

NEWSLETTER

대한결핵 및 호흡기학회, 학술위원회

1. COVID-19 현황

출처 <http://ncov.mohw.go.kr/tcmBoardList.do?brdId=3>

1) 통계 (2020년 6월 11일 0시 기준 질병관리본부 자료)

질병관리본부 중앙방역대책본부(본부장 정은경)는 6월 11일 0시 현재, 신규 확진자가 45명 발생하여 총 누적 확진자수는 11,947명(해외유입 1,312명*(내국인 86.5%))이라고 밝혔다. 신규 격리해제자는 43명으로 총 10,654명(89.2%)이 격리해제 되어, 현재 1,017명이 격리 중이다.

< 지역별 확진자 현황 (6.11일 0시 기준, 1.3일 이후 누계)>

구분	합계	서울	부산	대구	인천	광주	대전	울산	세종	경기	강원	충북	충남	전북	전남	경북	경남	제주	검역
격리중	1,017	369	3	49	164	2	2	5	0	279	5	9	7	2	2	17	4	2	96
격리해제	10,654	675	141	6,651	136	30	43	47	47	691	51	52	143	19	18	1,312	123	13	462
사망	276	4	3	188	0	0	1	1	0	22	3	0	0	0	0	54	0	0	0
합계	11,947	1,048	147	6,888	300	32	46	53	47	992	59	61	150	21	20	1,383	127	15	558
신규	45	21	0	0	6	0	0	0	0	16	0	0	0	0	0	0	0	0	2
해외유입(잠정)	5	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
지역발생(잠정)	40	20	0	0	5	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* 6월 10일 0시부터 6월 11일 0시 사이에 질병관리본부로 신고, 접수된 자료 기준으로 신규 확진자 신고내역을 해외유입과 이외의 경우로 구분하여 잠정수치를 제시. ※ 상기 통계는 모두 추후 역학조사 과정에서 변경될 수 있음.

< 확진자 지역별 발생 현황 (6.11. 0 시 기준, 11,947 명)>

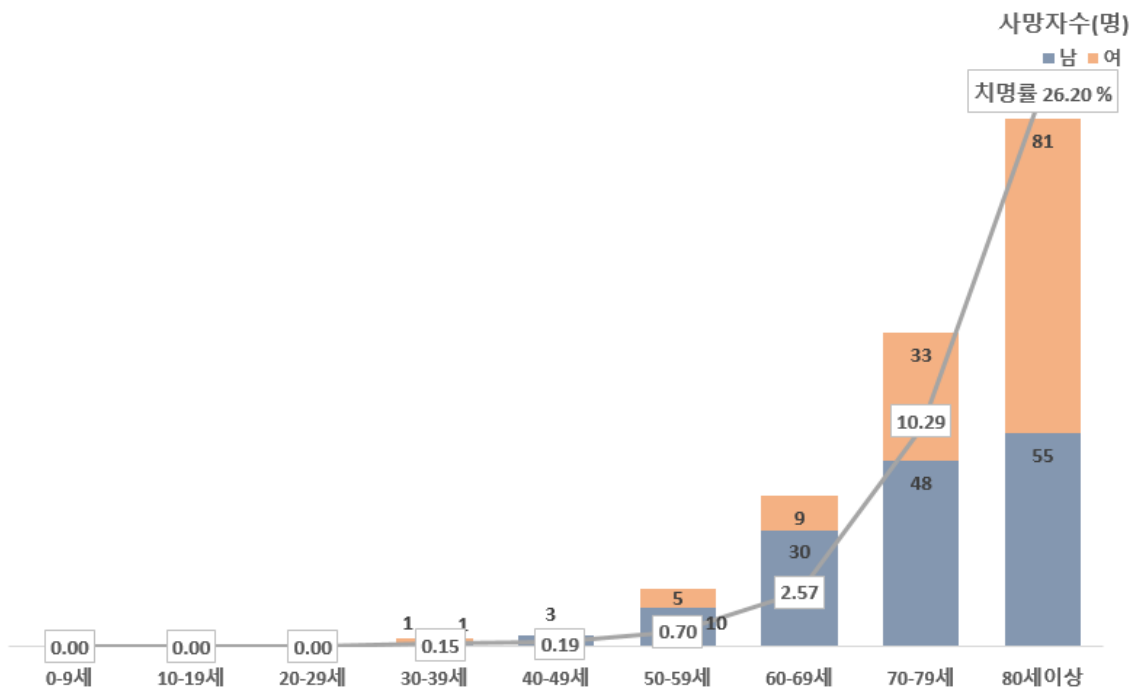
지역	확진환자수 (%)	인구10만명당 발생률*
서울	1,048 (8.77)	10.77
부산	147 (1.23)	4.31
대구	6,888 (57.65)	282.70
인천	300 (2.51)	10.15
광주	32 (0.27)	2.20
대전	46 (0.39)	3.12
울산	53 (0.44)	4.62
세종	47 (0.39)	13.73
경기	992 (8.30)	7.49
강원	59 (0.49)	3.83
충북	61 (0.51)	3.81
충남	150 (1.26)	7.07
전북	21 (0.18)	1.16
전남	20 (0.17)	1.07
경북	1,383 (11.58)	51.94
경남	127 (1.06)	3.78
제주	15 (0.13)	2.24
검역	558 (4.67)	-
총합계	11,947 (100)	23.04

