

NEWSLETTER

대한결핵 및 호흡기학회 학술위원회

코로나바이러스감염증-19(COVID-19)의 치료 억제

1. COVID 19 환자 현황

- 국내 자료 출처 (보건복지부): <http://ncov.mohw.go.kr/>

1) 국내 통계 (2020년 9월 07일 기준 질병관리본부 자료)

질병관리청 중앙방역대책본부(본부장 : 정은경 청장)는 9월 21일 0시 기준으로, 국내 발생 신규 확진자는 55명이 확인되었고, 해외유입 사례는 15명이 확인되어 총 누적 확진자수는 23,045명(해외유입 3,092명)이라고 밝혔다. 신규 격리해제자는 90명으로 총 20,248명(87.86%)이 격리해제 되어, 현재 2,412명이 격리 중이다. 위·중증 환자는 141명이며, 사망자는 2명으로 누적 사망자는 385명(치명률 1.67%)이다.

【국내 발생 확진자 현황* (9.21일 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
신규	55	21	8	0	1	0	2	0	0	18	0	2	0	0	0	1	2	0
누계	19,953	4,587	338	7,045	784	435	326	105	61	3,617	191	129	412	79	133	1,459	212	39

【해외유입 확진자 현황* (9.21일 0시 기준, 1.3일 이후 누계)】

구분	합계	(추정)유입국가**						확인 단계		국적	
		중국	아시아 (중국 외)	유럽	아메리카	아프리카	오세 아니아	검역단계	지역사회	내국인	외국인
신규	15	0	11	3	0	0	1	10	5	4	11
누계	3,092	23 (0.7%)	1,479 (47.9%)	566 (18.3%)	926 (29.9%)	83 (2.7%)	15 (0.5%)	1,451 (46.9%)	1,641 (53.1%)	1,905 (61.6%)	1,187 (38.4%)

** 아시아(중국 외) : 필리핀 4명(3명), 인도네시아 1명(1명), 인도 3명(3명), 러시아 1명(1명), 키르기스스탄 1명(1명), 일본 1명, 유럽 : 터키 3명(2명), 오세아니아 : 호주 1명

※ 괄호 안은 외국인 수

< 지역별 확진자 현황(1.3일 이후 누계) >

지역	금일신규		확진자누계	(%)	인구10만명당 발생률*
	국내발생	해외유입			
서울	21	2	4,995	(21.67)	51.32
부산	8		385	(1.67)	11.28
대구	0	1	7,125	(30.92)	292.43
인천	1	1	881	(3.82)	29.80
광주	0	1	486	(2.11)	33.36
대전	2		356	(1.54)	24.15
울산	0		142	(0.62)	12.38
세종	0		70	(0.30)	20.45
경기	18		4,174	(18.11)	31.50
강원	0		217	(0.94)	14.09
충북	2		158	(0.69)	9.88
충남	0		468	(2.03)	22.05
전북	0		115	(0.50)	6.33
전남	0		167	(0.72)	8.96
경북	1		1,512	(6.56)	56.79
경남	2		285	(1.24)	8.48
제주	0		58	(0.25)	8.65
검역	0	10	1,451	(6.30)	-
총합계	55	15	23,045	(100)	44.45

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

* 신고 기관 주소 환자 수에 대한 발생률로 실제 해당지역 발생률과 차이가 있음

2. 배경

코로나바이러스감염증-19(COVID-19)은 중증급성호흡기증후군-코로나바이러스-2(SARS-CoV-2) 감염에 의해 발생하는 질환으로 2019년 말 중국 우한에서 첫 사례가 보고된 이후 2020년 9월 현재까지 전세계적으로 2,900만 건 이상의 환자가 발생한 범유행 전염병(pandemic disease)이다. COVID-19의 급속한 확산에 따라 다양한 치료 전략이 제시되고 있지만, 아직까지 COVID-19의 치료 약제에 대한 신뢰할 수 있는 연구 결과는 제한적이다. 본 글에서는 지금까지 발표된 주요 연구들을 바탕으로 COVID-19의 치료 약제 및 이들의 효과에 대해 간략하게 살펴보고자 한다.

