NEWSLETTER

대한결핵 및 호흡기학회, 학술위원회

1. COVID-19 현황

1) 통계 (2020년 4월 20일 기준, 질병관리본부 자료)

- 질병관리본부 중앙방역대책본부(본부장 정은경)는 4월 20일 0시 현재, 총 누적 확진자수는 10,674명(해외유입 1,006명*(내국인 91.7%))이며, 이 중 8,114명(76.0%)이 격리해제 되었다고 밝혔다. 신규 확진자는 13명이고, 격리 해제는 72명 증가하여 전체적으로 격리 중 환자는 감소하였다.

< 국내 신고 및 검사 현황 >

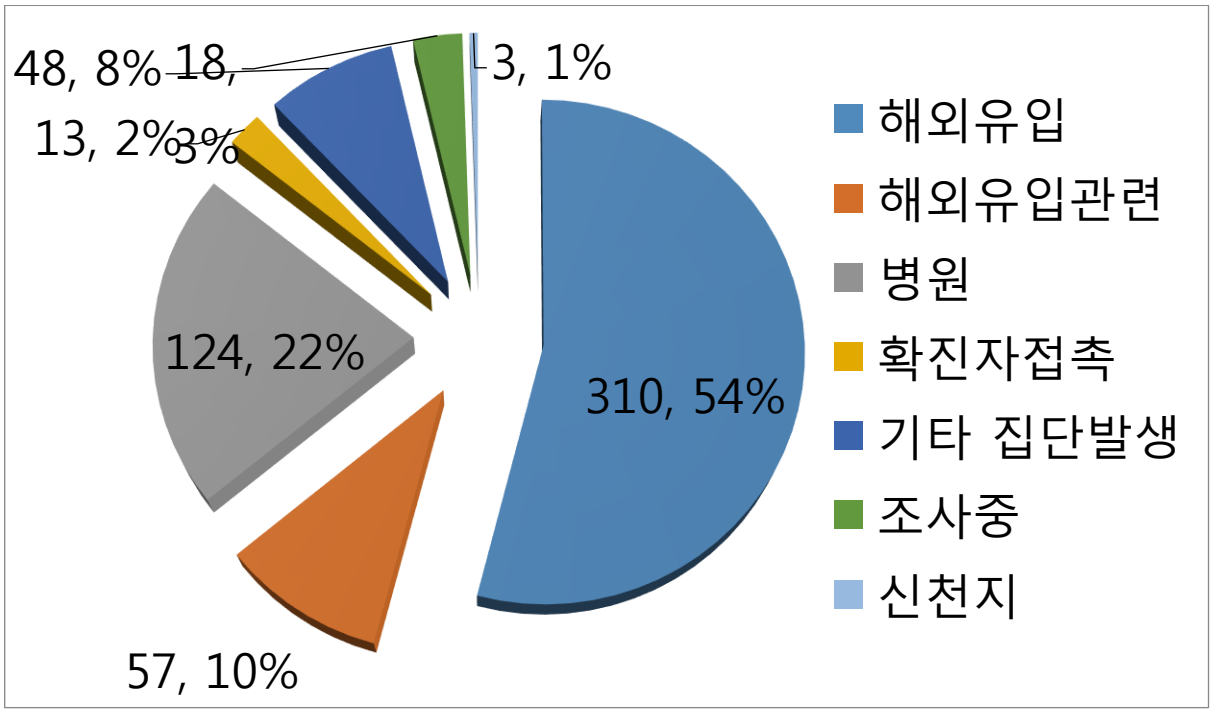
구분	총계	결과 양성				검사 중	결과 음성
		확진자	격리해제	격리 중	사망		
4. 19.(일) 0시 기준	559,109	10,661	8,042	2,385	234	12,243	536,205
4. 20.(월) 0시 기준	563,035	10,674	8,114	2,324	236	11,981	540,380
변동	(+)3,926	(+)13	(+)72	(-)61	(+)2	(-)262	(+)4,175

