

NEWSLETTER

대한결핵 및 호흡기학회, 학술위원회

1. COVID-19 현황

1) 통계 (2020년 4월 11일 기준, 질병관리본부 자료)

- 2020년 4월 11일 기준, 국내 COVID-19 위기 단계는 여전히 [심각] 수준을 유지하고 있다.
- 2020년 4월 11일 0시 기준, 국내 COVID-19 확진 환자는 10480명 (해외 유입 886명, 내국인 91.8%)이며, 이 중 7243명 (69.1%)이 격리 해제되었고, 사망자수는 211명이다.
- 신규 확진자는 30명으로, 3월 2일 가장 많은 환자가 신고된 이후 감소 추세에 있으며, 전체적으로 격리 중 환자는 감소하였다.

<국내 신고 및 검사 현황 (4.11일 0시 기준, 1.3일 이후 누계)>

구분	총계	결과 양성				검사 중	결과 음성
		확진자	격리해제	격리 중	사망		
4. 10.(금) 0시 기준	503,051	10,450	7,117	3,125	208	15,298	477,303
4. 11.(토) 0시 기준	510,479	10,480	7,243	3,026	211	14,070	485,929
변동	(+)7,428	(+)30	(+)126	(-)99	(+)3	(-)1,228	(+)8,626

- 최근 2주 간 주요 전파 경로는 해외 유입 및 해외 유입 관련이 54.6% (581명)이었고, 병원 및 요양병원 등에서 30.7% (326명)로 확인되었다.
- 유입 국가는 미주 8명, 유럽 3명, 기타 1명이었다.

<해외유입 환자 현황(4.11. 0시 기준)>

구분	합계	유입국가					확인단계		국적	
		중국	중국외 아시아	유럽	미주	아프리카	검역단계	지역사회	내국인	외국인
신규	12	0	1	3	8	0	6	6	10	2
누계	886	16 (1.8%)	96 (10.8%)	414 (46.7%)	357 (40.3%)	3 (0.3%)	358 (40.4%)	528 (59.6%)	813 (91.8%)	73 (8.2%)

2. 회복기 혈장 치료

- Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma (JAMA 2020.3.27 중국, N=5)

- Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with ARDS in Korea (JKMS, 2020.4.13 한국, N=2)

1) 치료 시기

중국: ① 항바이러스제 투여에도 중증 폐렴이 진행하고 Viral load가 높을 때,

② PF ratio <300, ③ 기계 환기를 시행 중일 때

한국: Hydroxychloroquine, Lopinavir/ritonavir 및 경험적 항생제를 투여함에도 산소 요구량 증가하고 Severe ARDS 진행 시

2) 방법

중국: COVID-19 감염으로부터 회복된 환자를 대상으로 HBV, HCV, HIV, syphilis 및 COVID-19 음성이며 serum SARS-CoV2-specific ELISA Ab titer >1:1000, neutralizing Ab titer > 40의 혈장을 사용, RBD-specific IgG 1800-16200 + Neutralization titer 80-480

한국: MERS-Cov때 혈장주입술지침을 마련하였으며 해당 지침에 따라 COVID-19에 감염되었다가 회복된 환자(공여자)에서 헌혈혈액검사와 동일한 모든 검사를 진행하였음. COVID-19 핵산 증폭검사가 음성, RBD-specific IgG > 0.22(cut off value, OD ratio) 이상인 혈장을 사용하였다. *RBD; Receptor-Binding Domain