* 지역별 1월 이후 누적 확진자수 / 지역별 인구('20.1월 행정안전부 주민등록인구현황 기준)

< 확진자 성별, 연령별 현황 (6.11. 0 시 기준, 11,947 명)>

구 분		확진자 (%)	사망 (%)	치명률(%)
계		11,947 (100)	276 (100)	2.31
성별	남성	5,030 (42.10)	147 (53.26)	2.92
	여성	6,917 (57.90)	129 (46.74)	1.86
연령	80세 이상	519 (4.34)	136 (49.28)	26.20
	70-79	787 (6.59)	81 (29.35)	10.29
	60-69	1,517 (12.70)	39 (14.13)	2.57
	50-59	2,137 (17.89)	15 (5.43)	0.70
	40-49	1,574 (13.17)	3 (1.09)	0.19
	30-39	1,345 (11.26)	2 (0.72)	0.15
	20-29	3,223 (26.98)	0 (0.00)	-
	10-19	677 (5.67)	0 (0.00)	-
	0-9	168 (1.41)	0 (0.00)	-

< 국내 확진자 사망률 >



< 해외유입 확진자 현황 >

확진자수(명)		여행국
중국	19	-
중국외아시아	249	필리핀, 태국, 인도네시아, 일본, 싱가포르, 말레이시아, 이란, 베트남, 아랍에미리트, 팔라우, 카타르, 터키, 인도, 파키스탄, 쿠웨이트, 타지키스탄, 오만, 방글라데시, 사우디아라비아 등
유럽	476	영국, 스페인, 프랑스, 이탈리아, 아일랜드, 체코, 독일, 스위스, 포르투갈, 폴란드, 헝가리, 오스트리아, 네덜란드, 크로아티아, 에스토니아, 핀란드, 그리스, 러시아, 스웨덴 등
아프리카	8	이집트, 남아공·나미비아·짐바브웨, 탄자니아
미주	559	미국, 캐나다, 브라질, 아르헨티나, 멕시코, 페루, 콜롬비아, 칠레, 볼리비아, 우루과이, 에콰도르, 바베이도스 등
호주	1	호주

< 사망자 특성 >

구분		명	비율(%)	비고
총 사망자수 (6.11. 0시 기준)		276	100.0%	치명률(확진자 11,947명 중) 2.31%
성별	남	147	53.3%	치명률(확진자 5,030명 중) 2.92%
	여	129	46.7%	치명률(확진자 6,917명 중) 1.86%
연령별				
평균 77.6세(최소 35세 ~ 최대 98세), 65세 이상 240명(87.0%)				
30대 (30-39세)		2	0.7%	치명률(확진자 1,345명 중) 0.15%
40대 (40-49세)		3	1.1%	치명률(확진자 1,574명 중) 0.19%
50대 (50-59세)		15	5.4%	치명률(확진자 2,137명 중) 0.70%
60대 (60-69세)		39	14.1%	치명률(확진자 1,517명 중) 2.57%
70대 (70-79세)		81	29.4%	치명률(확진자 787명 중) 10.29%
80대 이상 (80세 이상)		136	49.3%	치명률(확진자 519명 중) 26.20%
기저질환 있음 271명(98.2%), 없음 5명(1.8%)				
기저질환 (중복 가능)	순환기계 질환	211	76.4%	심근경색, 심부전 뇌졸중, 고혈압 등
	내분비계·대사성 질환	132	47.8%	당뇨병, 통풍, 쿠싱증후군 등
	정신 질환	124	44.9%	치매, 조현병 등
	호흡기계 질환	63	22.8%	만성폐쇄성폐질환, 천식 등
	비뇨·생식기계 질환	46	16.7%	만성신장질환, 전립선질환 등
	약성신생물(암)	40	14.5%	폐암, 간암, 위암 등
	신경계 질환	18	6.5%	파킨슨병 등
	소화기계 질환	12	4.3%	간경변증 등
	근골격계 질환	7	2.5%	골다공증, 관절염 등
	혈액 및 조혈계 질환	5	1.8%	원발성 혈소판증가증, 빈혈
추정 감염경로	시설 및 병원	152	55.1%	* 주·야간보호센터, 노인복지센터 등
	- 청도대남병원	9	3.3%	
	- 요양병원	73	26.4%	