< 확진자 지역별 발생현황 (4.20일 0시 기준, 10,674명) >

지역	확진환자수	(%)	인구10만명당 발생률*	지역	확진환자수	(%)	인구10만명당발생률*

서울	624	(5.85)	6.41	경기	656	(6.15)	4.95
부산	132	(1.24)	3.87	강원	53	(0.50)	3.44
대구	6,833	(64.02)	280.44	충북	45	(0.42)	2.81
인천	92	(0.86)	3.11	충남	141	(1.32)	6.64
광주	30	(0.28)	2.06	전북	17	(0.16)	0.94
대전	39	(0.37)	2.65	전남	15	(0.14)	0.80
울산	43	(0.40)	3.75	경북	1,361	(12.75)	51.12
세종	46	(0.43)	13.44	경남	116	(1.09)	3.45
검역	418	(3.92)	-	제주	13	(0.12)	1.94
				총합계	10,674	(100)	20.59

< 국내 최근 2주 간 신환 발생 현황 >



2) 해외 현황

- 4.19.까지 보고된 국외 총 확진자수는 2,262,162명으로 전일 대비 3.85% 증가(83,879명 신규환자) 이 중 158,666명(6,383명 추가) 사망하여 치명률은

7.01%로 확인됨

국가 및 지역	확진자수(명,%)		사망자수(명,%)		치명률(%)	증가율(%) *전일 대비
아시아	186,388	8.2%	6,934	4.4%	3.72%	4.90%
중동	129,860	5.7%	6,206	3.9%	4.78%	3.51%
아메리카	859,013	38.0%	44,613	28.1%	5.19%	4.96%
유럽	1,063,405	47.0%	100,425	63.3%	9.44%	2.84%
오세아니아	7,651	0.3%	78	0.0%	1.02%	0.96%
아프리카	10,953	0.5%	265	0.2%	2.42%	6.25%
기타*(섬, 영토 등)	4,892	0.2%	145	0.1%	2.96%	2.09%
전세계	2,262,162	100.0%	158,666	100.0%	7.01%	3.85%

2. 안지오텐신 전환 효소 억제제/수용체 차단제가 COVID-19 환자의 중증도와 관련이 있나?

SARS-CoV-2 가 angiotensin converting enzyme 2 (ACE2)를 통해 세포에 부착하고 침투한다는 것이 알려지면서[1] ACE inhibitor (ACEI) 또는 angiotensin II receptor blocker (ARB)를 사용하는 것이 위험할 수 있다는 우려가 일어났다. 동물실험에 따르면 ACEI/ARB 가 ACE2 발현을 증가시킬 수 있으며 이에 따라 ACE2 발현이 잘 되는 폐나 심장으로 바이러스 침투가 더 심하게 나타날 수 있다는 생각 때문이었다. 또한 COVID-19 환자 및 중증환자 중 고혈압 환자가 많은 것도 가장 널리 쓰이는 항고혈압제의 하나인 ACEI/ARB 투약과 관련있지 않을까 하는 생각도 더해졌다. [2], [3] 반면 SARS-CoV-2 는 세포로 침투하면서 ACE2 발현을 저하시키는데 ACEI/ARB 가 ACE2 발현을 증가시킴으로써 얻어지는 이로움이 더 크다는 주장도 강하다. ACE2 는 angiotensin I, II 를 분해시키는 효소로 renin-angiotensin 계의 활성화로 인한 혈압 상승, 나트륨과 수분 저류, 염증 증가 및 조직 손상을 감소시킬 수가 있다. [4], [5] ACEI/ARB 는 한국과 미국에서 가장 널리 처방되는 항고혈압약제[6], [7]이니

만큼 이들 약제에 대한 안정성 논란은 큰 이슈를 불러일으켰다. 정리가 필요해지자 여러 학회에서 권고안을 냈으며 모두 SARS-CoV-2 에 감염되었다고 ACEI 나 ARB 를 중지하지 말도록 권고하였다. 이 근간에는 ACEI 와 ARB 가 COVID-19 환자에서 어떤 영향을 미치는 지에 대한 임상 연구 결과가 없다는 이유가 크게 작용했다. 다시 말하면 관련된 연구 결과가 중요하다는 의미가 된다. [8], [9] 이런 가운데 관찰연구 결과들이 나오고 있어 그 중 중국에서 이루어진 연구 참여자수가 비교적 많은 연구 결과 몇 가지를 소개한다.

첫번째 연구[10]는 Yang 등 Wuhan 지역 연구자들이 COVID-19 환자로서 고혈압이 있는 126 명 (이하 고혈압군; ACEI/ARB 복용군 43 명, 비복용군 83 명)과 나이-성별을 매칭한 125 명의 고혈압이 없는 COVID-19 환자들 (이하 비고혈압군), 그리고 outbreak 이전에 같은 병원에 입원했던 고혈압 환자 1,942 명을 분석하였다. 결과는 다음과 같다.