3) 용량

중국: donor에서 400~450 ml의 혈장을 얻어 200~250 mL으로 나누어 같은 날 수혈

한국: donor에서 500 mL의 혈장을 얻어 250 mL씩 12시간 간격으로 1시간 동안 수혈

4) 스테로이드

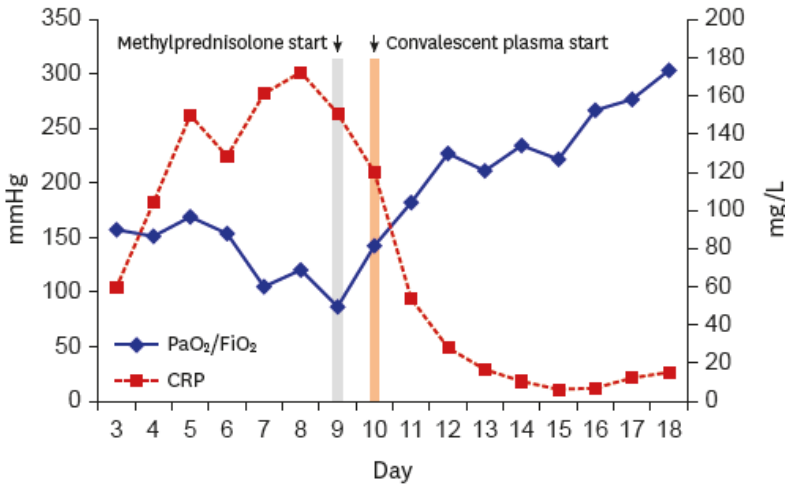
현재 가이드라인에서는 COVID-19에서 mortality reduction에 대한 clinical efficacy의 evidence가 부족하기 때문에 권고하고 있지는 않으나 Severe ARDS의 환자의 경우 스테로이드를 투약하고 있음.

중국: Methylprednisolone 을 투여 (용량 기록 없음)

한국: Severe ARDS로 진행하는 시점에 convalescent plasma infusion보다 1-2일전부터 methylprednisolone 0.5~1 mg/kg/day을 1주 투약 후 tapering

JKMS cases (한국 증례)

A



B

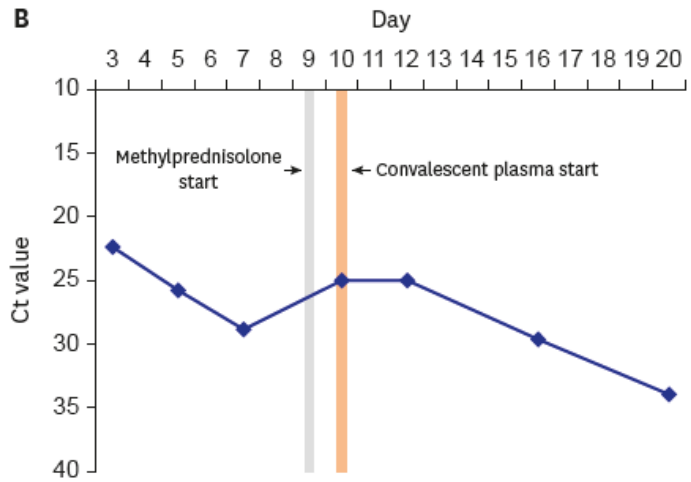
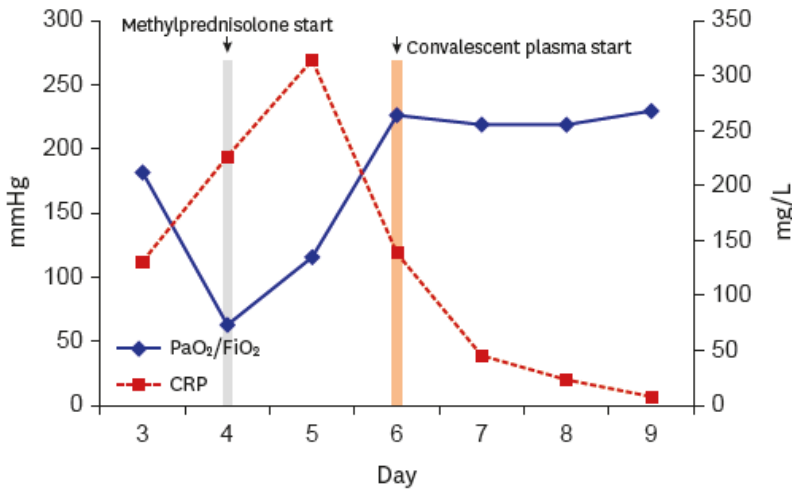


Fig. 1. Case 1, responses to treatment. **(A)** Timelines of changes in PaO₂/FiO₂ and CRP during hospitalization. **(B)** Timelines of detection of the RNA-dependent RNA polymerase region of the ORF1b gene of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 in sputum by real-time reverse transcription polymerase chain reaction; cycle threshold is shown. CRP = C-reactive protein.

