MERS(중동호흡기증후군)

항바이러스제 치료지침과 임상문헌 검토

저자 최병철
소속 심평원 진료심사평가위원회 심사위원
약학정보원 학술자문위원

개요

본 논고는 2015년 6월15일 메르스 민관합동대책반이 발표한 MERS 항바이러스제 치료지침을 토대로 동 약제들을 집중 분석하고 동 약제사용에 대한 임상연구 논문을 분석하고자 한다.

키워드

MERS, 치료지침, 항바이러스제, interferon제제, ribavirin제제, lopinavir/ritonavir제제

목차

MERS 항바이러스제 치료지침(version 1.1, 2015년 6월15일 발표)

1. MERS 항바이러스제 치료지침 발표 내용 치료약제 부분에 대한 정리
2. MERS 항바이러스제의 선정 배경
3. MERS 항바이러스제의 종류와 특징
4. MERS 항바이러스제의 유용성에 대한 임상문헌
5. 결론

MERS 항바이러스제 치료지침(version 1.1, 2015년 6월15일 발표)

① MERS-CoV 감염 확진 환자에서 조기에 항바이러스제 치료를 고려한다.
② 증상이 있는 MERS-CoV 감염 의심 환자에서 조기에 항바이러스제 치료를 고려한다.
③ MERS-CoV 감염 의심 환자에서 다른 원인병원체 폐렴이 확인되거나 48시간 간격으로 유전자 검사(RT-PCR) 음성인 경우에 중단을 고려한다.
④ 폐렴이 동반된 환자에서는 MERS-CoV 감염이 의심되어도 일반적인 폐렴 가능성을 고려하여 가능한 빨리 적절한 경험적 항생제 투여되어야 한다. 이후 검사결과에 따라 항생제는 재조정되어야 한다.
⑤ 항바이러스제 치료로는 ribavirin + interferon α2a + lopinavir/ritonavir 병합투여를 권고한다(표 1).
⑥ 항바이러스제는 10-14일 투여를 권고하지만 환자의 상황에 따라 결정되어야 한다.
⑦ MERS 환자에서 일상적인 고용량 스테로이드 사용은 추천하지 않는다.

Copyright ⓒ 약학정보원 KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER All rights reserved.

표 1. MERS-CoV 감염의 치료

Medication[a]	Normal renal function (CrCl >50 ml/min)	Impaired renal function[b] (CrCl 20-50 ml/min)	Hemodialysis or CrCl <20 ml/min
A. Ribavirin, high dose[c]	2000 mg po loading dose → 1200 mg po q8h for 4 days → 600 mg po q8h for 4-6 days	2000 mg po loading dose → 600 mg po q8h for 4 days → 200 mg po q8h for 4-6 days	2000 mg po loading dose → 200 mg po q6h for 4 days → 200 mg po q12h for 4-6 days
Ribavirin, alternative intermediate dose[d]	2000 mg po loading dose → 10 mg/kg po q8h for 10 days	2000 mg po loading dose → 200 mg po q8h for 10 days	2000 mg po loading dose → 200 mg po q12h for 10 days[e]
B. Interferon α2a[f]	180 mcg per week for 2 weeks	Same dose	Same dose
C. Lopinavir/ritonavir[g]	Lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) 1 tab q12h for 10 days	Same dose	Same dose
D. Covalescent plasma[h]	300-500 ml of full plasma (3-5 ml/kg)		

a Ribavirin에 의한 부작용 발생 시 용량을 감량하거나 사용을 중지한다.

b 지속적 신대체 요법(continuous renal replacement therapy, CRRT) 시행 시에는 plasma removal rate에 따라 ribavirin 용량이 조절되어야 하며, 계산이 어려운 경우에는 CrCl 20-50 ml/min 시의 용량 투여를 고려한다.

c SARS-CoV 또는 MERS-CoV 치료 시 일반적으로 사용된 용량이다(Omrani AS et al. Lancet Infect Dis 2014; 14: 1090).

d Ribavirin에 의한 cytopenia, hemolytic anemia 등의 부작용을 우려하여 감량한 용량임. Ribavirin + interferon α 사용 시 in vitro synergistic effect가 있음을 근거로 하고, 안정성을 고려하여 RSV 치료 시 일반적으로 사용되는 용량을 준용하여 결정하였다.