(1) Outbreak 이전에 입원했던 고혈압 환자들에서 ACEI/ARB 사용 분율(35.4%)과 COVID-19 고혈압 환자 중 ACEI/ARB 사용 분율(34.1%)은 유의한 차이가 없었다. (P=0.76) 즉, ACEI/ARB 를 쓰면 COVID-19 에 더 잘 걸린다고 말할 수 없다고 할 수 있다.

(2) COVID-19 환자 중 고혈압군은 비고혈압군에 비해 neutrophil count, CRP, procalcitonin 이 유의하게 더 높았고 SO2 는 유의하게 낮았다. 즉, 고혈압이 있으면 검사결과는 더 나쁜 양상이었다.

(3) 고혈압군 중 ACEI/ARB 복용군은 비복용군에 비해 CRP, procalcitonin 이 유의하게 낮았다. 즉, 고혈압군 중 ACEI/ARB 복용군은 비복용군보다 검사결과가 더 좋았다.

(4) 고혈압군에 비해 비고혈압군은 입원기간이 5 일 정도 더 길었으며 그 밖에 중증환자 비율, 사망자 비율은 고혈압군이 좀 더 높았으나 유의한 차이는 없었다. (그림 1)

(5) 고혈압군 중 ACEI/ARB 복용군은 비복용군에 비해 중증 환자 비율, 사망자 비율이 좀 더 낮았으나 유의한 차이는 없었다. 즉, ACEI/ARB 치료가 COVID-19 의 나쁜 예후와 관련된다고 말할 수 없었다. (그림 1)

Table 2. Classification of severity, outcome and disease course of hypertension and non-hypertension patients with COVID-19.

	Non–Hypertension	Hypertension			*P* Value	*P* Value
	Total(n=125)	Total (n=126)	Non-ARBs/ACEIs (n=83)	ARBs/ACEIs (n=43)	Non-Hypertension vs Hypertension	Non-ARBs/ACEIs vs ARBs/ACEIs
Classification of severity No. (%)					0.156	0.162
Mild/ Common	89 (71.2)	76 (60.3)	48 (57.8)	28 (65.1)		
Severe	22 (17.6)	27 (21.4)	16 (19.3)	11 (25.6)		
Critical	14 (11.2)	23 (18.3)	19 (22.9)	4 (9.3)	0.115	0.061
Outcome No. (%)					0.523	0.283
Discharged	72 (57.6)	71 (56.3)	44 (53.0)	27 (62.8)		
Remained in hospital	45 (36.0)	42 (33.3)	28 (33.7)	14 (32.6)		
Died	8 (6.4)	13 (10.3)	11 (13.3)	2 (4.7)	0.383	0.216
Disease course (Days), Mean, SDs					0.501	0.880
Discharged	28.6±8.0	29.6±12.6	28.4±10.0	25.6±9.5	0.811	0.227
Remained in hospital	31.6±7.7	36.7±12.4	37.5±12.3	35.2±12.8	**0.024**	0.597
Died	20.3±5.7	15.4±9.9	14.7±10.7	19.0±1.4	0.223	0.598

Data are n (%) or mean ± SDs. *P* values were obtained from χ^2 tests, Fisher's exact tests, or Mann-Whitney U tests, when appropriate. $P < 0.05$ was considered statistically significant (**in bold**).

그림 1. COVID-19 환자에서 고혈압군 vs 비고혈압군 및 ACEI/ARB 군 vs non-ACEI/ARB 군의 중증도과 치료 성적 비교 [10]

두번째 연구[11]는 Liu 등 Beijing 지역 연구자들이 COVID-19 와 고혈압이 있는 78 명을 분석하였다. 결과는 다음과 같았다.

