

국내자료를 근거로 한 호중구감소성 발열 환자의 경험적 치료 지침

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

이 동 건

Summary

백혈구의 일종인 호중구는 우리 몸의 면역 기능에 중요한 역할을 한다. 호중구감소증 환자는 감염에 취약하며 감염 질환이 발생하더라도 염증 소견이 발열 이외에는 잘 나타나지 않는 경우가 많다. 또한 발생한 감염 질환이 빠르게 악화될 수 있기 때문에 호중구감소가 동반된 발열 환자의 초기 평가 및 치료가 중요하다.

항암 치료 등으로 호중구감소성 발열이 예상되는 경우에는 대상 환자의 감염 발생 위험도에 따라서 예방적 항균제를 사용해 볼 수 있고 장기간의 호중구감소나 점막 손상 등이 예상되는 경우에는 항진균제 예방도 고려해 볼 수 있다.

호중구감소증이 의심되는 환자에서 발열이 있는 경우 감염의 원인이 될 수 있는 부위에 대해서 충분한 검사와 평가를 하여야 하고 혈액, 객담 등에 대한 미생물 배양 검사가 필요하다. 이와 함께 감염에 의한 합병증 발생 위험도를 고려하여 초기 항균제를 결정하여 투여하여야 하며, 환자의 감염 합병증 발생 위험도가 낮은 경우에 한하여 경구 항균제를 이용하여 치료할 수 있다. 초기 주사 항균제는 항균 범위가 넓은 단일 항균제를 사용하거나 2가지 약제를 조합하여 복합 주사 항균제를 사용할 것을 권장한다. 항균제를 시작한 후 3-5일이 경과하면 환자를 다시 평가하여 해열이 되었는지 혹은 악화되었는지를 판단하고 호전이 되었을 경우 주사 항균제에서 경구 항균제로의 변경을 시도해 볼 수 있고 악화되었다면 항균제를 변경하거나, 항진균제를 추가할 수 있다.

항균제 및 항진균제는 원인 감염 질환이 밝혀지거나 원인 미생물이 밝혀질 경우에 그에 맞춰 변경하고, 원인이 밝혀지지 않을 경우 호중구감소에서 회복될 때까지 사용할 것을 고려한다.

서 론

1. 배경 및 목적

호중구는 인체에 침투하는 미생물에 대해 일차적으로 방

어작용에 나서는 선천면역(innate immunity) 중에서도 매우 중요한 요소로 호중구 수가 감소한다는 것은 감염에 취약하게 됨을 의미한다. 또한 호중구감소증 환자는 염증반응을 나타내는데 필요한 백혈구가 수적으로 부족하기 때문에, 정상 백혈구 수를 가진 환자들에서 흔히 나타나는 염증 소견이 발열 이외에는 잘 나타나지 않는 경우가 많아서 진단이 어렵고 치료 시작의 적절한 시점을 놓칠 우려가 많다. 따라서 호중구감소성 발열 환자들의 치료는 호중구감소가 동반되지 않은 발열 환자와 달리 접근해야 한다¹⁾.

지금까지 미국, 유럽을 포함한 많은 나라에서 호중구감소성 발열 환자에 대한 접근 방법, 치료 혹은 진료지침을 개발, 발표하였다. 또한 최근 20여년 동안 호중구감소성 발열의 양상이 변하고 있고 지역에 따라 원인미생물의 분포와 내성률이 다르며, 예방적 항생제 혹은 카테터 사용 등에 따라서도 달라질 수 있다는 것이 알려졌다²⁾. 국내에서는 대한화학요법학회에서 2002년 건강보험심사평가원의 용역과제로 치료지침 초안을 발표한 바 있었지만 널리 사용되지 못했고, 그 사이 많은 임상연구, 치료경험 등이 추가 발표되어 개정이 필요하게 되었다.

본 연구의 목적은 국내 호중구감소성 발열 환자에서 발생하는 감염 질환의 역학, 내성 양상, 항생제 사용 양상을 조사하고, 외국문헌의 고찰과 다학제 간 공동연구를 통하여 국내 실정에 맞는 호중구감소성 발열 환자의 경험적 치료지침을 개발, 제시하는 것이다. 본 지침은 성인을 대상으로 하였고 외국 문헌 이외에 국내에서 발표된 자료를 언급하였으며, 악성 종양의 항암치료나 조혈모세포이식 이외의 호중구감소증이 있는 질환에도 적용이 가능할 것이다.