2. COVID-19의 치료 약제

2020년 9월 Siemieniuk 등은 현재까지 발표된 COVID-19 치료 약제 대한 27건의 무작위배정연구를 메타분석한 결과를 발표하였다(그림1) (1). 이중 중등도 이상의 확실성(high/moderate certainty)이 확인된 COVID-19 치료 약제 및 이들의 효과는 다음과 같다(표1).

표1. 중등도 이상의 확실성이 확인된 COVID-19 치료 약제 및 효과

- | |
|---|
| <p>A. 부신피질호르몬 치료는 통상적인 치료에 비해 사망을 줄일 수 있다.
(risk difference -31/1,000 patients [95% CI, -55 to -5], moderate certainty)</p> <p>B. 부신피질호르몬 치료는 통상적인 치료에 비해 기계환기 시행을 줄일 수 있다.
(risk difference -28/1,000 patients [95% CI, -45 to -9], moderate certainty)</p> <p>C. 부신피질호르몬 치료는 통상적인 치료에 비해 입원기간을 줄일 수 있다.
(risk difference -1 day [95% CI, -1.4 to -0.6], moderate certainty)</p> <p>D. 렘데시비르 치료는 통상적인 치료에 비해 증상 발현 기간을 줄일 수 있다.
(risk difference -2.6 days [95% CI, -4.3 to -0.6], moderate certainty)</p> <p>E. 렘데시비르 치료는 통상적인 치료에 비해 부작용 발생을 증가시키지 않을 것이다.
(risk difference +3/1,000 patients [95% CI, -7 to +43], moderate certainty).</p> <p>F. 하드록시클로로퀸 치료는 기계환기 시행을 줄이지 못할 것이다.
(risk difference +19/1,000 patients [95% CI, -4 to +45], moderate certainty)</p> |
|---|

이에 따라 본 글에서는 부신피질호르몬(덱사메타손)과 렘데시비르를 중심으로 COVID-19의 치료 약제를 살펴보고자 한다.

그림1. COVID-19 치료 약제 및 효과 요약

	Mortality	Mechanical ventilation	Adverse events	Viral clearance	Admission to hospital	Duration of hospital stay	ICU length of stay	Duration of mechanical ventilation	Time to symptom resolution	Time to viral clearance
Standard care*	330 per 1000	116 per 1000	15 per 1000	500 per 1000	41 per 1000	7 days	10 days	10 days	19 days	7 days
Glucocorticoids	-31 (-55 to -5)**	-28 (-45 to -9)***				-1.0 (-1.4 to -0.6)****				
Favipiravir	-330 (-330 to 670)									
Hydroxychloroquine	13 (-15 to 43)**	19 (-4 to 45)***	16 (-11 to 192)**	82 (-343 to 414)	-19 (-43 to 26)	-0.4 (-3.8 to 2.4)			-4.7 (-6.0 to -3.0)	-0.7 (-3.9 to 5.5)
Hydroxychloroquine + azithromycin	-105 (-246 to 102)	57 (-15 to 162)				0.6 (-0.8 to 2.0)****				
Lopinavir-ritonavir	-71 (-181 to 77)			-243 (-479 to 237)		-1.3 (-2.4 to -0.3)****			-1.1 (-2.1 to -0.4)	
Remdesivir	-91 (-154 to -14)**	-23 (-47 to 8)***	3 (-7 to 43)	11 (-470 to 473)		0.3 (-3.8 to 4.5)			-2.6 (-4.3 to -0.6)	
Umifenovir	-330 (-330 to 670)									

Most beneficial Intermediate benefit Not different from SC Harmful

High/moderate certainty: Solid green, solid yellow, solid red
 Low/very low certainty: Hatched green, hatched yellow, hatched red