e 투석 환자나 심한 신기능 저하자에서는 fatal hemolytic anemia 발생을 우려하여 ribavirin 사용이 일반적으로 추천되지 않으므로, 치료 시 hemolytic anemia 등의 심각한 부작용을 주의 깊게 관찰해야 한다.

f Pegylated interferon α2a (Pegasys®; Roche Pharmaceuticals)이며 피하투여(subcutaneous injection) 함. 대체 약제로 interferon β1a (Rebif®, 44 μg SC three-times/week) 또는 interferon α2b (Pegintron®, 1.5 μg/kg SC once /week)를 고려할 수 있다.

g Lopinavir/ritonavir (Kaletra®)는 주로 간에 의해서 대사되므로, 심한 간기능 저하 시에는 사용에 주의해야 한다.

h 추후 고려해 볼 수 있음.

Copyright ⓒ 약학정보원 KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER All rights reserved.

1. MERS 항바이러스제 치료지침 발표 내용 중 치료약제 부분에 대한 정리

Ribavirin의 경우

1) 투여방법

- Ribavirin 단독 치료는 추천되지 않으며, ribavirin+interferon-α2a 병합 치료가 어려울 경우 ribavirin + lopinavir/ritonavir가 병합치료를 고려할 수 있다.
- Ribavirin에 의한 심각한 부작용 발생하였거나 발생할 우려가 있어, ribavirin을 투여하지 않는 경우 interferon-α2a+lopinavir/ritonavir 병합치료를 고려할 수 있다.

2) 투여용량

고용량 투여가 우선적으로 고려되어야 하지만 고용량 ribavirin 투여 시 용혈성 빈혈(hemolytic anemia) 및 여러 부작용 발생 우려가 있다. 따라서 interferon-α와의 병합치료 시 시험관내에서 항바이러스 효과를 나타내는 ribavirin 농도를 현저히 감소시켰다는 연구와 안정성을 고려하여 RSV 등의 호흡기바이러스 감염 치료 시 사용되는 용량을 준용하여 중간 용량의 ribavirin 투여요법도 사용할 수 있다.

3) 부작용

Ribavirin 사용 중 심한 부작용이 발생하면 투여 용량을 감량하거나 중지하고, 기형유발작용(teratogenic)이 있으므로 남녀 모두 치료 후 6개월간은 피임하도록 해야 한다. 또한 SARS에 대한 고용량의 ribavirin 사용 시 약 60% 환자에서 hemolytic anemia (Hb >2 g/dL 감소)가 발생하였으므로 이에 대한 주의가 필요하다. 서맥(<55/min), 저마그네슘혈증, 저칼슘혈증도 흔한 부작용 중에 하나이다.

Interferon의 경우

- Interferon-α2a가 주로 사용되었으나, interferon-β1a로 대체할 수 있다. Interferon-α2b 도 만성 C형 간염 치료용량과 동일하게 투여 고려할 수 있다.

Lopinavir/Ritonavir의 경우

- Lopinavir/Ritonavir를 사용할 수 없을 경우에는 우선 ribavirin+interferon-α2a 병합치료가 추천된다.

고용량 스테로이드제의 경우

- SARS 치료 시 그 효과가 명확히 입증되지 않았으므로 원칙적으로 일상적 사용을 피해야 하는데 장기간 사용으로 기회감염, 무혈성 괴사, 이차적인 세균성 감염, 지속적인 바이러스의 복제 등의 부작용을 초래할 수 있기 때문이다.

Intravenous immunoglobulin(IVIG)의 경우

- SARS 치료 시 몇몇 연구에서 다른 항바이러스제와 IVIG가 사용되었으나 효과 여부에 대한 근거가 부족하여 일상적 사용은 추천되지 않는다. IVIG 사용은 드물게 급성신부전이나 혈전증을 유발할 수 있다.

기타사항

- 검사

항바이러스제(ribavirin, interferon-α2a를 포함) 투여 시 매일 전혈구수, 신기능 및 간기능 혈액검사가 필요하며, 의식이 있는 환자에서 정신병 또는 급성혼동 증상을 보이는 경우 정신과적 평가가 필요하다.

