

2009 Influenza A H1N1 감염 중 소아 중증 환자에 대한 고용량 Oseltamivir 투여 효과

조현석¹, 민세라¹, 이준호¹, 안성연¹, 이현수¹, 양정희², 김자경¹

강원대학교 의학전문대학원 ¹소아과학교실, ²가정의학과교실

Effectiveness of double-dose oseltamivir for pediatric patients with severe 2009 pandemic influenza A H1N1

Hyun Seok Cho¹, Se Ra Min¹, Joon Ho Lee¹, Sung Yeun Ahn¹, Hyeon Soo Lee¹, Jeong Hee Yang², Ja Kyoung Kim¹

Departments of ¹Pediatrics and ²Family Medicine, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

Purpose: We aimed to evaluate the use and safety of double dose oseltamivir for patients manifesting severe respiratory symptoms or showing no improvement of clinical symptoms after 72 hours' treatment with the usual oseltamivir dosage.

Methods: We analyzed the clinical features of 2009 influenza A H1N1 inpatients who had been admitted to a university hospital's Department of Pediatrics between August 2009 and January 2010. The Influenza A H1N1 diagnoses were confirmed by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction.

Results: The study participants numbered 157 (mean age, 5.0 years; male-to-female ratio, 1.1:1). Among them, twenty (mean age, 5.2 years) were administered double dose oseltamivir. This double dose group showed higher peak body temperatures and more abnormal radiologic results than the other, usual-dose group. The mean time duration between high fever and afebrile status after initiation of double-dose oseltamivir administration was 2.1 days, whereas that within the usual-dose group was 1.7 days. There were no adverse effects in the patients treated with double-dose oseltamivir.

Conclusion: Double-dose oseltamivir was well tolerated in patients with severe 2009 influenza A H1N1 infection. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:64-69)

Keywords: Influenza A virus, H1N1 subtype, Pediatrics, Severity of illness index, Oseltamivir

서론

인플루엔자 바이러스는 전세계적으로 급성 호흡기질환을 일으키는 주요 원인이며, 어린 소아에서 인플루엔자 감염에 따른 이환율(morbidity)과 입원율이 높은 것으로 알려져 있다.^{1,2)} 역사적으로 인플루엔자는 주기적인 대유행과 소변이가 반복적으로 나타나는데, 2009년에 인플루엔자 A H1N1이 대유행을 하였다. 대유행한 2009 인플루엔자 A H1N1은 계절성 인플루엔자보다 병독성은 더 강한 것으로 보고되었지만, 높은 전염력을 보였고, 임상 증상은 가벼운 상기도 감염 증상에서 호흡곤란을 동반하는 심한 증상까지 나타났다.¹⁾

2009 H1N1 인플루엔자는 기존 치료제인 M2 억제제에는 잘 듣지 않고, 뉴라미니다제 억제제인 타미플루(oseltamivir, tamiflu)나 리렌자(zanamivir, relenza)에 감수성을 보여 감염이 의심될 때 뉴라미니다제 억제제를 일차 치료제로 사용하도록 권고하였다.^{3,4)} 또한, 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 치료 가이드에 따르면 임상 증상이 중증이거나 항바이러스제의 치료에도 불구하고 임상 증상이 진행되는 경우에는 oseltamivir의 용량을 증량하고 더 오래 사용하도록 권고하였다.³⁻⁶⁾ 왜냐하면 경증의 임상 증상을 보인 환자와 비교하여 중증 임상 증상을 보인 환자에서 바이러스 부하가 더 천천히 감소하였다는 연구 결과⁷⁾와 중증 감염으로 사망한 환자의 부검 소견에서 인플루엔자 A H1N1의 RNA가

Correspondence to: Ja Kyoung Kim

Department of Pediatrics, Kangwon National University Hospital, Kangwon National University School of Medicine, 156 Baengnyeong-ro, Chuncheon 200-722, Korea

