

코로나19 환자 치료를 위한 최신 근거기반 다학제 임상진료지침 개발

- Living guideline 방법론 적용

코로나19 환자 치료를 위한 최신 근거기반 다학제 임상진료지침 개발

-Living guideline 방법론 적용

2021. 12. 31.

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 면제심의 (NECA IRB21-005)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 2021년도 정부(보건복지부)의 재원으로 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업(과제번호: NP21-004)의 결과 보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회(또는 연구심의위원회)의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연구진

연구책임자

용환석 고려대학교 의과대학 구로병원 영상의학과 교수

최미영 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 연구위원

참여연구원(내부)

박동아 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 연구위원

유수연 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 부연구위원

이현정 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 부연구위원

박찬미 한국보건의료연구원 빅데이터협력팀 부연구위원

김지민 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 주임연구원

박정은 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 연구원

류승은 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 연구원

참여연구원(외부)

김예진 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과

김재석 한림대학교 의과대학 강동성심병원 진단검사의학과

백진휘 인하대학교 의과대학 인하대병원 응급의학과

염준섭 연세대학교 의과대학 세브란스병원 감염내과

조준성 국립중앙의료원 호흡기내과

최치훈 충북대학교 의과대학 충북대병원 영상의학과

홍석경 울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과

허경민 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과

김선빈 고려대학교 의과대학 안암병원 감염내과

허중연 아주대학교 의과대학 아주대병원 감염내과

주은정 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 감염내과

윤영경 고려대학교 의과대학 안암병원 감염내과

김윤정 가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 감염내과
정수진 연세대학교 의과대학 세브란스병원 감염내과
서유빈 한림대학교 의과대학 강남성심병원 감염내과
김정현 국립중앙의료원 호흡기내과
김주혜 국립중앙의료원 호흡기내과
최수한 부산대학교 의과대학 부산대병원 소아청소년과
안종균 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아청소년과
김동현 인하대학교 의과대학 인하대병원 소아청소년과
황성호 고려대학교 의과대학 안암병원 영상의학과
남보다 순천향대학교 의과대학 서울병원 영상의학과
신재민 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 영상의학과
정유진 전남대학교 의과대학 전남대병원 응급의학과
이학재 울산대학교 의과대학 서울아산병원 외상외과
정인석 전남대학교 의과대학 전남대병원 흉부외과
정재승 고려대학교 의과대학 안암병원 흉부외과
최원일 한양대학교 의과대학 명지병원 호흡기내과
이혁민 연세대학교 의과대학 세브란스병원 진단검사의학과
정세리 한림대학교 의과대학 강남성심병원 진단검사의학과

차 례

요약문	i
Executive Summary	xiii
I. 임상진료지침 개발 기획	
1. 지침개발 배경 및 목적	1
2. 지침개발 그룹 및 운영	3
3. 지침 적용 대상자	7
4. 지침 목표 사용자 및 적용 환경	11
5. 지침 범위 및 핵심질문 개발	11
6. 이해관계상충 관리	18
7. 동료검토 및 외부검토	18
8. 재정 및 편집의 독립성	19
II. 임상진료지침 개발 방법	
1. 개발방법 개요	20
2. 최신 근거의 검색 및 선택	21
3. 근거의 비뚤림 위험 평가	25
4. 근거합성	26
5. 근거수준과 권고등급	27
6. 권고문 도출 및 합의	30
III. 권고문	
1. 권고문 도출결과	31
IV. 진료지침 확산 및 보급	
1. 외부검토 과정 및 결과	41
2. 승인 및 확산	42
V. 실행방안 및 향후 계획	
1. 제한점	44
2. 실행 방안	44
3. 진료지침 개정 계획	46

4. 결론 및 제언	46
------------------	----

VI. 참고문헌	47
----------------	----

VII. 부록

1. 검색전략(별도파일)	
2. 임상질문별 문헌선정흐름도(별도파일)	
3. 임상질문별 근거표: 문헌특성표 및 개별문헌 질평가 결과 (별도파일)	
4. 임상질문별 메타분석 결과(별도파일)	
5. 권고문(별도파일)	
6. 이해상충선언서 서식 및 결과	49
7. 외부 검토 서식 및 결과	54
8. 홍보용 책자(별도파일)	

표 차례

표 1. 지침개발 운영위원회	3
표 2. 지침개발 실무위원회	4
표 3. 지침개발 자문위원	5
표 4. 지침개발 검토위원	5
표 5. 성인 중증도 분류 체계 및 정의	8
표 6. 2021년 코로나19 지침 성인 중증도 분류 체계 및 정의	9
표 7. 소아 중증도 분류 체계 및 정의	10
표 8. 임상질문 목록-약물	12
표 9. 임상질문 목록-호흡/중환자	15
표 10. 임상질문 목록-소아감염(소아 다기관 염증증후군)	16
표 11. 임상질문 목록-진단검사	17
표 12. 임상질문 목록-영상검사	17
표 13. 검색어 예시(CQ1-Remdesivir)	22
표 14. 연구 선택기준 예시	24
표 15. GRADE 근거수준과 의미	27
표 16. GRADE 근거수준 평가 과정	28
표 17. 개정된 GRADE 권고등급과 의미	29
표 18. 근거검색 업데이트 현황표(약물요법)	32
표 19. 근거검색 업데이트 현황표(약물요법 외)	33

그림 차례

그림 1. 코로나19 임상진료지침 개발 범위	2
그림 2. 임상진료지침 개발그룹 구성 모식도	6
그림 3. NIAID Ordinal Scale of COVID-19 Severity	8
그림 4. 개발과정 모식도	20
그림 5. 문헌선정흐름도 예시(약물요법 CQ1-Remdesivir)	25
그림 6. NECA 홈페이지 권고문 게시현황	43

요약문(국문)

□ 연구 배경

코로나19는 2021년 현재 전 세계적으로 가장 많이 확산된 감염병으로서 예방백신은 비교적 신속하게 개발되었으나 각국의 방역 노력에도 불구하고 여러 변이 바이러스의 출현으로 인해 여전히 코로나19 이전의 일상 회복이 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, 국가 단위의 임상진료지침들이 계속 발표 및 업데이트되고 있으나 아직 국내에서는 근거기반의 국가단위 임상진료지침이 개발되지 않았다.

코로나19 직후 전 세계에서 임상연구가 활발하게 이루어지고 있어, 코로나19 확산 초기에 비해 많은 임상적 결과에 대한 논문들이 지속적으로 발표되고 있다. 따라서 방법론적인 측면에서는 근거에 기반하여 임상진료지침을 신속하게 개발해야 할 뿐만 아니라 지속적인 추가 근거의 확인과 권고문 업데이트가 필요한 상황이다.

한국보건의료연구원에서는 2020년에 대한감염학회와 함께 약물요법을 중심으로 1차 임상진료지침 개발(기간: 2020년 10월 15일부터 12월 31일)을 단기간에 수행한 바 있다. 2021년에는 대한의학회의 업무협력 하에 7개 회원학회(대한감염학회, 대한결핵 및 호흡기학회, 대한소아감염학회, 대한영상의학학회, 대한응급의학학회, 대한중환자의학회, 대한진단검사의학회)와 함께 코로나19 임상진료지침의 개발 범위를 약물, 호흡/중환자, 소아 감염, 진단 및 영상 분야까지 확대하여 수행하였다.

□ 연구 목적

본 연구의 목적은 코로나19로 입원하는 환자들의 치료를 담당하는 의료진을 위해 최신의 치료 방법에 대한 근거들을 검토하여 국내 상황에 맞는 근거기반 임상진료지침을 신속하게 개발하는 것이다. 이를 통해 코로나19 환자를 치료하는 의료진의 임상적 의사결정에 도움을 주고 궁극적으로 환자들의 임상적 치료 결과를 향상시키고자 한다.

또한, 본 지침은 코로나19와 같은 긴급한 상황 속에서 신속하면서도 최신의 근거를 기반으로 하는 임상진료지침 개발 방법론 원칙을 최대한 엄격하게 적용하고자 한다.

□ 연구 방법

본 지침은 임상진료지침 개발 방법론 측면에서는 최신 근거를 지속적으로 반영하는 living guideline 개발 방법론을 적용하고자 하였다. 현재 주요 국가별, 기구별로 상당한 수의 진료지침이 발표되고 있어, 일부 영역에서는 수용개작도 기본적으로 고려하였으나, 기존 지침에서 근거 검색을 완료한 시점과 현재 시점과의 차이가 있어서 실제 개발에서는 모두 신규 직접 개발방식으로 결정하고 기존 진료지침은 권고문 작성에 참고하기로 하였다. 임상진료지침 개발 과정은 다음과 같다.

○ 진료지침의 범위 및 임상질문 개발

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

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

비공식적 합의(informal consensus)에 의해 도출된 영역은 약물치료, 진단 및 영상 영역이었고, 다수의 임상질문을 선정한 후 5점 척도에 의해 실무위원회 투표방식을 거쳐 우선순위의 임상질문을 선정한 영역은 호흡/중환자 영역과 소아감염 영역이었다.

특히 PICO 요소 중에서 Outcome의 경우는 근거수준 평가, 즉 GRADE 방법론 평가와도 관련이 있어 국외 주요 참고문헌과 선행진료지침을 참고하고 실무위원회의 논의를 통해 임상질문별로 중요한 결과지표들을 선별하였다. 합의에 의해 핵심적(critical), 중요한(important) 결과지표로 분류하였고, 이는 결과요약표에 반영되었다.

○ 검색원

2020년에 수행한 1차 진료지침 때는 수용개작을 기반으로 하여 신속한 개발을 위해 문헌 검색DB를 PubMed와 KMBASE로 제한하였으나, 2차 진료지침 개정에서는 포괄적 문헌검색을 수행하였다.

이번 포괄적 문헌검색의 검색원으로는 PubMed, EMBASE, Cochrane CDSR이었

으며, 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.

○ 검색전략

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 초안을 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 검색을 진행하였다.

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

○ 지속적 근거 검색 업데이트

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. 검색 업데이트를 위해서 Ovid-MEDLINE을 검색원으로 변경하였고, 여기에는 preprint DB 검색 결과도 포함하고 있다. 지속적 근거 업데이트 관리를 위해 문헌 선별과정에는 체계적 문

헌고찰 반자동화 소프트웨어인 Covidence를 구매하여 활용하였다.

○ 문헌 선택기준

각 임상질문별로 임상질문의 PICO요소와 연구설계를 기준으로 선택기준과 배제 기준을 마련하였다. 이는 각 임상질문별로 실무위원회의 논의를 통해 마련하였다. 따라서 같은 주제의 임상질문에도 중재의 특성과 대상자 특성에 따라 별도의 선택 및 배제기준이 마련되었다. 문헌 검색이 지속적으로 진행되는 것을 반영하여 문헌선정흐름도 역시 이를 반영하여 수정하여 사용하였다.

○ 선택한 문헌의 비뚤림 위험 평가

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

- 무작위배정 비교임상시험연구 질 평가 도구: Cochrane의 Risk of Bias
- 비무작위 연구 질 평가 도구: RoBANS 2.0
- 진단검사평가 연구의 질 평가 도구: QUADAS 2.0

○ 근거합성

임상질문별로 최종 선택된 연구 문헌들을 연구설계별로 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 미리 정해진 자료추출형식에 따라 자료추출을 진행했고, 두 중재 방법의 비교일 경우는 비교가능성을 평가할 만한 자료추출형식을 고려하였다. NECA의 방법론을 담당한 연구진이 자료를 추출하고 다른 동료 연구자와 해당 임상질문의 실무위원이 이를 검토하여 진행하였다.

검토가 끝난 자료추출 결과를 기반으로 양적 합성이 가능한 경우에 메타분석 시행, 합성이 가능하지 않은 경우에는 질적 서술하였다. 메타분석이 가능한 경우는 자료의 이질성을 판단하여 이질성이 높다고 판단되는 경우는 random-effect model을 적용하였으며, 이질성 원인을 탐색할 수 있는 하위군 분석, 메타회귀분석을 추가로 시행하였다. 출판 비뚤림은 합성에 포함된 연구가 10편 이상일 경우 egger test, trim-and-fill

method를 적용하여 탐색하였다. 메타분석 통계 프로그램으로는 Review Manager (RevMan) 5.4를 주로 활용하였고, RevMan으로 분석이 어려운 단일군 연구 분석 등에서는 R 4.1.1을 추가로 이용하였다. 진단메타분석에서는 STATA 14.0을 추가로 이용하였다.

○ 근거수준과 권고등급

Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) 방법론을 이용하여 근거수준을 평가하였다. GRADE 방법론에서는 개별 결과별로 중요도를 먼저 평가한 후 개별 결과별로 근거수준을 ‘높음/중등도/낮음/매우 낮음’ 중 하나로 결정한다. 권고등급은 GRADE 방법론에서 고려하는 4가지 요소 (근거 수준, 효과크기(이득과 위해의 저울질), 환자의 가치와 선호도, 자원)를 고려하여 방향과 강도를 결정하였다. 시행을 권고하지 않는 것도 강도를 강함(strong)과 ‘조건부(conditional)’로 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 강함(strong)과 ‘조건부(conditional)’로 구분하는 것으로 수정하였다. GRADE 권고등급에서는 ‘연구에서만 권고(only in research)’ 및 ‘권고 없음(no recommendation)’이 별도로 있으나, 본 권고 등급에서는 권고 보류(Inconclusive)로 표현하고 근거불충분의 의미도 같이 담고 있다. 근거수준과 권고등급은 별도의 표에 요약되어 있다.

□ 연구 결과

○ 권고문 도출 및 합의

실무위원들이 근거를 검토하여 작성한 권고안 초안은 과반수 이상의 개발위원이 참석한 전체 회의에서 비공식적 합의를 시도했고, 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 시도했고, 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.

○ 진료지침의 확산 및 실행

최종 권고문은 한국보건의료연구원 홈페이지 내 ‘COVID-19 living guideline’ 게시판을 통해 공지하였고, 각 주제별로 참여 학회 게시판에 동일 내용을 홍보하기로 하였다. 또한 보건복지부, 질병관리청 등 유관기관에 안내하고, 기관 공식 보도자료를 통해 확산하였다. 진료지침 발표 이후 확산정도는 보도자료 모니터링을 통해 가능하다. 또한 국제사회의 정보공유를 위해 국제가이드라인연합 (Guideline International Network, GIN)에 영어 요약본을 제출할 예정이며, 방법론과 주제별 권고문은 학술지 발표를 진행할 예정이다. 임상현장에서 진료지침 발표 후 약물 등 중재법 사용의 변화를 모니터링할 계획이며, 운영위원회의 논의를 거쳐 확정한 중재법에 대해 보건의료빅데이터 공개자료를 활용한 사용변화를 모니터링하고자 한다.

• 약물 권고문 요약

총 14개의 임상질문에 대한 권고문은 아래와 같이 요약되었다.

임상질문	구분	권고문	근거 수준	권고 등급
CQ1. 렘데시비르	개정	1. 산소치료가 필요하지만 인공호흡기 또는 ECMO 치료까지 필요하지 않은 코로나19 환자에게 렘데시비르(Remdesivir)를 사용할 수 있다.	낮음	B
		[권고문 개정 관련 정보] 기존 2개 권고문 중, 조건부 권고에 해당하는 권고문과 권고등급은 유지하되, 근거수준은 '중등도'에서 '낮음'으로 낮추고, 권고보류했던 대상자(조건부 권고 외 대상자)에 대한 문장은 삭제함		
CQ2. 기타 항바이러스제	개정	2-1. 코로나19 환자에게 favipiravir는 임상시험을 제외하면 투여를 권고하지 않는다.	매우 낮음	C
		2-2. 코로나19 환자에게 umifenovir는 임상시험을 제외하면 투여를 권고하지 않는다.	매우 낮음	C
		2-3. 코로나19 환자에게 baloxavir marboxil 투여는 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다.	매우 낮음	I
		[권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문은 근거불충분으로 모든 성분에 대해 조건부 시행 반대(권고등급 C)를 했으나, 개정하면서 확인된 근거에 따라 성분을 구분하여 권고문을 개정함		
CQ3. 이버멕틴	신규	3-1. 경증 또는 중등도 코로나19 환자에게 이버멕틴(ivermectin) 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.	낮음	I
		3-2. 중증 코로나19 환자에게 이버멕틴(ivermectin) 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.	매우 낮음	I
CQ4. 흡입형 스테로이드	신규	4. 흡입형 스테로이드는 코로나19 확진된 초기 환자에게 투여의 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다.	낮음	I
CQ5. 스테로이드	개정	5-1. 중증(severe) 또는 심각(critical)한 코로나19 환자에게 스테로이드(steroid) 투여를 권고한다.	중등도	A
		임상적 고려사항: 스테로이드 투여 용량은 하루 덱사메타손 6mg을 7-10일간 투여하며, 이와 역가가 같은 스테로이드를 대체해 투여할 수 있다. (하이드로코티손 160mg, 프레드니손 40mg, 메틸프레드니솔론 32mg)		
		5-2. 중증이 아닌 코로나19 환자(non-severe)에 대해서는 스테로이드 투여를 권고하지 않는다.	중등도	D
[권고문 개정 관련 정보] 기존 2개 권고문 중, 5-1은 권고문과 권고등급은 유지하되, '임상적 고려사항'에서 역가가 같은 스테로이드 용량을 수정 제시함. 5-2는 근거수준은 유지하나 권고등급을 개정된 등급 정의를 반영하여 'D, 시행반대'로 수정함				

임상질문	구분	권고문	근거 수준	권고 등급
CQ6. IL-6 억제제	개정	6-1. Tocilizumab은 고유량 산소나 비침습적 혹은 침습적 인공호흡기 치료가 필요한 중증 코로나19 환자들에게 투여할 수 있다.	중등도	B
		6-2. Tocilizumab은 경증 코로나19 환자들에게 투여를 권고하지 않는다.	중등도	C
		6-3. 코로나19 환자에게 Sarilumab 투여는 국내 상황 및 국외 지침을 고려하여 권고를 보류한다.	중등도	I
		[권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문은 억제제로 구분하지 않았고, 중증도를 구별하여 중증에서는 임상시험 범위에서 사용할 수 있다는 조건부 시행권고, 경증에서는 권고하지 않았다. 이번 개정에서는 억제제로 구분하여 권고하였으나, sarilumab 은 최근 다른 진료지침에서 대체치료제로 언급되고 있는 점을 고려하여 권고결정은 보류한다.		
CQ7. IL-1 억제제	개정	7. 코로나19 환자에게 anakinra(인터루킨-1 억제제) 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.	낮음	I
		[권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문의 중재는 인터루킨-1(Interleukin-1) 억제제였으나, 'anakinra(인터루킨-1 억제제)'로 정의하였고, 근거수준은 '낮음'으로 권고등급은 'I, 권고 보류'를 유지함		
CQ8. 인터페론	개정	8. 코로나19 환자에게 인터페론(Interferon)은 투여를 권고하지 않는다.	낮음	D
		[권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문은 근거불충분으로 임상 시험 범위 내에서 사용으로 권고하였으나(근거수준: 낮음, 권고등급: B), 개정하면서 확인된 근거에 따라 권고문을 개정함		
CQ9. JAK 선택적 억제제	신규	9-1. baricitinib, tofacitinib은 고유량 산소 혹은 비침습적 인공호흡기 치료가 필요한 코로나19 환자들에게 투여할 수 있다.	낮음	B
		9-2. baricitinib, tofacitinib은 침습적 인공호흡기 치료가 필요한 코로나19 환자들에게 투여가 권고되지 않는다.	낮음	C
		9-3. 코로나19 환자에게 ruxolitinib 투여는 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다.	매우 낮음	I
CQ10. SARS-CoV-2 비특이적 정맥용 면역글로불린	개정	10. 코로나19 비특이적 면역글로불린은 코로나19 환자에게 일반적으로 권고하지 않는다. 다만 합병증 치료에서 적응증이 될 때에는 면역글로불린 사용을 배제하지 말아야 한다.	낮음	C
		[권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문의 중재는 일반적인 정맥용 면역 글로불린(Conventional intravenous immunoglobulin)이었으나, '비특이적 면역글로불린'으로 정의하였고, 근거수준은 '낮음'으로 권고등급은 'C, 조건부 시행반대'를 유지함		

