Journal of Bacteriology and Virology 2012. Vol. 42, No. 4 p.284 – 293
http://dx.doi.org/10.4167/jbv.2012.42.4.284

Review Article

Antiviral Agents Against Influenza Viruses

Sehee Park[1,2], Jin Il Kim[1,2] and Man-Seong Park[1,2*]

[1]Department of Microbiology, [2]Center for Medical Science Research, College of Medicine, Hallym University, Chuncheon, Gangwon-do, Korea

In annual epidemics and occasional pandemics, influenza viruses cause acute respiratory illnesses in infected humans. Vaccines and antiviral drugs are two main arsenals available for a fight against influenza viruses. However, vaccines often exhibit a limited efficacy in high risk populations, and antiviral drugs are always concerned for mutations, which confer viral resistance. Here we review current advances and knowledge in relation to the usage of antiviral drugs as a prophylactic or therapeutic and the mechanism of resistant variants mainly against the neuraminidase inhibitors. Comprehensive understanding of the resistant mechanism will pave a road for developing new antivirals and/or finding medical or natural alternatives inducing less frequent resistance, and application of combination therapy using two or three different kinds of antivirals can suggest a useful medical intervention against both of seasonal and highly pathogenic influenza viruses including resistant variants. In this review, we provide insights of antiviral drugs for the control and prevention of influenza viruses.

Key Words: Antiviral drugs, Combination therapy, Influenza, Neuraminidase, Resistance

서 론

인플루엔자바이러스(influenza virus)는 호흡기질환을 일으키는 바이러스 중 하나로서, 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에 따르면 매년 계절성 인플루엔자바이러스(seasonal influenza virus)에 의해 약 25만~50만 명이 사망하는 것으로 알려져 있다 (1). 인플루엔자바이러스는 *Orthomyxoviridae* 과(family)에 속하며 A, B, C형으로 분류된다 (2). A형은 사람뿐 아니라 돼지, 말, 개 등의 포유류, 그리고 야생 조류 및 가금류 등을 포함하는 다수의 동물이 감염숙주로 알려져 있으나, 이와 달리 B형과 C형 바이러스는 사람만을 감염시키는 것으로 알려져 있다 (3). 한편, A형 바이러스는 입자 표면에 존재하는 당단백질인 hemagglutinin (HA)과 neuraminidase (NA)의 항원성에 따라 각각 17개와 10개의 아형(subtype)으로 분류된다 (2). 이러한 인플루엔자바이러스에 의한 감염은 인후염(laryngopharyngitis), 고열(high fever), 두통(headache) 등의 심각한 호흡기 감염질환을 유발하며, 폐렴균 등의 2차 감염에 의한 합병증으로 사망하는 경우도 있다 (4).

해마다 반복되는 계절성 유행성 독감과 달리 간헐적으로 발생하는 인플루엔자 대유행(influenza pandemic)은 단기간에 많은 생명을 위협할 수 있는 것으로, 지난 20세기에는 H1, H2 및 H3 아형 바이러스에 의해 3차례 발생하였다 (3). 조류 유래의 인플루엔자바이러스 유전자 유입으로 발발된 세 차례의 대유행 중 (5), 가장 피해가 심했던 대유행은 1918년 스페인 독감(Spanish influenza, H1N1)이다. 1차 세계대전의 혼란 시기에 유행한 스페인 독감은

Received: October 15, 2012/ Revised: November 17, 2012/ Accepted: November 21, 2012
*Corresponding author: Man-Seong Park, Ph.D. Department of Microbiology, Center for Medical Science Research, College of Medicine, Hallym University, Chuncheon, Gangwon-do, 200-702, Korea.
Phone: +82-33-248-2632, Fax: +82-33-252-2843, e-mail: manseong.park@gmail.com
**This study was supported by a grant from the Korea healthcare technology R&D project of the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (Grants No. A103001).
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/license/by-nc/3.0/).