Tel: +82-33-258-2181, Fax: +82-33-258-2418, E-mail: kjaky@kangwon.ac.kr

Received: August 2, 2013 Revised: October 15, 2013 Accepted: October 24, 2013

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

<http://www.aard.or.kr>

검출되었다는 보고⁸⁾를 통해 중증 감염 환자는 바이러스 부하가 오랫동안 지속될 수 있기 때문이었다. 중증 인플루엔자 A 감염 환자들의 치료에 대해서 WHO는 발병 후 가능한 빨리 항바이러스제의 투여를 권장하였고, 40 kg 초과와 13세 이상 청소년과 성인에서 두 배 용량의 oseltamivir를 사용할 수 있다고 권고하였다.³⁻⁶⁾ 그러나 소아 환자에 대해서는 중증도와 상관없이 동량의 용량을 권장하고 있다.⁶⁾ 이에 저자들은 중증 임상 증상을 보이거나 증상이 진행되는 경우, 또한 항바이러스제를 투여한지 72시간이 지나도 임상 증상의 호전을 보이지 않는 소아 환자의 치료에 고민을 하게 되었다. 지금까지 소아 환자의 중증 인플루엔자 감염의 임상 경과나 위험 요소에 대한 보고^{9,10)}는 있으나 치료 방법을 소개하거나 비교한 연구 결과는 없었다. 그래서 2009 인플루엔자 A H1N1 중증 감염 소아 환자에게 성인과 같은 방법으로 두 배 용량의 oseltamivir 치료를 시행하고, 치료 결과를 임상 경과 중심으로 경험을 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상 환자와 관찰 요소의 정의

2009년 8월부터 2010년 1월까지 강원대학교병원에 인플루엔자 A H1N1 감염으로 입원하여 치료받은 12세 이하의 환자를 대상으로 임상 기록과 검사 소견을 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 강원대학교병원 임상시험위원회 승인(2013-08-004)을 받았다. 해당 기간 동안 총 157명의 환자가 포함되었으며, 모든 환자들은 비인두 도말채취법을 통하여 실시간 중합효소 연쇄반응 검사로 감염이 확진되었다.

환자의 임상 증상 분류는 WHO의 권고사항⁵⁾에 따라 합병증이 없는 인플루엔자 감염자, 합병증을 동반한 또는 중증의 인플루엔자 감염자, 진행성 질환의 징후와 증상을 보이는 환자로 구분하였다. 중증 증상을 시사하는 소견에 대해 휴식 혹은 운동 중의 숨가쁨과 같은 심폐부전 소견과 징후, 의식변화와 같은 신경계 합병증, 회복 징후가 없이 3일 이상 고열과 다른 증상들이 지속되거나 검사 결과를 바탕으로 침습적 2차 세균 감염 등의 증거가 있을 때, 심한 탈수나 활동량의 감소, 어지럼증이나 소변량 감소 등을 제시하였다. 본 연구에서 발열은 고막체온계로 37.5°C 이상으로 정의¹¹⁾하였고, 고열은 하루에 한번, 고막체온계로 39°C 이상 측정될 때로 정의하였다.¹²⁾ 호흡곤란은 흉부 함몰과 함께 연령에 따른 정상 호흡 수에 비해 20% 이상 호흡 수의 증가가 발생한 경우로 정의하였다. 각 정의에 따라 본 연구에서는 2009 인플루엔자 A H1N1이 확진된 환자 중 중증 임상 증상을 보인 환자는 9명이었고, 진행성 질환의 증상과 징후의 정의 중 증상 발생 72시간이 지나도 고열이 지속되었고 임상 증상의 호전을 보이지 않는 환자는 11명이었다. 중증 임상 증상을 보인 환자들과 72시간 이상 고열과 임상 증상의 호전을 보이지

않는 환자들을 구분하여 임상 증상과 치료 경과를 살펴보았다.

가져 질환은 의사에게 진단받은 적이 있는 질환으로 약물 치료 중이거나 추적 관찰 중인 병력을 조사하였다. 천식은 의사에게 진단받고 천식 약물 치료를 사용하고 있는 것으로 정의하였으며, 천식의 유지 치료 중증도는 사용하고 있는 약물 치료를 기준으로 Global Initiative for Asthma 가이드^{13,14)}에 제시된 단계로 구분하였다.

