

소아에서 B형 인플루엔자 바이러스의 감염에서 oseltamivir 치료의 유효성: 2개 병원에서 조사된 환자들을 대상으로

경희대학교 의과대학 소아과학교실, 한양대학교 의과대학 소아과학교실*

윤송이 · 천지혜 · 이경석* · 나영호 · 최선희

Clinical Characteristics of Influenza B Virus in Children and the Efficacy of Oseltamivir: Data from Two University Hospitals

Song Ee Youn, M.D., Ji Hye Chun, M.D., Kyung Suk Lee, M.D., Ph.D.*, Yeong Ho Rha, M.D., Ph.D., and Sun Hee Choi, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Department of Pediatrics*, Han Yang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: There has been little research regarding the effectiveness of oseltamivir for influenza B infections. We sought to identify the different clinical manifestations between patients treated with and without oseltamivir.

Methods: We retrospectively studied the medical records of 72 inpatients or outpatients from two medical centers diagnosed with influenza B infections by either a rapid antigen test or multiplex reverse transcriptase PCR between January 2012 and July 2012. We compared gender, age, past medical history, admission period, total fever duration, fever duration after hospitalization, post-oseltamivir medication peak temperature, laboratory test, chest X-ray, antibiotic medication, and the presence of concomitant viral or bacterial infections.

Results: The number of subjects in our study was 72 who were diagnosed with influenza B pneumonia, acute bronchitis, acute bronchiolitis, croup, and mean age was 3.6 ± 2.8 year old. The demographic characteristics and clinical manifestations of oseltamivir and the non-oseltamivir groups, including hospitalization period (4.18 ± 2.10 vs 4.79 ± 1.49 days, $P=.17$) and total fever duration (5.32 ± 2.07 vs 6.41 ± 3.25 days, $P=.09$), demonstrated no significant differences. Notably, the oseltamivir group did have significantly reduced usage of antibiotic treatment than the non-oseltamivir group ($P=.04$). When we limited our patient group to patients under the age of three, similar results were seen. The group prescribed oseltamivir within 48 hours of fever onset had less antibiotic usage, in addition to a shorter fever duration.

Conclusion: Oseltamivir appeared to have no benefit in improving the clinical course. However, if it is prescribed within the first 48 hours of symptoms, it may be more effective.

Key Words: Influenza B virus, Oseltamivir, Child

서 론

인플루엔자 바이러스는 급성 호흡기 감염의 주요 원인으로 A, B, C의 세가지로 구분된다. 이들 중 인플루엔자 B 바이러스는 Victoria와 Yamagata 계열로 구분하고 hemagglutinin (HA)와 neuraminidase (NA)의 항원성을

접수: 2014년 6월 30일, 수정: 2014년 10월 8일

승인: 2014년 10월 22일

책임저자: 최선희, 경희대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02)440-6278, Fax: 02)440-6295

E-mail: chsh0414@naver.com

변화시켜 교대로 또는 같은 시기에 유행한다¹⁻³⁾. 바다표범과 인간 외에 야생 보유 숙주가 없어 더 낮은 빈도로 감염되고²⁾ 상대적으로 좁은 지역에서 유행하는 특징이 있다¹⁾. 국내 연구는 주로 봄에 유행하는 경향을 보이며^{3, 4)}, 상대적으로 발열 기간이 길고⁵⁻⁷⁾ 폐렴 발생률과 입원률이 높으며, 특히 소아에서 사망률이 높다고 보고하고 있다²⁾. 국외 보고에서는 인플루엔자 관련 소아 사망률의 52.3%가 인플루엔자 B 바이러스가 원인이었다^{3, 10)}.

인플루엔자 B 바이러스 치료제인 neuraminidase 억제제(NAIs, oseltamivir, zanamivir)중에서 oseltamivir는 경구 약제로 영유아에서도 복용이 허가되어 영유아에서도 복용 허가되어 소아에서 주로 사용되는 약제이다^{2, 8, 9)}. Oseltamivir는 입원 기간과 호흡기 합병증의 발생을 감소시키지만 소아에서 효과가 낮다고 보고되었다^{2, 8, 10-12)}. 인플루엔자 A 바이러스에 비하여 상대적으로 낮은 유행률을²⁾ 보이는 인플루엔자 B 바이러스에 이들의 효용성에 대한 연구가 부족하고 특히 국내 인플루엔자 B 바이러스 감염에 대한 oseltamivir의 효용성에 대한 연구는 거의 없다¹⁰⁾.