발생 몇 개월 이내에 전 세계로 빠르게 전파되어 약 5천만 명의 사망자가 발생한 것으로 확인되고 있다 (6). 이후 1957년 아시아 인플루엔자(Asian influenza, H2N2) 대유행은 주로 영유아와 노인에게 집중적으로 발생되어 약 100만 명이 사망하였으며, 1968년 홍콩 인플루엔자(Hong Kong influenza, H3N2) 대유행 시에는 약 100만 명의 사망자가 발생하였다 (5). 이 대유행 사례처럼, 서로 다른 아형 바이러스 간의 유전자재편성(genetic reassortment)으로 유발되는 항원대변이(antigenic shift)는 새로운 인플루엔자바이러스를 발생시키는 주요 원인이다. 21세기 최초의 인플루엔자 대유행은 돼지 유래의 H1N1 바이러스에 의해 2009년 북미에서 처음 발생하였다 (7). 하지만, 발생 초기의 급속한 전파속도와 세계 각지에서의 환자 속출로 인한 우려와는 달리 2009년 대유행 인플루엔자바이러스(2009 pH1N1)는 과거 발생한 대유행에 비해 다소 경미하였다. 동물모델에서 2009 pH1N1의 병원성은 다소 높았지만 치사율(mortality)은 계절성 인플루엔자바이러스와 유사하였다 (8, 9). 그리고 1997년 이후 H5N1 고병원성 조류인플루엔자(Highly Pathogenic Avian Influenza, HPAI) 바이러스에 의해 지속적인 인체 감염사례가 보고되고 있다. 이에 최근 HPAI H5N1 바이러스와 2009 pH1N1 간의 유전자재편성에 의한 항원대변이 발생에 관한 우려가 많아 유전자재편성 바이러스를 직접 제조하여 사람 집단 내 전파력(human-to-human transmission)을 분석하기도 하였다 (10, 11). 또한, 최근 보고된 돼지 유래(swine origin)의 H3N2 (swH3N2) 및 조류 유래(avian origin)의 H7N3 (avH7N3) 바이러스에 의한 인체 감염사례는 지속적인 동물 인플루엔자바이러스에 대한 감시체계의 필요성을 역설하고 있다 (12, 13). 그리고 동물 유래 바이러스에 의한 인체 감염의 경우, 항원대변이에 의해 새로이 생겨난 바이러스처럼 인체는 보통 면역 부재현상을 나타내어, 결국 사용할 수 있는 의학적 수단은 항바이러스제 뿐이다. 실제로 HPAI H5N1, swH3N2 및 avH7N3 감염 환자에 대한 치료법은 항바이러스제를 우선적으로 적용하는 것이다.

물론, 인플루엔자바이러스 감염의 최우선 예방책은 백신접종이다. 하지만, 인플루엔자 백신접종은 끊임없는 항원소변이(antigenic drift) 또는 항원대변이에 의한 면역회피(immune evasion)와 대유행 같은 상황에서는 백신공급의 지연 및 부족 등의 문제가 나타날 수 있다. 또한, 1997년과 2005년에 나타난 사람 집단에 유행하는 균주와 백신균주의 불일치(vaccine mismatch) 현상은 현재 사용되고 있는 삼가백신(trivalent influenza vaccine, TIV)의 한계점이다 (14, 15). 그러므로 백신에 문제점이 있을 경우 항바이러스제는 감염의 확산을 막는 유용한 방편이 될 수 있다. 실제로 항바이러스제가 적용된 경우 인플루엔자바이러스 감염 치료 및 전파력 억제에 효과적인 것으로 보고되었다 (16, 17). 특히 노인, 임신부, 만성 폐질환자, 심장질환자 등의 면역저하자에서 발생하는 인플루엔자 감염은 세균성 폐렴과 같은 합병증의 유발이나 앓고 있던 만성질환의 악화로 이어지는 경우가 빈번하기 때문에, 감염 초기 항바이러스제의 사용은 합병증 및 병증의 악화 예방에 필수적인 것으로 보고되고 있다 (18). 하지만 지속적인 항바이러스제의 사용은 내성바이러스의 출현을 야기할 수 있다. 이에 본 논고에서는 내성바이러스의 출현 기전 및 이를 제어할 수 있는 한 방법인 항바이러스제 병합요법(combination therapy)에 관해 논의하고자 한다.

1. 항바이러스제 및 내성바이러스의 유전자변이

인플루엔자 감염환자에게 사용되는 인플루엔자 치료제는 크게 M2 이온통로억제제(M2 ion channel inhibitor, M2I)와 NA 억제제(NA inhibitor, NAI)가 있다(Fig. 1). M2I는 A형 인플루엔자바이러스의 M2 단백질 기능을 억제하는 것으로 알려져 있다. Amantadine (Symmetrel®)과 rimantadine (Flumadine®) 등이 포함된 M2I는 일반적으로 endosome에서 바이러스 내로 유입되는 수소이온(H+) 통로를 차단하여 바이러스의 외피(envelope)가 탈피(uncoating)되는 것을 방해한다. 이것은 결국 바이러스의 복제효소복합체(ribonucleoprotein complex)가 세포질 내로 방출되는 것을 막아 바이러스의 증식을 억제할 수 있다 (3). 하지만, 최근 유행하는 대부분의 A형 바이러스들은 M2I에 대한 내성 유전자변이(S31N)을 보유하고 있고, B형과 C형 바이러스에는 효과가 없어 일차적 약제로 선택되지 않고 있다 (19).