임상질문	구분	권고문	근거 수준	권고 등급
CQ11. 회복기 혈장치료	개정	11-1. 중등도 이상의 코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료를 권고하지 않는다.	낮음	C
		11-2. 경증의 코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료는 근거가 부족하여 권고를 보류한다.	낮음	I
		[권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문은 근거불충분으로 모든 대상자에게 권고를 보류(권고등급 I)했으나, 개정하면서 확인된 근거에 따라 대상자를 구분하여 권고문을 개정함		
CQ12. 단일항체 치료제	개정	12-1. 중증으로 진행될 가능성이 높은 경증등도 코로나19 환자에게 단클론 항체 치료제를 투여할 수 있으며, 복합제 (근거수준: 중등도, 권고등급: B, 조건부 권고), 혹은 단일제(regdanvimab) 투여를 고려한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고)	복합제 중등도	B
		임상적 고려사항: 1) 중증으로 진행될 가능성이 높은 환자군은 본문 <표 1> 참고 2) 단클론 항체치료제는 SARS-CoV 바이러스에 특이적인 결합반응으로 작용하므로, 향후 항체 치료제 선택에 있어 국내 변종 바이러스 유행 상황을 고려하여 신중하게 판단해야 한다.	단일제 (regdanvimab) 낮음	B
		12-2. 중증 내지 심각한 코로나19 환자에게 단일제 (regdanvimab) 또는 복합제의 항체 치료제는 투여를 권고하지 않는다. 단, (1)일반적인 산소 치료만을 하는 중증환자나 (2)SARS-CoV-2 항체 검사 음성인 중증 및 심각한 코로나19 환자에게는 임상 시험 하에서 투여할 수 있다.	낮음	C
		[권고문 개정 관련 정보] [1] 단일제와 복합제를 구분하되 단일제 중 Bamlanivimab은 약제 내성을 보이는 새로운 변이 바이러스의 지속적인 출현으로 2021년 4월 16일 미국 식품 의약국에서 긴급 투여 승인을 철회한 것을 고려하여 권고 약물에서 제외하였다. [2] 기존 2개 권고문 중, 2번째, 중증 내지 심각한 코로나19 환자에게서의 항체 치료제 투여는 일반적으로 권고되지 않으나 고유량 산소가 아닌 일반적인 산소 치료를 하거나 코로나19 백신 접종 혹은 감염된 후 일정 시간이 지났음에도 항체 생성이 되지 않은 환자의 경우에 한해 임상시험 내에서 투여할 수 있도록 항체 검사의 음성 소견의 조건을 추가로 명기하였다.		
CQ13. SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린	신규	13. SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린(anti-SARS-CoV-2 specific intravenous immunoglobulin)은 투여의 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다.	낮음	I
CQ14. 단백분해효소 억제제	신규	14-1. 코로나19 확진된 환자에게 camostat 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.	낮음	I
		14-2. 코로나19 확진된 환자에게 nafamostat 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.	매우 낮음	I

• 호흡/중환자 권고문 요약

총 6개의 임상질문에 대한 권고문은 아래와 같이 요약되었다.

임상질문	권고문	근거수준	권고 등급
CQ1,2 치료용량의 항응고제	1-1. 일반병실에 입원한 코로나19 환자에서 치료용량의 항응고제보다 예방용량의 항응고제를 투여할 수 있다.	중등도	B
	1-2. 일반병실에 입원한 코로나19 환자에서 중간용량의 항응고제보다 예방용량의 항응고제를 투여할 수 있다.	중등도	B
	2. 중환자실에 입원한 코로나19 환자에서 치료용량의 항응고제보다 예방용량의 항응고제를 투여할 수 있다.	중등도	B
	임상적 고려사항: 출혈의 위험성을 평가해서 출혈의 위험성이 적은 코로나19 환자군에서는 항응고 예방요법으로 치료용량의 항응고 치료를 선택적으로 적용할 수 있다.		
CQ3. 조기삽관	3. 코로나19 확진자로 중환자실에 입원한 환자에게 조기삽관 실시는 권고를 보류한다.	매우 낮음	I
CQ4. 체외순환막형 산화요법 (ECMO)	4-1. 코로나19에 의한 중증 급성호흡곤란증후군 환자에서 적절한 기계 환기 치료에도 저산소증의 개선이 어려운 경우 정맥-정맥형 ECMO 적용을 권고한다.	매우 낮음	A
	4-2. 코로나19 환자에서 흡입산소분율(FiO ₂)에 대한 동맥혈산소분압(PaO ₂)의 비율(P/F ratio)이 3시간 이상 50mmHg 이하인 경우이거나 또는 6시간 이상 80mmHg 이하인 경우 정맥-정맥형 ECMO 적용을 권고한다.	전문가 합의 권고	
	4-3. ECMO 운영이 불가능한 병원에서는 환자의 상태가 악화되기 전에 ECMO 치료가 가능한 병원으로 신속한 전원을 권고한다.	전문가 합의 권고	
	4-4. 코로나19 환자에서 70세 이상의 고령, 비만, 동반 질환(급성신손상 또는 암 등), ECMO 시작 전 장기간 기계 호흡 치료 등은 ECMO 치료 후 사망 위험 인자이므로 ECMO 적용에 따른 이득과 위험을 신중하게 고려하여 결정할 것을 권고한다.	전문가 합의 권고	
CQ5. 호기말양압 (PEEP)	5. 코로나19로 인한 중증의 급성호흡곤란증후군(ARDS) 환자에게 산소화(oxygenation) 호전을 위해 낮은 호기말양압(low PEEP strategy)보다 높은 호기말양압(high PEEP strategy) 시행을 고려할 수 있다.	매우 낮음	B
CQ6. 복와위	6-1. 기계환기를 시행하지 않는 산소요법 중인 코로나19 환자에서 각 성하 복와위 실시를 고려할 수 있다.	낮음	B
	6-2. 기계환기를 시행하는 중등도 이상의 급성호흡곤란증후군 코로나19 환자에게 복와위 실시를 권고한다.	전문가 합의 권고	

• 소아감염(소아 다기관 염증증후군) 권고문 요약

총 4개의 임상질문에 대한 권고문은 아래와 같이 요약되었다.

임상질문	권고문	근거수준	권고 등급
CQ1,2 IVIG (단독요법 또는 스테로이드와 병용투여)	1. 소아 다기관 염증증후군 환자에서 정맥용 면역글로불린 단독 치료보다는 정맥용 면역글로불린과 스테로이드 병용 치료를 사용할 수 있다.	매우 낮음	B
	2. 소아 다기관 염증증후군 환자에서 정맥용 면역글로불린 단독 치료보다는 스테로이드 단독 치료를 고려할 수 있다.	전문가 합의 권고	
CQ3. 기타 면역조절제	3. 소아 다기관 염증증후군 환자에서 정맥용 면역글로불린과 스테로이드 치료에 반응하지 않는 경우에는 기타 면역조절제(인터루킨-1 억제제, 인터루킨-6 억제제, TNF- α 억제제)는 사용할 수 있다.	전문가 합의 권고	
CQ4. 아스피린 및 항응고요법	4. 소아 다기관 염증증후군 환자에게 혈전 발생의 위험을 줄이기 위하여 저용량 아스피린 요법을 고려할 수 있다.	전문가 합의 권고	

• 진단검사 권고문 요약

총 2개의 임상질문에 대한 권고문은 아래와 같이 요약되었다.

임상질문	권고문	근거수준	권고 등급
CQ1,2. 신속항원검사	1. 코로나19가 의심되는 유증상 환자에게 신속항원검사를 일반적으로 권고하지 않는다. 단, PCR을 시행할 수 없는 상황에서 증상이 있는 경우에 한해 시행을 고려할 수 있다.	낮음	C
	2. 코로나19가 의심되는 무증상 환자에서는 신속항원검사를 권고하지 않는다.	낮음	D

• 영상검사 권고문 요약

총 2개의 임상질문에 대한 권고문은 아래와 같이 요약되었다.

임상질문	권고문	근거수준	권고 등급
CQ1. 조영증강 흉부CT 촬영	1. 폐색전증이 의심(혈액검사서 D-dimer가 상승하였고 호흡곤란, 저산소증, 흉통 등과 같은 의심증상 발현 시)되는 코로나19 환자에게 조영증강 흉부CT 촬영을 고려할 수 있다.	매우 낮음	B
CQ2. 흉부영상 X선 추적검사	2. 코로나19 감염환자는 치료과정 및 격리치료 종료 후 흉부X선 추적검사를 고려할 수 있다.	매우 낮음	B

□ 결론

이번 임상진료지침은 2020년 개발했던 약물치료 진료지침을 개정하면서, 호흡 및 중환자치료, 소아 중환자, 진단검사 및 영상검사까지 개발범위를 확대하였고, 대한의학회를 포함한 7개 회원학회에서 30인 이상의 코로나19 임상전문가가 참여한 대규모 국가단위 임상진료지침으로서 엄격한 개발과정을 통해 적시에 임상현장에 필요한 권고를 제시하였다. 이를 통해 코로나19 환자 치료결과를 향상시키고자 하였으며, 향후 지속적인 개정 그리고 확산을 통해 코로나19로 인한 국가적 위기를 극복하는데 도움을 주고자 한다.

주요어 코로나19, 약물 치료, 호흡/중환자 치료, 소아 다기관 염증 증후군, 진단 검사, 영상검사, 임상진료지침

Executive Summary

Development of the latest evidence-based multidisciplinary clinical practice guidelines for the treatment of COVID-19 patients : Application of the living guideline methodology

Miyoung Choi¹, Hwanseok Yong², Dong Ah Park¹, Suyeon Yu¹, Lee Hyeon-Jeong¹, Jimin Kim¹, Jungeun Park¹, Seungeun Ryoo¹, Yaejean Kim³, Jae-Seok Kim⁴, Jin Hwi Baek⁵, Joon-sup Yeom⁶, Joonsung Joh⁷, Chi-Hoon Choi⁸, Suk-Kyung Hong⁹, Kyungmin Huh¹⁰, Sunbean Kim¹¹, Jungyeon Heo¹², Eunjeong Joo¹³, Youngkyung Yoon¹¹, Younjeong Kim¹⁴, Sujin Jeong⁶, Yubin Seo¹⁵, Junghyun Kim⁷, Joohae Kim⁷, Soo-Han Choi¹⁶, Jong Gyun Ahn¹⁷, Dong Hyun Kim¹⁸, Sung Ho Hwang¹⁹, Boda Nam²⁰, Jaemin Shin²¹, Yu Jin Jeong²², HakJae Lee⁹, In Seok Jeong²³, Jae-Seung Jung²⁴, Won-Il Choi²⁵, Hyukmin Lee²⁶, Seri Jeong²⁷

¹ National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

² Korea Academy of Medical Science

³ Department of pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University College of Medicine

⁴ Department of laboratory medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine

⁵ Department of emergency medicine, Inha University Hospital, Inha University College of Medicine

⁶ Department of internal medicine, Sevrance Hospital, Yonsei University College of Medicine

⁷ Department of internal medicine, National Medical Center

⁸ Department of radiology, Chungbuk National Universtiy Hospital, Chungbuk National University College of Medicine

⁹ Division of Acute Care Surgery, Asan Medical Center, Ulsan University College of Medicine

¹⁰ Department of infectious diseases, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

- ¹¹ Department of infectious diseases, Anam Hospital, Korea University College of Medicine
- ¹² Department of infectious diseases, Ajou University Hospital, Ajou University College of Medicine
- ¹³ Department of infectious diseases, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University College of Medicine
- ¹⁴ Department of infectious diseases, Incheon ST.Mary's Hospital, Catholic University College of Medicine
- ¹⁵ Department of infectious diseases, Hallym University Medical Center
- ¹⁶ Department of pediatrics, Pusan National University Hospital
- ¹⁷ Department of pediatrics, Sevrance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine
- ¹⁸ Department of pediatrics, Inha University School of Medicine, Inha University College of Medicine
- ¹⁹ Department of radiology, Anam Hospital, Korea University College of Medicine
- ²⁰ Department of radiology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital
- ²¹ Department of radiology, Sevrance Hospital, Yonsei University College of Medicine
- ²² Department of emergency medicine, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University College of Medicine
- ²³ Department of thoracic and cardiovascular surgery, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University College of Medicine
- ²⁴ Department of thoracic and cardiovascular surgery, Anam Hospital, Korea University College of Medicine
- ²⁵ Department of internal medicine, Myongji Hospital, Hanyang University College of Medicine
- ²⁶ Department of laboratory medicine, Sevrance Hospital, Yonsei University College of Medicine
- ²⁷ Department of laboratory medicine, Kangnam Sacred Heart Hospital,

□ Background

As of 2021, COVID-19 has become an infectious disease with the highest reported number of cases worldwide. Despite the relatively short period to vaccine development and disease control efforts by each country, the emergence of many variants has made it difficult for people to return to their daily life before the COVID-19 pandemic. In South Korea, the health of the citizens could be protected through successful disease control measures; however, there is still a high demand for the development of evidence-based clinical practice guidelines for the actual clinical practice treatment of inpatients with pneumonia or infection in other organs. Although major international agencies and governments are in the process of developing their own clinical practice guidelines, in South Korea, an evidence-based national clinical practice guideline has not yet been developed.

Since the COVID-19 pandemic, clinical trials have been actively conducted globally, resulting in a nearly everyday publication of clinical findings. Therefore, from a methodological point of view, an evidence-based guideline, with continued verification of additional evidence and updated recommendations, needs to be developed rapidly.

The National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA), together with the Korean Society of Infectious Diseases (KSID), were able to develop the first guidelines within a short period from October 15 to December 31, 2020, focusing on the pharmacological treatments. In 2021, under a working agreement with the Korean Academy of Medical Sciences (KAMS) and together with seven affiliated academic societies, the scope of the guideline development was expanded to include pharmaceuticals, respiratory/critical care, pediatric infections, and diagnostic and imaging tests.

□ Objective

This study aimed to improve clinical outcomes of COVID-19 patients and help decision-making of clinicians. We systemically reviewed evidence on the latest treatments for COVID-19 and outline evidence-based clinical practice guidelines for healthcare professionals. In addition, in terms of the guideline development methodology, we would like to apply the principle of the guideline development methodology of promptness and up-to-dateness as strictly as possible in emergency situations such as COVID-19.

□ Methods

Regarding the guideline development methodology, we applied the living guidelines development methodology that is consistently being updated using the latest evidence. Currently, a significant number of practice guidelines are being published by major countries and organizations, so adoption or adaptation were considered in some areas. However, there was a difference between the time when the evidence search was completed and the current time in the existing guidelines, so it was decided to use *de novo* development method in actual development, and to refer to the existing guidelines for writing recommendations. The guideline development process is described in the following sections.

○ Development of the scope of the guidelines and clinical questions

The scope of the first clinical practice guideline in 2020 included pharmacological treatment and antibody therapy that could be helpful in improving the prognosis of COVID-19 patients, and other convalescent plasma that could reduce the risk of COVID-19 infection or disease progression.

The scope of the intervention in the second clinical practice guideline in 2021 has also been expanded to include pharmacological treatment, respiratory and critical care, diagnostic tests, imaging tests, and pediatric infections. For the clinical questions, preliminary brainstorming by the development group and review of therapeutics discussed in existing clinical

practice guidelines or other major guidelines were performed in advance. Consequently, the priority of each therapeutic was determined based on a consensus by the development group.

The categories derived by informal consensus were pharmacological treatment, diagnosis, and imaging. After selecting a number of clinical questions, priority clinical questions, including respiratory/critical care and pediatric infection categories, were selected based on a 5-point scale grading method by the working committee.

Among the PICO elements, the “O – outcome,” is related to the assessment of evidence level, that is, the GRADE assessment. Accordingly, important outcome indicators were listed for each clinical question through the working committee’s discussions and the indicators were classified as critical or important outcome indicators by consensus, which were reflected in a summary of outcomes table.

○ Search database

For the first clinical practice guideline in 2020, literature search was limited to PubMed and KMBASE for a rapid development based on adaptation. In the revision of the second clinical practice guideline in 2021, a comprehensive literature search was planned.

In this round of comprehensive literature search, international databases (DBs) such as PubMed, EMBASE, and Cochrane CDSR, and Korean DBs, such as KMBASE and KISS, were used and the results were supplemented through manual search. Since COVID-19 is still ongoing, searches that utilized preprints from MedRxiv and bioRxiv were limited, with very rapidly changing evidence (e.g., vaccine, delta variant, etc.)

○ Search strategy

The search strategy was determined together with an information specialist. Unlike the time the first clinical practice guideline was developed, there have been changes in the search terms, such as COVID-19 having

been confirmed as an official MeSH term, and other drug names have also been added. These changes and additions were accounted for.

Basically, the search terms proposed by the working committee members for each clinical question and the draft search formula reflecting such terms were obtained from PubMed. These, along with the search results, were reviewed by the working committee members, after which, opinions on revisions were accepted. The information specialist then sent the revised strategy. When the final search strategy was confirmed, a three-step strategy for searching all DBs was implemented.

The search terms were related to COVID-19 (e.g., “coronavirus,” “novel coronavirus,” “novel coronavirus 2019,” “2019 nCoV,” “COVID-19,” “Wuhan coronavirus,” “Wuhan pneumonia,” and “SARS-CoV-2”) and were selected for each intervention or therapeutic. To establish the search strategy, a natural language was selected, considering control words and synonyms, and searches were conducted according to the characteristics of each DB.

With respect to the search period, search for pharmacological treatment, which had already been conducted in the first guideline, was from June 2020 to the then most recent time (June 14, 2021). Moreover, for pediatric infections, diagnosis, imaging, and respiratory/critical care areas, the starting point was discussed according to each situation and searches were conducted sequentially, starting from March 2020 to around June 29-July 14, 2021 (which was the most recent date at the time).

○ Continuous evidence search updates (living systematic review)

Since articles on therapeutics for COVID-19 are continuously updated, the search will be updated each month and key evidence will be identified to reflect it in the revision of the recommendations. For pharmacological treatment, search was updated on the 10th of each month starting from August 2021, while for all other clinical questions, search was updated on the 10th of each month starting from September 2021. For the search updates, Ovid-MEDLINE was changed to all search engines including preprint

DB search results. To manage the continuous evidence updates, Covidence, a semi-automated systematic review software, was purchased and used for literature screening.

○ Literature selection criteria

Inclusion and exclusion criteria for each clinical question were established based on the study design and PICO elements of the clinical questions. These were established through discussions held by the working committee for each clinical question. Accordingly, separate inclusion and exclusion criteria were applied according to the characteristics of the interventions and patients for whom the clinical questions were prepared. To account for the continuous nature of the literature search, the literature selection flowchart was also modified and made to reflect the continuous nature.

○ Assessment of the risk of bias in the selected literature

For the evaluation of the level of evidence(LoE) of the articles that were finally selected for each clinical question, appropriate tools for the study design were selected. Each article was independently evaluated by two researchers to reach an agreement. If an agreement could not be reached, a third person mediated to reach an agreement. As much as possible, the two researchers were paired from NECA methodology- and clinical- working groups.

- Tool for assessment of quality of randomized controlled clinical trials: Cochrane risk of bias

- Tool for the quality assessment of nonrandomized studies: Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS) 2.0

- Quality assessment tool for the diagnostic testing and research evaluation: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS 2.0)

○ Evidence synthesis

The research articles ultimately selected for each clinical question were classified by study design and based on the available and necessary data items which were selected for extraction. A table of basic characteristics of the studies was constructed by the working committee while it was reviewed and revised by the research team. For pre-determined outcome indicators, data were extracted according to the pre-defined data extraction format as needed for the synthesis, and for comparison of two interventional methods, data extraction format that could assess comparability was considered. The NECA methodology researchers were responsible for data extraction, while the other researchers and working committee members were responsible for the review of the relevant clinical questions.