- 치료기간

각 항바이러스제 치료기간은 10-14일 투여를 권고하지만 환자의 상황에 따라 결정되어야 하며, SARS 치료 시 입원 48시간 이내에 ribavirin 투여를 시작한 경우에 항바이러스제 치료 효과를 확인할 수 있었다.

Copyright ⓒ 약학정보원 KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER All rights reserved.

2. MERS 항바이러스제의 선정 배경

현재 MERS 치료에 대해 교과서 및 가이드라인에서 표준화 된 치료에 대한 언급은 없지만, Public Health England(PHE)의 ISARIC 그룹에서 일부 임상연구 논문을 근거로 하여 MERS-CoV 치료에 대한 정보를 제공한 바 있다. 본 지침은 PHE 정보를 토대로 SARS-CoV 및 MERS-CoV에 대한 임상연구 논문 등과 전문가 의견을 참고하여 발표하였다. 다만 MERS-CoV에 임상연구에 대해서 RCT 연구가 없어 임상적으로 근거가 부족한 부분은 있다. 선정된 항바이러스제로 ribavirin, interferon, lopinavir/ritonavir가 있고 배제된 약으로는 고용량 스테로이드제, intravenous immunoglobulin(IVIG) 등이 있다.

현재 ribavirin(바이라미드캡슐 등)은 만성C형간염(경구제)과 RSV 기인한 하기도감염(흡입제), interferon(페가시스 주 등)은 B형, C형간염, 다발성 경화증, 악성종양 등, lopinavir/ritonavir(칼레트라정)는 HIV-1 감염치료에 허가가 있다. 배제된 약제들은 SARS 치료 시 임상적 효과 여부에 대한 근거가 부족하여 사용이 권고되지 않았다고 본다.

3. MERS 항바이러스제의 종류와 특징

1) Ribavirin

Ribavirin은 RNA 바이러스에 대해 돌연변이 유발 요인(mutagen) 유전자의 오류를 유도하는 기전을 가지고 있다. 돌연변이가 집단적으로 발생함으로써 바이러스의 병독성(virulence) 자체가 와해되는 결과를 나타낸다. 특히 폴리오바이러스(poliovirus)를 대상으로 돌연변이 유발 작용으로 인해 병원 바이러스 유전체(viral genome)의 감염능(infectivity)에 어떤 변화가 유도되는가를 확인한 연구에서 단 한 차례의 ribavirin에 의한 돌연변이 유발 작용으로 인해 폴리오바이러스 감염능의 99.3%가 소실된다는 사실이 확인되기도 하였다. RNA 바이러스 중 유행성 감기 바이러스(influenza virus) 및 HIV(human immunodeficiency virus) 에서 돌연변이 발생 비율이 높으며 약제내성(drug resistance)이 잘 발현되기도 한다.

2) Interferon

Interferon은 바이러스나 여러 가지 cytokine(interleukin, tumor necrosing factor등)과 같은 다양한 자극에 반응하여 면역세포에서 합성 되는 작은 단백물질이다. Interferon은 α, β, ɣ의 세 종류가 있고, 바이러스가 침입되면 감염된 백혈구에서 interferon-α, 섬유아세포나 상피세포에서 interferon-β, 그리고 활성화된 T-임파구에서 interferon-ɣ가 만들어 진다.

인체에 바이러스가 침입되면 세포내에서 바이러스 유전자가 방출되고 이어 바이러스의 두 가닥의 RNA(dsRNA)가 만들어지면서 바이러스 복제가 시작된다. 인체의 방어기전으로 침입한 바이러스에 대해 세포내 toll-like receptor(TLR)들 간 상호정보 교환을 통해 type-1 interferon을 생산을 유도한다. 이에 바이러스 복제는 interferon에 의해 억제되어 바이러스 증식이 중단되는데 이를 interferon의 항바이러스 작용이라 한다. 또한 interferon은 세포증식 억제작용을 하거나 T-임파구의 면역반응을 증진시켜 면역조절 작용을 하기도 한다. Interferon의 항바이러스 작용은 interferon이 세포막의 interferon 수용체에 결합함으로서 여러 종류의 단백질 생산을 유도하면서 여러 작용을 나타낸다. 이러한 단백질 중 oligoadenylate synthetase는 endoribonuclease를 활성화시켜 바이러스의 RNA를 분해시키고 증식을 억제한다. 세포내의 protein kinase

Copyright ⓒ 약학정보원 KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER All rights reserved.

