

NEWSLETTER

대한결핵 및 호흡기학회, 학술위원회

1. COVID-19 현황

출처: http://ncov.mohw.go.kr/bdBoardList_Real.do

1) 통계 (2020년 5월 18일 0시 기준, 질병관리본부 자료)

- 질병관리본부 중앙방역대책본부(본부장 정은경)는 5월 18일 0시 현재, 신규 확진자가 15명 발생하여 총 누적 확진자수는 11,065명(해외유입 1,177명*(내국인 89.2%))이라고 밝혔다. 신규 격리해제자는 16명으로 총 9,904명(89.5%)이 격리해제 되어, 현재 898명이 격리 중이다.

* 조사가 완료되어 해외유입으로 확인된 사례

< 지역별 확진자 현황 (5. 11일 0시 기준, 13일 이후 누계)>

< 지역별 확진자 현황 (5.18일 0시 기준, 13일 이후 누계) >

구분	합계	서울	부산	대구	인천	광주	대전	울산	세종	경기	강원	충북	충남	전북	전남	경북	경남	제주	검역
격리중	898	153	11	313	38	0	4	3	0	108	7	16	4	2	4	57	5	3	170
격리해제	9,904	579	130	6,376	86	30	39	41	47	600	46	43	140	18	14	1,257	116	11	331
사망	263	4	3	182	0	0	1	1	0	16	2	0	0	0	0	54	0	0	0
합계	11,065	736	144	6,871	124	30	44	45	47	724	55	59	144	20	18	1,368	121	14	501
신규	15	1	0	1	0	0	0	0	0	3	0	3	0	0	0	0	0	0	7
해외유입(잠정)	10	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	7
지역발생(잠정)	5	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0