Using the reviewed extracted data, meta-analysis was performed when quantitative synthesis was possible, otherwise qualitative descriptive analysis was performed when this was not possible. When meta-analysis was possible, heterogeneity of data was determined. If heterogeneity was determined to be high, a random-effect model was applied, while subgroup analysis and meta-regression were performed additionally to explore the cause of heterogeneity. For publication bias, Egger's test, and the trim-and-fill methods were applied when there were 10 or more studies in the synthesis.

Review Manager (RevMan) 5.4 was mostly used as the statistics program for meta-analysis, while R 4.1.1 was used additionally for single arm analysis or others that are difficult to analyze by RevMan alone. Moreover, STATA 14.0 was used additionally for diagnostic meta-analysis.

○ Levels of evidence(LoE) and recommendations grading(RG)

LoE was assessed using the Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) methodology. In the GRADE methodology, the importance of each outcome is rated first, and then the LoE for each outcome is determined as “high,” “moderate,” “low,” or “very low.” For the RG, the direction and strength of each recommendation is

determined based on the four elements considered in the GRADE methodology: 1) LoE, 2) effect size (balance between benefits and harms), 3) values and preferences of patients, and 4) resources. The strength of non-recommended practices could be differentiated as “strong” and “conditional,” but the decision was made not to differentiate the strength for non-recommended practices in the existing first clinical practice guideline in consideration of practical use. However, the strength of non-recommendation was differentiated as “strong” and “conditional” for the second clinical practice guideline. GRADE also uses “only in research” and “no recommendation” for RG, but in this guideline, “inconclusive” is used, which also holds the meaning of insufficient evidence. LoE and RG are summarized in separate tables.

□ Results

○ Recommendations and consensus process

The draft recommendations were prepared based on the informal consensus reached after review of evidence by the working committee members, at the general meeting attended by majority of the development committee members. When a consensus could not be reached through discussions, two options were discussed, and a vote was held using a 5-point scale with a consensus being reached if the majority of the votes was 4 points (agree) or 5 points (strongly agree).

For recommendations derived by expert consensus, informal consensus was reached. When a consensus could not be reached through discussions, a vote was held using a 5-point scale with a consensus being reached if the majority of the votes was 4 points (agree) or 5 points (strongly agree). During the development of the recommendations, there were no case of formal consensus due to serious disagreement.

○ Dissemination and implementation of the clinical practice guideline

The final recommendations will be published on NECA website under

“COVID-19 living guideline” and the same content will be promoted through the bulletin boards of major academic societies of each division/department. Relevant organizations, including the Ministry of Health and Welfare and the Korea Centers for Disease Control and Prevention, will be notified and the guideline will be disseminated through press releases. The level of dissemination after the publication of the clinical practice guideline can be monitored through press releases.

In addition, an english summary will be submitted to the Guideline International Network for information sharing with the international community, and methodologies and recommendations for each clinical question will be presented in a journal.

After the publication of the clinical practice guideline, changes in the use of interventions, such as pharmaceuticals, in clinical practice will be monitored, while changes in the usage of interventions will be monitored using public health and big medical data, that the steering committee have finalized.

• **Summary of recommendations: pharmaceuticals**

Recommendations for a total of 14 clinical questions are summarized as follows:

Clinical Questions	Division	Recommendation	Level of evidence (LoE)	Level of Recommendation (LoR)
CQ1. Remdesivir	Revised	1. We suggest remdesivir for COVID-19 patients who needs oxygen therapy without ventilator or ECMO.	Low	B
		[Information regarding the revision of the recommendation] Of the two previous recommendations, content and LoR corresponding to conditional recommendation are maintained, but the LoE has been lowered from 'moderate' to 'low', and the recommendation about the subjects whose recommendations were withheld is deleted.		
CQ2. Other antiviral drugs	Revised	2-1. Administration of favipiravir for COVID-19 patients is not recommended except for clinical trials.	Very low	C
		2-2. Administration of umifenovir for COVID-19 patients is not recommended except for clinical trials.	Very low	C
		2-3. We are unable to make direction and strength of recommendation for baloxavir marboxil administration in COVID-19 patients due to insufficient evidence about the efficacy and safety of the administration.	Very low	I
		[Information regarding the revision of the recommendation] The previous recommendation objected to the conditional against (LoR: C) for all substances due to insufficient evidence, but the recommendation was revised by classifying the substances according to the evidence confirmed during the revision.		
CQ3. Ivermectin	New	3-1. We are unable to make direction and strength of recommendation for ivermectin administration in mild or moderate COVID-19 patients due to insufficient evidence about the efficacy and safety of the administration.	Low	I
		3-2. We are unable to make direction and strength of recommendation for ivermectin administration in severe COVID-19 patients due to insufficient evidence about the efficacy and safety of the administration.	Very low	I
CQ4. Inhalant Steroids	New	4. We are unable to make direction and strength of recommendation for inhalant steroids administration in early patients diagnosed with COVID-19 due to insufficient evidence about the efficacy and safety of the administration.	Low	I
CQ5. Steroids	Revised	5-1. For severe or critical COVID-19 patients, administration of steroids is recommended.	Moderate	A

Clinical Questions	Division	Recommendation	Level of evidence (LoE)	Level of Recommendation (LoR)
		<i>(Clinical consideration) For the dosage of steroid, 6mg dexamethasone is administered for 7–10 days. Steroids of the same potency can be substituted (hydrocortisone 160mg, prednisone 40mg, and methylprednisolone 32mg)</i>		
		5-2. For non-severe COVID-19 patients, administration of steroids is not recommended.	Moderate	D
		[Information regarding the revision of the recommendation] Of the two existing recommendations, 5-1 maintains the recommendation and the LoR, but presents a modified steroid dose with the same potency in 'Clinical consideration'. In 5-2, the LoE is maintained, but the LoR is revised to 'D, strong against' by reflecting the revised definition of LoR.		
CQ6. IL-6 inhibitors	Revised	6-1. We suggest tocilizumab for severe COVID-19 patients who needs oxygen therapy with high flow oxygen or non-invasive/invasive ventilator.	Moderate	B
		6-2. Administration of tocilizumab for mild COVID-19 patients is not recommended.	Moderate	C
		6-3. We are unable to make direction and strength of recommendation for sarilumab administration in COVID-19 patients taking into account domestic circumstances and global guidelines.	Moderate	I
		[Information regarding the revision of the recommendation] The previous recommendations did not classify each drug, and the conditional recommendation that it can be used in the clinical trial range in severe cases by classifying the severity, and not in mild cases. In this revision, recommendations were made for each drug, but considering that sarilumab is recently mentioned as an alternative treatment in other guidelines, the decision to recommend is withheld.		
CQ7. IL-1 inhibitors	Revised	7. We are unable to make direction and strength of recommendation for anakinra (IL-1 inhibitor) administration in COVID-19 patients due to insufficient evidence.	Low	I
		[Information regarding the revision of the recommendation] The intervention in the previous recommendation was an interleukin-1 inhibitor, but it was defined as 'anakinra(interleukin-1 inhibitor)', and the LoE was maintained 'low' and the LoR was maintained 'I, inconclusive'.		
CQ8. Interferon	Revised	8. Administration of interferon is not recommended for COVID-19 patients.	Low	D
		[Information regarding the revision of the recommendation] The previous recommendation was recommended to be used within the scope of clinical trials due to insufficient evidence (LoE: low, LoR: B), but the recommendation was revised according to the evidence confirmed during revision.		

Clinical Questions	Division	Recommendation	Level of evidence (LoE)	Level of Recommendation (LoR)
CQ9. JAK inhibitor	New	9-1. We suggest baricitinib, tofacitinib for COVID-19 patients who needs oxygen therapy with high flow oxygen or non-invasive ventilator.	Low	B
		9-2. Administration of baricitinib, tofacitinib for COVID-19 patients who needs oxygen therapy with invasive ventilator is not recommended.	Low	C
		9-3. We are unable to make direction and strength of recommendation for ruxolitinib administration in COVID-19 patients due to insufficient evidence about the efficacy and safety of the administration.	Very low	I
CQ10. SARS-CoV-2 non-specific IVIG	Revised	10. Administration of SARS-CoV-2 non-specific IVIG is generally not recommend for COVID-19 patients. However, use of IVIG should not be dismissed when indication for treatment of complications is present. [Information regarding the revision of the recommendation] The intervention in the previous recommendation was conventional IVIG, but it was defined as 'non-specific IVIG', and the LoE was maintained 'low', and the LoR was maintained 'C, conditional against'.	Low	C
CQ11. Convalescent plasma	Revised	11-1. Administration of convalescent plasma for moderate to severe COVID-19 patients is not recommended.	Low	C
		11-2. We are unable to make direction and strength of recommendation for convalescent plasma administration in mild COVID-19 patients due to insufficient evidence.	Low	I
		[Information regarding the revision of the recommendation] The previous recommendation was withheld from all subjects due to insufficient evidence(LoR: I), but the recommendation was revised by classifying the subjects according to the confirmed evidence.		
CQ12. Monoclonal antibody therapy	Revised	12-1. Monoclonal antibody therapy can be administered to patients with mild to moderate COVID-19 who are highly likely to progress to severe disease, and administration of a combination drug(LoE: moderate, LoR: B, conditional recommendation) or a single agent(regdanvimab) should be considered.(LoE: low, LoR: conditional recommendation)	combination drug	
			Moderate	B
		Clinical consideration: 1) Refer to <Table 1> for the patient group that is likely to progress to severe 2) Since monoclonal antibody therapeutics act as a specific binding reaction to SARS-CoV virus, the selection of future	single agent (regdanvimab)	
			Low	B

Clinical Questions	Division	Recommendation	Level of evidence (LoE)	Level of Recommendation (LoR)
		<i>antibody therapeutics should be carefully made in consideration of the current situation of domestic mutant virus.</i>		
		12-2. Administration of single agent(regdanvimab) or combination antibody therapy is not recommended for severe to critical COVID-19 patients. However, it can be administered under clinical trials to (1) severe patients receiving only general oxygen therapy or (2) severe to critical COVID-19 patients who have negative SARS-CoV-2 antibody tests.	Low	C
		[Information regarding the revision of the recommendation] [1] Distinguish between single agent and combination drugs, but among single agents, Bamlanivimab was excluded from the recommended drug in consideration of the withdrawal of emergency administration approval from U.S. FDA on April 16, 2021 due to the continuous emergence of a new mutant virus showing drug resistance. [2] The second of the two existing recommendations, administration of antibody therapeutics in severe to critical COVID-19 patients is not generally recommended. However, the conditions for negative results of antibody tests were additionally specified so that antibody therapy can be administered within clinical trials only patients with general oxygen therapy, not high flow oxygen, or patients who did not produce antibodies after a certain period of time after being vaccinated or infected with COVID-19.		
CQ13. SARS-CoV-2 specific IVIG	New	13. We are unable to make direction and strength of recommendation for anti-SARS-CoV-2 specific intravenous immunoglobulin administration in COVID-19 patients due to insufficient evidence about the efficacy and safety of the administration.	Low	I
CQ14. Protease inhibitor	New	14-1. We are unable to make direction and strength of recommendation for camostat administration in COVID-19 patients due to insufficient evidence.	Low	I
		14-2. We are unable to make direction and strength of recommendation for nafamostat administration in COVID-19 patients due to insufficient evidence.	Very low	I

• **Summary of recommendations: respiratory/critical care**

Recommendations for a total of 6 clinical questions are summarized as follows:

Clinical Questions	Recommendation	Level of evidence (LoE)	Level of Recommendation (LoR)
CQ1,2 Therapeutic anticoagulant	1-1. Prophylactic dose anticoagulants can be administered rather than a therapeutic dose anticoagulants for COVID-19 patients hospitalized in general ward.	Moderate	B
	1-2. Prophylactic dose anticoagulants can be administered rather than a moderate dose anticoagulants for COVID-19 patients hospitalized in general ward.	Moderate	B
	2. Prophylactic dose anticoagulants can be administered rather than a therapeutic dose anticoagulants for COVID-19 patients hospitalized in ICU.	Moderate	B
	(Clinical consideration) In the COVID-19 patient group, where the risk of bleeding is low by evaluating the risk of bleeding, therapeutic dose anticoagulants can be selectively applied as anticoagulant prevention therapy.		
CQ3. Early intubation	3. We are unable to make direction and strength of recommendation for early intubation in COVID-19 patients hospitalized in ICU.	Very low	I
CQ4. ECMO	4-1. In patients with severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by COVID-19, veno-venous ECMO (VV-ECMO) is recommended if hypoxia is difficult to improve even with proper mechanical ventilation treatment.	Very low	A
	4-2. Application of VV-ECMO is recommended for COVID-19 patients who show P/F ratio [arterial partial pressure of oxygen (PaO ₂) to fraction of inspired oxygen (FiO ₂) ratio] ≤ 50 mmHg for over 3 hours or ≤ 80 mmHg for over 6 hours.	Consensus recommendation	
	4-3. Timely transfer from a hospital without ECMO treatment capability to another hospital with ECMO treatment capability before worsening of the patient's condition is recommended.	Consensus recommendation	
	4-4. Old age, comorbidities(acute kidney injury or cancer, etc.), and obesity in COVID-19 patients are potential risk factors for mortality after ECMO treatment, and thus, it is recommended to make decisions carefully considering the benefits and risks of ECMO application in these patients.	Consensus recommendation	
CQ5. PEEP	5. High PEEP strategy should be considered over low PEEP strategy to improve oxygenation in patients with severe ARDS caused by COVID-19.	Very low	B
CQ6. Prone positioning	6-1. Applying awake prone positioning may be considered in COVID-19 patients who are undergoing oxygen therapy without mechanical ventilation.	Low	B
	6-2. Applying prone positioning is recommended in moderate to severe ARDS COVID-19 patients who are undergoing oxygen therapy with mechanical ventilation.	Consensus recommendation	

• **Summary of recommendations: MIS-C**

Recommendations for a total of 4 clinical questions are summarized as follows:

Clinical Questions	Recommendation	Level of evidence (LoE)	Level of Recommendation (LoR)
CQ1,2. IVIG (alone or in combination with steroids)	1. In patients with MIS-C, IVIG and steroid combination therapy can be used rather than IVIG alone.	Very low	B
	2. In patients with MIS-C, steroid monotherapy may be considered rather than IVIG monotherapy.	Consensus recommendation	
CQ3. Other immunomodulators	3. Other immunomodulators (interleukin-1 inhibitors, interleukin-6 inhibitors, and TNF- α inhibitors) may be used in patients with MIS-C who do not respond to IVIG and steroid treatment.	Consensus recommendation	
CQ4. Aspirin and/or anticoagulants	4. Low-dose aspirin therapy may be considered for reducing the risk of thrombosis in patients with MIS-C.	Consensus recommendation	

• **Summary of recommendations: Laboratory medicine**

Recommendations for a total of 2 clinical questions is summarized as follows:

Clinical Questions	Recommendation	Level of evidence (LoE)	Level of Recommendation (LoR)
CQ1,2. Rapid antigen test (RAT)	1. RAT is not generally recommended for symptomatic patients suspected of having COVID-19. Except, RAT may be considered if symptoms are present, but PCR test cannot be performed.	Low	C
	2. RAT is not recommended for asymptomatic patients suspected of having COVID-19.	Low	D

• **Summary of recommendations: Imaging test**

Recommendations for a total of 2 clinical questions are summarized as follows:

Clinical Questions	Recommendation	Level of evidence (LoE)	Level of Recommendation (LoR)
CQ1. Contrast-enhanced chest CT	1. Contrast-enhanced chest CT may be considered in COVID-19 patients suspected of having pulmonary embolism. (high D-dimer level and presentation of symptoms such as dyspnea, hypoxia, chest pain, etc.)	Very low	B
CQ2. Follow-up chest X-ray	2. We suggest a follow-up chest X-ray to patients infected with COVID-19 after the treatment process and quarantine treatment are completed.	Very low	B

☐ Conclusions

We revised the drug focused treatment guidelines developed in 2020, the scope of development was expanded to include pulmonary treatment and critical care, critically ill pediatric patients, diagnostic tests, and imaging tests. This project was a national-level clinical practice guideline involving more than 30 COVID-19 clinical experts. We intend to improve clinical outcomes of patients and help to overcome the national crisis caused by COVID-19 through continuous updating evidence and dissemination.

☐ Acknowledgement

This study was funded by National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA) (Grant number NP21-004).

Key words

COVID-19, Pharmacotherapy, respiratory/critical care, Multisystem Inflammatory Syndrome in Children(MIS-C), laboratory medicine, imaging test, Clinical Practice Guideline



임상진료지침 개발 기획

1. 지침개발 배경 및 목적

코로나19는 2021년 현재 전 세계적으로 가장 많이 확산된 감염병으로서 예방백신은 비교적 신속하게 개발되었으나 각국의 방역 노력에도 불구하고 여러 변이 바이러스의 출현으로 인해 여전히 코로나19 이전의 일상 회복이 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, 국가 단위의 임상진료지침들이 계속 발표 및 업데이트되고 있으나 아직 국내에서는 근거기반의 국가단위 임상진료지침이 개발되지 않았다.

코로나19 직후 전 세계에서 임상연구가 활발하게 이루어지고 있어, 코로나19 감염 확산 초기에 비해 많은 임상적 결과에 대한 논문들이 지속적으로 발표되고 있다. 따라서 방법론적인 측면에서는 근거에 기반하여 임상진료지침을 신속하게 개발해야 할 뿐만 아니라 지속적인 추가 근거의 확인과 권고문 업데이트가 필요한 상황이다.

다양한 임상 양상과 치사율을 보이는 코로나19와 관련하여 현재로서 지지 치료 외에 확립된 항바이러스제 표준 치료 방법은 없으나 생체 내/외 실험 및 여러 국가에서의 치료 경험을 바탕으로 하여 도움이 될 수 있는 항바이러스제 및 기타 약물 치료, 그리고 폐렴 및 호흡곤란을 호소하는 환자들에 대한 치료, 중환자 치료 중재에 대한 최신 지견, 소아 중증 환자의 치료, 기타 코로나19와 관련된 진단 및 영상 이슈를 다루고자 한다.

이를 통해 궁극적으로 이 임상진료지침을 통해 현재 가진 자원과 지식정보 하에서 코로나19 환자 치료 임상결과의 향상을 도모하고, 과제 내에서 백신과 관련된 이슈 역시 신속검토 형식으로 별도로 보고하여, 국민들에게 근거에 기반한 정보를 제공하여 혼란을 줄이고 근거기반 정책결정에 기여하고자 한다.

한국보건의료연구원은 2020년에 대한감염학회와 함께 약물요법을 중심으로 1차 임상진료지침 개발(기간: 2020년 10월 15일부터 12월 31일)이 단기간에 수행한 바 있으며,

2021년에는 대한의학회의 업무협력 하에 7개 회원학회(대한감염학회, 대한결핵 및 호흡기학회, 대한소아감염학회, 대한영상의학학회, 대한응급의학학회, 대한중환자의학회, 대한진단검사의학회)와 함께 코로나19 임상진료지침의 개발 범위를 약물, 호흡/중환자, 소아감염, 진단 및 영상분야까지 확대하여 수행하였다. 그리고 지침과는 별도로 백신 이슈에 대하여서는 신속 보고서를 개발해서 외부 요구에 대응하였다.