P1은 interferon에 의해 5-10배 증가되는데 단백질 합성을 억제하고 바이러스 증식을 억제한다. Interferon은 간세포막에서 MHC class I 단백의 표현을 증가시켜 세포독성 T-임파구가 바이러스에 감염된 간세포를 확인하여 제거하는 것을 도와주는 면역조절 작용을 가지고 있다. 또한 세포독성 T-임파구, 자연살해(NK) 세포, 대식세포를 활성화시켜 바이러스에 감염된 세포를 더욱 효과적으로 제거할 수 있게 한다. 따라서 interferon 투여에 의해 coronavirus가 대부분 억제되므로, SARS의 예방 및 초기 노출 환자에서 높은 유용성을 가지게 된다. 특히 pegylated interferon은 SARS-CoV에 감염된 경우 효과적으로 바이러스 복제와 배설, type-1 폐세포에 의한 바이러스 항원의 발현 그리고 폐 손상을 감소시켰다는 연구가 있다.

3) Lopinavir/Ritonavir

AIDS 치료약제는 뉴클레오사이드역전사효소억제제(NRTI, nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor), 비뉴클레오사이드역전사효소억제제(NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), 단백분해효소억제제(PI, protease inhibitor)로 구분할 수 있다. NRTI는 HIV-1이 인체 면역세포 내에 침투한 후 바이러스의 RNA가 DNA로 변화하는데 필요한 역전사효소를 억제시킴으로써 바이러스의 증식을 억제하는 기전이다. 이들 약제들은 복용이 간편해 병용요법의 기본으로 사용되는 반면, 내성이 높다는 단점이 있다. NRTI로는 zidovudine, abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine 등이 있다. 복합제제로는 zidovudine+lamivudine(제품명: 컴비비어정)와 lamivudine +zidovudine+abacavir(제품명: 트리지비어정)이 있다. NNTRI는 NTRI와 같이 역전사 단계에 작용하지만, DNA 복제에 필수적인 효소인 역전사효소에 부착함으로써 HIV-1 복제를 억제, 활동을 제한하는 다른 작용기전을 가진다. 이들 약제들은 단독 투여 시 내성획득이 빠르기 때문에 병용으로 사용하는 것이 원칙이며, 약제간 교차내성이 빈번해 내성이 생길 경우 다른 NNTRI를 사용하지 않는다. NNTRI로는 delavirdine, efavirenz, nevirapine 등이 있다. PI는 단백질 처리 과정에 작용하여 바이러스의 성숙, 감염 및 복제에 중추적인 역할을 하는 활동형 바이러스 단백질에서 비활성의 폴리펩티드 전구체를 자르는 것을 방지하는 기전이다. 이들 약제들도 단독으로 사용할 경우 내성이 발현되기 때문에 한 가지 이상의 역전사효소억제제와 병용해야 한다. PI로는 atazanavir, fosamprenavir, indinaver, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sapuinavir, sapuinavir 등 있다. 복합제제로는 lopinavir+ritonavir(제품명: 칼레트라정)가 있다. AIDS치료는 두 종류 이상의 약제를 병용하는 칵테일요법이 사용되면서 생존율이 크게 증가시켰다. 특히 PI 개발 후 칵테일요법이 보편화됐으며, 이후 사망률도 30%이상 감소했다. 내성 발현 또한 칵테일 요법을 통해 억제가 용이해졌다. 세 종류의 약제들을 이용해 칵테일요법이 시행되는데, 처음 AIDS 환자 치료 시 '1NNRTI+2NRTI'나 '1PI+2NRTI' 또는 3NRTI가 고려된다.

MERS에 사용 가능한 lopinavir+ritonavir(4:1) 복합제는 HIV protease를 억제하면서 gag-pol polyprotein의 분할이 차단되고 비감염성의 미성숙바이러스가 생성되어 바이러스 복제가 차단되며 NRTI에 내성인 HIV도 복제를 억제하므로 NRTI와 상가 또는 상승작용을 나타낸다. 또한 HIV 감염환자의 면역세포수(CD4 cell count)를 증가시키고, 혈중 HIV RNA 농도를 검출한계 이하로 감소시키며, 각종 항원에 대한 면역반응을 증강시킨다.

