



COVID-19 COVID-19

코로나19 환자 치료를 위한

임상진료지침

한국보건 의료연구원 - 대한의학회

Korean Academy of Medical Sciences - National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

COVID-19

코로나19 환자 치료를 위한 최신 근거기반 다학제 임상진료지침 개발

-Living guideline 방법론 적용

Version 2.0.

개정기준일: 2021. 11. 12.

개정발표일(1차): 2021. 12. 1.

한국보건 의료연구원-대한의학회

참여학회(가나다순): 대한감염학회, 대한결핵 및 호흡기학회, 대한소아감염학회,
대한영상의학회, 대한응급의학회, 대한중환자의학회, 대한진단검사의학회



가이드라인 개발 기획

1. 지침개발 배경 및 목적

코로나19는 2021년 현재 전세계적으로 가장 많이 확산된 감염병으로서 예방백신은 비교적 신속하게 개발되었으나 각국의 방역 노력에도 불구하고 여러 변이 바이러스의 출현으로 인해 여전히 코로나19 이전의 일상회복이 어려운 상태이다. 한국은 성공적인 방역을 통해 국민의 건강을 보호해왔으나, 실제 임상 현장에서는 입원환자들의 폐렴 및 기타 장기 감염 관련 치료와 관련된 신속하고 근거에 기반한 임상진료지침 개발 요구가 높다. 실제로 주요 국제기구, 국가단위의 임상진료지침이 개발중이나 아직 국내에서는 근거 기반의 국가단위 임상진료지침이 개발되지 않았다.

코로나19 직후 전세계에서 임상연구가 활발하게 이루어지고 있어, 코로나 감염 확산 초기에 비해 많은 임상적 결과에 대한 논문들이 매일 발표되고 있다. 따라서 방법론적인 측면에서는 근거에 기반하여 신속하게 개발해야 할뿐만 아니라 지속적인 추가 근거의 확인과 권고문 업데이트가 필요한 상황이다.

다양한 임상 양상과 치사율을 보이는 COVID-19와 관련하여 현재로서 지지 치료 외에 확립된 항바이러스제 표준 치료방법은 없으나 생체 내/외 실험 및 여러 국가에서의 치료 경험을 바탕으로 하여 도움이 될 수 있는 항바이러스제 및 기타 약물 치료에 대해 이 지침을 통해 소개하고자 한다.

한국보건의료연구원에서는 대한감염학회와 함께 2020년 약물요법을 중심으로 했던 1차 가이드라인 개발(기간: 2020년 10월 15일부터 12월 31일)이 단기간에 이루어진 바 있으며, 2021년에는 대한의학회의 업무협력 하에 산하 7개 주요 학회(대한감염학회, 대한결핵 및 호흡기학회, 대한소아감염학회, 대한영상의학학회, 대한응급의학학회, 대한중환자의학회, 대한진단검사의학회)와 함께 개발 범위를 약물, 호흡/중환자, 소아감염, 진단 및 영상분야까지 확대하여 개발이 이루어졌다. 그리고 지침과는 별도로 백신 이슈와 대하여서는 신속 보고서를 개발해서 외부 요구에 대응하였다.

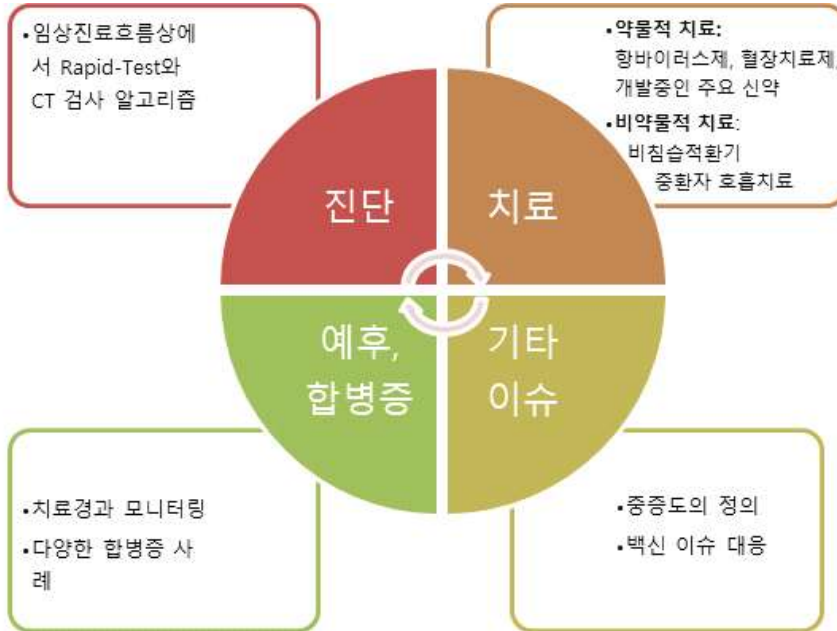


그림 1. 코로나19 임상진료지침 개발 범위

2. 지침개발 그룹 및 운영

○ 운영위원회

개발위원회는 크게 운영위원회, 실무위원회, 자문위원회로 구성된다.

운영위원회는 대한의학회 추천 연구책임자 1인과 한국보건의료연구원 공동연구책임자 1인 및 대한의학회 산하 전문학회 및 기관에서 각 1인씩 추천된 전문위원으로 구성한다. 운영위원회는 지침 기획과 개발 방향성과 지속성 검토, 임상질문 우선순위 선정 및 권고문 검토 등 지침 개발의 전반적인 개발 운영을 담당한다. 정기적으로 화상 또는 대면회의를 통해서 개발단계에 따른 진행 방향과 문제점 및 해결방안 등을 전체회의에서 논의한다.

표 1 지침개발 운영위원회

이름	소속기관	대표전문학회	지침 개발 시 역할
용환석	고려대의대 구로병원 영상의학과	대한의학회	기획 및 총괄
최미영	한국보건의료연구원	해당없음	공동기획 및 총괄
김예진	성균관대의대 삼성서울병원 소아청소년과	대한소아감염학회	운영 및 권고문 검토
김재석	한림대의대 강동성심병원 진단검사의학과	대한진단검사의학회	운영 및 권고문 검토
백진휘	인하대의대 인하대병원 응급의학과	대한응급의학회	운영 및 권고문 검토
염준섭	연세대의대 세브란스병원 감염내과	대한감염학회	운영 및 권고문 검토
조준성	국립중앙의료원 호흡기내과	대한결핵 및 호흡기학회	운영 및 권고문 검토
최치훈	충북대의대 충북대병원 영상의학과	대한영상의학회	운영 및 권고문 검토
홍석경	울산의대 서울아산병원 외과	대한중환자의학회	운영 및 권고문 검토
박동아	한국보건의료연구원	해당없음	운영, 방법론 검토

○ 실무위원회

실무위원회는 각 학회에서 추천된 전문가로 구성하여, 주제별로 임상질문 개발 근거검토, 권고문 초안 작성 등의 실무를 담당한다. 임상질문별로 주 실무위원을 배정하였고, 한국보건의료연구원의 내부 연구진들도 같이 배치하여 임상질문별 문헌검색과 문헌선별, 질평가, 권고문 편집 등을 같이 담당한다. 또한 문헌정보검색을 위해 문헌정보전문가를 섭외하여 지침검색, 최신 문헌 검색전략 구성과 실행에 참여한다.

실무위원회는 효율적인 진행을 위해 ‘약물요법’, ‘호흡 및 중환자 치료’, ‘소아감염’, ‘진단검사’ 및 ‘영상검사’ 5개의 주제로 나눠서 진행하고, 실무위원들은 각 1-2개의 임상질문을 배정받아, 방법론 실무자들과 함께 근거검토 및 권고문을 도출한다.

표 2 지침개발 실무위원회

학회	이름	소속기관	지침 개발 시 역할
대한감염학회	허경민	성균관대의대 삼성서울병원 감염내과	지침개발 실무간사(약물)
	김선빈	고려대의대 안암병원 감염내과	지침개발 실무(약물)
	허중연	아주대의대 아주대학교병원 감염내과	지침개발 실무(약물)
	주은정	강북삼성병원 감염내과	지침개발 실무(약물)
	윤영경	고려대의대 안암병원 감염내과	지침개발 실무(약물)
	김윤정	가톨릭대의대 인천성모병원 감염내과	지침개발 실무(약물)
	정수진	연세대의대 세브란스병원 감염내과	지침개발 실무(약물)
	서유빈	한림대의대 강남성심병원 감염내과	지침개발 실무(약물)
대한결핵 및 호흡기학회	김정현	국립중앙의료원 호흡기내과	지침개발 실무(약물)
	김주혜	국립중앙의료원 호흡기내과	지침개발 실무(약물)
대한소아감염학회	최수한	부산대학교병원 소아청소년과	지침개발 실무간사(소아감염)
	안중균	연세대의대 세브란스병원 소아청소년과	지침개발 실무(소아감염)
	김동현	인하대의대 인하대병원 소아청소년과	지침개발 실무(소아감염)
대한영상의학회	황성호	고려대의대 안암병원 영상의학과	지침개발 실무간사(영상)
	진광남	서울대의대 서울대병원 영상의학과	지침개발 실무(영상)
	남보다	순천향대의대 서울병원 영상의학과	지침개발 실무(영상)
	신재민	연세대의대 강남세브란스병원 영상의학과	지침개발 실무(영상)
대한응급의학회	정유진	전남대의대 전남대병원 응급의학과	지침개발 실무(호흡/중환자)
대한중환자의학회	이학재	울산의대 서울아산병원 외상외과	지침개발 실무(호흡/중환자)
	정인석	전남대의대 전남대병원 흉부외과	지침개발 실무(호흡/중환자)
	정재승	고려대의대 안암병원 흉부외과	지침개발 실무(호흡/중환자)
	최원일	명지병원 호흡기내과	지침개발 실무간사(호흡/중환자)
대한진단검사의학회	이혁민	연세대의대 세브란스병원 진단검사의학과	지침개발 실무간사(진단)
	정세리	한림대의대 강남성심병원 진단검사의학과	지침개발 실무(진단)
	허희재	성균관대의대 삼성서울병원 진단검사의학과	지침개발 실무(진단)
한국보건의료연구원 (방법론그룹)	유수연	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(약물)
	이현정	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무 (호흡/중환자)
	김지민	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무 (진단/영상)
	박정은	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(소아감염)
	류승은	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(약물) 및 총괄
	박찬미	한국보건의료연구원 빅데이터협력팀	통계분석 협력
	고대협	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무지원
	김수연	한국보건의료연구원 정책연구팀	지침개발 실무지원
박경하	원스글로벌 (문헌정보검색전문가)	검색전략 및 문헌검색	