(1) 전체에서 ARB 복용군은 24.3%, ACEI 복용군은 3.8% 였으나 중증 환자군에서는 각각 15.8%, 2.6%였다. ACEI/ARB 치료는 고혈압이 있으면서 고혈압을 복용하지 않은 군(ref)과 비교하여 중증 환자 위험이 낮았다. 그러나, 통계적으로 유의하지는 않았다. (ARB OR, 0.54; 95% CI, 0.25-1.16; ACEI OR, 0.57; 95% CI, 0.11-2.95)

(2) 65 세 이상 46 명만을 대상으로 한 분석도 진행하였다. 전체에서 ARB 복용 분율은 21.7%였으나 중증 환자 중 ARB 복용 비율은 10.7%였고 고혈압약을 복용하지 않은 군(ref) 대비 중증 환자 위험이 유의하게 낮았다. (OR, 0.34; 95% CI, 0.13-0.92; aOR, 0.25; 95% CI, 0.06-0.98) ACEI 의 OR 은 0.57 이었다. (95% CI, 0.14-2.3) 즉, 65 세 이상 고혈압이 있는 COVID-19 환자에서는 ARB 치료군이 오히려 중증도가 더 낮게 나타난 것이다. (그림 2)

Table 1. Association between antihypertensive use and disease severity of COVID-19 patients older than 65 years old with hypertension comorbidity

Characteristics		Total patients (n=46)	Severe patients (n=28)	Mild patients (n=18)	Unadjusted			Adjusted		
					OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
Antihypertensive use, n(%)										
	No use	8 (17·4)	7 (25)	1 (5·6)	ref		ref	ref		ref
	CCB	26 (56·5)	18 (64·3)	8 (44·4)	0·791	0·548-1·141	0·403	0·359	0·036-3·58	0·382
	ARB	10 (21·7)	3 (10·7)	7 (38·9)	0·343	0·128-0·916	0·025	0·250	0·064-0·976	0·046
	ACEI	2 (4·3)	1 (3·6)	1 (5·6)	0·571	0·139-2·342	0·378	——	——	——
	Thiazide	3 (6·5)	0 (0)	3 (16·7)	——	——	——	——	——	——
	BB	7 (15·2)	3 (10·7)	4 (22·2)	0·49	0·2-1·198	0·119	——	——	——

ARB, angiotensin receptor blocker; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; CCB, calcium channel blocker; BB, beta blocker.
OR, odds ratio; CI, confidence interval.
Adjustment was by multivariable logistic regression modeling with sex variable

그림 2. 고혈압이 있는 COVID-19 환자에서 치료약제와 중증도. [11]

세번째 연구[12]는 Feng 등 상하이, 통링, 우한 지역 연구자들의 다기관 연구는 476 명의 COVID-19 환자를 분석하였다. 이들 중 113 명이 고혈압이 있었고 그 중 ACEI/ARB 복용자는 33 명, 비복용군이 80 명이었다. ACEI/ARB 군은 33 명 중 중증 또는 위중 환자가 4 명으로 12%를 차지하였는데 비해 비복용군은 80 명중 36 명으로 45%에 이르렀다. (그림 3)

Table 2: Comorbidities of 476 COVID-19 patients

no./total no.(%)	All (n=476)	Disease Severity			P value
		Moderate (n=352)	Severe(n=54)	Critical (n=70)	
Any Comorbidity	205/476(43.1)	133/352(37.8)*	25/54(46.3)	47/70(67.1)	<0.001
Hypertension	113/476(23.7)	73/352(20.7)*	15/54(27.8)	25/70(35.7)	0.02
ACEI	8/113(7.1)	7/8(87.5)	1/8(12.5)	0/8(0)	0.279
ARB	27/113(23.9)	23/27(85.2)	2/27(7.4)	2/27(7.4)	0.035
ACEI or ARB	33/113(29.2)	29/33(87.9)*	2/33(6.1)	2/33(6.1)	0.004
Other regimens	62/113(54.9)	35/62(56.5)	12/62(19.4)	15/62(24.3)	0.064

그림 3. 고혈압 약제 복용과 질병 중증도. [12]

이 세 연구에 대해 필자가 메타분석을 시행해 보면 ACEI/ARB 군은 non-ACEI/ARB 에 비해 severe disease 위험이 유의하게 낮았다. (random effect model OR, 0.37; 95% CI, 0.15-0.95; I^2=57.6%; *P*=0.095) (그림 4)

