

NEWLETTER

대한결핵 및 호흡기학회, 학술위원회

1.COVID 19 환자현황

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

1) 통계(2020년 8월 8일 0시 기준 질병관리본부자료)

질병관리본부 중앙방역대책본부(본부장 정은경)는 8월 8일 0시 기준으로, 국내 발생 신규 확진자는 30명이 확인되었고, 해외유입 사례는 13명이 확인되어 총 누적 확진자수는 14,562명(해외유입 2,544명)이라고 밝혔다. 신규 격리해제자는 86명으로 총 13,629명(93.59%)이 격리해제 되어, 현재 629명이 격리 중이다. 위·중증 환자는 17명이며, 사망자는 1명으로 누적 사망자는 304명(치명률 2.09%)이다.

【국내 발생 확진자 현황*(8.8일 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	30	16	0	0	2	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0
누계	12018	1,307	135	6881	307	180	147	34	45	1,175	53	62	160	18	18	1,374	111	11

【해외유입 확진자 현황*(8.8일 0시 기준, 1.3일 이후 누계)】

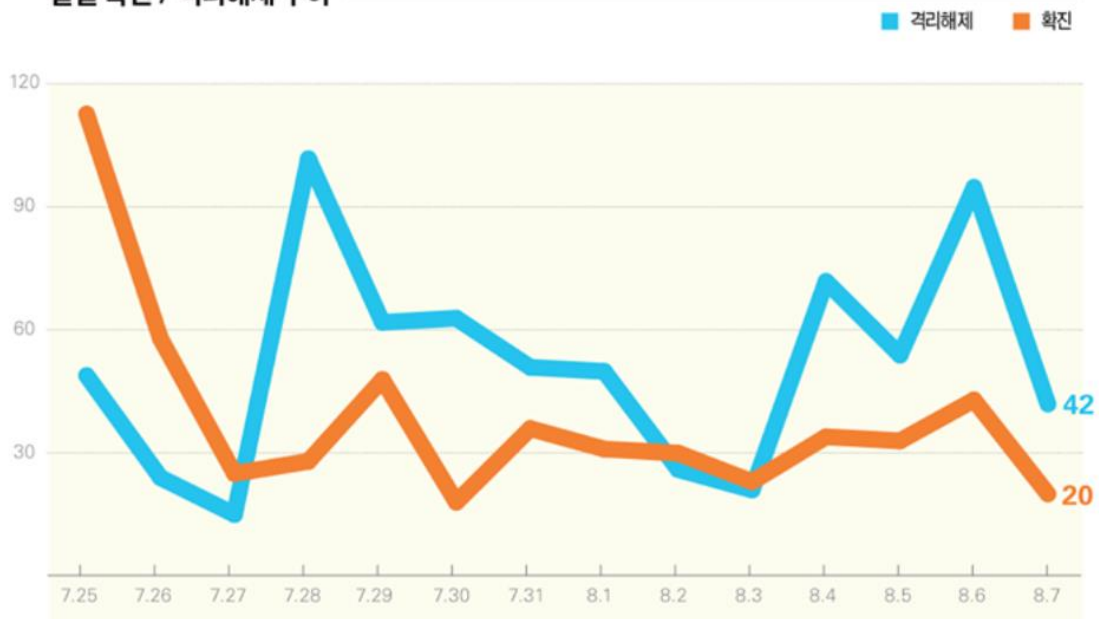
구분	합계	유입국가						확인 단계		국적	
		중국	아시아 (중국 외)	유럽	아메리카	아프리카	오세 아니아	검역단계	지역사회	내국인	외국인
신규	13	0	7	1	4	1	0	5	8	5	8
누계	2,544	18	1,153	529	793	46	5	1,265	1,279	1,680	864
		(0.7%)	(45.3%)	(20.8%)	(31.2%)	(1.8%)	(0.2%)	(49.7%)	(50.3%)	(66.0%)	(34.0%)