A



B

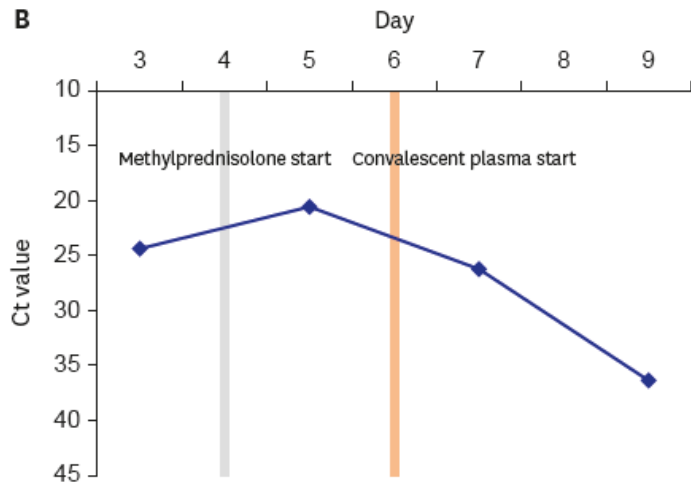


Fig. 3. Case 2, responses to treatment. **(A)** Timelines of changes in PaO₂/FiO₂ and CRP during hospitalization. **(B)** Timelines of detection of the RNA-dependent RNA polymerase region of the ORF1b gene of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 in sputum by real-time reverse transcription polymerase chain reaction; cycle threshold is shown. CRP = C-reactive protein.

Case 1

Case 2

	PF ratio	CRP	SOFA	Steroid	Treatment	PF ratio	CRP	SOFA	Steroid	Treatment
Day 3		59.7	9		Intubation		131.0	1		Intubation
Day 4	182.4	104.2	13			93.5	227.5	4	MPL 0.5mg/kg (1)	Recruitment
Day 5	152.0	149.9	12			79.7	314.1		(2)	Prone position
Day 6	132.8	128.1	12		Recruitment	102.3	138.6		(3)	Convalent plasma
Day 7	215.2	160.5	11			168.8	44.9	9	(4)	Prone position
Day 8	128.0	172.6	11		Recruitment	175.5	22.7		(5)	
Day 9	94.5	151.6	11	MPL 1mg/kg (1)		231.5	8.2		(6)	
Day 10	108.6	119.5	11	(2)	Convalent plasma	161.3	5.1	3	MPL 0.25mg/kg (1)	
Day 11	125.7	52.6	11	(3)		168.0	6.3		(2)	
Day 12	158.6	27.4	7	(4)		167.3	6.5		(3)	
Day 13	194.0	16.2	11	(5)		228.8	20.9	2	(4)	
Day 14	189.5	9.9	7	(6)		228.8	17.7		(5)	Weaning
Day 15	188.5	5.7	6	(7)			7.1		(6)	
Day 16		6.0	8	(8)			3.5		(7)	
Day 17		12.1	9	MPL 0.5mg/kg (1)					PL 10mg (1)	
Day 18		15.4	6	(2)					(2)	
Day 19		43.6	8	(3)	Tracheostomy				(3)	
Day 20		51.6	8	(4)					(4)	
Day 21		38.1	5	(5)					(5)	
Day 22		20.8	2	(6)					(6)	
Day 23		12.5	1	(7)					(7)	
Day 24		7.8	3	MPL 0.25mg/kg (1)						
Day 31		1.0	3	PL 10mg (1)						
Day 37		1.8	3	PL 5mg	Weaning					

3. Critical Care Review

Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations (Lancet RD 2020.4.6) – Review article

Key messages

- COVID-19의 임상 증상은 비특이적이어서 다른 중증 지역사회 폐렴과 쉽게 감별하기 어려움
- 판데믹 상황이 악화되면서 중환자 진료를 담당하는 의사들은 COVID-19의 가능성을 항상 염두에 두고 검사를 적극적으로 시행해야 함
- 심근 질환, Non-invasive ventilation, High-flow nasal cannula, Corticosteroids, Repurposed drugs에 대한 의문점은 아직 해결되지 않은 것들이 많음
- 판데믹 상황이 악화되면서 중환자 치료 시설의 수용력 및 과밀화에 대한 의료진, 병원 경영진, 행정부, 입법부 차원에서의 고민이 반드시 필요함
- 기반 시설, 물자 등에 대한 준비에 더불어 의료진의 감염 및 정신건강에 대한 준비도 반드시 필요함

1) Acute respiratory failure management

- Intubation: 바이러스 전파 위험성 있어 skilled person/PAPR/muscle relaxant 사용
- Bag-mask ventilation: valve, mask 사이 viral filter 사용
- Mild ARDS: HFNC, NIV (delayed intubation에 의한 higher mortality 주의)
- Severe ARDS: early prone position이 사망률 감소
- Most severe ARDS with VV ECMO: 28 patients ECMO in Wuhan, 14 (50%) died, 9 (32%) still ECMO, 5 (18%) weaned successfully