Copyright ⓒ 약학정보원 KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER All rights reserved.

4. MERS 항바이러스제의 유용성에 대한 임상연구 논문

1) 근거중심의 MERS-CoV 감염에 대한 치료제에 대한 비교

표 1에 있는 자료를 기초로, 회복기 혈장, interferon 및 lopinavir를 MERS-CoV 환자에 특별히 사용을 고려할 수 있고 특히 interferon, lopinavir는 초기 치료에 사용할 수 있다. SARS 환자에서 다약제 병합치료가 사용되었지만, 어떤 약제 또는 어떤 병합치료가 효과적이었는지를 판단할 수 있는 정확한 자료가 없다. MERS-CoV 감염에 대한 시험실적 또는 동물시험에서 interferon+ribavirin 병합치료가 약효를 상승시킬 수 있음을 제한적이지만 제시하고 있다. 그러나 사용된 ribavirin의 용량은 C형 간염바이러스 감염에 사용한 용량보다 더 많았고, ribavirin의 독성을 능가한 interferon+ribavirin 병합치료 이익에 대해 판단할 만한 유용한 자료가 없다. 따라서 일부 임상연구는 있지만 이 병합치료를 권고하지 않는다.

2) MERS CoV에 대한 체계적 문헌고찰[2)]

(1) MERS-CoV는 계통 발생적으로 SARS-CoV와 유사하고 병원감염 중증호흡기질환과 연관된다. 현재 국제적 치료 권고안은 없지만 2003년 SARS 치료에 사용했던 여러 약제들이 MERS-CoV에도 효과적이라 예상할 수 있다. 치료약제는 ribavirin, ribavirin+interferon, lopinavi/ritonavir 및 회복기 혈장 등이다. 광범위하게 사용할 수 있는 약제는 ribavirin이지만 가장 중요한 문제점은 부작용으로 용혈(hemolysis)이 현저히 발생한다는 점이다. 항바이러스제의 투여 시작은 대개 바이러스 감염에서 중요한데 10-14일 후에 시작하는 것은 나쁜 결과를 가져올 수 있다. SARS 환자에서 ribavirin이 interferon-1a에 비해 더 이상의 장점은 없다는 한 RCT 연구가 있다. Lopinavir/ritonavir+ribavirin 병합치료는 ribavirin 단독치료보다 임상적으로 결과가 개선되었고 사망률도 감소시켰다고 보고되었다.

몇몇 연구에서, 회복중인 환자의 혈청을 가진 SARS 환자의 경우 입원율과 사망률을 줄였다. 확실치는 않지만, 시험관내 연구에서, SARS 환자의 회복중인 혈청은 MERS-CoV 바이러스를 포함하여 다른 beta-coronavirus에 대한 교차반응(cross-reactive) 항체를 함유하고 있기 때문이다. 최근 International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium(ISARIC) 연구에서 회복기 혈청을 권고하고 있다. 교차반응 항체가 다른 beta-coronavirus에 대한 SARS 환자의 회복중인 혈청에 존재하므로 이를 사용하면 좋은 결과를 나타날 수 있으며 사망률을 줄이고 입원기간을 줄일 수 있다. 그러나 현재 경증환자를 진단하기 위한 혈청학적 검사를 정립하고 또한 혈청을 공여하기 위한 회복중인 환자의 선별하는 것이 필요하다고 보고되었다.

여러 연구에서 ribavirin은 사망률을 줄이고 결과를 개선시켰으며 치료는 SARS 진단 또는 입원 48시간 이내에 투여한 경우 효과적이었지만 치료실패는 증상 발현 6-14일 후에 투여한 경우였다. SARS 환자에서 주로 ribavirin 사용의 한계점은 용량에 따른 현저한 독성이었지만 lopinavir/ritonavir 부가 시 더 좋은 결과 나타났다. 시험관내 연구에서 lopinavir/ritonavir는 MERS-CoV에 대해 활성이 없었다는 보고도 있다. 이들 약제들을 사용할 때에는 치료와 관련된 부작용을 예방하기 위해 혈액학적 생화학적 모니터링이 필요할 것이다.