※ 아시아(중국 외): 필리핀 3명(외국인 3명), 방글라데시 1명(1명), 카자흐스탄 1명, 인도 1명(1명), 러시아 1명, 유럽 : 오스트리아 1명, 아메리카 : 미국 4명(3명), 아프리카 : 알제리 1명

【확진자 관리 현황*(8.8일 0시 기준, 1.3일 이후 누계)】

구분	격리해제	격리 중	위·중증환자	사망자
8.7.(금) 0시 기준	13,543	673	18	303
8.8.(토) 0시 기준	13,629	629	17	304
변동	(+)86	(-)44	(-)1	(+)1

일일 확진 / 격리해제 추이



Journal Review

Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in mild to moderate Covid-19

DOI: 10.1056/NEJMoa2019014, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2019014>

A multicenter (55개 병원, 665명 대상), open-label, Randomization-controlled trial

- 1) Group 1 : Control group
- 2) Group 2 : hydroxychloroquine 400mg bid* 7days
- 3) Group 3: hydroxychloroquine 400mg bid + azithromycin 500mg qd* 7 days

Standard care: glucocorticoid, immunomodulatory, antibiotics, antiviral agents 로 정의

Primary outcome: day 15일의 clinical status (seven-level ordinal scale 사용)

Secondary outcome: day 7일의 clinical status (six-level ordinal scale 이용), 고유량산소 또는 비침습양압환기를 15일 이내에 사용하였는지 여부, in-hospital death, thromboembolic complication, AKI

SARS-CoV-2에 의한 COVID-19은 전세계적으로 수많은 사망자를 발생시키고 있으며, 높은 사회적 질병 부담을 야기하고 있다. Hydroxychloroquine은 실험실 연구에서 코로나바이러스에 대한 항바이러스 효과를 보였고, 2020년 3월에 작은 규모를 대상으로 시행했던 임상연구에서 azithromycin과 함께 사용될 경우 SARS-CoV-2의 바이러스 배출량을 줄일 수 있는 가능성을 제시했다. 이를 바탕으로 일부 국가 및 병원에서는 동정적 사용의 일환으로 병원에 입원한 COVID-19 환자들을 대상으로 hydroxychloroquine 사용을 해왔지만 이후의 몇몇 임상 연구에서는 임상적 유익을 입증하지는 못했다.

본 연구는 다기관 무작위 배정 공개 임상시험으로 경증 혹은 중증도의 COVID-19로 입원한 환자를 대상으로 Hydroxychloroquine 단독요법 혹은 azithromycin과의 병합요법군과 당시의 통상적 치료군으로 무작위 배정하여 비교하였다. Nasal cannula 4L/min 이상 혹은 Venturi mask를 통한 40% 이상의 산소요법을 필요로 하는 중증환자들은 제외하였다. 일차유효지표는 입원 후 15일째의 임상적 상태로, 이는 퇴원이 가능하고 활동에 제한이 없는 상태인 1점에서 임상적 상태가 악화됨에 따라 사망에 이르는 경우인 7점까지 7개의 순위 척도를 이용하여 평가하였다.

504명의 COVID-19 확진 환자를 포함하여 총 665명이 임상시험에 모집되었고, 217명의 환자에게 hydroxychloroquine plus azithromycin 투여를, 221명의 환자에게 hydroxychloroquine 투여를, 그리고 227명의 환자는 통상적인 치료만을 받았다. 평균 연령은 50세였으며, 남성이 전체 환자의 58.3%를 차지하였다. 38.8%에서 고혈압, 19.1% 에서 당뇨를 동반하였다. 증상 발생 시점부터 무작위배정 시점까지의 중앙값은 7일 (IQR:5-9) 이었고. 무작위 배정 당시 58.2%의 환자는 산소 치료를 필요하지 않았고, 41.8%에서는 저 농도의 산소 만을 필요로 하였다.

Results

Primary outcomes: 15일째의 seven-point ordinal scale은 그룹간 차이가 없었음.