2009 인플루엔자 A H1N1 확진 환자는 모두 체중에 따른 권장 용량³⁾의 oseltamivir로 치료하였다. 이 중 중증 또는 진행성 질환의 증상과 징후를 보인 인플루엔자 감염자는 체중에 따른 권장 용량의 두 배를 10일간 투여하여 치료 하였다. 즉 15 kg 미만은 권장용량인 30 mg의 두 배인 60 mg을, 15 kg에서 23 kg까지는 90 mg, 24 kg에서 40 kg까지는 120 mg을 하루에 두 번씩 10일간 투여하였다. 또한, oseltamivir 투여 후 부작용이 발생한 경우 5세 이상의 환자에서 zanamivir로 변경하여 치료하였다.

약물 투여 후 발열이 호전되기까지의 일수는 약물 투여일을 1일로 정의하여 하루 동안 고막체온계로 37.5°C 이하로 측정된 날까지의 일수로 정의하였다.

2. 인플루엔자 바이러스검사

급성 열성 호흡기 증상을 보이는 환자의 비인두 가검물을 면봉으로 채취하였다. 채취한 검체는 3 mL universal transport medium 운반매지(Copan, Healthlink, Diagnostic Hybrids Inc., Athens, OH, USA)에 넣은 후 10분 내에 진단검사의학과 검사실로 운반하여, 4°C에서 20분간 2,500 rpm으로 원심분리하여 -80°C로 냉동 보관하였다. 이후 검체를 분석하기 전에 모든 시약과 검체를 실온으로 유지하였다. 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응검사(Bioneer Co., Daejeon, Korea)는 검체 채취 12시간 이내에 시행하였고, 인플루엔자 A의 기질 단백질 M 유전자와 인플루엔자 A H1N1에 특이적인 핵구성소 유전자의 증폭 유무에 따라 결과를 분석하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS ver. 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 빈도 분석과 기술통계 분석을 통해서 평균값을 구하였다. 통계적 유의성은 *P* 값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다. 권장 용량을 투여한 합병증이 없는 인플루엔자 감염군과 두 배 용량을 투여한 중증 또는 진행성 질환의 징후와 증상을 보인 감염군 간의 고열이 떨어진 일수의 비교는 독립표본 *T* 검정(Student *t*-test)을 하였고, 흉부 방사선 이상에 대해서는 두 배 용량 투여군을 중증 임상군과 진행성 질환의 징후와 증상군으로 나누어 권장 용량군과 일원 배치 분산분석법(one-way analysis of variance)을 통해 비교 분석을 하고 사후 검정으로 Turkey multiple comparison test를 하였다.

결 과

1. 인플루엔자 A H1N1 확진 환자군의 일반적 특성

인플루엔자 A H1N1으로 확진되어 입원한 환자는 총 157명(남:녀, 1.1:1)이었으며 이 중 oseltamivir 권장 용량을 투여받은 환자는 137명(87.3%; 남:녀, 1.1:1), 두 배 용량을 투여받은 환자는 20명(12.7%; 남:녀, 1.2:1)이었다. 권장 용량을 투여받은 137명 중 2명(1.5%)의 환자가 약물 투여 1일 후 무서운 꿈을 꾸다며 잠을 못 자거나 이상한 별레가 보인다고하여 zanamivir로 변경하여 치료하였다. 두 배 용량을 투여받은 환자 20명 중 호흡곤란 등의 중증 호흡기 감염 증상을 보인 환자는 9명(5.7%)이었고, 기존의 용량에 3일 이상 열이 지속되고 기침이나 목 아픔 등 임상 증상의 호전이 없는 환자는 11명(7.0%)이었다. 전체 환자의 평균 연령은 5.0 ± 3.2 세(범위, 1개월–12세)였고, 발열이 151명(96.2%), 기침은 139명(88.5%)에서 동반되었다. 약제 투여 전 최고 발열은 두 배 용량 투여군에서 통계적으로 유의하게 높게 측정되었다($P = 0.003$). 권장 용량을 투여한 군에서 기저질환을 가지고 있던 환자는 18명(13.1%)으로 천식을

Table 1. Baseline characteristics of patients hospitalized with Influenza A H1N1 (n=157)

