 (95% CI 0.61-0.70)		⊖○○○ VERY LOW	CRITICAL
[유효성] 백혈구 수 변화												
3	observational studies	not serious	serious ^b	not serious	serious ^g	none	- 1편 : 호중구 감소증 기간이 중재군>대조군 - 1편 : 중재군에서 치료후 백혈구 수 증가, 군간 차이는 없었음 - 1편 : 과립구 감소증 기간 및 중증도 군간 차이 없었음				⊖○○○ VERY LOW	CRITICAL
32	observational studies -case series	not applicable	serious ^b	not serious	not serious	none	- 대부분 연구에서 수혈 후 백혈구 수 증가				⊖○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. 무작위배정, 배정순서 은폐 및 눈가림 수행 항목이 불확실함
- b. 연구들 간 대상(감염원인, 중증도 등 포함) 및 연구결과 측정시점이 다양하고, 결과의 이질성이 있음
- c. 효과의 신뢰구간이 치료효과 없음의 기준(RR=1)을 포함
- d. 효과의 신뢰구간이 치료효과 없음의 기준(RR=1)을 포함, 대상자 수가 300명 미만으로 최적 표본수(OIS)를 충족하지 못함
- e. 대상군 비교가능성 측면에서, 중재군과 대조군간의 중증도 차이가 있음(1편은 감염상태부분 invasive pulmonary, localized 감염 차이 있으며, 다른 1편도 중재군에서 기저질환, 호중구 감소증 환자빈도 및 기간 등 상태가 severe함)
- f. 대상군 비교가능성 측면에서 비뮌림 위험이 높음 또는 불확실함
- g. 대상자수가 적음

1. 평가결과 요약

백혈구 수혈은 환자의 체내에서 부족한 백혈구(특히 과립구)를 수혈에 의해 보충하여 호중구 감소증 관련된 중증 감염의 치료 및 상태를 호전시키기 위한 기술이다. 수혈을 위한 백혈구는 건강한 헌혈자로부터 백혈구제재 성분헌혈을 통해 수집되며, 이때 순환 백혈구수를 증가시켜 많은 과립구 수를 모으기 위해 헌혈자에게 미리 부신피질호르몬제나 G-CSF와 같은 촉진제를 투여한다.

본 평가에서는 「헌혈자에서 백혈구 촉진제 사용에 대한 안전성」과 「수혜자에서 백혈구 수혈의 임상적 안전성 및 유효성」 두 가지 측면에 대해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 평가에 선택된 문헌은 총 107편(무작위배정 비교연구 13편, 비무작위 비교연구 16편, 단일군 연구 78편)이었다.

선택된 연구들에서 헌혈자로부터 백혈구를 수집하는 방법은 대다수 연구에서(89.7%, 96편) 백혈구 성분채집술(leukapheresis)로 수행하였고, buffy coats 방법(성분채집술과 혼합 2편 포함)은 8편, 그 외는 수집방법에 대해 확인되지 않았다. 또한, 67%의 연구에서 헌혈자에게 백혈구 촉진제가 사용된 것으로 나타났다.

1.1 안전성

① 헌혈자

백혈구 헌혈에서 성분헌혈 시행 관련하여 안전성을 보고한 연구는 총 41편(비교연구 1편, 단일군 연구 40편)이 확인되었다.

이상반응 사례 중 혈소판 감소증, 비장파열과 장기(long-term) 부작용(종양발생, 골수질환 발생)을 주요한 결과로 살펴보기로 하였으며, 이 중 비장파열에 대해서 보고된 연구는 확인되지 않았다.

혈소판 감소증은 1편에서 경미한 혈소판감소증(PLT count $50 \times 10^9 - 100 \times 10^9/L$)이 6.5% (8/123건)으로 보고되었다. 이에 대해 소위원회에서는 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 기준에 따라 혈소판 감소 수에 따른 중증도를 고려할 때 해당 사례는 grade 1-2에 해당하는 수준으로 심각한 사례는 아니라는 의견이었다.

장기 부작용에 대해서는 3편에서 보고하였다. 1편(Quillen et al., 2009)의 연구는 촉진제 투여 없이 혈소판을 성분 헌혈한 헌혈자를 대조군으로 하여 G-CSF 및 텍사메타손 촉진제를 투여하여 과립구를 성분

현혈한 헌혈자 간 비교된 연구였으며, 10.5년 추적관찰 한 결과 증재균 7건, 대조균 5건의 고형종양, 림프종, 관상동맥질환 등의 질환 발생 사건이 보고되었다. 그 밖에 2편에서는 1편은 심각한 장기 부작용은 없는 것으로 보고되었고, 다른 1편은 3.9% 고혈압, 당뇨, 유방암 등의 질환이 발생되었으나 헌혈이 해당질환 발생에 영향을 미쳤을 가능성은 낮은 것으로 문헌에서 보고하였다.

백혈구 성분채집술은 전반적으로 헌혈자에게 잘 순응된(tolerated) 것으로 제시되었으며, 7편에서는 관련 부작용은 없었다고 보고하였다. 이밖에 성분채집술 관련한 이상반응(촉진제 및 침강제 관련 이상반응 포함)으로 가장 많이 보고된 사례는 19편(47.5%)의 연구에서 골 통증(bone pain), 근육통(myalgias) 및 관절통이 보고되었으며, 이는 일시적 또는 경미한 수준에 해당되거나 아세트아미노펜 등 진통제 투여 후 회복된 것으로 보고되었다. 그 밖에 두통, 불면증, 오심/구토, 오한/발열, 피로 등의 사례도 관찰되었다.

② 수혜자

백혈구 수혈을 받은 수혜자에서의 안전성은 총 76편의 연구를 토대로 평가하였다.

이상반응 사례 중 아나필락시스 반응, 폐 관련 부작용, 수혈 관련성 이식편대 숙주반응, 수혈에 의한 감염을 주요한 결과로 살펴보기로 하였으며, 이 중 아나필락시스와 수혈관련성 이식편대 숙주반응은 확인되지 않았다.

폐 관련 부작용은 대부분의 사례가 호흡곤란 및 저산소혈증 등의 호흡기계 증상이 포함되었으며 대조군과 비교된 3편에서, 증재균은 0-46.2%, 대조균은 0-54.5%로 나타났으며, 그 외 증재균 결과를 보고한 연구 36편에서는 0-52.8%로 확인되었다. 수혈 관련 급성 폐손상에 대해 보고된 5편에서는 0-15.6% (5/32명)으로 보고되었다.

수혈에 의한 감염 이상반응은 5편의 연구에서 0-5.6%으로 보고되었다.

그 밖에 문헌에서 보고된 이상반응으로는 발열, 오한, 피부 발진, 빈맥, 저혈압, 오심/구토 등 다양하게 보고되었다.

1.2 유효성

백혈구 수혈의 유효성은 80편(비교연구 23편, 단일군 연구 57편)을 토대로, 사망, 감염의 임상적 호전/반응, 발열기간, 항생제 사용일수, 백혈구 수 변화 지표로 평가하였다. 연구결과는 비교연구 및 단일군연구로 구분하여 제시하였다.

① 비교연구

전체 사망은 23편(무작위배정 비교연구 13편, 비무작위 비교연구 10편)의 연구를 토대로 평가되었다. 22편은 백혈구 수혈을 받지 않은 대조군과 비교된 연구이고, 1편은 정맥 내 면역글로블린 치료 (IVIG)와 비교된 연구이었다.

백혈구 수혈을 받지 않은 대조군과 비교시 정량적 분석이 가능한 22편을 토대로 한 메타분석결과, 전체

사망률에 대한 통합 상대위험도(RR)는 0.74 (95% CI 0.56-0.97, $I^2=61\%$) 이었다.

연구유형, 출판연도시기, 환자대상, 백혈구 수집방법 및 용량 등 연구결과에 미칠 수 있는 요인에 대해 하위군 분석을 수행하였다. 연구유형에 따른 분석결과, 무작위배정 비교연구(12편)는 RR 0.67 (95% CI 0.44-1.01, $I^2=49\%$), 비무작위 비교연구(10편)는 RR 0.81 (95% CI 0.56-0.97, $I^2=69\%$)이었다. 출판연도(2000년 전후)에 따른 분석결과, 2000년대 이전 출판연구(18편)에서는 RR 0.61 (95% CI 0.42-0.89, $I^2=60$), 2000년 이후 출판 연구(4편)에서는 RR 1.09 (95% CI 0.89-1.32, $I^2=3\%$)으로 출판연도에 따른 효과 차이가 있었다. 환자대상(신생아, 소아 및 성인, 성인)에 따른 분석결과, 신생아 대상(6편)에서의 RR은 0.36 (95% CI 0.09-1.51, $I^2=74\%$), 소아 및 성인 대상(9편)에서의 RR은 0.82 (95% CI 0.58-1.16, $I^2=66\%$), 성인 대상(7편)에서의 RR은 0.88 (95% CI 0.67-1.16, $I^2=0\%$)이었다. 백혈구 수집방법에 따른 분석결과, buffy coats로 수행된 연구(2편)에서의 RR은 1.37 (95% CI 0.53-3.57, $I^2=24\%$)이었으며, 성분채집술로 백혈구를 수집한 연구(20편)에서의 RR은 0.70 (95% CI 0.53-0.94, $I^2=63\%$)로 성분채집술로 수행된 연구에서 비교적 치료효과가 있는 것으로 나타났다. 백혈구 용량의 경우에는 1×10^{10} 또는 1.5×10^8 /kg (GEA-Banacloche 2017) 기준으로 적게 투여한 경우와 이상 투여한 경우로 구분하여 분석한 결과, 적게 투여한 연구(3편)에서의 RR은 1.05 (95% CI 0.56-1.94, $I^2=0\%$), 이상 투여한 경우(10편)에서의 RR은 0.87 (95% CI 0.64-1.20, $I^2=56\%$)로 백혈구 용량을 많이 투여한 경우에서 비교적 치료효과가 있는 것으로 나타났다.