- Group 1 vs Group 3 (OR 0.99, 95% CI=0.57-1.73, p=1.00)
 - Group 1 vs Group 2 (OR 1.21, 95% CI=0.69-2.11, p=1.00)
 - Group 2 vs Group 3 (OR 0.82, 95% CI=0.47-1.43, p=1.00)
- ➔ 대조군과 비교하였을 시 hydroxychloroquine 단독치료나 Azithromycin 병합치료 모두 차이가 없음.

Secondary outcomes: 15일 이내 thromboembolic complication, AKI 등의 결과에서 그룹 간 차이가 없었음.

결론

COVID-19의 전세계적 대유행이 발생했고 이로 인한 질병 부담이 가중되고 있는 상태에서 미국, 한국을 포함한 몇몇 국가에서는 COVID-19에 대한 입증된 치료법이 없었기에 실험실 연구 및 소규모 연구 결과를 바탕으로 hydroxychloroquine의 동정적 사용을 허가했고, hydroxychloroquine의 처방량은 이후 2000배 가까이 증가했다고 한다. 하지만, 후속 연구에서는 COVID-19에 대한 치료 효과 및 노출 후 예방에 대해서 hydroxychloroquine 효과가 없음을 보고하였다. 다기관 무작위 배정 연구인 Coalition Covid-19 Brazil I trial에서는 경증 내지 중등도의 COVID-19 환자군에서 hydroxychloroquine 단독 혹은 azithromycin과의 병합요법이 임상적 상태 등급을 개선시키지 못했고, 오히려 QT 간격 연장 혹은 간효소수치의 상승과 같은 부작용의 발생빈도를 증가시켰다. 지금까지 발표된 연구결과를 바탕으로 COVID-19에 대한 hydroxychloroquine의 효과는 입증되지 않았고, 오히려 다장기부전을 흔히 동반하는 COVID-19 환자에게 QT 간격 연장 및 부정맥 등의 부작용을 유발하여 해가 될 수 있다고 결론을 내릴 수 있겠다.

Table 2. Primary and Secondary Outcomes (Modified Intention-to-Treat Population).^a