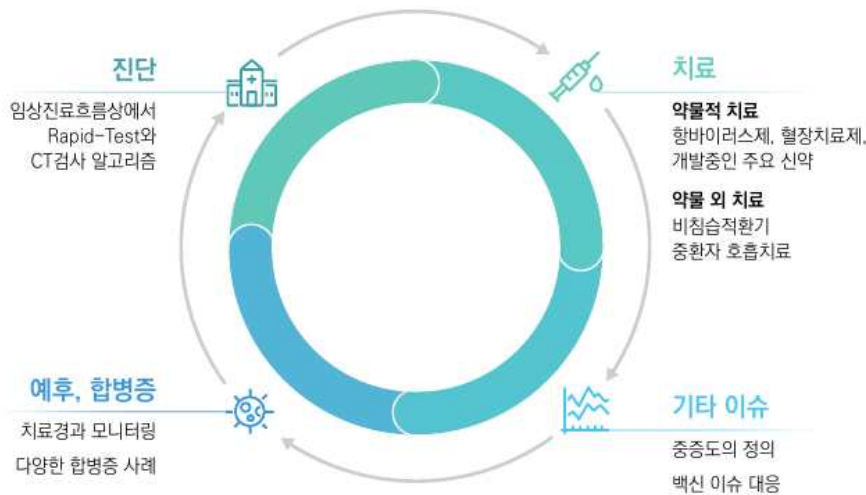


그림 1. 코로나19 임상진료지침 개발 범위

2. 지침개발 그룹 및 운영

○ 운영위원회

개발위원회는 크게 운영위원회, 실무위원회, 자문위원회로 구성하였다.

운영위원회는 대한의학회 추천 연구책임자 1인과 한국보건의료연구원 공동연구책임자 1인 및 대한의학회 회원학회 및 기관에서 각 1인씩 추천된 전문위원으로 구성하였다. 운영위원회는 지침 기획, 개발 방향성과 지속성 검토, 임상질문 우선순위 선정 및 권고문 검토, 그리고 권고문의 최종 확정 및 발표 등 지침의 전반적인 개발에 대한 의사결정의 중심체로서 전체적인 운영과 기획을 담당하였다. 정기적으로 화상 또는 대면회의를 통해서 개발단계에 따른 진행 방향과 문제점 및 해결방안 등을 전체 회의에서 논의하였다.

표 1. 지침개발 운영위원회

이름	소속기관	대표전문화회	지침 개발 시 역할
윤희석	고려대의대 구로병원 영상학과	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	울산대의대 서울아산병원 외과	대한중환자의학회	운영 및 권고문 검토
박동아	한국보건의료연구원	해당없음	운영, 방법론 검토

○ 실무위원회

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

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

표 2. 지침개발 실무위원회

학회	이름	소속기관	지침 개발 시 역할
대한감염학회	허경민	성균관의대 삼성서울병원 감염내과	지침개발 실무간사(약물)
	김선빈	고려대의대 안암병원 감염내과	지침개발 실무(약물)
	허중연	아주대의대 아주대학교병원 감염내과	지침개발 실무(약물)
	주은정	성균관대의대 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)
	안종균	연세대의대 세브란스병원 소아청소년과	지침개발 실무(소아감염)
	김동현	인하대의대 인하대병원 소아청소년과	지침개발 실무(소아감염)
대한영상의학학회	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	한양대의대 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	원스글로브 (문헌정보검색전문가)	검색전략 및 문헌검색

○ 자문위원회

■ 자문 위원

자문위원은 진료지침에서 포괄하는 내용적인 부분에 대하여 개발과정에서의 자문, 그리고 권고문 검토 역할을 하였다. 대한의학회, 대한감염학회, 대한진단검사의학회에서 추천받은 위원 중 운영위원회의 추천을 받아 구성하였다.

표 3. 지침개발 자문위원

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 결정하였다.

표 4. 지침개발 검토위원

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

○ 방법론 교육 및 세미나

개발위원회 전체 위원들을 대상으로 지침 개발방법론의 이해와 논의를 향상시키기 위해, 방법론 교육을 포함한 세미나를 개발단계에 맞춰 순차적으로 기획해서 진행하였다. 참여율을 높이기 위해 세미나는 온라인으로 진행하였고, 미참석자를 위해 일정기간(1개월) 녹화본을 제공하였다.

- 1차 세미나: 임상진료지침 개발 개요 및 문헌검색 ('21.4.12)
- 2차 세미나: 임상진료지침의 질 평가 도구 소개: AGREE 2 ('21.6.16)
- 3차 세미나: 중재메타분석 및 문헌의 질평가 ('21.7.28, 7.29, 8.10, 8.11)
- 4차 세미나: 진단검사 메타분석 및 문헌의 질평가 ('21.8.12, 8.19)
- 5차 세미나: 근거수준과 권고등급-GRADE방법론 ('21.10.14, 10.20)

- 최종워크숍: 결과 최종 정리 및 향후계획 검토('22.1.3, 1.5)
- ※ 특별 세미나: 호주 Living guideline Approach and MAGICApp ('21.7.21),
 - 강사: Heath White (Deputy Director, Evidence and Methods)
 - 소속: National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce
Cochrane Australia

○ 국민참여단

핵심질문 설정과 권고문 검토단계에서 일반인의 의견 수렴을 위한 통로로 NECA에서 운영하는 국민참여단을 이용하고자 개발 초기에 기획하였으나, 개발기간이 촉박하고 진료지침 범위가 치료 중심 및 중환자 관리 쪽으로 옮겨가면서 이번 개정에서는 직접적인 참여를 유도하지는 못했다. 다음 개정부터는 기획 단계부터 의견 수렴에 반영할 예정이다.

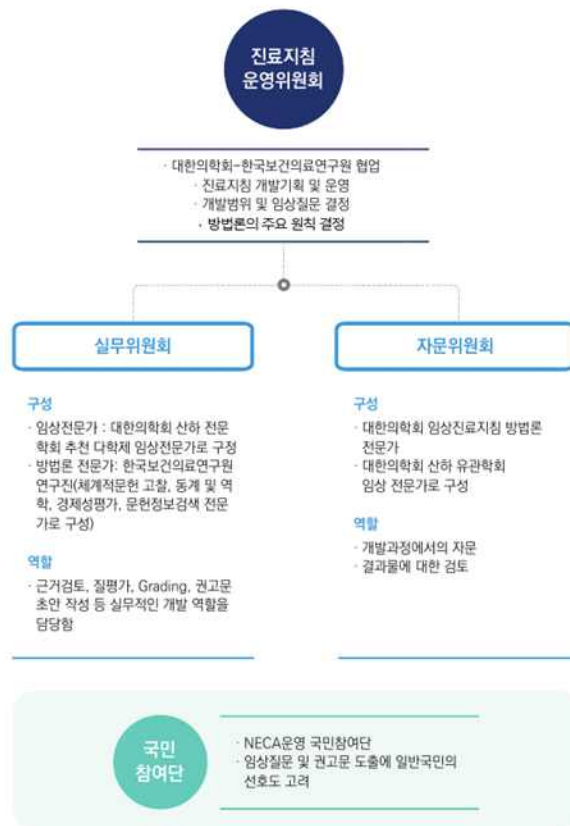


그림 2. 임상진료지침 개발그룹 구성 모식도

3. 지침 적용 대상자

○ 대상자

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

2020년 개발 당시, 성인 환자 중증도에 대한 분류는 각 국가 중증도 분류 비교 후 미국 NIH (National Institutes of Health)와 호주 임상진료지침의 중증도 분류 중에서 결정하기로 하였다. WHO (World Health Organization) 등 세계 기준을 참고했을 때 NIH 분류기준이 현재에서는 가장 수용할만하다고 판단하였다. 소수의견으로 호주 국가 진료지침 역시 한국 기준과 비슷하고 객관적인 분류체계를 사용하여 사용하기에 적절한 분류라는 의견이 있었다. 본 지침에서는 일단 보편적으로 적용되고 있는 NIH 중증도 분류를 수용하였고, 개별 임상질문별로 권고문을 작성하면서 중환자 등에 대한 세부 기준 정보가 추가 필요한 경우는 논의하여 권고문에 별도 표기하기로 하였다. 따라서 성인 코로나19 환자의 중증도 분류는 아래와 같이 최종 5단계로 정의하였다(표 5).

그리고 2021년 발표된 미국 NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Disease) ordinal scale 중증도 분류(그림 3)에서는 각 단계의 환자에게 행해지는 임상적 치료가 같이 분류되어 있고 가장 가벼운 무증상(1점)부터 사망(8점)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 보고하고 있는 환자 상태를 재분류하는데 도움이 될 수 있어 <표 6>과 같이 매칭을 시도해 보았다. 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 중증도 분류를 따르지 않을 수 있다.

표 5. 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 영상검사에서 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) <300mmHg, 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.

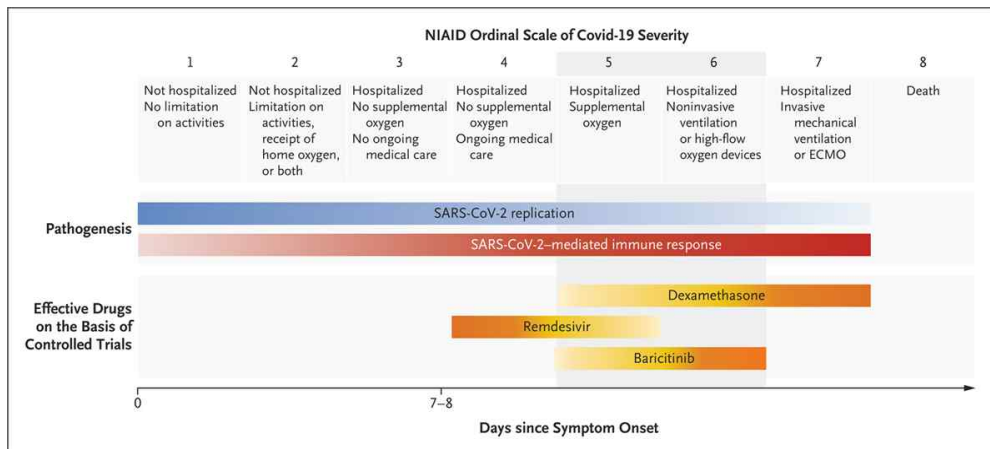


그림 3. NIAID Ordinal Scale of COVID-19 Severity

(Goletti, D. and F. Cantini, Baricitinib Therapy in Covid-19 Pneumonia — An Unmet Need Fulfilled. New England Journal of Medicine, 2021. 384(9): p. 867-869, Figure 1)

표 6. 2021년 코로나19 지침 성인 중증도 분류 체계 및 정의

중증도 분류	환자 상태 정의(NIH)	Ordinal scale 중증도		입원	산소/ 의학 치료	HF or IMV	MV or ECMO
		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 흉부촬영 검사상 이상소견없음	2	입원하지 않음 활동제약이 있거나 재택 산소치료를 받는 경우	X			
		3	입원, 산소치료 필요없음, 진행되는 의학적 치료없음	O	X/X		
3. 중등도 (Moderate)	임상적인 평가 또는 영상검사서 호흡기질환 소견이면서 산소포화도 94% 이상	4	입원, 산소치료 필요없음. 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; 체외막 산소요법

* 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 임상진료지침(호주, 미국 등)을 검토한 후 미국소아감염학회 기준이 적절하다고 판단하고 다음과 같이 4단계로 정의하였다(표 7).

표 7. 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 산소요법을 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 진료지침의 경우 대상자의 선호를 조사하여 임상질문 개발에 반영하는 절차가 있다(예, 호주 코로나19 지침). 이번 진료지침에서는 임상적 치료에 초점을 두고 개발위원회 내에서의 임상질문 우선순위조사를 시행하였으나, 이번 2차 권고안이 개정된 뒤 향후 NECA 국민참여단에 이를 공개하고, 향후 임상질문과 관련된 추가 의견을 조사하는 공개적인 의견 접수 경로를 마련하고자 한다. 이번 진료지침에서는 개별 권고안 도출 시 GRADE evidence to decision framework 내에서 최대한 관련된 환자관련 문헌을 검색하여 별도 검토하거나 개발위원회의 검토절차 과정에서 논의를 통해 권고안 도출에 대상자의 가치와 선호도를 고려하였다.

4. 지침 목표 사용자 및 적용 환경

국내 코로나19 확진된 환자를 치료하는 의료인, 특히 임상의를 대상으로 한다. 대상 의료기관의 규모나 지정병원 여부에 대하여는 일단 제한하지 않았으나, 필요한 경우 ‘권고 고려사항’에 기술하도록 하였다.

5. 지침 범위 및 핵심질문 개발

○ 지침 개발 범위(Scope)와 임상질문

2020년에 수행한 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.

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

비공식적 합의(informal consensus)에 의해 도출된 영역은 약물치료, 진단 및 영상 영역이었고, 다수의 임상질문을 선정한 후 5점 척도에 의해 실무위원회 투표방식을 거쳐 우선순위의 임상질문을 선정한 영역은 호흡/중환자 영역과 소아감염 영역이었다.

특히 PICO 요소 중에서 Outcome의 경우는 근거수준 평가, 즉 GRADE 방법론 평가와도 관련이 있어 국외 주요 참고문헌과 선행진료지침을 참고하고 실무위원회의 논의를 통해 임상질문별로 중요한 결과지표들을 선별하였다. 합의에 의해 핵심적(critical), 중요한(important) 결과지표로 분류하였고, 이는 결과요약표에 반영되었다.

각 임상질문 목록과 PICO 요소는 아래에 요약하였고, 각 권고문에도 제시되었다.

○ 임상질문 목록-약물

- 환자군(P): 코로나19 확진환자(중증도 분류 NIH 5단계 준용, 입원 여부는 제한하지 않음)

(1) 무증상, (2) 경증(mild), (3) 중등도(moderate), (4) 중증(severe), (5) 심각(critical)

- 중재(I)

표 8. 임상질문 목록-약물

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 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 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 효과성이 어떠한가?
					ribavirin	
					umifenovir	
	ivermectin	ivermectin	-	3	ivermectin ± doxycycline	코로나19 환자에서 이버멕틴(ivermectin) 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?
immuno-modulators	corticosteroids	inhalant glucocorticoids	-	4	budesonide	코로나19 환자에서 흡입형 스테로이드(inhalant steroids) 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?
					ciclesonide	
		corticosteroids for systemic use	5	5	dexamethasone	코로나19 환자에서 스테로이드의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?
					prednisone	

대분류	중분류	소분류	핵심질문 번호		Intervention	핵심질문(문장형)
			20년 CQ	21년 CQ		
	IL-6 inhibitor	IL-6 inhibitor	6	6	hydrocortisone	코로나19 환자에서 IL-6 억제제(tocilizumab, sarilumab)의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?
					methyprednisolone	
					tocilizumab	
					sarilumab	
	IL-1 inhibitor	IL-1 inhibitor	7	7	satralizumab	코로나19 환자에서 IL-1 억제제(anakinra) 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?
					anakinra	
	interferons	interferons	8	8	interferon	코로나19 환자에서 인터페론(interferon) 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?
	kinase inhibitor (Janus kinase inhibitors)	kinase inhibitor (Janus kinase inhibitors)	-	9	baricitinib	코로나19 환자에서 키나제 억제제(baricitinib, ruxolitinib)의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?
					ruxolitinib	
	immunoglobulin	immunoglobulin	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 효과가 어떠한가?
antibody product	convalescent plasma	convalescent plasma	9	11	convalescent plasma	코로나19 환자에서 혈장치료제의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?
	anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies	anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies	-	12	bamlanivimab	코로나19 환자에서 단클론항체치료제의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?
					REGN-CoV2 (casirivimab+imdevimab)	
					regdanvimab	

대분류	중분류	소분류	핵심질문 번호		Intervention	핵심질문(문장형)
			20년 CQ	21년 CQ		
					(셀트리온)	
	immunoglobulin	immunoglobulin	-	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(대웅제약)	코로나19 환자에서 단백분해효소 억제제(camostat mesilate, nafamostat mesylate)의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?
					nafamostat(종근당)	

- 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- 약물 외

표 9. 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	치 료 용 량 또는 중간 용량의 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 체외순환막형산화요법(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 적용이 기계환기에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?	코로나19 확진자로 중환자실에 입원한 환자	체외순환막형산화요법	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 호기 말 양 압 (PEEP)	낮은 호기 말 양 압 (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	중등도 이상의 급성호흡부전이 있는 코로나19 환자에서 복와위(prone position)가 비복와위에	중등증에서 중증의 급성호흡부전이 있는	복와위	비복와위 (n o	(1)핵심적 결과지표: 사망, 기관삽관, 이상반응 (2)중요한 결과지표: 중환자실 입실, 입원기간(병원	RCT, 코호트연구

	비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?	코로나19 환자		proning)	또는 중환자실 입원기간)	
--	-------------------------	----------	--	----------	---------------	--

표 10. 임상질문 목록-소아감염(소아 다기관 염증증후군)

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 면역조절제제(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 48시간 이상 발열 지속 등	RCT 또는 관찰연구 (단일군 연구 포함)
4	소아 다기관 염증증후군(multisystem		아스피린 및	표준치료	(핵심적) 사망, 혈전 발생(예방),	RCT 또는 관찰

	inflammatory syndrome in children, MIS-C) 환자에게 아스피린 및 항응고 요법이 필요한가?		항응고요법 (Aspirin and/or anticoagulants)		(중요한) 퇴원 시 심장동맥류, 심혈관계 기능의 변화 등	연구 (단일군 연구 포함)
--	---	--	--	--	---------------------------------	----------------

표 11. 임상질문 목록-진단검사

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?					

표 12. 임상질문 목록-영상검사

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: 사망률, 호흡부전, 회복, 방사선 노출, 의료종사자에 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 폐 병변의 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 지식재산권 및 고용(직접/비직접)을 구분하고 리더십 관련 항목을 신규로 추가하였다. 재정적 영역에서는 연구비와 사례금의 성격을 명확하게 구분하고 비용 상한에 대한 부분은 위원들의 논의 하에 합의하여 결정하였다.

최종 수정된 서식(부록 6)을 사용하여 모든 참여자가 작성하였고, 지침개발 초기에 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 근거검토에만 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 의원은 없었다. 외부 검토 과정에서 ‘고용’이 비재정적 영역이 아닌 ‘재정적’ 영역에 해당될 수 있다는 의견이 추가 접수되어, 추후 방법론 개정시 이를 논의하여 서식을 수정할 수 있다.

7. 동료검토 및 외부검토

동료검토는 개발위원회의 권고문 초안 검토를 의미한다. 동료검토는 2단계로 진행하였다. 일차적으로 임상질문별 담당 실무위원들이 작성한 권고문 초안은 분과별 실무위원회 소속 위원들의 서면 및 화상회의를 통해 대면검토를 진행한 후 수정사항을 반영하였다. 수정된 권고문은 운영위원 및 각 분과별 실무간사들이 다른 분과의 작성 권고문에 대한 동료검토를 서면을 통해 추가로 실시했다. 이때는 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 참고하였다.

자문위원회는 최종결과물(권고문 및 근거자료 전체)에 대한 서면 검토를 사전에 운영위원회 검토를 통해 확정된 외부검토 서식(부록 7)에 따라 진행하였다. 최종 검토와 수정이 끝난 권고문은 NECA 홈페이지 게시판에 공개하며, 2주간 공개 의견 수렴을 시행

한다. 2021년 12월 1일부터 순차적으로 권고문이 공개되었으며, 방법론 문의 외에 특별한 수정의견이 추가로 접수되지는 않았다.

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.

II

임상진료지침 개발방법

1. 개발방법 개요

모든 임상질문이 확정된 이후, 임상질문별로 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 국외 진료지침들은 수기검색으로 현황을 파악한 후 권고문 작성에 참고하기로 하였다.