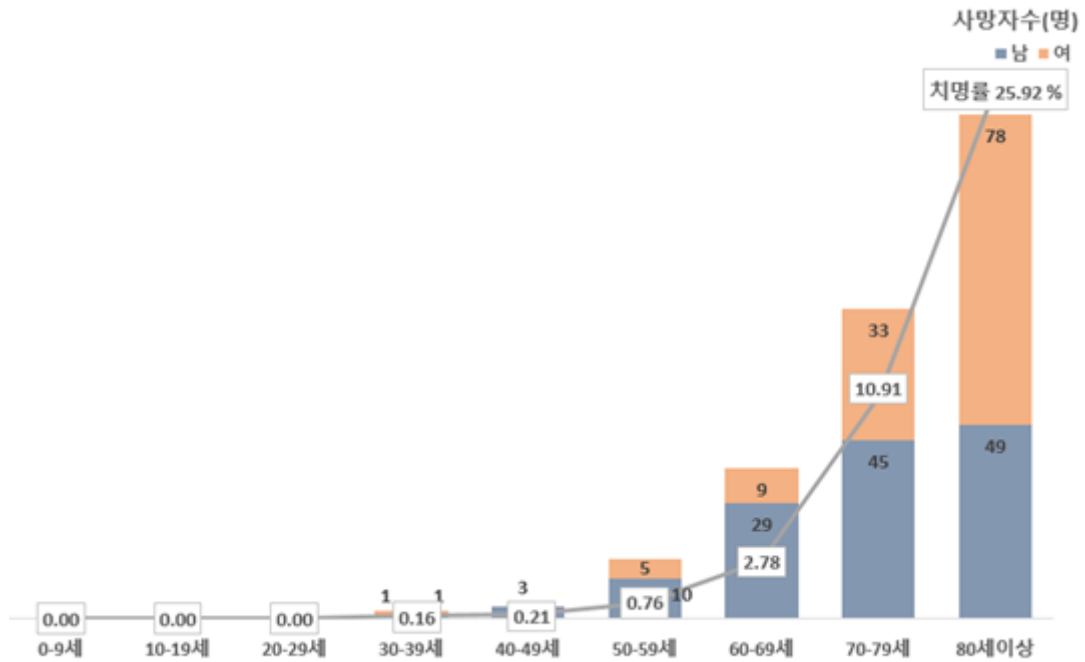
< 확진자 지역별 발생 현황 (5.18. 0시 기준 11,065명)>

지역	확진환자수	(%)	인구10만명당 발생률*	지역	확진환자수	(%)	인구10만명당 발생률*
서울	736	(6.65)	7.56	경기	724	(6.54)	5.46
부산	144	(1.30)	4.22	강원	55	(0.50)	3.57
대구	6,871	(62.10)	282.00	충북	59	(0.53)	3.69
인천	124	(1.12)	4.19	충남	144	(1.30)	6.78
광주	30	(0.27)	2.06	전북	20	(0.18)	1.10
대전	44	(0.40)	2.98	전남	18	(0.16)	0.97
울산	45	(0.41)	3.92	경북	1,368	(12.36)	51.38
세종	47	(0.42)	13.73	경남	121	(1.09)	3.60
검역	501	(4.53)	-	제주	14	(0.13)	2.09
				총합계	11,065	(100)	21.34

< 국내 확진자 성별, 연령별 현황>

구분		확진자 (%)	사망 (%)	치명률(%)
계		11,065 (100)	263 (100)	2.38
성별	남성	4,560 (41.21)	137 (52.09)	3.00
	여성	6,505 (58.79)	126 (47.91)	1.94
연령	80세 이상	490 (4.43)	127 (48.29)	25.92
	70-79	715 (6.46)	78 (29.66)	10.91
	60-69	1,365 (12.34)	38 (14.45)	2.78
	50-59	1,968 (17.79)	15 (5.70)	0.76
	40-49	1,462 (13.21)	3 (1.14)	0.21
	30-39	1,215 (10.98)	2 (0.76)	0.16
	20-29	3,082 (27.85)	0 (0.00)	-
	10-19	621 (5.61)	0 (0.00)	-
	0-9	147 (1.33)	0 (0.00)	-

< 국내 확진자 사망률 >



< 해외 유입 확진자 현황 >

확진자수(명)		여행국
중국	19	-
중국외아시아	178	필리핀, 태국, 인도네시아, 일본, 싱가포르, 말레이시아, 이란, 베트남, 아랍에미리트, 팔라우, 카타르, 터키, 인도, 파키스탄, 쿠웨이트, 타지키스탄, 오만, 방글라데시 등
유럽	468	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	503	미국, 캐나다, 브라질, 아르헨티나, 멕시코, 페루, 콜롬비아, 칠레, 볼리비아, 우루과이 등
호주	1	호주

2. COVID-19에서의 remdesivir 효과 분석

Remdesivir의 SARS-CoV-2에 대한 효과를 판단하기 이전에 Ebola 바이러스에 대한 remdesivir의 효과를 살펴보고자 한다. Remdesivir는 아데노신 유사체(analogue)로서 바이러스 RNA 사슬에 삽입되어 RNA 복제의 조기 종결을 유도한다. Ebola 바이러스에 감염된 Rhesus monkeys에게 시행된 연구에서 바이러스 감염 3일 후에 remdesivir를 투여하여 효과를 분석하였다[1]. 이 연구에서 remdesivir를 정맥으로 투여했을 경우 반감기는 14시간 정도로 관찰되었고, 눈과 뇌에도 약물이 분포하였으며, remdesivir를 투여 받은 Rhesus monkey들이 모두 생존한 고무적인 결과가 발표된 바 있다[1]. 이후 시행된 무작위 대조군 연구에서는, Ebola 바이러스의 양이 많은 환자(Ct value 22 이하)에서 remdesivir 사용군의 사망률이 85.3%였고, Ebola 바이러스의 양이 적은 환자(Ct value 22 초과)에서 사망률이 29%였다[2]. 이 연구에서 투여된 다른 두 가지의 단일 클론 항체(monoclonal antibody; Mab114, REGN-EB3)에 비해서 remdesivir 투여군의 사망률은 유의하게 높았다[2].