2. 선행연구 및 현황

선행연구

호중구감소성 발열에 대한 치료 지침은 여러 국가에서 발표되었고 최신 지견을 반영하여 개정판을 발표하고 있다.

1) 미국

미국의 경우 전국적인 규모의 치료지침은 2개의 독립적인 조직에서 제작하여 발표하고 있으며, 각각 Infectious Diseases Society of America (IDSA)와 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)이다.

IDSA의 치료 지침은 1997년에 처음 발표되었으며 2002년에 1차 개정되었고 2010년 현재 2차 개정 예정이다. 이 지침은 주로 항암치료를 받은 환자들의 호중구감소성 발열에서의 초기 접근 및 항균제 치료에 대해 다루고 있다.

NCCN의 치료지침은 1990년대부터 수차례 개정을 하며 치료지침을 발간하고 있으며 최근에는 그 범위를 호중구감소성 발열에 한정하지 않고 “cancer related infection”으로 확장하여 치료 지침을 개정하였다. NCCN 치료지침의 특징은 감염관련 전문가나 종양관련 전문가 이외에도 약학 등 다른 분야의 전문가들도 위원회에 참여하고 있다는 점이다.

2) 유럽

유럽의 치료 지침으로는 Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)에서 개발한 독일의 치료 지침과 European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)를 통해 개발한 지침 등이 있다. 독일의 치료 지침의 경우 2003년에 처음 개발되었으며 (2000년과 2001년에 예방 및 진균감염 치료에 대한 지침이 발표되었으나 독일어로만 발간됨) 이후 조혈모세포 이식 환자에서의 감염 예방, 패혈증의 치료, 진균 감염의 예방, 중심 정맥카테터 감염의 치료 등에 대해 개별적으로 개정판이 발표되고 있다.

3) 아시아-태평양, 일본

아시아-태평양 지역은 대한민국, 일본, 중국, 인도네시아, 말레이시아, 파키스탄, 대만, 태국, 필리핀, 싱가포르 등의 국가 전문가들이 consensus 모임을 통해 발표한 치료 지침이 있으며 대만, 일본, 태국 등에서 자국의 치료 지침을 개발하여 발표한 바 있다.

3. 치료지침 개발 위원회의 구성

2009년 6월, 한국보건의료연구원의 주관 하에 대한감염학회, 대한면역저하환자감염학회, 대한암학회, 대한임상미생물학회, 대한조혈모세포이식학회, 대한혈액학회, 대한화학요법학회 및 한국임상암학회(가나다 순) 등 8개 학회의 추천을 받아 “국내자료를 근거로 한 호중구감소성 발열 환자의 경험적

치료지침”개발을 위한 위원회가 구성되었다. 이 위원회는 각 학회의 추천을 받은 감염내과 전문의 5인, 혈액종양내과 전문의 4인, 진단검사의학과 전문의 1인 및 한국보건의료연구원 소속 내과 전문의 1인, 그리고 방법론을 담당할 방법론 전문가 1인으로 구성되었다.

4. 문헌 검색 방법

체계적인 문헌 고찰을 위해 Infectious Diseases Society of America (IDSA)²⁾, Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (AGIHO, DGHO)³⁻¹²⁾, 일본¹³⁻²⁰⁾, 아시아-태평양²¹⁾, The First European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-1)²²⁻²⁶⁾, National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²⁷⁾의 최근 치료 지침을 수집하였다. 비교적 널리 사용되고 있는 IDSA의 치료 지침이 만들어진 후에 발간된 문헌을 추가로 검색하기 위하여 PubMed (www.pubmed.gov) 검색 엔진을 사용하였으며 검색기간은 2002년 1월부터 2009년 10월까지로 설정하였다. 호중구감소증에 대한 검색어는 “neutrop*nia”, “granulocytopenia”, “leu?op*nia”로 하였고 종양에 대한 검색어는 “cancer”, “malignancy”, “neoplasm”, “leukemia”, “lymphoma”, “hematolog*”, 그리고 “(stem or marrow) AND transplantation”을 조합하였다. 발열 및 항생제 치료에 대한 검색어는 “fever or febrile”, “anti-infect*”, “anti-bacteri*”, “anti-microb*”, “anti-bio*”, “anti-fung*” 및 “anti-vir*”로 조합하여 검색하였다. 국내 자료로 연구된 내용 중에서 국외의 학술지에 게재된 문헌을 검색하기 위하여 PubMed 검색엔진에서 한국의 문헌들을 추가로 검색하였다.