정맥 내 면역글로블린 치료와 비교된 1편에서는 중재군 0% (0/21), 비교군 35.7% (5/14)으로 중재군에서 사망률이 유의하게 낮은 것으로 보고되었다($p<0.03$).

감염 관련 사망(3편)은 중재군에서 높게 보고되었으며, 통합된 RR은 1.32 (95% CI 1.01-1.73, $I^2=0\%$)이었다.

감염의 임상적 호전/반응 의료결과는 총 10편을 토대로 분석한 결과 대조군 대비 백혈구 수혈군에서의 RR은 0.77 (95% CI 0.63-0.93, $I^2=43\%$) 이었다. 무작위배정 비교연구(3편)에서의 RR은 1.07 (95% CI 0.65-1.75, $I^2=61\%$), 비무작위 비교연구(7편)에서의 RR은 0.69 (95% CI 0.57-0.85, $I^2=23\%$)이었다.

발열 기간(4편)은 2편에서는 두 군간 유의한 차이는 없었으며, 다른 2편은 대조군에서 유의하게 발열기간이 짧은 것으로 보고되었다. 평균 체온을 보고한 1편에서는 중재군에서 비교적 더 감소하였으나, 군 간 차이는 없었다.

백혈구 수 변화 관련 의료결과(3편)는 1편에서는 과립구감소증 기간 및 중증도는 두 군간 유의한 차이는 없었고, 다른 1편에서는 중재군에서 치료후 백혈구 수가 증가하였으나, 백혈구 수는 대조군과 유의한 차이는 없었다. 반대로 다른 1편에서는 중재군에서 호중구 감소증 기간이 유의하게 더 긴 것으로 나타났다.

② 단일군 연구

단일군 연구에서의 전체 사망은 57편의 연구에서 0-73.3%의 범위로 보고되었고, 정량분석이 가능한 52편을 토대로 통합한 결과, 사망에 대한 통합된 사건 발생률은 0.32 (95% CI 0.27-0.37, $I^2=71\%$)이었다. 연령별, 백혈구수집방법, 백혈구 용량 등의 하위군 분석결과 유의한 차이는 확인되지 않았다.

감염 관련 사망은 8편에서 8.3-40% 범위로, 통합된 사건발생률(7편)은 0.21 (95% CI 0.13-0.31, $I^2=50%$)이었다.

감염의 임상적 호전/반응은 총 44편의 연구를 토대로 평가하였으며, 임상적 호전 및 치료반응을 보인 환자의 비율은 36.7-100%이었다. 통합된 값은 0.66 (95% CI 0.61-0.70, $I^2=64%$)으로 나타났다. 연령별, 백혈구용량 등의 하위군 분석결과 유의한 차이는 확인되지 않았다.

백혈구 수 변화는 32편 연구에서 보고하였으며, 대부분 연구에서 백혈구 수혈 후의 백혈구 수는 증가하였다.

2. 결론

본 평가에 포함된 연구들의 대상환자, 감염증, 수혈방법, 백혈구 수집방법, 투여 용량 등이 다양하여 결과를 일반화하기에는 제한점이 있지만, 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제안하였다.

헌혈자에서 백혈구 촉진제의 안전성은 헌혈자에게 발생할 수 있는 장기적인 부작용 발생(암 발병 등)에 있어 촉진제를 투여하지 않은 혈소판 헌혈자와 비교 시 유의한 차이가 없었다. 1편에서 보고된 혈소판 감소증 사례도 경미한 수준으로, 백혈구 촉진제 투여에 의한 직접적인 혈소판 생성 감소보다는 반복적인 성분채혈이 주된 원인이었을 것으로 추정된다는 의견이었다. 또한 대부분의 연구에서 헌혈자가 성분채집술에 잘 순응된 것으로 보고되었고, 일부 연구들에서 골 통증, 근육통, 관절통, 두통, 불편증, 오한/발열 등의 이상반응 사례가 관찰되었으나 이는 G-CSF 투여 시 발생할 수 있는 용인될 만한 수준의 경미한 이상반응에 해당되어, 헌혈자에서 촉진제 사용 관련해서 안전성에는 문제가 없다는 의견이었다.

수혜자의 백혈구 수혈에 대한 안전성은 주요 이상반응인 호흡곤란 등의 폐 관련 부작용이 비교연구에서 대조군과 유의한 차이가 없었다. 일부 연구에서는 중재군에서 보고된 수혈관련 급성폐손상이 보고되고, 다수 연구들에서 호흡곤란 등의 호흡기계 증상이 보고되었으나, 호중구 감소증에 따른 기저질환으로 폐렴을 앓고 있는 환자들이 상당수 포함되어 있어, 이러한 이상반응이 수혈과 직접적인 연관성이 있는지 명확히 구분하는 것에 다소 제한점이 있다.

백혈구 수혈에 대한 유효성은 대조군(무치료)과 비교시 전체 사망에 대한 상대위험도는 낮았다. 반면, 감염 관련 사망, 감염의 임상적 호전/치료반응 결과 측면에 있어서는 대조군과 비교시 중재군에서 치료반응 등이 낮았다. 소위원회에서는 백혈구 수혈이 매우 위중한 상태의 환자를 대상으로만 제한적으로 고려되기 때문에 잘 통제된 대조군을 설정하는 것이 쉽지 않아 비교연구라 하더라도 포함된 연구의 대상자 특성(감염증 등) 등이 다를 수 있어 비교연구로만 해석하기에는 제한점이 있을 것으로 보고, 단일군 연구에서 나타난 통합된 전체사망률(32%), 감염 관련 사망률(21%), 감염이 호전된 환자 비율(66%)을 고려할 필요가 있다는 의견이었다.

하위군 분석시, 전체 사망률은 감염치료제 사용에 대한 임상환경을 고려하여 2000년 이전과 이후로

보았을 때 차이가 있었고, 수집방법에 따라 과거 사용한 buffy coat에 비해 apheresis로 수집된 연구에서 효과가 있는 것으로 나타났다.

이에, 소위원회에서는 현혈자에서 백혈구 촉진제의 안전성은 문제가 없다고 평가하였다. 백혈구 수혈에 대하여 포함된 연구의 근거수준이 낮고 결과가 이질적이긴 하지만, 연구에 포함된 대상자들의 기저질환, 중증도, 감염 상태 등 치료결과에 영향을 미칠 수 있는 다양한 요인이 존재하며, 항생제/항진균제, 콜로니 자극인자에 반응하지 않는 경우 치료대안이 부재한 임상 상황을 고려할 때 백혈구 수혈은 호중구 감소증 관련 중증 감염 환자들에서 생존률 향상 및 감염 조절을 기대할 수 있는 치료대안으로 안전하고 유효하다는 의견이었다.

의료기술재평가위원회는 “백혈구 수혈의 임상적 효과 및 현혈자에서 백혈구 촉진제의 안전성”에 대해 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2021.2.19.)

의료기술재평가위원회는 호중구 감소증 관련 중증 감염 환자의 감염 치료 및 상태 호전을 위해, 건강한 현혈자에 순환 백혈구 수를 증가시키기 위한 촉진제 사용과 치료대안이 없는 환자에 백혈구 수혈을 제한적으로 사용할 수 있는 기술로 권고함(권고등급 I-b)으로 심의하였다. 권고사유는 다음과 같다.

백혈구 촉진제 투여는 백혈구 수집과정에서 현혈자의 순환 백혈구 수를 증가시키기 위해 현혈자에게 촉진제를 투여하는 의료기술로 대부분 현혈자가 성분채집술에 잘 순응되고, 장기적인 부작용 발생은 촉진제를 투여하지 않은 경우와 유의한 차이가 없으며, 이외 이상반응 사례는 경미한 수준으로 안전한 기술로 평가하였다.