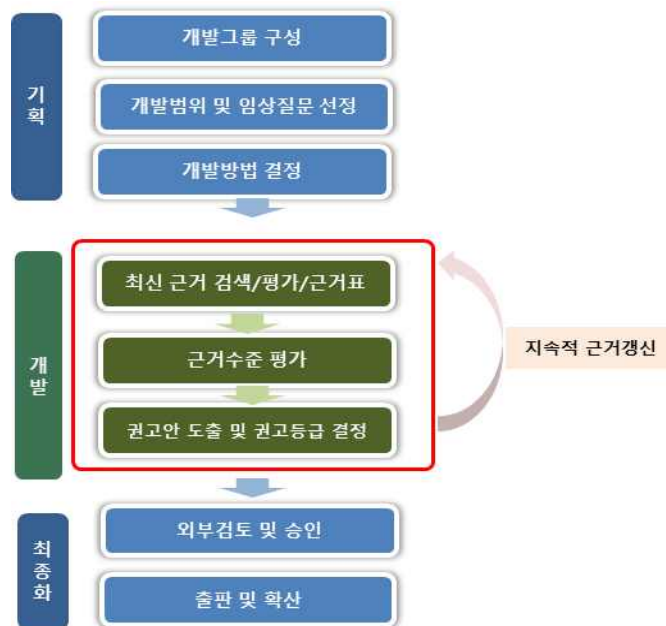


그림 4. 개발과정 모식도

2. 최신근거의 검색 및 선택

○ 검색원 및 기본 검색전략

1차 진료지침을 개발할 때는 수용개작을 기반으로 하여 신속한 개발을 위해 문헌검색 DB를 PubMed와 KMBASE로 제한하였으나, 2차 진료지침 개정에서는 포괄적 문헌검색을 계획하였다.

이번 포괄적 문헌검색의 검색원으로는 PubMed, EMBASE, Cochrane CDSR이었으며, 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. 2020년 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 수정 의견을 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 중재나 치료제별로 검색어를 선별하였다. 통제어와 유사어를 고려한 자연어를 선정하여 검색전략을 마련하였고 각 DB별 특성에 따른 검색이 진행되었다. 검색어 선정 예시는 <표 13>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 13. 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 paucisymptomatic 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 novel coronavirus novel corona virus novel CoV

통제어 (MeSH)	MeSH Entry Terms	통제어 (Emtree)	Emtree Synonyms	Text Words
"SARS-CoV-2"[Mesh]	SARS-CoV-2 Coronavirus Disease 2019 Virus Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus SARS-CoV-2 Virus 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	exp Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2/	2019 nCoV 2019 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 HCoV-19 Human coronavirus 2019 nCoV-2019 SARS2 (virus) SARS-related coronavirus 2 Sever acute respiratory syndrome coronavirus 2 Severe acute respiratory coronavirus 2 Severe acute respiratory syndrome 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 coronavirus 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 respiratory 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 preprint DB 검색 결과도 포함되고 있다, 지속적 근거 업데이트 관리를 위해 문헌 선별과정에는

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 중재의 특성과 대상자 특성에 따라 별도의 선택 및 배제 기준이 마련되었다.

표 14. 연구 선택기준 예시

선택기준	배제기준
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	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 <부록 2>에 제시하였다.

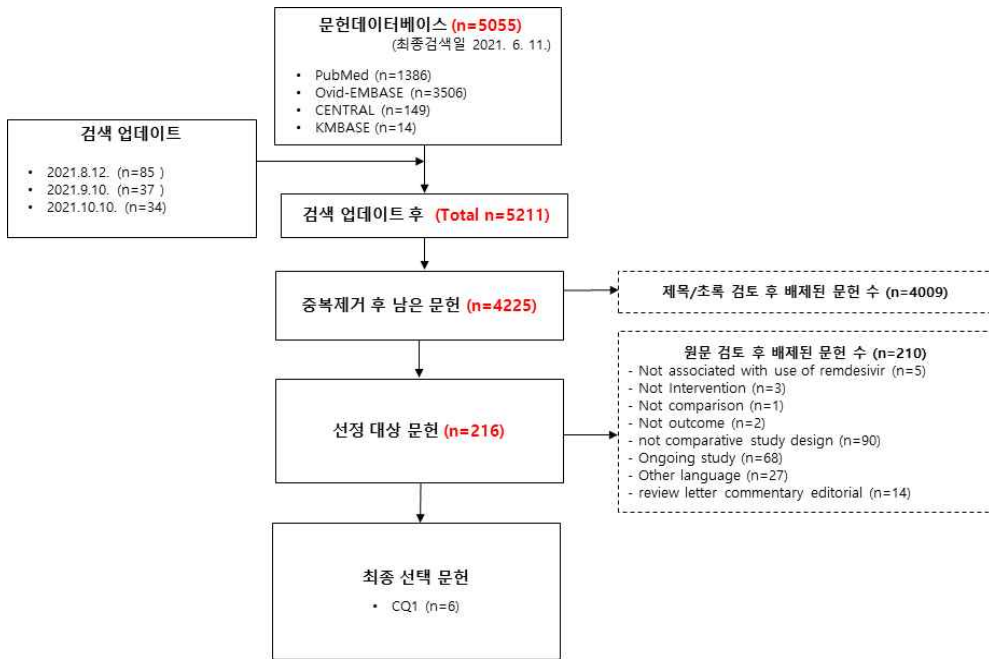


그림 5. 문헌선정흐름도 예시(약물요법 CQ1-Remdesivir)

3. 근거의 비뚤림 위험 평가

임상질문별로 최종 선택된 근거의 질평가는 연구설계에 따라 맞는 도구를 선택하고, 문헌당 2명의 연구자가 독립적으로 평가하며 의견 불일치 시 합의하고 합의가 안 될 경우는 제3의 의견을 받아 재합의하였다. 두 명의 연구자는 가급적 문헌별로 NECA 방법론 실무진 연구자 1인과 임상실무위원이 짝을 이루도록 배정하여 평가를 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 담당한 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 경우에는 질적 서술하였다.

메타분석이 가능한 경우는 자료의 이질성을 판단하여 이질성이 높다고 판단되는 경우는 random-effect model을 적용하며, 이질성 원인을 탐색할 수 있는 하위군 분석, 메타회귀분석을 추가로 시행하였다. 출판 비뚤림은 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 단일군 연구 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 평가하였다. GRADE 방법론에서는 개별 결과별로 중요도를 먼저 평가한 후 개별 결과별로 근거수준을 ‘높음/중등도/낮음/매우 낮음’ 중 하나로 결정한다. 근거수준의 각 의미는 <표 15>와 같다.

GRADE에서 근거수준은 연구설계에 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) 비뚤림 위험, 2) 비일관성(이질성), 3) 비직접성, 4) 비정밀, 5) 출판 비뚤림이 있는 경우 근거수준을 1등급 혹은 2등급(비정밀의 경우 최대 3등급) 낮춘다.

표 15. 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) 잠재적 교란변수가 입증된 효과를 감소시키거나, 효과가 없는 방향으로 작용한 경

우 근거수준을 올릴 수 있다(표 16).

표 16. GRADE 근거수준 평가 과정

1단계: 연구설계로 판단		2단계: 근거수준 조정		최종 근거수준	
연구설계	초기 근거수준	등급 낮춤	등급높임		
무작위배정비교 임상시험 연구 및 비 무작위 연구 (ROBINS-I로 평가 한 경우만 해당)	높음 ⇒	비뚤림 위험 심각: -1 매우심각: -2	효과크기 큼: +1 매우 큼: +2		
		비일관성 심각: -1 매우 심각: -2	양-반응관계 있음: +1	높음	⊕⊕⊕⊕
		비직접성 심각: -1 매우 심각: -2	교란변수	중등도	⊕⊕⊕○
		비정밀성 심각: -1 매우 심각: -2 극도로 심각: -3 출판비뚤림 강하게 의심됨: -1	잠재적 교란변수가 입증된 효과를 감소 시키거나, 효과가 없 는 방향으로 작용한 경우: +1	낮음 매우 낮음	⊕⊕○○ ⊕○○○
관찰연구	낮음 ⇒				

ROBINS-I: Cochrane 및 GRADE group에서 개발한 비무작위연구(중재) 질평가도구

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

GRADE의 근거기반 의사결정 틀(evidence to decision framework) 중에서는 근거수준, 이득과 위해의 고려, 환자의 가치와 선호도, 자원 및 비용 요소를 개별 권고문의 기본 서식에 넣어 작성과정에서 기본적인 자료조사나 전문가 의견이 반영되거나 포함될 수 있게 하였다. 그 외에도 권고문 서식에서 ‘국외 다른 임상진료지침의 권고안’과 기타 권고등급 결정에 고려한 사항들을 권고문 서식 항목에 추가 포함하여 작성하였고, 개발위원회 검토 과정을 통해 내용을 보완하였다.

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 시도하였고, 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 시도하였고, 논의를 통해 합의가 어려운 경우는 5점 척도를 이용한 투표를 통해 과반수 이상이 4점(동의), 5점(매우동의)으로 찬성을 하는 경우로 합의하였다.

권고안 개발단계에서는 심각한 비동의로 인한 공식적 합의의 사례는 발생하지 않았다.

1. 권고문 도출 결과

1.1. 근거검색 업데이트 결과

문헌 최초 검색은 2021년 6월 중순부터 7월까지 완료하였으며, 약물요법은 8월부터, 다른 분야는 9월부터 매달 문헌검색 업데이트가 이루어졌으며, 약물은 9-10월까지 결과를 반영하였고, 다른 분야는 최초 검색일 기준으로 근거를 합성하되 가능한 10월까지의 근거검색결과에서 주요문헌 누락이 있는지 여부를 확인하고 권고문 작성에 반영하였다. 문헌 검색결과는 Covidence에 올려 공유하였다. 업데이트 검색 시에는 2021년 이후부터 검색시점까지의 문헌결과가 반영된다. 다음 <표 18, 표 19>는 최초 검색일 이후 2021년 12월까지 매달 검색결과를 반영한 결과이다.

표 18. 근거검색 업데이트 현황표(약물요법)

임상 질문	주제	최초검색일 2021년 6월	2021년 8월		2021년 9월		2021년 10월		2021년 11월		2021년 12월	
			검색건수	실제추가	검색건수	실제추가	검색건수	실제추가	검색건수	실제추가	검색건수	실제추가
CQ1	Remdesivir	4,208	288	85	324	37	354	34	371	25	414	48
CQ2,3	Other antivirals	3,114	206	62	235	27	257	23	267	17	292	26
CQ4	inhalant glucocorticoids	300	14	3	19	3	20	1	23	3	24	1
CQ5	Steroids	6,167	588	163	658	70	744	101	818	100	886	99
CQ6	Interleukin-6	3,878	266	56	287	22	321	33	337	22	365	38
CQ7	Interleukin-1	9,34	67	15	73	8	79	7	84	6	91	9
CQ8	Interferon	7,170	272	64	305	37	340	39	362	28	393	30
CQ9	kinase inhibitor	968	55	19	66	11	72	8	83	13	94	17
CQ10, 13	면역글로불린	2,070	453	117	508	61	574	73	626	71	681	62
CQ11	혈장치료제	274	219	42	249	32	272	20	284	18	303	20
CQ12	단일항체 치료제	7,225	58	19	71	12	93	22	98	11	106	13
CQ14	Others: Nafamostat, Camostat, Pyramax 등	313	15	2	19	3	20	2	22	2	24	2

표 19. 근거검색 업데이트 현황표(약물요법 외)

임상질문	주제	최초검색일 2021년 7월	2021년 9월		2021년 10월		2021년 11월		2021년 12월	
			검색건수	실제추가	검색건수	실제추가	검색건수	실제추가	검색건수	실제추가
소아1,2	IVIG단독 또는 스테로이드와 병용	654	49	13	53	7	60	11	63	5
소아3	기타 면역조절제	212	17	5	19	2	20	1	22	3
소아4	아스피린 및 항응고요법	300	6	0	9	3	9	0	10	1
중환자1,2	치료용량 항응고제	9,655	621	163	674	56	732	55	792	64
중환자3	조기삽관	1,485	73	24	84	11	92	7	97	6
중환자4	ECMO	2,392	194	48	212	18	231	16	251	24
중환자5	PEEP	1,751	100	24	108	10	116	12	126	10
중환자6	복와위	1,153	119	34	135	17	141	9	151	12
영상검사1	조영증강 흉부CT	688	78	23	81	3	85	5	90	6
영상검사2	흉부X선 추적검사	510	80	18	86	6	94	8	99	5
진단검사	신속항원검사	1,796	513	154	587	74	640	78	693	54

1.2. 권고문 요약

총 26개 임상질문에 대해 각 권고문이 도출되었고, 약물요법, 호흡/중환자치료, 소아 다기관염증증후군, 진단검사, 영상검사 분야별로 권고문을 발표하였다. 권고문과는 별개로 백신 이슈에 대해서는 신속검토보고서 형태로 발표하고 NECA 홈페이지 내 게시판¹⁾에 업로드하였다.

가. 약물

임상질문	구분	권고문	근거수준	권고등급
CQ1. 렘데시비르	개정	1. 산소치료가 필요하지만 인공호흡기 또는 ECMO 치료까지 필요하지 않은 코로나19 환자에게 렘데시비르(Remdesivir)를 사용할 수 있다.	낮음	B
		[권고문 개정 관련 정보] 기존 2개 권고문 중, 조건부 권고에 해당하는 권고문과 권고등급은 유지하되, 근거수준은 '중등도'에서 '낮음'으로 낮추고, 권고보류했던 대상자(조건부 권고 외 대상자)에 대한 문장은 삭제함		
CQ2. 기타 항바이러스제	개정	2-1. 코로나19 환자에게 favipiravir는 임상시험을 제외하면 투여를 권고하지 않는다.	매우 낮음	C
		2-2. 코로나19 환자에게 umifenovir는 임상시험을 제외하면 투여를 권고하지 않는다.	매우 낮음	C
		2-3. 코로나19 환자에게 baloxavir marboxil 투여는 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다.	매우 낮음	I
		[권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문은 근거불충분으로 모든 성분에 대해 조건부 시행 반대(권고등급 C)를 했으나, 개정하면서 확인된 근거에 따라 성분을 구분하여 권고문을 개정함		
CQ3. 이버멕틴	신규	3-1. 경증 또는 중등도 코로나19 환자에게 이버멕틴(ivermectin) 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.	낮음	I
		3-2. 중증 코로나19 환자에게 이버멕틴(ivermectin) 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.	매우 낮음	I
CQ4. 흡입형 스테로이드	신규	4. 흡입형 스테로이드는 코로나19 확진된 초기 환자에게 임상시험을 제외하면 투여를 권고하지 않는다.	낮음	I
CQ5. 스테로이드	개정	5-1. 중증(severe) 또는 심각(critical)한 코로나19 환자에게 스테로이드(steroid) 투여를 권고한다. <i>임상적 고려사항: 스테로이드 투여 용량은 하루 덱사메타손 6mg을 7-10일간 투여하며, 이와 역가가 같은 스테로이드를 대체해 투여 할 수 있다. (하이드로코티손 160mg, 프레드니손 40mg, 메틸프레드니솔론</i>	중등도	A

1) https://www.neca.re.kr/lay1/bbs/S1T11C174/F/58/view.do?article_seq=8649&cpage=4&rows=10&condition=&keyword=&show=&cat=

임상질문	구분	권고문	근거수준	권고등급
		32mg)		
		5-2. 중증이 아닌 코로나19 환자(non-severe)에 대해서는 스테로이드 투여를 권고하지 않는다.	중등도	D
		[권고문 개정 관련 정보] 기존 2개 권고문 중, 5-1은 권고문과 권고등급은 유지하되, '임상적 고려사항'에서 역가가 같은 스테로이드 용량을 수정 제시함. 5-2는 근거수준은 유지하나 권고등급을 개정된 등급 정의를 반영하여 'D, 시행반대'로 수정함		
CQ6. IL-6 억제제	개정	6-1. Tocilizumab은 고유량 산소나 비침습적 혹은 침습적 인공호흡기 치료가 필요한 중증 코로나19 환자들에게 투여할 수 있다.	중등도	B
		6-2. Tocilizumab은 경증 코로나19 환자들에게 투여를 권고하지 않는다.	중등도	C
		6-3. 코로나19 환자에게 Sarilumab 투여는 국내 상황 및 국외 지침을 고려하여 권고를 보류한다.	중등도	I
		[권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문은 약제별로 구분하지 않았고, 중증도를 구별하여 중증에서는 임상시험 범위에서 사용할 수 있다는 조건부 시행권고, 경증에서는 권고하지 않았다. 이번 개정에서는 약제별로 구분하여 권고하였으나, sarilumab 은 최근 다른 진료지침에서 대체치료제로 언급되고 있는 점을 고려하여 권고결정은 보류한다.		
CQ7. IL-1 억제제	개정	7. 코로나19 환자에게 anakinra(인터루킨-1 억제제) 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.	낮음	I
		[권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문의 중재는 인터루킨-1(Interleukin-1) 억제제였으나, 'anakinra(인터루킨-1 억제제)'로 정의하였고, 근거수준은 '낮음'으로 권고등급은 'I, 권고 보류'를 유지함		
CQ8. 인터페론	개정	8. 코로나19 환자에게 인터페론(Interferon)은 투여를 권고하지 않는다.	낮음	D
		[권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문은 근거불충분으로 임상 시험 범위 내에서 사용으로 권고하였으나(근거수준: 낮음, 권고등급: B), 개정하면서 확인된 근거에 따라 권고문을 개정함		
CQ9. JAK 선택적 억제제	신규	9-1. baricitinib, tofacitinib은 고유량 산소 혹은 비침습적 인공호흡기 치료가 필요한 코로나19 환자들에게 투여할 수 있다.	낮음	B
		9-2. baricitinib, tofacitinib은 침습적 인공호흡기 치료가 필요한 코로나19 환자들에게 투여가 권고되지 않는다.	낮음	C
		9-3. 코로나19 환자에게 ruxolitinib 투여는 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다.	매우 낮음	I

임상질문	구분	권고문	근거수준	권고등급
CQ10. SARS-CoV-2 비특이적 정맥용 면역글로불린	개정	10. 코로나19 비특이적 면역글로불린은 코로나19 환자에게 일반적으로 권고하지 않는다. 다만 합병증 치료에서 적응증이 될 때에는 면역글로불린 사용을 배제하지 말아야 한다.	낮음	C
		[권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문의 중재는 일반적인 정맥용 면역 글로불린(Conventional intravenous immunoglobulin)이었으나, '비특이적 면역글로불린'으로 정의하였고, 근거수준은 '낮음'으로 권고등급은 'C, 조건부 시행반대'를 유지함		
CQ11. 회복기 혈장치료	개정	11-1. 중등도 이상의 코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료를 권고하지 않는다.	낮음	C
		11-2. 경증의 코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료는 근거가 부족하여 권고를 보류한다.	낮음	I
		[권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문은 근거불충분으로 모든 대상자에게 권고를 보류(권고등급 I)했으나, 개정하면서 확인된 근거에 따라 대상자를 구분하여 권고문을 개정함		
CQ12. 단일항체 치료제	개정	12-1. 중증으로 진행될 가능성이 높은 경증등도 코로나19 환자에게 단클론 항체 치료제를 투여할 수 있으며, 복합제 (근거수준: 중등도, 권고등급: B, 조건부 권고), 혹은 단일제(regdanvimab) 투여를 고려한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고)	복합제 중등도 B	
		임상적 고려사항: 1) 중증으로 진행될 가능성이 높은 환자군은 본문 <표 1> 참고 2) 단클론 항체치료제는 SARS-CoV 바이러스에 특이적인 결합반응으로 작용하므로, 향후 항체 치료제 선택에 있어 국내 변종 바이러스 유행 상황을 고려하여 신중하게 판단해야 한다.	단일제 (regdanvimab) 낮음 B	
			12-2. 중증 내지 심각한 코로나19 환자에게 단일제 (regdanvimab) 또는 복합제의 항체 치료제는 투여를 권고하지 않는다. 단, (1)일반적인 산소 치료만을 하는 중증환자나 (2)SARS-CoV-2 항체 검사 음성인 중증 및 심각한 코로나19 환자에게는 임상 시험 하에서 투여할 수 있다.	
		[권고문 개정 관련 정보] [1] 단일제와 복합제를 구분하되 단일제 중 Bamlanivimab은 약제 내성을 보이는 새로운 변이 바이러스의 지속적인 출현으로 2021년 4월 16일 미국 식품 의약국에서 긴급 투여 승인을 철회한 것을 고려하여 권고 약물에서 제외하였다. [2] 기존 2개 권고문 중, 2번째, 중증 내지 심각한 코로나19 환자에게서의 항체 치료제 투여는 일반적으로 권고되지 않으나 고유량 산소가 아닌 일반적인 산소 치료를 하거나 코로나19 백신 접종 혹은 감염된 후 일정 시간이 지났음에도 항체 생성이 되지 않은 환자의 경우에 한해 임상시험 내에서 투여할 수 있도록 항체 검사의 음성 소견의 조건을 추가로 명기하였다.		
CQ13. SARS-CoV-	신규	13. SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린(anti-SARS-CoV-2	낮음	I

