

타미플루의 임상적 처방

Clinical Use of Tamiflu (Oseltamivir)

장 미 수 | 서울의대 병리학교실 | Mee Soo Chang, MD
Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine

우 준 희 | 울산의대 감염내과 | Jun Hee Woo, MD
Department of Infectious Diseases, University of Ulsan College of Medicine
E-mail : thanks1126@paran.com

J Korean Med Assoc 2008; 51(8): 757 - 763

Abstract

Oseltamivir (Tamiflu, the trade name) is a neuraminidase inhibitor used for the treatment and prevention of influenza virus infection as well as those of avian influenza infection. The mechanism of action is inhibition of neuraminidase for blocking the release of newly formed virus particles from the infected respiratory epithelial cells and preventing the further spread of the virus. Development of resistance is rare. The adult dose is 75 mg (p.o.) b.i.d. for 5 days for treatment of influenza. The adverse drug reactions of oseltamivir are very rare but in children and adolescents careful monitoring is needed.

Keywords: Oseltamivir; Influenza; Avian influenza

핵심용어: 오셀타미비어; 타미플루; 인플루엔자; 조류인플루엔자

서론

그 2009년 4월 전국적으로 조류인플루엔자가 오리나 닭을 포함하는 여러 조류에 확산되었고 뒤이어 서울지역 동물원에 있는 꿩에서도 조류인플루엔자가 발견되어 국민들도 관심있게 추이를 주시하였다. 2008년 5월 8일 대한의사협회는 정확한 정보를 국민들에게 제공하기 위하여 조류인플루엔자에 대한 설명과 지침을 발표하였다(1). 여러 가지 농수산정책과 감염조류의 살처분 등의 대처로 이제는 더 이상의 새로운 조류인플루엔자의 발병 소식이 전해지지 않고 있다. 새로운 작용기전의 인플루엔자 치료제로서 neuraminidase

억제제인 oseltamivir와 zanamivir가 개발되어 인플루엔자 환자의 치료제로 사용되고 있으며 또한 조류인플루엔자의 치료제로도 이용되고 있다(2). Neuraminidase 억제제는 인플루엔자 예방효과도 있어서 인플루엔자 백신의 보조제로서 필요한 경우에 유용하게 사용될 것으로 기대된다(3).

새에서 유행하던 인플루엔자(influenza, 독감) 바이러스가 중간장벽을 넘어 사람에게 병독성인 조류인플루엔자 바이러스로 변한 것은 인간에게 치명적이 될 수 있고 세계적 유행병이 될 가능성이 상당하다. 그 이유는 사람에서 유행하던 인플루엔자 바이러스는 H1N1또는2또는3N1또는2아형이었고 조류인플루엔자 바이러스는 H5N1아형이므로 사람은

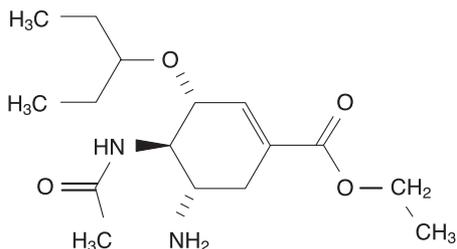


Figure 1. Structure of oseltamivir (Tamiflu).

인류 최초로 맞이하는 조류인플루엔자 바이러스에 대항할 수 있는 면역성을 지니고 있지 못하기 때문이다. 조류인플루엔자 환자는 아시아 특히 인도네시아, 베트남, 태국, 중국, 캄보디아에서도 발생되었다. 세계보건기구 자료에서 H5N1아형 조류인플루엔자 바이러스는 2008년 6월 19일 현재 385명의 환자를 발생시켰고 그 중 243명이 사망하였다. 건강했던 젊은이와 어린이에서 발병하였다는 점과 치사율이 높다는 두 가지는 우리들에게 놀라운 사실을 제공하는 것이다(4). 조류인플루엔자 바이러스는 병든 새를 조리하는 사람, 투계를 다루는 사람, 잘 조리되지 않은 새를 섭취한 사람들에게 감염될 수 있다. 사람에서 사람으로 감염이 전파된 예는 오직 한 예, 어린이에서 어머니로 전파된 증례에서만 관찰되고 있다. 현재까지 공기를 통하여 사람에서 사람으로 감염된 경우는 보고되지 않았다. 효과적으로 사용이 가능한 예방접종은 현재까지는 없고 향후 몇 년 이내 시판 예정이다(5).