Outcome	Hydroxychloroquine plus Azithromycin (N=172)	Hydroxychloroquine (N=159)	Control (N=173)	Effect Estimate (95% CI)		
				Hydroxychloroquine plus Azithromycin vs. Control	Hydroxychloroquine vs. Control	Hydroxychloroquine plus Azithromycin vs. Hydroxychloroquine
Primary outcome: seven-level ordinal outcome at 15 days[†]						
Median score (IQR)	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	0.99 (0.57 to 1.73) [‡]	1.21 (0.69 to 2.11) [‡]	0.82 (0.47 to 1.43) [‡]
Distribution — no. (%)						
1: Not hospitalized with no limitations on activities	118 (68.6)	102 (64.2)	117 (67.6)			
2: Not hospitalized but with limitations on activities	22 (12.8)	27 (17.0)	29 (16.8)			
3: Hospitalized, not receiving supplemental oxygen	15 (8.7)	12 (7.5)	8 (4.6)			
4: Hospitalized, receiving supplemental oxygen	5 (2.9)	6 (3.8)	5 (2.9)			
5: Hospitalized, receiving noninvasive ventilation or high-flow nasal cannula	0	2 (1.3)	2 (1.2)			
6: Hospitalized, receiving mechanical ventilation	9 (5.2)	5 (3.1)	7 (4.0)			
7: Death	3 (1.7)	5 (3.1)	5 (2.9)			
Secondary outcomes						
Six-level ordinal outcome at 7 days [‡]						
Median score (IQR)	2 (1–3)	2 (1–2)	2 (1–3)	0.81 (0.54 to 1.22)	0.92 (0.61 to 1.38)	0.89 (0.58 to 1.34)
Distribution — no./total no. (%)						
1: Not hospitalized	84 (48.8)	67 (42.1)	75 (43.4)			
2: Hospitalized, not receiving supplemental oxygen	38 (22.1)	53 (33.3)	45 (26.0)			
3: Hospitalized, receiving supplemental oxygen	31 (18.0)	25 (15.7)	38 (22.0)			
4: Hospitalized, receiving noninvasive ventilation or high-flow nasal cannula	3 (1.7)	2 (1.3)	4 (2.3)			
5: Hospitalized, receiving mechanical ventilation	15 (8.7)	10 (6.3)	9 (5.2)			
6: Death	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.2)			
No. of days free from respiratory support within 15 days [¶]	11.1±4.9	11.2±4.9	11.1±4.9	0.1 (–0.7 to 0.9)	–0.2 (–1.1 to 0.6)	0.3 (–0.6 to 1.1)
Use of high-flow nasal cannula or noninvasive ventilation within 15 days — no. (%)	16 (9.3)	17 (10.7)	16 (9.2)	1.10 (0.60 to 2.03)	1.19 (0.65 to 2.21)	0.92 (0.50 to 1.70)
Use of mechanical ventilation within 15 days — no. (%)	19 (11.0)	12 (7.5)	12 (6.9)	1.77 (0.81 to 3.87)	1.15 (0.49 to 2.70)	1.54 (0.71 to 3.35)
Duration of hospital stay — days	10.3±8.4	9.6±6.5	9.5±7.2	0.9 (–0.3 to 2.1)	0.2 (–1.0 to 1.3)	0.7 (–0.6 to 1.9)
In-hospital death — no. (%) ^{**}	5 (2.9)	7 (4.4)	6 (3.5)	0.64 (0.18 to 2.21)	1.47 (0.48 to 4.53)	0.43 (0.13 to 1.45)
Thromboembolic complications within 15 days — no. (%)	2 (1.2)	3 (1.9)	2 (1.2)	0.89 (0.31 to 2.54)	1.39 (0.53 to 3.65)	0.64 (0.24 to 1.68)
Acute kidney injury within 15 days — no. (%)	6 (3.5)	4 (2.5)	5 (2.9)	1.18 (0.44 to 3.20)	0.88 (0.29 to 2.63)	1.35 (0.47 to 3.84)

A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 (Aug 6, 2020)

N Engl J Med 2020; 383:517-525, DOI: 10.1056/NEJMoa2016638
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638?query=featured_home

배경

Covid-19의 secondary household transmission의 risk 가 10-15%로 추정되고 있는 상태로, short term hydroxychloroquine이 high risk exposure 직후 disease를 예방할 수 있을지에 대한 a randomized, double-blind, placebo-controlled trial 을 진행함.

정의

High risk exposure :

Covid-19 가족 노출자 또는 직업성 노출자 중, 확진자와 6 피트 (약 183cm) 이내의 거리에서 10분 이상 face mask 와 eye shield를 착용하지 않고 노출된 경우

Moderate risk exposure :

Covid-19 가족 노출자 또는 직업성 노출자 중, 확진자와 6 피트 (약 183cm) 이내의 거리에서 10분 이상 face mask 는 하였으나 eye shield를 착용하지 않고 노출된 경우

Randomization: 노출 4일 이내 무작위 배정

- placebo group (407명)
- hydroxychloroquine group (414명) : 800 mg (4T) once, followed by 600 mg (3T) in 6 to 8 hours, then 600 mg (3T) daily for 4 additional days
- > a total course of 5 days (19 tablets total)

Primary outcome:

- 14일 이내 laboratory-confirmed Covid-19 의 incidence
- 14일 이내 illness compatible with Covid-19

