

국내자료를 근거로 한 호중구감소성 발열 환자의 경험적 치료 지침

이동건^{1,2} · 김성한³ · 김수영⁴ · 김충중¹ · 민창기² · 박완범⁵ · 박연준⁶ · 송영구⁷ · 장정순⁸ · 장준호⁹ · 진종률² · 최정현²
 한국보건의료연구원¹, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실², 울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과³, 한림대학교 의과대학 가정의학과교실⁴, 서울대학교 의과대학 내과학교실⁵, 가톨릭대학교 의과대학 진단검사의학과교실⁶, 연세대학교 의과대학 내과학교실⁷, 중앙대학교 의과대학 내과학교실⁸, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과⁹

Evidence-based Guidelines for Empirical Therapy of Neutropenic Fever in Korea

Neutrophils play an important role in immunological function. Neutropenic patients are vulnerable to infection, and except fever is present, inflammatory reactions are scarce in many cases. Additionally, because infections can worsen rapidly, early evaluation and treatments are especially important in febrile neutropenic patients. In cases in which febrile neutropenia is anticipated due to anticancer chemotherapy, antibiotic prophylaxis can be used, based on the risk of infection. Antifungal prophylaxis may also be considered if long-term neutropenia or mucosal damage is expected. When fever is observed in patients suspected to have neutropenia, an adequate physical examination and blood and sputum cultures should be performed. Initial antibiotics should be chosen by considering the risk of complications following the infection; if the risk is low, oral antibiotics can be used. For initial intravenous antibiotics, monotherapy with a broad-spectrum antibiotic or combination therapy with two antibiotics is recommended. At 3-5 days after beginning the initial antibiotic therapy, the condition of the patient is assessed again to determine whether the fever has subsided or symptoms have worsened. If the patient's condition has improved, intravenous antibiotics can be replaced with oral antibiotics; if the condition has deteriorated, a change of antibiotics or addition of antifungal agents should be considered. If the causative microorganism is identified, initial antimicrobial or antifungal agents should be changed accordingly. When the cause is not detected, the initial agents should continue to be used until the neutrophil count recovers.

Dong-Gun Lee^{1,2}, Sung-Han Kim³, Soo Young Kim⁴, Chung-Jong Kim¹, Chang-Ki Min², Wan Beom Park⁵, Yeon-Joon Park⁶, Young Goo Song⁷, Joung-Soon Jang⁸, Jun Ho Jang⁹, Jong Youl Jin², and Jung-Hyun Choi²

¹National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, ²Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, ³Department of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, ⁴Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, ⁵Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, ⁶Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, ⁷Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, ⁸Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ⁹Department of Family Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Key Words: Practice guideline, Neutropenia, Fever, Korea

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

*본 지침은 Korean J Intern Med 2011;26:220-252에 영문으로 게재되었습니다.

양 학회지 간행위원회에서 이중 게재에 대해 허가받았습니다.

Submitted: June 27, 2011

Accepted: June 27, 2011

Correspondence to Dong-Gun Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, #505, Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-6003, Fax: +82-2-535-2494, E-mail: symonlee@catholic.ac.kr

Plain language summary

백혈구의 일종인 호중구는 우리 몸의 면역 기능에 중요한 역할을 한다. 호중구감소증 환자는 감염에 취약하며 감염질환이 발생하더라도 염증 소견이 발열 이외에는 잘 나타나지 않는 경우가 많다. 또한 발생한 감염질환이 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 감염질환이 밝혀지거나 원인 미생물이 밝혀질 경우에 그에 맞춰 변경하고, 원인이 밝혀지지 않을 경우 호중구감소에서 회복될 때까지 사용할 것을 권장한다.

Executive summary

1. 목적

본 연구는 국내자료를 바탕으로 호중구감소성 발열 환자에서 발생하는 감염질환의 역학, 내성 양상, 항생제 사용 양상을 파악하고 이를 바탕으로 외국문헌의 고찰과 다학제간 공동연구를 통하여 국내 실정에 맞는 호중구감소성 발열 환자의 경험적 치료지침을 개발, 제시하는 것이다.

2. 방법

한국보건 의료연구원의 주관 하에 대한감염학회, 대한면역저하환자감염학회, 대한암학회, 대한임상미생물학회, 대한조혈모세포이식학회, 대한혈액학회, 대한화학요법학회 및 한국임상암학회 등 8개 학회의 추천을 받은 전문가 및 방법론 전문가로 치료지침 개발 위원회를 구성하였다.

호중구감소성 발열의 정의, 초기 평가 및 감염 위험도, 예방적 항생제 사용, 호중구감소성 발열 환자에서의 초기 항균 요법, 3-5일 후 재평가와 항균제 변경, glycopeptide의 사용, 카테터 관련 감염증, 항진균제의 사용으로 분야를 나누어 핵심질문을 선정하고 체계적 문헌 고찰 및 소

위원회 토론을 거쳐 합의를 도출하였다.

1) 예방적 항생제 사용

1. 감염 발생의 위험이 중등도 이상인 환자에게는 세균에 대한 예방적 항균제 사용을 권장한다(A-I).

2. 예방적 항균제로 fluoroquinolone 계열을 권장한다(A-I).

3. 예방적 항균제는 호중구감소증에서 회복될 때까지(절대호중구수 $500-1,000/mm^3$) 사용을 고려한다(B-III).

4. 7일 이상의 장기간 호중구감소가 예상되는 환자에서 진균감염 예방을 위해 다음의 항진균제를 사용할 수 있다: posaconazole (A-I), fluconazole (B-I), itraconazole 경구액(B-I), 저용량 amphotericin B deoxycholate (B-I), 저용량 liposomal amphotericin B (C-II).

5. 조혈모세포이식 환자에서 진균감염 예방을 위해 다음의 항진균제를 사용할 수 있다: posaconazole (A-I), fluconazole (A-I), micafungin (B-I), 주사용 itraconazole 사용 후 경구액 변경(B-I).

6. 예방적 항진균제는 적어도 호중구감소증에서 회복될 때까지(절대호중구수 $500-1,000/mm^3$) 사용을 고려한다(B-III).

7. 동종 조혈모세포이식 후 면역억제제를 사용하는 경우 면역억제제를 중단할 때까지 예방적 항진균제 사용을 고려한다(B-III).

8. 동종 조혈모세포이식 환자에서 *Pneumocystis jirovecii* 예방을 권장한다(A-I).

9. 자가 조혈모세포이식을 받는 경우, 고농도의 부신피질호르몬제를 투여 받는 경우(4주 이상 prednisolone 기준 20 mg/일 이상), fludarabine 등 T-세포 제거 약제를 투여 받는 경우(B-II), 급성 백혈병(예, ALL)으로 항암치료를 받는 경우(B-III)에도 *P. jirovecii* 예방을 고려한다.

10. *P. jirovecii* 예방으로 sulfamethoxazole/trimethoprim 사용을 권장한다(A-I). 이상반응이 심한 경우 dapsone, 분무형 pentamidine 사용을 고려한다(B-II).

11. Herpes simplex virus (HSV) 혈청 검사 양성인면서, 동종 조혈모세포이식을 받는 경우(A-I), 자가 조혈모세포이식 후 점막염 발생 위험이 높은 경우(A-II), 급성 백혈병으로 관해 유도 혹은 재관해 유도요법을 받는 경우(B-I), 혹은 T-세포 제거 단클론 항체(alemtuzumab 등)를 사용할 때(B-II) 예방적 항바이러스제를 사용할 수 있다.

12. 이전 항암치료 시에 HSV의 재활성화가 있었던 경우, 다음 항암치료부터는 예방적 항바이러스제 사용을 고려한다(B-III).

13. 예방적 항바이러스제로 acyclovir나 valacyclovir 사용을 권장한다(A-I).

2) 초기 항균요법

14. 국내 호중구감소성 발열의 원인균은 구미 자료와 달리 그람양성균보다 그람음성균이 더 흔하다.

15. 호중구감소성 발열의 원인균에 대한 항균제 내성률은 병원에 따라 다양하게 보고되고 있으므로 각 병원의 내성 양상에 따라 경험적 항균제의 조정이 필요할 수 있다.

16. 호중구감소성 발열 환자에서 감염 합병증의 위험도가 낮은 경우

초치료로 경구 항균제를 사용할 수 있다(A-I).

17. 호중구감소성 발열 환자의 경험적 경구 항균제는 ciprofloxacin과 amoxicillin/clavulanic acid의 병합을 권장한다(A-I).

18. Penicillin 알레르기가 있는 경우에는 ciprofloxacin과 clindamycin 병합 요법을 권장한다(A-II).

19. 단, 예방적으로 fluoroquinolone을 사용한 경우에는 이러한 경구 항균제 조합은 권장되지 않는다(B-II).

20. 호중구감소성 발열 환자에서 감염의 합병증을 동반하지 않은 경우 경험적 단일 항균제로 cefepime, imipenem/cilastatin, meropenem, piperacillin/tazobactam을 권장한다(A-I).

21. 호중구감소성 발열 환자에서 감염의 합병증을 동반하지 않은 경우 경험적 단일 항균제로 ceftazidime도 고려할 수 있으나 그람양성균 및 내성균 감염에 주의를 요한다(B-II).

22. 호중구감소성 발열 환자에서 초기 복합 주사 항균제로 aminoglycoside + anti-pseudomonal penicillin ($\pm \beta$ -lactamase inhibitor), 또는 ciprofloxacin + anti-pseudomonal penicillin을 권장한다(A-I).

23. 호중구감소성 발열 환자에서 초기 복합 주사항균제로 aminoglycoside + extended-spectrum cephalosporin (cefepime, ceftazidime)도 권장한다(A-II).

3) 3-5일 후 재평가 및 항균제 변경

24. 원인균이 확인되지 않았으나 3-5일 후 항균제에 반응이 있다고 판단되면 초기 경험적 항균제를 호중구감소증이 회복될 때까지 유지할 것을 권장한다(A-II).

25. 경험적 항균제를 시작할 시점에서 고위험군이었던 환자의 경우 절대호중구수가 증가할 때까지 사용하던 주사항균제를 유지하며, 저위험군 환자의 경우는 경구 항균제로의 변경을 고려한다(B-II).

26. 특정 감염이 확인되지 않고 3-5일 후에도 발열이 지속되는 경우 환자가 안정적인 상태라면 사용하던 항균제를 그대로 유지해 볼 수 있다(B-II).

27. 하지만 환자 상태가 불안정하면 혐기균, 약제 내성 그람음성균 또는 약제 내성 그람양성균에 대해 항균범위를 넓히는 것을 고려한다(B-II).

28. 경험적 항균제를 사용하고도 발열이 지속되면 위험도에 따라 항진균제 사용을 고려한다(A-II).

4) Glycopeptide의 사용

29. Glycopeptide를 초기 항균요법에 통상적으로 포함하는 것을 권장하지 않는다(A-I).

30. 3-5일 후 발열이 지속되거나 다시 열이 날 때 glycopeptide를 통상적으로 추가하지 않는 것을 권장한다(B-I).

31. 호중구감소증 환자의 혈액배양에서 그람양성균이 자라는 경우, 카테터 관련 감염증이 의심되는 경우, 이전에 메티실린 내성 *Staphylococcus aureus* 집락화 또는 감염증이 있었던 경우, 심한 패혈증 또는 패혈증에 의한 쇼크가 있는 경우, 피부 또는 연조직 감염이 있는

경우에는 초기에 경험적 항균요법으로 glycopeptide 사용을 권장한다(A-II).

32. 호중구감소증 환자에서 경험적 항균요법으로 teicoplanin을 사용할 경우 vancomycin에 비하여 효능은 동등하고 신독성 등의 이상반응은 적게 나타나므로 사용을 고려할 수 있다(B-I).

5) 항균제의 중단

33. 발열의 원인이 불명확한 경우 절대호중구수가 $500/\text{mm}^3$ 이상 유지될 때까지 항균제를 유지하는 것을 권장한다(A-II).

34. 원인균 또는 감염병소가 확인된 경우는 호중구 회복을 고려하여 해당 감염증의 치료기간 동안 치료하는 것을 권장한다(A-II).

6) 호중구감소성 발열 환자에서의 카테터 관련 감염증

35. 카테터 관련 감염증이 의심되는 경우 카테터 출구로부터 피부 면봉(skin swab) 배양을 시행하고 카테터로부터 혈액배양을 시행하는 것을 고려한다(B-II).

36. 카테터 관련 감염증을 진단하기 위하여 배양 양성 시간차(differential time positivity)를 측정을 권장한다(A-II).

37. 진균, 비결핵성 황산균, *Bacillus* 중, *Corynebacterium jeikeium*, *S. aureus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, vancomycin 내성 *Enterococcus*에 의한 카테터 관련 감염증이 의심되는 경우는 카테터를 제거하는 것을 권장한다(A-II).

38. 임상적으로 카테터 관련 감염증 여부가 불확실하여 카테터를 제거하지 않은 경우에는 적절한 항균제를 사용하고 48-72시간이 지나서 시행한 혈액배양 검사에서 동일한 균이 동정되었을 때 카테터 제거를 고려한다(B-II). 그러나, 카테터 관련 감염증이 의심되고 임상적으로 불안정할 때는 즉시 카테터 제거를 권장한다(A-II).

7) 경험적 항진균제 치료

39. 장기간(>10일) 호중구감소증이 유지될 것으로 예상되는 환자에서 초기 경험적 항균제 투여 3-5일 후에도 반응이 없을 때는 항진균제를 경험적으로 투여할 것을 권장한다(A-II).

40. 발열 유무와 관련없이 과거 침습성 진균감염의 병력이 있거나, 호중구감소증 상태에서 진균 집락형성, 폐렴이 의심되는 증상(흉막통증, 혈액흔적가래, 객혈) 혹은 징후(새로이 관찰되는 폐렴, 부비동 혹은 안구주위 압통과 부종, 코 주위 궤양성 혹은 가피성 병변 등)가 있을 때는 경험적 항진균제 투여를 권장한다(A-II).

서론

1. 배경 및 목적

호중구는 인체에 침투하는 미생물에 대해 일차적으로 방어작용에 나서는 선천면역(innate immunity) 중에서도 매우 중요한 요소로 호중구수가 감소한다는 것은 감염에 취약하게 됨을 의미한다. 또한 호중구

감소증 환자는 염증반응을 나타내는데 필요한 백혈구가 수적으로 부족하기 때문에, 정상 백혈구수를 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 한다[1].

지금까지 미국, 유럽을 포함한 많은 나라에서 호중구감소성 발열 환자에 대한 접근 방법, 치료 혹은 진료지침을 개발, 발표하였다. 또한 최근 20여 년 동안 호중구감소성 발열의 양상이 변하고 있고, 지역에 따라 원인미생물의 분포와 내성률이 다르며, 예방적 항생제 혹은 카테터 사용 등에 따라서도 달라질 수 있다는 것이 알려졌다[2]. 국내에서는 대한화학요법학회에서 2002년 건강보험심사평가원의 용역과제로 진료지침 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, 외국 문헌의 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

1) 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)[2]와 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)[3]이다.

IDSA의 치료 지침은 1997년에 처음 발표되었으며 2002년에 1차 개정되었고 2011년 2차 개정되었다. 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 지침[4-13]과 European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)를 통해 개발한 지침[14-18] 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, 중심정맥카테터 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 지침[19]이 있으며 대만, 일본[20-27], 태국 등에서 자국의 치료 지침을 개발하여 발표한 바 있다.

3. 치료지침 개발 위원회의 구성

2009년 6월, 한국보건의료연구원의 주관 하에 대한감염학회, 대한면역저하자환자감염학회, 대한암학회, 대한임상미생물학회, 대한조혈모세포이식학회, 대한혈액학회, 대한화학요법학회 및 한국임상암학회(가나다순) 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)[4-13], 일본[20-27], 아시아-태평양[19], The First European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-1)[14-18], National Comprehensive Cancer Network (NCCN)[3]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 10월 까지로 설정하였다. 호중구감소증에 대한 검색어는 "Neutrop*nia", "granulocytopenia", "leukopenia"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 검색 엔진에서 한국의 문헌들을 추가로 검색하였다.

최근 10년간 국내에서 발표된 주요 문헌들은 한국학술정보 (<http://Kiss.kstudy.com>) 및 koreamed (<http://www.koreamed.org>) 데이

터베이스를 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 참고 문헌을 수기로 검색하여 관련된 문헌을 추가하였다. 검색된 국내 문헌은 총 39개였고 중절이 4개, 원저가 35개였다.

총 218개의 참고문헌을 찾아 인용하였고 그 중 27개가 국내문헌이었다(국내자료를 인용한 것 포함).

5. 핵심질문 설정

호중구감소성 발열 환자의 경험적 치료 지침을 도출하기 위해서 호중구감소성 발열의 정의, 초기 평가 및 감염 위험도, 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 아래와 같이 최종 선정되었다.

- 호중구감소성 발열이 예상되는 환자에게 예방적 항균제 사용이 필요한가?
- 예방적 항균제를 언제까지 사용할 것인가?
- 예방적 항진균제 사용이 필요한가?
- 예방적 항진균제를 언제까지 사용할 것인가?
- *Pneumocystis jirovecii* 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?
- 호중구감소증 환자에서 경험적 항균요법으로 glycopeptide를 사용할 경우 teicoplanin은 vancomycin에 비해서 효과 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?

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(Table 1)[28].

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 대상으로 하고 응답 대상자의 대표성을 확보하기 위하여 전국의 조혈모세포이식 센터가 개설되어있는 종합병원에서 근무하는 의사를 대상으로 선정하였다. 2010년 현재 조혈모세포이식을 시행하는 국내 의료기관의 목록은 아래와 같았다.

1. 한림대학교 강동성심병원
2. 한양대학교병원
3. 건국대학교병원
4. 이화여자대학교 의과대학 이대목동병원
5. 고려대학교 구로병원
6. 중앙대학교 의과대학부속병원
7. 삼성서울병원
8. 서울아산병원
9. 가톨릭대학교 서울성모병원
10. 경희의료원 의과대학병원
11. 고려대학교 의과대학부속병원 (안암)
12. 서울대학교병원
13. 순천향대학교 의과대학부속병원

Table 1. 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 Examination[28].

- 14. 연세대학교 세브란스병원
- 15. 길병원
- 16. 인하대학교 의과대학부속병원
- 17. 아주대학교병원
- 18. 한림대학교 성심병원
- 19. 차의과대학교 분당차병원
- 20. 순천향대학교 의과대학부속 부천병원
- 21. 가톨릭대학교 성빈센트병원
- 22. 국립암센터
- 23. 제주 한라병원
- 24. 조선대학교부속병원
- 25. 원광대학교 의과대학부속병원
- 26. 전북대학교병원
- 27. 화순전남대학교병원
- 28. 가톨릭대학교 대전성모병원
- 29. 건양대학교병원
- 30. 충남대학교병원
- 31. 순천향천안병원
- 32. 단국대학교 의과대학부속병원
- 33. 경북대학교병원
- 34. 대구가톨릭대학병원
- 35. 영남대학교병원
- 36. 대구파티마병원
- 37. 고신대학교 복음병원
- 38. 동아대학교병원
- 39. 부산대학교병원
- 40. 인제대학부속 부산백병원
- 41. 울산대학교병원
- 42. 경상대학교병원
- 43. 양산부산대학교병원

(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. 대한임상중양학회 춘계학술대회: 2010년 3월 13일
- 4. 대한화학요법학회 춘계학술대회: 2010년 5월 14일
- 5. 제 61회 대한내과학회 추계학술대회: 2010년 10월 21일

9. 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 권장근거가 부족하다'로 표현하였고, 필요한 경우 사안과 위원회의 결정에 따라 일부 표현을 수정하였다.

호중구감소증과 발열의 정의

발열은 고막 체온계로 측정 시 38.0℃ 이상, 혹은 액와 체온계로 측정 시 37.5℃ 이상으로 체온이 증가하는 경우로 정의한다. 고막 체온이나 액와 체온 측정이 부정확하다고 판단되거나, 구강 체온을 주로 측정하는 경우에는 구강 체온이 한번이라도 38.3℃ 이상으로 상승하거나 혹은 38.0℃ 이상으로 1시간 이상 지속되는 경우를 발열로 정의한다. 호중구감소증은 절대호중구수가 500/mm³ 미만이거나, 1,000/mm³ 미만이면서 2-3일 이내에 500/mm³ 미만으로 감소할 것이 예상되는 경우로 정의한다.

IDS나 NCCN 등 외국의 주요 지침에서는 구강 체온이 한번이라도 38.3℃ 이상이거나, 38.0℃ 이상으로 1시간 이상 지속되는 경우를 발열로 정의하고 있다[2, 3, 11, 19, 22]. 국내 28개 병원, 33명의 의료진을 대상으로 한 설문조사에서 79%의 응답자가 한 곳이나 두 곳의 체온을

측정하여 체온이 38.0°C 이상으로 상승하였을 때, 혹은 38.0°C 이상으로 1-2시간 이상 지속될 때를 발열로 정의한다고 응답하였다[29]. 그러나 체온을 구강에서 측정한다고 응답한 경우는 2명(6%)이었고 31명(94%)은 액와나 고막 체온을 측정한다고 응답하였다[29]. 따라서 국내 현실을 반영하기 위해서는 아시아-태평양 국가 전문가들의 합의를 통해 도출된 치료지침에서 제시하는 것처럼 고막 체온이나 액와 체온을 기준으로 발열을 정의하는 것이 좀 더 실용적이다[19]. 고막 체온의 경우 심부 체온과의 관계에 대한 연구가 잘 이루어져 있으며[30, 31], 호중구감소성 발열 환자에서도 이에 대해서 연구된 바 있다[32]. 구강내 점막염이 있는 경우 발열이 없거나 발열의 정도가 심하지 않더라도 구강 체온이 실제보다 높게 측정될 수 있으므로 이 점을 주의하여야 한다[33].

호중구수가 500/mm³ 미만으로 감소하는 경우 감염질환 발생의 위험이 증가한다[34]. 백혈병으로 항암치료를 받은 환자들에서 발열 당시에 측정된 호중구수와 감염의 빈도에 대해 연구한 결과 전체 발열 환자의 70% 이상에서 호중구수가 500/mm³ 미만이었으며, 호중구수가 감소할수록 발열의 원인이 감염인 경우가 증가하였다[35]. 국내 의료기관을 대상으로 시행한 설문조사에서도 31명(94%)이 위와 같은 정의를 사용하고 있다고 응답하였다[29].

초기평가

호중구감소증 환자의 발열 원인으로서는 세균이나 진균에 의한 감염성 원인 외에도 동반 약제에 의한 약열, 수혈 및 백혈구추진인자 사용에 의한 발열 등 비감염성 원인이 있다. 호중구감소증이 있는 경우 감염이 빠르게 진행할 뿐만 아니라 감염이 동반되더라도 염증반응에 의한 증상이나 징후가 거의 나타나지 않을 수 있기 때문에 초기에 면밀한 평가가 필요하다[36].

호중구감소성 발열이 의심되는 환자의 초기 평가는 감염이 발생할 수 있는 원인 부위나 미생물을 규명하는 것에 중점을 두어야 한다. 환자가 내원하는 즉시 병력청취 및 신체검진을 하여야 하고 혈액배양검사 및 기타 부위의 세균, 진균 배양검사를 위한 검체를 얻어야 한다.