조류인플루엔자의 잠복기는 보통 2~5일이지만 8일까지 길어지고 있다. 초기에는 38°C 이상의 고열, 몸살 증상이 있다가 호흡곤란, 폐렴을 거쳐 호흡부전으로 악화된다. 임상적으로 새에 노출된 환자가 있는 지역에서 사는 사람들이 중증호흡기 질환에 이환된 경우 조류인플루엔자를 감별하여야 하는데, 초기 증상은 특색이 없어 진단이 쉽지 않다. 콧물보다 목에서 생성된 분비물에서 조류독감 바이러스가 잘 분리된다. 진단방법은 목에서 나온 분비물에서 바이러스를 배양하거나, 분자생물학기법인 중합효소 연쇄반응 검사, 면역형광법, 혈청항체검사가 있는데 이들에서 한 가지 이상 양성반응이 관찰될 경우 진단할 수 있다. 몇몇 의심되는 환

자가 발생할 경우 임상검사, 진단, 치료를 위하여 격리병실에 입원한다. 심해지면 산소공급과 인공호흡기 등의 대증요법이 치료에 중요하다. 항바이러스 효과가 있는 치료제는 경구용 오셀타미비어(상품명인 타미플루), 흡입하는 자나미비어(상품명인 리렌자)가 있고 몇 가지 임상시험중인 약제로 페라미비어, 리바비린, 알파인터페론 등이 알려지고 있다.

의료인들이 정확히 진단하기 위하여 환자와 접촉 여부, 여행 경력, 새들에서 바이러스의 활동 상황 등을 알 필요가 있고 또 알아야 한다(6). 판매되는 신속항원검사는 민감도가 높지 않아 확진검사를 위하여 분자생물학 검사나 면역형광검사법 등 여러 가지 복잡한 기구가 필요하다. 세계보건기구의 전문가나 학자들이 가지고 있는 지식도 충분하지 못하므로 새들에서 조류독감바이러스가 발견된 국가의 병원이나 연구소는 물론 세계보건기구를 비롯한 국제적인 병원, 연구소에서 임상연구, 역학연구가 협조적으로 신속하게 이루어져야 한다(7).

대한의사협회지에서는 2005년 12월호에 조류인플루엔자에 대한 논문을 게재한 바 있고(8), 이번에 인플루엔자는 물론 조류인플루엔자의 치료제로도 언론매체에 잘 알려지고 상품명인 타미플루인 오셀타미비에 대하여 정리하였다.

Oseltamivir의 구조

인플루엔자에 대한 과거 치료제로서 amantadine, rimantadine이 사용되었지만 약제의 부작용 및 내성 발현 등 단점으로 말미암아 널리 사용되지 못하였다(6).

시알산(Sialic acid)과 유사 구조 물질이 인플루엔자 바이러스의 neuraminidase (NA)를 억제한다는 것은 1970년대에 처음 알려졌는데, neuraminidase의 효소활성부위와 3차 구조를 규명함에 따라 효과적인 neuraminidase 억제제가 개발되었다. 자연적인 sialic acid 유사 구조체인 oseltamivir는 neuraminidase의 효소활성부위에 경쟁적, 가역적으로 결합하여 억제 작용을 한다. Neuraminidase를 억제하기 때문에 A형과 B형 인플루엔자 바이러스 모두에 효과가 있다(2).