Oseltamivir (Tamiflu®)와 zanamivir (Relenza®)로 대표되는 NAI는 인플루엔자바이러스의 표면 당단백질인 NA의 활성부위(active site)에 부착하여 NA의 효소 기능을 억제하는 약물로, 동물모델과 사람에서 치료 효과가 입증되어 현재 임상에서 가장 많이 사용되고 있다 (20). 그리고 NAI는 백신처럼 바이러스의 감염을 직접 예방할 수 없지만, 감염 초기에 사용하면 치료 효과가 좋고 약물의 안전성 또한 뛰어나 예방적 처방까지 이루어질 수 있다 (21, 22). 최근 또 다른 NAI인 peramivir (Perami Flu®)가 개발

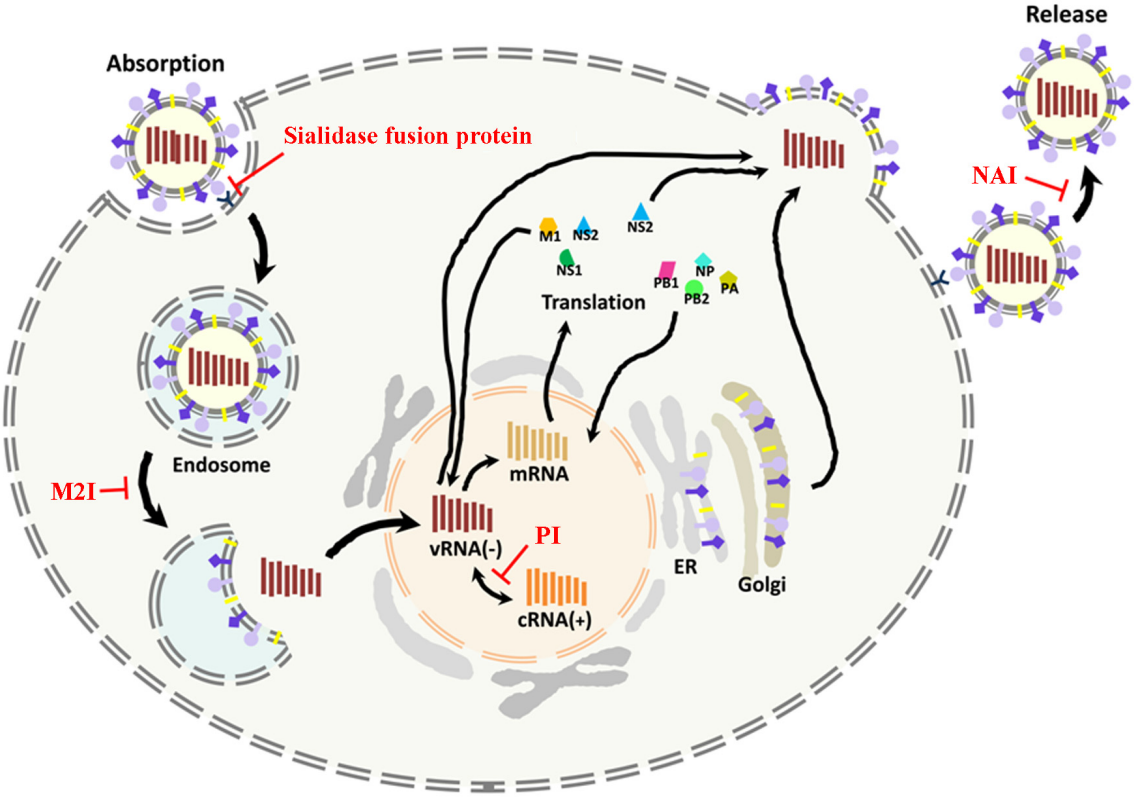

Figure 1. Antiviral agents against influenza virus. Sialidase fusion protein blocks the binding of influenza virus to its cellular receptors in the cell surface. M2 ion channel inhibitors (M2I) block the ion channel produced by M2 protein. Neuraminidase inhibitors (NAI) block the process of release of influenza viruses from infected cells. Polymerase inhibitor (PI) inhibits influenza virus polymerase activity.