임상질문	구분	권고문	근거수준	권고등급
2 특이적 정맥용 면역글로불린		specific intravenous immunoglobulin)은 투여의 효과와 안정성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다.		
CQ14. 단백분해효소 억제제	신규	14-1. 코로나19 확진된 환자에게 camostat 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.	낮음	I
		14-2. 코로나19 확진된 환자에게 nafamostat 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.	매우 낮음	I

나. 호흡/중환자

임상질문	권고문	근거수준	권고 등급
CQ1,2 치료용량의 항응고제	1-1. 일반병실에 입원한 코로나19 환자에서 치료용량의 항응고제보다 예방용량의 항응고제를 투여할 수 있다.	중등도	B
	1-2. 일반병실에 입원한 코로나19 환자에서 중간용량의 항응고제보다 예방용량의 항응고제를 투여할 수 있다.	중등도	B
	2. 중환자실에 입원한 코로나19 환자에서 치료용량의 항응고제보다 예방용량의 항응고제를 투여할 수 있다.	중등도	B
	<i>임상적 고려사항: 출혈의 위험성을 평가해서 출혈의 위험성이 적은 코로나19 환자군에서는 항응고 예방요법으로 치료용량의 항응고 치료를 선택적으로 적용할 수 있다.</i>		
CQ3. 조기삽관	3. 코로나19 확진자로 중환자실에 입원한 환자에게 조기삽관 실시는 권고를 보류한다.	매우 낮음	I
CQ4. 체외막 산소요법	4-1. 코로나19에 의한 중증 급성호흡곤란증후군 환자에서 적절한 기계 환기 치료에도 저산소증의 개선이 어려운 경우 정맥-정맥형 ECMO 적용을 권고한다.	매우 낮음	A
	4-2. 코로나19 환자에서 흡입산소분율(FiO ₂)에 대한 동맥혈산소분압(PaO ₂)의 비율(P/F ratio)이 3시간 이상 50mmHg 이하인 경우이거나 또는 6시간 이상 80mmHg 이하인 경우 정맥-정맥형 ECMO 적용을 권고한다.	전문가 합의 권고	
	4-3. ECMO 운영이 불가능한 병원에서는 환자의 상태가 악화되기 전에 ECMO 치료가 가능한 병원으로 신속한 전원을 권고한다.	전문가 합의 권고	
	4-4. 코로나19 환자에서 70세 이상의 고령, 비만, 동반 질환(급성신손상 또는 암 등), ECMO 시작 전 장기간 기계 호흡 치료 등은 ECMO 치료 후 사망 위험 인자이므로 ECMO 적용에 따른 이득과 위험을 신중하게 고려하여 결정할 것을 권고한다.	전문가 합의 권고	
CQ5. 호기말양압	5. 코로나19로 인한 중증의 급성호흡곤란증후군(ARDS) 환자에게 산소화(oxygenation) 호전을 위해 낮은 호기말양압(low PEEP strategy)보다 높은 호기말양압(high PEEP strategy) 시행을 고려할 수 있다.	매우 낮음	B

임상질문	권고문	근거수준	권고 등급
CQ6. 복와위	6-1. 기계환기를 시행하지 않는 산소요법 중인 코로나19 환자에서 각 성하 복와위 실시를 고려할 수 있다.	낮음	B
	6-2. 기계환기를 시행하는 중등도 이상의 급성호흡곤란증후군 코로나 19 환자에게 복와위 실시를 권고한다.	전문가 합의 권고	

다. 소아감염(소아 다기관 염증 증후군)

임상질문	권고문	근거수준	권고 등급
CQ1,2 IVIg (단독요법 또는 스테로이드와 병용투여)	1. 소아 다기관 염증증후군 환자에서 정맥용 면역글로불린 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 단독 치료보다는 정맥용 면역글로불린(IVIg)과 스테로이드 병용 치료를 사용할 수 있다.	매우 낮음	B
	2. 소아 다기관 염증증후군 환자에서 정맥용 면역글로불린(IVIg) 단독 치료보다는 스테로이드 단독 치료를 고려할 수 있다.	전문가 합의 권고	
CQ3. 기타 면역조절제	3. 소아 다기관 염증증후군 환자에서 정맥용 면역글로불린과 스테로이드 치료에 반응하지 않는 경우에는 기타 면역조절제(인터루킨-1 억제제, 인터루킨-6 억제제, anti-TNF)는 사용할 수 있다.	전문가 합의 권고	
CQ4. 아스피린 및 항응고요법	4. 소아 다기관 염증증후군 환자에게 혈전 발생의 위험을 줄이기 위하여 저용량 아스피린 요법을 고려할 수 있다.	전문가 합의 권고	

라. 진단검사

임상질문	권고문	근거수준	권고 등급
CQ1,2. 신속항원검사	1. 코로나19가 의심되는 유증상 환자에게 신속항원검사를 일반적으로 권고하지 않는다. 단, PCR을 시행할 수 없는 상황에서 증상이 있는 경우에 한해 시행을 고려할 수 있다.	낮음	C
	2. 코로나19가 의심되는 무증상 환자에서는 신속항원검사를 권고하지 않는다.	낮음	D

마. 영상검사

임상질문	권고문	근거수준	권고 등급
CQ1. 조영증강 흉부CT 촬영	1. 폐색전증이 의심(혈액검사에서 D-dimer가 상승하였거나 호흡곤란, 저산소증, 흉통 등과 같은 의심증상 발현 시)되는 코로나19 환자에게 조영증강 흉부CT 촬영을 고려할 수 있다.	매우 낮음	B
CQ2. 흉부영상 X선 추적검사	2. 코로나19 감염환자는 치료과정 및 격리치료 종료 후 흉부X선 추적 검사가 필요할 수 있다.	매우 낮음	B

1.3. 임상질문별 권고문[부록 5]

가. 약물 권고 요약표

약제 분류	경증 및 중등증	중증 SpO2≤94%	중증 고유량 산소 혹은 비침습적 기계환기	위중 기계환기나 ECMO
항바이러스제				
면역조절제				
항체				
상황에 따라 투여를 권고하는 약제				
Remdesivir		투여할 수 있음 (조건부 권고, 근거수준 낮음) ECMO 치료받는 환자는 제외		
스테로이드	권하지 않음 (시행 반대, 근거수준 중등도)	투여를 권고함 (강하게 권고, 근거수준 중등도)		
Tocilizumab	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 중등도)		투여할 수 있음 (조건부 권고, 근거수준 중등도)	
Baricitinib Tofacitinib			투여할 수 있음 (조건부 권고, 근거수준 낮음)	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 낮음)
Regdanvimab	고위험군*에투여할수 있음 (조건부 권고, 근거 수준 낮음)			
Bamlanivimab/ etesevimab	고위험군*에투여할수 있음 (조건부 권고, 근거 수준 낮음)			
Casirivimab/ imdevimab	고위험군*에투여할수 있음 (조건부 권고, 근거 수준 낮음)			
투여를 권고하지 않거나 권고를 보류한 약제				
Camostat	권고 보류 (근거수준 낮음)			
Nafamostat	권고 보류 (근거수준 매우 낮음)			
Ivermectin	권고 보류 (근거수준 낮음)	권고 보류 (근거수준 매우 낮음)		
Favipiravir	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 매우 낮음)			
Umifenovir	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 매우 낮음)			
Baloxavir marboxil	권고 보류 (근거수준 매우 낮음)			
흡입형 스테로이드	권고 보류 (근거수준 낮음)			
Ruxolitinib	권고 보류 (근거수준 매우 낮음)			
Sarilumab	권고 보류 (근거수준 중등도)			

약제 분류	경증 및 중등증	중증 SpO2≤94%	중증 고유량 산소 혹은 비침습적 기계환기	위중 기계환기나 ECMO
항바이러스제				
면역조절제				
항체				
Anakinra	권고 보류 (근거수준 낮음)			
인터페론	권하지 않음 (시행 반대, 근거수준 낮음)			
SARS-CoV-2 비특이적 정맥용 면역글로불린	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 낮음) 단, 합병증 치료에서 적응증이 될 때에는 사용을 배제하지 말아야 한다.			
회복기 혈장	권고 보류 (근거수준 낮음)	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 낮음)		
SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린 (hyperimmune globulin)	권고 보류 (근거수준 낮음)			

* 중증으로 진행될 가능성이 높은 고위험군의 정의는 권고문 본문 참조.

IV

진료지침 확산 및 보급

1. 외부검토 과정 및 결과

본 진료지침에 포함된 임상질문이 26개로 각 임상질문마다 문헌검색 기간, 근거검토기간에 차이가 있고 분량을 고려하여 1차와 2차로 나누어 외부검토를 실시하였다. 각 실무 위원회에서 작성된 권고문 초안은 분과별로 동료검토를 진행한 후 수정사항을 반영하였고 이 과정은 권고문 초안 완성 기준으로는 2주 정도의 기한 내에 이루어졌다. 첫 외부검토 대상은 약물요법 9건, 소아감염 3건, 중환자 5건 등 총 17개 임상질문에 대한 권고안으로 2021년 11월 15일부터 약 2주간 시행하였고, 2차 외부검토는 12월 1일부터 남은 임상질문에 대해 순차적으로 진행하였다. 외부검토 서식은 2021년에 사용한 외부검토 서식을 운영위원회에서 사전 검토 후 확정하였고, 서식 구성은 진료지침 개발과정에 대한 의견과 세부 권고문에 대한 의견으로 구성되어 있다(부록 7.1). 외부검토 논의결과는 각 권고문별로 분과에서 검토하고 수정여부의 결정 및 수정되는 경우 최종 검토안을 운영위원 검토까지 마친 후 전체 운영위원회 및 검토위원회에 회신하였다.

방법론과 관련된 주요 검토의견은 다음과 같다. 진료지침의 필요성이 매우 높고 또한 엄격한 방법론을 적용하였다는 의견이 많았다. 방법론적인 보완사항으로는 기대되는 목적에 대해 좀더 구체화하였으면 좋겠다는 의견, 용어 사용에서 기술이 부족한 부분에 대한 보완사항에 대한 지적 등이 있었다. 개별 권고문 별로는 권고문의 표현 수정에 대한 의견, 그리고 근거합성 결과와 권고문의 불일치성이 있는 경우 등에 지적이 있었고, 검토 후 수정이 필요한 경우는 외부검토 의견을 받아들여 수정하였다. 이상 최종 외부검토 반영여부 및 변경된 내용은 부록으로 결과를 정리하였다(부록 7.2).

2. 승인 및 확산

전체 개발기간이 10개월 이내로 짧은 편이기는 하였으나, 코로나19 상황의 특수성을 고려하여 최대한 빠른 속도로 개발되어, 개발기간 내에 진료지침 평가 인정 절차를 신청할 수 있었다. 평가인정 절차 및 발표는 대한의학회 임상진료지침 전문위원회의 공식적인 절차에 따라 진행될 예정이다.

또한 권고문의 빠른 확산을 위해 NECA 홈페이지 내 COVID-19 Living guideline 게시판²⁾을 통해 외부검토 완료 후부터 12월 1일부터 신속하게 공개하였고, 12월 22일 원내 공식 보도자료를 배포하였다. 각 참여학회에도 분과별로 요약 권고문과 홍보용 자료를 배포할 예정이고, 정식 승인(endorsement) 절차를 진행할 것이다. 그 외에도 언론 홍보, 블로그 게시 등을 활용할 예정이고, 방법론은 국내 전문학술지에 요약하여 빠른 시일 내에 출판하기로 하였고, 각 분과별로 권고문 또는 메타분석을 선택하여 별도 발간하기로 하였고 이는 기획단계에서부터 진료지침 운영위원회에서 논의된 부분이었다.

2) NECA COVID-19 living guideline 게시판 링크:
<https://www.neca.re.kr/lay1/bbs/S1T11C174/F/58/list.do>

COVID-19 Living Guideline
 코로나바이러스감염증-19(COVID-19) 관련 임상진료지침 및 신속검토 보고서입니다.

제목 검색

과 전체: 30 (1/3 page) 10건의 보기

번호	제목	일자	발행일	파일
30	2021 코로나19 임상진료지침 권고문 요약	임상근거연구팀	2022.01.25	
29	약물 CQ12. 단클론항체치료제 권고문	한국보건의료연구원	2021.12.28	
28	진단검사 CQ1,2. 신속항원검사 권고문	한국보건의료연구원	2021.12.27	
27	영상검사 CQ2. 흉부영상 X선 추적검사 권고문	한국보건의료연구원	2021.12.27	
26	영상검사 CQ1. 초음파강 흉부CT 촬영 권고문	한국보건의료연구원	2021.12.27	
25	공황자 CQ6. 복위위 권고문	한국보건의료연구원	2021.12.21	
24	약물 CQ5. 스테로이드 권고문	한국보건의료연구원	2021.12.17	
23	약물 CQ9. JAK 선택적 억제제 권고문	한국보건의료연구원	2021.12.16	
22	약물 CQ8. 인터페론 권고문	한국보건의료연구원	2021.12.16	
21	약물 CQ7. IL-1 억제제 권고문	한국보건의료연구원	2021.12.16	

« 1 2 3 »

그림 6. NECA 홈페이지 권고문 게시현황



실행방안 및 향후 계획

1. 제한점

임상진료지침 개발에 있어서는 이상적으로 환자의 가치와 선호도 조사가 권장된다. 본 진료지침에서도 개발초기에 국민적 관심도를 고려하여 ‘NECA 국민참여단’을 통한 임상질문 수요조사를 고려하였다. 그러나, 운영위원회와 실무위원회 논의 결과 현재 시급한 개발이 필요한 우선순위에 올라온 주제들이 임상 의에게는 필요하나, 너무 전문적인 지식을 요하는 부분이었어서 국민을 대상으로 한 일반 수요조사와는 성격이 맞지 않아 보류하고 향후 개정을 고려할 때 다시 한번 조사방법과 절차를 논의하기로 하였다. 다만, 각 임상질문별 권고안 작성 시 문헌조사를 통해 알려진 환자의 가치와 선호도에 대한 정보가 있는 경우 이를 최대한 반영할 필요가 있어, 방법론 워크숍과 분과별 권고문 작성 회의 그리고 권고문 서식에 반영하였다.

약물요법의 경우에는 네트워크 메타분석을 고려하였으나, 결과 합성 시기가 권고안별로 차이가 있고 지속적인 근거 갱신의 업무부담이 커서 이번 버전에서는 시행하지 못했고, 개정 시 분석을 추가하기로 하였다.

2. 실행 방안

2.1. 장애요인과 촉진요인

본 지침에서 권고문별로도 실행 방안을 고민하여 고려사항을 권고강도 및 방향에 적용하는 것을 추진하였다. 그리고 전체적인 측면에서 역시 실제적인 장애요인과 촉진요인을 고려해야 할 필요가 있다. 본 진료지침의 가장 큰 장애요인은 코로나19 확진자의 폭증과 임상현장의 자원부족 특히 병상과 인력부족 문제이다. 자원과 관련해서는 정책결정자들의 의사결정이 가장 큰 영향을 미치기 때문에 진료지침 차원에서는 실제적인 대안을 제시할 수는 없으나, 예를 들어 중환자 권고안에서 인력과 관련된 부분에 대한 고려, 약물요법에서는 국내 도입여부와 국외 도입 현황을 충분히 반영하고자 하였고, 권고안별로 자원의 차이가 있는 경우는 적용 환경(병원규모, 장비 등)에 대한 고려를 추가하였다.

촉진요인으로는 국가적 위기상황이기 때문에 국민적인 관심이 집중되어 있다는 점을 들 수 있다. 실제로 본 진료지침 개발에 필요한 연구비 확보는 정부의 관심과 지원이 있어 가능했고, 신속근거검토 보고서 및 권고가 발표될 때마다 보도자료나 미디어를 통한 신속한 확산을 시도했으며, 많은 매체들이 보도자료를 재인용하며 빠르게 확산될 수 있었다.

2.2. 보급 및 확산

최종 권고문은 한국보건의료연구원 홈페이지 내 ‘COVID-19 living guideline’ 게시판을 통해 공지되었고, 각 주제별로 참여 학회의 승인(endorsement)을 받은 후 게시판에 동일 내용을 홍보할 예정이다. 확산용 홍보자료를 별도 제작하고, 보건복지부, 질병관리청 등 유관기관에 안내 및 보도자료를 통해 확산하였다. 진료지침 발표 이후 확산정도는 보도자료 모니터링을 통해 가능하다. 또한 국제사회의 정보공유를 위해 국제가이드라인연합 (Guideline International Network, GIN)에 영어 요약본을 제출할 예정이며, 방법론과 주제별 권고문은 학술지 발표를 진행할 예정이다. 향후 임상현장 및 정책결정자들이 근거를 기반으로 필요한 의사결정 임상현장에서 권고문을 쉽게 활용할 수 있도록 인포그래픽을 이용한 권고요약을 제공할 계획이다. 보건복지부, 질병관리청, 대한의학회, 대한의사협회 등 유관기관에 공식적인 채널을 통해 지침 개발 현황과 권고안을 공유하였다. 국제적인 근거 교류, 진료지침의 공개가 적극적으로 일어나고 있어, GIN에도 등재를 추진할 예정이다.

2.3. 모니터링 계획

2021년 12월 1일부터 공식적으로 권고안이 발표되기 시작하였으므로, 이후 임상현장에서 약물 등의 치료와 중재방법의 사용 변화를 모니터링 할 필요가 있다. 운영위원회의 논의를 거쳐 확정한 약물과 중재법에 대해 보건의료빅데이터 공개자료를 활용한 사용변화를 모니터링하고자 한다. 공개자료에 반입되는 자료의 특성 즉, 급여 여부 및 자료반입 기한 등에 제한점이 있으나, 실제적으로 쉽게 모니터링 할 수 있는 방법이다.

본 권고안은 현재 국내 실정을 고려한 코로나19 환자의 진단과 치료에 대한 기본적인 원칙을 제시하는 것으로서, 모든 대상자에 대해서 본 지침을 일률적으로 적용하는 것보다는 기본적으로 참고하되 각 환자의 여러 상황들을 고려한 의사의 최종적인 판단에 의한 진료가 중요하다. 또한 본 권고안은 개인적인 진료 및 교육 목적으로 활용될 수 있지

만 상업적인 목적이나 진료 심사 목적 등으로 사용될 수 없으며, 어떠한 형태로든 다른 목적으로 사용하고자 하는 경우에는 운영위원회에 서면 요구서를 제출하여 서면 동의를 받아야 한다.

3. 진료지침 개정 계획

본 진료지침은 코로나19 연구의 동향을 반영하기 위한 living guideline으로 기획되었다. 따라서 매달 검색전략을 업데이트하여 검색하고 그 결과를 권고문에 반영하기로 하였다. 다만 근거선택과 근거 합성, 근거수준 평가에 소요되는 시간이 최소 3개월임을 고려하여 매달 권고문의 개정은 현실적으로 어렵다는 점이 논의되었다. 이는 국제적인 동향을 모니터링해 보았을 때도 호주 임상진료지침 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 코로나19 치료제로 새롭게 대두되는 경구치료제의 등장 등 상황을 고려해서 임상질문에 추가할 필요가 발생하기도 하였다. 따라서 다음 개정은 3개월 전후로 목표하되 이런 점을 고려한 개정이 이루어질 예정이다. 또한 웹게시판도 현재의 일자별 누적 유형의 한계를 벗어날 수 있도록 사용자 편의성을 높여 개편할 예정이다.