2) COVID-19 with myocardial dysfunction

- SARS-COV-2 spike protein bind to human ACE2 enzyme (heart, lung의 membrane bound receptor)로 high incidence of myocardial dysfunction을 설명
- Early troponin, BNP, TTE 측정, early vasopressor 사용
- Hydration시 passive leg raise test를 통해 pre-load responsiveness 확인, volume overload 유의

3) COVID-19 with cytokine storm

Hyper-inflammation 있으면 steroid 사용을 권유 (84 ARDS cohort, methylprednisolone 사용이 mortality를 낮춤)

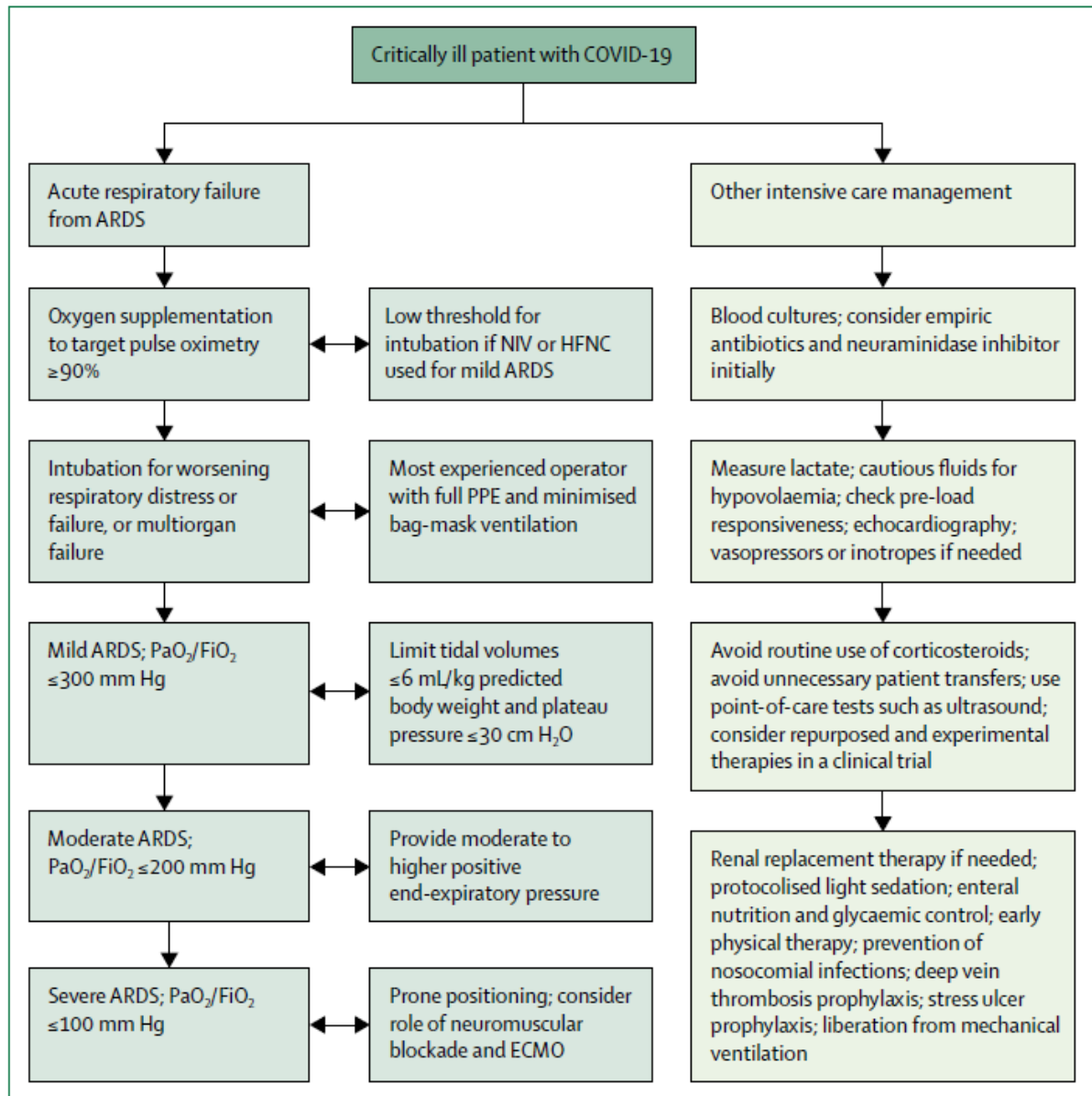


Figure 2: Clinical management of critically ill patients with COVID-19

ARDS=acute respiratory distress syndrome. COVID-19=coronavirus disease 2019. ECMO=extracorporeal membrane oxygenation. HFNC=high-flow nasal cannula. NIV=non-invasive ventilation. PaO_2/FiO_2 =partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen. PPE=personal protective equipment.