되어 일본과 우리나라에서만 승인, 사용되고 있다. 이처럼 NAI는 백신과 더불어 인플루엔자 감염을 효과적으로 억제하는 수단으로 간주되고 있다. 그러나 현재 NAI 사용으로 인한 내성바이러스(resistant variant)가 출현하고 있어(Table 1) 이에 대한 적극적인 감시가 이루어질 필요성이 있다 (23). 1999년 NAI의 처방이 시작된 이후 초기 약 3년 간의 통계에 따르면, NA의 N274Y (mutation of asparagine into tyrosine at NA residue 274, N2 numbering) 변이로 대표되는 NAI 내성주의 분리율은 0.33% (8/2,287 검체)에 불과했다 (24). 하지만, 2008년에 이르러 노르웨이를 비롯한 유럽 각국에서 확인된 NAI 내성주의 분리율은 약 20%에 이르렀다 (25). 그리고 2009년 H1N1 대유행 발생 직전에는 NAI 내성주가 전체 H1N1 바이러스의 약 95%를 차지한 것으로 확인되었으나 (26), 이런 내성바이러스의 출현은 NAI의 사용건수에 정비례하여 나타난 것은 아니었다 (27, 28). 그러므로 NAI 내성주들의 발생 기전 및 사람 집단 내의 전파효율을 이해하는 것은 내성주의 출현에 대한 대응전략을 마련하는데 매우 중요하다. 일반적으로 NA 단백질 활성부위에서 일어나는 H274Y 유전자변이는 oseltamivir에 대한 내성을 유도하는 변이로, NA의 효소활성을 감소시키는 것으로 알려졌다. 그러므로 NA 단백질 내 H274Y 변이는 감염세포로부터 자손 바이러스의 방출이 감소되는 현상이 발생할 수 있어 이는 진화적으로 바이러스 생존에 유리한 선택은 아니다 (29). 또한, zanamivir에 대한 내성변이로 확인된 E119G/D/A (mutation of glutamic acid into glycine, aspartic acid, or alanine at NA residue 119) 변이는 NA 단백질의 효소활성과는 무관한 구조틀 부위(framework site)에서 일어난다. 이 유전자변이로 zanamivir의 guanidinium 잔기와 NA 단백질 119번 아미노산인 글루탐산(E119) 간의 상호작용이 상실되어 내성이 유발된다 (3). 이렇듯 바이러스는 내성을 획득할 수 있는 유전자변이를 통해 NAI에 의한 압력으로부터 탈출에 성공할 수 있다. 그러나 이런 내성변이는 바이러스의 생존에 유리한 선택이 아닐 수도 있어, 이를 보

Table 1. Summary of NA mutations conferring resistance to neuraminidase inhibitors.

Virus	NA mutations[a]	Viral phenotypes against NAI (based on the IC_{50} value)		
		Oseltamivir	Zanamivir	Peramivir
A/H1N1	E119A/D/E/V	S/R[b]	R	R
	Q136K	S	S	
	H274Y	R	S	R
	H274Y + I222V/R	R	S/I/R	R
	H274Y + R221Q + V233M	R		
	N294S	R	S	I/R
A/H3N2	E119I/V	R	S/I/R	S/R
	E119V + I222V	R	S	S
	Q136K	S	R	
	D151A/D	S	R	
	Deletion 245-248	R	I	S
	R292K	R	R	
	N294S	R		
A/H5N1	E119G	I	R	
	D198G	I	R	
	H274Y	R	S	
	N294S	R	S	
B	R152K	R	R	R
	D198N	R	R	S
	H273Y	R	S	R
	R371K	R	R	

[a]N2 numbering
[b]S, susceptible; I, intermediate (5-fold < wild-type IC_{50} < 10-fold); R, resistant (>10-fold increase in wild-type IC_{50}); based on the NAI susceptibility definition of Neuraminidase Inhibitor Surveillance Network (www.nisn.org)

완하기 위해 바이러스는 적절한 보상변이(complementary mutation)를 나타내는 것으로 알려졌다. 즉 NA 단백질 내의 R221Q (mutation of arginine into glutamine at NA residue 221)와 V233M (mutation of valine into methionine at NA residue 233) 변이는 H274Y 변이로 인한 NA 단백질의 효소활성 저하를 회복시켜 주는 것으로 확인되었고 (30), I222V (mutation of isoleucine into valine at NA residue 222) 변이는 H274Y 또는 E119V 내성변이에 대한 보상변이로 각각 H1N1, H3N2 아형 바이러스의 생존에 도움을 주는 것으로 나타났다 (31, 32). 그리고 HPAI H5N1 아형 바이러스에서 확인된 NA 단백질 내 N294S (mutation of asparagine into serine at NA residue 294) 변이는 H274Y 변이처럼 NAI에 대한 내성을 유발하지만 보상변이가 일어나지 않아도 감염된 족제비(ferret)에서 병원성이 증가하는 것으로 확인되었다 (33).