Human Coronaviruses (HCoV)도 다른 바이러스와 같이, 한 세포에서 복제된 바이러스의 수는 10만개 이상으로 증가될 수 있으며, 이 바이러스들이 세포밖으로 나갈 때 세포가 파괴되면서 세포가 구성하는 조직은 정상적인 기능을 수행할 수 없게 된다. 폐 또는 기타 장기에서 바이러스가 급격히 증식하여 장기에 손상이 온 경우에는 항바이러스 치료의 효과를 기대하기 어려울 수 있다. 이러한 항바이러스제제의 제한된 효과는 인플루엔자 치료에서도 유사하게 확인이 된다. 인플루엔자의 경우, 감염 48시간 이내에 바이러스가 대량으로 만들어지기 때문에 증상 발생 후 빠른 시간 안에 투여하는 것이 중요하다. 바이러스는 하루에도 수십만 배로 증식할 수 있다. 특히 oseltamivir 같은 뉴라미니다제 억제제(neuraminidase inhibitor)의 경우, 세포내에서 증식한 바이러스가 세포에서 다시 나가는 과정을 방해하는 효과가 있다. 따라서 많은 세포가 감염되지 않은 초기 단계에서 복용하면 더 효과적일 수 있다. Oseltamivir는 인플루엔자 증상의 지속 기간을 약 1일 단축시키고, 바이러스 유출 시간을 감소시킨다[3, 4].

SARS-CoV-2에 감염된 중증 COVID-19 환자에게 remdesivir를 사용한 연구가 발표되었다. 이 연구에서는 총 53명을 대상으로 34명의 기계환기환자와 산소를 사용한 환자 19명에게 10일간 remdesivir를 투여하였고, 그들 중 68%의 환자에서 임상적 호전이 있었다[5]. 특히 기계환기중인 환자의 사망률은 18%였고, 산소만 투여 받은 환자의 사망률은 5%였다. 이 연구의 환자 군 특징으로, 증상이 발생하고 12일 정도가 지난 후에 remdesivir가 투여되고, remdesivir 투여 4일이 지나서부터 임상적 호전이 시작되어 28일째까지의 지속적인 호전이 있다[5]. 여러 나라에서 환자가 등록되었으나, 각 나라별로 사망률은 다를 수가 있고, 또 대조군이 없어서 직접적인 비교는 어렵지만, 미국에서 기계환기를 받은 환자의 24.5%가 사망한 점을 고려한다면[6], 사망률이 더 높아진

것으로 보이지는 않는다. 이 연구에는 국내 환자가 참여하지 않았다. 이 연구에서의 임상적 호전의 정의는 다음과 같으며 이러한 정의는 현재까지 출간된 논문에서 모두 동일하게 사용되고 있다 (Table 1). 병원에서 사망하지 않고 퇴원한 경우 아래의 6점 척도를 이용하여, 입원 당시 보다 최소 2점이 감소한 환자로 정의하였다. 6점 척도는 다음과 같다. 1, 입원하지 않음; 2, 보충 산소를 필요로 하지 않는 입원; 3, 보충 산소를 필요로 하는 입원; 4, 입원해서 코 고 유량 산소 요법 또는 비 침습적 기계적 환기, 또는 둘 다 필요한 경우; 5, 입원해서 침습적 기계환기, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) 또는 둘 다 필요; 6, 사망.