4. 최신 논문 - 국외

1) Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19 (NEJM 2020.4.10)

중증 COVID-19 환자 (대기 중 산소포화도 94% 이하이거나 산소 요구량이 있는 환자로 정의) 61명을 대상으로 동정적 사용 (compassionate use) 승인 하 투여된 Remdesivir의 치료 효과를 보고. RCT 가 아닌 case series study 임. 약물이 투여된 61명 중 데이터 분석이 가능한 53명을 대상으로 실제 분석이 이루어짐.

투여 시작 시 환자의 57%는 기계 환기, 8% ECMO 적용 중이었음. Median 18일 간 follow-up 한 결과, 전체 환자의 68%에서 산소화 개선 (improvement in oxygen-support class) 되었고, 전체 환자의 47%는 퇴원, 13% 가 사망함. 기계 환기 중이었던 환자는 57% 가 발관에 성공, 18% 가 사망함.

시사점: 본 연구는 RCT 가 아닌 관계로 여러 제한점이 존재하나, 기존 연구들을 통해 알려진 중증 COVID-19 환자의 치료 예후와 비교하였을 때 더 나은 결과를 보여주고 있어, 향후 공개될 Remdesivir의 치료효과를 확인한 RCT 연구 결과에 주목할 필요가 있겠음.

		No. of Patients in Oxygen-Support Group at Baseline (%)			
		Invasive (N=34)	Noninvasive (N=7)	Low-flow oxygen (N=10)	Ambient air (N=2)
Category on ordinal scale →		5	4	3	2
No. of Patients in Oxygen-Support Group after Treatment (%)	Death	6 (18)	1 (14)	0	0
	Invasive	9 (26)	1 (14)	0	0
	Noninvasive	3 (9)	0	0	0
	Low-flow oxygen	0	0	0	0
	Ambient air	8 (24)	0	0	0
	Discharged	8 (24)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
	Improvement	19 (56)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
	Category on ordinal scale ↑				

Figure 1. Oxygen-Support Status at Baseline and after Treatment.

For each oxygen-support category, percentages were calculated with the number of patients at baseline as the denominator. Improvement (blue cells), no change (beige) and worsening (gray) in oxygen-support status are shown. Invasive ventilation includes invasive mechanical ventilation, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), or both. Noninvasive ventilation includes nasal high-flow oxygen therapy, noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV), or both.

2) Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington (NEJM 2020.3.27)

워싱턴 킹 카운티 소재의 요양병원 A 에 입원 중이던 한 명의 환자가 지난 2 월 28 일 COVID-19 로 확진 됨에 따라 A 병원을 중심으로 역학 조사가 진행되었고, 관련성이 있는 167 명의 케이스가 확인됨. 그 중 요양 병원 재원 환자는 101 명, 의료진 및 직원이 50 명, 방문객이 16 명이며, 확진자 중 7 명은 증상이 없었음.

확진자 중 재원 환자의 median age 는 83 세, 방문객은 62.5 세, 의료진은 43.5 세였으며, 입원을 필요로 한 비율은 각각 54.5%, 50%, 6%, 치사율은 33.7%, 6.2%, 0% 였음.

최초 환자가 확인된 요양병원 A 에서 다른 요양병원들로 COVID-19 가 전파된 경로는 "재원 환자의 전원" 및 "감염된 의료진의 타 병원 이동 근무" (shared health care worker) 에 의한 것으로 확인됨.

시사점: 요양 병원 outbreak 발생 시 고령 환자들에게 끼치는 영향이 특별히 크며, 질병의 전파 또한 빠르고 광범위하게 나타남. 감염 가능성이 있는 의료인이나 방문객을 선제적으로 식별하여 배제하고, 감염 가능성이 있는 재원 환자를 적극적으로 모니터링하며, 적절한 원내 감염 관리 조치를 진행하는 등 적절한 대응이 중요함.