최근 10년간 국내에서 발표된 주요 문헌들은 한국학술정보 (http://Kiss.kstudy.com) 및 KoreaMed (http://www.koreamed.org) 데이터베이스를 통하여 검색하였다. 검색어로 “호중구”, “과립구” 혹은 “중성구”와 “발열”, “감염”등의 keyword를 조합하여 검색을 실시하였으며 2000년 이전의 문헌이라도 치료 지침 개발과 관계가 있다고 생각되는 경우 수집하였다. 필요한 경우 수집된 문헌의 참고문헌을 수기로 검색하여 관련된 문헌을 추가하였다. 검색된 국내 문헌은 총 39개였고 종설이 4개, 원저가 35개였다. 총 220개의 참고문헌을 인용하였고 그 중 27개가 국내문헌이었다(국내자료를 인용한 해외 논문 포함).

5. 핵심질문 설정

호중구감소성 발열 환자의 경험적 치료 지침을 도출하기 위해서 호중구감소성 발열의 정의, 초기 평가 및 감염 위험

도, 예방적 항생제 사용, 호중구감소성 발열 환자에서의 초기 항균 요법, 3~5일 후 재평가와 항균제 변경, glycopeptide의 사용, 카테터 관련 감염증, 항진균제의 사용으로 분야를 나누었다.

감염내과 전문의로 구성된 소위원회에서 각 분야별로 치료 지침의 핵심질문을 선정하였다. 핵심질문은 외국의 치료 지침들에 대한 검토, 국내 현실에서 문제가 될 수 있는 사항들에 대한 검토를 거쳐 도출되었다. 소위원회에서 도출된 핵심 질문들은 다학제적으로 구성된 위원회의 검토를 통해 표 1과 같이 최종 선정되었다.

6. 합의 도출

소위원회를 통해 도출된 주요 질문들에 대해서 주요 지침 및 문헌들을 바탕으로 권고사항을 도출하고 이 권고 사항에 대해서 치료 지침 개발 위원회의 합의를 통해 최종안을 도출하였다.

7. 권장 및 근거 수준

권장 및 근거 수준에 대해서 IDSA의 최근 치료 지침에서 사용하는 방법을 받아들여 사용하였다(표 2)²⁸⁾.

Table 1. Key questions for the guidelines of neutropenic fever

호중구감소성 발열이 예상되는 환자에게 예방적 항균제 사용이 필요한가?
예방적 항균제를 언제까지 사용할 것인가?
예방적 항진균제 사용이 필요한가?
예방적 항진균제를 언제까지 사용할 것인가?
<i>Pneumocystis jirovecii</i> 예방이 필요한가?
예방적 항바이러스제 사용이 필요한가?
국내 호중구감소성 발열의 주요 원인균은 무엇인가?
호중구감소성 발열 환자에서 어떤 경우 초치료로 경구 항균제를 사용할 수 있는가?
호중구감소성 발열 환자에서 초기에 경험적으로 어떤 경구 항균제를 사용할 수 있는가?
호중구감소성 발열 환자에서 초기 단일 항균요법으로 어떤 주사 항균제를 사용할 수 있는가?
호중구감소성 발열 환자에서 초기 복합 항균요법으로 어떤 주사 항균제 조합(glycopeptide 항균제 제외)을 사용할 수 있는가?
3~5일 후 항균제에 반응이 있다고 판단되면 어떻게 해야 하는가?
3~5일 후 발열이 지속될 때 항균제를 어떻게 해야 하는가?
Glycopeptide를 경험적 항균제 요법에 포함해야 하는가?
호중구감소성 환자에서 경험적 항균요법으로 glycopeptide를 사용할 경우 teicoplanin은 vancomycin에 비해서 효과와 이상반응이 동등한가?
항균제는 언제 중단할 수 있는가?
카테터 관련 감염증의 진단은 어떤 검사법이 유용한가?
어떤 경우에 카테터를 제거해야 하는가?
초기 경험적 항균제에 반응이 없을 경우 언제 경험적 항진균제 투여를 고려하는가?
어떤 항진균제를 경험적으로 사용할 수 있는가?
발열초기 당시 검사 후 진균감염을 진단하기 위해 추가로 검사할 수 있는 것은 무엇인가?
언제까지 경험적 항진균제 치료를 지속할 것인가?