백혈구 수혈은 호중구 감소증 관련 중증 감염 환자들의 감염 치료 및 상태 호전을 위한 의료기술로, 폐 관련 주요 이상반응이 대조군과 유사한 수준이고 다수의 단일군 연구에서 호흡기계 증상이 보고되었으나 기저질환으로 폐렴 등을 앓고 있는 환자들이 포함되어 있는 점을 감안할 때 안전한 기술로 판단하였다. 유효성은 비교연구의 근거수준이 낮고 결과가 이질적이긴 하나 연구에 포함된 대상자들의 기저질환, 중증도 등 치료결과에 영향을 미칠 수 있는 다양한 요인이 존재하여 기존의 항생제·항진균제 등의 치료에 반응하지 않는 경우 치료대안이 부재한 상황에서 제한적으로 고려될 수 있는 기술로 평가하였다.



1. 이동건, 김성한, 김수영, 김충중, 민창기 등. 국내자료를 근거로 한 호중구감소성 발열 환자의 경험적 치료 지침. *Infection & Chemotherapy* 2011; 43: 285-321.
2. 이세나, 허유미, 엄현석, 이해원, 이은영, 공선영. 호중구 감소증 환자의 감염에서 과립구수혈치료 분석: 단일기관 경험. *대한수혈학회지* 2016; 27: 247-256.
3. 이세나, 이해원, 엄현석, 손지연, 공정희, 공선영. 과립구 채집과 관련된 헌혈자 임상지표 및 증상 평가. *대한수혈학회지* 2015; 2015: 132-141.
4. 질병관리본부, 대한수혈학회. 제4판 수혈가이드라인. 2016.
5. 질병관리본부 연구보고서. 성분채혈백혈구제제 사용현황, 유용성 고찰 및 관리방안 개선을 위한 연구 2011.
6. KOSIS 국가통계포털
7. Bashir S , Stanworth S , Massey E , Goddard F , Cardigan R . Neutrophil function is preserved in a pooled granulocyte component prepared from whole blood donations. *Br J Haematol* 2008;140:701-11 .
8. Bensinger WI, Price TH, Dale DC, Appelbaum FR, Clift R, Lilleby K, Williams B, Storb R, Thomas ED, Buckner CD: The effects of daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration on normal granulocyte donors undergoing leukapheresis. *Blood* 1993; 81: 1883-1888.
9. Caspar CB, Seger RA, Burger J, Gmur J: Effective stimulation of donors for granulocyte transfusions with recombinant methionyl granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1993; 81: 2866-2871.
10. Elebute M, Massey E, Benjamim S, Stanworkth S, Navarrete C, Lucas G. Clinical Guidelines for the use of Granulocyte Transfusions. NHSBT Granulocyte Working Group 2016,
11. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Doree C, Blanco P, Hopewell S, Trivella M, Massey E. Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
12. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S, Doree C, Trivella M, Massey E. Granulocyte transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
13. Gea-Banacloche J . Granulocyte transfusions: A concise review for practitioners. *Cytotherapy* 2017;19:1256-69 .
14. Ohsaka A, Kikuta A, Ohto H, Ohara A, Ishida A, Osada K, et al. Guidelines for safety management of granulocyte transfusion in Japan. *Int J Hematol* 2010;91:201-8.
15. Liles WC, Rodger E, Dale DC: Combined administration of G-CSF and dexamethasone for the mobilization of granulocytes in normal donors: optimization of dosing. *Transfusion* 2000; 40: 642-644.
16. McCullough J, Kahn J, Adamson J, Anderlini P, Benjamin R, Confer D, Eapen M, Hirsch B, Kuter

- D, Lazarus E, Pamphilon D, Stroncek D, Sugarman J, Wilson R: Hematopoietic growth factors – use in normal blood and stem cell donors: clinical and ethical issues. *Transfusion* 2008; 48: 2008–2025.
17. Pagano MB , Morton S , Cohn CS , et al. An International Registry of Granulocyte Transfusions. *Transfus Med Hemother* 2018;45:318-22 .
 18. Price TH , Boeckh M , Harrison RW et al. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. *Blood* 2015;126:2153–61.
 19. Price TH, Bowden RA, Boeckh M, Bux J, Nelson K, Liles WC, Dale DC: Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2000;95: 3302–3309.
 20. Strauss RG, Hester JP, Vogler WR, Higby DJ, Snikeris AC, Imig KM, Greazel C, Mallard G, Burnett D, Gupta S, et al: A multicenter trial to document the efficacy and safety of a rapidly excreted analog of hydroxyethyl starch for leukapheresis with a note on steroid stimulation of granulocyte donors. *Transfusion* 1986; 26: 258–264.
 21. Valentini CG, Farina F, Pagano L, Teofili L. Granulocyte transfusions: A Critical Reappraisal. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2017; 23: 2034–2041.
 22. West K, Conry-Cantilena C. Granulocyte transfusions: current science and perspectives. *Seminars in Hematology* 2019; 56: 241–247.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, ‘백혈구 수혈의 임상적 효과 및 현혈자에서 백혈구 촉진제의 안전성’의 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 5회 개최되었다.

1.1 2020년 제2차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 2월 14일
- 회의내용: 우선순위평가 심의

1.2 2020년 제3차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 3월 20일
- 회의내용: 평가계획서 및 소위원회 구성(안) 심의

1.3 2020년 제6차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 6월 12-19일(서면)
- 회의내용: 2개 평가 안전(‘현혈자에서 백혈구 촉진제 안전성’, ‘백혈구 수혈의 임상적 효과’)의 통합 심의

1.4 2020년 제10차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 10월 16일
- 회의내용: 평가기간 연장 논의

1.5 2021년 제2차 의료기술재평가위원회

1.5.1 의료기술재평가위원회 분과(서면)

- 회의일시: 2021년 2.5.(금) ~ 2021.2.10.(수)
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.5.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 2월 19일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

소위원회는 대한진단검사의학회, 대한혈액학회에서 추천 및 신의료기술평가위원회 분야별전문평가위원회 위원에서 각 관련과의 무작위로 진단검사의학과(수혈의학) 2인, 혈액종양내과 2인, 소아청소년과 1인, 감염내과 1인, 근거기반의학 전문가 1인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2020년 6월 3일
- 회의내용: 평가계획서 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2020년 8월 13일
- 회의내용: 문헌선택 논의, 자료분석 서식 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2020년 12월 2일
- 회의내용: 자료추출 결과 및 결과분석 보고

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2021년 1월 21-28일(서면)
- 회의내용: 요약 및 결론, 보고서 전반에 대한 검토

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 21, 2020)

〈검색일 : 2020.7.23.〉

No.	Searches	검색결과(건)
1	Leukocyte Transfusion.mp. or exp Leukocyte Transfusion/	4,600
2	((granulocyte* or white blood cell or neutrophil*) adj3 transfusion*).mp.	947
3	1 OR 2	5,316
4	exp neutropenia/ or neutropenia.mp.	41,428
5	neutrophil dysfunction.mp.	433
6	leukocyte disorder.mp. or exp leukocyte disorder/	82,382
7	exp Infections/ or infections.mp.	2,787,591
8	OR/4-7	2,856,770
9	3 AND 8	1,290
10	animals/	6,639,789
11	humans/	18,600,837
12	10 NOT 11	4,686,393
13	9 NOT 12	1,093

3.1.2 Ovid-Embase(1974 to 2020 July 22)

〈검색일 : 2020.7.23.〉

No.	Searches	검색결과(건)
1	Leukocyte Transfusion.mp. or exp Leukocyte Transfusion/	853
2	granulocyte transfusion.mp. or exp granulocyte transfusion/	1,235
3	((granulocyte* or white blood cell or neutrophil*) adj3 transfusion*).mp.	1,743
4	OR/1-3	2,461
5	exp neutropenia/ or neutropenia.mp.	126,425
6	neutrophil dysfunction.mp.	611
7	leukocyte disorder.mp. or exp leukocyte disorder/	570,046
8	exp Infection/ or infection.mp.	3,608,385
9	OR/5-8	4,001,116
10	4 AND 9	1,703
11	animal/	1,462,877
12	human/	20,956,628
13	11 NOT 12	1,071,099
14	10 NOT 13	1,692

3.1.3 Cochrane Library_Cochrane Central Register of Controlled Trials

〈검색일 : 2020.7.23.〉

#	Searches	검색결과(건)
1	MeSH descriptor: [Leukocyte Transfusion] explode all trees	58
2	"granulocyte transfusion"	51
3	((granulocyte* or "white blood cell" or neutrophil*) near/2 transfusion*)	143
4	#1 OR #2 OR #3	188
5	MeSH descriptor: [Leukocyte Transfusion] explode all trees	1,715
6	"neutrophil dysfunction"	23
7	MeSH descriptor: [Leukocyte Disorders] explode all trees	2,989
8	MeSH descriptor: [Infections] explode all trees	60,672
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	62,786
10	#4 AND #9	47
11	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	41