○ 자문위원회

■ 자문 위원

자문위원은 진료지침에서 포괄하는 내용적인 부분에 대하여 개발과정에서의 자문, 그리고 권고문 검토역할을 한다. 대한의학회, 대한감염학회, 대한진단검사의학회에서 추천 받은 위원 중 운영위원회의 추천을 받아 구성한다.

표 3 지침개발 자문위원회

이름	소속	비고	검토분야
염호기	인제대의대 서울백병원 호흡기내과	대한의학회 코로나19전문위원회 위원장	방법론/기획 호흡/중환자
백경란	성균관대의대 삼성서울병원 감염내과	대한감염학회	약물요법
최원석	고려대의대 안산병원 감염내과	대한감염학회	약물요법
홍기호	연세대의대 세브란스병원 진단검사의학과	대한진단검사의학회	진단검사

■ 검토 위원

개발과정에는 직접적으로 참여하지 않고, 외부검토를 위해 권고안 초안을 검토할 위원은 대한의학회, 중환자의학회, 대한항균요법학회에서 추천받은 위원으로 운영위원회 최종 추천을 통해 결정한다.

표 4 지침개발 검토위원회

이름	소속	비고	검토분야
이유경	순천향의대 순천향대부천병원 진단검사의학과	대한의학회 임상진료지침 전문위원회	방법론
김수영	한림대의대 강동성심병원 가정의학과	대한의학회 임상진료지침 전문위원회	방법론
류호걸	서울대의대 서울대병원 중환자의학과	대한중환자의학회	호흡/중환자
추은주	순천향의대 순천향대부천병원 감염내과	대한항균요법학회	소아감염

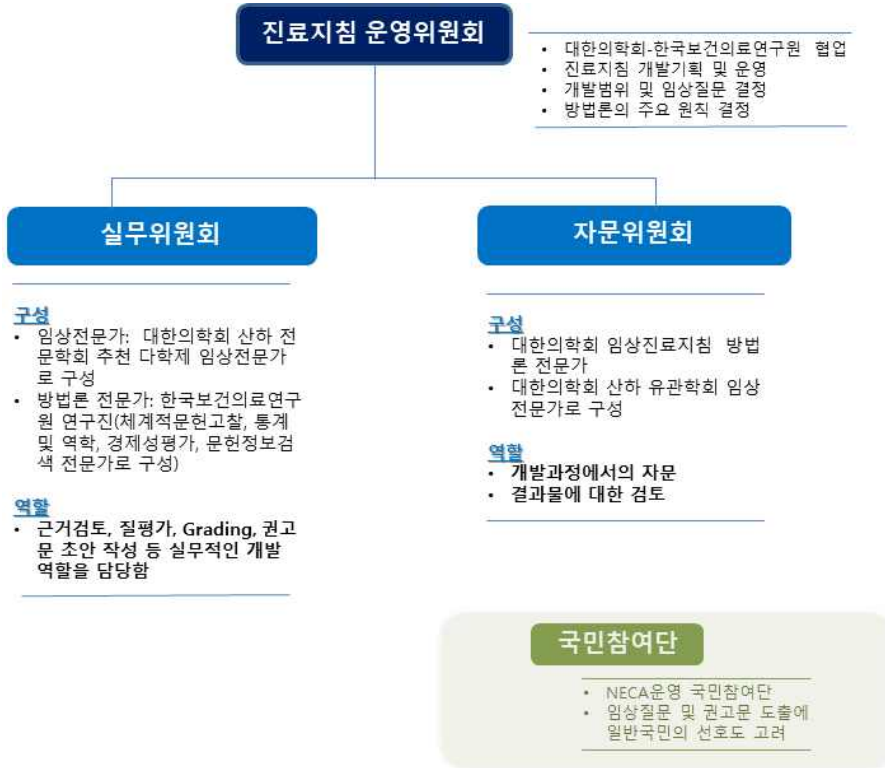


그림 2. 임상진료지침 개발그룹 구성 모식도

3. 지침 적용 대상자

○ 대상자

본 지침은 코로나19로 확진된 환자를 대상으로 하고 성인, 소아도 포함한다.

성인 환자 증증도에 대한 분류는 각 국가 증증도 분류 비교 후 미국 NIH (National Institutes of Health) 와 호주 가이드라인의 증증도 분류 중에서 결정하기로 하였다. WHO (World Health Organization) 등 세계 기준을 참고했을 때 NIH 분류기준이 현재에서는 가장 수용할 만 하다고 판단하였다. 소수의견으로 호주 국가진료지침 역시 한국 기준과 비슷하고 객관적인 분류체계를 사용하여 사용하기에 적절한 분류라는 의견이 있었다. 본 지침에서는 일단 보편적으로 적용되고 있는 NIH 증증도 분류를 수용하였고, 개별 임상질문별로 권고문을 작성하면서 중환자 등에 대한 세부 기준 정보가 추가 필요한 경우는 논의하여 권고문에 별도 표기하기로 하였다. 따라서 성인 코로나19환자의 증증도 분류는 아래와 같이 최종 5단계로 정의하였다.(표 1).

그리고 2021년 발표된 미국 NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Disease) ordinal scale 증증도 분류(그림1)에서는 각 단계의 환자에게 행해지는 임상적 치료가 같이 분류되어 있고 가장 가벼운 무증상(1점)부터 8점(사망)까지의 점수로 구성되어 있다. NIH의 기준이 호흡기 상태에 대한 명확한 정의를, ordinal scale은 호흡기 상태변화에 따르는 의학적 치료를 명시하고는 있어 환자 분류의 이해에 도움이 될 수 있어 개별 문헌들이 각각 보고 하고 있는 환자 상태를 재분류하는데 도움이 될 수 있어 표 2 와 같이 매칭을 시도해보았다. 다만, NIH 기준 중 '중증'의 경우는 산소치료의 범위가 상당히 넓고 다양하며, '심각(critical)'에 해당되는 환자의 상태는 ordinal scale로 설명하기 힘든 패혈증, 다발성 장기부전 환자를 포함하고 있으므로, 해석에 주의를 요한다. 본 진료지침에서도 중증 이상의 환자와 관련하여 특정 권고문에서는 이 표의 증증도 분류를 따르지 않을 수 있다.

표 1 성인 중증도 분류 체계 및 정의

중증도 분류	National Institutes of Health (미국)
1. 무증상	코로나19 검사에 대해 양성 반응은 보이지만 일치하는 증상이 없음 Individuals who test positive for SARS-CoV-2 using a virologic test (i.e., a nucleic acid amplification test or an antigen test), but who have no symptoms that are consistent with COVID-19.
2. 경증 (Mild)	코로나19의 다양한 징후와 증상을 가지고 있지만 호흡곤란, 기타 흉부촬영 검사상 이상소견없음 Individuals who have any of the various signs and symptoms of COVID-19 (e.g., fever, cough, sore throat, malaise, headache, muscle pain, nausea, vomiting, diarrhea, loss of taste and smell) but who do not have shortness of breath, dyspnea, or abnormal chest imaging.
3. 중등도 (Moderate)	임상적인 평가 또는 영상검사서 호흡기질환 소견이면서 산소포화도 94% 이상 Individuals who show evidence of lower respiratory disease during clinical assessment or imaging and who have saturation of oxygen (SpO ₂) ≥94% on room air at sea level.
4. 중증 (Severe)	산소포화도 94%미만, (PaO ₂ /FiO ₂) <300 mmHg, 호흡빈도 분당 30회 초과 또는 폐실질 침투 50% 초과 Individuals who have SpO ₂ <94% on room air at sea level, a ratio of arterial partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen (PaO ₂ /FiO ₂) <300 mmHg, respiratory frequency >30 breaths per minute, or lung infiltrates >50%.
5. 심각 (Critical)	호흡부전, 패혈성 쇼크 그리고/또는 다발성 기관 장애 Individuals who have respiratory failure, septic shock, and/or multiple organ dysfunction.