중국에서 이루어진 remdesivir 임상시험은 2020년 2월 6일부터 2020년 3월 12일까지 환자를 모집해서 출판되기까지 불과 4개월만에 이루어졌다[7]. 이 임상시험 환자들은 발열은 거의 없었고 증상이 발생하고 중앙값 10일째 약제가 투여되었다. 치료군의 평균 연령은 66세였고 치료군에서 침습적 기계환기를 시행한 환자는 7%, 비침습적 기계환기를 시행한 환자는 9%정도의 환자였다. 이 연구에서는 이전 연구와는 달리 remdesivir가 SARS-CoV-2 viral load를 줄이지 못했다[7]. 부작용으로, remdesivir 투약군에서 혈소판감소가 조금 더 증가한 것 이외에는 대조군과 유사했다. 한 가지 특이한 사항으로, 침습적 기계환기의 기간을 투여군에서 대조군에 비해 12일이 줄었으나, 기계환기를 적용한 환자가 11명으로 적어서 그런지 28일째 사망률은 치료군 14%, 대조군 13%로 차이가 관찰되지 않았다. 또 치료군중, ECMO를 시행한 환자가 2명이 있었으나 대조군에서는 ECMO 환자가 포함되지 않은 점도 임상시험 결과에 영향을 미쳤을 것으로 보인다. 또한 연구를 진행하는 시기에 중국에서 COVID-19 환자가 급격히 감소해서 환자의 모집에 어려움이 있어서 연구가 조기 종료되어 통계적 검증력(statistical power)이 원래 계획된 80%에서 58%로 떨어진 점을 고려해서 결과를 해석할 필요가 있다.

1000명 이상의 COVID-19 환자가 참여한 또 다른 미국 National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) 주도의 대규모 임상시험에서 remdesivir 투여군의 임상적 호전이 평균 11일 만에 이루어졌지만 위약 대조군에서는 평균 15일 걸려서, 31% 정도의 빠른 임상적 호전이 관찰되었다[6]. 이 임상시험에서 비록 통계적으로 유의하지는 않지만 사망률을 줄인 것으로 알려져 있다[8]. Oseltamivir가 인플루엔자의 증상 지속 기간을 하루 정도 줄이고, 대조군에 비해 21% 정도의 빠른 임상 호전을 보이는 점을 고려한다면[3], remdesivir의 효과는 유의미한 것으로 판단된다. NIAID 임상시험에서는, 중국의 연구결과와는 달리 remdesivir를 투여받은 환자의 12%가 부작용으로 인해 임상시험에서 탈락을 했으나 위약 대조군에서는 5%가 탈락을 했다. 특히 remdesivir를 투여 받은 환자의 경우 오심과 심폐부전(cardiopulmonary failure)이 많았다[8]. 이러한 결과를 토대로 2020년 5월 1일 미국 FDA는 다음과 같은 COVID-19 환자에서 remdesivir의 긴급 사용을 승인하였다[9]. 성인과 소아에서 COVID-19이 의심되거나 검사실 소견으로 진단이 되고, 대기압에서 산소포화도가 94% 이하, 산소가 필요한 경우, 기계환기를 필요로 하는 경우, 또는 ECMO가 필요한 경우이다[9]. 이 임상연구의 결과가 곧 논문으로 발표될 예정이어서, 환자 모집기준과 실제 등

록된 환자군 사이에 얼마나 차이가 있는지, 탈락된 환자는 어떠한 부작용과 특성을 가지고 있는지, 약제 투여 후 바이러스 양의 변화, 그리고 예후 등에 대한 구체적인 내용의 확인이 필요하다.

Remdesivir를 투여한 임상연구를 비교 정리하였다(Table 1). 현재까지의 정보로 종합해보면, polymerase chain reaction (PCR)을 통해 COVID-19이 확진되고, 확진 72시간 이내 또는 72시간 이후에도 진행하는 폐렴 또는 산소가 필요한 환자에서 remdesivir는 효과적인 것으로 보인다.

COVID-19의 재발 문제가 제기되고 있는데, Ebola 바이러스에 감염된 환자중, 항바이러스 치료를 받고 완치가 되었다가, 9개월 후 뇌막염으로 재입원해서 검사를 한 결과 이전에 감염되었던 Ebola 바이러스의 재발로 판정되어 remdesivir 치료를 받은 후 다시 Ebola 바이러스가 사라진 증례도 있다[10]. 국내에서 발생한 COVID-19 환자에서 완치 후 SARS-CoV-2 바이러스가 PCR에서 재검출되는 사례가 있으므로 재검출의 임상적 의미를 추후에 확인할 필요가 있으며 remdesivir를 투여한 환자에서도 재발이 되는지에 대한 평가가 필요하겠다.