병력청취에서는 동반 질환, 사용하는 약물, 최근에 항암치료를 받은 날짜, 최근에 병원에 입원하거나 항생제를 사용하였는지 여부, 예방적으로 항생제를 사용하였는지 여부, 가족 구성원 중에 최근 감염질환이 발생한 사람이 있는지를 함께 확인한다.

신체검진에서는 호중구감소성 발열 환자에서 주로 감염의 원인이 되는 부위, 즉 구강점막, 부비동, 귀, 흉부, 복부, 피부, 손톱 주위, 사타구니, 항문 주위, 질 주위, 혈관카테터 삽입 부위 및 골수 생검 부위 등을 살펴야 한다[2, 3]. 이러한 부위에 미약한 통증이나 압통 등 작은 증상, 징후도 관심을 가지고 살피는 것이 중요하다[2].

초기 혈액검사는 전체혈구계산(complete blood cell count) 및 감별혈구계산(differential blood count), 혈액요소질소(blood urea nitrogen), 크레아티닌(creatinine), 전해질(electrolytes), 총 빌리루빈(total bilirubin) 및 간기능 검사를 포함하여야 하고 증상에 따라 필요

한 경우 동맥혈가스분석검사나 요검사를 함께 시행한다.

미생물배양검사는 항생제가 투여되기 전에 시행해야 한다. 혈액배양은 적어도 2쌍을 실시한다. 중심정맥카테터가 있는 경우 중심정맥카테터를 통해 채혈한 검체에 대해서도 배양을 실시할 것을 권장한다. 일부 전문가들은 중심정맥카테터가 있는 경우 카테터 관련 감염이 의심되어 배양 양성 시간차(differential time positivity)를 확인하기 위한 경우가 아니라면 말초 정맥을 천자할 필요 없이 중심 정맥카테터 검체만 얻어도 된다고 주장하기도 한다[3].

감염을 의심할 만한 증상이나 징후가 없는 경우에는 감염 관리 목적이 아니라면 비강, 구인두, 소변, 대변 및 직장 검체 배양을 할 필요는 없다[2, 3]. 단, 설사를 하는 경우 대변 검체 배양 및 *Clostridium difficile* 감염 여부 검사를 할 수 있고, 겨울이나 유행이 있는 시기에는 rotavirus 나 norovirus 등에 대한 검사를 시행해 볼 수 있다.

요로 감염이 의심되는 증상이 있는 경우나 요도카테터를 거치한 경우, 혹은 요검사서 이상 소견이 발견된 경우에는 소변배양검사를 권장한다.

뇌척수액 검사는 반드시 필요한 검사는 아니지만 중추신경계 감염을 의심하는 증상이 있다면 시행해야 한다. 단, 출혈 경향이나 혈소판감소증이 있는지 반드시 확인하고 필요하다면 검사 시행 전에 수혈 등의 조치를 취한다.

새롭게 발생하거나 원인을 알 수 없는 피부 병변은 조직 검사를 하여 미생물배양검사와 조직 병리소견을 확인한다. 점막이나 피부에 수포성 병변이 있는 경우 herpes simplex virus (HSV) 감염에 대한 확인이 필요하다.

호흡기 증상이 있는 경우 흉부 X선 촬영을 반드시 시행해야 한다. 또한 증상이 없더라도 향후에 호흡기 증상이 발생하였을 때 이전 영상과 비교하기 위해서 기저 상태의 흉부 X선 촬영을 권장한다. 호중구감소증이 있는 경우 염증반응이 발생하지 않아서 흉부 X선 촬영에서는 이상 소견이 보이지 않기도 하지만 이러한 환자 중 절반 정도는 흉부 CT 촬영 시 폐침윤 소견을 발견할 수 있다[2, 3].

감염 위험도

호중구감소성 발열 환자가 심각한 감염 합병증에 이환될 가능성에 대한 위험도를 파악하기 위해서 Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) 위험지수를 사용할 수 있으며 (Table 2), 점수의 합이 21점 이상인 경우 저위험군으로 분류한다[38].

1980년대부터 환자의 위험도를 분류해서 경구 항균제 치료 혹은 외래치료가 가능한 환자를 선별하고자 하는 연구가 많이 시행되었다[38-41]. MASCC 위험지수는 전향적 연구를 통해 총 15개국, 1139명의 나이, 성별, 기저 질환, 종양의 치료 상태, 동반 질환, 과거 감염질환 치료력, 혈액검사 등 다양한 요소 중에서 호중구감소성 발열의 예후에 영향을 주는 인자를 바탕으로 가중치를 부여하여 개발되었다[38]. MASCC 위험지수가 21점 이상인 경우를 저위험군을 분류하면 호중구감소성 발열의 심각한 합병증이 발생하지 않을 양성 예측률은 94%, 음성 예측률은

39% 였다.

NCCN에서는 MASCC 위험지수에 포함되지는 않으나 임상적으로 중요한 지표들까지 추가하여 저위험군과 고위험군을 분류하고 있다 (Table 3)[3].

국내 환자를 대상으로 감염에 의한 중증 합병증 혹은 사망의 위험인자를 분석하였던 연구 결과도 보고된 바 있다. 응급실에 내원한 호중구 감소성 발열 환자들에게서 내원 초기에 평가가 가능한 요인들 중 3일 이상 지속되는 발열의 위험요인은 마지막 항암치료 10일 이내에 내원한 경우와 새로운 폐침윤 소견이 보이는 경우였다. 폐혈 쇼크의 위험요인은 의식 변화, 크레아티닌 청소율이 75 mL/min 미만인 경우였고, 사망의 위험요인은 빈맥, 크레아티닌 청소율의 감소, 의식 변화, 동반된 병적 상태가 있는 경우였다. 또한 호중구감소의 지속 기간은 사망률 및 폐혈 쇼크 발생률 모두와 유의하게 상관관계가 있었다[42]. 급성 백혈병으로 항암치료를 받은 환자들의 병원 내 사망에 대한 위험인자는 이전에 진균 감염 병력이 있거나 현재 진균감염이 있는 경우였다[43].

예방적 항생제

1. 호중구감소성 발열이 예상되는 환자에게 예방적 항균제 사용이 필요한가?

1. 감염 발생의 위험이 중등도 이상인 환자에게는 세균에 대한 예방적 항균제 사용을 권장한다(A-I).
2. 예방적 항균제로 fluoroquinolone계열을 권장한다(A-I).

호중구감소증이 발생한 환자는 감염 발생의 위험성이 높기 때문에 예방적 항생제를 사용하면 도움이 될 수 있다. 그러나 호중구감소증이 있는 모든 환자에게 예방적 항생제를 사용할 경우 예방적 항생제 사용이 필요 없는 환자군, 즉 감염 발생의 위험이 상대적으로 낮은 환자에게까지 항생제를 사용할 가능성이 있으며 이는 항생제 내성 발생이나 지나친 의료비 지출 등의 문제로 연결된다. 따라서 예방적 항생제 사용이 도움이 되는 환자군을 찾고 적절한 기간 동안 항생제를 사용하는 것은 중요한 문제이다. 예방적 항균제나 항진균제, 항바이러스제를 권장하는

환자군은 Table 4에서 제시하는 것과 같다[3].

예방적 항균제 사용에 관한 연구는 과거에는 주로 sulfamethoxazole/trimethoprim을 사용하여 시행되었으나 1990년대 후반부터는 fluoroquinolone계열을 사용한 연구가 많이 진행되었다. 예방적 항균제 사용에 대한 메타분석 결과[44], 예방적 항균제를 사용하는 경우가 항균제를 사용하지 않거나 위약을 사용하는 경우에 비해서 감염에 의한 사망 및 전체 사망률이 감소하였고, 특히 fluoroquinolone을 사용하였던 연구에서는 효과가 더 뚜렷하였다. 또 다른 메타분석에서도 fluoroquinolone을 예방적으로 사용한 군에서 sulfamethoxazole/trimethoprim 혹은 위약을 예방적으로 사용한 군에 비해 발열, 그람 음성균에 의한 감염, 미생물학적으로 확인된 감염(microbiologically documented infection), 전체 감염이 적게 발생하였다. 그러나 fluoroquinolone으로 예방을 하더라도 그람양성균에 의한 감염이나 진균감염, 사망률은 줄이지 못하였다[45]. 또한 예방적 항균제를 사용하는 군에서 항균제 내성 막대균의 출현이 우려되었으나 fluoroquinolone을 사용한 환자에서 내성 발생이 증가하지는 않았다. 그러나 일부에서는 예방적으로 fluoroquinolone을 사용하는 동안 내성을 보이는 그람 음성균이 증가하다가 예방을 중단한 후 이러한 추세가 호전되었다는 보고도 있어서 이에 대한 주의가 필요하다[46]. 즉, 중등도 이상의 위험군에서는 fluoroquinolone과 같은 예방적 항균제 사용에 근거가 있지만, 아직 이러한 예방적 사용에 따른 장기적인 영향은 알 수 없으므로 내성균 출현 등에 대해서 지속적으로 감시하고 여기에 따라 예방적 항균제 사용을 각 병원별로 최적화하는 것이 필요하다.

기존에 예방적 항균제로 많이 사용되던 ciprofloxacin이나 ofloxa-

Table 3. Initial Risk Assessment for Febrile Neutropenic Patients

Risk group	Disease or therapy examples
Low	Outpatients status at time of development of fever No associated acute comorbid illness, independently indicating inpatient treatment or close observation Anticipated short duration of severe neutropenia (≤ 100 cells/mm ³ for <7 days) Good performance status (ECOG 0-1) No hepatic insufficiency No renal insufficiency or A score of 21 or greater on the MASCC risk index
High	Inpatients status at time of development of fever Significant medical comorbidity or clinically unstable Anticipated prolonged severe neutropenia (≤ 100 cells/mm ³ and ≥ 7 days) Hepatic insufficiency (5 times ULN for aminotransferase) Renal insufficiency (a creatinine clearance of less than 30 mL/min) Uncontrolled/progressive cancer ^a Pneumonia or other complex infections at clinical presentation Alemtuzumab Mucositis grade 3-4 or MASCC risk index score of less than 21

^aUncontrolled/progressive cancer is defined as any leukemic patients not in complete remission or non-leukemic patients with evidence of disease progression after more than 2 courses of chemotherapy.

Table 2. MASCC Risk Index Table

Characteristic	Weight
Burden of illness:	
no or mild symptoms	5
moderate symptoms	3
No hypotension	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumor or hematologic malignancy with no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Outpatient status	3
Age < 60 years	2

Points attributed to the variable "burden of illness" are not cumulative. The maximum theoretical score is therefore 26.

Table 4. Overall Infection Risk in Cancer Patients by Type of Disease or Therapy

Overall infection risk	Disease or therapy examples	Antimicrobial prophylaxis
Low risk of infection	Anticipated neutropenia less than 7 days Standard chemotherapy regimens for most solid tumors	Bacterial- none Fungal- none Viral- none, unless prior HSV episode
Intermediate risk of infection	Anticipated neutropenia 7 to 10 days Autologous HSCT Lymphoma Multiple myeloma CLL Purine analogue therapy - fludarabine, clofarabine, nelarabine, 2-CdA	Bacterial- Consider fluoroquinolone prophylaxis Fungal- Consider prophylaxis Viral- During neutropenia, at least 30 days after HSCT
High risk of infection	Anticipated neutropenia greater than 10 days Allogenic HSCT Acute leukemia - Induction - Consolidation Alemtuzumab therapy	Bacterial- Consider fluoroquinolone prophylaxis Fungal- Consider prophylaxis Viral- During neutropenia, at least 30 days after HSCT

HSV, herpes simplex virus; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; CLL, chronic lymphocytic leukemia; 2-CdA, 2-Chlordeoxyadenosine (also known as cladribine).

cin은 그람음성균에 대해 좋은 항균력을 가지는 것에 비해 그람양성균에는 비교적 낮은 항균력을 보인다. 이에 그람양성균에 대해 좋은 항균력을 가진 levofloxacin을 예방적 항균제로 이용한 연구가 이루어졌는데, 각각 고형암 및 림프종 환자[47], 혹은 고형암, 림프종 및 급성 백혈병 환자를 대상으로 하였다[48]. 두 연구는 모두 각 군당 300명 이상의 환자를 포함한 대규모 연구로 기존의 fluoroquinolone을 사용할 때 우려하였던 그람양성균에 의한 감염이나 균혈증이 levofloxacin군에서 감소하는 효과를 확인할 수 있었다. 그람음성균에 의한 감염증도 유의하게 감소하였으나 전체 사망률 및 감염에 의한 사망률은 양군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

국내에서도 급성 골수성 백혈병으로 항암요법을 시행받은 환자를 대상으로 예방적 항균제의 효과를 평가한 연구가 시행되었다[49]. 이 연구에서는 ciprofloxacin과 roxithromycin을 사용하여 예방을 시행하였으며, 예방적 항균제를 사용한 환자군에서 그람음성균에 의한 감염은 감소하나 그람양성균에 의한 감염은 증가하였다. 또한 전체적인 감염 발생이나 감염에 의한 사망은 양군간의 차이가 없었다. 2010년 현재 위 병원에서는 roxithromycin을 예방적으로 사용하고 있지 않다.

2. 예방적 항균제를 언제까지 사용할 것인가?

3. 예방적 항균제는 호중구감소증에서 회복될 때까지(절대호중구수 500-1,000/mm³) 사용을 고려한다(B-III).

예방적 항균제의 적절한 사용 기간을 평가할 목적으로 동일한 약제를 사용 기간을 달리하여 비교한 전향적 임상 연구가 없기 때문에 예방적 항균제 사용 기간을 언제까지로 할지에 대해 확고하게 권고하기는 어렵다. 다만, 예방적 항균제 사용이 효과적이었던 기존의 연구들을 살펴보면, 대부분의 연구들이 항암치료를 시작할 때부터 혹은 항암치료 시작 후 48-72시간 이내에 예방적 항균제를 시작하여 절대호중구수가 회복될 때까지 항균제를 사용하며, 기간에 따른 예방 효과의 차이는 보이지 않았다[48, 50-53].

3. 예방적 항진균제 사용이 필요한가?

- 4. 7일 이상의 장기간 호중구감소가 예상되는 환자에서 진균감염 예방을 위해 다음의 항진균제를 사용할 수 있다: posaconazole (A-I), fluconazole (B-I), itraconazole 경구액(B-I), 저용량 amphotericin B deoxycholate (B-I), 저용량 liposomal amphotericin B (C-II).
- 5. 조혈모세포이식 환자에서 진균감염 예방을 위해 다음의 항진균제를 사용할 수 있다: posaconazole (A-I), fluconazole (A-I), micafungin (B-I), 주사용 itraconazole 사용 후 경구액 변경(B-I).

혈액암으로 관해유도요법, 혹은 유지/강화요법을 받는 환자나 동종 조혈모세포이식을 받는 환자와 같이 장기간의 호중구감소가 예상되는 경우 예방적 항진균제의 사용을 권장한다[2, 3]. 예방적 항진균제는 비용이나 이상반응, 예방적 항진균제 사용 중 돌발 진균감염증이 발생할 때 치료적 항진균제 선택 등 여러 가지 문제를 고려하여 azole계열이 현재까지 가장 널리 사용되고 있다.

예방적 항진균제 사용에 대한 메타분석에서는 예방적 항진균제를 사용하는 경우 위약군이나 예방을 하지 않는 경우에 비해서 전체 사망률(비교위험도 0.84, 95% 신뢰구간 0.74-0.95), 진균 관련 사망률(비교위험도 0.55, 95% 신뢰구간 0.41-0.74), 침습성 진균감염, 확인된 침습성 진균감염, 확인된 침습성 칸디다 감염, 그리고 경험적 항진균제 사용의 감소 효과가 있었다[54]. 예방적 항진균제로 fluconazole을 사용한 경우에 침습성 아스페르길루스증이 증가하는 경향이 있었으나 itraconazole 등 사상진균에 감수성을 가진 항진균제를 사용한 경우에는 침습성 아스페르길루스증도 감소하는 경향을 보였다[54].

Fluconazole은 비교적 많은 연구가 발표되어 있고 효과도 잘 증명되어 있다. 동종 조혈모세포이식 환자에서 예방적으로 하루 400 mg의 경구 fluconazole을 사용하였을 때 침습성 진균감염 및 감염관련 사망을 줄이는 효과가 있었다[55, 56]. 그러나 급성 백혈병이나 자가 조혈모세

포이식 환자에서는 침습성 진균감염에 대해서 예방 효과가 유의하지 않다는 연구도 있다[57-59]. 또한 예방적 fluconazole을 하루 400 mg 미만으로 사용하였던 연구에서는 침습성 진균감염이나 사망에 대한 예방 효과가 유의하지 않았다[60-62].

Itraconazole은 아스페르길루스 종(species)에 대한 항균력을 가지며 fluconazole에 비해 예방효과가 우월할 것으로 생각되었으나 fluconazole과 itraconazole을 직접 비교한 연구에서 전체 사망률, 진균 관련 사망률, 증명된 침습성 진균감염, 침습성 칸디다 감염, 표재성 진균감염 등에서 양 군간에 차이를 보이지 않았다[63-69]. 다만, itraconazole 캡슐 제제를 사용한 연구를 제외하고 경구액을 투여한 연구만으로 제한하여 fluconazole과 비교해 보면, 통계적으로 유의하게 증명된 침습성 진균감염 및 칸디다 감염의 감소효과가 있었다[65-69]. Itraconazole은 약물 상호 작용을 고려하여 vincristine이나 cyclophosphamide와의 병용을 피해야 한다. 또한 심장독성이 있어 심부전의 병력이 있거나 심박출량 감소가 있는 경우에는 주의를 요한다[70](단, itraconazole 주사제는 2009년 현재 예방적 항진균제로서 국내 식품의약품안전청의 인가가 없다).

Posaconazole은 칸디다 및 사상진균에 광범위한 항균력을 가지며 경구액 형태로 사용되고 있다[71, 72]. 급성 골수성 백혈병이나 골수이형성 증후군으로 치료 받은 환자에게 예방적으로 사용한 posaconazole의 효과를 평가한 결과, 예방적으로 posaconazole을 사용한 환자군에서 fluconazole 혹은 itraconazole을 사용한 군에 비해서 확인되거나 혹은 거의 확실한 침습성 진균감염(proven or probable invasive fungal infection), 침습성 아스페르길루스 감염이 적게 발생하였고 생존률은 유의하게 높았다. 그러나 빌리루빈 상승, 간효소 수치 상승 등의 이상반응은 posaconazole을 사용한 환자군에서 발생 빈도가 높았다[73] (Posaconazole은 국내 식품의약품안전청에서 호중구 감소성 발열에서 예방적 항진균제로 인가는 받았으나 2009년 현재 시판되고 있지 않고 해외의약품센터에서 구입할 수 있다).

882명의 동종 혹은 자가 조혈모세포이식 환자를 대상으로 예방적으로 micafungin을 사용한 군과 fluconazole을 사용한 군을 비교한 연구에서, micafungin을 사용한 군의 예방 성공률이 높았고(80.0 vs 73.5%, 95% 신뢰구간, 0.9-12%) 침습성 아스페르길루스증의 발생 빈도가 감소하였으나 사망에는 유의한 차이가 없었다[74]. 또한 양 군 사이에 이상반응 발생 및 약물 중단률도 유의한 차이가 없었다. 그러나 이 연구는 환자군의 70% 이상이 자가 조혈모세포이식 또는 저위험군 동종 조혈모세포이식이라는 비판이 있다. 최근 시행된 연구에서는 micafungin이나 fluconazole을 사용한 군 사이에 진균감염 발생률에 유의한 차이가 없다는 보고도 있었다[75].

저용량 amphotericin B deoxycholate (0.2 mg/kg/일 혹은 0.5 mg/kg 씩 주 3회)는 fluconazole에 비해 예방의 효과는 우월하나 독성이 높아 사용하기 어려운 경우가 많다[76, 77]. Amphotericin B 지질제제는 기존의 amphotericin B deoxycholate에 비하여 독성이 적어서 이를 이용한 호중구감소성 발열의 예방도 연구되고 있다. 50 mg의 저용량 liposomal amphotericin B를 예방적으로 사용하는 방법은 기존의 소규모 연구에서는 예방 효과가 규명되지 않았으나[78-80] 최근 시행된

대규모 연구에서는 침습성 진균감염 및 감염 관련 사망의 감소 효과를 보였다[81]. Amphotericin B deoxycholate를 흡입형태로 사용하여 진균에 의한 폐감염증을 예방하고자 방법도 시도되고 있다[82-84].

국내에서도 itraconazole 경구액과 fluconazole을 예방적으로 사용한 연구가 시행된 바 있으며 두 약제 사이의 예방 효과에는 차이가 없다는 결과를 보였다[85]. 다만 itraconazole을 사용한 군에서 위장관계 이상반응으로 인하여 투약 순응도가 떨어지는 단점을 보였다.

4. 예방적 항진균제를 언제까지 사용할 것인가?

- 6. 예방적 항진균제는 적어도 호중구감소증에서 회복될 때까지(절대 호중구수 500-1,000/mm³) 사용을 고려한다(B-III).
- 7. 동종 조혈모세포이식 후 면역억제제를 사용하는 경우 면역억제제를 중단할 때까지 예방적 항진균제 사용을 고려한다(B-III).

예방적 항진균제를 언제까지 사용할 것인가에 대해서 확고한 근거를 가진 연구를 찾기는 어려우나 항진균제 예방에서와 마찬가지로 절대호중구수가 회복되는 시점까지 예방을 하는 것이 일반적이다[55, 57, 59, 62, 79, 81, 86-93]. 단, 동종 조혈모세포이식 환자에서는 호중구감소증에서 회복되더라도 항진균제 예방이 필요할 수 있으며 NCCN에서는 적어도 이식 후 75일까지 예방할 것을 권장하고 있다[3]. 또한 이식편대 숙주반응이 발생한 경우에는 예방적 항진균제의 사용 기간이 더 연장될 수 있다. 최근, 이식편대 숙주반응이 발생한 환자에서 평균 112일간의 예방적 posaconazole 치료가 침습성 진균감염증의 예방에 효과적이었다는 대규모 연구가 발표되었다[94].

5. *Pneumocystis jirovecii* 예방이 필요한가?

- 8. 동종 조혈모세포이식 환자에서 *P. jirovecii* 예방을 권장한다(A-I).
- 9. 자가 조혈모세포이식을 받는 경우, 고농도의 부신피질호르몬제를 투여 받는 경우(4주 이상 prednisone 기준 20 mg/일 이상), fludarabine 등 T-세포 제거 약제를 투여 받는 경우(B-II), 급성 백혈병(예, ALL)으로 항암치료를 받는 경우(B-III)에도 *P. jirovecii* 예방을 고려한다.
- 10. *P. jirovecii* 예방으로 sulfamethoxazole/trimethoprim 사용을 권장한다(A-I). 이상반응이 심한 경우 dapsone, 분무형 pentamidine 사용을 고려한다(B-II).