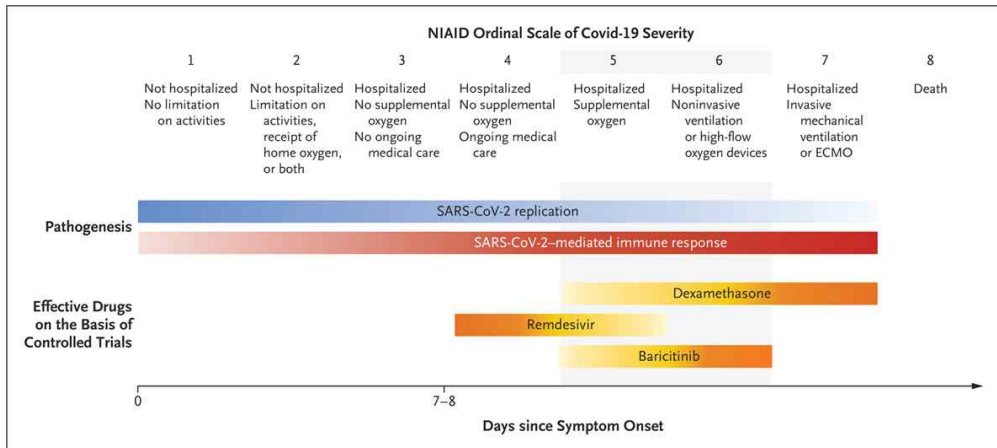


그림 4 NIAID Ordinal Scale of COVID-19 Severity

표 2. 2021년 코로나19지침 성인 중증도 분류 체계 및 정의

중증도 분류	환자 상태 정의(NIH)	Ordinal scale 중증도		입원	산소/ 의학치 료	HF or IMV	MV or ECM O
		분류	정의				
1. 무증상	코로나19 검사에 대해 양성 반응은 보이지만 일치하는 증상이 없음	1	입원이 필요없고 활동의 제한이 없음	X			
2. 경증 (Mild)	코로나19의 다양한 징후와 증상을 가지고 있지만 호흡곤란, 기타 흉부 촬영 검사상 이상소견없음	2	입원하지 않음 활동제약이 있거나 제 택 산소치료를 받는 경 우	X			
		3	입원, 산소치료 필요없 음, 진행되는 의학적 치 료없음	O	X/X		
3. 중등도 (Moderate)	임상적인 평가 또는 영상검사에서 호흡기질환 소견이면서 산포화도 94% 이상	4	입원, 산소치료 필요없 음. 진행되는 의학적 치료는 있음	O	X/O		
4. 중증 (Severe)	산소포화도 94%미만, (PaO ₂ / FiO ₂) <300 mmHg, 호흡빈도 분당 30회 초과 또는 폐실질 침투 50% 초과	5	입원 산소치료(nasal, 마스크)	O	O/O		
		6	입원 비침습적 기계호흡 고유량 산소치료	O		O	
		7	입원 침습적 기계호흡 또는 ECMO*	O			O
5. 심각* (Critical)	호흡부전, 패혈성 쇼크 그리고/또는 다발성 장기기능상실(장기부전)*						

주: HF, High flow oxygen(고유량산소치료); NIV, Non Invasive Ventilation (비침습적 기계호흡), MV, Mechanical Ventilation (기계호흡); ECMO, Extracorporeal membrane oxygenation; 체외막산소요법

* 침습적기계호흡과 ECMO는 급성호흡부전과 관련된 치료에 한정적일 수 있고, 실제 패혈성 쇼크 및 다발성 장기기능상실에 따른 지지치료는 환자상태에 따라 다른 치료방법이 별도로 필요하기 때문에, 정확한 매칭을 하기는 어려움.

소아의 경우는 성인과는 달리 질병의 진행양상의 차이가 있어 별도의 중증도 기준이 필요하여 마찬가지로 여러 가이드라인(호주 가이드라인 미국 분류)을 검토한 후 미국소아감염학회 기준이 적절하다고 판단하고 다음과 같이 4단계로 정의하였다<표3>

표 3. 소아 중증도 분류 체계 및 정의

중증도 분류	Pediatric Infectious Diseases Society (미국)
1. 경증 (Mild)	상기도에 국한된 증상으로 보조 산소 요법을 추가 또는 증가시킬 필요는 없음 No new or increased supplemental oxygen requirement, with symptoms limited to the upper respiratory tract.
2. 중등도 (Moderate)	하부 호흡기를 포함한 증상 또는 흉부X선촬영상의 이상은 있으나 보조 산소 요법을 추가 또는 증가시킬 필요는 없음 No new or increased supplemental oxygen requirement, with symptoms involving the lower respiratory tract, or radiographic findings on chest X ray
3. 중증 (Severe)	보조산소요법을 추가하거나 증가시킬 필요는 있으나, 비침습적/침습적 기계호흡이 필요하지는 않은 상태 New or increase from baseline supplemental oxygen requirement without need for new or increase in baseline noninvasive/invasive mechanical ventilation
4. 심각 (Critical)	패혈증 또는 다기관 장기손상 또는 임상적 상태 악화가 빠르게 진행되어, 침습적 또는 비침습적 기계호흡이 필요하거나 증가시킬 필요가 있는 상태 New or increased requirement for invasive or noninvasive mechanical ventilation, a sepsis, or multiorgan failure OR rapidly worsening clinical trajectory that does not yet meet these criteria

○ 대상자 가치와 선호도

국가수준 및 공공 보건 주제와 관련된 가이드라인의 경우 대상자의 선호를 조사하여 임상질문 개발에 반영하는 절차가 있다(예, 호주 COVID-19 지침). 이번 진료지침에서는 임상적 치료에 초점을 두고 개발위원회 내에서의 임상질문 우선순위조사를 시행하였으나, 이번 2차 권고안이 개정된 뒤 NECA 국민참여단에 이를 공개하고, 향후 임상질문과 관련된 추가 의견을 조사하는 공개적인 의견 접수 경로를 마련하고자 한다. 권고에서는 최대한 관련된 문헌을 검토하거나 논의를 통해 권고안 도출에 대상자의 가치와 선호도를 고려할 예정이다.

4. 지침 목표 사용자 및 적용 환경

국내 코로나19 확진된 환자를 치료하는 의료인을 대상으로 한다. 대상 의료기관의 규모나 지정병원 여부에 대하여는 일단 제한하지 않았으나, 필요한 경우 '권고 고려사항'에 기술하도록 하였다.

5. 지침 범위 및 임상질문 개발

○ 지침 개발 범위(Scope)와 임상질문

2020년 1차 진료지침의 범위는 코로나19 환자의 예후를 향상시키는 데에 도움이 되는 약물 치료와 항체 치료, 그리고 코로나19 감염이나 중증 진행 위험을 감소시키는 기타 혈장치료 등을 포함하였다.

2021년 2차 진료지침에서 증재의 범위는 약물 치료 대상도 확대되었고 호흡 및 중환자 치료, 진단검사, 영상검사, 소아감염 분야로 넓어졌다. 임상질문은 사전에 개발그룹의 브레인스토밍 과정 및 선행 진료지침이나 주요 가이드라인에서 다루어진 치료제들을 사전에 검토하였고 개발 그룹의 합의에 의해 각 치료제들의 우선순위를 결정하였다.

비공식적 합의에 의해 도출된 영역은 약물치료, 진단 및 영상 분야였고, 다수의 임상질문을 선정한 후 5점 척도에 의해 실무위원회 투표방식을 거쳐 우선순위의 임상질문을 선정한 영역은 호흡/중환자 영역과 소아감염 영역이었다.

특히 PCIO 요소 중에서 Outcome 요소의 경우는 근거수준 평가 즉 GRADE 평가와도 관련이 있어, 실무위원회의 논의를 통해 임상질문별로 중요한 결과지표들을 나열하고 합의에 의해 핵심적(critical), 중요한(important) 결과지표로 분류하였고, 이는 결과요약 표에 반영되었다.

각 임상질문 목록과 PICO 요소는 표#에 요약하였고, 각 권고문에도 제시되었다.

○ 임상질문 목록-약물

- 환자군(P): 코로나19 확진환자(중증도 분류 NIH 5단계 준용, 입원여부는 제한하지 않음)
 - (1) 무증상, (2) 경증(mild), (3) 중등도(moderate), (4) 중증(severe), (5) 심각(critical)

- 중재(I)

대분류	중분류	소분류	핵심질문 번호		Intervention	핵심질문(문장형)	
			20년 CQ	21년 CQ			
antiviral drugs	remdesivir	remdesivir	1	1	remdesivir	코로나19 환자에서 렘데시비르(remdesivir)의 투여가 표준 치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?	
	other antiviral drugs	other antiviral drugs	4	2	favipiravir	코로나19 환자에서 기타항바이러스제(favipiravir, ribavirin, umifenovir, baloxavir marboxil)의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?	
					ribavirin		
					umifenovir		
baloxavir marboxil							
ivermectin	ivermectin	-	3	ivermectin ± doxycycline	코로나19 환자에서 이버멕틴(ivermectin) 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?		
immuno-modulators	corticosteroids	inhalant glucocorticoids	-	4	budesonide	코로나19 환자에서 흡입형 스테로이드(inhalant steroids) 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?	
					ciclesonide		
		corticosteroids for systemic use	5	5	dexamethasone	코로나19 환자에서 스테로이드의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?	
				prednisone			
				hydrocortisone			
				methylprednisolone			
	IL-6 inhibitor	IL-6 inhibitor	IL-6 inhibitor	6	6	tocilizumab	코로나19 환자에서 IL-6 억제제(tocilizumab, sarilumab)의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?
						sarilumab	
satralizumab							
IL-1 inhibitor	IL-1 inhibitor	7	7	anakinra	코로나19 환자에서 IL-1 억제제(anakinra) 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?		