인플루엔자바이러스 표면 당단백질인 HA와 NA 단백질들의 균형(balance)은 바이러스의 증식에 매우 중요한 요소이다 (34). NAI 억압을 회피하는데 성공한 escape mutant 바이러스의 경우 NAI의 표적인 NA 단백질뿐만 아니라 HA 단백질에서도 유전자변이가 일어나는 것이 관찰되는데, 이것은 HA 단백질의 변화로 HA-NA 단백질 간의 균형이 조절되어 바이러스의 생존에 효과적이기 때문이다. 즉 H1N1 아형 바이러스의 HA 단백질 내 82, 141, 또는 189 (H3 numbering)번의 아미노산에 변이가 있을 경

우 NA 단백질 H274Y 변이를 갖는 내성바이러스가 더 효과적으로 증식할 수 있는 것으로 확인되었다 (35). 그리고 NAI에 내성인 NA 유전자를 가진 바이러스는 NAI에 감수성인 NA 유전자를 가진 바이러스보다 더 강한 전파력을 지닌 것으로 기니픽을 이용한 실험에서 판명되었다 (36). 즉 NA 유전자 이외의 나머지 7개 유전자보다 NA 유전자에 내성바이러스의 전파력을 결정 짓는 중요한 요소가 들어 있음을 알 수 있다. 2007년-2009년에 만연한 H1N1 아형 내성바이러스는 이런 특성을 토대로 전 세계적으로 바이러스가 확산된 걸로 여겨지고 있다. 그러므로 현재 사용되고 있는 NAI에 대한 내성바이러스를 효과적으로 감시하기 위해서는 내성을 결정짓는 유전자, 내성변이를 보완하는 보상 유전자, 그리고 전파력에 영향을 미치는 유전자 등 이들에 대한 종합적인 검토가 이루어져야 한다고 사료된다.

2. 신규 항바이러스제

(1) 숙주세포 내 시알산 비활성화제(sialidase fusion protein)

DAS181은 Fludase® (Nexbio, Inc., San Diego, CA) 상품명으로 개발되어, 호흡기 상피세포의 표면에 존재하는 시알산(sialic acid)을 비활성화하여 바이러스가 숙주세포에 감염되는 첫 단계인 부착(attachment)과정을 억제하는 것으로 알려져 있다(Fig. 1) (37). DAS181은 2009 H1N1 대유행 바이러스, H1N1, H3N2 아형의 계절성 인플루엔자바이러스, 그리고 HPAI H5N1 바이러스에 대해 모두 광범위한 효과를 나타내었다 (38~40). DAS181에 대한 제1상 임상시험에서는 중증 이상반응 없이 흡입이 가능하였으며, 현재 미국에서 임상2상 시험 중에 있다.

(2) 바이러스 중합효소 억제제(polymerase inhibitor, PI)

Respiratory syncytial virus (RSV)에 의한 감염질환 치료제로 승인된 ribavirin은 다른 DNA 및 RNA 바이러스에도 효과가 있는 광범위 뉴클레오시드 유사체(nucleoside analogue)이다 (41, 42). 하지만 ribavirin은 바이러스뿐만 아니라 숙주세포의 DNA 혹은 RNA 합성을 방해하며, 골수전구세포(bone marrow progenitors)에 독성을 나타내는 것으로 알려져 임상에서의 적용은 제한적이다. 같은 뉴클레오시드 유사체 계열의 항바이러스제인 Favipiravir (T-705)는 ribavirin과는 달리 바이러스의 유전자 복제과정에 작용하는 항바이러스제로 일본의 Toyama Chemical에서 개발되었다. T-705는 H1N1, H2N2, H3N2, H5N1 아형, B형, C형 인플루엔자바이러스, 그리고 H1N1 NAI 내성바이러스에서 효과가 입증되었다 (43). 동물실험에서도 효과가 입증되어, 바이러스 감염 후 최대 96시간이 지난 후 favipiravir를 투여하였을 때에도 88.9%의 생존율을 보였다. 또한 인플루엔자바이러스뿐만 아니라 arenavirus, West Nile virus, 그리고 yellow fever virus에 대해서도 효능을 보였다. 현재 인플루엔자바이러스에 대하여 미국에서 임상2상, 그리고 일본에서 임상3상 시험 중에 있다.