급성 백혈병, 조혈모세포이식 환자에서 *P. jirovecii* 예방을 위해서 sulfamethoxazole/trimethoprim을 사용할 수 있으며 예방 효과가 뛰어나다[95-97]. 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염 이외의 면역저하 환자에게 *P. jirovecii* 예방 효과를 살펴본 메타분석 결과, sulfamethoxazole/trimethoprim을 사용한 환자군에서 *P. jirovecii* 관련 사망률이 유의하게 감소(비교위험도 0.17, 95% 신뢰구간 0.03-0.94)하였다[96, 97]. 만성 림프구성 백혈병이나 림프세포증식성 질환으로 alemtuzumab이나 fludarabine 등의 약제를 사용하는 경우에

도 *P. jirovecii*에 의한 감염이 증가함이 알려져 있기 때문에[98-100], 예방을 고려할 수 있다. Sulfamethoxazole/trimethoprim은 160/800 mg 혹은 80/400 mg을 사용할 수 있으며, 흡수능 저하 등의 이상반응이 우려되는 경우에는 격일로 160/800 mg을 사용할 수 있다. 격일로 복용하는 경우 예방 효과는 매일 복용하는 방법과 차이가 없고(폐렴 발생 비교위험도 0.82, 95% 신뢰구간 0.61-1.09), 이상반응에 의해 약을 중단하는 사례는 매일 복용하는 경우에서 유의하게 많았다(비교위험도 2.14, 95% 신뢰구간 1.73-2.66)[101]. 다만 이 연구는 호중구 감소증 환자가 아닌 HIV 감염 환자를 대상으로 한 연구이기 때문에 해석에 주의가 필요하다. 백혈구감소증이 발생하여 sulfamethoxazole/trimethoprim을 사용하기 어려운 경우에는 dapsone이나 분무형 pentamidine을 사용해 볼 수 있다[102]. 그러나 dapsone이나 분무형 pentamidine을 사용한 경우는 *P. jirovecii* 예방 효과가 sulfamethoxazole/trimethoprim에 비해 떨어지고 다른 감염질환의 발생이나 이로 인한 사망률이 증가할 수 있다[103].

6. 예방적 항바이러스제 사용이 필요한가?

11. Herpes simplex virus (HSV) 혈청 검사 양성인면서, 동종 조혈 모세포이식을 받는 경우(A-I), 자가 조혈모세포이식 후 점막염 발생 위험이 높은 경우(A-II), 급성 백혈병으로 관해 유도 혹은 재관해 유도요법을 받는 경우(B-I), 혹은 T-세포 제거 단클론 항체(alemtuzumab 등)를 사용할 때(B-II) 예방적 항바이러스제를 사용할 수 있다.
12. 이전 항암치료 시에 HSV의 재활성화가 있었던 경우, 다음 항암치료부터는 예방적 항바이러스제 사용을 고려한다(B-III).
13. 예방적 항바이러스제로 acyclovir나 valacyclovir 사용을 권장한다(A-I).

동종 조혈모세포이식 환자에서 HSV에 대한 예방적 항바이러스제를 사용하지 않는 경우 HSV IgG 혈청검사 양성인 환자의 62-80% 정도에서 바이러스 재활성화가 발생하는 것으로 알려져 있다[104, 105]. 반면에 HSV IgG 혈청검사 음성인 경우는 1-1.5%에서만 바이러스에 의한 감염이 발생하였다[104, 105]. 자가 조혈모세포이식의 경우 항바이러스제 예방을 하지 않으면 2-6% 정도에서 HSV에 의한 병변이 발생하는 것으로 알려져 있다[106-108]. 따라서 동종 조혈모세포이식 환자, 자가 조혈모세포이식 환자 중 점막염 발생 위험이 높은 환자 중에서 HSV에 대한 혈청 검사 양성인 경우 예방적 항바이러스제 사용이 권장된다[3]. 1990년대 초반에 시행된 조사에서 국내의 HSV type 1에 대한 항체 보유율은 30대 이상 인구에서 100%였고 20대의 경우 91%, 10대의 경우 82%이었던 것으로 국내에서는 대부분 항바이러스제 예방이 권장된다[109].

HSV 재활성화를 예방하기 위해 acyclovir를 사용한 연구들에 대한 메타분석결과 예방적으로 acyclovir를 사용한 군에서 HSV에 의한 병변의 발생과 바이러스 분리율이 유의하게 감소하였다[110, 111]. 다만 사망률 감소 효과는 동종 조혈모세포이식 후 생착 기간에 예방적 항바이러스제를 사용하였던 경우에서만 관찰되었다[111]. 최근에는

acyclovir보다 복용이 간편한 valaciclovir를 사용한 연구가 주로 시행되고 있는데, acyclovir와 valaciclovir군 사이에 HSV 병변의 발생은 유의한 차이가 없었다[112, 113].

예방적 항바이러스제는 생착이 완료될 때까지, 혹은 점막염이 호전될 때까지 사용하는 것이 일반적이며 대개 30일 정도 사용한다[114, 115].

수두-대상포진 바이러스의 경우 항암치료를 받는 경우에 잘 발생하는 것으로 알려져 있기는 하지만 호중구감소성 발열에 대한 경험적 치료라는 본 지침의 논지에서 벗어나므로 언급하지 않는다.

예방적 항생제의 용법 및 용량을 Table 5에 정리하였다.

초기 항균요법

호중구감소증 환자에서는 감염의 진행이 빠르며 초기 세균 감염과 비감염 발열 요인 사이에 감별이 어렵기 때문에 열이 발생한 모든 호중구감소증 환자에게 발열 즉시 경험적 항균제 투여를 권장한다. 발열이 없더라도 감염에 합당한 증상이나 징후가 있으면 발열 환자와 마찬가지로 경험적 항균제를 투여하는 것이 필요하다.

1. 국내 호중구감소성 발열의 주요 원인균은 무엇인가?

14. 국내 호중구감소성 발열의 원인균은 구미 자료와 달리 그람양성균보다 그람음성균이 더 흔하다.
15. 호중구감소성 발열의 원인균에 대한 항균제 내성률은 병원에 따라 다양하게 보고되고 있으므로 각 병원의 내성 양상에 따라 경험적 항균제의 조정이 필요할 수 있다.

최근 10년 사이에 발표된 국내 연구 자료에서 호중구감소성 발열 환자의 원인균 분포는 Table 6과 같다. 현재 구미의 경우 그람양성균이 미생물학적으로 확인된 감염의 60-70%를 차지하고 있으나 국내에는 2000년대 초반까지의 연구에서 아직까지 그람음성균이 더 흔하며 이는 중국, 대만, 태국, 말레이시아 등 아시아-태평양 지역의 일반적인 특징이다[19]. 그람양성균 중에는 *Streptococcus*와 coagulase 음성 *Staphylococcus*가 가장 흔하며, *Staphylococcus aureus*와 *Enterococcus*가 그 다음으로 흔하다. 그람음성균 중에는 *Escherichia coli*가 가장 흔하고 *P. aeruginosa*와 *K. pneumoniae*가 그 다음 순서이다.

호중구감소성 발열의 원인균에 대한 항균제 감수성 보고는 국내에 많지 않으며 보고된 내성률도 다양하다. *S. aureus* 중 methicillin 내성 *S. aureus* (MRSA) 비율은 38-77%, *E. coli*의 fluoroquinolone 내성은 16-93%, 3세대 cephalosporin 내성은 0-7.0%로 보고하고 있다[116-118]. 따라서 각 병원에서 흔히 검출되는 균의 종류와 그 감수성 결과를 참고하여 초기 경험적 항균제를 선택하는 것이 필요하다. 예를 들어, fluoroquinolone 내성률이 높은 병원에서는 초기 경험적 항균제로 ciprofloxacin 병합요법을 사용하기는 어려울 것이다. 또한, 본 지침에서 glycopeptide는 통상적인 초기 경험적 항균제로 권장하지 않았

Table 5. Recommendation of Prophylactic Antimicrobial Agents

Antimicrobial agents	Daily dose	Comments/Cautions
Antibacterial agents		
Levofloxacin	500 mg PO qd	Prophylaxis may increase bacterial resistance and superinfection
Ciprofloxacin	500 mg PO bid	Prophylaxis may increase bacterial resistance and superinfection
Antifungal agents		
Patients with prolonged neutropenia		
Posaconazole	200 mg PO tid	
Itraconazole oral solution	2.5 mg/kg PO bid	Negative inotropic effects; contraindicated in patients with congestive heart failure
Fluconazole	50-400 mg PO or IV qd	Inactive against molds (e.g. <i>Aspergillus</i> , <i>Zygomycetes</i>)
Amphotericin B deoxycholate	0.2 mg/kg IV daily or 0.5 mg/kg IV three times weekly	
Liposomal amphotericin B	50 mg IV q 48hr	
Hematopoietic stem cell transplantation		
Posaconazole	200 mg PO tid	Currently not available in Korea (2009).
Fluconazole	400 mg PO qd or IV q24h	Inactive against molds (e.g. <i>Aspergillus</i> , <i>Zygomycetes</i>)
Micafungin	50 mg IV qd	
Itraconazole	200 mg IV followed by 200 mg oral solution PO bid	Intravenous form is not approved by KFDA as prophylactic antifungal agents.
Anti- <i>Pneumocystis jirovecii</i> agents		
Sulfamethoxazole/trimethoprim	1 double-strength (160/800 mg) tablet PO qd 1 single-strength (80/400 mg) tablet PO qd 1 double-strength tablet PO 3 times/week	
Dapsone	50 mg PO bid or 100 mg PO qd	
Aerosolized pentamidine	300 mg every 3-4 weeks	Special nebulizer kit is needed
Antiviral agents		
Acyclovir	400 mg PO tid or qid or 250 mg/m ² /dose IV q12hr	Daily dose 800-1,600 mg is recommended
Valacyclovir	500 mg PO bid or tid	Not approved by KFDA as prophylaxis

Table 6. Distribution of Bacterial Organisms in Patients with Neutropenic Fever in Korea

Reference	No. (%)				
	Rho et al. [119]	Rhee et al. [120]	Choi et al. [116]	Kim et al. [121]	Park et al. [118]
Period (year)	1996-2001	1996-2003	1998-1999	1999-2000	2001-2002
Hospital	A	B	C	D	C
Patients	Leukemia	Allo-HSCT	Acute leukemia	Cancer	HSCT
Prophylaxis	NA	Cotrimoxazole Nystatin gargle	Ciprofloxacin, roxithromycin, fluconazole	NA	Ciprofloxacin, fluconazole/ itraconazole, SMX/TMP
No. of MDI	27 (100)	78 (100)	158 (100)	42 (100)	72 (100)
Gram (+) bacteria	11 (40.7)	36 (46.2)	75 (47.5)	11 (26.2)	25 (34.7)
<i>Streptococcus</i>	1 (3.7)	-	24 (15.2)	2 (4.8)	9 (12.5)
CoNS	4 (14.8)	15 (19.2)	20 (12.7)	4 (9.5)	7 (9.7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (14.8)	-	13 (8.2)	3 (7.1)	2 (2.8)
<i>Enterococcus</i>	2 (7.4)	-	14 (8.9)	2 (4.8)	6 (8.3)
Gram (-) bacteria	16 (59.3)	42 (53.8)	83 (52.5)	31 (73.8)	47 (65.3)
<i>Escherichia coli</i>	4 (14.8)	-	43 (27.2)	2 (4.8)	32 (44.4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (3.7)	-	12 (7.6)	5 (11.9)	4 (5.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (22.2)	-	12 (7.6)	8 (19.0)	4 (5.6)
<i>Enterobacter</i>	-	-	5 (3.2)	4 (9.5)	3 (4.2)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (7.4)	-	-	2 (4.8)	2 (2.8)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1 (3.7)	-	6 (3.8)	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	-	-	-	2 (4.8)	1 (1.4)
<i>Salmonella</i>	-	-	-	4 (9.5)	-

HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; NA, not available; SMX/TMP, sulfamethoxazole/trimethoprim; MDI, microbiologically defined infection; CoNS, coagulase-negative *Staphylococcus*.

으나 MRSA 비율이 매우 높은 병원에서는 부분적인 사용을 고려할 수도 있을 것이다. 본 지침은 일반적인 권장사항을 기술하고 있으며 각 병원 에서 동정되는 균의 종류와 항균제 감수성 양상에 따라 이 지침에서 언급되지 않은 항균제도 경험적으로 사용할 수 있음을 밝힌다.

각 병원에서 분리되는 균의 종류나 감수성뿐 아니라 특정 상황에 따라서 항균제 선택에 제한을 받을 수 있다. 예를 들어, cisplatin, amphotericin B deoxycholate, cyclosporin, vancomycin, aminoglycoside 등의 약물은 같이 사용할 경우 신독성을 가중시킬 수 있으므로 병용을 피하는 것이 권장된다. 또한 특정 약물(예, aminoglycoside)은 약제 효과를 확인하고 독성을 피하기 위해서 혈중 약물농도 측정이 권장된다.

2. 경구 항균제(외래) 치료

- 1) 호중구감소성 발열 환자에서 어떤 경우 초치료로 경구 항균제를 사용할 수 있는가?

16. 호중구감소성 발열 환자에서 감염 합병증의 위험도가 낮은 경우 초치료로 경구 항균제를 사용할 수 있다(A-I).

많은 무작위 대조군 연구에서 합병증의 위험성이 낮은 호중구감소성 발열 환자의 경우 경구 항균제로 치료가 가능함을 입증하였다[122-125]. 따라서 감염 위험도 분류에 따라서 감염 합병증의 위험도가 낮은 경우 경구 항균제로 치료할 수 있다(Table 3). 하지만 2005-2006년에 시행된 국내 조사에 따르면 국내에서 호중구감소성 발열 환자를 경구 항균제로 치료하는 경우는 매우 드물었다[29].

한편, 호중구감소성 발열 환자가 아래 조건을 만족하는 경우 외래에서 치료하는 것을 고려할 수 있다. 입원 상태에서 시작된 발열이 아니고, 급성 동반질환을 갖고 있지 않으며, 7일 이내에 호중구감소증이 호전될 것으로 기대되고, 전신상태가 양호하며(ECOG 0-1), 혈청 크레아티닌이 2.0 mg/dL 이하, 간기능검사 수치가 정상 3배 이내인 경우, 또는 MASCC 위험도 지수가 21점 이상인 경우이다[3]. 또한, 외래에서 치료하기 위해서는 쉽게 병원을 방문할 수 있는 의료기관 접근성을 확보하는 것이 필요하다.

- 2) 호중구감소성 발열 환자에서 초기에 경험적으로 어떤 경구 항균제를 사용할 수 있는가?

17. 호중구감소성 발열 환자의 경험적 경구 항균제는 ciprofloxacin 과 amoxicillin/clavulanic acid의 병합을 권장한다(A-I).
18. Penicillin 알레르기가 있는 경우에는 ciprofloxacin과 clindamycin 병합 요법을 권장한다(A-II).
19. 단, 예방적으로 fluoroquinolone을 사용한 경우에는 이러한 경구 항균제 조합은 권장되지 않는다(B-II).

호중구감소성 발열 환자가 저위험군에 속할 경우 경험적 경구 항균

제로 ciprofloxacin과 amoxicillin/clavulanic acid의 병합 사용이 효과적이라는 사실이 잘 설계된 무작위 연구를 통해 입증되었다[122, 124]. Penicillin 알레르기가 있는 환자의 경우는 ciprofloxacin과 clindamycin의 조합을 사용할 수도 있다[126]. 한 무작위 설계 연구에서 ofloxacin이 저위험군 호중구감소성 발열 환자에서 효과가 있다는 것을 증명하였다[125]. 이를 바탕으로 levofloxacin도 비슷한 효과가 있을 것으로 추정한다. 또한 moxifloxacin도 이러한 환자군에서 효과가 있을 수 있다는 일부 보고도 있었다[127].

Ciprofloxacin에 의한 단독 치료도 가능하다는 소규모 연구도 여러 개 있으나[128, 129], ciprofloxacin 단독 치료는 viridans streptococci에 의한 심각한 감염증의 위험이 있어 주의를 요한다[130]. Fluoroquinolone을 바탕으로 한 경구 항균제요법은 예방적 항생제로 fluoroquinolone을 사용한 경우에는 권장되지 않는다.

Cephalosporin 등 기타 다른 경구 항균제는 호중구감소성 발열 환자의 초기 경험적 항균제로 별로 연구된 바가 없으나 각 병원의 흔한 원인균과 그 균의 항균제 감수성결과에 따라서 사용해 볼 수 있겠다. 만약 원인균이 증명된다면 항균제 감수성에 근거하여 다양한 경구 항균제를 적절히 사용할 수 있다.

3. 주사 항균제 치료

초기 경험적 항균제는 각 병원에서 검출된 세균의 감수성을 고려하여 선택해야 한다. MRSA, 다제내성 그람음성균 등 내성균의 검출률이 높은 병원에서는 각 병원의 실정에 맞춰 적절한 항균제를 선택하는 것이 필요하다. 또한, 본 지침은 일반적으로 추천되는 항균제를 제시하는 것이고, 본 지침에 언급되지 않은 항균제라고 하더라도 비슷한 효능이 입증되었다면 적절히 사용할 수 있겠다.

일반적으로 초기 경험적 항균제는 *Pseudomonas*에 대해 항균력이 있는 항균제를 선택하는 것이 권장된다. 그 밖에 호중구감소성 발열 환자에서 초기 경험적 항균제를 선택할 때 고려해야 하는 사항은 다음과 같다. 감염 부위, 이전 MRSA 감염증이나 집락형성(colonization)의 병력, 장기 부전, 이전 항균제 사용력, 항균제의 살균 효과(bactericidal effect) 등이 그것이다.

- 1) 호중구감소성 발열 환자에서 초기 단일 항균요법으로 어떤 주사 항균제를 사용할 수 있는가?

20. 호중구감소성 발열 환자에서 감염의 합병증을 동반하지 않은 경우 경험적 단일 항균제로 cefepime, imipenem/cilastatin, meropenem, piperacillin/tazobactam을 권장한다(A-I).
21. 호중구감소성 발열 환자에서 감염의 합병증을 동반하지 않은 경우 경험적 단일 항균제로 ceftazidime도 고려할 수 있으나 그람 양성균 및 내성균 감염에 주의를 요한다(B-II).

여러 무작위 배정 연구에서 감염의 합병증을 동반하지 않은 호중구감소성 발열 환자의 경우 단일 항균요법과 복합 항균요법 사이에 효과의 뚜렷한 차이는 없었다[131-140]. 단일 항균요법으로 권장하는 항

균제는 cefepime, ceftazidime, imipenem/cilastatin, meropenem, piperacillin/tazobactam이다[141, 142]. Ceftazidime은 viridans streptococci나 pneumococci와 같은 그람양성균에 효과가 없으며 extended-spectrum β -lactamase와 type 1 β -lactamase에 취약하기 때문에 주의를 요한다[143]. 또한 호중구감소성 발열을 보이는 암 환자에서 ceftazidime을 사용하는 경우 meropenem보다 임상 효과가 떨어진다는 임상연구가 있었다[144, 145]. 이러한 점을 고려하여 ceftazidime 단독요법에 그람양성균의 항균력을 높이기 위하여 cefazolin을 추가하는 것을 추천하는 전문가도 있다[146].

2005-2006년에 시행된 전국 단위의 국내 조사에서 호중구감소증 환자에게 가장 많이 사용하는 단일 항균제 종류는 cefepime이었다 [29]. 최근 메타분석을 통해 cefepime이 호중구감소증 환자에서 사망률을 높일 수 있다는 결과가 보고 되었다[147, 148]. 하지만 미국 식품의약품안전청은 추가적인 분석을 통해 cefepime으로 치료받은 환자들의 사망률이 대조군과 차이가 없음을 확인하였다. 국내에서도 호중구감소성 발열을 보인 고형암 환자 90명을 대상으로 cefepime과 ceftazidime+tobramycin 병합요법을 비교한 연구에서 두 군 간에 효과와 합병증에서 유의한 차이는 없었다[149]. 또한 국내 호중구감소성 발열 암환자 40명에게 cefepime과 ceftazidime 단독요법을 비교하였을 때 치료 성공률에서 유의한 차이가 없었다[150].

Cefepime과 ceftazidime은 경도나 중등도의 신기능 저하가 있는 경우 약물 용량을 조절하지 않고 사용할 수 있어서 다른 신독성 약물을 투여받는 환자에게 비교적 안전하게 사용할 수 있다는 장점이 있다. 일반적으로 aminoglycoside 단독 사용은 호중구감소성 발열 환자의 초기 단일 항균요법으로 권장되지 않는다[2].

단일 항균요법을 사용하는 경우 임상 경과에 따라 다른 항균제를 추가해야 할 수 있기 때문에 항균제에 대한 임상 반응, 2차 감염, 이상반응, 내성균의 출현 등을 잘 추적 관찰하는 것이 필요하다.

2) 호중구감소성 발열 환자에서 초기 복합 항균요법으로 어떤 주사 항균제 조합(glycopeptide계 항균제 제외)을 사용할 수 있는가?

- 22. 호중구감소성 발열 환자에서 초기 복합 주사항균제로 aminoglycoside+anti-pseudomonal penicillin (\pm β -lactamase inhibitor), 또는 ciprofloxacin+anti-pseudomonal penicillin을 권장한다(A-I).
- 23. 호중구감소성 발열 환자에서 초기 복합 주사항균요법으로 aminoglycoside+extended-spectrum cephalosporin (cefepime, ceftazidime)도 권장한다(A-II).

Glycopeptide계 항균제를 제외한 경험적 복합 항균요법으로 aminoglycoside와 anti-pseudomonal β -lactam 항균제(ticarcillin/clavulanic acid, piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime)의 조합을 권장하며, 예방으로 fluoroquinolone을 투여 받지 않은 환자에게는 fluoroquinolone과 anti-pseudomonal β -lactam 항균제의 조합을 권장한다[151-155].

국내 조사에서 호중구감소증 환자에게 가장 많이 사용하는 항균제 조합은 3세대 또는 4세대 cephalosporin (ceftazidime이나 cefepime)과 aminoglycoside의 조합이었다[29]. 하지만, aminoglycoside를 포함한 항균제 조합은 신독성, 이독성, 저칼륨혈증 등의 이상반응을 증가시킬 수 있다. Aminoglycoside의 1일 1회 요법은 치료효과를 유지하며 이러한 부작용을 줄일 수 있는 방법이다[156, 157]. 하지만 뇌수막염이나 심내막염의 치료에 aminoglycoside 1일 1회 요법은 권장되지 않는다. 신기능이 떨어진 환자에서는 aminoglycoside 혈중 농도를 측정하고 적절한 치료 농도에 이르도록 용량을 조절하는 것이 권장된다.

저혈압 등 합병증을 동반한 경우나 내성균이 문제가 되는 상황에서는 단일 항균요법보다는 복합항균요법을 권장한다. 특히, 저혈압, 빈호흡, 새로 생기거나 악화되는 빈맥, 의식변화, 소변량 감소, 장기 부전 등 임상적으로 불안정한 호중구감소성 발열 환자는 항균범위를 넓히고 일부 그람음성균에 대해서 상승 작용을 기대하기 위해서 보다 넓은 범위의 β -lactam 항균제(imipenem/cilastatin, meropenem, piperacillin/tazobactam)와 aminoglycoside의 조합이 필요할 수 있다. 국내 한 연구에 따르면 폐혈성 쇼크를 보인 호중구감소성 발열 환자(35명)의 흔한 원인 균은 그람음성균(27명, 77%)이었고 그 중에서도 *E. coli*가 가장 흔한 원인균이었다[158].

Fig. 1에서는 호중구감소성 발열 환자의 초기 치료에 대한 흐름도를 제시하고 있다.