대분류	중분류	소분류	핵심질문 번호		Intervention	핵심질문(문장형)
			20년 CQ	21년 CQ		
	interferons	interferons	8	8	interferon	코로나19 환자에서 인터페론(interferon) 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?
	kinase inhibitor (Janus kinase inhibitors)	kinase inhibitor (Janus kinase inhibitors)	-	9	baricitinib tofacitinib ruxolitinib	코로나19 환자에서 키나제 억제제(baricitinib, tofacitinib, ruxolitinib)의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?
	immunoglobuline	immunoglobuline	10	10	IVIg: Non SARS-CoV-2 specific	코로나19 환자에서 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 비특이적 면역글로불린(conventional IVIG)의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?
antibody product	convalescent plasma	convalescent plasma	9	11	convalescent plasma	코로나19 환자에서 혈장치료제의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?
	anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies	anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies	-	12	bamlanivimab REGN-CoV2 (casirivimab+imdevimab) regdanvimab	코로나19 환자에서 단일항체치료제의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?
	immunoglobuline	immunoglobuline	-	13	IVIg: SARS-CoV-2 specific	코로나19 환자에서 중증급성호흡기증후군 코로나 바이러스 2(SARS-CoV-2) 특이적 정맥용 면역글로불린의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?
miscellaneous	protease inhibitor	protease inhibitor	-	14	camostat nafamostat	코로나19 환자에서 단백분해효소 억제제(camostat mesilate, nafamostat mesylate)의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

- 비교군(C): 표준치료(standard of care) 또는 위약(placebo)
- 결과변수(O): 핵심적(critical) - 사망, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간)
 - 중요한(important) - 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응
- 연구설계(SD): RCT (Randomized controlled trial)

○ 임상질문 목록-호흡/중환자

번호	핵심질문(문장형)	환자군(P)	중재(I)	비교군(C)	결과변수(O)	연구설계(SD)
1,2	코로나19 환자에서 치료용량의 항응고제 투여가 예방용량 투여에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?	코로나19 확진자로 일반 병실 혹은 중환자실에 입원한 환자	치료용량 또는 중간용량의 항응고제	예방용량의 항응고제	(1) 핵심적 결과: 사망, 혈전색전 발생, 중대한 이상반응(출혈 등) (2)중요한 결과: 중환자실 치료 진행, 기계환기 실시(또는 유지기간) (3)중요하지 않은 결과: 퇴원, 입원(혹은 입원기간)	RCT, 코호트연구
3	코로나19 환자에서 조기삽관(early intubation)이 지연삽관(delayed intubation)에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?	코로나19 확진자로 중환자실에 입원한 환자	조기삽관	지연삽관	(1)핵심적 결과지표: 사망, 중환자실 재원기간, 기계환기 유지 기간 (2)중요한 결과지표: 입원기간 (3)중요하지 않은 결과지표: ICU free days, ventilator free days	RCT, 코호트연구
4	코로나19 환자에서 체외막산소요법(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 적용이 기계환기에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?	코로나19 확진자로 중환자실에 입원한 환자	체외막산소요법	기계환기	(1) 핵심적 결과지표: 사망, 퇴원, 중대이상반응(급성 신손상) (2)중요한 결과지표: 기계환기 유지 기간, 중환자실 치료 기간, 입원 기간 (3) 중요하지 않은 결과지표: 임상적 호전	RCT, 코호트연구
5	코로나19로 인한 중증의 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS) 환자에서 호기말양압(positive end expiratory pressure, PEEP) 적용이 기계환기에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?	코로나19로 인한 중증의 급성호흡곤란증후군(ARDS) 환자	높은 호기말양압(PEEP)	낮은 호기말양압(PEEP)	(1) 핵심적 결과지표: 사망, 산소화(Oxygenation), 압력 손상(pressure injury; barotrauma) (2) 중요한 결과지표: 폐 모집정도(recrutability), 중대한 이상반응, 임상적 호전	RCT 또는 관찰연구 (단일군 연구 포함)
6	코로나19 환자에서 복와위(prone position)가 비복와위에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?	중등증에서 중증의 급성호흡부전이 있는 코로나19 환자	복와위	비복와위(no proning)	(1)핵심적 결과지표: 사망, 기관삽관, 이상반응 (2)중요한 결과지표: 중환자실 입실, 입원기간(병원 또는 중환자실 입원기간)	RCT, 코호트연구

○ 임상질문 목록-소아감염

번호	핵심질문(문장형)	환자군(P)	중재(I)	비교군(C)	결과변수(O)	연구설계(SD)
1	소아 다기관 염증증후군(multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) 환자에서 정맥용 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG)과 스테로이드 병용투여는 IVIG 단독투여 대비 임상적 효과가 있는가?	Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (MIS-C)	Intravenous immunoglobulin (IVIG) plus corticosteroids	Intravenous immunoglobulin	(핵심적) 사망, 침습적 기계환기 필요, 혈액학적 보조 치료, (중요한) 치료 시작 2일 이후 발열 지속 또는 재발, 심혈관계 기능 저하, 관상동맥류 이상, 2차 치료 약제 사용(추가적인 면역조절제) 등	RCT 또는 비교군이 있는 관찰연구
2	소아 다기관 염증증후군 환자에서 스테로이드 단독 치료가 IVIG 단독 치료 대비 임상적 효과가 있는가?		Corticosteroids	Intravenous immunoglobulin		
3	소아 다기관 염증증후군 환자에서 기타 면역 조절제제(인터루킨-1 억제제, 인터루킨-6 억제제, anti-TNF)는 임상적 효과가 있는가?		Other immuno-modulatory agents -Anakinra -Infliximab -Tocilizumab	표준치료	(핵심적) 사망, 침습적 기계환기 필요, 혈액학적 보조 치료, (중요한) 퇴원시 심장동맥류, 심혈관계 기능의 변화, 치료시작 2일후 임상적 회복, 치료시작후 48 시간 이상 발열 지속 등	RCT 또는 관찰연구 (단일군 연구 포함)
4	소아 다기관 염증증후군(multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) 환자에게 아스피린 및 항응고요법이 필요한가?		아스피린 및 항응고요법 (Aspirin and/or anticoagulants)	표준치료	(핵심적) 사망, 혈전 발생(예방), (중요한) 퇴원 시 심장동맥류, 심혈관계 기능의 변화 등	RCT 또는 관찰연구 (단일군 연구 포함)

○ 임상질문 목록-진단

번호	핵심질문(문장형)	환자군(P)	중재(I)	비교군(C)	결과변수(O)	연구설계(SD)
1	코로나19 유증상자를 대상으로 신속항원검사의 진단 정확도는 어떠한가?	코로나19 의심환자(유증상, 무증상 포함) symptomatic, asymptomatic	신속항원검사(Rapid antigen test, RAT) -검체: swab (saliva 제외) - 자가진단키트, 및 자가진단 키트와 유사하게 별도의 시설과 장비 없이 검사가 가능한 제품	RT-PCR	(핵심적) 민감도, 특이도	진단정확성 평가연구
2	코로나19 무증상자를 대상으로 신속항원검사의 진단 정확도는 어떠한가?					

○ 임상질문 목록-영상

번호	핵심질문(문장형)	환자군(P)	중재(I)	비교군(C)	결과변수(O)	연구설계(SD)
1	코로나19 진단 및 치료 중인 환자에서 폐색전증이 의심되는 경우 조영증강 흉부CT는 진행되어야 하는가?	폐색전증이 의심되는 코로나19 환자	조영증강 흉부CT Contrast-enhanced chest CT	no CT, 비조영 흉부CT	(핵심적) 발견율 임상경과: 사망율, 호흡부전, 회복, 방사선노출, 의료종사자 에 대한 감염전파	RCT 또는 비교군이 있는 관찰연구 (단일군 연구 포함)
2	유증상 코로나19 감염 환자에서 흉부X선 추적 검사를 진행해야 하는가?	유증상 코로나19 환자	흉부영상 X선 추적검사	추적검사 없음	(핵심적) 흉부X선 상 폐병변의 변화	RCT 또는 비교군이 있는 관찰연구 (단일군 연구 포함)

6. 이해관계상충 관리

기존 이해관계상충 선언문 서식을 사전에 검토한 후 운영위원회에서 검토하여 개정하였다. 기존에는 기간에 대한 제한이 없었으나, 최근 3년 이내의 활동으로 기간을 부여하고, 비재정적 영역과 재정적 영역에 대한 구분을 두었다. 비재정적 영역에서는 지적재산권 및 고용(직접/비직접)을 구분하고 리더십 관련 항목을 신규로 추가하였다. 재정적 영역에서는 연구비와 사례금의 성격을 명확하게 구분하고 비용 상한에 대한 부분은 위원들의 논의하에 합의하여 결정하였다.

최종 수정된 서식<부록 #> 모든 참여자가 작성하였고, 지침개발 초기 전체 확인 후 권고문에 영향을 미칠만한 이해관계상충이 있는 경우 및 개발과정 전체에서 변동이 있는 경우는 자발적인 보고 후 운영위원회에서 검토하기로 하였다. 만약 권고문에 영향을 미칠만한 이해관계상충이 있는 경우는 근거 검토에만 참여하고 최종 권고문의 권고등급 결정시에는 논의에 참여하지 않기로 하였다. 위원들 중 권고문에 영향을 미칠만한 이해관계상충이 있는 의원은 없었고, 짧은 개발기간 중 이해관계상충에 대해 변동사항을 보고한 위원은 없었다.