경구로 osetamivir phosphate를 투약하면 흡수되어 활성형인 osetamivir carboxylate로 변화되는데, osetamivir carboxylate는 인플루엔자 바이러스의 표면항원인 적혈구 응집소 hemagglutinin (HA)과 결합하여 호흡기상피세포에 침투와 배출에 관여하는 호흡기상피세포 수용체인 sialic acid와 유사구조를 가지고 있다(Figure 1).

Neuraminidase (NA)가 인플루엔자 바이러스 증식에 있어 중요한 역할을 하고 NA의 활성 부위는 인플루엔자 A 및 B 바이러스 모두에 안정적으로 존재하므로 치료제의 목표로서 적합하다(9). 인플루엔자 바이러스 표면 당단백인 NA는 소당류일부분(oligosaccharide moiety)과 말단 neuraminic acid residue를 연결하는 α -ketosidic bond를 절단하여 HA에 의해 인지된 수용체를 분해한다. 수용체 분해는 바이러스가 호흡기의 감염세포로부터 침투와 배출 활동을 원활하게 해준다. 바이러스 배출에의 또다른 장애는 새로이 합성된 HA 및 NA의 소당류쇄(oligosaccharide chain)의 neuraminic acid residue의 존재이다. 바이러스 입자(virion)의 HA가 이러한 neuraminic acid residue를 인지하여 결합함으로써 바이러스입자결합(progeny virion의 self-aggregation)을 초래한다. Virion 배출은 바이러스 표면 당단백과 세포막에 있는 NA의 수용체가 분해되어야 virion이 배출된다. Neuraminidase 억제제의 존재 하에서 virion은 감염된 세포막과 바이러스간에 그대로 부착되어 바이러스가 억제된다. 이러한 작용을 나타내는 대표적인 neuraminidase 억제제에 osetamivir와 zanamivir가 있다(9, 10).

오셀타미피어는 백색 또는 미황색 가루로 되어 있으며 경구용 경질캡슐제이다.

Osetamivir phosphate는 ethyl ester로 흡수되는데 경구 생체 이용률은 약 80%이며 간내 esterase에 의해서 활성화되며 대사된다. Ethyl ester form의 혈장 농도는 약 1시간에 최고 농도에 도달되며, 1~3시간의 반감기를 지닌다. Osetamivir carboxylate는 3~4시간에 최고 농도, 반감기는 6~10시간이다. Osetamivir carboxylate는 신장을 통하여 대사없이 사구체 여과 및 세뇨관 분비로 소변으로 배출되므로 중증 신부전시 용량 조절이 필요하다(3).

작용기전

인플루엔자 바이러스는 표면 당단백 항원인 HA와 NA를 가지고 있으며 항원의 종류가 인플루엔자 바이러스의 균주를 결정한다. HA hemagglutinin은 호흡기상피세포의 sialic acid 수용체에 결합하고 이를 통해 호흡기상피세포 침투과정에 관계하며 호흡기상피세포에서 완성된 인플루엔자 바이러스 입자가 세포 밖으로 유리되기 직전에는 호흡기상피세포의 sialic acid 수용체와 결합하여 새로운 바이러스 입자가 세포에 부착하는 역할을 한다. 새로 형성된 인플루엔자 바이러스 입자는 이 sialic acid 수용체와 hemagglutinin의 결합 고리를 분해하고 외부로 유리되어야 생활사를 지속할 수 있는데, neuraminidase는 sialic acid를 인지하는 효소 활성부위가 있어 이 결합 고리를 분해한다. NA 억제제는 neuraminidase의 작용을 차단하여 인플루엔자 바이러스가 세포 표면에 부착하고 더이상 분해하지 못해 바이러스 생산을 억제함으로써 치료효과를 나타낸다(8, 9). NA는 호흡기 상피세포를 싸고 있는 mucin의 sialic acid moiety를 절단하여 바이러스의 침투를 용이하게 하는 역할도 하는데 neuraminidase 억제제는 이 과정에서도 효과를 나타낼 수 있다(10).