3-5일 후 재평가 및 항균제 변경

초기 항균제의 효과를 평가하기 위해서는 3-5일이 필요하다[159]. 이 시점에서 환자가 균혈증이나 폐렴이 있는지, 발열이 호전되었는지, 환자 상태가 악화되었는지에 따라서 향후 치료 방침을 결정한다. 어떤 환자는 3일 이전에 환자 상태가 급속히 악화될 수 있고 이 경우는 경험적 항균제에 대한 평가가 앞당겨질 수 있다. 하지만 여러 연구에서 호중구감소성 발열 환자에서 해열까지 기간을 2-7일(중앙값 5일)로 제시하고 있기 때문에 임상적으로 악화되지 않고 배양검사서 균이 자라지 않는 상태로 열만 지속되는 경우에는 초기 항균제를 바꾸지 않고 5일까지 기다려 볼 수 있다.

1. 3-5일 후 해열된 환자

1) 3-5일 후 항균제에 반응이 있다고 판단되면 어떻게 해야 하는가?

- 24. 원인균이 확인되지는 않았으나 3-5일 후 항균제에 반응이 있다고 판단되면 초기 경험적 항균제를 호중구감소증이 회복될 때까지 유지할 것을 권장한다(A-II).
- 25. 경험적 항균제를 시작할 시점에서 고위험균이었던 환자의 경우 호중구가 증가될 때까지 사용하던 주사항균제를 유지하며, 저위험균 환자의 경우는 경구 항균제로의 변경을 고려한다(B-II).

해열되는 추세이고 감염의 증상과 징후가 안정적이거나 호전 중이며 혈압이나 맥박 등 혈액학적인 수치가 안정적이면 초기 항균제에 반응이 있다고 판단할 수 있다[3]. 이러한 상황에서 원인균이 동정된 경우 이상 반응과 비용을 줄이기 위해서 더 적절한 항균제로 변경할 수 있다. 하지만, 새로운 균혈증을 예방하기 위해서 항균범위를 넓게 유지하는 것이 권장된다[2]. 항균제는 최소 7일 간 유지해야 하며, 배양 검사 결과 원인균이 제거될 때까지, 또는 모든 부위의 감염이 해결될 때까지, 그리고 환자의 증상과 징후가 없어질 때까지 항균제를 유지하는 것이 권장된다. 처음 72시간 동안 광범위 주사 항균제를 사용한 후 경구 항균제로 변경하는 전략도 고려할 수 있다. 국내 한 연구에서 감염의 증거가 명백하지 않고 절대호중구수가 오르는 추세이며 72시간 쯤 해열이 된 38명에게 (40사례) ciprofloxacin을 경구로 투여하였을 때 39례(98%)에서 치료에 성공하였다[160].

절대호중구수가 $500/mm^3$ 이상 회복된 후 항균제 치료를 종결하는 것이 바람직하지만, 호중구감소증이 지속되고 감염의 증상이나 징후가 없는 경우 절대호중구수가 $500/mm^3$ 이하더라도 항균제 중단을 고려할 수 있다. 단, 환자를 주의 깊게 관찰할 수 있는 상황이어야 하며, 점막이나 피부가 온전하고(점막염증, 궤양, 카테터 감염 증거, 출혈 부위 등이 모두 없는 경우) 계획하고 있는 침습적 시술이나 항암치료가 없는 경우에 그러한 접근이 가능하다[2].

3-5일 후 해열이 되었으나 원인균이 동정되지 않은 경우에는, 일반적으로 절대호중구수가 $500/mm^3$ 이상으로 증가할 때까지 항균제를 유지할 것을 권장한다. 또한 만약 특정 감염 부위가 있다면 그에 맞춰 적절한 기간 동안 항균제를 투여할 것을 권장한다. 하지만, 분명한 감염 부위(폐렴, 장염, 심내막염, 카테터 관련 감염, 피부 혹은 연조직 감염 등)나 배양된 균이 없고 치료 초기에 저위험균에 해당되었다면 2일 이상 주사 항균제를 사용한 후 임상적 필요성에 따라 경구 항균제로 바꿀 수 있다 [122, 124]. 하지만 고위험균의 경우에는 주사 항균제를 지속하는 것이 권장된다(Fig. 2).

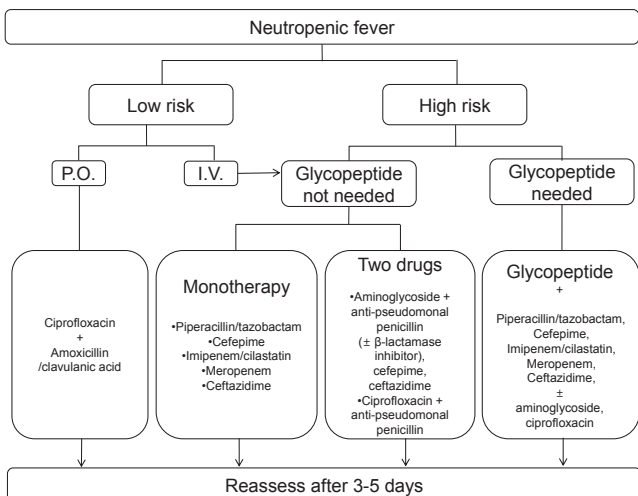


Figure 1. Algorithm for initial management of febrile neutropenic patients.

2. 3-5일 후 발열이 지속되는 환자

초기 항균제를 사용한 후 3-5일이 경과하였으나 발열이 지속되고 감염부위나 원인균을 찾을 수 없다면 Table 7과 같은 상황을 고려하는 것이 필요하다.

다음 사항에 대한 재평가가 필요하다: 전체혈구계산(complete blood cell count), 일반화학 및 전해질 검사, C-반응단백(CRP), 요 검사, 모든 배양검사 결과 확인, 철저한 신체검진, 흉부 X선, 혈관내 카테터 점검, 혈액과 특정 감염부위 검체로 추가적인 배양검사, 감염이 의심되는 부위에 대한 영상 검사, 가능하다면 혈중 항균제(특히, aminoglycoside) 농도 측정, 폐렴, 부비동염, 장염을 가진 환자에서는 초음파나 CT 촬영 등.

최근 혈액배양검사시스템은 혈액배양 시행 후 48시간 이내에 혈중 세균의 90-100%를 검출할 수 있다. 따라서 필요하다면 48시간 이상 간격을 두고 혈액배양검사를 반복할 것을 추천한다.

1) 3-5일 후 발열이 지속될 때 항균제를 어떻게 해야 하는가?

26. 특정 감염이 확인되지 않고 3-5일 후에도 발열이 지속되는 경우 환자가 안정적인 상태라면 사용하던 항균제를 그대로 유지해 볼 수 있다(B-II).

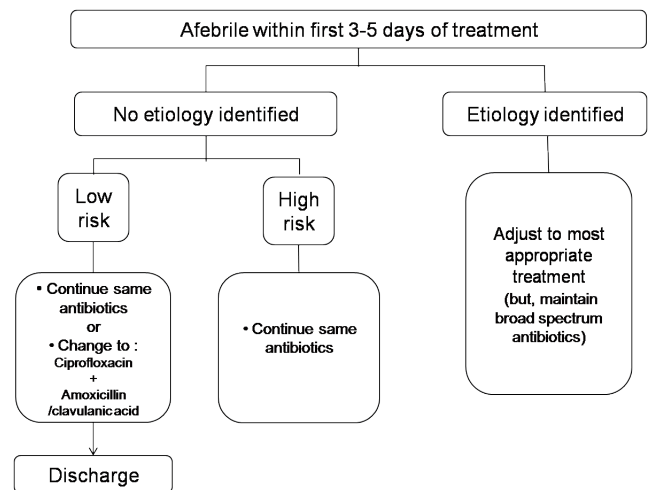


Figure 2. Algorithm for management of patients who become afebrile in the first 3-5 days of initial antibiotic therapy.

Table 7. Reasons for Persistent fever 3-5 Days after Initiating Antibiotic Therapy

Reasons
Nonbacterial infection (fungal, viral, mycobacterial infection)
Resistance to antibiotics
Inadequate drug concentration
Drug fever
Bacteremia due to cell wall-deficient bacteria
Infection at an avascular site (such as abscess)
Fever related to underlying malignancy
Intravascular catheter related fever

- 27. 하지만 환자 상태가 불안정하면 혐기균, 약제 내성 그람음성균 또는 약제 내성 그람양성균에 대해 항균범위를 넓히는 것을 고려한다(B-II).
- 28. 경험적 항균제를 사용하고도 발열이 지속되면 위험도에 따라 항진균제 사용을 고려한다(A-II).

초기 항균제를 사용한 지 3-5일이 지났으나 발열이 지속되고 원인을 알 수 없다면 세가지 중 하나의 방법을 취할 수 있다(Fig. 3). 첫째, 환자 상태에 큰 변화가 없고 재평가에서도 별다른 추가 정보가 없다면 초기 항균제를 지속할 수 있다. 특히, 5일 내에 호중구가 회복될 것 같은 환자에서는 초기 항균제를 지속하는 것이 적절할 수 있다. 환자가 안정적인 상태에서 발열이 지속된다고 해서 항균제를 바꾸는 것은 권장되지 않는다.

둘째, 항균제를 변경하거나 추가할 수 있다. 보통이나 점막의 병변이 새로 발생하거나 악화된 경우, 카테터 주변에 염증 소견이 있는 경우, 점막 세균총의 변화가 생긴 경우 등 질환이 진행하거나 합병증의 소견이 있거나 약물 이상반응이 발생하였으면 초기 항균제를 변경하거나 추가하는 것을 고려할 수 있다. 그리고 이러한 환자들은 감염내과에 협진을 의뢰할 것을 권장한다[3].

셋째, 항균제를 변경하거나 혹은 그대로 유지하면서 항진균제를 추가할 수 있다. 일반적으로 경험적 항균제를 사용하고 수일 후에도 발열이 지속되면 항진균제의 사용을 고려하는 것이 필요하다(자세한 사항은 항진균제편을 참고).

Glycopeptide의 사용

1. Glycopeptide를 경험적 항균제 요법에 포함해야 하는가?

- 29. Glycopeptide를 초기 항균요법에 통상적으로 포함하는 것을 권장하지 않는다(A-I).

18개의 무작위 배정 연구에서 초기 항균제 요법에 glycopeptide를 포함해야 하는가에 대한 연구가 있었다. 이 18개의 연구 중 2개의 연구만 이중 맹검으로 연구가 진행되었다[17]. 가장 큰 연구는 747명을 포함시킨 다기관 연구였고[161] 가장 적은 연구는 46명의 환자만 포함되었다[162]. 747명의 호중구감소증 환자에서 ceftazidime + amikacin에 vancomycin을 추가로 사용한 군과 아닌 군으로 나누어 무작위로 투여하였을 때 그람양성균에 의한 균혈증으로 증명된 환자에서는 vancomycin 투여군에서 반응이 빨랐지만, 전체 환자를 대상으로 분석했을 때 vancomycin 투여군에서 발열이 호전되는 기간과 사망률에는 차이가 없었다. 또한, 그람양성균에 의한 균혈증 환자에서 첫 3일 이내에 사망한 환자는 없었다. 그러나, 항균제 사용에 의한 신독성은 vancomycin을 투여하지 않은 군에서 2%였으나 vancomycin 투여군에서 6%로 유의하게 높게 나타났다($P=0.02$)[161]. 최근에는 이러한 초기 경험적 항균제로 vancomycin 투여의 필요성에 관한 2개의 메타분석이 발표되었다[163, 164]. 첫번째 메타분석은 18개의 무작위 배정 연구에서 14개의 연구를 포함하여 총 2413명의 환자를 분석하였다[163]. 이 연구에서 glycopeptide 추가는 전체 사망률을 통계적으로 유의하게 감소시키지 못함을 증명하였다(교차비 0.67, 95% 신뢰구간 0.42-1.05). 특히, 동일한 광범위 항균제를 사용한 6개의 연구만 포함하여 405명의 환자를 분석했을 때도 같은 결과를 보였다(교

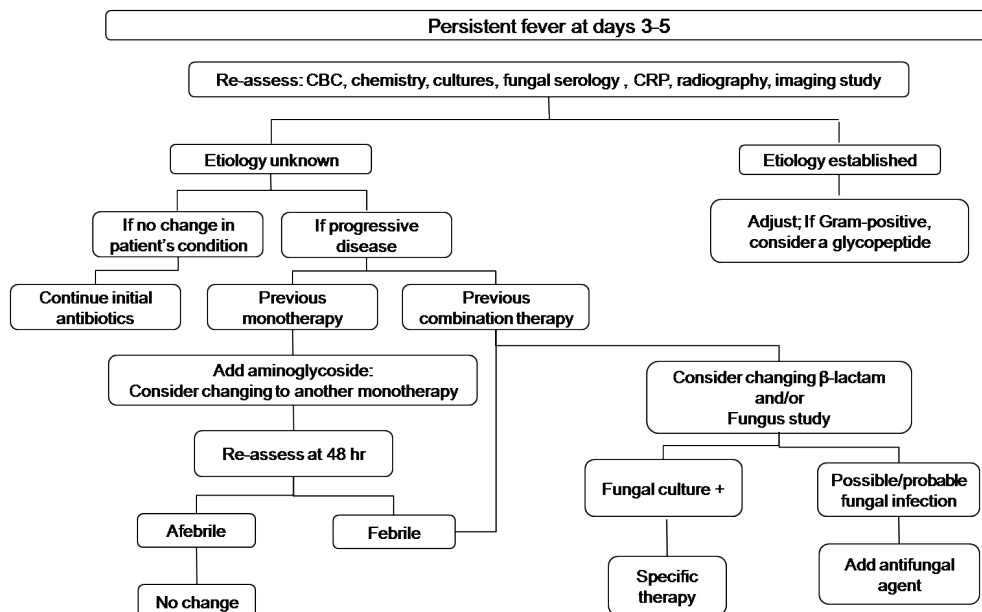


Figure 3. Algorithm for management of patients who still is despite of first 3-5 days of initial antibiotic therapy.

차비 1.05, 95% 신뢰구간 0.52-2.00). 두번째 메타분석은 13개의 무작위 배정 연구를 포함하여 총 2,392명의 환자를 분석하였다[164]. 이 연구에서도 glycopeptide 추가는 전체 사망률을 통계적으로 유의하게 감소시키지 못하는 것으로 나타났다(비교위험도 0.96, 95% 신뢰구간 0.58-1.26). 돌발 감염(breakthrough infection)의 경우 첫번째 메타분석에서는 glycopeptide 사용 군에서 교차비 1.18 (95% 신뢰구간 0.81-1.98)로 영향이 없었지만[163], 두번째 메타분석에서는 비교위험도 0.38 (95% 신뢰구간 0.11-0.37)로 그람양성균에 의한 돌발감염이 감소하는 것으로 나타났다[164]. 그러나 이러한 결과 해석에는 주의가 필요한데, 이 분석에 포함된 연구는 모두 1985년에서 1993년에 시행한 연구로 vancomycin 내성 enterococci (VRE)가 출현하기 전이어서 vancomycin 사용 중에 발생할 수 있는 VRE 돌발감염이 반영되어 있지 않았다[17]. 또한, 호중구감소증 환자에서 viridans streptococci 균혈증의 경우 사슬알균 독소충격후후군(streptococcal toxic shock syndrome) 형태로 급격하게 나빠지는 경과를 보일 수 있어 각 병원에서 viridans streptococci의 penicillin 내성이 높을 때는 vancomycin을 초기 항균제로 포함하는 것이 유리하다는 주장이 있다[165]. 그러나, ceftazidime을 제외한 대부분의 β -lactam 항균제(예, cefepime, imipenem/cilastatin, meropenem, piperacillin/tazobactam)는 viridans streptococci에 항균력이 좋지 때문에 ceftazidime 단독요법을 사용하는 경우가 아니라면 vancomycin이 추가적인 도움이 되지 않을 가능성이 높다[166].

국내에서는 MRSA와 VRE 빈도가 높지만 이러한 주제로 진행된 무작위 배정 연구는 없었고, 단지 호중구감소증 환자 이외의 환자가 포함된 MRSA 균혈증에 대한 후향적 연구에서 초기에 vancomycin 투여가 예후에 유의한 영향을 미치지 않는다는 연구가 있다[167]. 국내에서 10년 동안 단일대학병원에서 457명의 발열을 동반한 호중구감소증 환자를 분석한 자료[158]에 따르면, 균혈증이 증명된 172명의 환자 중 10명(6%)에서 *S. aureus*가 동정되었고 이 중 77%가 MRSA인 것으로 보고하였다. 국내에서 발열을 동반한 호중구감소증 환자에서 viridans streptococci 균혈증이 차지하는 비율에 대한 자료는 부족하지만, 전체 균혈증 중 5-7%정도 viridans streptococci가 동정되는 것으로 보고되었다[117, 158]. Viridans streptococci에서 penicillin 내성에 대한 자료도 부족하지만 호중구감소증 환자에서 분리된 폐렴사슬알균 이외의 streptococci 19균주 중 7균주(36%)에서 penicillin에 내성을 보였다는 연구결과가 있다[116]. 호중구감소증 환자에서 분리된 균은 아니지만, 단일대학병원에서 다양한 임상 검체에서 분리된 viridans streptococci 103균주에 대해서 항생제 감수성 검사를 시행했을 때 penicillin 내성이 하나도 없었지만[158, 168], 다른 연구에서는 혈액에서 분리된 45균주에서 penicillin에 감수성을 보이지 않는 균주가 27%였다는 보고도 있다[169].

그러나, 항암치료 후에 호중구감소증이 생긴 후 첫번째 발열에서 균혈증의 원인균으로 *S. aureus* 균혈증은 호중구감소증을 동반한 발열 환자에서 드물게 나타나서, 대규모 임상연구에서도 1-2%로 보고되고 있다[132, 138, 144]. 이와 같이 초기 발열이 생겼을 때 MRSA와 같은 내성균의 빈도는 낮고, 그람양성균에 의한 균혈증은 그람음성균에 의한 균

혈증과 달리 초기 치료가 늦어졌을 때 급격하게 나빠지는 경우가 드물며, vancomycin 등의 glycopeptide를 무분별하게 사용하였을 때 내성균 출현과 신독성이 생길 수 있다는 것을 고려할 때 국내에서도 발열이 있는 호중구감소증 환자에서 glycopeptide를 통상적으로 초기 항균요법에 포함할 근거는 부족하다. 이러한 자료에 근거하여 원인이 불명확한 발열을 동반한 호중구감소증 환자에서 vancomycin을 통상적으로 포함하지 않는 것을 권장한다(A-I).

30. 3-5일 후 발열이 지속되거나 다시 열이 날 때 glycopeptide를 통상적으로 추가하지 않는 것을 권장한다(B-I).

초기 항균제 투여 후 3-4일 후에도 발열이 호전되지 않을 때 glycopeptide를 추가하는 것이 도움이 되는지에 관하여 2개의 무작위 배정 연구가 있었다[170, 171]. 한 연구는 763명의 환자에서 piperacillin/tazobactam을 경험적으로 사용하든지 3-4일 후에도 발열이 호전되지 않는 165명의 환자를 대상으로 vancomycin과 속임약(placebo)을 무작위로 투여하였다. 양군에서 발열의 호전까지 걸리는 시간, 사망률, 돌발감염, amphotericin B deoxycholate를 사용하는 빈도에 차이가 없었다[170]. 이러한 결과는 최근 시행된 메타분석에서도 동일하게 나타났다(치료실패에 대한 비교위험도 0.61, 95% 신뢰구간 0.18-2.09)[164]. 이러한 자료에 근거하여 3-5일 후 발열이 지속되거나 다시 날 때 glycopeptide를 통상적으로 추가하지 않는 것을 권장한다(B-I).

31. 호중구감소증 환자의 혈액배양에서 그람양성균이 자라는 경우, 카테터 관련 감염증이 의심되는 경우, 이전에 MRSA 집락화 또는 감염증이 있었던 경우, 심한 패혈증 또는 패혈증에 의한 쇼크가 있는 경우, 피부 또는 연조직 감염이 있는 경우에는 초기에 경험적 항균요법으로 glycopeptide 사용을 권장한다(A-II).

Glycopeptide를 초기에 경험적 항균제에 포함해야 하는 구체적인 적응증에 대한 연구자료는 부족하다. 그러나, IDSA와 NCCN 지침 등에서 대부분의 전문가들이 일관되게 제시하고 있는 적응증은 아래와 같다.

1. 혈액배양에서 그람양성균이 자라는 경우(A-II)
2. 카테터 관련 감염증이 의심되는 경우(A-II)
3. 이전에 MRSA, Penicillin 내성 *Streptococcus pneumoniae* 집락화 또는 감염증이 있었던 경우(A-II)
4. 심한 패혈증 또는 패혈증에 의한 쇼크가 있는 경우(A-II)
5. 피부 또는 연조직 감염이 있는 경우(A-II)

그 외에 아래의 적응증은 전문가들 사이에 이견이 있는 경우이다.

1. Viridans streptococci 균혈증의 위험이 있는 경우(B-III)
2. 항암치료에 의한 심한 점막 손상이 있는 경우(B-III)
3. sulfamethoxazole/trimethoprim 또는 fluoroquinolone으로 예방요법을 시행한 경우(B-III)

그러나, 위 이유로 glycopeptide를 사용했다고 하더라도 혈액배양에서 내성 그람양성균에 의한 균혈증이 증명되지 않았을 때는 glycopeptide를 중단하는 것을 권장한다(A-I).

2. 호중구감소증 환자에서 경험적 항균요법으로 glycopeptide를 사용할 경우 teicoplanin은 vancomycin에 비해서 효능과 이상반응이 동등한가?

32. 호중구감소증 환자에서 경험적 항균요법으로 teicoplanin을 사용할 경우 vancomycin에 비하여 효능은 동등하고 신독성 등의 이상반응은 적게 나타나므로 사용을 고려할 수 있다(B-I).