7. 동료검토 및 외부검토

동료검토는 2단계로 진행된다. 실무위원들이 작성한 권고문은 분과별로 동료검토를 진행한 후 수정사항을 반영하고, 수정된 권고문은 운영위원 및 각 분과별 실무간사들이 다른 분과의 작성 권고문에 대한 동료검토를 서면을 통해 추가로 실시한다. 평가위원의 전문영역을 고려하여 1인당 2~5개 이내의 권고문을 검토하도록 배정하였다. 권고문별 동의정도를 1점(매우 비동의)부터 9점(매우 동의) 척도를 사용하여, 평균 및 중앙값, 변이계수를 산출하고, 주관적인 수정의견까지 수렴하여 최종 권고문 수정에 참고한다.

자문위원회는 최종결과물(권고문 및 근거자료 전체)에 대한 서면 검토를 사전에 정한 외부검토 서식<부록 #>에 따라 진행한다. 최종 검토와 수정이 끝난 권고문은 NECA 홈페이지 게시판에 공개하며, 2주간 공개 의견 수렴을 시행한다.

8. 재정 및 편집의 독립성

본 진료지침은 한국보건의료연구원의 연구비를 지원받아 수행되었다(과제번호: NECA-P-21-004). 연구비 지원과 관련하여 진료지침의 내용의 독립성에는 영향을 미치지 않았다.

9. 진료지침의 개정

본 진료지침은 코로나19 연구의 동향을 반영하기 위한 living guideline으로 기획되었다. 따라서 매달 검색전략을 업데이트하여 결과를 반영하기로 하였다. 다만 근거선택과 근거 합성, 근거수준 평가에 소요되는 시간이 최소 3개월임을 고려하여 매달 권고문의 개정은 현실적으로 어렵다는 점이 논의되었다. 이는 국제적인 동향을 모니터링해 보았을때도 호주 가이드라인 수준의 국가적 역량이 집중되지 않는 이상, 단일기관 차원에서의 발표는 현실적으로 최소 3개월이라는 점을 확인할 수 있었다. 따라서, 근거 모니터링은 매달 간격을 지속하되 향후 개정 권고문의 발표는 3개월 전후로 이루어질 것으로 보인다. 또한 임상질문별로 약물요법처럼 매달 모니터링이 필요할 만큼의 논문발표가 신속하게 이루어지는 분야가 있는 반면, 호흡/중환자 치료 분야의 경우는 논문발표가 신속하게 이루어지지 않는 분야가 있었다. 또한 작년의 경우에도 하이드록시클로로퀸 같이 더 이상 논란의 여지가 없어, 근거검토를 더 이상 지속할 필요가 없는 경우 및 코로나19치료제로 새롭게 대두되는 경구치료제의 등장 등 상황을 고려해서 임상질문에 추가할 필요가 발생하기도 하였다. 따라서 다음 개정은 3개월 전후로 목표하되 이런 점을 고려한 개정이 이루어질 예정이다. 다음 표는 현재까지의 근거문헌 업데이트 검토 현황을 요약한 것이다.

10. 진료지침의 확산 및 실행

최종 권고문은 한국보건의료연구원 홈페이지 내 'COVID-19 living guideline'게시판을 통해 공지될 예정이고, 각 분과별로 주요 학회 게시판에 동일 내용을 홍보할 예정이다. 보건복지부, 질병관리청 등 유관기관에 안내하고, 보도자료를 통해 확산할 예정이고, 진료지침 발표 이후 확산정도는 보도자료 모니터링을 통해 가능하다. 코로나19의 경우는 국제적인 근거 교류, 진료지침의 공개가 적극적으로 일어나고 있어, GIN (Guideline International Network)에도 등재를 추진할 예정이다.

방법론과 주제별 권고문, 그리고 지침에 포함된 주요한 체계적문헌고찰의 경우는 학술지 발표를 진행할 예정이다.

임상현장에서 진료지침 발표 후 약물 등 중재법 사용의 변화를 모니터링 할 계획이며, 운영위원회의 논의를 거쳐 확정한 중재법에 대해 보건의료빅데이터 공개자료를 활용한 사용변화를 모니터링하고자 한다.

II

가이드라인 개발방법

1. 개발방법 개요

임상질문이 확정된 이후, 개발방법을 결정하였다. 현재 주요 국가별 기구별로 상당한 수의 진료지침이 발표되고 있어, 일부 영역에서는 수용개작도 기본적으로 고려하였으나, 기존 지침에서 근거검색을 완료한 시점과 현재 시점과의 차이가 있어서 실제 개발에서는 모두 신규 직접 개발방식으로 결정하고 기존 진료지침은 권고문 작성에 참고하기로 하였다.

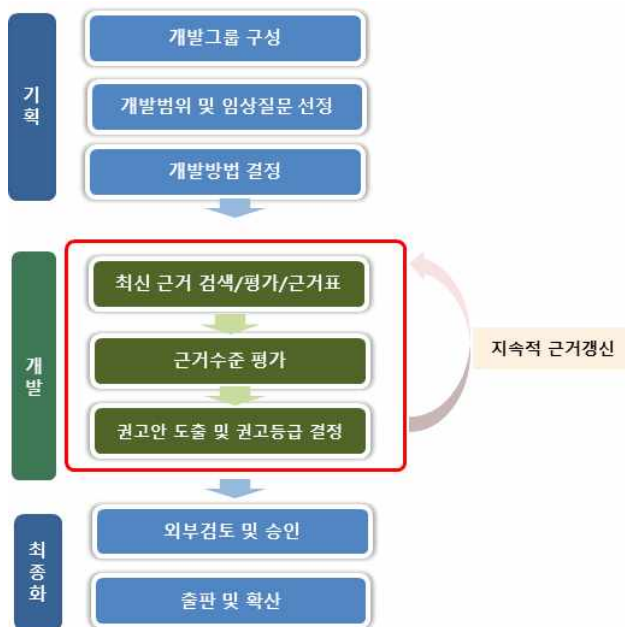


그림 5. 개발과정 모식도

2. 최신 근거의 검색 및 선택

○ 검색원 및 기본 검색전략

1차 진료지침때는 수용개작을 기반으로 하여 신속한 개발을 위해 문헌검색DB를 PubMed와 KMBASE로 제한했으나, 2차 진료지침 개정에서는 포괄적 문헌검색을 계획하였다.

이번 포괄적 문헌검색의 검색원으로는 PubMed, EMBASE, Cochrane CDSR, 국내 DB는 KMBASE, KISS를 이용해 검색하고 수기검색을 통해 검색결과를 보완하였다. 코로나19가 현재 진행 중인 상황이므로 preprint DB 중 MedRxiv, bioRxiv를 이용하는 부분은 근거가 매우 신속하게 변화하는 분야에 한정(예, 백신, 델타변이 이슈 등)해서 진행하였다.

검색원과 검색전략 구성은 문헌정보검색전문가와 함께 진행하였다. 1차 진료지침 당시와 대비하여 COVID-19가 정식 MeSH 용어로 확정되는 등의 검색어 변화가 있었고, 약물명 등 추가되는 부분들이 있어 이를 반영하였다.

기본적으로는 임상질문별로 실무위원들의 검색어 제안과 이를 반영한 검색식 초안은 PubMed로 작성하였다. 이를 실무위원들이 검색된 결과와 함께 검토하여 추가적인 수정의견을 받아서 다시 문헌정보검색전문가가 수정된 전략을 송부, 최종적으로 검색전략이 확정되면 전체 데이터베이스를 검색하는 3단계 전략으로 진행하였다.

검색어는 코로나19와 관련된 용어들 예를 들어 ‘coronavirus’, ‘novel coronavirus’, ‘novel coronavirus 2019’, ‘2019 nCoV’, ‘COVID-19’, ‘Wuhan coronavirus’, ‘Wuhan pneumonia’, ‘SARS-CoV-2’ 및 각 증재나 치료제별로 검색어를 선별하였다. 통제어와 유사어를 고려한 자연어를 선정하여 검색전략을 마련하였고 각 DB별 특성에 따른 검색이 진행되었다. 검색어 선정 예시는 <표 3>에 제시하였고, 실제 각 임상질문별 검색전략은 <부록 1>에 제시되어 있다.

검색기간은 1차 검색이 진행된바 있던 약물요법의 경우는 2020년 6월부터 최근시점까지(2021년 6월 14일 완료), 소아감염, 진단, 영상, 호흡 및 중환자 분야는 각 상황에 따라 시작시점을 논의하였으며, 2020년 3월부터 최근 시점까지(2021년 6월 29일~7월 14일까지 완료) 순차적으로 검색을 완료하였다.