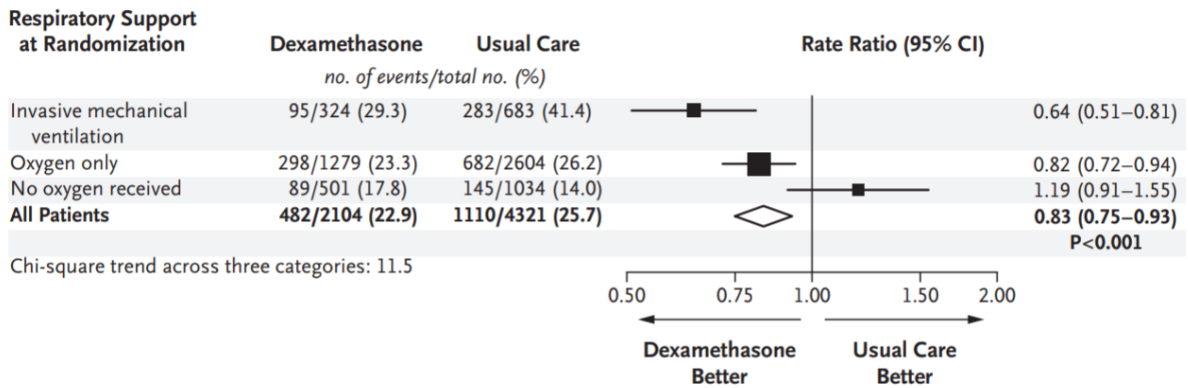
*Numbers presented are absolute risk differences (95% credible interval) per 1000 patients or mean difference (95% credible interval) when compared to standard care
 ** Random effects NMA estimates (versus standard care): Glucocorticoids, -25 (-89 to 77); Hydroxychloroquine, 16 (-56 to 110); Remdesivir, -85 (-161 to 20)
 *** Random effects NMA estimates (versus standard care): Glucocorticoids, -23 (-56 to 53); Hydroxychloroquine, 22 (-35 to 106); Remdesivir, -24 (-63 to 35)
 ****The best estimate of effect is from direct (pairwise) meta-analyses
 Empty cells: there was insufficient or no evidence for this drug/outcome

(1) 부신피질호르몬: 덱사메타손(dexamethasone)

산소 치료 또는 기계환기를 적용 중인 중증의 COVID-19 환자에서 10일 간의 저용량(6mg/일) 경구 또는 정주 덱사메타손 투여를 고려할 수 있다.

2020년 7월 Horby 등은 입원 치료를 받는 COVID-19 환자를 대상으로 10일 간의 저용량(6mg/일) 덱사메타손 투여가 28일 사망률에 미치는 영향을 평가하는 다기관 무작위배정연구인 RECOVERY 연구의 예비 보고(preliminary report) 결과를 발표하였다(2). 이 연구에서는 2,104명의 환자가 저용량의 덱사메타손을 투여 받았고, 4,321명의 환자가 통상적인 치료를 받았는데, **저용량의 덱사메타손을 투여 받은 군에서 17%의 28일 사망률 감소 효과가 확인되었다**(22.9% vs. 25.7%, RR 0.83 [0.75-0.93], P<0.001). 흥미롭게도 무작위 배정 당시 기계환기 또는 체외막산소화치료 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)를 받는 환자(N=1,007, 29.3% vs. 41.4%, RR 0.64 [0.51-0.81])와 산소 치료를 받는 환자(N=3,883, 23.3% vs. 26.2%, RR 0.82 [0.72-0.94])에서는 저용량의 덱사메타손 투여가 28일 사망률 감소와 유의한 관련성이 있었던 반면, **산소 치료를 받지 않는 환자에서는 유의한 관련성이 없었다**(N=1,535, 17.8% vs. 14.0%, RR 1.19 [0.91-1.55]) (그림2). 한편, 저용량의 덱사메타손 투여는 28일 이내 퇴원 증가(67.2% vs. 63.5%, RR 1.10 [1.03-1.17]) 및 기계환기 적용 감소(5.7% vs. 7.8%, RR 0.77 [0.62-0.95])와도 유의한 관계가 있었다.