	- 기타 의료기관	36	13.0%	
	- 요양원	23	8.3%	
	- 기타 사회복지시설*	11	4.0%	
	신천지 관련	29	10.5%	
	확진자 접촉	25	9.1%	
	해외유입관련	1	0.4%	
	조사 중	69	25.0%	
사망장소	입원실	256	92.8%	
	응급실	17	6.2%	
	자택	3	1.0%	

2. COVID-19 에서 Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor의 효과

1) Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor의 작용 기전

호흡 부전은 COVID-19 (SARS-CoV-2) 의 가장 중요한 사망 원인으로 입원을 요하는 환자의 80%가 산소 치료를 필요로 하며 이중 30-40%의 환자에서 기계 환기를 요한다.

COVID-19 감염 시 초기 일시적인 호전 후 악화되는 biphasic 한 임상 경과를 보일 수 있다고 알려져 있는데, delayed immune activation의 결과로 인한 virus-induced hyper-inflammatory response 또는 "cytokine storm" 면역 반응과 연관된다고 알려져 있다.

최근 Lancet 에 Huang 등이 발표한 우한 지역 SARS-CoV-2 환자들의 임상적 특징에서도 중증 환자들의 혈장 inflammatory cytokines, chemoattractant IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, GCSF, IP-10/CXCL-10, MCP-1/CCL2, MIP-1a/CCL3, TNF 등이 높게 나타났다.

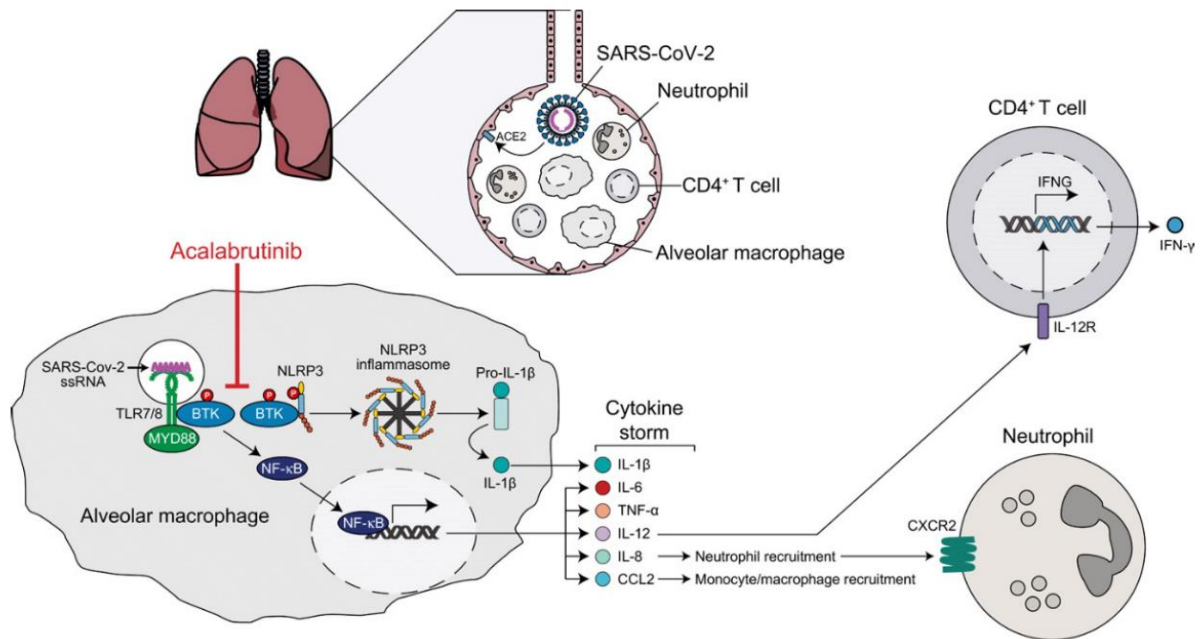
COVID-19 는 alveolar type II (ATII) 세포의 ACE2 수용체와 결합하여 감염을 일으키는데 ATII 는 선천 면역 (innate immune response) 에 있어 중요한 역할을 하며 Toll-like receptors (TLRS)를 통하여 inflammatory cytokine 과 chemoattractant 의 분비를 유도하여 macrophage와 neutrophil 등의 면역 세포를 활성화 시키게 된다.