3.2 국내 데이터베이스

3.2.1 KoreaMed

〈검색일 : 2020.7.24.〉

#	Searches	검색결과(건)
1	(Leukocyte Transfusion[All]) OR (granulocyte transfusion[All])	97

3.2.2 학술연구정보서비스(RISS) : 국내학술지논문

〈검색일 : 2020.7.24.〉

#	Searches	검색결과(건)
1	Leukocyte Transfusion	66
2	granulocyte transfusion	36
3	백혈구 수혈 (띄어쓰기 미적용 결과 동일)	100
4	과립구 수혈 (띄어쓰기 미적용 결과 동일)	26
5	1-4/OR	184

3.2.3 한국학술정보(KISS) : 학술지

〈검색일 : 2020.7.24.〉

#	Searches	검색결과(건)
1	Leukocyte Transfusion	20
2	granulocyte transfusion	17
3	백혈구 수혈	41
4	백혈구수혈	7
5	과립구 수혈	5
6	과립구수혈	3
7	1-6/OR	75

3.2.4 한국의학논문데이터베이스(KMBASE) : 국내발표논문

〈검색일 : 2020.7.24.〉

#	Searches	검색결과(건)
1	Leukocyte Transfusion	5
2	granulocyte transfusion	13
3	백혈구 수혈	7
4	백혈구수혈	0
5	과립구 수혈	8
6	과립구수혈	3
7	1-6/OR	23

3.2.5 국가과학기술정보센터(NDL) : 국내논문

〈검색일 : 2020.7.24.〉

#	Searches	검색결과(건)
1	Leukocyte Transfusion	51
2	granulocyte transfusion	29
3	백혈구 수혈 (띄어쓰기 미적용 결과 동일)	19
4	과립구 수혈 (띄어쓰기 미적용 결과 동일)	7
5	1-4/OR	88

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

- RoB

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
Adequate sequence generation (무작위 배정순서 생성)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	문헌에 정확한 clue(ex. '무작위 배정순서 생성'의 경우에 'randomization'과 관련한 단어는 있지만 무작위 배정이 어떤 방법으로 이루어졌는지에 관한 기술이 없어 이 과정에서 bias가 생길 위험이 있었는지 판단할 수 없는 경우)가 제시되어 있지 않은 경우는 'unclear'로 평가
Allocation concealment (배정순서 은폐)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	-낮음: 적절한 방법에 의해 배정순서가 은폐됨으로써 연구자가 배정내용을 알 수 없는 경우 -높음: 배정순서가 은폐될 수 있는 방법을 사용하지 않았거나 부적절한 방법의 사용에 의해 배정순서가 은폐되지 않은 경우 -불확실: 배정순서 은폐 방법에 대한 비뚤림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우
Blinding of participants and personnel (연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우 -낮음: · 눈가림이 시행되지 않았거나 불완전하나, 눈가림이 (중재)결과에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경우 · 눈가림을 채택하여 수행하였고 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림이 깨지지 않았을 것으로 확인되는 경우 -높음: · 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림이 시도되었으나 눈가림이 유지되지 않았을 것으로 판단되고, 눈가림이 결과평가에 영향을 미칠 것으로 판단되는 경우 · 눈가림이 (중재)결과에 영향을 미칠 수 있는 경우임에도 눈가림을 시행하지 않았거나, 눈가림을 시도하였으나 방법이 부적절한 경우 -불확실: · 눈가림에 대한 비뚤림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우 · 연구에서 해당 결과를 다루지 않은 경우
Blinding of outcome assessment (결과평가에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우 -낮음: · 결과평가에 대한 눈가림을 채택하여 수행하였고 결과평가자에 대한 눈가림이 깨지지 않았을 것으로 확인되는 경우 · 눈가림이 시행되지 않았으나, 눈가림이 결과평가에 영향을 미치지 않을 것으로 판단 되는 경우 -높음: · 눈가림이 결과평가에 영향을 미칠 수 있는 경우임에도

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
		눈가림을 시행하지 않은 경우 · 결과평가자에 대한 눈가림이 시도되었으나 눈가림이 유지되지 않았을 것으로 판단 되고, 눈가림이 결과평가에 영향을 미칠 것으로 판단되는 경우 -불확실: · 눈가림에 대한 비뚤림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우 · 연구에서 해당 결과를 다루지 않은 경우
Incomplete outcome data addressed (불충분한 결과자료)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우 - 낮음: · 결측치가 없는 경우 · 결측치가 결과에 영향을 미치지 않는 경우(생존분석에서는 결측이 절단값으로 다루어짐) · 결측치가 중재군 간에 유사하게 발생하고 결측치가 발생한 원인도 유사함 · 이분형 변수의 경우 결측치 분율이 관찰발생위험을 비추어볼 때 중재효과 추정에 임상적으로 유의한 차이를 낼 것으로 보이지 않는 경우 · 연속형 변수의 경우 결측값들로부터 예견되는 중재효과의 크기가 관찰된 효과의 크기 추정에 임상적으로 유의한 영향을 미칠 것으로 보이지 않는 경우 · 적절한 통계적 방법을 사용하여 결측치를 대체한 경우 - 높음: · 상당수의 결측치가 존재하고 결측치의 원인이 실제 결과에 영향을 미칠 수 있는 경우 - 중재군 간의 불균형한 결측치 수 차이 자체 또는 결측이 생긴 이유가 결과에 비뚤림을 초래할 수 있는 경우 · 이분형 변수의 경우 결측치 분율이 결과변수의 관찰발생위험에 비추어 상당 수여서 중재효과 추정에 임상적으로 유의한 차이를 낼 것으로 보이지 않는 경우 · 연속형 변수의 경우, 결측 결과로부터 예견되는 군간 중재효과 차이가 (평균의 차이 혹은 표준화 평균의 차이)가 효과크기 추정결과에 임상적으로 유의한 비뚤림을 초래 하기에 충분한 경우 · 무작위 배정된 중재를 받지 않은 사람이 상당수 임에도 중재 받은 대로만 분석을 수행하여(per-protocol analysis) 결과자료를 제시한 경우 · 부적절한 방법으로 결측치를 대체한 경우 - 불확실: · 배제/탈락에 대한 보고가 불충분한 경우(예, 무작위수 언급 없음, 결측 이유에 대한 언급 없음) · 연구에서 해당 결과를 다루지 않은 경우
Free of selective reporting (선택적 보고)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	선택적 보고의 경우 안전성과 유효성 결과를 모두 보고한 경우에 'Low'로 평가, 둘 중 하나만 보고한 경우에는 'unclear'로 평가?? => 안전성 및 유효성 결과를 둘다 보고하였는지, 둘중 하나만 보고하였는지 기록해 둘 것
Other bias : Cointervention (그 외 비뚤림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	병행치료 수행 여부를 명확히 기록하고 이 병행 치료 outcome에 영향을 미치는 경우 이를 위한 보정 or standardized를 위한 노력을 하거나, 영향을 미칠만한 병행치료를 수행하지 않았음이 명확히 기술된 경우 'Low'로

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비밀림위험	사유
		평가
Other bias : Funding (그 외 비밀림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	민간 연구비 지원

- RoBANS ver 2.0

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비밀림위험	사유
대상군 비교 가능성	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	<p>-비교연구인 경우 중재군과 대조군의 주요기저특성에 차이가 없음이 확인 되는 경우에만 낮음으로 판단 (테이블 1의 p 값, 문헌의 기술 확인 등)</p> <p>-중재 전후의 연구 집단이 완전히 동일한 경우 이외에도 before/after의 데이터를 모집한 대상자(코호트)가 동일하다면 이를 시점에 따라 전후연구, 또는 시계열연구로 판단함. 단일군 연구 중 전후 값을 비교하였으면 비교연구인 전후연구로 본다. 전/후의 집단이 동일 집단이라고 가정할 수 있다면 '낮음'으로 판단할 수 있음</p>
대상군 선정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	<p>-연구 참여자 선택, 배제 기준이 문헌에 정확히 기술되었고 이를 모든 참가자에 동일하게 적용하면 낮음으로 판단</p> <p>-Inclusion criteria, selection criteria, exclusion 등의 용어를 직접사용하지 않더라도 참여자 선택, 배제 기준이 기술되어 있는지를 확인할 것</p> <p>-Random sampling을 했다는 단순 기술만으로는 동 항목에 대한 비밀림위험 판단근거가 충분히 제시되었다고 보기 어려움</p>
교란변수	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	<p>-교란변수에 대하여 매칭, 층화 등을 하여 연구 디자인 때 군 간 비교가능성을 확보한 연구는 낮음으로 판단 가능</p> <p>-연구 디자인 때 군 간 비교가능성 확보하지 못한 경우는 회귀분석 등 통계적 보정을 수행하여 분석한 경우 낮음으로 판단</p>
노출 측정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	<p>-매뉴얼의 가이드라인을 그대로 따르기로 함</p> <p>-신뢰할 수 있는 검사법 이용 (예, discography 사용해서 SIDT 수행한 경우 '낮음'으로 판단)</p>
평가자의 눈가림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	<p>-매뉴얼의 기준을 그대로 따르기로 함 (연구자와 결과 평가자의 독립성이 보장되는지, 평가자가 결과 평가에 영향을 미치지 않도록 설계 되었는지에 대한 판단)</p> <p>-평가자의 눈가림에 대한 언급이 없을 경우 '불확실'로 판단 (2014년 보고서 기준)</p>
결과 평가	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	<p>-매뉴얼의 기준을 그대로 따르기로 함</p> <p>-신뢰도 및 타당도가 입증된 도구를 사용한 경우(예, VAS 등) '낮음'으로 판단 가능</p>
불완전한 결과자료	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	<p>-전후 연구의 경우 loss가 10% 이상인 경우 '높음' ??</p> <p>-비교연구인 경우 군 간 loss 비율의 차이에 따라 판단</p>
선택적 결과 보고	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	<p>-방법(프로토콜)에서 제시한 결과변수에 대하여 결과에 모두 보고하였는지 확인 (미리 정해진 일차결과 중 하나라도 보고되지 않은 경우 '높음'으로 판단)</p>