이에 저자들은 인플루엔자 B 바이러스 감염 소아 환자를 대상으로 oseltamivir 치료군과 비치료군간의 비교를 통하여 oseltamivir의 임상적 효용성과 이에 관련된 인자에 대하여 알아보고자 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상 및 방법

본 연구는 2012년 1월부터 2012년 7월까지 경희대학교병원과 강동경희대학교병원 소아청소년과에 입원하거나 외래 진료실을 방문한 소아 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 38도 이상의 발열과 기침, 콧물, 인후통과 같은 호흡기 증상, 구토, 설사와 같은 위장관 증상이 동반되거나 항생제 치료에도 발열이 지속된 환자에 대하여 인플루엔자 신속항원검사(rapid antigen test) 또는 multiplex reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)을 시행하여 인플루엔자 B 바이러스에 양성

을 나타낸 환자 72명을 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다.

인플루엔자 B 바이러스 감염에 대한 진단 시기(월), 성별, 연령, 보육 시설 또는 학교 등교 유무, 인플루엔자 예방접종, 과거력과 기침, 인후통, 비염, 위장관 증상, oseltamivir 복용 시점, 입원 유무와 입원 기간, 발열 시작과 진단 일까지의 기간, 최고 발열 온도, 발열 후 최고 온도 발생시까지의 기간, 입원 후 발열 기간, oseltamivir 치료 후 최고 온도 발생 시기, 치료 후 발열기간, 총 발열 기간, 입원 당시 시행한 일반 혈액 검사, CRP 등의 검사 소견, 단순흉부 방사선사진(chest X-ray, CXR)을 분석하였다.

약제의 투여는 고열이 지속되는 경우, 고열과 함께 CXR에서 심한 폐렴 소견이 없고 검사실 검사 결과에서 세균 감염 보다는 바이러스 감염이 의심되었을 때, 신속항원 검사에서 확진된 경우 oseltamivir 투약에 대하여 하루 2회, 5일간 권장 용량을 복용하였다¹³⁾.

대상 환자들을 oseltamivir 복용 유무에 따라 치료군과 비치료군으로 나누었고 3세 이하의 환자들을 추가 분류하여 oseltamivir 치료의 유용성을 분석하였다. 그리고 oseltamivir 치료 시점을 기준으로 비치료군, 발열 48시간 이내 치료군, 발열 48시간을 초과하여 치료한 군으로 나누어 임상 양상을 비교 분석하였다.

2. 인플루엔자 바이러스 검사

신속 항원 검사법과 RT-PCR은 면봉으로 비인후검체를 채취하여 멸균 튜브에 넣어 검사실로 이동하였으며 경희대학교병원에서는 Alere BinaxNow Influenza A & B card (Alere Scarborough, USA), 강동경희대학교병원에서는 SD Bioline Influenza Ag A/B/A (H1N1) Pandemic (Standard Diagnostics, Inc., Yongin, South Korea)를 사용했다. RT-PCR은 두 병원 모두에서 Gene AMP PCR System 9700 (Applied Biosystems, USA)를 이용하여 인플루엔자 A와 B 바이러스를 분류할 수 있었고 그 외에 아데노바이러스, 호흡기 세포융합바이러스 A와 B, 파라인플루엔자 바이러스 1-3, 라이노바이러스, 코로나바이러스 229E/NL63, 코로나바이러스 OC43/

HKU1 등의 바이러스들도 검사하였다.

3. 통계 분석

자료의 분석은 SPSS 21 (IBM, New York, USA)을 이용하여 명목 변수에 대하여 Fisher, Pearson chi-square 검정을 하였고 연속 변수에 대하여 student t 검정, Mann-Whitney 검정을 하였다. 투약 시기에 따른 세군의 비교에서는 일원배치 분산분석(one-way ANOVA), 사후 검정을 시행하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정 하였다. 통계적 power는 증상의 유지 기간을 대표하는 발열 기간에 대해서 G-power 3.1.9.2 (G*Power, HEINRICH HEINE, Dusseldorf, Germany)을 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 월별 분포

인플루엔자 B 바이러스는 72명의 소아 환자에서 1월에 2명, 2월에 11명이 발생하였고 3월에 41명으로 검출율이 가장 높았으며 4월부터 감소를 보여 4월 13명, 6, 7월에는 각각 1명만이 진단되었다(Fig. 1).