Bruton tyrosine kinase (BTK) 는 TLR-mediated signaling에 관여한다. Coronaviruses 와 같은 바이러스, 세균에 의해 ATII 의 ACE2와 결합하여 감염이 생기면 macrophage에 의한 식작용이 일어나고 COVID-19 ssRNA 가 TLR7/TLR8 과 결합하여 BTK 활성화가 발생하게 된다

COVID-19 감염 후기에 이와 같은 BTK-dependent NF- κ B activation 에 의해 pro-inflammatory cytokine 들과 chemokine 의 생성이 증가하게 되는 "cytokine storm" 에 의해 monocyte/macrophage와 neutrophil 등의 염증 세포가 증가하면서 severe COVID-19 감염증이 발생할 수 있다. (그림 1)

결국 BTK inhibitor 는 BTK에 의해 유도되는 염증 반응과 면역 반응을 억제하여 효과를 나타낼 것으로 생각된다

그림 1. BTK-dependent hyper-inflammation in severe COVID-10 (M. Roschewski et al., Sci. Immunol. 10.1126/sciimmunol.abd0110 (2020)



2) Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor 효과에 대한 기존 결과

2018년 Florence등은 Mouse influenza model 에서 BTK inhibitor 의 사용이 염증 매개체의 분비를 감소시키고 lethal acute lung injury를 줄임을 확인하였고 바이러스에 의해 유도되는 염증 반응 치료에 효과가 있다는 결과를 보고하였다.

BTK inhibitor 는 chronic lymphocytic leukemia (CLL), Waldenstrom macroglobulinemia (WM), chronic graft-versus-host disease (cGVHD) 에서 사용되는 약제인데, SARS_CoV_1, SARS_CoV_2 환자들의 혈장과 감염된 ACE2⁺ 세포에서 발현되는 pro-inflammatory cytokine, chemoattractant 들이 BTK inhibitor 에 의해 대부분 억제되는 효과를 보이는

것으로 알려졌다. (표 1)

표 1. Summary of proinflammatory and chemoattractant cytokine patterns in patients infected with SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 and following ibrutinib treatment in patients with CLL, WM, or and cGVHD (Treon SP et al., The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients)

	He et al ¹⁰	Jiang et al ¹¹	Huang et al ¹³	Niemann et al ²¹	Greil et al ²⁴	Vos et al ²²	Miklos et al ²³
Patient population	CoV-1*	CoV-1*	CoV-2*	CLL on ibrutinib†	CLL on ibrutinib†	WM on ibrutinib†	cGVHD on ibrutinib†
Tissue	ACE2 ⁺ cells	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
GM-CSF			↑				↓
IL-1β	↑						
IL-2			↑				↓ (IL2RA)
IL-6	↑	↑		↓	↓	↓	
IL-7			↑				
IL-8		↑		↓	↓	↓	↓
IL-10			↑	↓	↓	Variable	
IP-10/CXCL10		↑	↑	↓		↓	↓
MCP-1/CCL2	↑	↑	↑	↓	↓		↓
MIP-1A/CCL3			↑	↓			↓
MIP-1B/CCL4			↑	↓		↓	↓
TNF-α	↑			↓	↓	↓	↓

3) Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor 의 중증 COVID-19 환자들에서의 효과