Pegylated interferon-α의 투여용량은 C형 간염에 사용하는 용량을 준용하였으며, pegylated interferon-a는 시험관내 연구에서 SARS-CoV보다 MERS-CoV에 50-100배 더 유효했다. Interferon+ribavirin병합치료는 신기능 부전((CrCl <50 mL/min.)을 동반한 C형 간염환자에는 권고하지 않는다.

Copyright ⓒ 약학정보원 KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER All rights reserved.

결론적으로 MERS-CoV와 SARS-CoV는 유사한 바이러스이지만 엄밀히는 전혀 다르기 때문에 MERS-CoV에 유용한 치료 권고안 설정에 충분한 임상근거가 부족하고 좀 더 가장 효과적인 치료법을 확립하기 위해서는 RCT 논문이 필요하다.

3) 투여기간에 대한 후향적 연구[3)]

성인(16이상)의 MERS-CoV 감염이 확진된 ventilation support(환기보조)가 필요한 폐렴환자를 대상으로 후향적 코호트연구를 실시하였다. Ribavirin과 pegylated interferon-α2a를 각각 투여한 후 14일과 28일째 생존율을 일차 유효성 평가변수(primary endpoint)를 측정하였다. 시험결과, 기저 임상적 소견 또는 검사수치의 특징은 시험군간 유사하였지만 절대적인 중성구 수치는 대조군에 비해 현저히 낮았다(5.88 × 10(9)/L [SD 3.95] vs 9.88 × 10(9)/L [6.63]; p=0·023). 14일후 약제치료군 20명중 14명(70%), 대조군 24명중 7명(29%)이 생존하였다(p=0.0004). 하지만 28일후 약제치료군 20명 중 6명(30%), 대조군 24명 중 4명(17%)이 생존하였다(p=0.54). 부작용은 두 군간 유사하였다. 헤모글로빈 감소에 대해서는 대조군보다 치료군에서 현저하게 높았다(4.32g/L [SD 2.47] vs 2.14g/L [1.90]; p=0·002). 따라서 중증 MERS-CoV 감염환자에서 ribavirin과 interferon-α2a 치료는 14일째 현저하게 생존율이 개선되었으나 28일째는 차이가 없었다.

4) Interferon과 ribavirin 병합치료에 후향적 연구[4)]

MERS-CoV 감염이 확진된 32명의 환자를 대상으로 후향적연구를 시행하였다. Overall mortality rate는 69%(22/32)이였는데, 양성 판정자의 경우 90%(9/10), 음성 판정자의 경우 44%(4/9)이였다. 사망률의 경우 interferon-β1a 치료군은 64%(7/11)에 비해 interferon-α2a 치료군은 85%(11/13)이였다(p=0.24). 14명의 신부전환자(혈액투석 환자 8명을 포함)의 사망률은 100%이었다. 50세 이상 환자와 당뇨병환자도 현저하게 연관되어 있다(각각 OR=26.1; 95% CI 3.58-190.76; p=0.001 and OR=15.74; 95% CI 2.46-100.67; p=0.004). 따라서 나이가 많은 환자이거나 동반질환 환자의 경우 ribavirin과 interferon-α2a 혹은 interferon-β1a와 ribavirin 병합치료는 충분한 효과를 기대할 수 없다.

5. 결론

현재 MERS-CoV 예방백신이나 치료제는 없다. 따라서 교과서, 관련 외국 진료지침은 확인되지 않으며, 일부 체계적 문헌 고찰과 임상문헌 등을 참고하고 전문가 자문을 통해 본 지침이 발표되었다고 본다. 본 지침에서, MERS 치료 가능 약제로 interferon제제, ribavirin제제, lopinavir/ritonavir제제의 병합 치료를 제시하였고 MERS 확진 환자 조기, 증상이 있는 의심 환자(다른 원인병원체 폐렴이 확인되거나 48시간 간격 유전자 검사음성인 경우 중단)에 투여기간은 10~14일 권고하였다. 이번 MERS 사태를 계기로 각종 예상할 만한 바이러스 점염병에 대한 예방백신 및 치료제의 개발이 활발할 것으로 기대해 본다.

Copyright ⓒ 약학정보원 KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER All rights reserved.