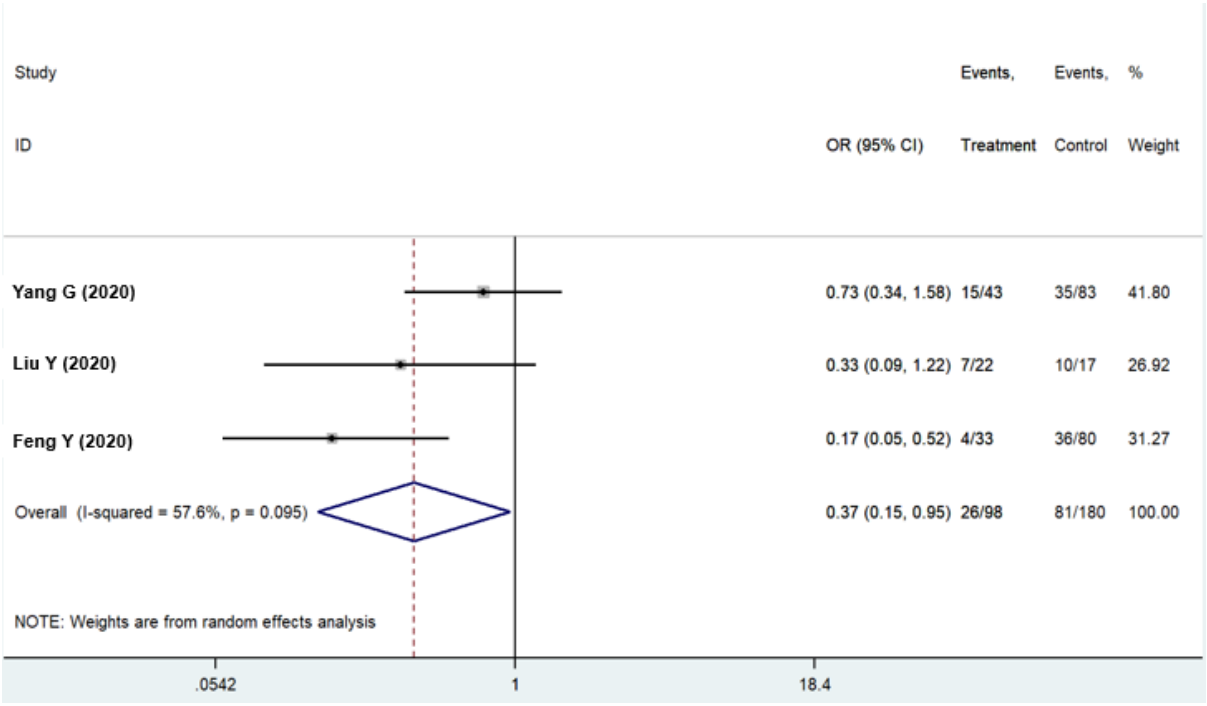


그림 4. 3 개의 관찰연구에 대한 메타분석 결과.

정리하면 관찰 연구이긴 하지만, ACEI/ARB 치료가 COVID-19 환자의 중증 발현과 관련된다고 보기는 어려운 결과이며 “고혈압으로 ACEI/ARB 를 치료하는 환자는 COVID-19 발생 시 ACEI/ARB 를 중단하지 말라”는 권고를 뒷받침해 준다고 하겠다. 현재 이와 관련된 임상시험들이 진행중이고 [13-16] 결과들이 나오면 보다 명확한 정리가 가능할 것으로 생각된다.

참고문헌

[1] G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. [Epub ahead of print]

[2] Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. 2020 Mar 5. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5. [Epub ahead of print]

[3] Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. Epub 2020 Mar 11.

[4] Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar 30. doi: 10.1056/NEJMsr2005760. [Epub ahead of print]

[5] Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res. 2020 Mar 4. doi: 10.1002/ddr.21656. [Epub ahead of print]

[6] Shah SJ, Stafford RS. Current Trends of Hypertension Treatment in the United States. Am J Hypertens 2017;30:1008-14.

[7] Kim SH, Shin DW, Kim S, et al. Prescribing Patterns of Antihypertensives for Treatment-Naive Patients in South Korea: From Korean NHISS Claim Data. Int J Hypertens 2019;2019:4735876.

[8] Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and

Renin Angiotensin System Blockers. JAMA Cardiol. 2020 Apr 3. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1282. [Epub ahead of print]

[9] http://www.nephjc.com/news/covidace2

[10] https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.31.20038935v1

[11] https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.20.20039586v1

[12] Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, Xiong W, Yang D, Chen R, Lu F, Lu Y, Liu X, Chen Y, Li X, Li Y, Summah HD, Lin H, Yan J, Zhou M, Lu H, Qu J. COVID-19 With Different Severity: A Multi-center Study of Clinical Features. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 10. doi: 10.1164/rccm.202002-0445OC. [Epub ahead of print]

[13] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330300

[14] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04340557

[15] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311177

[16] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009

• 정리 작성 : 서울의대 내과 이창훈 교수