4.2 자료추출 양식

구분	주요내용	
자료추출		
제1저자, 연도		
제목		
연구설계	<ul style="list-style-type: none"> ● 연구유형: ● 연구대상자 모집기간: ● 연구기관: ● 연구국가: 	
연구대상	구분	내용
	대상자	
	기저질환/상태 (setting)	
	선택기준	
	배제기준	
	호중구감소증 정의 감염 유형	
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> ● 중재군 <ul style="list-style-type: none"> - 기술명 : - 백혈구 수집 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 수집방법 : ▶ 공여자 선택 : ▶ 공여자 전 처치(촉진제 사용) : ▶ 적혈구 침강제 사용 : ▶ 백혈구 용량 : - 백혈구 수혈 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 수혈기간(시작/종료) : ▶ 수혈빈도(횟수) : ▶ 수혈용량 : - 추가치료 : ● 비교군/대조군 <ul style="list-style-type: none"> - 기술명 : - 추가치료 : ● 추적관찰 ● 통계분석 	
연구결과	대상자 특성	<ul style="list-style-type: none"> ● 연구대상 - 헌혈자

구분	주요내용																																																																				
	<table border="1" data-bbox="427 398 1340 582"> <thead> <tr> <th colspan="2">공여자</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>명(남/여)</td><td></td></tr> <tr><td>연령(평균, 중앙값, 범위)</td><td></td></tr> <tr><td>GT apheresis 빈도</td><td></td></tr> <tr><td>apheresis 기간</td><td></td></tr> <tr><td>기타</td><td></td></tr> </tbody> </table> <p data-bbox="427 600 667 627">- 수혜자 : 중재군, 대조군별</p> <table border="1" data-bbox="427 645 1340 958"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>중재군</th> <th>대조군</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>명(남/여)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>연령(평균, 중앙값, 범위)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>기저질환</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>호중구감소증 원인</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>호중구 수</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>발열기간</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>감염 상태 (유형)</td><td>fungals</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td>bacterial</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td>fungals+bacterial</td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	공여자		명(남/여)		연령(평균, 중앙값, 범위)		GT apheresis 빈도		apheresis 기간		기타				중재군	대조군	p	명(남/여)					연령(평균, 중앙값, 범위)					기저질환					호중구감소증 원인					호중구 수					발열기간					감염 상태 (유형)	fungals					bacterial					fungals+bacterial									
공여자																																																																					
명(남/여)																																																																					
연령(평균, 중앙값, 범위)																																																																					
GT apheresis 빈도																																																																					
apheresis 기간																																																																					
기타																																																																					
		중재군	대조군	p																																																																	
명(남/여)																																																																					
연령(평균, 중앙값, 범위)																																																																					
기저질환																																																																					
호중구감소증 원인																																																																					
호중구 수																																																																					
발열기간																																																																					
감염 상태 (유형)	fungals																																																																				
	bacterial																																																																				
	fungals+bacterial																																																																				
안전성 지표 결과	<ul data-bbox="427 1064 606 1086" style="list-style-type: none"> 부작용/합병증 보고 <p data-bbox="427 1097 494 1120">〈헌혈자〉</p> <table border="1" data-bbox="414 1137 1340 1321"> <thead> <tr> <th rowspan="2">사례</th> <th colspan="3">중재군</th> <th colspan="3">대조군</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>event</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>event</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <p data-bbox="427 1355 494 1377">〈수혜자〉</p> <table border="1" data-bbox="414 1395 1340 1579"> <thead> <tr> <th rowspan="2">사례</th> <th colspan="3">중재군</th> <th colspan="3">대조군</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>event</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>event</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	사례	중재군			대조군			N	event	%	N	event	%																						사례	중재군			대조군			N	event	%	N	event	%																					
사례	중재군			대조군																																																																	
	N	event	%	N	event	%																																																															
사례	중재군			대조군																																																																	
	N	event	%	N	event	%																																																															
	<ul data-bbox="427 1635 542 1657" style="list-style-type: none"> 전체 사망률 <table border="1" data-bbox="414 1675 1340 1769"> <thead> <tr> <th rowspan="2">유효성 결과변수</th> <th rowspan="2">시점</th> <th colspan="3">중재군</th> <th colspan="3">대조군</th> <th rowspan="2">p</th> <th rowspan="2">RR (HR)</th> <th rowspan="2">95% CI</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>event</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>event</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <ul data-bbox="427 1803 718 1825" style="list-style-type: none"> 감염의 임상적 호전 정도(반응률) <table border="1" data-bbox="414 1843 1340 1937"> <thead> <tr> <th rowspan="2">감염증 호전</th> <th rowspan="2">시점</th> <th colspan="3">중재군</th> <th colspan="3">대조군</th> <th rowspan="2">p</th> <th rowspan="2">RR (HR)</th> <th rowspan="2">95% CI</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>event</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>event</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <ul data-bbox="427 1982 510 2004" style="list-style-type: none"> 발열시간 	유효성 결과변수	시점	중재군			대조군			p	RR (HR)	95% CI	N	event	%	N	event	%											감염증 호전	시점	중재군			대조군			p	RR (HR)	95% CI	N	event	%	N	event	%																								
유효성 결과변수	시점			중재군			대조군						p	RR (HR)	95% CI																																																						
		N	event	%	N	event	%																																																														
감염증 호전	시점	중재군			대조군			p	RR (HR)	95% CI																																																											
		N	event	%	N	event	%																																																														

구분		주요내용				
		중재군 (n =)		대조군 (n =)		p
		mean	SD	mean	SD	
		<ul style="list-style-type: none"> • 항생제 사용 • 호중구 수 변화 				
주요결론						
Conflict of interest/source of funding						
기타사항						

5. 최종 선택 문헌

연번	저자	제목	저널
1	Vrablova LB, S.Cermakova, Z.Raida, L.Szotkowski, T.Hubacek, J.Rohon, P.Urbanova, R.Indrak, K.Papajik, T.Kolar, M.Faber, E.	Granulocyte transfusions collected after steroid priming for severe infections during neutropenia: A single center experience	Transfusion Clinique et Biologique 2019 ; 26 : 299-303
2	Berglund SW, E.Remberger, M.Garming Legert, K.Axdorph-Nygell, U.Sundin, M.Uhlin, M.Mattsson, J.	Granulocyte transfusions could benefit patients with severe oral mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	Vox Sanguinis 2019 ; 114 : 769-777
3	Weingarten CP, S.Tschiedel, E.Grasemann, C.Kreissig, C.Schundeln, M. M.	Granulocyte transfusions in critically ill children with prolonged neutropenia: side effects and survival rates from a single-center analysis	European Journal of Pediatrics 2016 ; 175 : 1361-9
4	Grigull LP, N.Goudeva, L.Sykora, K. W.Linderkamp, C.Beilken, A.Seidemann, K.Schmid, H.Welte, K.Heuft, H. G.	G-CSF mobilised granulocyte transfusions in 32 paediatric patients with neutropenic sepsis	Supportive Care in Cancer 2006 ; 14 : 910-6
5	Garg AG, A.Mishra, A.Singh, M.Yadav, S.Nityanand, S.	Role of granulocyte transfusions in combating life-threatening infections in patients with severe neutropenia: Experience from a tertiary care centre in North India	PLoS ONE [Electronic Resource] 2018 ; 13 : e0209832
6	Raad, IIChaftari, A. M.Al Shuaibi, M. M.Jiang, Y.Shomali, W.Cortes, J. E.Lichtiger, B.Hachem, R. Y.	Granulocyte transfusions in hematologic malignancy patients with invasive pulmonary aspergillosis: outcomes and complications	Annals of Oncology 2013 ; 24 : 1873-9
7	Netelenbos TM, E.de Wreede, L. C.Harding, K.Hamblin, A.Sekhar, M.Li, A.Ypma, P. F.Ball, L.Zwaginga, J. J.Stanworth, S. J.	The burden of invasive infections in neutropenic patients: incidence, outcomes, and use of granulocyte transfusions	Transfusion 2019 ; 59 : 160-168
8	Zhou BS, T.Feng, Y.Zhu, Z.Chang, W.Liu, Y.Sun, A.Wu, D.Xu, Y.	Clinical outcome of granulocyte transfusion therapy for the treatment of refractory infection in neutropenic patients with hematological diseases	Annals of Hematology 2018 ; 97 : 2061-2070
9	Zhang HD, Z.Yang, N.Wang, J.He, A.Wang, J.Zhang, Y.Meng, S.Wang, B.Sun, R.Zhang, W.	Infusion of leukocytes from HLA haplo-identical familial donors as an adjuvant in the HLH-2004 protocol to treat the virus-associated adult hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective study of 26 patients	Annals of Hematology 2018 ; 97 : 319-326
10	Teofili LV, C. G.Di Blasi, R.Orlando, N.Fianchi, L.Zini, G.Sica, S.De Stefano, V.Pagano, L.	Dose-Dependent Effect of Granulocyte Transfusions in Hematological Patients with Febrile Neutropenia	PLoS ONE [Electronic Resource] 2016 ; 11 : e0159569
11	Aktekin EB, A.Yilmaz, M.	Granulocyte Transfusion Therapy in Childhood	Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion 2017 ; 33 : 417-420