내성기전

Neuraminidase 억제제에 대한 내성은 드물다. 지금까지 두 가지의 내성기전이 알려져 있다. 효소활성부위 변이(mutation)와 HA와 sialic acid residue에 결합 부위의 돌연변이에 의한 내성 발생 두 가지 기전이 있다. 변이에 의해서 neuraminidase의 효소활성부위 아미노산이 치환되어 neuraminidase 억제제가 효과적으로 결합을 하지 못해서 내성이 생기는 데, 내성과 관련되어 있는 돌연변이 부위들이 알려졌다. 그리고 hemagglutinin이 sialic acid residue에 결합하는 부위 또는 그 근처에 돌연변이가 생겨서 바이러스와 sialic acid residue와의 결합력을 감소시켜 neuraminidase의 작용 없이도 바이러스가 스스로 방출되어 치료제의 효과가 상실되어 내성이 발생된다(3). 이 경우에는

oseltamivir나 zanamivir를 포함한 다른 neuraminidase 억제제에 교차내성이 생긴다. Oseltamivir나 zanamivir에 대한 내성이 모두 보고되기는 하였으나 현재까지는 내성의 빈도는 매우 낮다. 돌연변이에 의해 내성을 획득한 바이러스는 전염력이나 생존력이 떨어진다.

Oseltamivir에 대해 내성인 A형과 B형 인플루엔자는 실험실적으로 유도가 가능하지만 여러 단계가 필요해서 통상 쉬운 현상은 아닌 것으로 보이지만 최근에 oseltamivir에 내성을 가진 인플루엔자가 증가하고 있음은 문제로 부각될 수 있다. 1999년에서 2002년 사이에 전 세계적으로 수집된 2,287 균주 중에서 8균주(0.33%)만이 oseltamivir에 10배 이상의 감수성 저하가 있었다(11). 2004~2008년에는 A형 인플루엔자에서 내성을 가진 비율이 8.6%였다(12).

약동력학

Oseltamivir phosphate는 활성이 없는 전구약물이며 경구투여 후에 신속하게 흡수되어 위장관, 간, 혈액 내에 있는 esterase에 의해 활성형태인 oseltamivir carboxylate로 변환된다. 캡슐과 현탁액 형태가 있으며 생체이용률은 대략 80%가 된다. 약제의 흡수는 음식의 섭취에 영향을 받지 않는다. 혈중 최고농도에 이르는 시간은 평균 2~4시간이다. 75mg 투여 후의 혈중 최고 및 최저 농도는 각각 0.35 μ g/mL과 0.14 μ g/mL이다. 분포용적(volume of distribution) 23~26L이고 단백결합률은 carboxylate의 경우 3%로 매우 낮다. 간의 cytochrome P-450 효소에는 영향을 미치지 않는다. Carboxylate의 혈중 반감기는 6~10시간이며 90% 이상이 carboxylate 형태로 소변을 통해서 배설된다. 따라서 신장 기능이 감소하여 크레아티닌 청소율이 30mL/분 이하인 환자에서는 용량 조절이 필요하다. Oseltamivir는 투석에 의해서 제거된다(2).

Oseltamivir를 발열성 인플루엔자 환자에서 증상 시작 1.5일 이내에 경구용으로 1회 75mg씩 1일 2회 5일간 투여시 증상기간은 1.2~1.4일간 단축되었으며 증상의 중증도를 30% 정도 낮추었으며 정상 활동으로의 복귀시간을 단축시켰다. 또한 발열기간, 기침, 보조요법의 필요, 마이

리스 분비역가 등을 낮추었다. Oseltamivir의 투여시 가장 빈번한 부작용은 오심이다. 이런 증상은 첫 용량을 복용한 후에 일시적으로 나타나며 대부분 1~2일 내에 없어진다. 위장관 부작용의 빈도는 음식과 함께 복용시 감소된다(3, 9).