Covid-19의 범지구적 대유행 상황에서 질병의 전파를 차단하는 전략들은 전염병의 관리에 있어서 핵심적인 요소이다. 2009년 H1N1 신종독감의 대유행 시기에 oseltamivir가 등장하면서 고위험군들에게 노출 후 복용 시 질병 발생의 위험을 낮출 수 있었고, 이는 당시 전염병의 통제에 핵심적인 역할을 하였다. 현재 Covid-19에 대한 표준 격리지침은 노출자에 한해서 14일간의 자가격리 및 능동적 감시이다. 하지만, 독감에서의 oseltamivir와 같은 질병 전파를 줄일 수 있는 약제는 아직 개발되지 않았다. 이러한 배경하에 실험실 연구에서 SARS-CoV-2에 항바이러스 효과를 보인 hydroxychloroquine이 주목을 받기 시작했고, 이후 여러 국가에서 동정적 승인하에 임상연구 및 치료목적으로 투약이 되었다. 이전의 연구들은 주로 Covid-19의 확진 후 입원한 환자를 대상으로 hydroxychloroquine의 효과를 확인하고자 하였고, 앞서 소개한 브라질에서의 다기관 무작위 대조군 연구에서는 임상적 상태의 개선 효과 없이 약제 관련 부작용만 증가시키는 결과를 보였다.

본 연구는 다기관 이중맹검 위약대조군 임상시험으로 Covid-19 환자에 접촉한 무증상 대상자들에게 노출 후 hydroxychloroquine을 투약한 실험군과 위약을 투약한 대조군으로 무작위 배정하였다. 대상자는 18세 이상의 무증상 성인으로 Covid-19 확진자와 6 ft이하의 거리에서 10분이상 접촉한 자들이며, 마스크와 보호안경의 착용을 하지 않았던 접촉자는 고위험접촉자, 보호안경 착용없이 마스크만 착용했던 접촉자는 중등도 위험접촉자로 분류하였다. 모집된 대상자들에게 hydroxychloroquine 혹은 위약을 노출 후 4일내 투약을 시작하였는데, 투약 방법은 노출 후 4일내 hydroxychloroquine 800mg을 투약, 이후 6~8시간 뒤 hydroxychloroquine 600mg 추가 투약, 이후 매일 hydroxychloroquine 600mg 을 복용하여 총 4일간 복용하는 요법이었다. 일차유효지표는 14일간의 관찰기간 동안 Covid-19의 발생으로 정의하였다.

결과

1) Covid-19에 부합하는 new illness의 **발생률은 두 군간의 차이는 없었음.**

- hydroxychloroquine (49 of 414 [11.8%]) vs. placebo (58 of 407 [14.3%]), the absolute difference was -2.4 percentage points (95% confidence interval, -7.0 to 2.2; P=0.35)

2) Serious adverse reaction 은 보고되지 않았으나 Side effect는 hydroxychloroquine 투여 군에서 더 많이 발생하였음. (40.1% vs. 16.8%)

Figure 2. Cumulative Incidence of Illness Compatible with Coronavirus Disease (Covid-19).

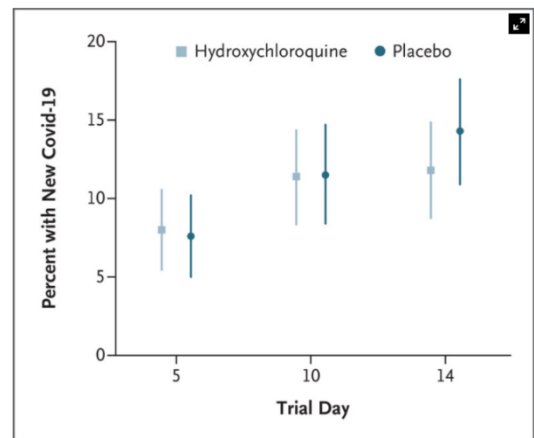


Table 2. Outcomes of Hydroxychloroquine Therapy for Postexposure Prophylaxis against Covid-19.*