(3) 새로운 NA 억제제(neuraminidase inhibitor, NAI)

일본과 우리나라에서 허가된 peramivir는 새로운 정맥내주사용(intravenous, I.V.) NAI 제제이다. 2009년부터 국내에서 인플루엔자 감염으로 위독한 환자들에게 사용되고 있고, 당뇨병, 만성폐질환, 그리고 면역억제제로 치료받는 인플루엔자 감염환자들에서 약물의 효과 및 안전성이 확인되었다 (44). 또한, 이들 환자들에게서 특별한 부작용 없이 인플루엔자로 인한 유병기간을 단축시킨 것으로 판명되었다 (45). 하지만, H274Y 변이를 갖고 있는 oseltamivir 내성바이러스에 교차 내성을 보이기 때문에 내성바이러스로 인한 감염 치료에는 peramivir의 사용이 제한적이다 (46). CS-8958로 알려진 laninamivir는 zanamivir와 유사한 분자 구조를 가지는 NAI이며, 건강한 성인 남성을 대상으로 한 약동학(pharmacokinetics)평가 결과, 분말 형태로 흡입을 하였을 때 약물의 반감기는 약 3일이며 체내 잔존 시간이 약 144시간인 것으로 확인되었다 (47). H1N1, H3N2 계절성 인플루엔자바이러스, 그리고 HPAI H5N1 및 B형 인플루엔자바이러스에 광범위한 효과를 보인 laninamivir는 임상시험에서 20~40 mg의 단독투여만으로도 5일간 2회씩 투여한 oseltamivir와 비슷한 항바이러스 효능을 나타냈다. 현재 일본에서 승인되어 Inavir® (Daiichi Sankyo, Tokyo, Japan)의 상품명으로 판매 중이다. 또 다른 경구용 NAI인 A-315675는 인플루엔자바이러스에 감염된 마우스에서 효과가 입증되었으나 아직 임상시험에 진입하지 못하여 개발 여부가 불확실한 것으로 알려져 있다.

3. 인플루엔자 감염 치료보조제로서 면역조절제(immunomodulator) 사용

최근 보고된 족제비 모델에서 HPAI H5N1 바이러스의 공기전파(aerosol transmission) 가능성은 HPAI H5N1 바이러스로 인한 대유행 발생의 우려를 다시금 부각시켰다

Table 2. Summary of reported combination therapies against influenza viruses.

Virus		M2I		NAI		PI		Reference
		Amantadine	Rimantadine	Oseltamivir	Peramivir	Rivabirin	Favipiravir	
A/H1N1	A/NWS/33				●	●		(54)
	A/NWS/33			●			●	(55)
	A/NWS/33			●	●			(56)
	A/Puerto Rico/8/34	●		●				(57)
	A/California/04/09				●		●	(58)
A/H3N2	A/Aichi/2/68		●	●				(59)
	A/Victoria/3/75			●			●	(55)
	A/Victoria/3/75		●		●			(60)
A/H5N1	A/Duck/MN/1525/81	●		●				(61)
	A/Duck/MN/1525/81			●		●		(61)
	A/Duck/MN/1525/81	●				●		(61)
	A/Duck/MN/1525/81			●			●	(55)
	A/Vietnam/1203/04	●		●				(62)
	A/Vietnam/1203/04			●		●		(63)
	A/Turkey/15/06			●		●		(63)
B	B/Sichuan/379/99			●		●		(64)

(10, 11). 1997년 이후로 계속되고 있는 HPAI H5N1 바이러스에 의한 인체 감염사례는 숙주의 면역체계에서 유발된 과도한 'cytokine storm'에 의한 병원성 증가에 기인한 것으로 알려져 있다 (48, 49). 하지만, 이러한 hypercytokinemia (cytokine storm)를 조절한다고 해서 HPAI H5N1 바이러스의 병원성이 낮아지는 것은 아니다 (50). 또한, glucocorticoids를 처방 받은 HPAI H5N1 감염환자의 예후가 상반된 결과를 도출한 점에서 논란이 있긴 하지만 (51, 52), HPAI H5N1에 의한 감염에 효과적인 대응책은 바이러스를 표적으로 하는 치료제와 과도하게 유발된 면역반응을 조절하는 치료제를 병합하여 사용하는 것일 수 있다. 미국 식품의약품안전청(Food and Drug Administration, FDA)에서 승인된 COX-2 inhibitor (celebcoxib, PF-04178903), macrolide (azithromycin, erythromycin, etc.), glucocorticoids, 그리고 statins 등의 면역조절 약물을 이용한 인플루엔자 감염질환 치료의 효용성이 입증된 경우가 있긴 하지만, 앞으로 더 많은 연구를 통해 임상에서의 적용여부가 평가되어야 할 것으로 판단된다 (53).