Teicoplanin과 vancomycin의 효능과 이상반응을 비교한 연구는 2009년 현재까지 18개의 무작위 배정 연구가 발표되었다. 이 중 13개는 호중구감소증 환자를 대상으로 진행한 연구였다. 최근에 이러한 무작위 배정 연구를 메타분석한 연구가 발표되었고, 이 연구에 따르면 teicoplanin이 vancomycin에 비해서 모든 원인에 의한 사망률에 차이가 없었고(비교위험도 0.95, 95% 신뢰구간 0.74-1.21), 임상적 실패에도 통계적으로 유의한 차이가 없었다(비교위험도 0.92, 95% 신뢰구간 0.81-1.05)[172]. 또한, 호중구감소증 환자에서 시행한 연구만을 분석하였을 때도 teicoplanin이 vancomycin에 비해서 모든 원인에 의한 사망률에 차이가 없었고(비교위험도 0.95, 95% 신뢰구간 0.68-1.34), 임상적 실패에도 통계적으로 유의한 차이가 없었다(비교위험도 0.98, 95% 신뢰구간 0.83-1.16)[172]. 그리고 이상반응도 teicoplanin 사

Table 8. Recommendation of Antibacterial Agents in Neutropenic Fever

Antibacterial agents	Daily dose	Comments/Cautions
Aminoglycosides		
Amikacin	15 mg/kg/day IV (max. 1.5 g)	Dosing individualized with monitoring of levels
Gentamicin	3-5 mg/kg IV	Nephrotoxicity and ototoxicity limit use.
Tobramycin	3-5 mg/kg IV	Should be avoided in patients undergoing nephrotoxic treatment (e.g. cyclosporin, amphotericin B deoxycholate) or with impaired renal function
Penicillin		
Piperacillin	4 g IV q6h	
β-lactam/β-lactamase inhibitor		
Amoxicillin/clavulanic acid	(2:1) 750 mg PO tid (4:1) 625 mg PO tid (7:1) 1g PO bid (dose for combination)	
Piperacillin/tazobactam	4.5 g IV q6h	Not recommended for meningitis May result in false positive galactomannan
Ticarcillin/clavulanic acid	3.1 g IV q4-6h	
Cephalosporin		
Cefazolin	2 g IV q8h	
Cefepime	2 g IV q8h	
Cefoperazone/sulbactam	2 g IV q12h	For severe infections additional cefoperazone (without sulbactam), may be required.
Ceftazidime	2 g IV q8h	
Carbapenem		
Imipenem/cilastatin sodium	500 mg IV q6h	Imipenem may lower seizure threshold in patients with CNS malignancies or infection or with renal insufficiency
Meropenem	1 g IV q8h (2 g IV q8h for meningitis)	Meropenem is preferred over imipenem for suspected / proven CNS infection
Glycopeptides		
Teicoplanin	Loading doses 12 mg/kg/day IV (twice daily) for 48 h then 6 mg/kg/day IV (once daily)	Optimal dosing regimen is not established. Some experts also recommended the dosing regimens below. 6 mg/kg for at least three doses followed by 6 mg/kg q 24 h 6 mg/kg q 12 h for 24 h followed by 6 mg/kg q 24 h or 6 mg/kg q 12 h
Vancomycin	15 mg/kg IV q12h or 1 g IV q 12 h	
Fluoroquinolones		
Ciprofloxacin	500-750 mg PO bid or 400 mg IV q8-12h	Avoid for empiric therapy if patient recently treated with fluoroquinolone prophylaxis
Levofloxacin	500-750 mg PO or IV qd	
Moxifloxacin	400 mg PO or IV qd	
Others		
Clindamycin	300 mg PO qid	

^aDose requires adjustment in patients with renal insufficiency. Dose in combined antibiotic therapy is same as that in single antibiotic therapy. In the case of combination drug, the dose presented denotes total dose. An antibacterial agent other than the listed antibiotics can be used if their efficacy is similar.

용균에서 vancomycin 사용군에 비하여 적게 나타났고(비교위험도 0.61, 95% 신뢰구간 0.50-0.74), 특히 신독성에서 teicoplanin 사용군에서 vancomycin 사용군에 비하여 적게 나타났다(비교위험도 0.44, 95% 신뢰구간 0.32-0.61)[172]. 그러나 teicoplanin은 미국 식품의약품안전청에서 MRSA 감염증과 호중구감소증 환자의 경험적 항균요법으로 인가를 받지 않았고, 아직까지는 vancomycin에 비하여 중증 감염증(예, 심내막염, 뇌수막염)에서 임상 경험과 연구자료가 많지 않다. 또한, 기존의 무작위 배정 연구에서 MRSA 감염증 자체에 대한 연구 자료가 많이 포함되어 있지 않았다[172]. 최근에는 *S. aureus* 등에 대한 vancomycin의 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)가 상승함에 따라 치료 실패가 보고되고 있어[173] vancomycin MIC 측정과 vancomycin 약물농도 측정이 필요한 경우가 있는데, teicoplanin은 이러한 MIC와 치료 실패에 대한 연구자료가 부족하고 teicoplanin 약물농도 측정이 실제 임상에서는 어렵기 때문에 사용에 주의가 필요하다. 또한, teicoplanin은 부하용량/loading dose) 후에 하루에 한번 투여하는 것으로 vancomycin과 효과가 동일하다는 연구가 대다수이지만[172], 합병증이 생긴 감염증에서는 고용량으로 지속적으로 투여하는 것을 추천하는 연구자들도 있어 아직 적절한 투여 용량에 대해서도 논란이 있다[174].

호중구감소성 발열 환자에게 투여하는 경구 및 주사용 항생제의 종류와 권장 용법, 용량 및 주의점 등을 Table 8에 정리하였다.

항균제의 중단

1. 항균제는 언제 중단할 수 있는가?

- 33. 발열의 원인이 불명확한 경우 절대호중구수가 500/mm³ 이상 유지될 때까지 항균제를 유지하는 것을 권장한다(A-II)
- 34. 원인균 또는 감염병소가 확인된 경우는 호중구 회복을 고려하여 해당 감염증의 치료기간 동안 치료하는 것을 권장한다(A-II).

항균제 투여기간은 일반적으로 감염의 원인 병소, 원인균, 환자의 전

신 상태, 치료 반응, 호중구 회복 등을 고려하여 결정하여야 한다[3]. 일반적으로 발열의 원인이 불명확한 경우 항균제는 절대호중구수가 500/mm³ 이상 유지될 때까지 유지하는 것이 추천된다[3]. 원인균 또는 감염 병소가 확인된 경우는 호중구 회복을 고려하여 해당 감염증의 치료기간 동안 치료하는 것이 추천된다[3]. 이러한 임상 상황에 대해서 치료기간에 관한 연구는 근거가 부족하므로 위원회는 일반적인 추천사항을 제시한다.

1) 발열의 원인이 불명확한 경우

절대호중구수가 500/mm³ 이상이면서 발열이 호전되고 임상적으로 안정화되어 있을 때는 경험적 항균제를 중지할 것을 권장한다(A-II). 절대호중구수가 500/mm³ 이상이면서 발열이 지속되고 임상적으로 안정화되어 있을 때는 5일 정도 지켜보다가 감별진단(예, 약제관련 발열, 간 비장 칸디다증 등)을 위하여 경험적 항균제를 중지하고 면밀하게 경과 관찰할 수 있다. 절대호중구수가 500/mm³ 이하이지만 발열이 호전되고 임상적으로 안정화되어 있을 때는 호중구가 회복될 때까지 유지하는 것을 권장한다(A-II). 저위험군에서는 경구항균제로 교체하여 절대호중구수가 500/mm³ 이상 회복될 때까지 유지할 수 있다(A-II). 단, 절대호중구수가 회복되지 않을 것으로 기대되는 환자의 경우 환자가 임상적으로 안정화되어 있고 발열의 원인이 불명확할 경우 7-14일 이상 발열이 없을 때는 연구자에 따라서는 경험적 항균제를 조심스럽게 끊어 볼 수 있다는 의견이 있다(B-III).

2) 미생물학적 또는 임상적으로 확인된 감염증

미생물학적으로 확인된 감염증(microbiologically documented infection) 또는 임상적으로 확인된 감염증(clinically documented infection)의 경우에는 Table 9과 같이 해당 감염증의 치료기간 동안 항균제를 사용하는 것을 권장한다.

호중구감소성 발열 환자에서의 카테터 관련 감염증

1. 카테터 관련 감염증의 진단은 어떤 검사법이 유용한가?

- 35. 카테터 관련 감염증이 의심되는 경우 카테터 출구로부터 피부 면봉(skin swab) 배양을 시행하고 카테터로부터 혈액배양을 시행하는 것을 고려한다(B-II).
- 36. 카테터 관련 감염증을 진단하기 위하여 배양 양성 시간차(differential time positivity)를 측정을 권장한다(A-II).

카테터 관련 감염증은 항암치료를 받는 호중구감소증 환자에서 흔하게 나타날 수 있는 합병증이다[3]. 출구감염(exit site infection)은 카테터 출구로부터 2 cm 이내에 국소적인 발적 또는 경결이 있을 때로 정의하고, 터널감염(tunnel infection)은 카테터 출구 2 cm 이상으로 국소적 발적 또는 경결이 있거나, 카테터 출구로부터 농이 흘러 나오거나, 피하조직의 터널을 따라서 국소적 발적 또는 경결이 있는 경우로 정의

Table 9. Suggested Duration of Therapy for Documented Infection

Microbiologic or clinically documented infection
Skin and soft tissue infection: 7-14 days (if gram-negative sepsis, consider 10-14 days)
Bacteremia
Gram-positive bacteria: 7-14 days
Gram-negative bacteria: 10-14 days
<i>S. aureus</i> : at least 2 weeks after first negative blood culture or 4-6 weeks
Yeast: at least 2 weeks after first negative blood culture
Sinusitis: 10-21 days
Bacterial pneumonia: 10-21 days
Intra-abdominal infection (i.e. typhlitis): until no evidence of symptoms or signs of infection and neutrophil recovery
HSV/VZV: 7-10 days
HSV, herpes simplex virus; VZV, varicella-zoster virus.

한다[175]. 카테터 관련 감염증이 의심되는 경우는 카테터 출구로부터 피부 면봉(skin swab) 배양을 시행하고 카테터로부터 혈액배양을 시행하는 것을 고려한다[3]. 카테터 출구로부터 피부 면봉 배양은 카테터 관련 감염증에 대한 특이도는 낮지만 민감도가 높은 검사이므로 진단을 배제하는데 유용하게 활용할 수 있다[176]. 또한, 최근에 대부분의 병원에서 사용하고 있는 자동화된 혈액배양기계를 이용하여, 중심 정맥 카테터로부터 시행한 혈액배양검사서 처음으로 균이 자란 시간과 말초혈액에서 시행한 혈액배양검사서 처음으로 균이 자란 시간을 측정하여 양쪽의 시간차를 측정하는 배양 양성 시간차(differential time positivity, DTP)가 카테터 관련 감염증을 진단하는데 도움이 되었다는 연구 결과가 있다[3]. 즉, DTP 120분 이상을 cut-off로 하였을 때 장기 유치 카테터 관련 감염증 진단에 민감도와 특이도가 높다는 연구가 최근 발표되었다[177-181]. 그러나, 이러한 연구들은 Hickman 카테터와 같은 장기 유치 카테터를 대상으로 시행한 연구가 아니고, 항균제를 이미 사용하고 있는 환자에서는 검사의 특이도가 떨어지므로 해석에 주의가 필요하다.

대부분의 카테터 관련 감염증은 그람양성균에 의한 경우가 많고, 특히 coagulase 음성 *Staphylococcus*가 가장 흔하게 분리된다[182]. 그러므로, 임상적으로 카테터 관련 감염증이 의심되는 경우는 vancomycin과 같은 glycopeptide 사용을 권장한다(A-II). Linezolid의 경우는 카테터 관련 감염증이 의심되는 환자에서 통상적으로 사용하였을 때 사망률이 증가하는 경향이 있다는 연구[183]가 있으므로 그람양성균으로 확진된 카테터 관련 감염증 환자 외에는 카테터 관련 감염증이 의심될 때 linezolid를 통상적으로 사용하지 않을 것을 권장한다(A-I).

2. 어떤 경우에 카테터를 제거해야 하는가?

- 37. 진균, 비결핵성 항산균, *Bacillus* 중, *Corynebacterium jeikeium*, *S. aureus*, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, vancomycin 내성 *Enterococcus*에 의한 카테터 관련 감염증이 의심되는 경우는 카테터를 제거하는 것을 권장한다(A-II).
- 38. 임상적으로 카테터 관련 감염증 여부가 불확실하여 카테터를 제거하지 않은 경우에는 적절한 항균제를 사용하고 48-72시간이 지나서 시행한 혈액배양 검사서 동일한 균이 동정되었을 때 카테터 제거를 고려한다(B-II). 그러나, 카테터 관련 감염증이 의심되고 임상적으로 불안정할 때는 즉시 카테터 제거를 권장한다(A-II).

대부분의 카테터 관련 감염증은 카테터를 제거하지 않고 항균제 사용만으로 호전된다[3]. 특히, coagulase 음성 *Staphylococcus*의 경우는 주사항균제 투여만으로 카테터 교체율이 70-80%가 되므로 일반적으로 카테터를 제거하지 않고 항균제 사용을 권장한다[182, 184](A-II). 그러나 진균(yeasts 혹은 molds), 비결핵성 항산균 (e.g., *Mycobacterium chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*)에 의한 카

테터 관련 감염증에서는 즉시 카테터를 제거하는 것을 권장한다[3]. *Bacillus* 중, *C. jeikeium*, *S. aureus*, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, VRE는 항균제 사용만으로 치료가 어려운 경우가 있다[3]. 그러므로, 이러한 원인균에 의한 감염의 경우에도 초기에 카테터 제거를 권장한다(A-II). 점막에 염증이 심한 경우는 VRE와 칸디다와 같이 장내 상재균이 혈액을 통한 감염의 원인일 수 있으므로 이러한 경우는 DTP로 카테터 관련 감염증 여부를 감별하는데 도움이 될 수 있다[3]. 또한, 임상적으로 카테터 관련 감염증 여부가 불확실하여 카테터를 제거하지 않은 경우에는 적절한 항균제를 사용하고 48-72시간이 지나서 시행한 혈액배양 검사서 동일한 균이 동정되었을 때는 카테터 제거를 고려한다[3, 182](B-II). 그러나, 카테터 관련 감염증이 의심되고 임상적으로 불안정할 때는 즉시 카테터 제거를 권장 한다[3](A-II). *S. aureus*에 의한 균혈증이 있는 경우에 카테터 관련 감염증이 의심될 경우에는 카테터를 유치하고 치료할 경우 성공률이 낮으므로 일반적으로 카테터 제거를 권장한다[185](A-II). 그러나, 카테터를 가지고 있지만 감염의 원인이 뚜렷하지 않은 경우는 적절한 항균제를 사용한 후에 48-72시간 동안 발열이 호전되고 추적 혈액배양에서 음성으로 확인된 경우는 조심스럽게 카테터를 유지하고 항균제를 투여하면서 경과를 지켜볼 수 있다[184](B-II). 일반적으로 호중구감소증 환자에서 카테터 제거를 권장하는 경우는 Table 10과 같다.

경험적 항진균제 치료

1. 초기 경험적 항균제에 반응이 없을 경우 언제 경험적 항진균제 투여를 고려하는가?

- 39. 장기간(>10일) 호중구감소증이 유지될 것으로 예상되는 환자에서 초기 경험적 항균제 투여 3-5일 후에도 반응이 없을 때는 항진균제를 경험적으로 투여할 것을 권장한다(A-II).
- 40. 발열 유무와 관련없이 과거 침습성 진균감염의 병력이 있거나, 호중구감소증 상태에서 진균 집락형성, 폐렴이 의심되는 증상(흉막 통증, 혈액흔적가래, 객혈) 혹은 징후(새로이 관찰되는 폐렴, 부비

Table 10. Suggested Indication of Catheter Removal

- 1) Tunnel infection
- 2) Septic phlebitis
- 3) Catheter-related infection caused by *Candida* spp.
- 4) Mycobacterial catheter-related infection
- 5) Suspected catheter-related infection and clinically unstable
- 6) Persistent bacteremia or clinically deteriorating 72 hours after the initiation of appropriate therapy
- 7) Catheter-related infection caused by *Staphylococcus aureus* (B-II)
- 8) Other gram positive organisms: *Bacillus* spp., *Corynebacterium jeikeium*, vancomycin-resistant enterococci
- 9) Gram negative organisms such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*

All of the recommendations are level A-II except for recommendation 7.

동 혹은 안구주위 압통과 부종, 코 주위 궤양성 혹은 가피성 병변 등이 있을 때는 경험적 항진균제 투여를 권장한다(A-II).

호중구감소성 발열 환자에게 광범위 항균제를 투여하는데도 발열이 지속될 때 경험적으로 항진균제 치료를 시작하는 것은 1980년대에 시도된 임상연구를 근거로 표준 치료가 되었다[2, 3, 11, 14, 186-190]. 20-30년 전과 비교해 환자군의 특성, 사용하는 약제, 진균 역학 등이 많이 다를 수 있지만 호중구감소성 발열이 지속되는데도 항진균제를 사용하지 않을 경우 진균감염이 증가하고 진균에 의한 사망률이 높아 경험적 항진균제 치료를 권장한다(A-II)[3, 14, 191].

현재 고위험군으로 분류되는 호중구감소증 환자 중 40-50%가 항진균제를 경험적으로 사용하고 있다고 알려져 있다[190]. 국내 자료 중에서는 2000년 3월에서 2001년 2월까지 단일기관에서 조혈모세포이식과 항암화학요법 후의 환자를 분석한 결과 318명 중 122명(38.4%)이 경험적으로 항진균제를 투여받았고, 이 중 74명(23.8%, 확진 6예, 거의 틀림없는 46예, 가능한 22예)이 침습성 진균감염이었으며 아스페르길루스와 칸디다가 대부분이었다[192]. 외국 문헌에서도 호중구감소성 발열이 지속되는 환자 중 침습성 진균감염은 약 15-45%로 추정된다[190]. 진균감염이 확인이 되기 전에 항진균제를 투여하는 또 다른 이유는 1) 호중구감소증시기에 진균감염을 진단하기가 쉽지 않고, 2) 확진될 때까지 항진균제 투여를 미루면 과중 감염으로 진행되기가 쉬우며, 3) 호중구감소성 발열로 사망한 환자들의 부검결과 임상적으로는 관찰되지 않았던 진균감염(대부분이 칸디다 혹은 아스페르길루스종)이 확인되었고 지속되는 발열만이 침습성 진균감염의 유일한 초기 징후였다는 것에 근거한다[14, 188-190].

호중구감소성 발열로 항균제를 투여한 후에도 발열이 지속되거나, 해열되었다가 다시 발열이 재발할 때 경험적 항진균제 투여를 시작한다 [2]. 경험적 항진균제의 치료시작 시기는 위험군에 따라 조금씩 다를 수 있는데, 저위험군은 진균이 확인되기 전에 항진균제를 시작할 필요는 없고, 중간위험군은 호중구감소성 발열로 경험적 광범위 항균제를 시작하고 6-8일 후에도 계속 발열이 있고 호중구감소증이 지속되면 시작할 것을 권장한다. 호중구감소증 기간이 10일이 넘는 고위험군은 광범위 항균제 시작 3-5일에도 호중구감소성 발열이 지속되거나 재발했을 때, 혹은 임상적으로 악화되는 경우엔 더 빨리 경험적으로 항진균제를 시작한다[11, 193]. 호중구감소증이 비교적 짧은 기간동안(<10일) 유지될 것으로 예상되는 환자 혹은 경험적 항진균제 투여여부를 결정하는 시점에서부터 수 일 이하로 호중구감소증이 더 지속될 것으로 예상되는 환자는 침습성 진균감염이 의심되는 증상, 징후가 있거나 과거에 침습성 진균감염이 있었던 경우가 아니라면 경험적 항진균제 치료를 통상적으로 고려하지 않는다(B-III).

2. 어떤 항진균제를 경험적으로 사용할 수 있는가?

41. 경험적 항진균제로 다음의 항진균제를 사용할 수 있다: caspofungin (A-I), liposomal amphotericin B (A-I), amphotericin

B deoxycholate (B-I), itraconazole (B-I), voriconazole (B-II). 단, 신독성의 위험이 있는 경우에는 amphotericin B deoxycholate는 고려하지 않는다(B-I).

42. Fluconazole, itraconazole 등의 azole을 예방적 항진균제로 사용하고 있을 경우 azole을 경험적 항진균제로 고려하지 않는다 (B-II).

최근 10여 년 동안 많은 종류의 항진균제가 개발되고 있고, 고위험군에서 예방목적으로 항진균제가 널리 사용되면서 호중구감소성 발열 환자에서 발생하는 침습성 진균감염은 칸디다 등의 효모균보다는 사상진균이 더 많아지고 있다. 또한 칸디다중에서는 비-albicans 종의 비율이 점차 증가하고 있고 fluconazole 내성이 문제되고 있다[193-196]. 따라서 경험적으로 사용되는 항진균제는 1) 적절한 항진균력(지역 및 병원에서 주로 유행하는 진균, 즉 적어도 칸디다 및 아스페르길루스 종에는 감수성이 있어야 한다) 2) 무작위대조시험 등에서의 결과 3) 최근 출판된 치료지침 등에서 권장 4) 우수한 내약성 및 적은 이상반응 5) 적당한 가격 등의 조건을 만족하는 것이 좋다[197].

경험적 항진균제 투여의 효과를 평가하는 데는 일반적으로 5개의 평가항목을 종합하여 사용하고 있다(○1해열되었다, ○2기저 침습성 진균감염이 성공적으로 치료되었다, ○3돌발(breakthrough) 침습성 진균감염이 발생하지 않았다, ○4효과부족 혹은 독성으로 약제를 조기에 중지하지 않았다, ○5침습성 진균감염과 관련되어 사망하지 않았다). 이 중 1가지라도 만족하지 않으면 효과가 없었다고 판단하는 것이 일반적이다[198-200]. 초기 경험적 항진균제 투여 후 독성이 있을 경우 조기에 다른 항진균제로 바꾸지만, 효과가 없다고 판단하는 시기에는 아직 논란이 있지만 국내 현실상 아직 많이 사용하는 amphotericin B deoxycholate의 경우 3-5일 이내에 반응이 없을 때 다른 항진균제로 바꿀 것을 권장한다. 경험적 항진균제를 바꿀 경우 작용기전이 다른 항진균제를 우선 고려한다(B-III).

수 십여 년 동안 amphotericin B deoxycholate가 경험적 항진균제로 사용되어 왔고 최근 여러가지 항진균제가 개발되면서 효과, 안전성, 이상반응 등이 비교되었다. 유럽, 미국과 국내에서 amphotericin B deoxycholate 이외에 fluconazole, itraconazole, liposomal amphotericin B, caspofungin, voriconazole 등을 경험적으로 사용하고 있다(voriconazole은 국내 식품의약품안전청의 인가가 없어 2009년 현재 국내에서 경험적 항진균제로 사용되지 않고 있다)[14, 29, 195, 201].

권장하는 경험적 항진균제의 종류, 용량, 특성 등을 Table 11에 요약하였다.