Outcome	Hydroxychloroquine (N=414)	Placebo (N=407)	P Value
	number (percent)		
Confirmed or probable Covid-19	49 (11.8)	58 (14.3)	0.35
Laboratory-confirmed diagnosis	11 (2.7)	9 (2.2)	0.82
Symptoms compatible with Covid-19	48 (11.6)	55 (13.5)	0.46
All new symptoms	57 (13.8)	59 (14.5)	0.84
Any hospitalization	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99
Death	0	0	—

Table 3. Participant-Reported Adherence and Side Effects.^a

Variable	Hydroxychloroquine (N=414)	Placebo (N=407)	P Value
Reported taking any assigned hydroxychloroquine or placebo — no. (%)	349 (84.3)	351 (86.2)	
Reported 100% adherence to trial intervention — no. (%)	312 (75.4)	336 (82.6)	0.01
Reasons that participants did not take all the assigned hydroxychloroquine or placebo — no. (%)			
Side effects	17 (4.1)	8 (2.0)	
Advised to not take hydroxychloroquine	6 (1.4)	2 (0.5)	
Intervention not received from courier	9 (2.2)	2 (0.5)	
Took nontrial hydroxychloroquine	4 (1.0)	0	
Felt no longer at risk	5 (1.2)	3 (0.7)	
Other reason	12 (2.9)	10 (2.5)	
Side effects in participants who started trial intervention — no./total no. (%)			
Any	140/349 (40.1)	59/351 (16.8)	<0.001
Nausea or upset stomach	80/349 (22.9)	27/351 (7.7)	
Diarrhea, abdominal discomfort, or vomiting	81/349 (23.2)	15/351 (4.3)	
Neurologic reaction: irritability, dizziness, or vertigo	19/349 (5.4)	13/351 (3.7)	
Headache	13/349 (3.7)	8/351 (2.3)	
Tinnitus	8/349 (2.3)	3/351 (0.9)	
Visual changes	3/349 (0.9)	0/351	
Skin reaction	4/349 (1.1)	2/351 (0.6)	
Allergic reaction	1/349 (0.3)	1/351 (0.3)	
Fatigue	1/349 (0.3)	1/351 (0.3)	
Taste change or dry mouth	3/349 (0.9)	2/351 (0.6)	
Hot flashes, night sweats, or palpitations	0/349	1/351 (0.3)	

결론

현재의 Covid-19 접촉자에 대한 표준 관리 지침은 14일간의 자가 격리 및 능동적 감시이다. 이러한 상황에서 전파를 차단하는데 효과가 있는 약제를 발굴하는 것은 감염 차단에 있어서 핵심 요소 중 하나이다. 초창기, hydroxychloroquine이 실험실 연구에서 보였던 SARS-CoV-2에 대한 항바이러스 효과와 이후의 소규모 집단 연구에서 hydroxychloroquine alone or plus azithromycin 투약을 통해서 SARS-CoV-2의 바이러스 검출 기간을 줄였다는 보고가 있었다. 이러한 초기 연구 결과를 바탕으로 hydroxychloroquine이 Covid-19에 대한 치료제로서 기대되어 여러 임상연구들이 시행이 되었다. 확진자를 대상으로한 치료제로서 사용한 다기관 무작위 대조연구에서는 효과를 입증하지 못했고, 오히려 약제 관련 부작용이 더 많이 발생했다. 이번 연구는 무증상 고위험노출자를 대상으로 노출 초기부터 고용량의 hydroxychloroquine을 투약해서 예방효과를 보고자 했던 무작위 대조군 연구이다. 최근 발표되고 있는 Covid-19과 hydroxychloroquine에 대한 연구 결과와 마찬가지로 효과를 보이지 못했고, 약제 관련 부작용의 비율이 대조군에 비해 높았다. 현재까지의 연구결과들을 바탕으로 초기의 기대와는 달리 hydroxychloroquine의 Covid-19에 대한 효과는 없는 것으로 판단할 수 있겠다.

· 정리 작성 : 연세의대 호흡기내과 장혜진/강영애, 울산의대 서울아산병원 호흡기내과 송진우