표 2. 근거중심의 MERS-CoV 감염에 대한 치료제에 대한 비교

(Treatment of MERS-CoV: Information for Clinicians Clinical decision-making support for treatment of MERS-CoV patients v2.0 14 July 2014)

치료법	수행된 연구*	자료: SARS 또는 다른 호흡기 바이러스	자료: MERS	안전성 프로파일	UK 가능성
GREEN: Benefit is likely to exceed risk					
회복기 혈장 (또는 고중화항체 역가제품)	SIV; SA; SC; MIV	SARS에 대한 수행된 RCT 없음. 1편의 RCT는 중증 A(H1N1)pdm09 influenza에 과다면역글로부린 사용을 지지함. 관찰연구에서 SARS, A(H1N1)pdm09 그리고 다른 influenza virus 감염에서 효능을 제시함. SARS-CoV와 influenza 연구가 포함된 메타-분석에서 회복기 혈장 투여군의 경우 사망률을 현저히 감소시킴.	시험관내에서 중화효과 있음. MERS-CoV 감염 동물시험 또는 임상연구에 대한 보고는 없으나 연구는 진행 중임.	우수한 안정성 프로파일(UK), 다른 혈액제제에 대해서는 위험함.	Availability depends on UK epidemiological situation.
Interferons	SIV; SA; SC; MIV; MA	Type I (α, β), type II (ɣ), and type III (λ) interferons은 집중적인 시험관내 시험과 제한된 동물 및 관찰임상연구에서 SARS에 대해 활성이 있었음.	시험관내에서, MERS-CoV는 SARS-CoV보다 type I IFNs(특히 IFN-β)에 더 민감하였음. 동물시험에서 poly IC 국소 IFN 유도제가 유효성을 제시함. IFN-α+ribavirin 병합치료는 사람이 아닌 영장류에서 약간의 효과를 보였지만 사람에 있어 중증 MERS에 반영하기에는 확실하지 않음.	잘 확립되어 있음. 임상적으로 C형 간염 바이러스 감염 또는 다발성경화증 치료 시 발생한 부작용에 관리의 경험이 있음. Peg-IFNs에 비교하여 속효성제제에 더 고려하여야 함.	Injectable interferon β is currently first choice and is routinely available. Inhaled interferon β is currently in Phase 2 trials.
Lopinavir	SIV; SA; SC; MIV	시험관내 항 SARS-CoV 효과에 대한 제한된 연구 자료 있음. 관찰연구에서 lopinavir/ritonavir 치료중인 SARS 환자의 경우 임상적인 도움이 제시하였고, 사망률이 감소된다는 1편의 보고도 있음.	임상적으로 혈액 내 관찰된 Lopinavir의 농도의 경우 시험관내에서도 MERS-CoV를 억제함. 다른 HIV PIs(atazanavir 그리고 ritonavir) 는 불활성으로 확인됨.	잘 확립되어 있음. 위장관계 부작용이 일반적이지만 자체 조절 가능함.	Routinely available (as lopinavir/ritonavir combination preparation)

Copyright © 약학정보원 KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER All rights reserved.