사용 기준 및 용량

1. 인플루엔자의 치료

단순 인플루엔자에서 증상 발생 2일 내에서 사용하며 효과는 증상 발생 후 빨리 사용할수록 좋다. 중증 인플루엔자에서는 증상 발생 2일 후에 사용하였을 때 효과는 적절한 자료가 충분하지 않다(2). Oseltamivir의 투여기간은 5일이고 1세 이상에서만 처방하고 1세 미만에서는 권고되지 않는다. 외래에서 증상 발생 2일 내에 oseltamivir를 투여하면 A형과 B형 인플루엔자의 증상을 1일 정도 단축시킨다. 증상 발생 2일 이후에 항바이러스제를 투여하면 효과가 없다(10). 인플루엔자에 의한 세균성 폐렴, 인플루엔자 폐렴, 만성 질환의 악화와 같은 중증 합병증의 발생 감소와 인플루엔자 중증 합병증의 고위험군에서 인플루엔자의 예방 자료는 일부 연구에서 긍정적인 결과가 보고되었다.

실험실적으로 확인된 인플루엔자에서 oseltamivir를 투여하였을 때 폐렴 발생의 위험이 위약군보다 50% 낮았고 고위험군에서는 34% 낮았다. 무작위대조군연구에서 oseltamivir의 사용 환자에서 중이염의 발생빈도가 낮았다는 보고가 있으며 천식을 가지고 있는 어린이에서 oseltamivir 투여시 폐기능이 개선되고 천식 악화의 빈도가 줄어들었다는 보고가 있다.

2. 인플루엔자의 예방

(1) Oseltamivir 역시 백신 접종을 받지 않은 건강한 젊은 성인들에서 1일 75mg 1회 요법의 6주간 예방요법으로 인플루엔자 감염의 위험을 50% 감소시키고 인플루엔자 증상을 76%, 발열을 동반한 인플루엔자 증상을 90%, 바이러스 배양 양성 인플루엔자를 100% 감소시켰다(13, 14). 노인층, 특히 예방접종을 받은 양로원 수용자들에게서 예방효과

Table 1. Therapeutic dose and preventing dose of oseltamivir (CDC 2007, USA)

Oseltamivir	Age (years)	
	1~12	≥13
Therapy: for 5 d Influenza A, B	Body weight <15 kg: 2 mg/kg (max: 30mg) po bid	
	15~23kg: 45 mg po bid	75 mg po bid
	23~40kg: 60 mg po bid ≥ 40kg : 75 mg po bid	
Prevention: for 5 d Influenza A, B	<15kg: 2mg/kg (max: 30mg) po qd	
	15~23kg: 45 mg po qd	75 mg qd
	23~40kg: 60 mg po qd ≥ 40kg : 75 mg po qd	

가 입증되었고 가족내 접촉전파의 위험도를 감소시킴이 증명되어 미국 FDA는 2000년 겨울 oseltamivir를 13세 이상에서의 influenza A 및 B의 예방목적으로 사용하도록 허가하였다.

항바이러스제는 보조적으로 사용되어야 한다.

인플루엔자 예방을 위한 항바이러스제를 언제, 얼마 동안 투여할 것인가는 비용, 순응도, 부작용을 고려해야 한다. 또한 지역사회에서 인플루엔자 유행이 지속되는 동안은 매일 투약해야 한다. Oseltamivir는 1세 이상에서만 투여하며, 1세 미만에서는 권고되지 않는다.

인플루엔자 유행 중에 예방접종 금기로 인해 예방접종을 받지 못하는 사람은 예방투약의 대상이 되며 인플루엔자 관련 질환을 피하려고 자발적으로 원하는 경우에도 원칙적으로는 투여대상이 된다.

(2) 인플루엔자 예방 요법이 필요한 보조적 경우는 다음과 같다.

고위험군 환자 또는 병원 근무자들에서 인플루엔자 유행 중에 백신 접종 후 항체가 형성되기 전까지 2주 동안 보조 치료제로서, 양로원 및 집에서 고위험군을 간호하고 있는 백신 미접종자에서 감염의 전파를 막기 위해서, 장기이식이나 후천성 면역결핍증 등 면역저하 환자들에서 백신 접종 후 항체 형성이 충분하지 못할 것으로 예견될 때, 인플루엔자 백신 접종이 금기사항인 고위험 환자군에서 사용될 수 있다(15).