2. 환자들의 임상적 특징

연구 대상 환자 72 명에서 51명이 신속 항원검사로 21

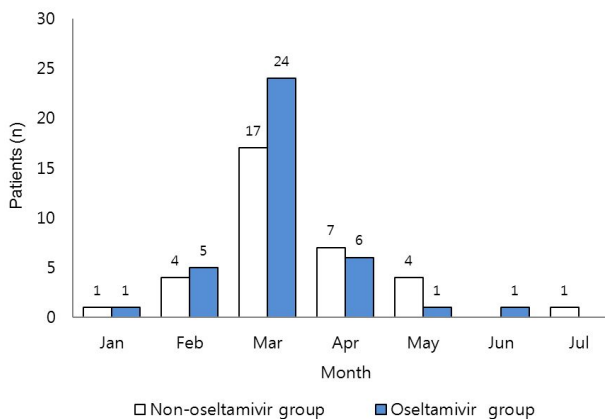


Fig. 1. Monthly Distribution of Children with Influenza B Infections from January, 2012 to July, 2012.

명이 PCR로 진단되었다. Oseltamivir 치료군은 38명(53%), 비치료군은 34명(47%) 이었고 비치료군에서는 PCR로 진단된 환자가 44%였다. 인플루엔자 예방접종은 군간 차이가 없었다. 남녀 각각 37명과 35명이었으며 평균 연령은 3.6세이었다. 보육시설에 다니는 경우가 45명이었고 천식, 알레르기비염, 아토피 피부염의 알레르기 질환 6명, 크룹, 편도선염 등의 상부 호흡기 질환과 거력 4명, 세기관지염과 폐렴 등 하부 호흡기 질환과 거력 4명, 심장 질환을 포함한 기타 과거력이 있는 환자는 2명으로 총 16명이었다. 염색체 이상이나 청색증을 동반한 심장 질환의 과거력을 가진 환자는 없었다(Table 1). 전체 환자들 중에서 3세 이하의 44명이며 이들 중 치료군은 20명(45%), 비치료군은 24명(55%)이었다.

1) Oseltamivir 치료군과 비치료군 간의 비교

Oseltamivir 치료군, 비치료군 간에 항생제 투약이 비치료군에서 유의하게 높았다($P=.04$). 그 이외에 성별, 나이, 보육 시설 유무, 알레르기, 호흡기 질환 과거력, 치료 전 기침, 인후통, 비염, 위장관 증상 등에 대한 유의한 차이는 없었다(Table 1).

인플루엔자 B 바이러스 감염에 의한 입원은 전체 환자 72명 중 67명이었고 각 군의 환자에 대한 입원율은 통계적으로는 유의하지 않으나 비치료군이 높은 경향을 나타냈다($P=.06$). 총 발열 기간도 통계적으로 유의하지는 않았으나 전체 환자에서는 5.9일, 비치료군은 6.4일, 치료군은 5.3일로 비치료군이 연장되는 경향을 보였다($P=.09$, power 0.36).

검사실 소견 중 C-반응성 단백이 비치료군에서 유의하게 높았고[0.46 mg/dL (0.03–1.94) vs 0.85 mg/dL (0.55–3.41), $P=.04$], 그 이외에는 일반 혈액 검사를 포함한 검사실 소견에서 유의한 차이가 없었다.

2) 투약 시기에 따른 효과

항바이러스제 투약 시기는 발열 48시간, 72시간 후가 가장 많았으나 발열 3–8일 후에 투약한 비율이 72.2%로 발열 발생 48시간내 투약 비율(27.8%)보다 높았다.

비치료군, 48시간 이내 치료군, 48시간 이후 치료군, 이들 세 군간의 비교에서 입원 후 발열 기간과($2.81 \pm$

1.39일 vs 2.14 ± 1.95 일 vs 2.44 ± 1.54 일, $P=.51$) 총 발열 기간에서(6.52 ± 3.44 일, 3.88 ± 1.81 일, 5.68 ± 1.77 일, $P=.06$, power 0.92) 48시간 이내 치료군이 가장 짧았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 항생제 투약은 비치료군이 가장 많고 48시간 이후 치료군, 48시간 이내 치료군 순으로 나타났다($P=.001$, Table 2).