그림2. 호흡 보조 상태에 따라 덱사메타손이 28일 사망률에 미치는 효과



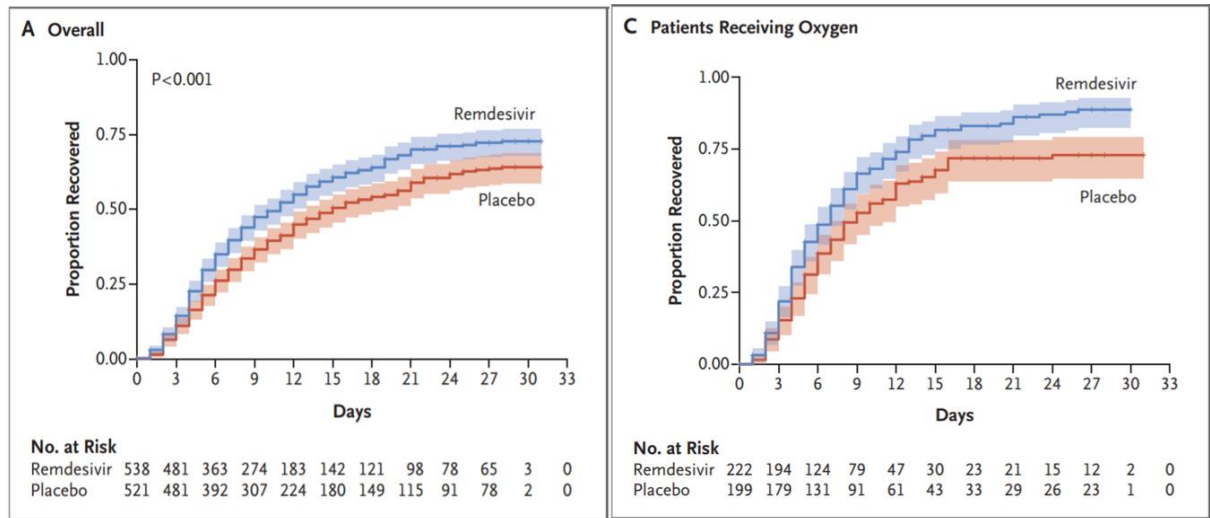
(2) 렘데시비르(remdesivir)

산소 치료, 특히 저유량의 산소 치료를 받는 증상 발생 10일 이내의 COVID-19 환자에서 렘데시비르 투여를 고려할 수 있다.

2020년 5월 Beigel 등이 NEJM에 발표한 ACTT-1 연구의 예비 보고(N=1,059)에서는 10일 간 **렘데시비르 치료를 받은 군(N=538)이 위약을 투여한 군(N=521)에 비해 회복까지의 기간이 더 짧았다**(11일 vs. 15일, RR 1.32 [1.12-1.55], P<0.001)(3). 특히, **저유량의 산소 치료를 받는 환자에서 유의한 회복 기간 단축 효과**가 있었다(N=421, RR 1.47 [1.17-1.84]) (그림3). 그러나, 산소 치료를 받지 않는 군(N=127, RR 1.38 [0.94-2.03]), 고유량의 산소 치료 또는 비침습적기계환기 치료를 받는 군(N=197, RR 1.20 [0.79-1.81]), 기계환기 또는 ECMO 치료를 받는 군(N=272, RR 0.95 [0.64-1.42])에서는 통계적으로 유의한 회복 기간 단축 효과가 확인되지 않았다. 14일 사망률은 렘데시비르 투여 군에서 더 낮은 경향을 보였으나 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지는 않았고(7.1% vs. 11.9%, HR 0.70 [0.47-1.04]), 중증부작용(serious adverse events) 발생률 역시 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다(21.1% vs. 27.0%).