Baseline characteristic	Pandemic influenza A H1N1 cases		P-value
	Regular dose (n = 137)	Double dose (n = 20)	
Demographics			
Age (yr)	5.0 (0–12)	5.2 (1–10)	0.639
Male/female	72/65	11/9	0.607
Chronic conditions			
Asthma	16 (11.7)	5 (25)	0.172
VSD	1 (0.7)	0	
Epilepsy	1 (0.7)	0	
Symptoms			
Fever	131 (95.6)	20 (100)	0.048
Cough	121 (88.3)	18 (90)	0.657
Dyspnea	11 (8.0)	11 (55)	<0.001
Sore throat	18 (13.1)	4 (20)	0.127
Rhinorrhea and stuffy nose	60 (39.7)	10 (50)	0.414
Myalgia	0 (0)	1 (5)	-
Headache	7 (5.1)	1 (5)	0.967
GI symptoms	20 (14.6)	2 (10)	0.589
Maximum temperature (°C)	38.5 (36.6–40.5)	39.2 (38.4–39.9)	0.009
Fever duration after treatment (day)	1.7 ± 0.9	2.1 ± 0.8	0.157
Abnormal findings on chest radiography	54 (34.4)	15 (75)	<0.001*
Side effects after oseltamivir	2 (1.2)	0	

Values are presented as mean (range), number (%), or mean ± standard deviation.

VSD, ventricular septal defect; GI, gastrointestinal.

*There was a statistical significance in the severe-symptoms group, as tested by one-way analysis of variance.

가지고 있는 경우가 16명(11.7%)으로 가장 많았고, 심장 질환 1명(0.7%), 간질 1명(0.7%)이었다. 두 배 용량 투여군에서는 기저질환으로 천식만이 5명 있었다(Table 1).

홍부방사선 이상 소견은 전체 환자 157명 중 54명(34.4%)에서 보였는데, 기관지폐렴 34명(21.7%), 엽성 폐렴 20명(12.7%)이었다. 권장 용량 투여군과 비교하여 두 배 용량 투여군 중 중증 임상 증상군에서 통계적으로 유의하게 홍부방사선검사의 이상 소견을 보였는데($P < 0.001$), 두 배 용량 투여군 중 중증 증상을 보인 9명(45%) 모두에서 폐 침윤이 보였고, 진행성 질환의 징후와 증상을 보인 11명 중 6명(30%)에서 이상 소견을 보였다(Tables 1, 2).

2. 두 배 용량 투여 환자군의 일반적 특성

중증 감염 증상을 보였던 환자는 9명(5.7%)으로 3명의 환자가 천식을 앓고 있었는데, 2명은 간헐적 천식군이었고, 1명은 중증도 지속성 천식으로 부분 조절 상태의 환자였다(Table 2). 대부분은 증

Table 2. Clinical features and radiologic and laboratory test results for Influenza A H1N1 patients receiving double-dose oseltamivir (n=20)

Characteristic	Severe-symptoms group (n=9)	Persistent-symptoms group (n=11)
Demographic		
Age (yr)	6.6 (2–10)	4.1 (1–9)
Male/female	9/0	2/9
Chronic conditions		
Asthma	3	2
Symptoms		
Fever	9	11
Cough	9	9
Dyspnea	9	2
Sore throat	3	0
Rhinorrhea and stuffy nose	3	6
Myalgia	1	0
GI symptoms	2	1
Others	3*	0
Abnormal findings on chest radiography	9	6
Laboratory data		
WBC on admission (/dL)	11,311 (8,300–15,600)	8,891 (5,300–17,500)
Fallow-up WBC before double dose (/dL)	7,057 (5,200–10,200)	4,200 (3,100–5,300)
CRP on admission (mg/dL)	2.1 (0.2–7.4)	1.7 (0.0–5.4)
CRP followed up 2 days later (mg/dL)	4.3 (1.4–7.5)	0.6 (0.1–1.5)

Values are presented as mean (range).

GI, gastrointestinal; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein.

*Other symptoms included arthralgia, skin lesion, and headache. The first patient complained of arthralgia and urticaria on the day of admittance; the second patient complained of macular rash, abdominal pain and the uttering of meaningless words, immediately upon taking the first double-dose of oseltamivir; the third patient complained of headache.