3. 조류인플루엔자 치료와 예방

조류독감으로 확진되거나 의심되는 환자와 가족간 접촉과 같은 밀접한 접촉을 한 고위험군에서는 사후 예방약제를 투여한다. 특별한 보호구없이 조류독감과 관련된 동물을 다루거나 환경을 다룬 사람, 조류독감으로 확진되거나 의심되는 환자의 기관삽입 등의 과정에 노출이 된 병원직원, 보호구없이 바이러스 검체에 노출이 된 검사실 직원 등은 중등도의 위험군이며 이들에게는 예방약제의 투여를 고려한다. 일차적으로는 oseltamivir

75mg을 1일 1회씩 7~10일간 투여한다. 조류독감 환자의 치료에 대한 연구자료는 매우 제한적이어서 적절한 용량이나 기간이 확립되지 않았다. 그러나 사람 인플루엔자에서의 효과를 근거로 하여 조류독감이 의심되는 환자에서는 oseltamivir 75mg 1일 2회 5일간 투여를 우선적으로 고려한다. Oseltamivir를 투여중인 환자에서 임상적으로 악화되어 약제내성이 의심되는 경우에는 내성과 관련된 부위가 다른 zanamivir를 추가할 수 있다(4, 5, 8).

4. 용 량

(1) A형 및 B형 인플루엔자의 치료

oseltamivir phosphate 75mg 용량의 캡슐 제제와 12mg/mL의 현탁액 형태로 경구투여 한다. 성인과 소아에 따라 치료와 예방 경우, 용법이 아래와 같이 달라진다 (Table 1).

- 1~12 세의 소아는
 - 15kg 미만: 2mg/kg (최대: 30mg) 1일 2회 5일
 - 15kg에서 23kg: 45mg 1일 2회 5일
 - 23kg에서 40kg: 60mg 1일 2회 5일
 - 40kg 이상: 75mg 1일 2회 5일
- 13세 이상의 청소년 및 성인은 75mg 1일 2회 5일

(2) A형 및 B형 인플루엔자의 예방

13세 이상의 청소년 및 성인은 75mg을 1일 1회 복용하며, 기간은 최소 7일 동안 또는 최대 6주 동안 투약한다. 투

약은 인플루엔자에 노출 후 2일 내에 시작해야 한다. 1세에서 12세까지의 소아에서는 1회 투여량은 치료시의 용량과 같으나 1일 1회만 복용한다.

(3) 신기능 저하자에서의 용량 조절

신장 기능이 저하되면 혈중에 활성형인 oseltamivir carboxylate 농도가 상승하기 때문에 용량 조절이 필요하다. 성인에서 크레아티닌 청소율 10~30mL/분일 때 치료 목적인 경우 75mg을 1일 1회로 변경하고 예방 목적일 경우에는 75mg을 2일에 1회씩으로 변경한다. 크레아티닌 청소율이 10mL/분 미만인 말기 신부전 환자나 투석을 받고 있는 환자에서의 적절한 용량에 대한 자료는 아직 없다(2).

이들 제제 모두에서 증상 시작 48시간 이내에 투여를 시작하면 이환기간을 줄이고 증상을 완화시킬 수 있다. 사용 기간은 평균 5일을 기준으로 하거나 증상 호전 후 1~2일 내에 중단하도록 한다.