현재 COVID-19 환자에게 remdesivir를 투여하는 6개의 임상시험이 진행되었거나 진행되고 있다 [11]. 1) Gilead 회사 주도의 중등도 질환 환자의 연구 : NCT04292730, 2) Gilead 회사 주도의 중증 환자 연구 : NCT04292899, 3) National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) 연구 : NCT04280705, 4) 세계보건기구에서 개발한 프로토콜을 이용한 France (INSERM) 연구 : 2020-000936-23, 5) 중국에서 경증/중등도 질환 연구: NCT04252664, 6) 중국에서 중증 환자의 연구 : NCT04257656등이다. 이러한 연구결과가 모두 나오는 시점에는 COVID-19에 대한 remdesivir의 투여 기준, 용량, 기간 및 효과 등이 좀 더 명확해지리라 생각된다.

References

1. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, Siegel D, Perron M, Bannister R, Hui HC *et al*. **Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys.** *Nature* 2016, **531**(7594):381-385.
2. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, Lusakibanza Manzo M, Nzolo D, Tshomba Oloma A, Ibanda A *et al*. **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.** *N Engl J Med* 2019, **381**(24):2293-2303.
3. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS: **Oseltamivir treatment for influenza in adults:**

- a meta-analysis of randomised controlled trials.** *Lancet* 2015, **385**(9979):1729-1737.
4. Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva L, Azim T, Bresee J, Luby SP, Brooks WA: **Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial.** *Lancet Infect Dis* 2014, **14**(2):109-118.
 5. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure FX *et al.* **Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19.** *N Engl J Med* 2020.
 6. **New Study Shows Nearly 9 in 10 Covid-19 Patients on Ventilators Don't Make It** [<https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-04-22/almost-9-in-10-covid-19-patients-on-ventilators-died-in-study>]
 7. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q *et al.* **Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.** *The Lancet.*
 8. **Hopes rise for coronavirus drug remdesivir** [<https://www.nature.com/articles/d41586-020-01295-8>]
 9. **Emergency Use Authorization (EUA) for emergency use of remdesivir for the treatment of hospitalized 2019 coronavirus disease (COVID-19)** [<https://www.fda.gov/media/137564/download>]
 10. Jacobs M, Rodger A, Bell DJ, Bhagani S, Cropley I, Filipe A, Gifford RJ, Hopkins S, Hughes J, Jabeen F *et al.* **Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report.** *Lancet* 2016, **388**(10043):498-503.
 11. **Remdesivir Clinical Trials** [<https://www.gilead.com/purpose/advancing-global-health/covid-19/remdesivir-clinical-trials#>]
 12. **NCT04292899** [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04257656>]

Table 1. Comparison between three clinical studies of remdesivir in COVID-19

Initiative	NCT04292899, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) [12], multinational multicenter study	NCT04257656. The trial was done at ten hospitals in Wuhan, Hubei, China [7]	Cohort of patients hospitalized for severe Covid-19, Multinational study [5]
Inclusion criteria:	<p>1. Laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection as determined by polymerase chain reaction (PCR) or other commercial or public health assay in any specimen, as documented by either or the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ PCR positive in sample collected < 72 hours prior to randomization; OR ✓ PCR positive in sample collected >= 72 hours prior to randomization, documented inability to obtain a repeat sample (e.g. due to lack of testing supplies, limited testing capacity, results taking >24 hours, etc.) AND progressive disease suggestive of ongoing SARS-CoV-2 infection. <p>2. Illness of any duration, and at least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Radiographic infiltrates by imaging (chest x-ray, CT scan, etc.), OR ✓ SpO2 < / = 94% on room air, OR ✓ Requiring supplemental oxygen, OR ✓ Requiring mechanical ventilation. 	<p>1. laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection, with an interval from symptom onset to enrolment of 12 days or less,</p> <p>2. had pneumonia confirmed by chest imaging,</p> <p>3. had oxygen saturation of 94% or lower on room air or a ratio of arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen of 300 mm Hg or less</p>	<p>Baseline characteristics: 34(64%) patients were receiving invasive ventilation, including 30 (57%) receiving mechanical ventilation and 4 (8%) receiving ECMO. 19(36%) patients were receiving noninvasive oxygen support</p>