Amphotericin B deoxycholate는 오랜 기간 동안의 경험, 광범위한 항진균 범위 등으로 아직 국내에서 널리 사용되고 있지만 주입관련 독성, 신독성 등의 이상반응이 50%까지 보고되고 있어 제한점이 있다. ECIL-1에서는 1) 기저 신기능 저하 2) 신독성이 있는 약제를 사용하고 있는 환자(동종 조혈모세포이식 후 cyclosporin 혹은 tacrolimus 등 면역억제제를 복용하고 있거나 aminoglycoside 등의 신독성이 있는 항생제를 병용하고 있는 환자) 3) 과거 독성 병력이 있는 환자에게

Table 11. Recommendation of Empirical Antifungal Agents in Neutropenic Fever

Antifungal agents	Daily dose	Recommendation level	Comments/Cautions
Caspofungin	70 mg IV × 1 dose, then 50 mg IV q24h 70 mg IV × 1 dose, then 35 mg IV q24h for patients with moderate liver disease	A-I	<ul style="list-style-type: none"> - Only echinocandin approved as empirical therapy in febrile neutropenia - Similar efficacy, but less toxic compared with liposomal amphotericin B as empirical antifungal therapy for persistent neutropenic fever - Rarely hepatotoxic, not nephrotoxic - Available only in IV formulation - Not active against <i>Zygomycetes</i>, <i>Cryptococcus</i>
Liposomal amphotericin B	3 mg/kg IV q 24h	A-I	<ul style="list-style-type: none"> - Reduced infusion related toxicity and nephrotoxicity compared with amphotericin B deoxycholate - At least as effective and safer than amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy in neutropenic fever
Amphotericin B deoxycholate	0.5-1.5 mg/kg IV q24h	B-I ^a	<ul style="list-style-type: none"> - Broad spectrum of activity including <i>Candida</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Zygomycetes</i>, <i>Cryptococcus</i> and other rare molds - Substantial infusion related toxicity and nephrotoxicity including electrolyte wasting
Itraconazole	200 mg IV q12h × 4 dose, then 200 mg IV q24h	B-I	<ul style="list-style-type: none"> - Negative inotropic effects; contraindicated in patients with congestive heart failure - Increase cyclophosphamide metabolites; associated with hyperbilirubinemia and nephrotoxicity - Potent inhibitor of the cytochrome P450, with regard to drug interaction - Not active against <i>Zygomycetes</i> - IV formulation should be used with caution in patients with significant renal impairment - Therapeutic drug monitoring would be necessary
Voriconazole	6 mg/kg IV q12h × 2 dose, then 4 mg/kg IV q12h; oral 200 mg PO bid daily (in case of aspergillosis)	B-II	<ul style="list-style-type: none"> - Not approved by FDA as empirical antifungal agents in neutropenic fever - Most panel members consider to be an acceptable option empirically in patients at high risk for invasive mold infection - Consider drug interaction (rifampin, phenobarbital, etc) - In Asian population, 10-20% of patients would be poor metabolizer of voriconazole - Not active against <i>Zygomycetes</i> - IV formulation should be used with caution in patients with significant renal impairment - Therapeutic drug monitoring would be necessary
Fluconazole	400 mg IV q24h	C-II	<ul style="list-style-type: none"> - Active against <i>Candida</i> - <i>C. glabrata</i> is associated with variable resistance and <i>C. krusei</i> is always resistant - Not active against molds (e.g., <i>Aspergillus</i> spp, <i>Zygomycetes</i>)

^aPanels do not recommend amphotericin B deoxycholate in the presence of risk factors for renal toxicity (B-I) (e.g. impaired renal function at baseline, nephrotoxic co-medication including cyclosporin or tacrolimus in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients, aminoglycosides antibiotics, old ages, history of previous toxicity).

는 amphotericin B deoxycholate를 권장하지 않는다. 또한 최근 지침 및 보고에서는 낮은 효과, 빈번하고 심각한 이상반응 등을 이유로 amphotericin B deoxycholate를 경험적 항진균제로 권장하지 않는다 [3, 14, 190, 193, 195, 197, 201]. 그러나 그동안 축적된 많은 경험, 광범위한 항진균 범위, 저렴한 가격 등을 고려하여 본 위원회는 신기능이 정상이고, 신독성 가중으로 신기능 저하가 우려되지 않는 경우에 한하여 경험적 항진균제로 amphotericin B deoxycholate를 고려할 것을 제시한다(B-I).

Liposomal amphotericin B는 amphotericin B deoxycholate와 비교해 효과는 다르지 않으나(50% 대 49%), 5개의 복합적 평가항목 중 증명된 돌발 진균감염과, 이상반응(주입관련독성 및 신독성) 빈도가 의미있게 적었다[3, 14, 190, 198, 202]. 특히 주입관련 독성과(17% 대 44%) 신독성(19% 대 34%)의 빈도가 의미있게 낮았다[198]. 위원회는 경험적 항진균제로 liposomal amphotericin B를 권장하고(A-I) amphotericin B deoxycholate는 기저 신기능 저하, 동종 조혈모세포 이식, 신독성 약제 병용, 고령 등의 신부전 위험이 있는 환자 등에서는 권장하지 않는다(B-I). Caspofungin은 liposomal amphotericin B와 비교해 전체적인 성공률은 다르지 않았지만(33.9% 대 33.7%), 치료 중

결 후 7일 이상 생존률이 높았고, 기저 진균감염이 있는 환자에서의 사망률 등이 의미있게 더 낮았다. 또한 약물관련 독성과 이상반응으로 인한 약제 중지가 caspofungin에서 더 적었다[3, 14, 190, 200]. 따라서 위원회는 caspofungin을 liposomal amphotericin B와 같은 강도로 권장한다(A-I). 그러나 주사제만이 가능하고 *Zygomycetes*, *Cryptococcus* 중에는 효과가 없다.

Itraconazole은 캡슐형의 경우 흡수율이 환자마다 차이가 있어 cyclodextrin을 이용해 경구액과 주사제로 흡수율을 개선시켰다. Itraconazole 주사제와 amphotericin B deoxycholate를 비교했을 때 비슷한 효과를 가지면서 itraconazole 주사제가 독성이 적었다[3, 14, 190, 203, 204]. 최근 연구에서는 amphotericin B deoxycholate에 비해 이상반응이 적고 효과가 우수하지만 반응하는데 까지 걸리는 시간이 길고 발열일수가 더 길었다[205]. 그러나 약물상호작용을 주의해야 하고, 특히 울혈성 심장기능상실 환자에서는 금기이다.

Voriconazole은 호중구감소성 발열에서 liposomal amphotericin B와 비교했을 때 돌발 침습성 진균감염이 적었으나($P=0.02$) 전체적인 성공률이 낮아(26% 대 31%) “비-열등성”을 증명하지 못했고 식품의약품안전청에서 경험적 항진균치료제로 인가받지 못했다[3, 14, 190,

199). 그러나 아스페르길루스증의 일차치료제로서는 권장강도 A-I으로 추천되고 있고, 돌발 진균감염과 신독성이 적어 미국 등에서 인가의 적응증(off-labeled indication)으로 경험적 항진균제로 사용되고 있다는 점 등을 고려하여[193, 195, 201, 206], 본 위원회는 침습성 아스페르길루스증의 위험이 높은 고위험군에 한해서 경험적 항진균제 중의 하나로 voriconazole을 고려할 수 있다는 의견을 제시한다.

Fluconazole은 amphotericin B deoxycholate와 비교해 차이가 없었다는 보고가 있지만 아스페르길루스 증 등의 사상진균에는 효과가 없고 예방적으로 미리 사용하는 경우가 많아 경험적 항진균제로 한계가 있다[3, 14, 190, 195, 207]. 국내 조혈모세포이식센터를 대상으로 한 설문조사에서 항암요법의 경우 57.6%, 조혈모세포이식의 경우 90.9%에서 항진균제 예방을 하고 있음을 고려할 때[29], 일부 진균예방을 하지 않는 환자, 칸디다 감염이 많은 병원에서는 초기 경험적 항진균제로 사용할 수 있겠다.

최근 사상진균에 효과적인 항진균제를 예방적으로 투여하는 추세를 고려할 때, 이는 경험적 항진균제 선택에도 많은 영향을 미칠 것으로 예상된다. 지금까지는 fluconazole/itraconazole을 예방적으로 사용하고 있을 때 경험적 항진균제로 fluconazole/itraconazole을 고려하지 않는 것이 좋겠다 등의 의견이 있고[195], 앞으로 예방적 항진균제의 종류에 따라 어떤 항진균제를 경험적 항진균제로 선택 할 것인가에 대한 임상연구가 진행될 것으로 기대한다.

3. 발열초기 당시 검사 후 진균감염을 진단하기 위해 추가로 검사할 수 있는 것은 무엇인가?

43. 주기적으로 흉부 X선, CT 등의 영상의학적 검사, 진균배양 및 비배양적 진단법(galactomannan, β -D-glucan 등), 객담 혹은 코면봉법 감시배양 등이 진균감염을 조기 진단하는데 도움이 된다(B-I).
44. 기관지내시경 및 기관지폐포세척액 검사, 조직 생검 및 배양 등의 적극적인 노력이 필요하다(B-II).

2008년 Mycoses Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC/MSG)에서는 침습성 진균감염 정의를 개정하였고 여러가지 방법들을 정의에 포함시키고 있다[208]. 그러나 이 기준은 임상연구와 역학연구, 임상인들의 교류를 위해 만들어진 것으로 실제 임상에서 환자에 적용하는 기준은 아니다. 즉 기준에 맞지 않는다고 해서 실제 침습성 진균감염이 없다는 것은 아니다. 최근 임상적 특징, 영상의학적 및 실험실 표지자 등이 계속 개발, 시도되어 침습성 진균감염을 의심하고 조기에 치료하는데 사용된다. 이는 진균의 양이 많지 않을 때 조기 진단하고 치료를 할 수 있게 하여 생존률을 높이고, 항진균제가 꼭 필요한 환자에게만 투여되게 함으로써 불필요한 사용과 이상반응, 의료비용을 줄일 수 있는 장점이 있다[209]. 또한 경험적 항진균제를 투여하는 시기에 임상적으로는 진균감염이 의심되지 않지만 진균배양 반복, 단순 X선 및 CT 촬영, 비(非)-배양적 진단법(non-culture-based diagnostic test) 등을 단독 사용 혹은 병용하여

진균감염을 조기진단·조기치료하고, 치료기간을 결정하는데 응용하려는 노력이 시도되고 있다[209-211].

호중구감소성 발열이 지속되는 환자에서 CT가 침습성 진균감염, 특히 아스페르길루스증 진단에 도움이 된다. 달무리징후(halo sign)는 결절이나 침윤 주위 흐릿함(haziness)으로 혈관침습성인 미생물에 의한 감염 시 나타나는 특징적인 흉부 CT소견이며 장기간 지속되는 호중구감소증환자에서 나타나는 침습성 아스페르길루스증을 예측하는데 도움이 되지만 모든 환자에게 나타나는 것은 아니고, 아스페르길루스증에서만 나타나는 것이 아니다. 침습성 진균감염을 진단할 수 있는 질병 특유 영상의학 소견은 없지만, 중증의 호중구감소증이 지속되고 발열, 기침, 흉막통증 등의 증상이 있을 때 촬영한 CT에서 새로운 폐 결절 혹은 침윤이 있으면 경험적 항진균제(mold active therapy)를 시작해야 한다. 그 외 환자의 증상, 징후, 검사실 소견 등과 종합하여 복부, 부비동, 두경부의 영상의학 검사(CT, MRI 등)를 고려하고, 검사에 이상이 있을 경우 기관지내시경, 조직검사 등의 적극적인 노력 등으로 확진이 가능해지고 표적치료(targeted therapy)를 통해 항진균제를 적절하게 사용할 수 있다[2, 3, 12, 209].

Galactomannan (GM)은 진균 세포벽 성분으로 double sandwich enzyme-linked immunosorbent assay방법으로 혈장, 혈청, 기관지 폐포세척액, 뇌척수액 등에서 검사하고 침습성 아스페르길루스증을 진단하는데 도움이 된다고 알려져 있다. 연구에 따라 민감도, 특이도가 차이가 있고 결정점(cut-off value)도 질환의 종류, 항진균제 예방 유무에 따라 다르다[209, 212-214]. Piperacillin/tazobactam, amoxicillin/clavulanic acid 등의 항균제를 사용할 때 위양성이 있을 수 있으며, 최근 사상진균에 효과적인 항진균제를 사용한 경우 위음성의 결과가 나올 수 있다[195, 213, 215]. 진단의 보조적 방법 이외에 고위험군에서의 감시(증상이 나타나기 전 조기진단을 위해), 항진균제 치료 후 반응을 모니터하는데 시도되고 있다. 최근 메타분석에서 GM 분석의 민감도는 71% (95% 신뢰구간 68-74%), 특이도는 89% (95% 신뢰구간 88-90%)로 보고하였지만[216], 실제 임상에서 적용한 연구는 민감도가 50%미만으로 보고되고 있다[217]. 특히 항진균제를 쓰는 경우는 위음성으로 나타날 수 있기 때문에 해석에 주의가 필요하다.

또 다른 진균 세포벽 성분인 (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan이 최근 침습성 아스페르길루스증을 진단하는 보조적 방법으로 사용되고 있다. GM과는 달리 아스페르길루스 이외에 칸디다, *Fusarium*, *Trichosporon*, *P. jirovecii*, *Acremonium*, *Saccharomyces*에서도 검출되지만 *Zygomycetes*에서는 검출되지 않는다[213, 215].

PCR법이 개발되고 있지만 표준화되지 않았고 임상 타당도 결과가 아직 없어 EORTC/MSG에서는 보조진단으로 아직 추천하지 않고 있지만 최근 실시간 정량PCR법이 많은 종류의 진균 속, 종을 대상으로 시도되고 있다[208, 213, 215]. 그 외에 보존되어 있는 18S rRNA 염기서열로 시동체를 제조해 핵산을 등은 증폭하는 nucleic acid sequence based amplification (NASBA)도 개발 중에 있다[218].

기술한 대리 표지자(surrogate marker)를 이용한 항진균제 투여를 "선제치료(preemptive therapy)"라 하고 최근 연구되고 있으나[211] 본 위원회는 통상적으로 선제요법을 권장하기에는 아직 이르다고 생각한다.

4. 언제까지 경험적 항진균제 치료를 지속할 것인가?

45. 경험적 항진균제 치료기간은 해열여부, 절대호중구수 회복, 임상적 안정상태 등으로 결정한다. 일반적으로 해열되고 호중구감소증이 회복되었으며 진균이 확인되지 않았으면 경험적 항진균제를 조기에 중지할 수 있으나 경험적 치료 중 침습성 진균감염이 확인되면 각 질환의 치료기간에 따른다(B-III).

경험적 항진균제를 사용하는 중 진균감염이 확인되면 기저질환, 진균감염의 종류 및 범위 등에 따라 치료를 지속한다[2, 193, 194]. 진균

감염이 확인되지 않은 경우 경험적 치료기간을 정하는데 명확한 지표는 없지만 지금까지의 임상연구에서는 평균 7-14일(범위 1-113일) 사용하였다[198-200, 203-205]. 치료기간은 대개 amphotericin B deoxycholate에 대한 경험으로 한정되어 있다. 호중구감소증에서 회복되었고 환자 상태가 안정되어 있으며 흉부 및 복부 CT에서 이상소견이 없는 경우에 amphotericin B deoxycholate를 중지할 수 있을 것이다. 호중구감소증이 지속되고 있으나 환자 상태가 임상적으로 안정되어 있는 경우, amphotericin B deoxycholate를 2주간 사용하였고 신체 검진에서 의심되는 병변이 없고 CT 등에서 이상이 없으면 중지할 수 있다. 만약 환자 상태가 안정되어 있지 않고 고위험군인 경우엔 호중구감소증

Table 12. Survey Results

Recommendation	Grade	Accept	Neutral	Not-accept	Optimum ^a	Need to modify ^a
Antibiotic prophylaxis						
1 Antibiotic prophylaxis is recommended for patients at intermediate to high risk of infection	A-I	21 (80.8%)	3 (11.5%)	2 (7.7%)	23 (88.5%)	3 (11.5%)
2 Fluoroquinolones are recommended as prophylactic antibacterial agents	A-I	20 (76.9%)	3 (11.5%)	3 (11.5%)	22 (84.6%)	2 (7.7%)
3 Antibacterial prophylaxis is administered until neutrophil recovery (absolute neutrophil count: 500-1,000/mm ³)	B-III	15 (57.7%)	7 (26.9%)	4 (15.4%)	22 (84.6%)	3 (11.5%)
4 Antifungal prophylaxis is recommended to prevent fungal infections in patients whose neutropenia is expected to last for more than 7 days		20 (76.9%)	6 (23.1%)	0		
▶ posaconazole	A-I				21 (80.8%)	4 (15.4%)
▶ fluconazole	B-I				23 (88.5%)	2 (7.7%)
▶ itraconazole oral solution	B-I				24 (92.3%)	1 (3.8%)
▶ low-dose amphotericin B deoxycholate	B-I				24 (92.3%)	1 (3.8%)
▶ low-dose liposomal amphotericin B	C-II				21 (80.8%)	4 (15.4%)
5 Antifungal prophylaxis is recommended to prevent fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients		23 (88.5%)	3 (11.5%)	0		
▶ posaconazole	A-I				22 (84.6%)	3 (11.5%)
▶ fluconazole	A-I				24 (92.3%)	1 (3.8%)
▶ micafungin	B-I				25 (96.2%)	0
▶ itraconazole intravenous injection followed by itraconazole oral solution	B-I				25 (96.2%)	0
6 Consider using prophylactic antifungal agents at least until neutrophil recovery (absolute neutrophil count: 500-1000/mm ³)	B-III	15 (57.7%)	10 (38.5%)	1 (3.8%)	25 (96.2%)	0
7 Consider using prophylactic antifungal agents until the discontinuation of immunosuppressant if immunosuppressant is used after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	B-III	5 (19.2%)	12 (46.2%)	9 (34.6%)	21 (80.8%)	4 (15.4%)
8 Prophylaxis against <i>P. jirovecii</i> is recommended in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients	A-I	23 (88.5%)	3 (11.5%)	0	25 (96.2%)	1 (3.8%)
9 Consider using prophylaxis against <i>P. jirovecii</i> in the case of autologous hematopoietic stem cell transplantation, high-dose corticosteroid therapy (e.g., the equivalent of 20 mg/day or more of prednisone for 4 weeks or more), administration of T-cell depleting agent such as fludarabine , or anticancer therapy due to acute leukemia	B-III	10 (38.5%)	13 (50.0%)	3 (11.5%)	19 (73.1%)	4 (15.4%)
10 The use of sulfamethoxazole/trimethoprim (A-I) is recommended for prevention of <i>P. jirovecii</i> . If the patients are intolerant to the drug, consider using dapsone or aerosolized pentamidine		24 (92.3%)	2 (7.7%)	0		
▶ SMX/TMP	A-I		26 (100%)	0		
▶ dapsone or aerosolized pentamidine	B-II		25 (96.2%)	0		
11 Antiviral prophylaxis against HSV is advised in HSV-seropositive patients in the case of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (A-I), autologous stem cell transplant recipients at high risk for mucositis, induction or re-induction therapy due to acute leukemia (B-I), or the use of T-cell depleting monoclonal antibody (e.g., alemtuzumab)		19 (73.1%)	6 (23.1%)	1 (3.8%)		
▶ allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	A-I				25 (96.2%)	0
▶ autologous stem cell transplant recipients at high risk for mucositis	A-II				23 (88.5%)	2 (7.7%)
▶ induction or re-induction therapy due to acute leukemia	B-I				20 (76.9%)	4 (15.4%)
▶ use of T-cell depleting monoclonal antibody	B-II				23 (88.5%)	2 (7.7%)
12 Consider using prophylactic antiviral agents in the consecutive chemotherapy if HSV is reactivated in the previous chemotherapy	B-III	9 (34.6%)	14 (53.8%)	3 (11.5%)	19 (73.1%)	1 (3.8%)
13 Acyclovir or valacyclovir is recommended for prevention of HSV	A-I	24 (92.3%)	2 (7.7%)	0	24 (92.3%)	1 (3.8%)

Table 12. Survey Results (Continued)

Recommendation	Grade	Accept	Neutral	Not-accept	Optimum ^a	Need to modify ^a
Initial Antibiotic Therapy						
14 In contrast to the Western countries, Gram-negative bacteria are the prevailing etiological agents of infections in neutropenic fever patients in Korea	-	13 (50.0%)	12 (46.2%)	1 (3.8%)		
15 Adjustment of empirical antibiotics may be necessary depending on the resistance patterns in each hospital because the reported antimicrobial resistance rates of the bacteria causing neutropenic fever vary widely by hospital	-	20 (76.9%)	6 (23.1%)	0		
16 Oral antibiotics may be used for the initial treatment of febrile neutropenic patients if the risk of infectious complications is low	A-I	21 (80.8%)	4 (15.4%)	1 (3.8%)	23 (88.5%)	2 (7.7%)
17 The combination of ciprofloxacin with amoxicillin/clavulanic acid is recommended for the oral antibiotics for febrile neutropenic patients	A-I	21 (80.8%)	2 (7.7%)	3 (11.5%)	21 (80.8%)	3 (11.5%)
18 The combination of ciprofloxacin with clindamycin is an acceptable alternative for the oral antibiotics for penicillin-allergic patients	A-II	20 (76.9%)	5 (19.2%)	1 (3.8%)	23 (88.5%)	2 (7.7%)
19 However, ciprofloxacin is not recommended if patients recently treated with fluoroquinolone prophylaxis	B-II	23 (88.5%)	3 (11.5%)	0	25 (96.2%)	1 (3.8%)
20 Piperacillin/tazobactam, cefepime, imipenem/cilastatin, or meropenem is recommended as empiric monotherapy if the febrile neutropenic patient has no complications of infection	A-I	24 (92.3%)	2 (7.7%)	0	25 (96.2%)	1 (3.8%)
21 Ceftazidime can be considered as the empiric monotherapy if the febrile neutropenic patient has no complications of infection, but beware of the possibility of breakthrough infections (either from Gram-positive bacteria or drug-resistant Gram negative bacteria)	B-II	21 (80.8%)	5 (19.2%)	0	22 (84.6%)	1 (3.8%)
22 An aminoglycoside + anti-pseudomonal penicillin ($\pm\beta$ -lactamase inhibitor), or ciprofloxacin + anti-pseudomonal penicillin are recommended as the initial intravenous combination therapy for febrile neutropenic patients	A-I	25 (96.2%)	1 (3.8%)	0	25 (96.2%)	1 (3.8%)
23 An aminoglycoside + extended-spectrum cephalosporin (cefepime, ceftazidime) are also recommended as the initial intravenous combination therapy for febrile neutropenic patients	A-II	23 (88.5%)	3 (11.5%)	0	24 (92.3%)	1 (3.8%)
Re-evaluation after 3-5 days and change of antibiotics						
24 If the causative organism is not found and initial empirical antibiotics seem to be effective after 3-5 days, maintain the initial empirical antibiotics until neutrophil recovery	A-II	23 (88.5%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	25 (96.2%)	1 (3.8%)
25 Maintain the intravenous antibiotics until the absolute neutrophil count recovery for patients who were in the high risk group at the beginning of the administration of empirical antibiotics. In the low risk group, consider changing to oral antibiotics	B-II	20 (76.9%)	5 (19.2%)	1 (3.8%)	24 (92.3%)	1 (3.8%)
26 If the fever persists after 3-5 days of antibiotic therapy and reassessment dose not yield a cause, continue administration of the same antibiotics when the patient's condition is clinically stable	B-II	18 (69.2%)	5 (19.2%)	3 (11.5%)	24 (92.3%)	1 (3.8%)
27 However, if the patient is in unstable condition, consider expanding the antibacterial spectrums to anaerobes, drug-resistant Gram-negative bacteria or drug-resistant Gram-positive bacteria	B-II	25 (96.2%)	1 (3.8%)	0	26 (100%)	0
28 If the fever persists even after the use of empirical antibacterials, consider using antifungal agents depending on the risk of infection	A-II	26 (100%)	0	0	26 (100%)	0
Use of glycopeptide						
29 Glycopeptide should not be routinely added to an initial empirical antibiotic regimen	A-I	23 (88.5%)	3 (11.5%)	0	25 (96.2%)	1 (3.8%)
30 Although fever persists or recurs after 3-5 days of empirical therapy, it is recommended not to add glycopeptide routinely	B-I	10 (38.5%)	11 (42.3%)	5 (19.2%)	20 (76.9%)	3 (11.5%)
31 The use of glycopeptide as empirical antimicrobial therapy is recommended if the patient's blood cultures are positive for Gram-positive bacteria, a catheter-related infection is suspected, known colonization with MRSA or history of MRSA infection, the patient has severe sepsis or shock pending the results of cultures, or the patient has a skin or soft tissues infection	A-II	25 (96.2%)	1 (3.8%)	0	26 (100%)	0
32 The use of teicoplanin can be considered as empirical antibiotic therapy for neutropenic patients because it has equivalent efficacy as well as lower adverse reactions such as nephrotoxicity compared to vancomycin	B-I	21 (80.8%)	4 (15.4%)	1 (3.8%)	25 (96.2%)	1 (3.8%)
Discontinuation of antibiotics						
33 If the origin of fever is unclear, maintain antimicrobials until the absolute neutrophil count reaches at 500/mm ³ or higher	A-II	22 (84.6%)	4 (15.4%)	0	26 (100%)	0
34 If the causative organism or infection site has been identified, treatment duration is adjusted to the specific infectious disease in line with the recovery of neutrophils	A-II	25 (96.2%)	1 (3.8%)	0	26 (100%)	0
Catheter-related infections in febrile neutropenic patients						
35 If a catheter-related infection is suspected, a skin swab for culture from the exit site of the catheter and blood cultures from the catheter may be obtained	B-II	22 (84.6%)	4 (15.4%)	0	23 (88.5%)	3 (11.5%)
36 The differential time to positivity is a useful diagnostic tool for detecting catheter-related infection	A-II	19 (73.1%)	7 (26.9%)	0	24 (92.3%)	1 (3.8%)
37 Catheter removal is recommended for patients with bloodstream infections caused by fungi, non-tuberculous mycobacteria, <i>Bacillus</i> spp., <i>C. jeikeium</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. maitrophilia</i> , or vancomycin resistant <i>Enterococcus</i>	A-II	21 (80.8%)	5 (19.2%)	0	23 (88.5%)	1 (3.8%)