표 3. 검색어 예시 (CQ1-Remdesivir)

통제어 (MeSH)	MeSH Entry Terms	통제어 (Emtree)	Emtree Synonyms	Text Words
P: COVID-19				
"COVID-19"[Mesh]	COVID-19 COVID 19 COVID-19 Virus Disease COVID 19 Virus Disease COVID-19 Virus Diseases Disease, COVID-19 Virus Virus Disease, COVID-19 COVID-19 Virus Infection COVID 19 Virus Infection COVID-19 Virus Infections Infection, COVID-19 Virus Virus Infection, COVID-19 2019-nCoV Infection 2019 nCoV Infection 2019-nCoV Infections Infection, 2019-nCoV Coronavirus Disease-19 Coronavirus Disease 19 2019-nCoV Disease 2019 nCoV Disease 2019-nCoV Diseases Disease, 2019-nCoV COVID19 Coronavirus Disease 2019 Disease 2019, Coronavirus SARS Coronavirus 2 Infection SARS-CoV-2 Infection Infection, SARS-CoV-2 SARS CoV 2 Infection SARS-CoV-2 Infections COVID-19 Pandemic COVID 19 Pandemic COVID-19 Pandemics Pandemic, COVID-19 2019 Novel Coronavirus Disease 2019 Novel Coronavirus Infection	exp coronavirus disease 2019/	coronavirus disease 2 coronavirus disease 2019 pneumonia coronavirus infection 2019 COVID COVID 19 induced pneumonia COVID 2019 COVID-19 induced pneumonia COVID-19 pneumonia nCoV 2019 disease nCoV 2019 infection p a u c i s y m p t o m a t i c coronavirus disease 2019 SARS coronavirus 2 pneumonia SARSCoV2 disease SARS-CoV2 disease SARS-CoV-2 disease SARSCoV2 infection SARS-CoV2 infection SARS-CoV-2 pneumonia severe acute respiratory syndrome 2 severe acute respiratory syndrome 2 pneumonia severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 infection severe acute respiratory syndrome CoV-2 infection Wuhan coronavirus disease Wuhan coronavirus infection 2019 novel coronavirus epidemic new coronavirus pneumonia novel coronavirus 2019 disease novel coronavirus 2019 infection novel coronavirus disease 2019 novel coronavirus infected pneumonia novel coronavirus infection 2019 novel coronavirus pneumonia coronavirus disease 2010 COVID-10	2019nCoV 19nCoV COVID19* SARSCOV-2 SARSCOV2 corona virus 2 Wuhan Hubei new coronavirus n o v e l coronavirus novel corona virus novel CoV
"SARS-CoV-2"[Mesh]	SARS-CoV-2 Coronavirus Disease 2019 Virus Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus SARS-CoV-2 Virus	exp Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2/	2019 nCoV 2019 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 HCoV-19 Human coronavirus 2019	

통제어 (MeSH)	MeSH Entry Terms	통제어 (Emtree)	Emtree Synonyms	Text Words
	SARS CoV 2 Virus SARS-CoV-2 Viruses Virus, SARS-CoV-2 2019-nCoV COVID-19 Virus COVID 19 Virus COVID-19 Viruses Virus, COVID-19 Wuhan Coronavirus Coronavirus, Wuhan SARS Coronavirus 2 Coronavirus 2, SARS Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 2019 Novel Coronavirus 2019 Novel Coronaviruses Coronavirus, 2019 Novel Novel Coronavirus, 2019		nCoV-2019 SARS2 (virus) SARS-related coronavirus 2 Sever acute respiratory syndrome coronavirus 2 Severe acute respiratory coronavirus 2 Severe acute respiratory syndorme coronavirus 2 severe acute respiratory syndrome 2 virus severe acute respiratory syndrome corona virus 2 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 Severe acute respiratory syndrome coronovirus 2 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 severe acute respiratory syndrome CoV-2 virus Severe acute respiratory syndrome related coronavirus 2 Severe acute respiratory syndrome virus 2 Severe acute respiratoy syndrome coronavirus 2 2019 new coronavirus novel 2019 coronavirus novel coronavirus-19	
I: Remdesivir				
"remdesivir" [Supplementary Concept]	remdesivir Veklury GS-5734 GS 5734	exp remdesivir/	gs5734 redyx	

○ 지속적 근거검색 업데이트(living systematic review)

코로나19 치료제에 대한 문헌이 지속적으로 업데이트되고 있어, 검색은 1개월 단위로 업데이트하여 주요 근거를 확인하여 권고 개정에 반영하기로 하였다. 약물요법은 2021년 8월부터 매월 10일을 기준으로 매달 검색을 업데이트하였고, 그 외 모든 임상질문들은 2021년 9월부터 매월 10일을 기준으로 매달 검색을 업데이트하였다. 검색업데이트를 위해서는 Ovid-MEDLINE을 검색원으로 변경하였고, 여기에는 Pre-print DB 검색 결과도 포함되고 있다. 지속적 근거 업데이트 관리를 위해 문헌 선별과 정에는 유료 체계적 문헌고찰 반자동화 소프트웨어인 Covidence를 구매하여 활용하였다.

○ 문헌 선택기준

각 임상질문별로 임상질문의 PICO요소와 연구설계를 기준으로 포함기준과 배제기준을 마련하였다. 이는 각 임상질문별로 실무위원회의 논의를 통해 마련하였다. 따라서 같은 주제의 임상질문에도 증재의 특성과 대상자 특성에 따라 별도의 선택배제 및 배제기준이 마련되었다.

표 4. 연구 선택기준 예시

선택기준	배제기준
<ol style="list-style-type: none"> 1. 코로나19 환자를 대상으로 하는 연구 2. 임상질문의 치료제를 중재법으로 선택하고 있는 연구 3. 표준치료(standard of care) 또는 무처치/위약을 대조군으로 하는 연구 4. 결과지표로 치료의 유효성(사망률감소, 치료반응, 증상 개선 등)과 안전성(부작용, 합병증 등)을 보고하고 있는 연구 5. 무작위배정임상시험연구 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 코로나19 환자를 대상으로 하지 않는 연구 2. 임상질문의 치료제를 중재법으로 선택하지 않은 연구 3. 표준치료(standard of care) 또는 무처치/위약을 대조군으로 하지 않은 연구 4. 결과지표로 치료의 유효성(사망률 감소, 치료반응, 증상 개선 등)과 안전성(부작용, 합병증 등)을 보고하고 있지 않은 연구 5. 관찰연구 및 case report 등 6. 한국어나 영어가 아닌 연구 7. 진행 중인 연구로 연구결과가 보고되지 않은 경우

문헌 검색이 지속적으로 진행되는 것을 반영하여 문헌선정흐름도 역시 이를 반영하여 수정하여 사용하였다. 그림은 예시이며, 임상질문별 문헌선정흐름도는 부록2에 제시하였다.

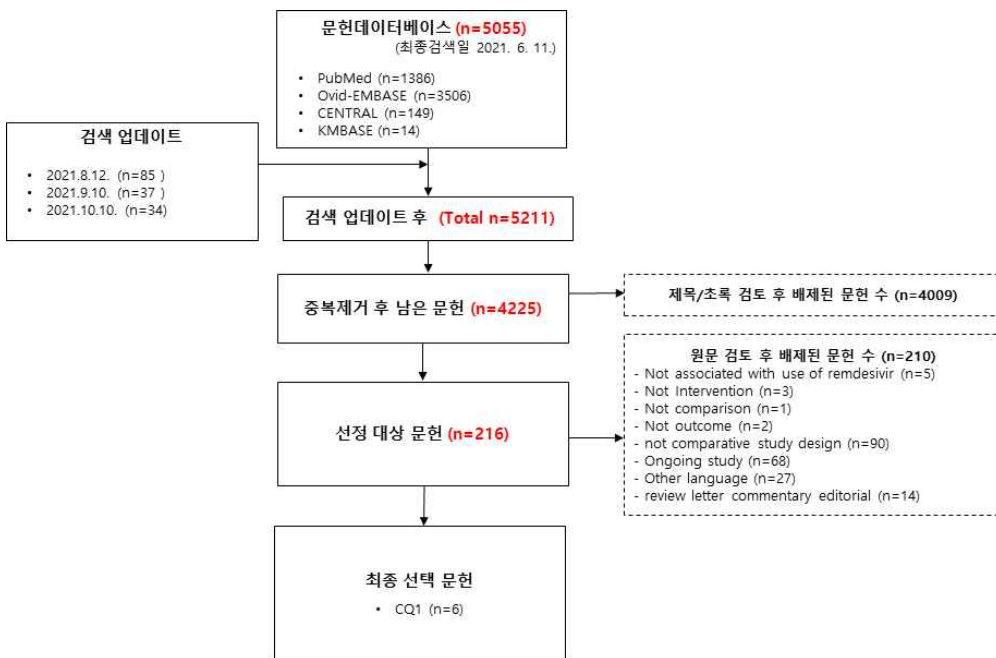


그림 3. 문헌선정흐름도 예시 (약물요법 CQ1-Remdesivir)

3. 근거의 비뚤림 위험 평가

임상질문별로 최종 선택된 근거의 질평가는 연구디자인에 따라 맞는 도구를 선택하고, 문헌당 2명의 연구자가 독립적으로 평가하며 의견 불일치 시 합의하고 합의가 안 될 경우는 제3의 의견을 받아 재합의하였다. 두명의 연구자는 가급적 NECA 방법론 실무진 연구자 1인과 임상실무위원이 짝을 이루도록 배정하여 진행하였다.