연번	저자	제목	저널
12	Price THB, M.Harrison, R. W.McCullough, J.Ness, P. M.Strauss, R. G.Nichols, W. G.Hamza, T. H.Cushing, M. M.King, K. E.Young, J. A.Williams, E.McFarland, J.Holter Chakrabarty, J.Sloan, S. R.Friedman, D.Parekh, S.Sachais, B. S.Kiss, J. E.Assmann, S. F.	Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection	Blood 2015 ; 126 : 2153-61
13	Oymak YA, Y.Karapinar, T. H.Devrim, I.Ay, Y.Sarihan, H.Vergin, C.	Granulocyte transfusion experience in pediatric neutropenic fever: Splitted product can be an alternative?	Transfusion & Apheresis Science 2015 ; 53 : 348-52
14	Nikolajeva OM, A.Hess, D.Tatam, E.Amrolia, P.Chiesa, R.Rao, K.Silva, J.Veys, P.	Single-donor granulocyte transfusions for improving the outcome of high-risk pediatric patients with known bacterial and fungal infections undergoing stem cell transplantation: a 10-year single-center experience	Bone Marrow Transplantation 2015 ; 50 : 846-9
15	Axdorph Nygell US-N, A.Lundahl, J.	Eighteen years experience of granulocyte donations-acceptable donor safety?	Journal of Clinical Apheresis 2015 ; 30 : 265-72
16	Wang HW, Y.Fu, R.Qu, W.Ruan, E.Wang, G.Liu, H.Song, J.Xing, L.Guan, J.Li, L.Liu, C.Shao, Z.	Granulocyte transfusion combined with granulocyte colony stimulating factor in severe infection patients with severe aplastic anemia: a single center experience from China	PLoS ONE [Electronic Resource] 2014 ; 9 : e88148
17	Aung FML, B.Bassett, R. L.Hosing, C.Freireich, E. J.	Granulocyte concentrates from a single high-yield apheresis can be split to support multiple patients	Leukemia & Lymphoma 2014 ; 55 : 2577-83
18	Diaz RS, E.Hartman, S. K.Dreyer, Z.Teruya, J.Hui, S. K.	Granulocyte transfusions for children with infection and neutropenia or granulocyte dysfunction	Pediatric Hematology & Oncology 2014 ; 31 : 425-34
19	Safdar AR, G.Zuniga, J.Al Akhrass, F.Pande, A.	Use of healthy-donor granulocyte transfusions to treat infections in neutropenic patients with myeloid or lymphoid neoplasms: experience in 74 patients treated with 373 granulocyte transfusions	Acta Haematologica 2014 ; 131 : 50-8
20	Ozturkmen SA, F.Olcay, L.	Granulocyte transfusion therapy in paediatric patients with severe neutropenic infection	Transfusion & Apheresis Science 2013 ; 48 : 381-5
21	Freireich EJL, B.Mattiuzzi, G.Martinez, F.Reddy, V.Kyle Wathen, J.	A prospective, randomized, double-blind study, comparing unirradiated to irradiated white blood cell transfusions in acute leukemia patients	Leukemia 2013 ; 27 : 861-5
22	Cherif HA, U.Kalin, M.Bjorkholm, M.	Clinical experience of granulocyte transfusion in the management of neutropenic patients with haematological malignancies and severe infection	Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2013 ; 45 : 112-6

연번	저자	제목	저널
23	Pham HPR, K.Stotler, B.Duffy, D.Parker-Jones, S.Ginzburg, Y.Bhatia, M.Cairo, M.Schwartz, J.	Granulocyte transfusion therapy in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation: a 5-year single tertiary care center experience	Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2012 ; 34 : e332-6
24	Atay DO, G.Akca, A.Yanasik, M.Anak, S.Devecioglu, O.	Effect and safety of granulocyte transfusions in pediatric patients with febrile neutropenia or defective granulocyte functions	Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2011 ; 33 : e220-5
25	Heim KFF, T. A.Stroncek, D. F.Holland, S. M.Gallin, J. I.Malech, H. L.Leitman, S. F.	The relationship between alloimmunization and posttransfusion granulocyte survival: experience in a chronic granulomatous disease cohort	Transfusion 2011 ; 51 : 1154-62
26	Kim KHL, H. J.Kim, J. S.Kim, B. S.Bang, S. M.Kim, I.Han, K. S.Kim, B. K.Lee, S. M.Yoon, S. S.	Therapeutic granulocyte transfusions for the treatment of febrile neutropenia in patients with hematologic diseases: a 10-year experience at a single institute	Cytotherapy 2011 ; 13 : 490-8
27	Ang ALL, Y. C.	Treatment of severe neutropenic sepsis with granulocyte transfusion in the current era--experience from an adult haematology unit in Singapore	Transfusion Medicine 2011 ; 21 : 13-24
28	Al-Tanbal HAH, H.Al-Nounou, R.Roberts, G.Tesfamichael, K.Owaidah, T.	The value and practicality of granulocyte transfusion: a single oncology centre experience	Transfusion Medicine 2010 ; 20 : 160-8
29	Quillen KW, E.Scheinberg, P.Young, N. S.Walsh, T. J.Wu, C. O.Leitman, S. F.	Granulocyte transfusions in severe aplastic anemia: an eleven-year experience	Haematologica 2009 ; 94 : 1661-8
30	Oak NRT, D. J.	Granulocyte transfusion therapy in abdominal organ transplant recipients	Journal of Clinical Apheresis 2009 ; 24 : 186-9
31	Seidel MGM, M.Witt, V.Matthes-Martin, S.Potschger, U.Worel, N.Leitner, G.Stary, J.Gadner, H.Peters, C.	Granulocyte transfusions in children and young adults: does the dose matter?	Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2009 ; 31 : 166-72
32	Graham ASP, T. H.Brogan, T. V.	Revisiting the use of granulocyte transfusions in pediatric oncology patients	Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2009 ; 31 : 161-5
33	Raj RK, S. R.Ranjit, S.Shankar, N.Lakshmanan, V.	Granulocyte transfusion in children	Indian Pediatrics 2009 ; 46 : 516-8
34	Seidel MGP, C.Wacker, A.Northoff, H.Moog, R.Boehme, A.Silling, G.Grimminger, W.Einsele, H.	Randomized phase III study of granulocyte transfusions in neutropenic patients	Bone Marrow Transplantation 2008 ; 42 : 679-84
35	Drewniak AB, J. J.Vrielink, H.Tool, A. T.Bruin, M. C.van den Heuvel-Eibrink, M.Ball, L.van de Wetering, M. D.Roos, D.Kuijpers, T. W.	Granulocyte concentrates: prolonged functional capacity during storage in the presence of phenotypic changes	Haematologica 2008 ; 93 : 1058-67
36	Taskinen MT, K.Hovi, L.Vettenranta, K.Saarinen-Pihkala, U. M.	Leukocyte transfusions revisited: stem cell graft stimulation in graft failure	Pediatric Blood & Cancer 2008 ; 50 : 1247-52