3) 연령군에 따른 약제의 효과

3세 이하의 환자군을 치료군과 비치료군으로 나누어 비교했을 때 두 군간의 성별, 연령, 보육 시설 통학 유무, 알레르기, 호흡기 또는 심장 질환 과거력 등에 대하여 유의한 차이가 없었다. 각 군에서의 항생제 복용율은 비치료군이 높은 경향을 보였지만($P=.06$) 이외에는 총 발열 기간($P=.82$, power 0.19)을 포함한 임상 양상에서 차이를 보이지 않았다(Table 3).

C-반응성 단백질은 치료군과 비치료군에서 각각 0.35 mg/dL (0.00–1.78), 0.69 mg/dL (0.52–3.16)으로 비치료군에서 더 높고($P=.01$) 혈청 알부민은 각각 4.42 ± 0.19 g/dL, 4.14 ± 0.71 g/dL로 비치료군에서 더 낮았다($P=.02$).

고 찰

저자들의 연구는 인플루엔자 B 바이러스 감염 소아만을 대상으로 oseltamivir의 효용성을 연구한 국내 최초 연구이다. 인플루엔자 B 바이러스 감염 소아 환자에서 oseltamivir 투여는 약제 투여군에서 신속항원 검사율이 높았고 임상 경과에 통계적으로 유의성은 없었으나 발열 48시간 이내 치료군에서 전체 발열 기간이 짧아지는 경

Table 1. Comparison of Demographic Characteristics and Clinical Manifestations between Study Groups

Characteristics	Total (n=72)	Total patients (n=72)		
		Non-oseltamivir* (n=34)	Oseltamivir† (n=38)	P-value
Gender (male/female)	37/35	18/16	19/19	0.80
Age (years)	3.6 ± 2.78	3.03 ± 2.34	4.11 ± 3.06	0.10
Daycare center (yes/no)	45/13	23/4	22/9	0.31
Past medical history‡ (yes/no)	16/56	4/30	12/26	0.05
Influenza vaccination (yes/no)	24/38	11/17	13/21	1.00
Cough (yes/no)	67/5	31/3	36/2	0.66
Sore throat (yes/no)	24/45	11/21	13/24	0.95
Rhinitis (yes/no)	49/21	22/11	27/10	0.57
GI Sx§ (yes/no)	28/44	11/23	17/21	0.28
Admission (yes/no)	67/5	34/0	33/5	0.06
Admission period (days)	4.47 ± 1.85	4.79 ± 1.49	4.18 ± 2.10	0.17
Diagnostic method (Rapid antigen test/PCR)	51/21	19/15	32/6	0.01
Peak BT¶ (°C)	39.5 ± 0.69	39.58 ± 0.78	39.40 ± 0.56	0.29
Antibiotics (yes/no)	50/22	28/6	22/16	0.04
Time lag days	3.5 ± 2.57	3.79 ± 3.25	3.24 ± 1.76	0.38
Fever duration after admission (days)	2.6 ± 1.51	2.71 ± 1.38	2.37 ± 1.59	0.38
Total fever duration (days)	5.87 ± 2.86	6.41 ± 3.25	5.32 ± 2.07	0.09
C-reactive protein (mg/dL)	0.67 (0.35–2.82)**	0.85 (0.55–3.41)**	0.46 (0.03–1.94)**	0.04

Values are presented as mean \pm standard deviation or number.

*Non-oseltamivir group: children with influenza B infection not treated with oseltamivir.

†Oseltamivir group: children with influenza B infection treated with oseltamivir.

‡Allergic diseases, respiratory diseases, cardiac diseases, and other diseases.

§Gastrointestinal symptoms: anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, constipation.

||Time to confirm influenza B infection after onset of fever.

¶Peak body temperature after onset of fever.