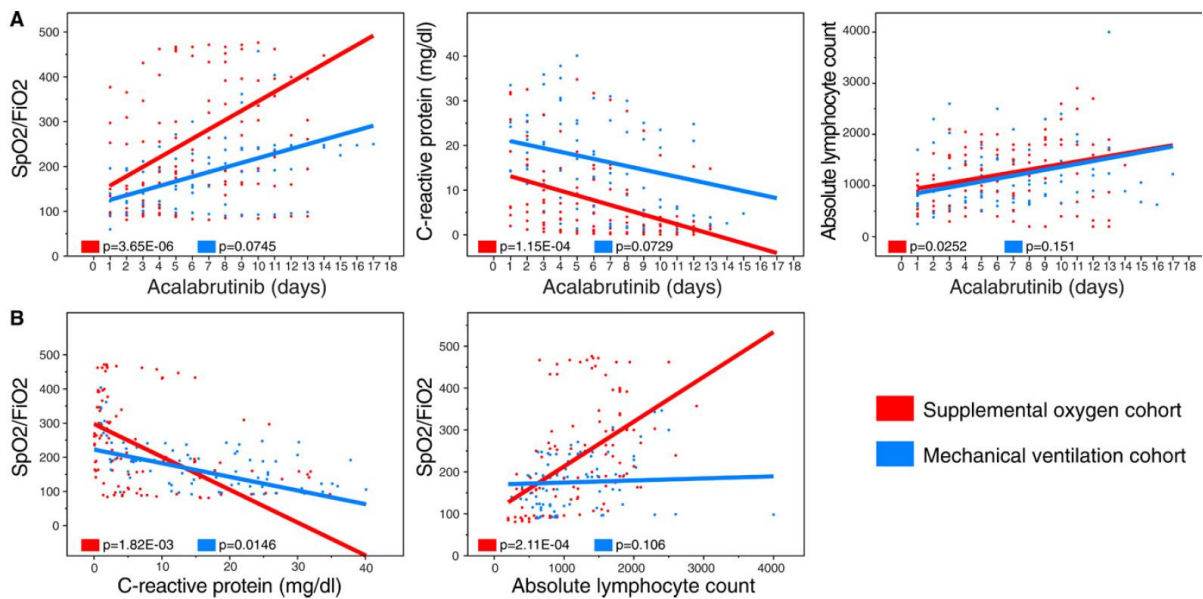
Roschewski M 등은 중증 COVID-19 19명의 환자들(11명은 산소치료, 8명은 기계환기치료)에게 BTK inhibitor acalabrutinib 을 투여 후 결과를 Science immunology에 발표하였다.

10-14일간 투약을 하였고 대부분의 환자에서 oxygenation의 호전을 보였는데 대부분 초기 1-3일째 나타났고 심각한 부작용은 보이지 않았다

Oxygenation의 호전과 함께 CRP, IL-6 등의 염증 지표도 빠르게 호전되고 lymphopenia도

유의한 호전을 보였다 (그림 3)

그림 3. Associations between measures of pulmonary function and inflammation following acalabrutinib treatment (Roschewski M et al., Inhibition of Bruton Tyrosine Kinase in Patients With Severe COVID-19. Sci Immunol. 2020)



산소치료군 11명중 8명 (72.2%)이 산소 없이 퇴원하였고 기계환기치료군 8명중 4명 (50%) 이 기계환기 제거 후 발관에 성공하였고 이중 2명 (25%)는 산소 없이 퇴원 할 수 있었다.

Ex-vivo analysis 를 추가로 시행하였고 정상인과 비교하여 중증 COVID-19 환자에서 BTK activity 와 IL-6 생성이 유의하게 증가함을 확인하였다.

이 연구결과는 중증 COVID-19 환자에서 BTK inhibitor가 효과적일 수 있음을 시사하며 전향적인 RCT 추가 연구가 필요하다.

References

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506
2. P. Luo, Y. Liu, L. Qiu, X. Liu, D. Liu, J. Li, Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J. Med. Virol.* 2020
3. Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, et al. Inhibition of Bruton Tyrosine Kinase in Patients With Severe COVID-19. *Sci Immunol.* 2020 Jun 5;5(48):eabd0110. doi: 10.1126/sciimmunol.abd0110.
4. J. M. Florence, A. Krupa, L. M. Booshehri, S. et al. Inhibiting Bruton's tyrosine kinase rescues mice from lethal influenza-induced acute lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 315, L52–L58 (2018)
5. Treon SP, Castillo JJ, Skarbnik AP, Soumerai JD, et al. The BTK Inhibitor Ibrutinib May Protect Against Pulmonary Injury in COVID-19-infected Patients. *Blood.* 2020 21;135(21):1912-1915

• 정리 작성 : 성균관의대 강북삼성병원 호흡기내과 임 성용 교수