3) Lung Recruitability in SARS-CoV-2 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-center, Observational Study (AJRCCM 2020.03.23)

COVID-19, ARDS 환자 12명 코호트 (5 supine, 7 prone position)

SARS-CoV-2, ARDS 환자에서 ARDSnet PEEP-FiO₂ table에 따라 high PEEP을 사용할 시 plateau pressure 상승 (>45cmH₂O), driving pressure 상승, hypotension, poor patient responsive 등 문제점 발생.

Recruitment to Inflation ratio (R/I ratio) 측정하여 lung recruitment에 대한 quantitative measuring, optimal PEEP 고려함.

Recruitment to Inflation ratio (R/I ratio)

: index to directly quantify the potential for lung recruitment

Definition

$$R/I \text{ ratio} = \frac{V_{Te,H \rightarrow L} - V_{Te,H}}{V_{Ti}} \times \frac{P_{plat,L} - PEEP_L}{PEEP_H - PEEP_L} - 1$$

where $V_{Te,H \rightarrow L}$ indicates the tidal volume exhaled from high to low PEEP during the single-breath maneuver, $V_{Te,H}$ is the exhaled tidal volume at high PEEP, V_{Ti} is the preset inspiratory tidal volume, $P_{plat,L}$ is the plateau pressure at low PEEP, $PEEP_H$ and $PEEP_L$ denotes high and low PEEP, respectively. In patients with airway closure, the low PEEP is replaced with the measured airway opening pressure when airways are reopened above airway closure (6).

자동 계산도 가능함 (<https://crec.coemv.ca>). 시행 방법: 사이트 설명과 비디오 참조

In this journal (range 0-2)

R/I threshold = 0.5

R/I ratio \geq 0.5: defining high recruitability

R/I ratio $<$ 0.5: low recruitability

결과: 5 supine ARDS patient persistent poor recruitability (R/I $<$ 0.5),

7 prone ARDS patient lung recruitability 호전 (R/I \geq 0.5) ($P=0.020$)

시사점: R/I ratio $<$ 0.5 경우, 5-10 cmH₂O PEEP으로 prone position 고려

R/I ratio \geq 0.5, supine position, higher PEEP 사용 (if plateau pressure tolerable)

5. 최신 논문 - 국내

1) Clinical Course and Outcomes of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Preliminary Report of the First 28 Patients from the Korean Cohort Study on COVID-19 (JKMS 2020.4.6)

한국에서 발생한 코로나바이러스 감염 환자들에 대한 다기관, 후향적 연구로, 총 환자수는 28명. (Median 40세. 남성 15명(53.6%))

- 가장 흔한 증상: cough (28.6%), sore throat (28.6%), fever (25.0%), diarrhea (10.7%)
으로 일반 감기와 비슷. (2명은 무증상)
- 경증 또는 무증상: 78.6% (22/28)
- 산소 치료: 6 명, 21.4% (nasal cannula 4명, face mask 2명)
- 항바이러스제 투여 (Lopinavir/ritonavir): 19명 (67.9%)
- 대부분의 환자들은 Pneumonia (78.5%), fever (60.7%) 소견 보였으나 9일 후 afebrile condition 유지되었으며, 중증인 경우 Lymphopenia (33.3%)가 두드러지게 나타났고, 중환자의 경우 증상 발현 5-7일 후 악화 소견 보임.
- Chest X-ray infiltration (46.4%), 전구기에서는 1/3에 해당하는 환자만 임상증상 (cough, sputum, chest discomfort 등)이 있었음.
- Chest CT 소견: bilateral, GGO in periphery of lungs
- 상기도 Viral titer: 증상 발현 5일까지 very high 로 측정됨.
- 격리해제/퇴원: 증상 발현 후 평균 18.5일

2) Out-of-Hospital Cohort Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Mild Symptoms in Korea: An Experience from a Single Community Treatment Center (JKMS, 2020.4.6)

코로나바이러스 감염 환자가 폭증하면서, Community Treatment Center (CTC)로 이름 붙여진 병원 밖 코호트 격리 시설을 운영하게 되었음. CTC는 산소 및 주사치료 등을 필요로 하지 않는 경증 환자를 격리하는 병원 밖 독립적인 건물이며, 자가 격리에 비해 철저한 격리와 적극적인 모니터링이 가능하고, 검체 채취를 하는 과정에서의 cross-infection 위험을 낮출 수 있음. 2020년 3월 18일까지 12개의 CTC가 운영 중이며, 본 논문에서는 대구-경북 지역의 7개의 CTC 환자들의 초기 치료에 대해 다루었음.