Table 3. Treatments and outcomes for 20 Influenza A H1N1 patients receiving double-dose oseltamivir

Treatment and outcome	Total (n=20)	Severe-symptoms group (n=9)	Persistent symptoms group (n=11)
ICU care	7	7	0
Mechanical ventilator	0	0	0
Antibiotics*	18	8	10
Other medication	4	3 [†]	1 [‡]
Total duration of O ₂ inhalation (day)	1.5 (0–5)	3 (2–5)	0.2 (0–2)
Duration of O ₂ inhalation after treatment (day)	1.1 (0–4)	2.3 (1–4)	0.1 (0–1)
Duration of fever (day)	5.0 (2–8)	3.4 (2–5)	6.2 (5–8)
Duration of fever after double-dose treatment (day)	2.1 (1–3)	2.2 (1–3)	1.9 (1–3)
Side effects	0	0	0

Values are presented as mean (range).

ICU, intensive care unit.

*The antibiotics amoxicillin-clavulate and third generation cephalosporin were administered to all of the patients. [†]The other medications were steroids and aminophylline. [‡]This patient was administered steroids.

상 발생 24시간 내에 빈호흡을 보였고, 92% 이상의 산소 포화도를 유지하기 위해 산소 치료를 시행해야 했다. 이 중 7명의 환자가 호흡 곤란의 정도¹⁴⁾가 중등도 이상으로 흉부 함몰이 심하고, 실내 공기 아래에서 산소포화도가 92% 이하여서 중환자실에서 집중 치료를 하였지만, 기계환기요법을 시행한 환자는 없었다. 8명의 환자에서 항생제를 병용 투여하였고, 천식 병력이 있는 환자 중 2명에게서 스테로이드 정맥주사 치료를 하였다(Table 3). Oseltamivir 부작용 중 피부발진에 있어서 한 환자에게 두드러기가 발생하였는데, 이는 oseltamivir 투여 전부터 발생하였고, 다른 환자의 경우 1회 두 배 용량 투여 후 발진과 복통, 신경계 증상을 호소하였는데, 2회 투여 후부터는 증상이 없어져서 모두 부작용이 아닌 것으로 판단하였다(Table 2). 권장 용량을 투여한 72시간 이후로도 고열과 다른 동반 증상이 지속된 환자는 11명(7.0%)이었다. 11명 중 10명에서 항생제를 병용 투여하였고, 기저질환으로 천식이 1명 있었다. 2명의 환자에서 호흡곤란 증상을 호소하였으나 실내 공기에서 95% 이상이었고, 흉부 함몰이 없었으며, 호흡수도 정상 연령의 호흡 수를 보여 산소 치료를 하지 않았다. 또한, 흉부방사선 사진은 정상 소견을 보였으며, 기저 질환은 없었다. 오히려 흉부방사선 이상 소견을 보인 6명의 환자들은 호흡곤란이 없었다(Tables 2, 3).

3. Oseltamivir 투여 후 경과

전체 환자에서 약물 투여 전 발열 평균 기간은 1.7 ± 1.3 일이었고, 치료 후 열이 떨어지기까지의 평균 일수는 1.8 ± 0.9 일이었다. 치료 시작 후 발열이 지속된 평균 기간은 권장 용량을 투여했던 환자들에서 1.7 ± 0.9 일이었고, 두 배 용량을 투여했던 환자들에서 $2.1 \pm$

0.8일이었다. 두 군에서 약물 치료 후 발열이 지속된 기간은 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.157$) (Table 1).

두 배 용량을 투여받은 환자들에서 발열의 전체 지속 기간은 평균 5.0일이었으며, 이 중 임상 증상이 지속되어 oseltamivir를 증량했던 11명의 환자들에서 증량 전까지 고열이 지속된 기간은 평균 4.3일이었다(Table 3). 중증 호흡기 증상으로 두 배 용량을 투여한 9명의 산소 흡입 치료 기간은 평균 3일이었고(Table 3), 흉부방사선의 이상 소견이 있었던 9명 모두 7–14일이 경과하여 다시 촬영했을 때 모두 정상으로 회복된 것을 확인하였다. Oseltamivir 치료 후 부작용은 권장 용량 투여 후 2명의 환자에서 발생하였다. 모두 신경계적 증상을 보였는데 1명은 이상한 벌레가 보인다고 호소하였고, 다른 1명은 무서운 꿈을 꾴서 잠을 잘 수 없다고 호소하였다. 부작용 증상을 보였던 환자들 중 1명은 심실중격결손증을 가지고 있었던 환자로 중증 감염 소견을 보였으나 zanamivir를 투여하였다. 두 배 용량을 투여한 20명의 환자에서는 위장관 증상이나 두통 등의 부작용은 보이지 않았다(Table 3).