**Interquartile range.

Table 2. Comparison between Timing of Oseltamivir Administration

Variables	Non-oseltamivir* (n=36)	Within 48 hrs [†] (n=10)	After 48 hrs [‡] (n=26)	P-value
Gender (male/female)	19/17	5/5	13/13	0.97
Age (years)	3.06±2.31	3.70±2.58	4.31±3.32	0.22
Influenza vaccination	11/18	2/5	11/15	0.42
Cough (yes/no)	29/3	7/1	23/0	0.28
Sore throat (yes/no)	9/23	3/5	9/14	0.67
Rhinitis (yes/no)	21/11	5/3	18/5	0.54
GI Sx [§] (yes/no)	11/21	3/5	12/11	0.41
Admission (yes/no)	35/1	10/0	22/4	0.10
Admission period (days)	4.61±1.68	5.10±1.37	4.04±2.18	0.25
Peak BT [¶] (°C)	39.64±0.78	39.00±0.61	39.58±0.52	0.09
Antibiotics (yes/no)	30/6	2/8	18/8	0.00
Time lag days	3.75±3.19	2.00±1.33	3.73±1.66	0.14
Fever duration after admission (days)	2.81±1.39	2.14±1.95	2.44±1.54	0.51
Total fever duration (days)	6.52±3.44	3.88±1.81	5.68±1.77	0.06
C-reactive protein (mg/dL)	0.85 (0.55–3.41)**	0.30 (0.00–1.13)**	1.25 (0.31–2.53)**	0.28

Values are presented as mean±standard deviation or number.

*Children with influenza B not treated with oseltamivir.

[†]Children with influenza B given their first dose of oseltamivir within 48 hours from the onset of fever.

[‡]Children with influenza B given their first dose of oseltamivir 48 hours or later after the onset of fever.

[§]Gastrointestinal symptoms: anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, constipation.

^{||}The time from onset of feature to confirmation of influenza B infection.

[¶]Peak body temperature after onset of fever.

**Interquartile range.

Table 3. Demographic Characteristics and Clinical Manifestations in Children Under 3 Years of Age with Influenza B Infections (n=44)

Characteristic	Non-oseltamivir group* (n=24)	Oseltamivir group [†] (n=20)	P-value
Gender (male/female)	12/12	10/10	1.00
Age (years)	1.83±0.82	1.80±0.95	0.80
Daycare Center (yes/no)	17/4	8/6	0.15
Past medical history [‡] (yes/no)	1/23	4/16	0.16
Influenza vaccination (yes/no)	8/11	8/10	1.00
Admission (yes/no)	24/0	17/3	0.09
Admission period (days)	4.88±1.45	4.25±2.38	0.57
Peak BT [§] (°C)	39.62±0.87	39.40±0.38	0.66
Antibiotics (yes/no)	18/6	9/11	0.06
Time lag days	4.25±3.29	3.10±1.94	0.25
Fever duration after admission (days)	2.95±1.23	2.75±1.57	0.65
Total fever duration (days)	6.58±3.28	5.74±2.16	0.82
C-reactive protein (mg/dL)	0.69 (0.52–3.16)**	0.35 (0.00–1.78)**	0.01

Values are presented as mean±standard deviation or number.

*Children with influenza B infections not treated with oseltamivir.

[†]Oseltamivir group: children with influenza B treated with oseltamivir.

[‡]Allergic diseases, respiratory diseases, cardiac diseases, and other diseases.

[§]Peak body temperature after onset of fever.

^{||}The time between onset of fever and confirmation of influenza B infection.

**Interquartile range.

향을 보여주었다.

인플루엔자 B 바이러스의 감염률은 기후, 지역과 유행 정도에 따라 차이가 있다^{4, 12)}. 2012년 1월부터 7월에는 예년과 비교하여 소아 환자의 감염률이 증가하여 이 기간을 연구의 대상 시기로 하였다. 검출률은 3월에 가장 높았고 이후 감소하여 6, 7월에는 각각 1명 만이 진단되었다. 국내외 연구 결과들처럼 봄철에 유행하고, 국내에서는 3월에^{3, 4, 14, 15)} 호발한다는 보고와 같은 결과를 보여주고 있다.

전체 환자들 중 3세 이하 환자만을 분류하여 분석하였다. 호흡기 바이러스 검출률이 생후 24개월 이상에서는 떨어지고⁴⁾ 2세 이하 환자들은 인플루엔자 감염에 의한 합병증 발생 가능성이 높은 고위험군이지만⁸⁾ 어린 소아에서 oseltamivir 효과가 저하된다는 보고들이 있다^{2, 10, 16)}. 항바이러스제 투약률은 전체 환자에서는 53%였으나 3세 이하에서는 치료군의 비율이 45%로 낮았다. 이는 oseltamivir가 1세 이상에서 승인되었고 비치료군에서 더 높은 C-반응성 단백과 항생제 처방률을 고려할 때 영유아에서 세균 감염을 먼저 의심했던 것과 관련이 있을 것으로 생각된다.