연번	저자	제목	저널
37	Ofran YA, I.Oliven, A.Oren, I.Zuckerman, T.Bonstein, L.Rowe, J. M.Dann, E. J.	Granulocyte transfusions for neutropenic patients with life-threatening infections: a single centre experience in 47 patients, who received 348 granulocyte transfusions	Vox Sanguinis 2007 ; 93 : 363-9
38	Sachs UJR, A.Walter, T.Bein, G.Woessmann, W.	Safety and efficacy of therapeutic early onset granulocyte transfusions in pediatric patients with neutropenia and severe infections	Transfusion 2006 ; 46 : 1909-14
39	Kikuta AO, H.Nemoto, K.Mochizuki, K.Sano, H.Ito, M.Suzuki, H.	Therapeutic transfusions of granulocytes collected by simple bag method for children with cancer and neutropenic infections: results of a single-centre pilot study	Vox Sanguinis 2006 ; 91 : 70-6
40	Mousset SH, S.Klein, S. A.Bialleck, H.Duchscherer, M.Bomke, B.Wassmann, B.Bohme, A.Hoelzer, D.Martin, H.	Prophylactic and interventional granulocyte transfusions in patients with haematological malignancies and life-threatening infections during neutropenia	Annals of Hematology 2005 ; 84 : 734-41
41	Heuft HGG, L.Pulver, N.Grigull, L.Schwella, N.Blasczyk, R.	A dose-response analysis of lenograstim plus dexamethasone for neutrophil mobilization and collection	Transfusion 2005 ; 45 : 604-12
42	Safdar AH, H. A.Boktour, M.Kontoyiannis, D. P.Hachem, R.Lichtiger, B.Freireich, E. J.Raad,, II	Impact of high-dose granulocyte transfusions in patients with cancer with candidemia: retrospective case-control analysis of 491 episodes of Candida species bloodstream infections	Cancer 2004 ; 101 : 2859-65
43	Rutella SP, L.Sica, S.Serafini, R.Chiusolo, P.Paladini, U.Leone, F.Zini, G.D'Onofrio, G.Leone, G.Piccirillo, N.	Efficacy of granulocyte transfusions for neutropenia-related infections: retrospective analysis of predictive factors	Cytotherapy 2003 ; 5 : 19-30
44	Cesaro SC, P.De Silvestro, G.Marson, P.Picco, G.Varotto, S.Pittalis, S.Zanesco, L.	Granulocyte transfusions from G-CSF-stimulated donors for the treatment of severe infections in neutropenic pediatric patients with onco-hematological diseases	Supportive Care in Cancer 2003 ; 11 : 101-6
45	Hubel KC, R. A.Liles, W. C.Dale, D. C.Price, T. H.Bowden, R. A.Rowley, S. D.Chauncey, T. R.Bensinger, W. I.Boeckh, M.	Granulocyte transfusion therapy for infections in candidates and recipients of HPC transplantation: a comparative analysis of feasibility and outcome for community donors versus related donors	Transfusion 2002 ; 42 : 1414-21
46	Illerhaus GW, K.Dwenger, A.Waller, C. F.Garbe, A.Brass, V.Lang, H.Lange, W.	Treatment and prophylaxis of severe infections in neutropenic patients by granulocyte transfusions	Annals of Hematology 2002 ; 81 : 273-81
47	Lee JJC, I. J.Park, M. R.Kook, H.Hwang, T. J.Ryang, D. W.Kim, H. J.	Clinical efficacy of granulocyte transfusion therapy in patients with neutropenia-related infections	Leukemia 2001 ; 15 : 203-7
48	Price THB, R. A.Boeckh, M.Bux, J.Nelson, K.Liles, W. C.Dale, D. C.	Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation	Blood 2000 ; 95 : 3302-9

연번	저자	제목	저널
49	Peters CM, M.Matthes-Martin, S.Potschger, U.Witt, V.Mann, G.Hocker, P.Worel, N.Stary, J.Klingebl, T.Gadner, H.	Leucocyte transfusions from rhG-CSF or prednisolone stimulated donors for treatment of severe infections in immunocompromised neutropenic patients	British Journal of Haematology 1999 ; 106 : 689-96
50	Dignani MCA, E. J.Hester, J. P.O'Brien, S.Vartivarian, S. E.Rex, J. H.Kantarjian, H.Jendiroba, D. B.Lichtiger, B.Andersson, B. S.Freireich, E. J.	Treatment of neutropenia-related fungal infections with granulocyte colony-stimulating factor-elicited white blood cell transfusions: a pilot study	Leukemia 1997 ; 11 : 1621-30
51	Liles WCH, J. E.Llewellyn, C.SenGupta, D.Price, T. H.Dale, D. C.	A comparative trial of granulocyte-colony-stimulating factor and dexamethasone, separately and in combination, for the mobilization of neutrophils in the peripheral blood of normal volunteers	Transfusion 1997 ; 37 : 182-7
52	Hester JPD, M. C.Anaisie, E. J.Kantarjian, H. M.O'Brien, S.Freireich, E. J.	Collection and transfusion of granulocyte concentrates from donors primed with granulocyte stimulating factor and response of myelosuppressed patients with established infection	Journal of Clinical Apheresis 1995 ; 10 : 188-93
53	Saarinen UMH, L.Viliniikka, L.Juvonen, E.Myllyla, G.	Reemphasis on leukocyte transfusions: induction of myeloid marrow recovery in critically ill neutropenic children with cancer	Vox Sanguinis 1995 ; 68 : 90-9
54	Bhatia SM, J.Perry, E. H.Clay, M.Ramsay, N. K.Neglia, J. P.	Granulocyte transfusions: efficacy in treating fungal infections in neutropenic patients following bone marrow transplantation	Transfusion 1994 ; 34 : 226-32
55	Cairo MSW, C. C.Rucker, R. W.Hanten, S.Amlie, R. N.Sender, L.Hicks, D. A.	Randomized trial of granulocyte transfusions versus intravenous immune globulin therapy for neonatal neutropenia and sepsis	Journal of Pediatrics 1992 ; 120 : 281-5
56	Baley JES, E. K.Warkentin, P. I.Shurin, S. B.	Buffy coat transfusions in neutropenic neonates with presumed sepsis: a prospective, randomized trial	Pediatrics 1987 ; 80 : 712-20
57	Wheeler JGC, A. R.Johnson, C. A.Block, S. M.Dillard, R.Abramson, J. S.	Buffy coat transfusions in neonates with sepsis and neutrophil storage pool depletion	Pediatrics 1987 ; 79 : 422-5
58	O'Brien SK, H. M.Anaisie, E.Dodd, G.Bodey, G. P.	Successful medical management of neutropenic enterocolitis in adults with acute leukemia	Southern Medical Journal 1987 ; 80 : 1233-5
59	Strauss RGG, J. A.Eckermann, I.McEntegart, C. M.Hulse, J. D.	Effects of intensive granulocyte donation on donors and yields	Transfusion 1986 ; 26 : 441-5
60	Bow EJS, M. L.Louie, T. J.	Pulmonary complications in patients receiving granulocyte transfusions and amphotericin B	Canadian Medical Association Journal 1984 ; 130 : 593-7
61	Matsue KH, M.Nakao, S.Ueda, M.Kondo, K.Odaka, K.Mori, T.Hattori, K.	Controlled study of therapeutic granulocyte transfusions in granulocytopenic patients with severe infections	Japanese Journal of Clinical Oncology 1984 ; 14 : 21-30

연번	저자	제목	저널
62	Reiss RFP, J.Waldman, A. A.Raju, M.Kulpa, J.	Transfusion of granulocyte rich buffy coats to neutropenic patients	Medical & Pediatric Oncology 1982 ; 10 : 447-54
63	Curtis JE	Efficacy of granulocyte transfusions collected from nonstimulated donors	Progress in Clinical & Biological Research 1982 ; 88 : 61-73
64	Christensen RDR, G.Anstall, H. B.Bybee, B.	Granulocyte transfusions in neonates with bacterial infection, neutropenia, and depletion of mature marrow neutrophils	Pediatrics 1982 ; 70 : 1-6
65	Karp DDE, T. J.Tuttle, S.Gorgone, B. C.Lavin, P.Yunis, E. J.	Pulmonary complications during granulocyte transfusions: incidence and clinical features	Vox Sanguinis 1982 ; 42 : 57-61
66	Winston DJH, W. G.Gale, R. P.	Therapeutic granulocyte transfusions for documented infections. A controlled trial in ninety-five infectious granulocytopenic episodes	Annals of Internal Medicine 1982 ; 97 : 509-15
67	Laurenti FF, R.Isacchi, G.Panero, A.Savignoni, P. G.Malagnino, F.Palermo, D.Mandelli, F.Bucci, G.	Polymorphonuclear leukocyte transfusion for the treatment of sepsis in the newborn infant	Journal of Pediatrics 1981 ; 98 : 118-23
68	Pfliieger HW, M.Arnold, R.Niethammer, D.Kleihauer, E.	Granulocyte transfusions in children	European Journal of Pediatrics 1981 ; 135 : 261-6
69	Pfliieger HA, R.Bhaduri, S.Dietrich, M.Heimpel, H.Kubanek, B.Rasche, H.Wiesneth, M.	Granulocyte transfusions in acute leukaemia. Regeneration of granulopoiesis as determining factor of survival	Scandinavian Journal of Haematology 1981 ; 26 : 215-20
70	Dahlke MBK, M. A.Alavi, J. B.Koch, P. A.Okpara, R. A.	Response to granulocyte transfusions in the alloimmunized patient	Transfusion 1980 ; 20 : 555-8
71	Steinherz PGR, L. M.	Granulocyte transfusions in infected neutropenic children with malignancies	Medical & Pediatric Oncology 1979 ; 6 : 65-76
72	Buchholz DHB, N.Bove, J. R.	Long-term granulocyte transfusion in patients with malignant neoplasms	Archives of Internal Medicine 1979 ; 139 : 317-20
73	Berkman EME, R. S.Caplan, S. N.	Supportive granulocyte transfusion in the infected severely neutropenic patient	Transfusion 1978 ; 18 : 693-700
74	Workman RDF, R. J.Strate, R. G.Quie, P. G.Jager, R. M.McCullough, J.	Granulocyte transfusions for patients with severe thermal burns	Transfusion 1978 ; 18 : 142-8
75	Hershko CN, E.Eldor, A.Izak, G.	Granulocyte transfusion therapy: a clinical trial in patients with acute leukemia and sepsis	Vox Sanguinis 1978 ; 34 : 129-35
76	Vogler WRW, E. F.	A controlled study of the efficacy of granulocyte transfusions in patients with neutropenia	American Journal of Medicine 1977 ; 63 : 548-55
77	Curtis JEH, R.Bergsagel, D. E.	Leukocyte transfusions for the prophylaxis and treatment of infections associated with granulocytopenia	Canadian Medical Association Journal 1977 ; 117 : 341-5