고 찰

본 연구 결과를 통해 2009 인플루엔자 A H1N1에 의한 중증 감염 증상이나 진행성 질환의 징후나 증상을 보이는 소아 환자에서 성인에서처럼 용량을 증량하여 투여하였을 때 부작용 없이 사용할 수 있었고, 합병증 없는 감염군에서 치료에 반응하는 정도와 유사하게 고열이 떨어지는 결과를 보여주었다.

2009 인플루엔자 A H1N1은 새로운 인플루엔자 아형으로 계절성 인플루엔자 감염과 비교하였을 때 질병의 중증도나 병독성이 약한 것으로 보고되었으며, 중증 질환자 발생이나 사망률의 증가는 65세 이하의 성인에서 발생하는 모습을 보였다. 소아에서의 임상 양상은 경한 증상에서 사망에 이르기까지 다양한 형태를 보였는데, 호흡기 증상 이외에 위장관 증상을 많이 동반하였다.¹⁾ 본 연구에서는 대부분 호흡기 증상을 보였고, 위장관 증상은 14% 정도로 동반되었다. 중증도와 중환자실 입실 기준의 차이가 있을 수 있어서 2009 인플루엔자 A H1N1에 의한 중증환자의 발생률을 직접적으로 비교하기는 어렵지만 영국의 보고¹⁰⁾에 따르면 2009 인플루엔자 A H1N1에 의하여 소아 환자에서 중환자실의 치료를 필요로 하는 중증 감염 환자가 6/89명(6.7%)으로 보고하였는데, 본 연구에서 중증 감염 증상으로 중환자실에서 치료한 환자는 7명(4.5%)이었다.

WHO는 2009년 유행한 인플루엔자 A H1N1에 대해 oseltamivir를 치료 목적으로 사용하도록 하였고, 특히 중증 감염으로 진행할 수 있는 위험성이 있는 그룹에서 증상 발생 때 초기에 투여하도록 권장하였다.³⁻⁶⁾ 초기 투여가 중요한 이유는 인플루엔자 바이러스가 호흡기에서 복제할 때 질환 발생 24시간에서 72시간 사이에

최고점을 보이기 때문에, 복제를 억제하는 약제는 조기에 투여하는 것이 약리적 효과를 볼 수 있는 근거가 된다.^{15,16)} 또한, WHO는 필요하면 용량을 증량하거나 투여 기간을 연장할 수 있다고 하였다.³⁻⁶⁾ 이런 이유는 고용량 oseltamivir 약동학 연구¹⁷⁾에서 oseltamivir가 약동학적으로 용량에 비례하여 혈중 농도가 상승하는 모습을 보이지만, 혈중 활성형인 oseltamivir carboxylate의 누적이 관찰되지 않았기 때문이었다. 이는 고용량 oseltamivir를 사용할 때 혈중 약물 누적으로 약물 부작용이 갑자기 발생할 수 있는 가능성이 적음을 알려준다. 또한 인플루엔자에 감염된 성인 환자를 대상으로 기존의 oseltamivir 용량인 75 mg의 두 배인 150 mg을 하루 2회 투여하였을 때의 안전성 및 효율성에 대하여 임상 연구로 입증하였다.^{18,19)}

그러나, 13세 미만 이거나 체중이 40 kg 미만인 경우에는 고용량 투여에 대한 안전성이나 효율성에 대한 연구가 없어 소아에서 질병의 중증도가 심각하거나 임상 양상이 진행되는 경과를 보일 경우 가능한 빨리 oseltamivir를 투여할 것을 권고하였지만 oseltamivir의 치료 용량은 체중에 따른 용량을 권장하고 있다.⁶⁾ 이에 저자들은 소아에서 두 배 용량의 oseltamivir의 투여 효과 및 안전성이 입증되지는 않았으나, 중증 임상 증상을 보일 때 소아의 경우도 약물의 투여 시점과 투여량이 중요할 것으로 생각하였다. 그래서 oseltamivir의 약동학적 효과가 소아에 있어서도 성인 연구와 유사한 결과를 보이는 연구들^{20,21)}을 통해서 중증 인플루엔자 감염 및 기존의 oseltamivir 치료에 반응하지 않는 환자들에 대하여 체중 기준의 권장 용량에 대해 두 배 증량하여 oseltamivir 투여를 계획하였다.