전체 환자의 비치료군에서 항생제 투약 비율과 C-반응성 단백이 3세 이하군 분석처럼 유의하게 높았다. 또한 전체 환자군에서 항생제 투여가 71%로 oseltamivir 복용율보다 높았다. 혈액검사에서 C-반응성 단백 수치의 상승이 소아, 특히 영유아들에게 항생제 처방율을 증가시켰을 것으로 추측된다. 발열 후 투약 시기를 고려하지 않았을 때 통계적으로 유의하지는 않았지만 oseltamivir 치료군에서 총 발열 기간이 감소하는 경향($P=.09$)을 보여주었다.

Oseltamivir 투약 시점에 따라 비치료군, 발열 48시간 이내 치료군, 발열 48시간 이후 치료군으로 구분하여 비교 분석했을 때에는 통계적으로 유의성은 없으나 발열 48시간 이내 치료군이 발열 기간이 제일 짧고 비치료군이 가장 지속되는 경향을 보였고($P=.06$, Table 2) 비치료군과 48시간 이내 치료군만을 비교했을 때 발열 기간이 유의하게 짧게 나타났다($P=.04$). 그러나 비치료군과 48

시간 이후 치료군과는 총 발열 기간에 유의한 차이가 없었다. 인플루엔자 A, B 바이러스 모두를 대상으로 oseltamivir 복용시에 발열 기간의 호전을 보여준 연구들이 있었다. Nicholson 등의 연구에서는 발열 발생 24시간 내에 투약한 환자들은 위약 투여 환자군보다 43시간(75 mg) 혹은 47시간(150 mg) 먼저 발열이 호전되었다¹¹⁾. 발열 48시간 내에 투여했을 때 44%가 1일 만에 해열($< 37.5^{\circ}\text{C}$) 되고 환자의 86%가 48시간 이내에 발열이 호전되어 투약 후 평균 발열 기간이 1.7일이었다¹⁷⁾. 인플루엔자 B 바이러스만을 대상으로 한 무작위 대조연구는 감염된 1-12세 소아들에서 질병 발생 48시간 이내에 oseltamivir 투약시 발열 기간의 유의한 감소를 보여주었다¹⁸⁾. 하지만 핀란드에서 2007-2009년 기간 동안 인플루엔자 B 바이러스 감염 1-3세 소아를 대상으로 한 무작위 대조군 연구는 24시간 내에 투약도 뚜렷한 효과를 보여주지 못하여 위의 결과들과 상반된 결과를 보여주었다¹⁹⁾.

연구 결과들의 차이는 대상자 수, 연령, 인종 등 연구 설계 과정에서의 차이와 계절별, 유행 지역별 NAIs에 감수성이 다른 인플루엔자종이 원인일 수 있다. 하지만 공통적으로 인플루엔자 B 바이러스 감염 유행 시기에 oseltamivir를 시도하고자 할 때는 증상 발생 초기에 투여하고 48시간의 경과 관찰이 중요할 것이다.

Oseltamivir의 인플루엔자 B 바이러스에 대한 효과는 연령, 약제 내성과 관련이 있다. Sugaya 등은 oseltamivir의 인플루엔자 B 바이러스에 대한 50% 억제농도(IC_{50} , half maximal inhibitory concentration)가 인플루엔자 A (H3N2) 보다 높아서 인플루엔자 B 바이러스에 대한 항바이러스제의 효과가 인플루엔자 A 보다 낮아, 특히 5세 미만에서 현저하고, 11-15세에서는 차이가 없어져 연령과 면역 상태에 따라 약에 대한 감수성이 다르다고 보고하였다¹⁰⁾.

NAIs에 대한 인플루엔자 B 바이러스의 내성 정도는 낮으나 다른 종류의 저항성 분자적 표지자 수는 인플루엔자 B 바이러스가 A 바이러스보다 높다²⁾. Fujisaki 등은 항바이러스제를 복용한 적이 없는 환자를 대상으로 인플루엔자 B 바이러스에서 단일 E105K 변형으로 oseltamivir에

대한 감수성의 감소를 보여주었다²⁰⁾. 아시아 태평양 지역의 2011년 동안 oseltamivir의 내성 연구는 인플루엔자 A (H1N1) 보다는 인플루엔자 B 바이러스에서 훨씬 낮은 내성을 보고하고 있으나 IC₅₀이 인플루엔자 A보다 30배 더 높기 때문에 NA 돌연변이에 대한 지속적 감시의 필요를 강조하였다⁹⁾.