<p>Primary outcome:</p>	<p>Time to Clinical Improvement (TTCI) [Censored at Day 28] [Time Frame: up to 28 days]</p> <p>The primary endpoint is time to clinical improvement (censored at Day 28), defined as the time (in days) from randomization of study treatment (remdesivir or placebo) until a decline of two categories on a six-category ordinal scale of clinical status (1 = discharged; 6 = death) or live discharge from hospital.</p> <p>Six-category ordinal scale:</p> <p>6. Death; 5. ICU, requiring ECMO and/or IMV; 4. ICU/hospitalization, requiring NIV/ HFNC therapy; 3. Hospitalization, requiring supplemental oxygen (but not NIV/ HFNC); 2. Hospitalization, not requiring supplemental oxygen; 1. Hospital discharge or meet discharge criteria (discharge criteria are defined as clinical recovery, i.e. fever, respiratory rate, oxygen saturation return to normal, and cough relief).</p>	<p>The primary clinical endpoint was time to clinical improvement within 28 days after randomisation. Clinical improvement was defined as a two-point reduction in patients' admission status on a six-point ordinal scale, or live discharge from the hospital, whichever came first.</p> <p>Six-category ordinal scale:</p> <p>Same as NCT04292899</p>	<p>No prespecified end points for this program, we quantified the incidence of key clinical events, including changes in oxygen-support requirements (ambient air, low-flow oxygen, nasal high-flow oxygen, noninvasive positive pressure ventilation [NIPPV], invasive mechanical ventilation, and extracorporeal membrane oxygenation [ECMO]), hospital discharge, and reported adverse events, including those leading to discontinuation of treatment, serious adverse events, and death.</p> <p>Clinical improvement, as defined by live discharge from the hospital, a decrease of at least 2 points from baseline on a modified ordinal scale (Six-category ordinal scale).</p>
<p>Number of patients:</p>	<p>> 1,000</p>	<p>237</p>	<p>61</p>
<p>Results</p>	<p>Meet the primary end point;</p> <p>Remdesivir recovered in 11 days on average, compared with 15 days for those on a placebo, a 31% improvement.</p>	<p>Do not meet the primary end point:</p> <p>Time to clinical improvement were similar in the per-protocol population (median 21·0 days [IQR 13·0–28·0] in the remdesivir group vs 23·0 days</p>	<p>Clinical improvement was observed in 36 of 53 patients (68%).</p>

		[15·0–28·0] in the placebo group HR 1·27 [95% CI 0·89–1·80]	During a median follow-up of 18 days, 17 of 30 patients (57%) receiving mechanical ventilation who were extubated.
Note	There were also fewer deaths among trial participants who received remdesivir, but that trend was not statistically significant.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Within 10 days of symptom onset in the intention-to-treat (ITT) population, those receiving remdesivir had a numerically faster time to clinical improvement than those receiving placebo (median 18·0 days [IQR 12·0–28·0] vs 23·0 days [15·0–28·0]; HR 1·52 [0·95–2·43] 2. Due to early termination of enrollment, the statistical power was reduced from 80% to 58%. 	Single arm study with no control

Abbreviation: IMV, invasive mechanical ventilation; NIV, non-invasive mechanical ventilation; HFNC, High-flow nasal cannula.

• 정리 작성 : 명지병원 내과 최원일 교수