인플루엔자 A H1N1에 감염된 소아 환자에서 oseltamivir 권장 용량을 투여했을 때의 치료 경과를 보고한 일본의 연구에 따르면, 약물 투여 후 발열이 호전될 때까지 걸린 시간은 경증 감염군에서 평균 1일이었고 중증 감염군에서 평균 2일이었다.⁹⁾ 이 연구에서 동일하게 권장 용량의 oseltamivir를 투여하였을 때 경증 감염군보다 중증 감염 환자의 발열 지속 기간이 유의하게 긴 것으로 나타났다. 본 연구에서는 중증도가 높은 환자군에서 oseltamivir의 용량을 두 배로 투여하였는데, 중증도가 다른 두 군 사이에 약물 투여 후 발열이 지속된 기간은 차이가 없었다. 임상적 중증도가 동일한 환자군에서 서로 다른 약물 용량을 투여한 후 임상 경과를 비교한 것이 아니므로 고용량 oseltamivir 투여가 권장 용량 투여보다 더 효과적이라는 결론을 내릴 수는 없으나, 동일한 용량을 투여했을 때 중증 감염군의 발열 지속 기간이 더 길었던 일본의 연구 결과를 미루어 두 배 용량으로 투여한 oseltamivir가 중증도가 높았던 환자들의 체내에서 조기에 효과적인 약물 농도에 도달하여 임상 경과를 더 단축시켰을 가능성이 있다고 하겠다.

본 연구에서 두 배 용량 투여군 모두에서 약물의 부작용이 보이지 않았는데, 최소 연령인 18개월 영아에게도 10일의 치료 기간 동안 부작용 없이 약물을 투여할 수 있었다. 하지만 고용량의 oselta-

mivir는 여러 가지 부작용을 일으킬 수 있는 가능성을 지닌다. 앞선 연구에 따르면²²⁾ oseltamivir의 부작용으로는 두통, 오심, 구토, 어지러움, 열감 등이 알려져 있으며, 두통은 가장 흔한 증상이나 용량과 관계가 없었으며, 오심과 구토는 용량 증가 시 그 증상의 빈도가 증가하는 것으로 관찰되었다. 특히, 약물 흡수를 저해하거나 배설에 문제가 있는 질환을 가지고 있는 환자에서 부작용이 발생할 수 있는데, 약동학적 연구 결과²⁰⁾에서는 영아가 청소년이나 성인에 비해 신배설이 증가한 것을 보여 주었다. 이 점은 소아가 오히려 치료 효과가 떨어지고 부작용의 발생이 적을 수 있음을 시사하는 것이라 할 수 있다. 본 연구에서 2명의 환자가 신경계적 문제를 호소하였는데, 두 배 용량을 투여한 20명의 환자에서는 oseltamivir의 부작용으로 잘 알려진 증상들은 보이지 않았다.

본 연구 결과는 단일 기관의 소규모 환자에 대하여 후향적으로 결과를 분석했다는 한계를 가지고 있다. 그래서 중증 감염 증상을 보였던 환자에게 권장 용량을 투여한 군이 없어서 두 배 용량 투여의 효과를 비교 분석하기에는 문제가 있었다. 또한, 후향적 연구이기 때문에 권장 용량 투여 후 72시간 이상 고열과 증상의 호전이 없었던 군을 대상으로 oseltamivir에 대한 내성 평가나 바이러스의 부하가 지속되고 있는지 평가를 하지 못하였고, 두 배 용량 투여에 대한 소아의 약동학적 분석에 도움이 되는 검사가 이루어지지 못했다.