Oseltamivir는 성인에 한하여 예방적으로 사용할 수 있으며(14, 15) 치료 목적으로는 1세 이상에서 모두 사용 가능하다고 FDA에서는 정하고 있으나 국내에서는 역시 1세 이상에서만 사용할 수 있도록 정하고 있다. 건강한 성인을 제외하고는 각종 면역저하자에서 neuraminidase 억제제의 효과에 대한 연구는 아직 미미하다. 단, 임신부를 기준으로 할 때 neuraminidase 억제제의 경우 동물실험에서의 최기성(teratogenicity)과 생식독성은 발견되지 않았다. 중증 인플루엔자의 합병증의 위험이 증가되었을 때, 특히 임신 2, 3기에 neuraminidase 억제제의 사용이 안전할 것이다. 특히 흡입 zanamivir는 전신적인 노출 위험이 낮으므로 이론적으로 한층 더 안전할 것이다(2).

5. 국내에서 neuraminidase 억제제의 보험인정 기준

다음의 기준으로 투여할 때 요양급여를 인정하며 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에 투여한 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 하고 있다. 인플루엔자 주의보가 발표된 이후나 검사에서 인플루엔자 바이러스 감염이 확인된 경우에 고위험군 환자(1세 이상 12세 이하 소아, 65세 이상, 면역저하자, 대사성 질환자, 심장 질환자 등)에서 초기 증상(기침, 두통, 인후통 등 2개 이상의 증상 및 고열)이 발생한지

48시간 이내에 투여된 환자에만 요양급여를 인정하고 있다. 조류독감의 경우, 조류독감 주의보가 발표된 이후에는 허가사항 범위 내(치료 및 예방) 투여시 요양급여를 인정한다.

약물이상반응

1. 약물상호작용

Probenecid는 신장에서 신세뇨관분비를 감소시킴으로써 oseltamivir carboxylate의 혈중 농도를 높인다. Oseltamivir와 인플루엔자 생백신(fluMist)의 효능을 감소시키므로 생백신 투여 48시간 전에는 중지해야 하고 생백신 투여 후 2주 동안은 재투여하지 말아야 한다. 그 밖에 특이한 약물상호작용은 알려지지 않았다.

2. 약물부작용

Oseltamivir와 zanamivir는 부작용의 빈도가 낮다. Oseltamivir의 가장 흔한 부작용은 15% 정도에서 나타나는 구역, 구토이고, 보통 투약 후 1~2일에 국한하여 경증으로 나타나고 투약을 중지해야 하는 경우는 매우 드물다. 2006년 11월 oseltamivir 생산회사에서는 일본의 청소년에서 이약을 복용한 후 이상행동과 치명적인 자해행위를 보인 증례들을 보고하였다(3). 현재까지 이 약과의 인과관계를 설명할만한 근거는 없으나 어린이를 포함한 청소년에서 투약 후 관찰이 필요하다(16). 그 밖에 1% 이하에서 당뇨 악화, 부정맥, 간염, 위막성 대장염, 발진, 발작, 얼굴 또는 혀가 붓는 증상, 피부표면 괴사, 이상 협심증이 나타났고 예방요법에 두통(20%), 피로(8%), 기침(6%), 설사(3%) 등이 나타났다.

임신에서는 미국 FDA 분류 C에 속한다. 즉, 임신에서의 안전성 여부에 대한 임상적인 연구가 없다. 따라서 임신중의 사용은 장점과 단점을 평가하여 개별적으로 결정되어야 한다. 아직까지는 임신중에 oseltamivir의 사용으로 인해 부작용이 있거나, 태아에게 부작용이 있었다는 보고는 없다(2, 3).

Oseltamivir 또는 그 밖의 sialic acid 구조에 기반한 neuraminidase 억제제에 과민반응을 보이는 경우에는 사용하지 말아야 한다.