Table 12. Survey Results (Continued)

Recommendation	Grade	Accept	Neutral	Not-accept	Optimum ^a	Need to modify ^a
38 If the catheter has not been removed because a catheter-related infection is not certain clinically, catheter removal may be considered if the same bacteria are identified in the consecutive blood culture at 48-72 hours after appropriate antibacterial agents (B-II). However, immediate removal of the catheter is needed if a catheter-related infection is suspected and the patient is clinically unstable		26 (100%)	0	0		
▶ 48-72 hours after appropriate antibacterial agents if a catheter related infection is not certain	B-II				26 (100%)	
▶ immediate removal of the catheter is needed if a catheter-related infection is suspected and the patient is clinically unstable	A-II				26 (100%)	
Empirical antifungal therapy						
39 Empirical antifungal therapy is recommended in patients who are expected to maintain neutropenia for a longer period (>10 days), if the fever does not settle within 3-5 days of initial empirical administration of antibacterial agents	A-II	24 (92.3%)	2 (7.7%)	0	25 (96.2%)	1 (3.8%)
40 Regardless of fever, empirical antifungal therapy is recommended in patients who have a history of invasive fungal infection, fungal colonization in neutropenic state, symptoms (pleuritic chest pain, blood tinged sputum, or hemoptysis) or signs that suggest newly developed pneumonia, tenderness or edema around paranasal sinuses or orbital area, ulcerating lesions or eschar in nose, etc	A-II	24 (92.3%)	2 (7.7%)	0	26 (100%)	0
41 The following antifungal agents are recommended or can be considered as empirical antifungal therapy		24 (92.3%)	2 (7.7%)			
▶ caspofungin	A-I				25 (96.2%)	1 (3.8%)
▶ liposomal amphotericin B	A-I				25 (96.2%)	1 (3.8%)
▶ amphotericin B deoxycholate	B-I				21 (80.8%)	4 (15.4%)
▶ itraconazole	B-I				24 (92.3%)	1 (3.8%)
▶ voriconazole	B-II				22 (84.6%)	3 (11.5%)
42 Azoles may not be considered as empirical antifungals if prophylaxis with fluconazole or itraconazole has already been administered	B-II	17 (65.4%)	9 (34.6%)	0	24 (92.3%)	2 (7.7%)
43 Periodic radiological examinations such as chest X-rays and CT, fungal cultures and non-culture based microbiological tests (e.g., galactomannan, β -D-glucan), sputum or nasal swab surveillance are useful for early diagnosis of fungal infections	B-I	22 (84.6%)	4 (15.4%)	0	24 (92.3%)	2 (7.7%)
44 Active efforts such as bronchoscopy, bronchoalveolar lavage, tissue biopsy and culture are necessary	B-II	19 (73.1%)	7 (26.9%)	0	23 (88.5%)	1 (3.8%)
45 The treatment duration is usually determined by defervescence, recovery of absolute neutrophil counts, and clinically stable condition. The empirical antifungals may be discontinued early if the defervescence is achieved, the neutropenia recovered, and fungi have not been identified. However, if invasive fungal infection is identified during empirical therapy, proper treatment duration of the respective disease must be followed	B-III	23 (88.5%)	3 (11.5%)	0	23 (88.5%)	1 (3.8%)

^aSome responders did not answer all items.

이 있는 기간동안 amphotericin B deoxycholate를 계속 사용할 것을 고려한다[2]. GM 등은 음성예측도가 높아 호중구감소증이 계속되지만 임상적 혹은 영상의학적 검사에서 진균감염의 증거가 없어 항진균제 사용을 중지하는 판단을 할 때 도움이 될 수 있다. 반대로 수치가 양성일 경우 CT 등의 검사가 필요하다[209, 210, 213, 215]. 또한 호중구감소증에서 회복된 후에도 발열이 지속되는 경우 발열의 원인을 찾아보기 위해 영상의학적 검사, 조직검사 및 배양 등의 적극적인 노력이 필요하다.

설문조사 결과

내부 검토 과정을 거친 치료지침의 초안을 바탕으로 외부 전문가의 평가를 위해서 조혈모세포이식센터가 개설되어있는 국내 종합병원에서 근무하고 있는 감염내과, 중앙내과, 혈액내과를 대상으로 전문가 설문조사를 시행하였다. 43개 병원의 97명에게 설문을 의뢰하였고 이중 26명(26.8%)이 응답하였다. 응답자 중 14명은 감염내과 전문의, 12명은 혈액중양내과 전문의였다.

설문 결과는 Table 12와 같았다.

맺음말

약6개월 간에 걸친 노력으로 본 지침이 만들어졌다. 국내외 참고문헌을 찾고 일을 시작하면서 외국에서는 많은 기관과 학회들이 수시로 관련 지침을 발표하고 있다는 것을 알게 되었고 본 위원회가 일을 시작한 이후에도 계속 추가로 지침이 발표되고 있었다. 또한 한 개의 지침을 개발하는데 많은 인원이 오랜 시간동안 주기적으로 계속 준비하고 있다는 것을 알게 되었다. 국내자료는 예상보다는 많았지만 대개 단일병원의 후향적 조사에 그치고 있었던 점이 아쉬웠다. 본 지침에서는 외국에서 2009년 12월 현재 실제 임상에서 사용하고 있는 약제와 그 근거를 제시하였고, 관련된 국내문헌이 있는 경우 추가로 기술하였다. 국내 병원을 대상으로 한 설문조사에서 대부분 보험급여 기준에 의거해 임상 경험이 이루어지고 있었지만, 본 지침에서는 호중구감소성 발열 환자에게 항생제를 사용하는 학문적 근거를 제시하고자 하였다. 따라서 본 내용은 현행 보건복지부 고시 및 건강보험심사평가원의 심사기준과는 일부 다를 수 있는데 특히 항진균제의 용법 및 용량, 경험적 항진균제 사용 등이 달라졌다. 위원회 내 회의를 통해 제안된 지침안의 전문가 평가를 위해

2010년 5개 학술대회에서 발표 후 의견을 수렴하여 개정하였고, 국내 전문가들을 대상으로 설문조사를 시행하였다. 총 40개의 권고안 중 36개 항목은 적절하다는 의견이었고, 조정이 필요하다는 의견이 10% 이상되는 것은 11개 항목이었으며, 그 중 7개 항목이 예방적 항생제 사용과 관련된 것이었다. 그 외에 경구 항생제, glycopeptide 사용, 카테터 관련 감염증, 경험적 항진균제의 일부에서도 조정이 필요하다는 의견이 있었다. 이는 병원마다의 경험, 예방을 포함한 치료전략, 원인균 분포 및 내성현황이 다른 것을 반영하는 것으로 생각된다. 앞으로 많은 논의를 거쳐 국내 임상경험이 실제 환자에게 도움이 될 수 있고 국제적 표준과 합치되는 수준이 되길 바란다.

이 지침을 개발하면서 실제 환자를 보고 고민하는 국내 많은 임상 의들에게 도움이 되도록 노력하였다. 그러나 외국과는 달리 국내 특성상 많을 것으로 예상되는 결핵, 만성 간염환자에 대한 언급을 하지 못했다. 또한 호중구감소성 발열환자에서 호발하는 질환들(예를 들어 침습성 아스페르길루스증)에 대한 진단 및 치료와 특정 집단(예를 들어 조혈모세포이식 환자)에서의 감염합병증 예방을 위한 진료 등에 대한 다양한 지침이 추가로 필요하다고 생각한다. 많은 연구자들이 다기관, 전향적 연구를 통해 국내에 필요한 추가 자료를 조사하고 앞으로 나아가야 할 방향을 제시해주시기를 바란다. 마지막으로 이 지침이 널리 사용되길 바라고 유관학회를 중심으로 수 년마다 주기적으로 계속 개정되어 국내의 자료에 근거한 최선의 진료 및 치료 표준 지침이 제정될 필요가 있겠다.

Acknowledgements

본 연구는 한국보건의료연구원의 가이드라인 개발 프로젝트의 하나로 진행되었으며(연구과제번호 NA2009-013) 연구 결과는 혈액종양내과 전문가, 감염내과 전문가, 임상미생물 전문가 및 방법론 전문가의 검토를 거쳤다.

Conflicts of Interest

본 연구와 관련된 이해의 상충 내용은 없음.

References

1. The Korean Society of Infectious Diseases. Infectious Disease. Seoul: Koonja Publishing Inc; 2007.
2. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
3. Segal BH, Baden LR, Casper C, Dubberke E, Freifeld AG, Gelfand M, Greene JN, Greer JP. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (v.2.2009). Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2009.
4. Bertz H, Auner HW, Weissinger F, Salwender HJ, Einsele H, Egerer G, Sandherr M, Schuttrumpf S, Sudhoff T, Maschmeyer G. 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* 2003;82 (Suppl 2):S167-74.
5. Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Enzensberger R, Hebart H, Heinz W, Junghanss C, Karthaus M, Kruger W, Krug U, Kubin T, Penack O, Reichert D, Reuter S, Silling G, Sudhoff T, Ullmann AJ, Maschmeyer G. 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* 2009;88:97-110.
6. Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Karthaus M, Einsele H, Guth S, Heussel G, Heussel CP, Junghanss C, Kern WK, Kubin T, Maschmeyer G, Sezer O, Silling G, Sudhoff T, Szelenyi Dagger H, Ullmann AJ. 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* 2003;82 (Suppl 2):S133-40.
7. Buchheidt D, Bohme A, Cornely OA, Fatkenheuer G, Fuhr HG, Heussel G, Junghanss C, Karthaus M, Kellner O, Kern WV, Schiel X, Sezer O, Sudhoff T, Szelenyi H. 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* 2003;82 (Suppl 2):S127-32.
8. Cornely OA, Bohme A, Buchheidt D, Glasmacher A, Kahl C, Karthaus M, Kern W, Kruger W, Maschmeyer G, Ritter J, Salwender HJ, Sandherr M, Schiel X, Schuttrumpf S, Sieniawski M, Silling G, Ullmann AJ, Wolf HH. 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* 2003;82 (Suppl 2):S186-200.
9. Einsele H, Bertz H, Beyer J, Kiehl MG, Runde V, Kolb HJ, Holler E, Beck R, Schwerdfeger R, Schumacher U, Hebart H, Martin H, Kienast J, Ullmann AJ, Maschmeyer G, Krüger W, Niederwieser D, Link H, Schmidt CA, Oettle H, Klingebiel T; Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). 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* 2003;82 (Suppl 2):S175-85.
10. Fatkenheuer G, Buchheidt D, Cornely OA, Fuhr HG, Karthaus M, Kiro J, Leithauser M, Salwender H, Sudhoff T, Szelenyi H, Weissinger F. 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* 2003;82 (Suppl 2):S149-57.
 11. Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M, Auner HW. 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* 2003;82 (Suppl 2):S105-17.
 12. Ruhnke M, Bohme A, Buchheidt D, Donhuijsen K, Einsele H, Enzensberger R, Glasmacher A, Gumbel H, Heussel CP, Karthaus M, Lambrecht E, Sudhoff T, Szelenyi H. 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* 2003;82 (Suppl 2):S141-8.
 13. Sandherr M, Einsele H, Hebart H, Kahl C, Kern W, Kiehl M, Massenkeil G, Penack O, Schiel X, Schuettrumpf S, Ullmann AJ, Cornely OA. 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* 2006;17:1051-9.
 14. Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T. Empirical antifungal therapy in neutropaenic cancer patients with persistent fever. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5:32-42.
 15. Maertens JA, Frere P, Lass-Flörl C, Heinz W, Cornely OA. Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5:43-48.
 16. Drgona L, Paul M, Bucaneve G, Calandra T, Menichetti F. The need for aminoglycosides in combination with β -lactams for high-risk, febrile neutropaenic patients with leukaemia. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5:13-22.
 17. Cometta A, Marchetti O, Calandra T. Empirical use of anti-Gram-positive antibiotics in febrile neutropaenic cancer patients with acute leukaemia. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5:23-31.
 18. Bucaneve G, Castagnola E, Viscoli C, Leibovici L, Menichetti F. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5:5-12.
 19. Jun HX, Zhixiang S, Chun W, Reksodiputro AH, Ranuhardy D, Tamura K, Matsumoto T, Lee DG, Purushotaman SV, Lim V, Ahmed A, Hussain Y, Chua M, Ong A, Liu CY, Hsueh PR, Lin SF, Liu YC, Suwangool P, Jootar S, Picazo JJ. Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26 (Suppl 2):S128-32; discussion S133-40.
 20. Yoshida M, Ohno R. Current antimicrobial usage for the management of infections in leukemic patients in Japan: results of a survey. *Clin Infect Dis* 2004;39 (Suppl 1):S11-4.
 21. Yoshida M, Ohno R. Antimicrobial prophylaxis in febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004;39 (Suppl 1):S65-7
 22. Urabe A. Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation. *Clin Infect Dis* 2004;39 (Suppl 1):S53-5.
 23. Tamura K, Imajo K, Akiyama N, Suzuki K, Urabe A, Ohyashiki K, Tanimoto M, Masaoka T. Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004;39 (Suppl 1):S15-24.
 24. Tamura K. Initial empirical antimicrobial therapy: duration and subsequent modifications. *Clin Infect Dis* 2004;39 (Suppl 1):S59-64.
 25. Ohyashiki K. Monotherapy versus dual therapy based on risk categorization of febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2004;39 (Suppl 1):S56-8
 26. Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. *Clin Infect Dis* 2004;39 (Suppl 1):S49-52.
 27. Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004;39 (Suppl 1):S7-S10.
 28. Anonymous. The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J* 1979;121:1193-254.
 29. Choi SM, Park SH, Lee DG, Choi JH, Yoo JH, Shin WS. Current antimicrobial usage for the management of neutropenic fever in Korea: a nationwide survey. *J Korean Med Sci* 2008; 23:941-7.
 30. Kim HS, Song MG. Comparison of rectal temperature and tympanic membrane. *Nurs Sci* 1998;10:22-30.
 31. Fulbrook P. Core body temperature measurement: a comparison of axilla, tympanic membrane and pulmonary artery blood temperature. *Intensive Crit Care Nurs* 1997;13:266-72.
 32. Dzarr AA, Kamal M, Baba AA. A comparison between infrared tympanic thermometry, oral and axilla with rectal thermometry in neutropenic adults. *Eur J Oncol Nurs* 2009; 13:250-4.

33. Ciuraru NB, Braunstein R, Sulkes A, Stemmer SM. The influence of mucositis on oral thermometry: when fever may not reflect infection. *Clin Infect Dis* 2008;46:1859-63.
34. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-40.
35. Bodey GP, Rodriguez V, Chang HY, Narboni. Fever and infection in leukemic patients: a study of 494 consecutive patients. *Cancer* 1978;41:1610-22.
36. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975;135:715-9.
37. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildenerger P, Thelen M. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999;17:796-805.
38. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-51.
39. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988;148:2561-8.
40. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-22.
41. Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994;12:107-14.
42. Jung JS, Kwon KY, Kim KS, Lim YS, Rhee JE, Suh GJ, Youn YK. Risk prediction factors in febrile neutropenic patients. *J Korean Soc Emerg Med* 2000;11:305-15.
43. Yoo JH, Choi SM, Lee DG, Choi JH, Shin WS, Min WS, Kim CC. Prognostic factors influencing infection-related mortality in patients with acute leukemia in Korea. *J Korean Med Sci* 2005;20:31-5.
44. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005;142:979-95.
45. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998;16:1179-87.
46. Ito JI, Tegtmeier BR, O'Donnell MR. Antibacterial prophylaxis in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2006;354:90-4; author reply 90-4.
47. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, Stuart N, Rea D, Bower M, Fernando I, Huddart R, Gollins S, Stanley A. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005;353:988-98.
48. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, Allione B, D'Antonio D, Buelli M, Nosari AM, Cilloni D, Zuffa E, Cantaffa R, Specchia G, Amadori S, Fabbiano F, Delilieri GL, Lauria F, Foa R, Del Favero A. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353:977-87.
49. Lee DG, Choi SM, Choi JH, Yoo JH, Park YH, Kim YJ, Lee S, Min CK, Kim HJ, Kim DW, Lee JW, Min WS, Shin WS, Kim CC. Selective bowel decontamination for the prevention of infection in acute myelogenous leukemia: a prospective randomized trial. *Korean J Intern Med* 2002;17:38-44.
50. Thomas X, Troncy J, Belhabri A, Thiebaut A, Bouheddou N, Michallet M, Fleurette J, Pivot C, Fiere D, Archimbaud E. Effectiveness of combined vancomycin and pefloxacin in gastrointestinal decontamination for preventing infections after chemotherapy-induced bone marrow aplasia. A randomized double-blind study. *Presse Med* 2000;29:1745-51.
51. Talbot GH, Cassileth PA, Paradiso L, Correa-Coronas R, Bond L. Oral enoxacin for infection prevention in adults with acute nonlymphocytic leukemia. The Enoxacin Prophylaxis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:474-82.
52. Lew MA, Kehoe K, Ritz J, Antman KH, Nadler L, Takvorian T, Mayer R, Kalish L, Finberg R. Prophylaxis of bacterial infections with ciprofloxacin in patients undergoing bone marrow transplantation. *Transplantation* 1991;51:630-6.
53. Karp JE, Merz WG, Hendricksen C, Laughon B, Redden T, Bamberger BJ, Bartlett JG, Saral R, Burke PJ. Oral norfloxacin for prevention of gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1987;106:1-7.
54. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, Paul M. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007;25:5471-89.
55. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, Shaddock RK, Shea TC, Stiff P, Friedman DJ, Powderly WG, Silber JL, Horowitz H, Lichtin A, Wolff SN, Mangan KE, Silver SM, Weisdorf D, Ho WG, Gilbert G, Buell D. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845-51.
56. Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schoch HG,

- Feldman AR, Meyers JD, Bowden RA. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995;171:1545-52.
57. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, Ioannou S, Carr D, Moghaddam N. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28:331-40.
58. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goodman JL, Silber JL, Horowitz H, Shaddock RK, Rosenfeld CS, Ho WG, Islam MZ, Buell DN. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med* 1993;118:495-503.
59. Schaffner A, Schaffner M. Effect of prophylactic fluconazole on the frequency of fungal infections, amphotericin B use, and health care costs in patients undergoing intensive chemotherapy for hematologic neoplasias. *J Infect Dis* 1995;172:1035-41.
60. Young GA, Bosly A, Gibbs DL, Durrant S. A double-blind comparison of fluconazole and nystatin in the prevention of candidiasis in patients with leukaemia. Antifungal Prophylaxis Study Group. *Eur J Cancer* 1999;35:1208-13.
61. Philpott-Howard JN, Wade JJ, Mufti GJ, Brammer KW, Ehninger G. Randomized comparison of oral fluconazole versus oral polyenes for the prevention of fungal infection in patients at risk of neutropenia. Multicentre Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:973-84.
62. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, D'Antonio D, Ricci P, Carotenuto M, Liso V, Nosari AM, Barbui T, Fasola G, Mandelli F. Preventing fungal infection in neutropenic patients with acute leukemia: fluconazole compared with oral amphotericin B. *Ann Intern Med* 1994;120:913-8.
63. Annaloro C, Oriana A, Tagliaferri E, Bertolli V, Della Volpe A, Soligo D, Ibatici A, Pozzoli E, Lambertenghi Deliliers GL. Efficacy of different prophylactic antifungal regimens in bone marrow transplantation. *Haematologica* 1995;80:512-7.
64. Huijgens PC, Simoons-Smit AM, van Loenen AC, Prooy E, van Tinteren H, Ossenkoppele GJ, Jonkhoff AR. Fluconazole versus itraconazole for the prevention of fungal infections in haemato-oncology. *J Clin Pathol* 1999;52:376-80.
65. Glasmacher A, Cornely O, Ullmann AJ, Wedding U, Bodenstein H, Wandt H, Boewer C, Pasold R, Wolf HH, Hanel M, Dolken G, Junghanss C, Andreesen R, Bertz H. An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with haematological malignancy and profound neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:317-25.
66. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balajee SA, Nichols WG, Musher B, Corey L. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004;103:1527-33.
67. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. *Br J Haematol* 1999;105:901-11.
68. Oren I, Rowe JM, Sprecher H, Tamir A, Benyamini N, Akria L, Gorelik A, Dally N, Zuckerman T, Haddad N, Fineman R, Dann EJ. A prospective randomized trial of itraconazole vs fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:127-34.
69. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL, Leitz GJ, Territo MC. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;138:705-13.
70. Slordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug Saf* 2006;29:567-86.
71. Nagappan V, Deresinski S. Reviews of anti-infective agents: posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2007;45:1610-7.
72. Schering-Plough. Schering-Plough announces FDA approval of NOXAFIL(R) (posaconazole) for treatment of oropharyngeal candidiasis (OPC). Available at: <http://www2.prnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/www/story/10-23-2006/0004456852&EDATE=>. Accessed 15 May 2011.
73. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-59.
74. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, Bunin N, Wall DA, Hiemenz JW, Sato Y, Lee JM, Walsh TJ. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004;39:1407-16.
75. Hiramatsu Y, Maeda Y, Fujii N, Saito T, Nawa Y, Hara M, Yano T, Asakura S, Sunami K, Tabayashi T, Miyata A, Matsuoka K, Shinagawa K, Ikeda K, Matsuo K, Tanimoto M. Use of micafungin versus fluconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients receiving hematopoietic stem cell trans-