4. 결론 및 제언

이번 임상진료지침은 2021년 개발했던 약물치료 진료지침을 개정하면서, 호흡 및 중환자치료, 소아 중환자, 진단검사 및 영상검사까지 개발범위를 확대하였고, 대한의학회를 포함한 7개 회원학회에서 30인 이상의 코로나19 임상전문가가 참여하였고 한국보건의료연구원에서 10인 이상의 연구진이 방법론을 지원한 대규모 국가단위 임상진료지침으로서 엄격한 개발과정을 통해 적시에 임상현장에 필요한 권고를 제시하였다. 이를 통해 코로나19 환자 치료결과를 향상시키고자 하였으며, 향후 지속적인 개정 그리고 확산을 통해 코로나19로 인한 국가적 위기를 극복하는데 도움을 주고자 한다.

VI

참고문헌

- 염준섭, 최미영, 박동아, 유수연, 이현정, 김지민, 김 연, 박정은, 류승은, 김선빈, 허경민, 허중연, 주은정, 윤영경, 김윤정, 정수진, 서유빈, 최원석, 김예진, 백경란. 코로나19 환자 치료를 위한 최신 근거기반 임상진료지침 개발. 한국보건의료연구원. 2020.
- 김수영, 박동아, 서현주, 신승수, 이수정, 이민, 장보형, 차영주, 최인순, 박균익. 의료기술평가방법론(1):체계적 문헌고찰. 한국보건의료연구원. 2020.
- 김수영, 이윤재, 서현주, 박지은. 임상연구 문헌 분류도구 및 비폴립위험 평가도구 개정. 건강보험심사평가연구원. 2013. Available from URL: <https://repository.hira.or.kr/handle/2019.oak/1593>
- 대한의학회 임상진료지침 정보센터. 평가도구 소개 AGREE II(Appraisal of Guideline for Research && Evaluation) 한국판 Available from URL: <https://www.guideline.or.kr/evaluation/sub3.php>
- AGREE 평가도구: Available from URL: <https://www.agreetrust.org/>
- GRADE Working Group (2013). 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.
- 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
- 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
- Schueler S, Schuetz GM, Dewey M. The revised QUADAS-2 tool. Ann Intern Med. 2012 Feb 21;156(4):323
- 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>

VII

부록

1. 검색전략(별도파일)
2. 임상질문별 문헌선정흐름도(별도파일)
3. 임상질문별 근거표: 문헌특성표 및 개별문헌 질평가 결과(별도파일)
4. 임상질문별 메타분석 결과(별도파일)
5. 권고문(별도파일)
6. 이해상충선언서 서식 및 결과
7. 외부 검토 결과

6. 이해상충선언서 서식

이해관계 선언문(Conflict of Interest Disclosure)

임상진료지침명	코로나19 환자 치료를 위한 최신 근거 기반 임상진료지침-Living guideline		
역할(☑표시)	☐ 위원장 ☐ 지침개발 운영위원 ☐ 지침개발 실무위원 ☐ 자문위원 ☐ 기타 지침개발 지원 ()		
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 있는 회사 혹은 조직에 고용(공식/비공식적인 직함)을 가지고 있는 경우)되어 있

거나, 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			
오희석	고려대의대 구로병원 영상의학과	기획 및 총괄	없음
최미영	한국보건의료연구원	공동기획 및 총괄	없음
김예진	성균관대의대 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	한국보건의료연구원	운영, 방법론 검토	없음
실무위원회			
허경민	성균관대의대 삼성서울병원 감염내과	지침개발 실무간사(약물)	없음
김선빈	고려대의대 안암병원 감염내과	지침개발 실무	없음
허중연	아주대의대 아주대학교병원 감염내과	지침개발 실무	없음
주은정	성균관대의대 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
최수한	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	한양대의대 명지병원 호흡기내과	지침개발 실무간사(호흡/중환자)	없음
이혁민	연세대의대 세브란스병원 진단검사의학과	지침개발 실무간사(진단)	없음
정세리	한림대의대 강남성심병원 진단검사의학과	지침개발 실무	없음
허희재	성균관대의대 삼성서울병원 진단검사의학과	지침개발 실무	없음
유수연	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(약물)	없음
이현정	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(호흡/중환자)	없음
김지민	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(진단/영상)	없음
박정은	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(소아감염)	없음
류승은	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(약물) 및 총괄	없음
박찬미	한국보건의료연구원 빅데이터협력팀	통계분석 협력	없음
고대협	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무지원	없음
김수연	한국보건의료연구원 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	순천향대의대 순천향대부천병원 진단검사의학과		없음
김수영	한림대의대 강동성심병원 가정의학과		없음
류호걸	서울대의대 서울대병원 중환자의학과		없음
추은주	순천향대의대 순천향대부천병원 감염내과		없음

7. 외부 검토 서식 및 결과

7.1. 외부검토 서식

■ 검토 서식 안내

- ✓ 서식은 ‘가. 진료지침 개발 관련 전반적인 평가’와 ‘나. 개별 권고문별 수정의견’ 두 부분으로 나누어져 있습니다. 모든 영역에 반드시 의견을 남기시지는 않으셔도 되지만 ‘가’ 부분에서는 마지막 항목인 ‘종합의견’은 꼭 작성을 부탁드립니다. ‘나’ 영역의 개별 권고문별 수정의견은 별도 의견이 없으신 경우는 전체 작성하지 않으셔도 됩니다.
- ✓ 마지막에 서명 부탁드립니다(회신 e-mail 주소: ryuu1015@neca.re.kr)
- ✓ 검토기간: 2021년 11월 15일(월) ~ 11월 22일(월)

■ 지침명: 코로나19 환자 치료를 위한 최신 근거기반 다학제 임상진료지침 개발

가. 지침 개발에 대한 전반적인 평가

영역	검독의견	검토의견
기획	1. 지침 개발 필요성 및 개발 기획의 적절성 설명: 지침개발의 필요성과 배경, 개발범위, 개발 기획(그룹구성 등)의 적절성에 대한 의견	
개발	2. 지침개발 과정의 방법론적 엄격성 설명: 근거검색과 합성방법 및 권고안 도출까지의 과정에서의 방법론적 엄격성과 일관성	
	3. 권고안 결정의 합리성 설명: 근거를 기반으로 하고, 임상에서의 이득과 위해 및 활용을 고려한 합리적인 권고안인지에 대한 의견	
확산 및 실행가능성	4. 진료지침의 활용가능성과 임상적 의의 설명: 진료지침 발표 후 확산 및 활용가능성에 대한 의견	
종합의견	5. 진료지침에 대한 종합 의견	1) 질적 수준 응답표시(☑) 1점(매우 미흡) ~ 5점(매우 적절) ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
		2) 종합의견:

영역	검독의견	검토의견

나. 개별 권고문에 대한 수정의견 (없는 경우 작성하지 않아도 됨)(행추가 가능)

※1점~9점 자유 기입

임상질문	권고문(근거수준, 권고등급)	동의 정도※ 1점: 매우 비동의 9점: 매우 동의	수정의견
	※위원별 검토대상 권고문 별도 송부		

검토일: 2021년 11월 일

검토자: _____ (인)

7.2. 외부검토 결과

가. 지침 개발에 대한 전반적인 평가

영역	검독의견	검토의견	반영 여부	반영결과
기획	1.지침 개발 필요성 및 개발 기획의 적절성 설명: 지침개발의 필요성과 배경, 개발범위, 개발 기획(그룹구성 등)의 적절성에 대한 의견	- 적절 또는 매우적절(3명) 1) 진료지침의 목적이 불명확합니다. 지침을 통해 어떤 목적(예들 들어 코비드-19 환자의 진료결과 향상, 악화 방지 등) 2) 권고문 확정에서 운영위원회의 역할이 분명하지 않음(권고안 검토?) 3) 비재정적 영역에서는 지적재산권 및 고용(직접/비직접)을 구분했다고 하였지만 둘은 재정적인 영역임 4) 동료검토의 정의가 다소 모호함 : 일반적으로 외부검토에 사용되는 용어이지만 실무위원회 검토를 지칭하는 듯함. - 개발의 필요성은 공감하지만 명확한 목적 제시는 필요할 듯 함 - 특히 현 진료지침의 성격과 세팅은 매우 중요하기 때문에 기본적인 내용은 추가로 제시하는 것이 좋을 듯. 혹시 권고안에 따라 내용이 달라질 필요가 있다면 권고안별로 제시하는 것도 괜찮을 듯함. - 신속한 지침 개발이 반드시 필요합니다. 대한의학회와 공동으로 개발이 추후 활용 측면에서도 적절합니다. - 코로나19 환자 치료를 위한 임상치료 지침 개발이 꼭 필요합니다. - 지침 발간 주관기관에 대한학회뿐 아니라 주요학회는 공동 참여 학회로 리스트에 포함되면 좋겠습니다. - 진단CQ: 적절합니다.	반영 및 일부 반영	(반영) - 목적이 '코로나19 환자 진료 의사결정에 정보를 제공하여 진료결과와 향상을 도모한다' 등 문장을 추가함 - 권고문 확정과 관련한 기술을 운영위원회 역할과 최종 권고안 도출에 보완함 - 동료검토는 개발위원회 검토를 지칭하는 것이 맞음. 기술 내용에 상세내용을 추가함 - 표지 및 내용에 참여학회 목록을 전체 표기함 (일부반영) - COI 서식에 대해서는 사전 자문을 받아서 확정하였으므로, 차후 개정 시 외부검토 의견을 반영하여 재수정하겠음
개발	2. 지침개발 과정의 방법론적 엄격성 설명: 근거검색과 합성방법 및 권고안 도출까지의 과정에서의 방법론적 엄격성과 일관성	- 문헌선정흐름도가 조금 이상합니다. PRISMA에 맞게 수정하면 좋겠습니다. - pico 결정을 비공식합의, 투표로 나누어 결정한 이유를 밝히면 좋겠습니다. - outcome 결정은 PICO 별로 하기도 하지만 전체 틀에서 결정하기도 하기 때문에 기본적인 합의 내용이 있으면 제시하면 좋을 듯 합니다. - 방법론적으로 오류는 없는 것으로 판단함 - 자료가 부족함에도 불구하고 체계적 문헌 고찰 등을 통한 방법을 적용하였음.	일부 반영	- Living guideline에 적절한 문헌흐름도가 없어 기존 PRISMA 흐름도를 수정하여 사용하였음 개정시 더 적절한 흐름도를 논의하여 반영하겠음 - 임상질문표현이 핵심질문형이라는 부분에 동의하며, 체계적문헌고찰에 초점을 두어 선정한 질문임.

영역	검토의견	검토의견	반영 여부	반영결과
		• '문장형 임상질문들이 권고보다는 SR에서 사용하는 질문의 형태임. 이외 엄격하고 일관적 방법론 진행이라 생각됨. • 현재까지 출판되고 승인된 내용을 근거로 검색과 방법이 적절하고 일관성이 있습니다. • 비교적 적절함		향후 권고문을 고려한 문장형 작성에 대해 고민하여 반영하겠음 • Outcome 결정은 선행 진료지침 또는 체계적문헌고찰을 사전 검토한 후에 논의를 통해 합의하였음. 방법론에 추가기술함.
	3. 권고안 결정의 합리성 설명: 근거를 기반으로 하고, 임상에서의 이득과 위해 및 활용을 고려한 합리적인 권고안인지에 대한 의견	• 합리적(2명) • 개발과정에 특별한 문제는 없는 듯합니다. • 합의에서 일반적으로 과반 동의는 부적절할 수 있음. 절반정도는 찬성하지 않을 수 있음. 이에 대해 제한점 등으로 언급이 필요할수 있음 • 합리적인 권고이지만 부족한 자료로 인한 한계점은 있음. • 이득과 위해, 가치와 선호, 자원 등다양한 고려사항을 반영함. 그러나 향후 이들 내용의 근거(문헌, 조사, 인터뷰 등) 부분의 보강 필요 • 근거를 기반으로 하고 활용 가능한 합리적인 권고안입니다. • 조건부 시행반대와 시행반대를 구분한 사유가 무엇인지요? 구분이 필요한지요? • 진단CQ: 합리적입니다.	반영	• 합의 방법론 상 과반동의를 적용하기로 하였으나, 실제로는 비공식적 합의로 권고안이 도출가능하였음 • 조건부 시행반대와 시행반대는 GRADE 권고등급의 국제적인 흐름을 수용한 결정이었음. 한글표현에서 명확하게 구분이 되지 않는 어려움이 있었으나, 현재 결과로는 '조건부 시행반대'는 특정상황을 제외한 시행반대를 하는 경우로 일관성이 있음.
확산 및 실행 가능 성	4. 진료지침의 활용가능성과 임상적 의의 설명: 진료지침 발표 후 확산 및 활용가능성에 대한 의견	• 진료지침 발표 후 확산 및 활용가능성은 높을 것으로 생각합니다. • 환자 치료에 도움이 될 것으로 생각하며, 모든 환자가 표준 치료는 받을 수 있는 정보를 제공하는 것으로 평가할 수 있습니다. • 활용가능성과 임상적 의의는 끊임없이 업데이트되고 있는 근거들을 얼마나 신속하게 반영하느냐에 따라 달라질 것으로 보임 • 임상에서 즉시 활용 가능함. • 현재 코로나 환자를 치료하고 있는 임상에서 활용 가능한 권고안입니다. • 활용 가능성 높음 • 활용성을 높이기 위해서 진료 지침을 참고할 의뢰진이 권고요약문만을 보고 이해하고 참고할 수 있도록 작성되는 것이 좋겠음.	반영	• 보도자료 배포하였으며(12/22) 향후 잘 활용될 수 있도록 확산과 유관기관 대상 홍보를 시행할 예정임 • 근거는 매달 검색이 업데이트되고 있으며, 지속적인 개정을 할 예정임
종합 의견	5. 진료지침에 대한 종합 의견	1) 질적 수준 응답(☑) 1점(매우 미흡) ~5점(매우 적절) 8명 평균 : 4.56점	반영	(수정사항 없음)

영역	검토의견	검토의견	반영 여부	반영결과
		2) 종합의견: • 전반적인 진료지침의 개발 방법론이 적절하게 적용되었으며 모범적으로 수행됨. 일부 디테일한 부분에 대해서 보완이 필요할 수 있음. • 짧은 기간 동안에 비교적 표준적인 방법론을 적용하여(GRADE), 적절히 개발된 것으로 판단함. 지적인 내용은 부족한 점이라기 보다는 이후 과정에서 발전을 위해 고려하는 사항 정도의 의미임. • 일반 코로나 환자는 물론, 나날이 심각해지는 코로나 중증환자의 치료에 적절한 지침이라고 판단합니다. 코로나 환자 치료와 관련하여 많은 데이터가 빠른 속도로 제시되고 있어, 업데이트 주기는 일반 진료지침보다 짧아야 할 것으로 보여 제안드립니다. • 주어진 evidence에 근거한 진료지침이며 기획 의도 및 개발 방법은 수준이 높음. 확산 및 실행 가능성을 높이기 위해서는 수정 주기를 일반적인 진료지침보다는 더 짧게 해야 할 필요성이 높아 보임. • 시의성 있는 진료 지침입니다. 하지만 자료가 부족한 한계가 있습니다. 향후 계속 자료가 추가 될 것으로 생각되며 이를 반영할 수 있는 기전을 수립하는 것이 타당할 것으로 판단됩니다. • 리빙가이드라인 개발이 필요한 주제이나, 개발 과정의 큰 난관이 예상 됨. 그럼에도 견고한 방법론적 진행을 확인할 수 있었음. • 현재까지 출판된 내용을 정리한 권고안으로 이후 지속적으로 개정이 필요합니다. • 시의성 있는 주제에 대해 비교적 적절한 방법론이 적용되어 지침개발이 이루어진 것으로 평가됨 • CQ 가 어떠한가, 효과가 있는가 등 다양하게 작성되어 있는데, 질문 문장을 유사하게 통일 하는 것을 검토하기 바람. • Conditional recommendation 에 대한 우리말 용어 <조건부 권고>가 어떠한 조건이 있으면 사용하는 것으로 오해될 수 있어서 다른 적절한 용어를	일부 반영	• '개정계획'에 향후 근거검색은 매달 시행하고, 권고안 개정은 3개월 주기를 목표로 하고 있음을 기술하였음 (일반 진료지침은 1년~3년 정도의 개정주기를 가짐) • 임상질문의 표현을 가능한 주제별로는 일관성있게 유지하려고 하였으나, 주제별로 차이가 있음. 전체 의견을 수렴하여 향후 좀더 일관성 있는 질문 형태로 개선하겠음 • 조건부 권고에 대한 용어변경 제안은 향후 개정시 운영위원회의 논의안건으로 상정하여 재논의해보겠음 • 임상질문의 순서는 약물요법 외에는 우선순위에 대한 투표와 논의를 기반으로 우선순위가 높은 것부터 설정됨. 약물요법의 경우에는 약물 분류를 기본으로 하여 조정하였기 때문에 우선순위와 일치하지는 않음. • 분과별 회의 및 최종 워크샵을 통해 문장수정을 더 보완함

영역	검독의견	검토의견	반영 여부	반영결과
		고려해보는 것이 좋겠음. (선택적으로 사용하거나 조건부로 선택하는 권고수준이라면 “선택적 권고” 또는 “제한적 권고”를 사용하는 것에 대한 제안을 드립니다.) • CQ의 순서를 어떻게 정한 것이지요? 권고하는 치료를 앞으로 두는 것에 대하여 검토해보기 바랍니다. • 본문이 없어서 CQ 권고 요약문장에 대한 정확한 이해에 어려움이 있어서 자문의견이 제한적입니다. • 문장의 적절성에 대한 최종 검토는 화상회의라도 해서 논의하는 것이 좋겠습니다. • 진단CQ: 약간 보완할 점은 있으나 전체적으로 우수한 진료지침 으로 보입니다.		