그러나, 임상적 결과를 통해 소아에서도 중증 감염 경과를 보이는 환자에게 두 배 용량의 oseltamivir를 투여했을 때 합병증이 없는 인플루엔자 감염 환자에게 권장 용량으로 투여했던 경과와 유사한 치료 결과를 보였으며, 부작용이 없었다는 것에 의의를 둘 수 있다. 그러므로 중증의 환자나 권장 용량에 반응하지 않는 환자에서 두 배 용량으로 증량하는 치료를 고려해 볼 수 있을 것으로 생각되며, 향후 같은 중증도에서 치료 방법의 차이에 따른 경과 비교 연구나 두 배 용량에 대한 소아의 약동학적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Halasa NB. Update on the 2009 pandemic influenza A H1N1 in children. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:83-7.
- Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, et al. Burden of inter pandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002;185:147-52.
- World Health Organization. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. 2009 Nov [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2013 [cited 2012 Nov 16]. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf.
- Hui DS, Lee N, Chan PK. Clinical management of pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 2010;137:916-25.
- World Health Organization. Clinical management of adult patients with

- complications of pandemic influenza A(H1N1) 2009 influenza: emergency guidelines for the management of patients with severe respiratory distress and shock in district hospitals in limited-resource settings. 2010 May [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2013 [cited 2012 Nov 16]. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/imai_h1n1.pdf.
6. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 Feb [cited 2013 Jul 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138515/>.
 7. To KK, Hung IF, Li IW, Lee KL, Koo CK, Yan WW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2010;50:850-9.
 8. Bai L, Gu L, Cao B, Zhai XL, Lu M, Lu Y, et al. Clinical features of pneumonia caused by 2009 influenza A(H1N1) virus in Beijing, China. *Chest* 2011;139:1156-64.
 9. Okada T, Morozumi M, Matsubara K, Komiyama O, Ubukata K, Takahashi T, et al. Characteristic findings of pediatric inpatients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection among severe and nonsevere illnesses. *J Infect Chemother* 2011;17:238-45.
 10. Hackett S, Hill L, Patel J, Ratnaraja N, Ifeyinwa A, Farooqi M, et al. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet* 2009;374:605.
 11. El-Radhi AS, Barry W. Thermometry in paediatric practice. *Arch Dis Child* 2006;91:351-6.
 12. Binz P, Bodmer N, Leibundgut K, Teuffel O, Niggli FK, Ammann RA. Different fever definitions and the rate of fever and neutropenia diagnosed in children with cancer: a retrospective two-center cohort study. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:799-805.
 13. Global initiative for asthma. Pocket guide for asthma management and prevention in children 5 years and younger. 2009 May [Internet]. [place unknown]: The Global Initiative For Asthma; [cited 2013 Sep 15]. Available from: http://www.Ginasthma.Org/local/uploads/files/GINA_Under5_Pocket_20091_1.pdf.
 14. Global initiative for asthma. Pocket guide for asthma management and prevention. 2012 December [Internet]. [place unknown]: The Global Initiative For Asthma; [cited 2013 Sep 15]. Available from: http://www.Ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Pocket2013_May15.pdf
 15. Widmer N, Meylan P, Ivanyuk A, Aouri M, Decosterd LA, Buclin T. Oseltamivir in seasonal, avian H5N1 and pandemic 2009 A/H1N1 influenza: pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:741-65.
 16. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005;353:1363-73.
 17. Dutkowski R, Smith JR, Davies BE. Safety and pharmacokinetics of oseltamivir at standard and high dosages. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:461-7.
 18. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000;355:1845-50.
 19. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000;283:1016-24.
 20. Oo C, Barrett J, Hill G, Mann J, Dorr A, Dutkowski R, et al. Pharmacokinetics and dosage recommendations for an oseltamivir oral suspension for the treatment of influenza in children. *Paediatr Drugs* 2001;3:229-36.
 21. Oo C, Hill G, Dorr A, Liu B, Boellner S, Ward P. Pharmacokinetics of anti-influenza prodrug oseltamivir in children aged 1-5 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:411-5.
 22. Dutkowski R, Thakrar B, Froehlich E, Suter P, Oo C, Ward P. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. *Drug Saf* 2003;26:787-801.