신속항원 검사는 2009-2010의 H1N1 대유행시기에 민감도와 특이도에 대한 많은 연구가 이루어졌다²¹⁾. 저자들의 결과에서 약제 투여군에서 신속항원 검사의 빈도가 높았다. 신속한 결과가 항바이러스제 투여에 영향을 줄 것이다. 하지만 투여군과 비투여군간에 진단까지의 시간에 차이가 없고, 투여군에서도 PCR 검사시에 oseltamivir의 투여가 동시에 이루어져 oseltamivir의 효과에 검사방법의 영향은 낮을 것이다.

본 연구는 후향적 연구이며 증상 발생 48시간 이내 치료군의 환자수(10명)가 적었고 외래 진료 환자들에 대해서는 oseltamivir 복용 후 재내원이 적어 oseltamivir의 효용성을 정확히 판단할 수 없다. 그러나 2011-2012년 국립보건원 보고²²⁾에서 유행한 인플루엔자 B 바이러스의 예방접종약제와의 일치율도 높았고, 약제 내성도 발견되지 않았다. 이러한 시기의 일정한 연령대의 인플루엔자 B 바이러스 감염 소아를 대상으로 시행된 저자들의 연구는 대부분 입원 후에 oseltamivir 투약을 했기 때문에 약제에 순응도가 확인되고 대상 환자들이 면역이나 호흡기 등의 기저 질환이 없는 환자들에서 이루어졌다. 이는 약제 반응에 대한 다른 변수의 차이가 적어 oseltamivir의 투여 효과와 관련된 인자에 대한 기초 정보를 제공할 것이다.

저자들의 연구는 전체 환자들에서 oseltamivir 복용 전 치료군과 비치료군간의 임상적 특성에서 유의한 차이가 없었고 oseltamivir군에서 임상 경과의 유의한 차이가 없었다. 그러나 투약 시점에 따른 비교에서는 발열 시작 48시간 이내 oseltamivir의 투여는 발열 기간에 대하여 1.7일 감소를 보여주었다. 향후, 이러한 결과의 확인과 임상 적용을 위해서는 감염 여부에 대한 신속한 검사를 통한 전향적 연구를 통해 투약 시기, 연령과 다양한 변수를 포함하는 연구가 필요하다.

요 약

목적: 본 연구는 인플루엔자 B 바이러스에 대한 oseltamivir의 효능을 알아보고자 치료군과 비치료군간의 임상적 특징의 차이를 비교하였다.

방법: 2012년 1월부터 2012년 7월까지 입원하거나 외래 진료실을 방문하여 인플루엔자 B 바이러스에 감염된 소아 환자를 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다.

결과: 인플루엔자 B 바이러스에 의한 폐렴, 급성 기관지염, 급성세기관지염, 크롭으로 진단된 72명의 평균 나이는 3.6 ± 2.8 세 였다. oseltamivir 치료군은 38명(53%), 비치료군은 34명(47%)이었고 치료 시기를 고려하지 않았을 때 두 군의 입원 기간(4.18 ± 2.10 일 vs 4.79 ± 1.49 일, $P=.17$), 총 발열 기간(5.32 ± 2.07 일 vs 6.41 ± 3.25 일, $P=.09$)을 포함한 임상적 양상에 유의한 차이가 없었다. 비치료군, 48시간 이내 치료군, 48시간 이후 치료군간의 비교에서 임상적 양상에 유의한 차이가 없었다. 3세 이하의 환자들을 대상으로 두 군간의 비교에서도 유의한 차이가 없었다.

결론: Oseltamivir 복용 전 치료군과 비치료군간의 임상적 특성에서 유의한 차이를 나타내는 항목이 없어 oseltamivir의 적응증을 도출하기 어려웠으며 치료 후 임상 경과의 유의한 차이도 없었다. 그러나 투약 시점에 따른 비교에서는 발열 시작 48시간 이내에 oseltamivir를 투여한 군에서 발열 기간이 감소하는 경향을 보여주었으므로 향후 투약 시기를 고려하여 연령별 분석, 인플루엔자 B 바이러스 중에 대한 분석을 포함하는 대단위 연구가 필요하다.