참고문헌

1. Korean Medical Association/ Korean Academy of Medical Sciences Material for Media. Avian Influenza (AI) Recommendations for People May 8, 2008.
2. The Korean Society of Infectious Diseases. Infectious Diseases. Seoul: Koonja Publishing, 2007.
3. Moscona A. Medical management of Influenza infection Annu Rev Med 2008; 59: 397-413.
4. Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, Lochindarat S, Nguyen TK, Nguyen TH, Tran TH, Nicoll A, Touch S, Yuen KY; Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med 2005; 353: 1374-1385.
5. Writing committee of the second world health organization consultation on clinical aspects of human infection with avian influenza A(H5N1) virus. Update of avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. N Engl J Med 2008; 358: 261-273.
6. Woo JH. Pneumonia and Clinical Understanding Ulsan UUP 1998.
7. World Health Organization. Influenza pandemic preparedness plan. The role of WHO and guidelines for national and regional planning. Geneva, Switzerland April 1999.
8. Cheong HJ. Avian Influenza. J Korean Med Assoc 2005; 48: 1195-1205.
9. Eric De Clercq. Antiviral agents active against influenza A viruses. Nature reviews 2006; 5: 1015-1025.
10. Moscona A. Neuraminidase Inhibitors for Influenza. N Engl J Med 2005; 353: 1363-1373.
11. Monto AS, McKimm-Breschkin JL, Macken C, Hampson AW, Hay A, Klimov A, Tashiro M, Webster RG, Aymard M, Hayden FG, Zambon M. Detection of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors in global surveillance during the first 3 years of their use. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2395-2402.
12. Sheu TG, Deyde VM, Okomo-Adhiambo M, Garten R, Xu X, Bright R, Butler E, Wallis TR, Klimov AI, Gubareva LV. Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance among human influenza A and B viruses circulating worldwide in 2004-2008. Antimicrob Agents Chemother 2008 Jul 14. (Epub ahead of print)
13. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, Huson L, Ward P, Mills RG. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza, N Engl J Med 1999; 341: 1336-1343.
14. Couch RB. Prevention and treatment of influenza. N Engl J Med 2000; 343: 1787.
15. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza. MMWR Recomm Rep 2007; 56 (RR-6).
16. Whitley RJ. The role of oseltamivir in the treatment and prevention of influenza in children. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2007; 3: 755-767.



Peer Reviewers Commentary

인플루엔자 유행주기에 따르면 앞으로 몇년 내에 세계적으로 인플루엔자가 크게 유행할 것으로 우려되며, 특히 국내에는 금년 봄 조류 인플루엔자가 유행했기 때문에 돌아오는 겨울이 조류 인플루엔자의 추후 상황을 결정할 주요한 시기가 될 것으로 생각된다. 이 논문은 인플루엔자 치료와 예방에 효과적인 유일한 경구 항바이러스제인 타미플루(oseltamivir)의 작용기전, 적응증, 용법, 용량 및 안전성에 대한 중요한 정보를 제공하고 있다. 타미플루는 H5N1 고병원성 조류 인플루엔자에도 효과적이어서, 각국이 대유행 인플루엔자에 대한 대비책으로 타미플루를 비축하고 있다. 그러나 최근 타미플루와 관련하여 내성 바이러스 출현과 안전성에 대한 문제가 대두되고 있다. 특히 2007~2008년 겨울, 유럽과 미국에서 타미플루에 내성이 있는 계절 인플루엔자 H1N1 바이러스의 급격한 출현이 문제가 되고 있다. 2008년 2월의 타미플루 내성(H274Y) H1N1 바이러스 빈도는 유럽에서 14%, 미국 5% 및 캐나다 10%로 보고되고 있으며 최근 일본에서도 1.6%를 보고하고 있다. 아직 우리나라에는 내성이 발견되지 않았으나 내성 인플루엔자 바이러스 출현에 대한 감시가 필요하다. 이런 시점에서 인플루엔자 및 조류 인플루엔자의 주요 예방 및 치료제인 neuraminidase inhibitor 처방에 관한 종설 논문이 실린 것은 시기적으로 매우 적절하다. 인플루엔자는 모든 의사들이 진단하고 치료해야 하는 흔한 질환이므로 진단, 치료제의 사용 기준, 처방 용량, 약제 대사 및 내성 발현에 관하여 널리 알릴 필요가 있겠고, 이번 논문은 인플루엔자의 적절한 처방에 도움을 줄 것으로 기대된다.

[정리: 편집위원회]