- plantation. *Int J Hematol* 2008;88:588-95.
76. Wolff SN, Fay J, Stevens D, Herzig RH, Pohlman B, Bolwell B, Lynch J, Ericson S, Freytes CO, LeMaistre F, Collins R, Pineiro L, Greer J, Stein R, Goodman SA, Dummer S. Fluconazole vs low-dose amphotericin B for the prevention of fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: a study of the North American Marrow Transplant Group. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:853-9.
 77. Bodey GP, Anaissie EJ, Elting LS, Estey E, O'Brien S, Kantarjian H. Antifungal prophylaxis during remission induction therapy for acute leukemia fluconazole versus intravenous amphotericin B. *Cancer* 1994;73:2099-106.
 78. Tollemar J, Ringden O, Andersson S, Sundberg B, Ljungman P, Tyden G. Randomized double-blind study of liposomal amphotericin B (Ambisome) prophylaxis of invasive fungal infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:577-82.
 79. Kelsey SM, Goldman JM, McCann S, Newland AC, Scarffe JH, Oppenheim BA, Mufti GJ. Liposomal amphotericin (AmBisome) in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:163-8.
 80. Tollemar J, Hockerstedt K, Ericzon BG, Sundberg B, Ringden O. Fungal prophylaxis with AmBisome in liver and bone marrow transplant recipients: results of two randomized double-blind studies. *Transplant Proc* 1994;26:1833.
 81. Penack O, Schwartz S, Martus P, Reinwald M, Schmidt-Hieber M, Thiel E, Blau IW. Low-dose liposomal amphotericin B in the prevention of invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia: results from a randomized, single-center trial. *Ann Oncol* 2006;17:1306-12.
 82. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Wandt H, Schilling E, Arning M, Trittin A, Kern WV, Boenisch O, Bosse D, Lenz K, Ludwig WD, Hiddemann W, Siegert W, Beyer J. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood* 1999;93:3654-61.
 83. Alexander BD, Dodds Ashley ES, Addison RM, Alspaugh JA, Chao NJ, Perfect JR. Non-comparative evaluation of the safety of aerosolized amphotericin B lipid complex in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006;8:13-20.
 84. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, Becker MJ, Doorduyn JK, Hop WC, Ruijgrok EJ, Lowenberg B, Vulto A, Lugtenburg PJ, de Marie S. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008;46:1401-8.
 85. Choi SM, Lee DG, Choi JH, Park SH, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Min CK, Yoo JH, Kim DW, Lee JW, Min WS, Shin WS, Kim CC. Itraconazole oral solution versus fluconazole syrup for prevention of invasive fungal infections in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation: prospective, randomized, comparative clinical trial. *Infect Chemother* 2005;37:71-8.
 86. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Girmenia C, Barbabietola G, Pagano L, Leoni P, Specchia G, Caiozzo A, Raimondi R, Mandelli F. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto. Clin Infect Dis* 1999;28:250-5.
 87. Nucci M, Biasoli I, Akiti T, Silveira F, Solza C, Barreiros G, Spector N, Derossi A, Pulcheri W. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2000;30:300-5.
 88. Akiyama H, Mori S, Tanikawa S, Sakamaki H, Onozawa Y. Fluconazole versus oral amphotericin B in preventing fungal infection in chemotherapy-induced neutropenic patients with haematological malignancies. *Mycoses* 1993;36:373-8.
 89. Riley DK, Pavia AT, Beatty PG, Petersen FB, Spruance JL, Stokes R, Evans TG. The prophylactic use of low-dose amphotericin B in bone marrow transplant patients. *Am J Med* 1994;97:509-14.
 90. Kaptan K, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Beyan C, Yalcin A. Itraconazole is not effective for the prophylaxis of fungal infections in patients with neutropenia. *J Infect Chemother* 2003;9:40-5.
 91. Kern W, Behre G, Rudolf T, Kerkhoff A, Grote-Metke A, Eimermacher H, Kubica U, Wormann B, Buchner T, Hiddemann W. Failure of fluconazole prophylaxis to reduce mortality or the requirement of systemic amphotericin B therapy during treatment for refractory acute myeloid leukemia: results of a prospective randomized phase III study. *German AML Cooperative Group. Cancer* 1998;83:291-301.
 92. Lass-Flörl C, Gunsilius E, Gastl G, Englisch M, Koch G, Ulmer H, Dierich MP, Petzer A. Fungal colonization in neutropenic patients: a randomized study comparing itraconazole solution and amphotericin B solution. *Ann Hematol* 2003;82:565-9.
 93. Van Delden C, Lew DP, Chapuis B, Rohner P, Hirschel B. Antifungal Prophylaxis in Severely Neutropenic Patients: How Much Fluconazole is Necessary? *Clin Microbiol Infect* 1995;1:24-30.
 94. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, Pedicone L, Patino H, Durrant S. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356:335-47.

95. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med* 1987;316:1627-32.
96. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1052-9.
97. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005590.
98. Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006;33:240-9.
99. Martin SI, Marty FM, Fiumara K, Treon SP, Gribben JG, Baden LR. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis* 2006;43:16-24.
100. Sudhoff T, Arning M, Schneider W. Prophylactic strategies to meet infectious complications in fludarabine-treated CLL. *Leukemia* 1997;11 (Suppl 2):S38-41.
101. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, Walker J, Abrams D, John SL, Sherer R, Crane L, Labriola A, Caras S, Pulling C, Hafner R. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Clin Infect Dis* 1999; 29:775-83.
102. Vasconcelles MJ, Bernardo MV, King C, Weller EA, Antin JH. Aerosolized pentamidine as pneumocystis prophylaxis after bone marrow transplantation is inferior to other regimens and is associated with decreased survival and an increased risk of other infections. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6:35-43.
103. Souza JP, Boeckh M, Gooley TA, Flowers ME, Crawford SW. High rates of *Pneumocystis carinii* pneumonia in allogeneic blood and marrow transplant recipients receiving dapsone prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1999;29:1467-71.
104. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. *J Infect Dis* 1980;142:338-46.
105. Schubert MM, Peterson DE, Flournoy N, Meyers JD, Truelove EL. Oral and pharyngeal herpes simplex virus infection after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of factors associated with infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:286-93.
106. Barton T, Collis T, Stadtmauer E, Schuster M. Infectious complications the year after autologous bone marrow transplantation or peripheral stem cell transplantation for treatment of breast cancer. *Clin Infect Dis* 2001;32:391-5.
107. Herrmann RP, Trent M, Cooney J, Cannell PK. Infections in patients managed at home during autologous stem cell transplantation for lymphoma and multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1213-7.
108. Seropian S, Nadkarni R, Jillella AP, Salloum E, Burtness B, Hu GL, Zelterman D, Cooper DL. Neutropenic infections in 100 patients with non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease treated with high-dose BEAM chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplant: out-patient treatment is a viable option. *Bone Marrow Transplant* 1999;23: 599-605.
109. Lee JT, Kim YT. Prevalence of antibody to herpes simplex virus. *Korean J Dermatol* 1993;31:38-46.
110. Glenn AM, Fernandez Mauleffinch LM, Pavitt S, Walsh T. Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006706.
111. Yahav D, Gafer-Gvili A, Muchtar E, Skalsky K, Kariv G, Yeshurun M, Leibovici L, Paul M. Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45:3131-48.
112. Liesveld JL, Abboud CN, Ifthikharuddin JJ, Lancet JE, Wedow LA, Oliva J, Stamm CG, Nichols D. Oral valacyclovir versus intravenous acyclovir in preventing herpes simplex virus infections in autologous stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:662-5.
113. Warkentin DI, Epstein JB, Campbell LM, Yip JG, Cox VC, Ransier A, Barnett MJ, Marra F. Valacyclovir versus acyclovir for HSV prophylaxis in neutropenic patients. *Ann Pharmacother* 2002;36:1525-31.
114. Wade JC, Newton B, Flournoy N, Meyers JD. Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1984;100:823-8.
115. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MJ. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:453-5.
116. Choi SM, Lee DG, Park YH, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Choi JH, Yoo JH, Kim DW, Lee JW, Min WS, Shin WS, Kim CC. Infections in patients with acute leukemia : comparison of induction chemotherapy group and reinduction chemotherapy group. *Infect Chemother* 2003;35:78-85.
117. Kim HB, Park SW, Kim US, Kim JW, Shin DH, Oh M, Park S, Kim BK, Choe KW. Infections in patients with acute leukemia (1993-1996). *Korean J Hematol* 1999;34:359-65.
118. Park SH, Choi SM, Lee DG, Choi JH, Yoo JH, Lee JW, Min WS, Shin WS, Kim CC. Current trends of infectious complications following hematopoietic stem cell transplantation in a single center. *J Korean Med Sci* 2006;21:199-207.
119. Rho YH, Lee YJ, Lee J, Eom JS, Sohn JW, Choi CW, Cheoung HJ, Kim WJ, Kim MJ, Kim JS, Park SC. Clinical aspects and

- prognostic factors of neutropenic fever in leukemic patients: 1996-2001. *Korean J Infect Dis* 2002;34:152-9.
120. Rhee JY, Jang EH, Kim ST, Wi YM, Son KM, Cheong HS, Ki HK, Oh WS, Ki Hyun Kim MD, Jung CW, Kim WS, Park K, Peck KR, Song JH. Profiles of infectious complications on the outcomes for the recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Korean J Med* 2007;72:200-8.
121. Kim JS, Oh JM. The patterns of infection and therapy in cancer patients receiving chemotherapy. *J Kor Soc Health-Syst Pharm* 2000;17:481-500.
122. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, Hiemenz S, Hicks JE, Gill V, Steinberg SM, Pizzo PA. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:305-11.
123. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, Trigo JM, Colomer R, Perea S, Gomez C, Ruiz A, Garcia-Carbonero R, Cortes-Funes H. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999;85:213-9.
124. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:312-8.
125. Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan MA. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995;98:224-31.
126. Rolston KV, Rubenstein EB, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:223-37.
127. Rolston KV, Frisbee-Hume SE, Patel S, Manzullo EF, Benjamin RS. Oral moxifloxacin for outpatient treatment of low-risk, febrile neutropenic patients. *Support Care Cancer* 2009.
128. Aquino VM, Herrera L, Sandler ES, Buchanan GR. Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer. *Cancer* 2000; 88:1710-4.
129. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, Busch W, Voulgarelis M, Antoniadou A, Grouzi E, Zoumbos N. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3264-71.
130. Kerr KG, Armitage HT, McWhinney PH. Activity of quinolones against viridans group streptococci isolated from blood cultures of patients with haematological malignancy. *Support Care Cancer* 1999;7:28-30.
131. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, Donnelly JP. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. The Intercontinental Antimicrobial Study Group. *Ann Intern Med* 1994;120:834-44.
132. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, Del Favero A, Bucaneve G, Crokaert F, Kern WV, Klastersky J, Langenaeken I, Micozzi A, Padmos A, Paesmans M, Viscoli C, Glauser MP. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1108-15.
133. Rubinstein E, Lode H, Grassi C. Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Antibiotic Study Group. *Clin Infect Dis* 1995;20:1217-28.
134. Winston DJ, Ho WG, Bruckner DA, Champlin RE. Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients. A randomized trial comparing cefoperazone plus piperacillin, ceftazidime plus piperacillin, and imipenem alone. *Ann Intern Med* 1991;115:849-59.
135. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, Browne M, Commers J, Cotton D, Gress J, Longo D, Marshall D, McKnight J, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986;315:552-8.
136. Behre G, Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Paaz U, Wilhelm M, Hiddemann W. Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 1998;76:73-80.
137. Bohme A, Shah PM, Stille W, Hoelzer D. Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients: a prospective randomized pilot study. *Eur J Med Res* 1998;3:324-30.
138. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, Furno P, Russo D, D'Antonio D, Ricci P, Martino B, Mandelli F. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1295-301.
139. Akova M, Akan H, Korten V, Biberoglu K, Hayran M, Unal S, Kars A, Kansu E. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomised multicentre trial in pa-

- tients without previous prophylactic antibiotics. Meropenem Study Group of Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 1999;13:15-9.
140. Yamamura D, Gucaip R, Carlisle P, Cimino M, Roberts J, Rotstein C. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1704-8.
141. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Hathorn J, Rubin M, Jarosinski P, Gill V, Young RC, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13:165-76.
142. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdiere M, Schwarzer AP, Segal BH, Seymour JF, Szer J, Sanche S. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006;43:447-59.
143. Johnson MP, Ramphal R. Beta-lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. *J Infect Dis* 1990;162:981-3.
144. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000;18:3690-8.
145. Vandercam B, Gerain J, Humblet Y, Ferrant A, Wauters G, Moreau M, Longueville J, Symann M, Straetmans N. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy for febrile neutropenic cancer patients. *Ann Hematol* 2000;79:152-7.
146. Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ. Cancer management: a multidisciplinary approach. 12th ed. New York: CMP Medica; 2009.
147. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:338-48.
148. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:176-89.
149. Jung HW, Chae JW, Kang MR, Yang JC, Moon CS, Ki HK, Chang HH, Oh WS, Kim K, Peck KR, Lee NY, Song JH. Comparative efficacy and safety of cefepime alone versus ceftazidime plus tobramycin in cancer patients with febrile neutropenia. *Infect Chemother* 2004;36:341-9.
150. Lee DH, Kim CK, Ko JY, Ma JR, Lee GY, Chon SY, Kim BS, Noh YH. A comparative study of cefepime versus ceftazidime monotherapy as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients. *J Korean Soc Chem* 2002;20:243-51.
151. Flaherty JP, Waitley D, Edlin B, George D, Arnow P, O'Keefe P, Weinstein RA. Multicenter, randomized trial of ciprofloxacin plus azlocillin versus ceftazidime plus amikacin for empiric treatment of febrile neutropenic patients. *Am J Med* 1989;87:278S-82S.
152. Cometta A, Zinner S, de Bock R, Calandra T, Gaya H, Klastersky J, Langenaeken J, Paesmans M, Viscoli C, Glauser MP. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:445-52.
153. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M, Delmer A, Delain M, Moreau P, Ladeb S, Nalet V, Rollin C, Gres JJ. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepime Study Group. *Clin Infect Dis* 1997;24:41-51.
154. Peacock JE, Herrington DA, Wade JC, Lazarus HM, Reed MD, Sinclair JW, Haverstock DC, Kowalsky SF, Hurd DD, Cushing DA, Harman CP, Donowitz GR. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002;137:77-87.
155. Sanz MA, Lopez J, Lahuerta JJ, Rovira M, Battle M, Perez C, Vazquez L, Julia A, Palau J, Gutierrez M, Capote FJ, Ramos F, Benlloch L, Larrea L, Jarque I. Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: results of an open, randomized, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:79-88.
156. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1549-55.
157. Torfoss D, Hoiby EA, Tangen JM, Holte H, Bo K, Meyer P, Grottum K, Weyde K, Lauritzen GF, Sandstad B, Jacobsen AB, Olsen H, Kvaloy S. Tobramycin once versus three times daily, given with penicillin G, to febrile neutropenic cancer patients in Norway: a prospective, randomized, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:711-7.
158. Choi SM, Lee DG, Kim MJ, Kim DY, Park YH, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Choi JH, Yoo JH, Kim DW, Lee JW, Min WS, Shin WS, Kim CC. Clinical features and risk factors of the septic shock in patients with neutropenic fever. *Infect Chemother* 2003;35:370-6.
159. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, Cantor SB, Martin CG, Kurtin D, Rodriguez S, Lam T, Kanesan K, Bodey G. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol* 2000;18:3699-706.

160. Kim WS, Lee H, Ki HK, Kim CK, Kim SW, Kim S, Peck KR, Kim WS, Youn SS, Lee HK, Kang WK, Park CH, Park KC, Song JH. The efficacy and safety of oral ciprofloxacin therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *J Korean Soc Chem* 2000;18:29-38.
161. Anonymous. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Infect Dis* 1991;163:951-8.
162. Micozzi A, Venditti M, Amadori S, Pulsoni A, Tirindelli C, Martino P. Teicoplanin in the treatment of gram-positive bacteraemia in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1990;76 (Suppl 2):19-23.
163. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005;5:431-9.
164. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:436-44.
165. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997;25:247-59.
166. Glasmacher A, von Lilienfeld-Toal M, Schulte S, Hahn C, Schmidt-Wolf IG, Prentice A. An evidence-based evaluation of important aspects of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11 (Suppl 5):17-23.
167. Kim SH, Park WB, Lee KD, Kang CI, Bang JW, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Outcome of inappropriate initial antimicrobial treatment in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:489-97.
168. Uh Y, Hwang GY, Jang IH, Kwon O, Kim HY, Yoon KJ. Antimicrobial susceptibility patterns and macrolide resistance genes of beta-hemolytic viridans group streptococci in a tertiary Korean hospital. *J Korean Med Sci* 2007;22:791-4.
169. Uh Y, Hwang GY, Jang IH, Yoon KJ, Kim HY. Antimicrobial susceptibilities of viridans streptococci isolated from blood cultures during recent period. *J Lab Med Qual Assur* 2002;24:225-30.
170. Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, Engelhard D, Marchetti O, Akan H, Skoutelis A, Korten V, Vandercam M, Gaya H, Padmos A, Klastersky J, Zinner S, Glauser MP, Calandra T, Viscoli C. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:382-9.
171. Erjavec Z, de Vries-Hospers HG, Laseur M, Halie RM, Daenen S. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:843-9.
172. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4069-79.
173. Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, Alamo D, Ortega M, Lopez J, Mensa J. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:193-200.
174. Brink AJ, Richards GA, Cummins RR, Lambson J. Recommendations to achieve rapid therapeutic teicoplanin plasma concentrations in adult hospitalised patients treated for sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:455-8.
175. Press OW, Ramsey PG, Larson EB, Fefer A, Hickman RO. Hickman catheter infections in patients with malignancies. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:189-200.
176. Cercenado E, Ena J, Rodriguez-Creixems M, Romero I, Bouza E. A conservative procedure for the diagnosis of catheter-related infections. *Arch Intern Med* 1990;150:1417-20.
177. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, Laplanche A, Brun-Buisson C, Tancrede C. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354:1071-7.
178. Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004;140:18-25.
179. Krause R, Auner HW, Gorkiewicz G, Wolfler A, Daxboeck F, Linkesch W, Krejs GJ, Wenisch C, Reisinger EC. Detection of catheter-related bloodstream infections by the differential-time-to-positivity method and gram stain-acridine orange leukocyte cytospin test in neutropenic patients after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol* 2004;42:4835-7.
180. Abdelkefi A, Achour W, Ben Othman T, Torjman L, Ladeb S, Lakhal A, Hsairi M, Kammoun L, Ben Hassen A, Ben Abdeladhim A. Difference in time to positivity is useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:397-401.
181. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, Tancrede C, Leclercq B, Laplanche A, Andreumont A. Earlier positivity of central-venous-versus peripheral-blood cultures is highly predictive of ca-

- theter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998;36:105-9.
182. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad, II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1-45.
183. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM, Croos-Dabrera RV, Kunkel MJ, Knirsch C. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2009;48:203-12.
184. Kim SH, Kang CI, Kim HB, Youn SS, Oh MD, Kim EC, Park SY, Kim BK, Choe KW. Outcomes of Hickman catheter salvage in febrile neutropenic cancer patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:897-904.
185. Dugdale DC, Ramsey PG. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med* 1990;89:137-41.
186. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72: 101-11.
187. Anonymous. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 1989;86:668-72.
188. Klastersky J. Empirical antifungal therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:105-12.
189. Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2004;39 (Suppl 1):S38-43.
190. Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, Leibovici L, Paul M. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008;44:2192-203.
191. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Ame S, Fohrer C, Lioure B, Bilger K, Lutun P, Marcellin L, Launoy A, Freys G, Bergerat JP, Herbrecht R. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1176-84.
192. Yoo JH, Choi JH, Lee DG, Choi S, Shin WS, Kim CC. Analysis of invasive fungal infection after hematopoietic stem cell transplantation or chemotherapy in patients with hematologic diseases. *Infect Chemother* 2004;36:40-5.
193. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46:327-60.
194. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr, Calandra TF, Edwards JE, Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
195. Michallet M, Ito JI. Approaches to the management of invasive fungal infections in hematologic malignancy and hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2009;27: 3398-409.
196. Lee JS, Shin JH, Lee K, Kim MN, Shin BM, Uh Y, Lee WG, Lee HS, Chang CL, Kim SH, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. Species distribution and susceptibility to azole antifungals of *Candida* bloodstream isolates from eight university hospitals in Korea. *Yonsei Med J* 2007;48:779-86.
197. Bal AM, Gould IM. Empirical antimicrobial treatment for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:501-9.
198. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:764-71.
199. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Reboli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdiere M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346:225-34.
200. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, dePauw BE. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351: 1391-402.
201. Girmenia C, Barosi G, Aversa F, Bacigalupo A, Barbui T, Baronciani D, Bosi A, Candoni A, Locasciulli A, Locatelli F, Menichetti F, Musso M, Viscoli C, Rambaldi A. Prophylaxis and treatment of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: results of a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Clin Infect Dis* 2009;49:1226-36.
202. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, Pinkerton CR, Schey SA, Jacobs F, Oakhill A, Stevens RF, Darbyshire PJ, Gibson BE. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997;98:711-8.

203. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, Garber G, Reboli AC, Schwarzer AP, Novitzky N, Boehme A, Chwetzoff E, De Beule K. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:412-22.
204. Park SH, Choi SM, Lee DG, Choi JH, Yoo JH, Min WS, Shin WS. Intravenous itraconazole vs. amphotericin B deoxycholate for empirical antifungal therapy in patients with persistent neutropenic fever. *Korean J Intern Med* 2006;21:165-72.
205. Schuler U, Bammer S, Aulitzky WE, Binder C, Bohme A, Egerer G, Sandherr M, Schwerdtfeger R, Silling G, Wandt H, Glasmacher A, Ehninger G. Safety and efficacy of itraconazole compared to amphotericin B as empirical antifungal therapy for neutropenic fever in patients with haematological malignancy. *Onkologie* 2007;30:185-91.
206. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009;360:1870-84.
207. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000;108:282-9.
208. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Munoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
209. Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive mould infections in the setting of hematopoietic cell transplantation: current trends and new challenges. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:376-84.
210. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, Wilmer A, Verhaegen J, Boogaerts M, Van Eldere J. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1242-50.
211. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, Dhedin N, Isnard F, Ades L, Kuhnowski F, Foulet F, Kuentz M, Maison P, Bretagne S, Schwarzinger M. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009;48:1042-51.
212. Yoo JH, Choi JH, Choi SM, Lee DG, Shin WS, Min WS, Kim CC. Application of nucleic acid sequence-based amplification for diagnosis of and monitoring the clinical course of invasive aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis* 2005;40:392-8.
213. Mennink-Kersten MA, Verweij PE. Non-culture-based diagnostics for opportunistic fungi. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:711-27, viii.
214. Song KH, Lee S, Jang HC, Jeon JH, Park WB, Park KU, Park SW, Oh MD, Choe KW. Diagnostic usefulness of galactomannan assay for invasive aspergillosis. *Infect Chemother* 2009;41:82-9.
215. O'Shaughnessy EM, Shea YM, Witebsky FG. Laboratory diagnosis of invasive mycoses. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:135-58.
216. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42:1417-27.
217. Hachem RY, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Reitzel R, Raad I. Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (1,3) beta-D-glucan in diagnosis of invasive fungal infections: low sensitivity for *Aspergillus fumigatus* infection in hematologic malignancy patients. *J Clin Microbiol* 2009;47:129-33.
218. Yoo JH, Choi SM, Lee DG, Park SH, Choi JH, Kwon EY, Shin WS. Comparison of the real-time nucleic acid sequence-based amplification (RTi-NASBA) with conventional NASBA, and galactomannan assay for the diagnosis of invasive aspergillosis. *J Korean Med Sci* 2007;22:672-6.