References

- 1) Labella AM, Merel SE. Influenza. Med Clin North Am 2013;97:621-45.
- 2) Burnham AJ, Baranovich T, Govorkova EA. Neuraminidase inhibitors for influenza B virus infection: efficacy and resistance. Antiviral Res 2013;100:520-34.

- 3) Lee NY, Park JH, Kim GH, Jung JH, Cho KS, Kim SM. Viral etiology and clinical pattern of acute lower respiratory tract infection in children (Busan Area in 2002). *Korean J Pediatr Infect Dis* 2003;10:87-94.
- 4) Kwon JH, Chung YH, Lee NY, Chung EH, Ahn KM, Lee SI. An epidemiological study of acute viral lower respiratory tract infections in hospitalized children from 2002 to 2006 in Seoul, Korea. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2008;18:26-36.
- 5) Kim MS, Sung HW, Bae EY, Han SB, Jeong DC, Kang JH. The clinical characteristics of influenza B infection during the 2011-2012 influenza season. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2013;20:89-97.
- 6) Bicer S, Giray T, Col D, Erdag GC, Vitrinel A, Gurol Y, et al. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Ital J Pediatr* 2013;39:22.
- 7) Kang TG, Kim MJ, Kim BG, An HS, Yun HJ, Choi EJ, et al. Comparisons of clinical features among influenza A (H1N1) and seasonal influenza A and B during 2009 to 2010 at a single institution. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2011;21:269-76.
- 8) Kim SG, Hwang YH, Shin YH, Kim SW, Jung WS, Kim SM, et al. Occurrence and characterization of oseltamivir-resistant influenza virus in children between 2007-2008 and 2008-2009 seasons. *Korean J Pediatr* 2013;56:165-75.
- 9) Leang SK, Deng YM, Shaw R, Caldwell N, Iannello P, Komadina N, et al. Influenza antiviral resistance in the Asia-Pacific region during 2011. *Antiviral Res* 2013;97:206-10.
- 10) Sugaya N, Mitamura K, Yamazaki M, Tamura D, Ichikawa M, Kimura K, et al. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children. *Clin Infect Dis* 2007;44:197-202.
- 11) 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.
- 12) Seo ES, Park GH, Kim SM, Kim SW, Jung WS, Cho KS, et al. Oseltamivir efficacy, side effects, and safety in children with influenza. *Korean J Pediatr* 2010;53:56-66.
- 13) Roche Korea. Information on product : Tamiflu leaflet [Internet]. Seoul:Korea R, c2013. [cited 2013]. Available from: <http://www.roche.co.kr/file/Tamiflu%20leaflet.pdf>.
- 14) Kim SH, Park CH, Huh K, Shim GH, Kim HB, You SJ, et al. Comparison of clinical manifestation and laboratory findings between H1N1 and influenza B infection. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2012;22:64-70.
- 15) Nah SY, Park SE, Park JY, Lee HJ. Epidemiology of influenza virus over 8 years (1990-1998) in Seoul, Korea. *Korean J Infect Dis* 1999;31:210-6.
- 16) Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Maeda T, Satoh I, Hirotsu N, et al. A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B: a Japanese multicenter study of the 2003-2004 and 2004-2005 influenza seasons. *Clin Infect Dis* 2006;43:439-44.
- 17) Mitamura K, Sugaya N, Nirasawa M, Shinjoh M, Takeuchi Y. Effectiveness of oseltamivir treatment against influenza type A and type B infection in children. *Kansenshogaku zasshi* 2002;76:946-52.
- 18) Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis* 2001;20:127-33.
- 19) Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpaa R, Vahlberg T, Ziegler T, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010;51:887-94.
- 20) Fujisaki S, Takashita E, Yokoyama M, Taniwaki T, Xu H, Kishida N, et al. A single E105K mutation far from the active site of influenza B virus neuraminidase contributes to reduced susceptibility to multiple neuraminidase-inhibitor drugs. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;429:51-6.
- 21) Kim DK, Poudel B. Tools to detect influenza virus. *Yonsei Med J* 2013;54:560-6.
- 22) Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean influenza surveillance report, 2011-2012. *Public Health Weekly Report* 2012;5:873-81.