- 무작위배정 비교임상시험연구 질 평가 도구: Cochrane의 Risk of Bias

Cochrane의 Risk of Bias는 총 7개 문항으로 이루어짐. 각 문항에 대해 '낮음/높음/불확실'의 3가지 형태로 평가를 하게 되어 있으며, '낮음'이면 비뚤림 위험이 적은 것으로 판단함

각 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 다른 비뚤림 항목에 대해 평가함

- 비무작위 연구 질 평가 도구: RoBANS 2.0

비무작위 연구의 비뚤림 위험 평가 도구는 Risk of Bias for Nonrandomized studies(RoBANS)가 대표적임. 2009년 건강보험심사평가원의 “임상연구문헌의 질평가 도구 개발 연구”를 통해 개발되었고, 2013년 Cochrane 등 최신 연구동향을 반영하여 개정됨

- 진단검사평가 연구의 질 평가 도구: QUADAS 2.0

진단검사평가연구의 대표적 평가도구인 QUADAS-2(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2) 도구(Whiting et al., 2011)는 크게 4가지 항목에서 각 연구의 영역별 비뚤림(bias)과 적용(applicability)에 대한 우려를 평가하며, 비뚤림 평가 영역은 환자 선정, 대상 검사법, 참고 검사법, 과정과 시기로 총 4 영역임. 각 영역별로 비뚤림 위험도가 낮으면 '낮음', 높으면 '높음', 불확실하면 '불확실'로 평가함. 적용성은 환자 선정, 대상 검사법, 참고 검사법 3가지에서 시행하고 각 영역별로 비뚤림 위험도가 낮으면 '낮음', 높으면 '높음', 불확실하면 '불확실'로 평가함

4. 근거합성

○ 자료추출

임상질문별로 최종선택된 연구문헌들을 연구 설계별로 분류하고 이용 가능한 자료 목록 중 필요한 항목을 선정하여 해당 내용을 추출하였다. 기본적인 연구의 특성표 서식은 실무위원이 작성 후에 연구진이 검토 후 수정하였다.

사전에 정해진 결과지표는 합성에 필요한 미리 정해진 자료추출형식에 따라 자료추출을 진행하고, 두 중재방법의 비교일 경우는 비교가능성을 평가할 만한 자료추출형식을 고려하였다. NECA의 방법론을 답당한 연구진이 자료를 추출하고 다른 동료연구자와 해당임상질문의 실무위원이 이를 검토하여 진행하였다.

○ 자료분석 및 합성

검토가 끝난 자료추출 결과를 기반으로 양적 합성이 가능한 경우 메타분석 시행, 합성이 가능하지 않은 경우 질적 서술하였다.

메타분석이 가능한 경우는 자료의 이질성을 판단하여 이질성이 높다고 판단되는 경우는 random-effect model을 적용하며, 이질성 원인을 탐색할 수 있는 subgroup analysis, meta-regression을 추가로 시행하였다. 출판 비뮌림은 합성에 포함된 연구가 10편 이상일 경우 egger test, trim-and-fill method를 적용하여 탐색하기로 하였다.

메타분석 통계 프로그램으로는 Review Manager (RevMan) 5.4을 주로 활용하였고, RevMan으로 분석이 어려운 single arm 분석 등에서는 R 4.1.1을 추가로 이용하였다. 진단메타분석에서는 STATA 14.0를 추가로 이용하였다.

5. 근거수준과 권고등급

Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) 방법론을 이용하여 근거수준을 평가한다. GRADE 방법론에서는 개별 결과별로 중요도를 먼저 평가한 후 개별 결과별로 근거수준을 '높음/중등도/낮음/매우 낮음' 중 하나로 결정한다. 근거수준의 각 의미는 <표 5>와 같다.

GRADE에서 근거수준은 연구 설계에 따라 우선적으로 결정되는데, 무작위배정 비교임상시험의 경우 '높음(High)', 관찰연구인 경우 '낮음(Low)'으로 배정한다. 그 다음 단계에서는 근거수준의 하향 및 상향을 고려한다. 무작위배정비교임상시험의 경우는 다음의 5가지 요소 즉, 1) 비뮌림 위험, 2) 비일관성(이질성), 3) 비직접성, 4) 비정밀, 5) 출판 비뮌림이 있는 경우 근거수준을 1등급 혹은 2등급 낮춘다.

표 5. GRADE 근거수준과 의미

근거수준	정의
높음 (high)	효과의 추정치가 실제 효과에 가깝다는 것을 매우 확신할 수 있다.
중등도 (moderate)	효과의 추정치에 대한 확신을 중등도로 할 수 있다.
	효과의 추정치는 실제 효과에 근접할 것으로 보이지만 상당히 다를 수도 있다.
낮음 (low)	효과의 추정치에 대한 확신이 제한적이다.
	실제 효과는 효과 추정치와 상당히 다를 수 있다.
매우 낮음 (very low)	효과의 추정치에 대한 확신이 거의 없다.
	실제 효과는 효과의 추정치와 상당히 다를 것이다.

관찰연구의 경우는 다음 3가지 요소 1) 효과의 크기가 크거나, 2) 양- 반응 관계이거나, 3) 교란변수가 효과추정의 확신도를 높이는 경우 근거수준을 올릴 수 있다(표 12).

표 16 GRADE 근거수준 평가 과정

1단계: 연구설계로 판단		2단계: 근거수준 조정		최종 근거수준
연구설계	초기 근거수준	등급 낮춤	등급높임	
무작위배정비교 임상시험연구	높음 ⇒	비뚤림 위험 심각: -1 매우심각: -2	효과크기 큼: +1 매우 큼: +2	높음 ⊕⊕⊕⊕ 중등도 ⊕⊕⊕○ 낮음 ⊕⊕○○ 매우 낮음 ⊕○○○
		비일관성 심각: -1 매우 심각: -2	양-반응관계 있음: +1	
관찰연구	낮음 ⇒	비직접성 심각: -1 매우 심각: -2	교란변수 효과추정의 확신도를 높임: 높임: +1 매우 높임: +2	
		출판비뚤림 강하게 의심됨: -1		

권고등급은 GRADE 방법론에서 고려하는 4가지 요소 근거수준, 효과크기(이득과 위해의 저울질), 환자의 가치와 선호도, 자원을 고려하여 방향과 강도를 결정하였다. 시행을 권고하지 않는 것도 강도를 strong 과 conditional로 구분할 수 있으나, 기존 1차 진료지침에서는 현실적인 사용을 고려했을 때 권고하지 않는 것에서는 강도를 나누지 않는 것으로 결정하였다. 그러나 2차 진료지침 개정에서는 원래대로 권고하지 않는 것도 강도를 strong 과 conditional로 구분하는 것으로 수정하였다. GRADE 권고등급에서는 연구에서만 권고(only in research) 및 권고 보류(no recommendation)이 별도로 있으나, 본 권고등급에서는 권고 보류(Inconclusive)로 표현하고 근거불충분의 의미도 같이 담고 있다.

표 17 개정된 GRADE 권고등급과 의미

권고등급		정의
근거 기반 권고	A 강하게 권고 (Strong for recommend)	해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 대부분의 임상상황에서 강하게 권고한다.
	B 조건부 권고 (Conditional for recommend)	해당 치료의 사용은 임상상황 또는 환자/사회적 가치에 따라 달라질 수 있어, 선택적으로 사용하거나 조건부로 선택할 것을 제안한다.
	C 조건부 시행 반대 (Conditional against)	해당 치료의 위해가 이득보다 더 클 수 있고, 임상적 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 일부 상황 또는 조건에서는 시행을 권고하지 않는다.
	D 시행 반대 (Strong against)	해당 치료의 위해가 이득보다 더 크고, 임상적 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 대부분의 임상상황에서 시행을 권고하지 않는다.
	I 권고 보류(inconclusive)	해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 근거수준이 너무 낮거나, 이득/위해 저울질이 심각하게 불확실, 또는 변이가 커서 중재 시행여부를 결정하지 않는다. 이는 치료의 사용을 권하거나 반대할 수 없다는 의미로서, 임상주의 판단을 따르도록 한다.
전문가 합의 권고 (Expert consensus)	임상적 근거문헌은 부족하나 해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 임상적 경험과 전문가의 합의에 따라 사용 여부를 권고한다.	

○ 권고등급에 따른 권고문의 표현

- Strong for recommend : ~ 시행(투여)를 권고한다.
- Conditional for recommend : ~ 시행(투여)를 사용할 수 있다.
- Conditional Against : ~시행(투여)를 권고하지 않는다. (상황.조건별)
- Strong Against : ~시행(투여)를 권고하지 않는다.(대부분의 상황이나 대상)
- Inconclusive(권고 보류) : ~의 권고를 보류한다
- Consensus recommendation: 전문가 합의에 따라 ~ 시행을 권고한다/사용할 수 있다/~ 시행(투여)를 권고하지 않는다/권고를 보류한다.

6. 권고문 도출 및 합의

실무위원들이 근거를 검토하여 작성한 권고안 초안은 과반수 이상의 개발위원이 참석한 전체 회의에서 비공식적 합의를 시도하고, 논의를 통해 합의가 어려운 경우에는 2안으로 의견을 나눈 후 5점 척도를 이용한 투표를 통해 과반수 이상이 4점(동의), 5점(매우동의)로 찬성을 하는 경우로 합의하였다.

전문가 합의로 권고안을 도출한 경우에도 마찬가지로 비공식적 합의를 시도하고, 논의를 통해 합의가 어려운 경우는 5점 척도를 이용한 투표를 통해 과반수 이상이 4점(동의), 5점(매우동의)로 찬성을 하는 경우로 합의하였다.

권고안 개발단계에서는 심각한 비동의로 인한 공식적 합의의 사례는 발생하지 않았다.