Table 2. Definition of strength of recommendation and quality of evidence

Category, grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for or against use
B	Moderate evidence to support a recommendation for or against use
C	Poor evidence to support a recommendation
Quality of evidence	
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

Adapted from the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination²⁸⁾.

8. 외부 전문가 평가

1) 설문조사

치료지침 개발 위원회의 합의를 통해 도출된 핵심질문 및 이에 대한 권고안을 평가하기 위하여 권고안에 대한 설문조사를 계획하였다. 설문조사는 각 권고안을 국내 의료 실정에 수용할 수 있을지 혹은 수용 불가할지에 대한 설문과 권장 등급이 적절하게 부여되었는지를 평가하는 설문으로 구성되었다.

(1) 설문조사 대상

설문조사의 전문성을 높이기 위하여 감염내과 및 혈액종양내과 전문의를 응답 대상으로하고 응답 대상자의 대표성을 확보하기 위하여 전국의 조혈모세포이식 센터가 개설되어있는 종합병원에서 근무하는 의사를 대상으로 선정하였다. 2010년 현재 조혈모세포이식을 시행하는 국내 의료 기관의 목록은 아래와 같았다.

(2) 설문조사 방법

설문조사의 공정성을 확보하기 위하여 설문조사 업체((주) 코리아리서치센터)를 통하여 우편 설문조사를 진행하였다. 설문조사 시기는 보건의료연구원 내부 평가 위원들의 의견을 반영하기 위해 최종 평가 후 시행하였다.

2) 관련 학회 심포지엄

내부 평가 및 설문 조사 의견을 반영한 최종 치료 지침안을 바탕으로 주요 관련 학회의 학술대회 심포지엄에서 발표하였다. 또한 다양한 전문가 그룹의 평가 의견을 수렴하며 이를 바탕으로 수정하고 치료 지침 개발 성과를 확산시킬 예정이다.

- (1) 제 6회 감염관련 종합학술대회: 2010년 2월 19일
- (2) 대한조혈모세포이식학회 동계학술대회: 2010년 2월 20일
- (3) 대한임상종양학회 춘계학술대회: 2010년 3월 13일
- (4) 대한화학요법학회 춘계학술대회: 2010년 5월 14일
- (5) 대한내과학회 추계학술대회: 2010년 10월 23일

8. 용어정리

1) 항생제(antibiotics): 세균, 진균, 바이러스 등의 모든 미생물을 제거하거나 성장을 억제하는 물질로 본 지침에서는 항미생물제(antimicrobial agents)를 의미한다.

2) 항균제(antibacterial agent): 세균에 작용하는 약제

3) 항진균제(antifungal agent): 진균에 작용하는 약제

4) 항바이러스제(antiviral agent): 바이러스에 작용하는 약제

5) 권장강도의 기술형식은 A; '~하거나 하지 않을 것을 권장한다', B; '~하거나 하지 않을 것을 고려한다', C; '사용을 고려할 수 있으나 권장 근거가 부족하다'로 표현하였고, 필요한 경우 사안과 위원회의 결정에 따라 일부 표현을 수정하였다.

연자는 그동안의 모임으로 준비된 호중구감소성 발열 환자의 경험적 치료지침을 2010년 대한내과학회 제61차 추계 학술대회에서 발표하고, 학회회원들의 의견을 수렴하여 개선하며, 실제 임상에서 사용할 수 있는 지침을 만들고자 임상강좌에서 발표한다.