한편, 중국에서 시행된 또다른 무작위배정연구에서는 10일 간 렘데시비르 치료를 받은 군(N=158)과 위약을 투여한 군(N=79) 사이에 임상경과 호전까지 걸리는 시간에 유의한 차이가 없었으나(21일 vs. 23일, HR 1.23 [0.87-1.75]), **증상 발생 10일 이내에 렘데시비르를 투여한 군에서 더 빠르게 임상경과가 호전되는 경향을 보였다**(HR 1.52 [0.95-2.43])(4). 부작용 발생률은 두 군 사이에서 유의한 차이가 없었다(66% vs. 64%).

그림3. 렘데시비르 투여 군과 위약 투여 군 사이의 누적 회복률 비교



위에서 소개한 두 건의 무작위배정연구에서는 렘데시비르를 10일 간 투여하였으나, 아직 COVID-19에서 렘데시비르의 적절한 투여 기간이 정립되어 있는 것은 아니다. 2020년 5월 Goldman 등이 NEJM에 발표한 연구에서는 **렘데시비르를 5일 투여한 군(N=200)과 10일 투여한 군(N=197) 사이에 14일째 임상 상태 분포에 유의한 차이가 없었다(P=0.14)**(5).

이에 국내에서는 지난 7월 1일부터 국립중앙의료원을 통해 아래와 같은 기준으로 폐렴 등 중증 COVID-19 환자에 대해 렘데시비르를 공급하고 있다(표2).

표2. 렘데시비르 공급 기준

<p>A. 투약 대상자 선정</p> <ul style="list-style-type: none"> - 투약 대상: PCR 검사 등을 통해 COVID-19가 확진된 환자로서 폐렴이 있으면서 산소 치료를 시행하는 중증 환자(네 가지 기준 모두 만족) <ol style="list-style-type: none"> ① 흉부 X선 검사 또는 CT 검사에서 폐렴 소견 ② 산소를 적용하지 않았을 때(room air), 산소포화도 $\leq 94\%$ ③ 산소 치료 시행(low-flow, high-flow, 기계환기, ECMO 등) ④ 증상 발생 후 10일이 경과되지 않은 환자 - 투약 우선 순위 <ol style="list-style-type: none"> ① 처방 신청 순대로 배부(신청 접수 후 24시간 내 투약 대상 여부 확인 통보) ② 동일 조건에 해당하는 경우, 증상 발생일이 가장 최근인 환자 ③ 확보 상황에 따라 신청을 해도 공급받지 못할 수 있음 <p>B. 용량 및 투여 기간</p> <ul style="list-style-type: none"> - 용량: 첫 날 200mg (2바이알) 투여 후, 둘째 날부터 100mg (1바이알) 투여 - 투여 기간: 5일 투여가 원칙이나 필요 시 5일 연장으로 전체 투여 기간은 최대 10일

3. 결론

COVID-19의 급속한 확산에 따라 다양한 치료 전략이 제시되고 있지만, 아직까지 대규모 연구에서 치료 효과를 입증한 약제는 많지 않다. 산소 치료가 필요한 중증 COVID-19 환자에서 저용량의 덱사메타손 투여가 사망률과 기계환기 적용 비율을 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다. 또한 이들 환자에서 렘데시비르의 투여는 통상적인 치료에 비해 중증 부작용 발생 증가 없이 COVID-19 증상 발현 기간을 줄일 수 있을 것으로 기대되지만, 아직 사망률 감소에 대한 근거는 부족하다. COVID-19의 치료 약제에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

4. 참고문헌

- (1) Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2020;370:m2980.
- (2) Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020.
- (3) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020.
- (4) Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-78.
- (5) Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.

· 정리작성 : 울산의대 서울아산병원 호흡기내과 오 동규/이 재승