III

권고문

1. 권고문 요약

1.1. 권고문 요약(1차)

- 가. 약물 (별도 파일)
- 나. 호흡/중환자(별도 파일)
- 다. 소아감염(별도 파일)
- 라. 진단검사(별도 파일)
- 마. 영상검사(별도파일)

VI

참고문헌

- Siemieniuk R. et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020;370:m3379. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>
- Kim SY, Park JE, Lee YJ, Seo HJ, Sheen SS, Hahn S, Jang BH, Son HJ. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. Journal of Clinical Epidemiology. 2013; 66(4): 408-414
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC., et al., The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials, BMJ 343 (2011) d5928.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Annals of internal medicine 2011;155:529-536
- GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. H. Schünemann, J. Brożek, G. Guyatt and A. Oxman.

VII

부록

1. 검색전략(별도파일)
2. 임상질문별 문헌선택흐름도(별도파일)
2. 임상질문별 근거표(별도파일): 문헌특성표 및 개별문헌 질평가 결과
3. 임상질문별 메타분석 결과(별도파일)
4. 이해상충선언서 서식 및 결과

4. 이해상충선언서 서식

이해관계 선언문(Conflict of Interest Disclosure)

임상진료지침명	코로나19 환자 치료를 위한 최신 근거 기반 임상진료지침-Living guideline		
역할(☑표시)	<input type="checkbox"/> 위원장	<input type="checkbox"/> 지침개발 운영위원	<input type="checkbox"/> 지침개발 실무위원
	<input type="checkbox"/> 자문위원	<input type="checkbox"/> 기타 지침개발 자원 ()	
이름		소속	

다음 질문들의 목적은 임상진료지침 개발에 참여하는 위원들이 활동과 관련된 실제적, 명시적 이해관계를 공개하도록 하기 위함입니다. 임상진료지침 개발과 관련된 이해관계는 1) 검토 중인 임상진료지침에서 다루는 중재(약물, 의료기술 등)의 특허 등의 지적 재산권, 2) 임상진료지침의 주제와 관련 있는 의약품, 기술 및 서비스 관련 회사와 관계를 맺고 있는 경우 등입니다. 사례금, 고용, 주식보유 등은 반드시 공개해야 합니다. 공개 선언의 목적은 위원 본인의 이해관계를 스스로 판단하게 하고, 다른 위원의 이해관계를 확인하기 위한 것입니다. 적용되는 기간은 본 진료지침 개발 참여 시점에서 최근 3년 이내이며, 다음 질문에 “아니오” 또는 “예”에 표시하고, “예”로 답한 경우 이해관계의 내용을 구체적으로 기술하여 주십시오.

비재정적 영역(Non financial)

1. 임상진료지침에서 다루는 중재(약물, 의료기술 등)와 관련하여 특허, 상표권, 라이선싱, 로열티 등의 지적 재산을 가지고 있습니까?

아니오 예

만약 “예”라면 그 내용을 기술하십시오(임상진료지침의 제목 및 관여한 정보 등).

2. 고용

임상진료지침에서 다루는 중재(약물, 의료기술 등)와 상업적으로 관련성이 있

는 회사 혹은 조직에 고용(공식/비공식적인 직함을 가지고 있는 경우)되어 있거나, 고용되었던 적이 있습니까?

아니오

예

만약 “예”라면 그 내용을 기술하십시오

3. 리더십

임상진료지침에서 다루는 중재(약물, 의료기술 등)과 지적으로 관련성이 있는 전문 학회의 대표(학회장, 이사장)를 맡았거나 맡고 있습니까?

아니오

예

만약 “예”라면 그 내용을 기술하십시오

재정적 영역(financial)

4. 소유 지분(직접 투자에 한정)

임상진료지침과 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직의 비상장 소유 지분(스톡옵션, 비거래 주식) 혹은 상장 소유 지분(1,000만원이상, 스톡옵션은 포함되나 뮤추얼 펀드 등을 통한 간접투자는 제외)이 있습니까?

아니오

예

만약 “예”라면 그 내용을 기술하십시오.

5. 연구비

임상진료지침과 상업적으로 관련이 있는 회사 혹은 조직으로부터 연구비용이나 연구관련 보조금, 연구기기 사용 지원 등을 받은 적이 있습니까?

아니오

예

만약 “예”라면 그 내용(총 금액)과 시기를 기술하십시오.

6. 강연료, 자문료 및 사례금

임상진료지침과 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직으로부터 연간 각 300만원을 초과하거나 총합 1,000만원 이상의 강연료, 자문료 및 사례금(여행경비 지원 등)을 받은 적이 있습니까?

아니오

예

만약 “예”라면 그 내용을 기술하십시오.

7. 기타 잠재적인 이해관계

본인의 가족(부모, 배우자, 자녀) 또는 가족이 소속된 회사에서 위에서 기술된 것과 같은 관계를 가지고 있습니까?

아니오

예

만약 “예”라면 그 내용을 기술하십시오.

본인이 확인한 모든 내용은 정확히 기술되었으며 만약 진료지침 개발 진행 중에 재정적인 이해관계가 변동되는 이해상충(COI)이 생기는 경우 진료지침 운영위원회에 보고하겠습니다.

제출자 (서명)

년 월 일
(날짜)

이해관계 선언 결과 요약 표

이름	소속	지침 개발 시 역할	COI
운영위원회			
용환석	고려대대의 구로병원 영상의학과	기획 및 총괄	없음
최미영	한국보건 의료연구원	공동기획 및 총괄	없음
김예진	성균관대의 삼성서울병원 소아청소년과	운영 및 권고문 검토	없음
김재석	한림대의대 강동성심병원 진단검사의학과	운영 및 권고문 검토	없음
백진희	인하대의대 인하대병원 응급의학과	운영 및 권고문 검토	없음
염준섭	연세대의대 세브란스병원 감염내과	운영 및 권고문 검토	없음
조준성	국립중앙의료원 호흡기내과	운영 및 권고문 검토	없음
최치훈	충북대의대 충북대병원 영상의학과	운영 및 권고문 검토	없음
홍석경	울산의대 서울아산병원 외과	운영 및 권고문 검토	없음
박동아	한국보건 의료연구원	운영, 방법론 검토	없음
실무위원회			
허경민	성균관대의 삼성서울병원 감염내과	지침개발 실무간사(약물)	없음
김선빈	고려대의대 안암병원 감염내과	지침개발 실무	없음
허중연	아주대의대 아주대학교병원 감염내과	지침개발 실무	없음
주은정	강북삼성병원 감염내과	지침개발 실무	없음
윤영경	고려대의대 안암병원 감염내과	지침개발 실무	없음
김윤정	가톨릭의대 인천성모병원 감염내과	지침개발 실무	없음
정수진	연세대의대 세브란스병원 감염내과	지침개발 실무	없음
서유빈	한림대의대 강남성심병원 감염내과	지침개발 실무	없음
김정현	국립중앙의료원 호흡기내과	지침개발 실무	없음
김주혜	국립중앙의료원 호흡기내과	지침개발 실무	없음
최수환	부산대학교병원 소아청소년과	지침개발 실무간사(소아감염)	없음
안종균	연세대의대 세브란스병원 소아청소년과	지침개발 실무	없음
김동현	인하대의대 인하대병원 소아청소년과	지침개발 실무	없음
황성호	고려대의대 안암병원 영상의학과	지침개발 실무간사(영상)	없음
진광남	서울대의대 서울대병원 영상의학과	지침개발 실무	없음
남보다	순천향의대 서울병원 영상의학과	지침개발 실무	없음
신재민	연세대의대 강남세브란스병원 영상의학과	지침개발 실무	없음
정유진	전남대의대 전남대병원 응급의학과	지침개발 실무	없음
이학재	울산의대 서울아산병원 외상외과	지침개발 실무	없음
정인석	전남대의대 전남대병원 흉부외과	지침개발 실무	없음
정재승	고려대의대 안암병원 흉부외과	지침개발 실무	없음
최원일	명지병원 호흡기내과	지침개발 실무간사(호흡/중환자)	없음
이혁민	연세대의대 세브란스병원 진단검사의학과	지침개발 실무간사(진단)	없음
정세리	한림대의대 강남성심병원 진단검사의학과	지침개발 실무	없음
허희재	성균관대의 삼성서울병원 진단검사의학과	지침개발 실무	없음
유수연	한국보건 의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(약물)	없음
이현정	한국보건 의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(호흡/중환자)	없음
김지민	한국보건 의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(진단/영상)	없음
박정은	한국보건 의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(소아감염)	없음
류승은	한국보건 의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(약물) 및 총괄	없음
박찬미	한국보건 의료연구원 빅데이터협력팀	통계분석 협력	없음
고대현	한국보건 의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무지원	없음
김수연	한국보건 의료연구원 정책연구팀	지침개발 실무지원	없음

박경하	원스글로벌 (문헌정보검색전문가)	검색전략 및 문헌검색	없음
자문위원회			
염호기	인제대의대 서울백병원 호흡기내과		없음
백경란	성균관대의대 삼성서울병원 감염내과		없음
최원석	고려대의대 안산병원 감염내과		없음
홍기호	연세대의대 세브란스병원 진단검사의학과		없음
이유경	순천향의대 순천향대부천병원 진단검사의학과		없음
김수영	한림대의대 강동성심병원 가정의학과		없음
류호걸	서울대의대 서울대병원 중환자의학과		없음
추은주	순천향의대 순천향대부천병원 감염내과		없음