REFERENCES

- 1) The Korean Society of Infectious Diseases. *Infectious Diseases*. Seoul, Koonja Publishing Inc., 2007.
- 2) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 34:730-751, 2002
- 3) Bertz H, Auner HW, Weissinger F, et al. *Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemo-/radiotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. *Ann Hematol* 82(Suppl 2):S167-174, 2003
- 4) Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al. *Treatment of invasive fungal infections in cancer patients-recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. *Ann Hematol* 88:97-110, 2009
- 5) Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al. *Treatment of fungal infections in hematology and oncology-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. *Ann Hematol* 82 Suppl 2:S133-140, 2003
- 6) Buchheidt D, Bohme A, Cornely OA, et al. *Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients-recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. *Ann Hematol* 82(Suppl 2):S127-132, 2003
- 7) Cornely OA, Bohme A, Buchheidt D, et al. *Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. *Ann Hematol* 82(Suppl

- 2):S186-200, 2003
- 8) Einsele H, Bertz H, Beyer J, et al. *Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. *Ann Hematol* 82(Suppl 2):S175-185, 2003
- 9) Fatkenheuer G, Buchheidt D, Cornely OA, et al. *Central venous catheter (CVC)-related infections in neutropenic patients-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. *Ann Hematol* 82(Suppl 2):S149-157, 2003
- 10) Link H, Bohme A, Cornely OA, et al. *Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society)*. *Ann Hematol* 82(Suppl 2):S105-117, 2003
- 11) Ruhnke M, Bohme A, Buchheidt D, et al. *Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. *Ann Hematol* 82(Suppl 2):S141-148, 2003
- 12) Sandherr M, Einsele H, Hebart H, et al. *Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO)*. *Ann Oncol* 17:1051-1059, 2006
- 13) Yoshida M, Ohno R. *Current antimicrobial usage for the management of infections in leukemic patients in Japan: results of a survey*. *Clin Infect Dis* 39(Suppl 1):S11-14, 2004
- 14) Yoshida M, Ohno R. *Antimicrobial prophylaxis in febrile neutropenia*. *Clin Infect Dis* 39 (Suppl 1):S65-67, 2004
- 15) Urabe A. *Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation*. *Clin Infect Dis* 39(Suppl 1):S53-55, 2004
- 16) Tamura K, Imajo K, Akiyama N, et al. *Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with mikacin as empirical therapy for febrile neutropenia*. *Clin Infect Dis* 39(Suppl 1):S15-24, 2004
- 17) Tamura K. *Initial empirical antimicrobial therapy: duration and subsequent modifications*. *Clin Infect Dis* 39(Suppl 1):S59-64, 2004
- 18) Ohyashiki K. *Monotherapy versus dual therapy based on risk categorization of febrile neutropenic patients*. *Clin Infect Dis* 39(Suppl 1):S56-58, 2004
- 19) Masaoka T. *Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary*. *Clin Infect Dis* 39(Suppl 1):S49-52, 2004
- 20) Kanamaru A, Tatsumi Y. *Microbiological data for patients with febrile neutropenia*. *Clin Infect Dis* 39(Suppl 1):S7-S10, 2004
- 21) Jun HX, Zhixiang S, Chun W, et al. *Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever*. *Int J Antimicrob Agents* 26(Suppl 2):S128-132; discussion S33-40, 2005
- 22) Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T. *Empirical antifungal therapy in neutropaenic cancer patients with persistent fever*. *European Journal of Cancer Supplements* 5:32-42, 2007
- 23) Maertens JA, Frère P, Lass-Flörl C, Heinz W, Cornely OA. *Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients*. *European Journal of Cancer Supplements* 5:43-48, 2007
- 24) Drgona L, Paul M, Bucaneve G, Calandra T, Menichetti F. *The need for aminoglycosides in combination with beta-lactams for high-risk, febrile neutropaenic patients with leukaemia*. *Eur J Cancer Supplements* 5:13-22, 2007
- 25) Cometta A, Marchetti O, Calandra T. *Empirical use of anti-Gram-positive antibiotics in febrile neutropaenic cancer patients with acute leukaemia*. *Eur J Cancer Supplements* 5:23-31, 2007
- 26) Bucaneve G, Castagnola E, Viscoli C, Leibovici L, Menichetti F. *Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients*. *Eur J Cancer Supplements* 5:5-12, 2007
- 27) Segal BH, Baden LR, Casper C, et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (V.2.2009)*. 2009
- 28) The periodic health examination. *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination*. *Can Med Assoc J* 121:1193-1254, 1979