연번	저자	제목	저널
78	Alavi JBR, R. K.Djerassi, I.Evans, A. E.Gluckman, S. J.MacGregor, R. R.Guerry, D.Schreiber, A. D.Shaw, J. M.Koch, P.Cooper, R. A.	A randomized clinical trial of granulocyte transfusions for infection in acute leukemia	New England Journal of Medicine 1977 ; 296 : 706-11
79	Herzig RHH, G. P.Graw, R. G., Jr.Bull, M. I.Ray, K. K.	Successful granulocyte transfusion therapy for gram-negative septicemia. A prospectively randomized controlled study	New England Journal of Medicine 1977 ; 296 : 701-5
80	Higby DJF, A.Henderson, E. S.Sinks, L.Cohen, E.	Granulocyte transfusions in children using filter-collected cells	Cancer 1976 ; 38 : 1407-13
81	Pole JGD, M.Kershaw, I.Barter, D. A.Willoughby, M. L.	Granulocyte transfusion in treatment of infected neutropenic children	Archives of Disease in Childhood 1976 ; 51 : 521-7
82	Fortuny IEB, C. D.Hadlock, D. C.Goldman, A.Kennedy, B. J.McCullough, J. J.	Granulocyte transfusion: a controlled study in patients with acute nonlymphocytic leukemia	Transfusion 1975 ; 15 : 548-58
83	Vallejos CM, K. B.Bodey, G. P.Hester, J. P.Freireich, E. J.	White blood cell transfusions for control of infections in neutropenic patients	Transfusion 1975 ; 15 : 28-33
84	Schiffer CAB, D. H.Aisner, J.Betts, S. W.Wiernik, P. H.	Clinical experience with transfusion of granulocytes obtained by continuous flow filtration leukopheresis	American Journal of Medicine 1975 ; 58 : 373-81
85	Higby DJY, J. W.Henderson, E. S.Holland, J. F.	Filtration leukapheresis for granulocyte transfusion therapy. Clinical and laboratory studies	New England Journal of Medicine 1975 ; 292 : 761-6
86	Lowenthal RMG, L.Goldman, J. M.Storring, R. A.Buskard, N. A.Park, D. S.Murphy, B. C.Spier, A. S.Galton, D. A.	Granulocyte transfusions in treatment of infections in patients with acute leukaemia and aplastic anaemia	Lancet 1975 ; 1 : 353-8
87	Graw RG, Jr.Herzig, G.Perry, S.Henderson, E. S.	Normal granulocyte transfusion therapy: treatment of septicemia due to gram-negative bacteria	New England Journal of Medicine 1972 ; 287 : 367-71
88	Sezgin GA, C.Turhan, F. T.Ozkan, A.Kupeli, S.Bayram, I.Guvenc, B.Tanyeli, A.	Donor granulocyte transfusions in febrile neutropenic pediatric oncology patients	UHOD - Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi 2014 ; 24 : 75-81
89	Ikemoto JY, S.Fujioka, T.Ohtsuka, Y.Fujita, N.Kokubunji, A.Okamoto, N.Ono, J.Taniguchi, K.Kaida, K.Ikegame, K.Okada, M.Tanizawa, T.Ogawa, H.Kai, S.	Impact of the mobilization regimen and the harvesting technique on the granulocyte yield in healthy donors for granulocyte transfusion therapy	Transfusion 2012 ; 52 : 2646-2652
90	Grigg AV, L.Bardy, P.Szer, J.	G-CSF stimulated donor granulocyte collections for prophylaxis and therapy of neutropenic sepsis	Australian and New Zealand Journal of Medicine 1996 ; 26 : 813-818
91	Caspar CBS, R. A.Burger, J.Gmur, J.	Effective stimulation of donors for granulocyte transfusions with recombinant methionyl granulocyte colony-stimulating factor	Blood 1993 ; 81 : 2866-2871

연번	저자	제목	저널
92	Cairo MSR, R.Bennetts, G. A.	Improved survival of newborns receiving leukocyte transfusions for sepsis	Pediatrics 1984 ; 74 : 887-892
93	Schiffer CAA, J.Dutcher, J. P.Wiernik, P. H.	Sustained post-transfusion granulocyte count increments following transfusion of leukocytes obtained from donors with chronic myelogenous leukemia	American Journal of Hematology 1983 ; 15 : 65-74
94	McLennan RB, J. F.Whiteside, M. G.	Filtration leukopheresis granulocyte support for infected neutropenic patients	Medical Journal of Australia 1977 ; 1 : 477-478
95	Mishler JMM, A. M.Carter, J. B.	The safety of dexamethasone and hydroxyethyl starch in the multiply leukapheresed donor	Transfusion 1976 ; 16 : 170-173
96	Lee JJ, Ik JooKim, Hyeoung JoonPark, Moo RimShin, Dong HyeonByun, Jeong RaeKwon, Sang YongYang, Duc HwanKim, Chan JongKook, HoonHwang, Tai JuKim, Jong PhilRyang, Dong Wook	Clinical Effect of Granulocyte Transfusion Therapy in Neutropenia-Related Infection	Korean J Hematol 1999 ; 34 : 326-333
97	Lee S, Chu Myong	Mobilization Kinetics of CD34+ Cells during Continuous Intravenous Administration of G-CSF in Normal Donors	Korean J Blood Transfus 1999 ; 10 : 165-172
98	이병환, 김여경, 조상희, 신동현, 조덕, 양동욱, 박무림, 정익주, 김형준,	호중구 감소증과 연관된 중증 감염 환자에게 과립구집락자극인자와 덱사메사손으로 가동화된 정상 헌혈자로부터 과립구 수혈치료	대한내과학회지 2003 ; 64 : 459-467
99	이세나, 엄현석, 손지연, 공정희, 공선영	과립구 채집과 관련된 헌혈자 임상 지표 및 증상 평가	대한수혈학회지 2015 ; 26 : 132-141
100	이세나, 엄현석, 이해원, 이은영, 공선영	호중구 감소증 환자의 감염에서 과립구수혈치료 분석: 단일기관 경험	대한수혈학회지 2016 ; 27 : 247-256
101	이경원, 송경순, 이삼열, 고윤웅	백혈구 수혈에 관한 고찰	Journal of Pathology and Translational Medicine 1982 ; 16 : 124-136
102	이종석, 이문호, 김병국, 박선양, 최강원, 권인순, 이명식	감염이 병발한 과립구감소증 환자에 있어서 과립구수혈의 의의	대한내과학회지 1985 ; 28 : 815-822
103	임종백, 이건수, 이승문, 김현욱	10% Pentastarch를 사용한 백혈구 분반술에서 과립구 채집효율의 평가	대한임상병리학회지 1999 ; 19 : 125-130
104	박성규, 김동욱, 이종욱, 김상돌, 송차숙, 최정현, 민우성, 신완식, 김춘추, 김원일, 김동집	G-CSF로 투여받은 정상공혈자로부터 원심분리기와 적혈구침강촉진제를 이용한 효과적인 백혈구수집의 임상경험	대한조혈모세포이식학회지 1996 ; 1 : 107-115
105	강주형, 김순남, 김문규	중증중성구감소증 환아에서 과립구 수혈	대한소아혈액종양학회지 2002 ; 9 : 64-71
106	Quillen K, Byrne P, Yau YY, Leitman SF.	Ten-year follow-up of unrelated volunteer granulocyte donors who have received multiple cycles of granulocyte-colony-stimulating factor and dexamethasone	TRANSFUSION 2009 ; 49 : 513-518

연번	저자	제목	저널
107	Bux J, Cassens U, Dielschneider T, Duchscherer M, Edel E, Eichler H, Haas C, Moog R, Peschke H, Peters C, Ryzenkov I, Schlenke P, Ullrich H, Wiesneth M.	Blackwell Publishing Ltd. Tolerance of granulocyte donors towards granulocyte colonystimulating factor stimulation and of patients towards granulocyte transfusions: results of a multicentre study	Vox Sanguinis 2003 ; 85 : 322-325

발행일 2021. 6. 30.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-785-6