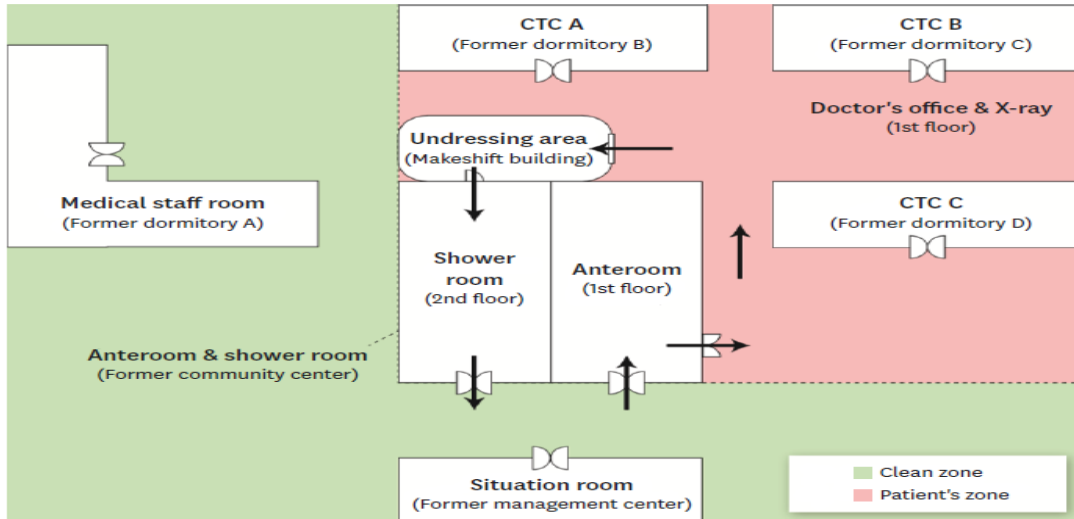


Fig. 1. Illustration of Gyeongbuk-Daegu 7 CTC. Arrows indicate the movement direction of healthcare providers. CTC = community treatment center.

CTC 운영방식

- 의료진: 내과 의사 (2교대, 환자 능동 감시 및 검체 채취), 간호사 (3교대), 하루 2회 의료진 자가 체온 및 산소포화도 측정
- 보호장비: Personal protective equipment (PPE), N95 마스크, 고글, 후드
- 환자 구역: 2개의 격리실(이동 x-ray 촬영실, 진료실)
- 입소 기준:
 - 55세 이상에서 Chest X ray 모두 실시하여 무증상 폐렴이 배제된 경우
 - 만성 중증 내과적 질환 (심부전, 만성신질환)이 없으면서 열, 호흡곤란 등 증상이 없는 경우
- 입소 후 모니터링: 하루 2회 체온 측정 후 모바일 앱이나 전화기로 의료진에게 체온 보고. 이후 발열 또는 x-ray 상 폐렴이 발생한 경우에는 병원으로 이송.
- 퇴소 기준: 주 1회 바이러스검사 시행 (비인두, 구강인두 도말)하여 24시간 간격 2회 음성 확인 시 퇴소
- 투약 약물: 필요 시 해열제. (항바이러스제는 투약하지 않음)
- 한계점:
 - 음압 공기제어시스템이 없어 환자 구역 분리를 임의대로 하였던 점
 - PPE 장비가 부족해 매 검체 채취 마다 새 장비로 착용하지 못한 점
 - 시설 내 공간 부족으로 일부 환자들은 방, 화장실 등을 공용해서 사용함

현재 pandemic 상황을 고려할 때 경증 환자들을 모두 병원에서 진료하는 것은 현실적으로 불가능하며, CTC를 이용하는 것이 비용-효과 면에서 우월한 것으로 생각 됨. 현재 운영되고 있는 12개의 CTC는 감염 통제의 역할 뿐만 아니라, 중증 환자로 이환 될

수 있는 환자들을 screening 하는 역할을 충분히 수행 가능할 것으로 생각되며, 추후 더 많은 데이터와 경험이 축적된다면 더욱 표준화된 평가와 치료를 수행할 수 있을 것임.

- 정리 작성 : 연세의대 내과 박무석 교수