YELLOW: Data is inadequate for assessment					
Interferon + ribavirin (병합치료)	SIV; SA; SC; MIV; MA; MC	시험관내와 동물시험에서 IFN-β+ribavirin 병합치료의 경우 시너지 효과 있음. 병합치료의 효과는 다른 SARS 치료와 구분하기 힘들고 부작용이 보고됨.	시험관내에서, IFN-a2b와 ribavirin의 경우 항 MERS-CoV 작용은 각각 따로 사용할 때보다 낮은 농도의 병합치료에서 더 효과적임. MERS 레서스 원숭이 연구 모델에서 IFN-α2b+ribavirin 병합치료의 경우 임상적, 방사선학적, 바이러스학적으로 개선되었음. 질병발생 후기에 투여한 IFN+ribavirin 병합치료의 경우 사망을 예방하지 못했음. 최근 질병 발생 초기 또는 접촉 후 예방을 위해 사용하는 경우 명백한 이익이 있다고 보고되었음.	SARS 임상연구에서 ribavirin의 부작용이 빈번하게 발생하였음. 병합치료에 있어 실험되는 ribavirin 농도는 C형 간염 치료 시 농도보다 보다 높음.	Routinely available. Data is inadequate to decide whether any benefit conferred by possible interferon/ribavirin synergy outweighs the risk of ribavirin toxicity.
RED: Risk is likely to exceed benefit					
Corticosteroids (as specific therapy for MERS-CoV infection)	SA; SC;	SARS-CoV에 대한 동물시험에서 초기에는 항염증효과를 제시했지만 계속 진행되는 연구에서 폐에서 바이러스 복제의 증가가 확인됨. SARS에 대한 임상시험에서 사망률에 대한 도움이 안 됨이 확인됨. 임상연구에서도 사망률에 도움이 안 됨이 확인됨. 여러 편의 관찰연구에서 치료 후 임상적 개선이 확인되었으나 1편의 RCT에서 corticosteroid와 연관되어 바이러스 부하량(viral load)이 증가됨이 확인됨. 중증 influenza A(H1N1)pdm09에 대한 관찰연구에서 전신적으로 corticosteroid를 사용한 환자의 경우 지연된 하부 호흡기 바이러스 복제 위험의 증가, 병원감염, 인공호흡기연관폐렴, 그	유용한 연구 없음. 통제되지 않은 상황에서 다수 MERS 환자에게 투여되었음.	SARS에 대한 사망률에 도움이 되는 연구 없고 전신적으로 코티코스테로이드 사용한 경우 급성 또는 장기간 유해작용(바이러스 소실의 지연, 기회감염의 증가 포함) 부작용에 대한 근거가 확인됨. Methylprednisolone 파동(pulse) 치료 후 골괴사증이 관찰되었음.	

Copyright © 약학정보원 KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER All rights reserved.

		리고 더 높은 사망률이 확인됨.			
Ribavirin 단독치료	SIV; SA; SC; MIV; MC	시험관내 SARS에 대한 6편중 4편의 연구에서 항바이러스작용 확인됨. SARS에 대한 동물모델 시험에서 단독치료로서 바이러스 작용 확인 안 됨. SARS에 대한 임상연구에서 ribavirin의 효과는 다른 치료와 차이가 없었음.	MERS-CoV는 시험관내 시험에서 고농도의 ribavirin에 의해 억제되었음. 임상적으로 적용 중 농도가 초과됨(사용 가능한 고용량의 IV투여는 제외). 단독치료 동물연구는 수행되지 않았음. Ribavirin 포함된 병합치료를 질병발생 후기에 투여한 MERS 환자 치료한 경우 사망을 예방하지 못했음.	다량의 SARS 환자의 ribavirin 치료환자에서 빈번한 부작용(용혈, 대사장애, 간기능 검사 교란)이 발생하였음. .	
UK intravenous human normal immunoglobulin IVIG)	SC; MIV	5편의 SARS 연구가 수행되었음: 병합치료 부분에서 사용된 IVIG에 대해 모두 결론을 내릴 수 없음. 1편의 uncontrolled study(홍콩)에서, 12명의 환자에게 IVIG를 다른 치료에 부가적으로 투여한 경우 모두 악화되었음.	PHE(public health evaluation)에서 UK IVIG는 MERS-CoV 중화능력에 근거가 없다고 평가함. 풍토병인 나라에서는 IVIG에 대해 따로 평가가 필요함.	IVIG 제품에서 드물게 신부전과 혈전색전사가 발생하였음.	

* SARS in vitro (SIV); SARS animal (SA); SARS clinical (SC); MERS-CoV in vitro (MIV); MERS animal (MA); MERS clinical (MC)

Copyright © 약학정보원 KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER All rights reserved.

■ 검토자료 ■

MERS 항바이러스제 치료지침(version 1.1)

■ 참고문헌 ■

1. Treatment of MERS-CoV: Information for Clinicians Clinical decision-making support for treatment of MERS-CoV patients v2.0 14 July 2014
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/360424/MERS_COV_information_for_clinicians_17_July.pdf
2. Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish ZA, Al-Tawfiq JA. Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)-possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. Int J Infect Dis 2013;17:e792-8.
3. Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2014;14:1090-5.
4. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. J Antimicrob Chemother 2015.
5. 제품설명서 등

Copyright ⓒ 약학정보원 KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER All rights reserved.