나. 개별 권고문에 대한 수정의견

임상질문 동의정도	수정의견	반영 여부	반영결과
약물 CQ1. 렘데시비르 (Remdesivir)	• 권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 1. 3명 평균: 7.7점	미반영	GRADE 방법론에 따라 근거수준을 판단하였기에 근거수준을 수정하지 않음 GRADE 기준과 동일하게 조건부 권고 등급(C)을 유지하고 한글 용어는 추후 다시 논의하기로 함
	• 적절함. 다만 조건부에 해당하는 부분이 무엇인지 혹은 어떤 내용이 가능한지에 대해 조금 더 자세히 제시할 필요가 있음. • 임상시험이 수회 있었던 점을 고려한다면, 비록 효과가 미흡할 수는 있지만 근거수준은 “중등도”가 적절해 보입니다 • Conditional recommendation 에 대한 우리말 용어 <조건부 권고>가 어떠한 조건이 있으면 사용하는 것으로 오해될 수 있어서 다른 적절한 용어를 고려해보는 것이 좋겠음. • 임상연구가 다수 있었는데 근거수준 <낮음>이 적절한지요.		
약물 CQ2. 기타 항바이러스제	• 권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 2-1. 1명 평균: 8.0점 2-2. 1명 평균: 8.0점	미반영	다른 CQ의 권고문의 표현과 일관성을 유지하기 위해, “투여를 권고하지 않는다”로 권고문을 수정함

임상질문 동의정도	수정의견	반영 여부	반영결과
(other antivirals)	2-3. 1명 평균: 8.0점 권고하지 않는다 vs. 권하지 않는다 : 통일 필요		
약물 CQ3. 이버멕틴 (Ivermectin)	- 권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 3-1. 3명 평균: 8.0점 3-2. 3명 평균: 8.7점 3-1: 경증 혹은 중등도인 경우 연구 근거가 부족한 인지 아니면 효과의 크기가 적고 net benefit이 너무 작아서 권고할 수 없는 것인지 불명확하므로 구별할 필요가 있음. 즉 경증과 중증 권고 표현의 구별	미반영	결과요약에서 관련 내용을 확인 할수 있어 권고문을 수정하지 않음
약물 CQ4. 흡입형 스테로이드 (inhalant steroids)	- 권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 4. 3명 평균: 8.0점 - 현재의 메시지는 불명확합니다. 임상연구에 한하여 권고하는 것인데(OIR), 일반적인 사용자들이 이 내용을 이해하기 어렵고, 이전의 불충분과 구별이 어려움. - 흡입형 스테로이드는 코로나19 확진된 초기 환자에게 임상연구에 한하여 투여 권고를 보류한다.	미반영	다른 CQ의 권고문의 표현과 일관성을 유지하기 위해 권고문을 수정하지 않음
약물 CQ5. 스테로이드	- 권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 5-1. 2명 평균: 6.5점 5-2. 2명 평균: 5.5점 5-1.: Forest plot severe or critically ill COVID 환자에서 steroid 사용으로 mortality benefit이 유의하게 관찰되지 않습니다. 권고등급을 "B"로 낮추는 것은 어떨지요 5-2.: Forest plot에서는 moderate COVID 환자에서 steroid 사용으로 mortality benefit이 유의하게 관찰되고 있습니다. 이 권고문은 rewording이 필요해 보입니다.	일부 반영	선정 문헌의 환자 중증도를 재분류하여 메타분석을 다시 수행하고 결과요약표를 수정함 권고문과 권고등급은 수정하지 않음
약물 CQ6. 인터루킨-6 억제제 (IL-6 inhibitor)	권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 6-1. 1명 평균: 9.0점 6-2. 1명 평균: 9.0점 6-3. 1명 평균: 9.0점	반영	(수정의견 없음)
약물 CQ7. 인터루킨-1 억제제 (IL-1 inhibitor)	권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 7. 1명 평균: 9.0점	반영	(수정의견 없음)
약물 CQ8. 인터페론 (Interferon)	권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 8. 1명 평균: 9.0점	반영	(수정의견 없음)

임상질문 동의정도	수정의견	반영 여부	반영결과
약물 CQ9. JAK inhibitor	- 권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 9-1. 2명 평균: 4.0점 9-2. 2명 평균: 5.0점 - 항바이러스제와 마찬가지로 약제별 권고하는 것이 좋겠습니다. baricitinib, tofacitinib 외 다른 JAK 억제제도 투여할 수 있는 것으로 해석될 여지가 있습니다. - 자료가 부족함	반영	약제별 권고를 위해 권고문을 수정함
약물 CQ10. SARS-CoV-2 비특이적 정맥용 면역글로불린	- 권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 10. 4명 평균: 7.5점 “다만 합병증 치료에서 적응증이 될 때에는 면역글로불린 사용을 배제하지 말아야 한다.”은 임상적 고려사항으로 권고문에서는 제외해도 될 듯 합니다. - 권고문 결과요약표에서처럼 mortality는 relative effect로 계산하면 RR 1.56으로 일부의 경우에는 효과가 있을 것임. - 수정사항은 Forest Plot에서 Risk Ratio 값의 1.56은 Relative Effect와 용어 사용에 대해 확인하기 바람. 또한 control 6명 사망, experimental 14명 사망은 분석상 필요하여 사용했을 것으로 보이지만, 수치와 용어가 반대로 기입되어 있는데에 대한 설명이 필요함.	일부 반영	메타분석 오류를 수정하여 재분석하고 결과요약표를 수정함 권고문과 권고등급은 수정하지 않음
약물 CQ11. 회복기 혈장 (Convalescent plasma)	- 권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 11-1. 3명 평균: 6.7점 11-2. 2명 평균: 8.5점 11-1: “조건부 시행반대”와 “시행반대”는 굳이 구분할 필요가 없는 듯 합니다. 즉 권고하지 않음으로... 11-1: 수정의견 없습니다. 중증도가 높더라도 증상 발생 후 조기에 고용량의 회복기 혈장을 투여하는 경우 예후를 개선시키는 효과가 있을 가능성이 있습니다. 다만 제제의 특성상 이와 같은 형태로 임상에서 적용하는 것은 매우 어려울 것으로 생각됩니다. 11-1: 여기만 제언이라는 용어를 쓴 이유가 있을까요? 11-2: 근거도 제한적이겠지만, 현실적인 이유로도 경증 환자에 대한 회복기 혈장 치료는 어려울 것으로 생각합니다.	반영	‘제언한다’ 대신, 다른 CQ의 권고문의 표현과 일관성을 유지하기 위해, “혈장 치료를 권고하지 않는다”로 권고문을 수정함
약물 CQ12. 단클론항체치료제	권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 12-1. 2명 평균: 4.5점 12-2. 2명 평균: 8.0점	일부 반영	(반영) 단일제와 복합제를 구분하여 메타분석을 다시 수행하고

임상질문 동의정도	수정의견	반영 여부	반영결과
	12-1: 1. 심각한 문제가 있습니다. Monoclonal antibody는 각각 효과가 천차만별이라서, 이번 권고안은 2개 이상의 항체로 이루어진 복합제로 명기해야 합니다. 일례로, 미국지침에는 단독제제는 권하지 않고 있으며, 영국, 호주에서도 복합제제만 기술하고 있습니다. 12-1: 2. 특정 1개 단독 제제의 경우 외래환자에서 투여시 사망률 제시가 되어 있지 않습니다. 이 연구의 경우 외래에서 투여시 심각한 질환의 위험의 RR는 2.3이면서, 사망률은 제시하지 않은 연구인데, 단클론항체 단독제제와 복합제제를 나누지 않고 권고안을 제시하는데 대해, 전문가들의 논의가 필요할 것으로 보입니다.(combination therapy와 monotherapy의 차이에 대한 논의가 필요하다고 보입니다.) 12-1: 3. 입원환자에서 투여시 사망률 RR가 1.67로 높아지는 복합제제의 Active 3의 경우 연구 하나만 있습니다. "입원이 필요할 정도로 진행된 경우"는 제외라는 의미가 12-1 권고안에는 포함되어 있지 않습니다. 12-1: 항체치료제에 대한 부분을 기술할 때에는, 특히 캅테일 형태가 아닌 단클론항체의 경우, 변이바이러스에 대해 효과가 떨어질 가능성이 있으며 이와 관련된 임상적/실험실적 자료가 필요 하다는 부연이 있는 것이 좋겠습니다. 12-2: 임상시험의 경우, 개별 임상시험의 목적에 따라 대상자의 선별기준이 작성될 것으로 생각합니다. 본 지침에서 임상시험시 inclusion criteria에 대한 부분까지 다룰 필요가 있을까 싶습니다. [권고문 개정 관련 정보]: 혈청학적 검사를 명기한 이유가 기술되어 있지 않은데, 외국의 가이드라인에 그렇게 되어 있는 것 같습니다. 간단한 설명을 권고문에 기술해야 할 것으로 보입니다.		결과요약을 수정함. 권고문을 단일제와 복합제로 구분하여 수정기술함 다른 CQ의 권고문의 표현과 일관성을 유지하기 위해, "임상시험을 제외하면 투여를 권고하지 않는다"로 권고문을 수정함 외국 가이드라인에 대한 설명을 추가 기술함 (미반영) 입원 환자에서 사망률 RR은 통계적으로 유의한 결과가 아니므로 별도로 권고문에 반영하지 않음. 권고등급(C)의 경우 임상시험 등의 권고 조건을 설명할 수 있어, 권고문을 수정하지 않음
약물 CQ13. SARS-CoV-2 특이적 정맥용	권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 13. 3명 평균: 8.3점	반영	(수정의견 없음)

임상질문 동의정도	수정의견	반영 여부	반영결과
면역글로불린			
약물 CQ14. 단백분해효소 억제제 (Camostat, Nafamostat)	- 권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 14-1. 2명 평균: 9.0점 14-2. 2명 평균: 9.0점 - 가능하다면 현재까지 진행된 임상시험 결과를 보도자료를 바탕으로라도 기술해 주는 것이 좋겠습니다.	반영	국내 개발 치료제의 경우 출판 전 연구결과보고서를 제공받아 기술되었음
호흡/중환자 CQ1,2 치료용량의 항응고제 (Therapeutic Anticoagulant)	- 권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 1-1. 3명 평균: 5.3점 1-2. 3명 평균: 6.3점 2. 4명 평균: 8.5점 '할 수 있다'는 권고는 어떤 의미인지 불확실하다. 권고는 '한다'로 하고 권고수준을 정해 주면 이에 대한 해석을 하는 것임에도 이미 '할 수 있다'로 기술됨으로서 권고 수준과 권고등급에 관계없이 약한 권고가 된다. '치료용량'과 '중간용량'으로 권고문을 구분할 필요성이 적을 것으로 생각합니다. 치료용량/중간용량 vs. 예방용량 보다는 '~예방용량의 항응고제 투여를 고려할 수 있다'로 하는 것이 어떨지요? 1-1: 비중증에 대한 정의가 명확해야 할 필요가 있음. 그리고 현장에서 비중증의 경우에는 독감 수준으로 앓고 퇴원하기 때문에 실제로는 사용하지 않음. WHO severity scale 참고, 연구근거가 부족하므로, 권고등급 I가 좋을 것으로 보임 1-2: 사용하는 경우 예상되는 harm에 대해서 좀더 자세한 설명이 필요하다고 보임. 출혈 등 2: 동의함. 중증에 대한 정의가 좀더 명확하면 좋겠음. (고용량산소주입부터 중증이라고 봄) - 비중증이라는 단어가 토론이 되었는지 모르겠으나 매우 부자연스러운 단어로 보입니다. 중증 환자에 대비한 용어로 보입니다만, "중증이 아닌 입원 환자에서"로 수정가능한지 검토하시면 좋겠습니다.	일부 반영	-투여를 고려할 수 있다' → '투여를 할 수 있다'로 수정함 -중간용량에 대한 임상 의 관심이 증가하고 있는 상황이기 때문에 중간용량에 대한 권고문을 유지함 -사용자 입장에서 직관적으로 이해가 가능하도록 하고 혼동을 줄이기 위해 '비중증/중증'을 '일반병실 입원환자/중환자실 입원환자'로 수정함 -메타분석에 사용된 문헌에서 보고하였던 위해에 대한 기술을 추가함
호흡/중환자 CQ3. 조기삽관 (Early)	- 권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 3. 4명 평균: 6.8점 - 동의함 조기삽관은 준비된 삽관, 대조군은 응급삽관으로 볼수 있음. 중환자 삽관시 가장 중요한 부분이 감염관리이고, 따라서 삽관으로	미 반영	-조기삽관 실시 보류를 권고한다'는 전하고자 하는 의미와 다르다고 판단하여 권고문의 문구는 수정하지

임상질문 동의정도	수정의견	반영 여부	반영결과
intubation)	인한 secondary infection에 대한 부분이 강조되면 좋겠음 - 조기삽관 실시 보류를 권고한다. 로 수정해야함. 권고문인데 권고를 보류한다는 것은 앞뒤가 맞지 않고, 부정서술의 낮은 권고는 어떤 의미인지 오해가 생깁니다. 금기가 아니라면 부정서술 권고는 바람직하지 않습니다. - 조기삽관에 대한 근거가 미진하다는 것에는 동의하나, 일반적인 중환자보다는 악화 속도가 빠르다는 점을 고려하는 것이 좋겠습니다. 급속하게 악화되는 환자, 고농도의 산소요법이 필요한 환자. 호흡일이 급격히 증가하는 환자는 기다리는 것이 더 위험할 수 있습니다.		없음 -이차감염이나, 기관삽관이 필요한 중환자에 대한 의학적 판단에 대해서는 권고문 내용에 포함되었다고 보아 외부검토의견 반영하지 않음
호흡/중환자 CQ4. 체외막산소요법 (ECMO)	권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 4-1. 4명 평균: 8.5점 4-2. 4명 평균: 8.3점 4-3. 4명 평균: 8.3점 4-4. 4명 평균: 8.0점	반영	-‘구제요법으로’ 문구 삭제함 -‘기저질환’을 ‘동반질환’으로 수정하고 질환명을 제시함으로써 권고문을 구체적으로 수정함 -‘권고를 보류한다’에서 ‘권고한다’로 수정함
	4-1: (구제요법으로)라는 표현이 필요한지요? 4-4: 기저질환에 대해 조금 더 구체적으로 기술하는 것이 좋겠습니다. 4-4: ‘적용 보류를 권고한다.’ 권고문인데 권고를 보류한다는 것은 앞뒤가 맞지 않고, 부정서술의 낮은 권고는 어떤 의미인지 오해가 생깁니다. 금기가 아니라면 부정서술 권고는 바람직하지 않습니다. 4-4: ECMO 치료 후 사망의 위험인자가 많은 사람에게 ECMO를 적용하는 것은 예후 항상 없이 합병증 발생 위험을 높이고 의미 없는 치료에 따른 환자와 가족의 고통을 연장시키며 의료 자원을 소모하므로 이러한 고위험군에 대한 고려를 언급하는 것은 바람직하다고 생각합니다. 하지만, 코로나19에 의한 ARDS 환자의 대부분이 이런 위험인자를 1개 이상 갖고 있음을 감안할 때 이 문구는 너무 포괄적으로 느껴집니다. 아울러 본문에는 이 권고문에 대한 근거나 논의가 없습니다.		
호흡/중환자 CQ5. 호기말양압 (Positive End Expiratory	- 권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 5. 4명 평균: 7.5점 - 기흉 위험이 높은 점이 고려되었으면 좋겠습니다. ‘할 수 있다’는 권고는 어떤 의미인지	미 반영	-언급한 내용이 권고문에 포함되어 있어 추가 수정하지 않음

임상질문 동의정도	수정의견	반영 여부	반영결과
Pressure, PEEP)	불확실하다. 권고는 '한다'로 하고 권고수준을 정해 주면 이에 대한 해석을 하는 것임에도 이미 '할 수 있다'로 기술됨으로서 권고 수준과 권고등급에 관계없이 약한 권고가 된다. 본문을 보면 코로나19로 인한 ARDS 환자는 다른 원인의 ARDS 환자에 비해 high PEEP의 효과를 얻을 가능성이 낮고 낮은 일회환기량과 고원압력 제한도 중요한 것으로 보입니다. 그렇다면 이러한 내용도 권고문에 명시하는 것이 어떨지요? 중환자의학과나 호흡기내과 전문의가 아닌 사람을 위해서는 권고문에 충분한 내용을 담는 것이 좋을 것 같습니다.		
호흡/중환자 CQ6. 복와위 (Prone position)	- 권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 6-1. 3명 평균: 7.3점 6-2. 2명 평균: 7.5점 6-2: "중등도 이상의 급성호흡곤란 증후군"은 어떤 지표를 기준으로 하는 것인지 기술해 주는 것이 좋겠습니다. - 만일 현재 근거를 비코로나 환자 근거를 가져오는 것이라면 비직접성으로 판단할 수 있을 것이며(현재와 같은 권고 가능, 하지만 근거수준 변경요망) 현재와 같이 코로나 환자 근거만 쓴다고 하면 6-1은 근거불충분이 맞을 듯함. 코호트 연구의 결과로 권고를 하기에는 연구의 수도 작고, 비뚤림위험이 커서 문제가 큼. RCT로 평가해야 하고 만일 그렇다면 명백한 이득이 없음.	미반 영	-권고문 본문에 급성호흡곤란증후군의 중증도에 대한 참고문헌이 표기되어 있어 반영하지 않음 -RCT 연구의 제일 낮은 근거수준인 "낮음"으로 권고문의 근거수준을 기술하였음
MIS-C CQ1,2 정맥용 면역글로불린 치료 (단독요법 또는 스테로이드 병용투여)	- 권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 1. 3명 평균: 8.3점 2. 3명 평균: 8.0점 1-2: WHO 가이드라인에서는 스테로이드를 conditional recommendation 으로 한 것과 대비가 됩니다. 추가 설명을 준비해야 할 수도 있겠습니다.	반영	본 권고문은 근거의 해석에 초점을 두고 있으며, 이득과 위해에 대해서는 나라마다 해석이 주관적임. 권고문의 내용은 변경없으며, 스테로이드 치료를 '고려할 수 있다'로 문장수정함.
MIS-C CQ3. 기타 면역조절제	권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 3. 3명 평균: 8.0점	반영	(수정의견 없음)
MIS-C CQ4. 아스피린 및 예방적 항응고 요법 Aspirin and/or anticoagulants)	- 권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 4. 3명 평균: 8.3점 - 증상 완화 목적으로의 아스피린 투여와 혈전 예방 목적의 아스피린 투여를 치료과정에서 구분할 수 있는지에 대한 설명이 필요합니다.	해당 없음	[아스피린 관련 기본 정보] 에 아스피린을 사용하는 이유를 명시되어 있어, 충분히 설명 가능함. (아스피린을 사용하는 이유는, 전신 증상을 경감시키고 고용량에서의 항염증 작용을 통하여 발열과 부종을 완화하고 저용량에서의 항혈소판 작용을 통하여 혈전 생성을 억제하는 효과가 있기 때문이다.)

임상질문 동의정도	수정의견	반영 여부	반영결과
진단 CQ1,2 신속항원검사 (Rapid antigen test, RAT)	권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 1. 5명 평균: 8.4점 2. 5명 평균: 8.6점	반영	권고문 내에 무증상 환자에 대한 정의를 추가 작성하였음.
	2: 코로나19가 의심되는 무증상 환자"가 불명확함. 무증상자에 대한 선별검사라는 표현에 대한 고려가 필요함. - 기초특성표에 보면 일부 다른 검체가 섞여 있습니다. - 검토용 파일의 분석이 검체를 구분한 것인지 아닌지 명확하지 않습니다. 확인 바랍니다. 4. 질평가 결과 그림10에 Applicability Concerns, Patient Selection은 5.6% 아닌가요?		
영상 CQ1. 조영증강 흉부CT 촬영	권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 1. 5명 평균: 7.6점	반영	권고 고려사항 중 기타 고려사항에 추가 기술함.
	발견율이 왜 진단권고 여부에 영향을 미치지 잘 모르겠음. 현재로서 권고 여부를 결정하기에 너무 primitive할 가능성이 있음.		
영상 CQ2. 흉부영상 X선 추적검사	권고문 동의정도(1점:매우 비동의/9점:매우 동의) 2. 5명 평균: 7.0점	반영	- 권고문을 권고등급 B에 맞추어 문구를 수정함. - 영상은 진단검사 GRADE를 적용할수없어, High에서 시작하지 않아, Low에서 시작하여 very low로 결정하였음. - 코로나19 감염 완치라는 문구의 의미를 명확히 하기 위하여 코로나19 격리치료 종류 후로 수정하였음.
	- 추적검사가 필요하다 는 권고등급A 가 맞지 않을까요? - 처음 high로 시작했으면 두 계단을 낮추었으면 low로 해야 함. 명확한 이유 제시필요함 - 유증상이라면 폐렴여부와 관련이 없고 이런 경우 추적관찰이 필요함에 대한 명확한 이득을 제시못함. "코로나19 감염환자"는 "코로나19 환자"로 수정하는 것이 통일성이 있을것 같습니다. 그리고 "완치 후"라는 표현이 다소 적절하지 않아 보입니다. "완치 후"라는 표현은 오해의 소지가 있을 수도 있어서 "격리 해제 후"가 실제 의도를 더 반영하는 표현이라 생각합니다. 또한 유증상 환자라고 하더라도 치료 중 폐렴이 발생하지 않았고 아주 가벼운 증상이나 비호흡기 증상만 있다가 격리 해제되었다면 흉부X선 검사의 추적검사가 필요하지 않을 것으로 생각합니다. 실제로 경증 상태에서 격리 해제된 환자들은 대부분 추적관찰을 하지 않고 있기도 합니다. 따라서 유증상 환자에게 일률적인 흉부 X선 검사의 추적관찰이 필요하다는 형태의 기술보다는 "필요 시" 추적검사를 권고하는 기술이 적절해 보입니다.		



발행일 2022. 5. 31.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-924-9