4. 병합요법(combination therapy)

인플루엔자바이러스에 의한 감염질환을 치료하는데 사용되는 항바이러스제의 단일요법은 효과가 다소 제한적이고, 항바이러스제에 대한 내성주를 유발할 수 있다는 단점이 있다. 이에 대한 대안으로 복수의 항바이러스제를 이용하거나 인플루엔자바이러스 억제에 효능을 보인 천연물 등의 보조제를 이용한 병합요법이 대두되고 있다 (Table 2) (54~64). C형 간염바이러스(hepatitis C virus, HCV) 환자 및 사람면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV)에 감염된 환자들을 대상으로 그 효용성이 확인된 병합요법처럼 (65, 66), 인플루엔자의 치료에 병합요법이 적용될 경우, 투여되는 항바이러스제의 용량을 최소화 할 뿐만 아니라, 서로 다른 두 약제 간의 상가(additive effect) 또는 상승(synergy effect)작용을 기대할 수 있고, 내성바이러스의 출현을 낮출 수 있다는 장점을 기대할 수 있다 (67).

인플루엔자바이러스에 의한 감염 치료에 이용되는 병합요법은 주로 M2I, NAI, 그리고 PI의 세 가지 제제를

사용한다(Table 2). 두 가지 NAI를 이용한 병합요법에선 oseltamivir와 peramivir 사이에 나타날 수 있는 길항작용(antagonism)에 대한 우려가 있었으나, 오히려 인플루엔자 바이러스를 억압하는 상승작용을 나타내는 것으로 확인되었고 (56), NAI와 M2I를 이용한 마우스 병합요법 실험에서 peramivir와 rimantadine의 병합요법은 바이러스 억제에 있어서 단일요법보다 우수한 상승작용을 나타내었다 (60). 또한 PI인 favipiravir와 oseltamivir의 NAI를 이용한 병합요법 역시 바이러스에 감염된 마우스의 생존율을 높여, 각 약물의 단독요법보다는 더 효과적으로 바이러스를 억제하는 것을 확인하였다 (55). 두 가지 약물의 조합뿐만 아니라 서로 다른 기전을 표적으로 하는 NAI, M2I 그리고 PI의 세 가지 제제 모두를 이용한 병합요법은 각 약물의 단일요법보다 더 높은 상승작용을 나타내었고, 내성바이러스에 대해서도 효능이 입증되어, 현재 임상시험 중에 있다 (68). 하지만, 2009년 발발한 H1N1 대유행 바이러스에 감염된 중증환자를 대상으로 시행된 oseltamivir와 zanamivir를 이용한 병합요법은 단독요법보다 효용성이 낮은 것으로 확인되어 (69), 향후 임상환자에 효과적으로 적용될 수 있는 최적화된 병합요법안을 마련하는 연구가 진행되어야 할 필요성이 있다.

결 론

인플루엔자바이러스는 사람에서 급성호흡기질환을 유발하는 병원체이다. 해마다 반복되는 계절성 인플루엔자 바이러스와 간헐적으로 발생하는 대유행은 인류에게 큰 폐해를 끼치고 있다. 현재 인플루엔자 감염질환에는 백신과 항바이러스제가 모두 개발되어 있어 감염질환을 억제하는데 매우 유용하게 사용되고 있다. 그러나 변신의 귀재인 인플루엔자바이러스에 좀 더 광범위하게 작용하는 효능(broad-spectrum efficacy)은 그 해 유행하는 바이러스에만 작용하는 백신보다 항바이러스제에 의해 나타날 수 있다. 특히 대유행 같은 위기 시에는 항바이러스제가 신속하고 효과적인 임상 대응책이 될 수 있다. 그리고 항바이러스제 사용으로 인한 내성바이러스의 출현 기전을 규명하고 항바이러스 효능을 상승시킬 수 있는 병합요법의 개발은 항바이러스제의 임상적 가치를 극대화 시킬 수 있는 또 다른 중요 수단이 될 수 있다. 그러므로 이를 위한 지속적이고 심도 있는 연구가 절실히 필요한 실정이다.

참 고 문 헌

1) WHO. Fact sheet: influenza (seasonal). www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/. 2009.
2) Palese P, Shaw ML. Fileds Virology, Ch.47 Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. 5th ed: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
3) Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. Fileds Virology, Ch.48 Orthomyxoviruses. 5th ed: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
4) Clark NM, Lynch JP 3rd. Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention. Semin Respir Crit Care Med 2011;32:373-92.
5) Palese P. Influenza: old and new threats. Nat Med 2004;10: S82-7.
6) Taubenberger JK, Reid AH, Janczewski TA, Fanning TG. Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2001; 356:1829-39.
7) Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, *et al*. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. Science 2009;325:197-201.
8) Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, Wadford DA, Pappas C, Zeng H, *et al*. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. Science 2009;325:484-7.
9) Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng PY, *et al*. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. Lancet Infect Dis 2012;12: 687-95.
10) Russell CA, Fonville JM, Brown AE, Burke DF, Smith DL, James SL, *et al*. The potential for respiratory droplet-transmissible A/H5N1 influenza virus to evolve in a mammalian host. Science 2012;336:1541-7.
11) Herfst S, Schrauwen EJ, Linster M, Chutinimitkul S, de Wit E, Munster VJ, *et al*. Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. Science 2012;336:1534-41.
12) CDC. Swine-origin influenza A (H3N2) virus infection in two cildren--Indiana and Pennsylvania, July-August 2011. MMWR

Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:1213-5.
13) CDC. Notes from the field: Highly pathogenic avian influenza A (H7N3) virus infection in two poultry workers -- Jalisco, Mexico, July 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61:726-7.
14) de Jong JC, Beyer WE, Palache AM, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD. Mismatch between the 1997/1998 influenza vaccine and the major epidemic A (H3N2) virus strain as the cause of an inadequate vaccine-induced antibody response to this strain in the elderly. J Med Virol 2000;61:94-9.
15) Skowronski DM, Masaro C, Kwindt TL, Mak A, Petric M, Li Y, *et al*. Estimating vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza using a sentinel physician network: results from the 2005-2006 season of dual A and B vaccine mismatch in Canada. Vaccine 2007;25:2842-51.
16) Sugaya N, Tamura D, Yamazaki M, Ichikawa M, Kawakami C, Kawaoka Y, *et al*. Comparison of the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir against influenza virus infection in children. Clin Infect Dis 2008;47:339-45.
17) Carrat F, Duval X, Tubach F, Mosnier A, Van der Werf S, Tibi A, *et al*. Effect of oseltamivir, zanamivir or oseltamivir-zanamivir combination treatments on transmission of influenza in households. Antivir Ther 2012;17:1085-90.
18) Lapinsky SE. H1N1 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients. Crit Care Med 2010;38:e52-7.
19) Jackson RJ, Cooper KL, Tappenden P, Rees A, Simpson EL, Read RC, *et al*. Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: a systematic review. J Infect 2011;62: 14-25.
20) Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. N Engl J Med 2005;353:1363-73.
21) He G, Massarella J, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802. Clin Pharmacokinet 1999;37:471-84.
22) Davies BE. Pharmacokinetics of oseltamivir: an oral antiviral for the treatment and prophylaxis of influenza in diverse populations. J Antimicrob Chemother 2010;65 Suppl 2:ii5-ii10.
23) Nguyen HT, Fry AM, Gubareva LV. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses and laboratory testing methods. Antivir Ther 2012;17:159-73.
24) Monto AS, McKimm-Breschkin JL, Macken C, Hampson AW, Hay A, Klimov A, *et al*. Detection of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors in global surveillance during the first 3 years of their use. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:2395-402.
25) Meijer A, Lackenby A, Hungnes O, Lina B, van-der-Werf S, Schweiger B, *et al*. Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007-08 season. Emerg Infect Dis 2009;15: 552-60.
26) WHO. Influenza A (H1N1) virus resistance to oseltamivir. WHO, Geneva, Switzerland. www.who.int/csr/disease/influenza/h1n1_table/en/. 2009.
27) Dharan NJ, Gubareva LV, Meyer JJ, Okomo-Adhiambo M, McClinton RC, Marshall SA, *et al*. Infections with oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) virus in the United States. JAMA 2009;301:1034-41.
28) Kramarz P, Monnet D, Nicoll A, Yilmaz C, Ciancio B. Use of oseltamivir in 12 European countries between 2002 and 2007--lack of association with the appearance of oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) viruses. Euro Surveill 2009;14.
29) Ives JA, Carr JA, Mendel DB, Tai CY, Lambkin R, Kelly L, *et al*. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both *in vitro* and *in vivo*. Antiviral Res 2002;55:307-17.
30) Bloom JD, Gong LI, Baltimore D. Permissive secondary mutations enable the evolution of influenza oseltamivir resistance. Science 2010;328:1272-5.
31) Baz M, Abed Y, McDonald J, Boivin G. Characterization of multidrug-resistant influenza A/H3N2 viruses shed during 1 year by an immunocompromised child. Clin Infect Dis 2006; 43:1555-61.
32) Pizzorno A, Bouhy X, Abed Y, Boivin G. Generation and characterization of recombinant pandemic influenza A (H1N1) viruses resistant to neuraminidase inhibitors. J Infect Dis 2011;203:25-31.
33) Kiso M, Ozawa M, Le MT, Imai H, Takahashi K, Kakugawa S, *et al*. Effect of an asparagine-to-serine mutation at position 294 in neuraminidase on the pathogenicity of highly pathogenic H5N1 influenza A virus. J Virol 2011;85:4667-72.
34) Mitnaul LJ, Matrosovich MN, Castrucci MR, Tuzikov AB, Bovin NV, Kobasa D, *et al*. Balanced hemagglutinin and neuraminidase activities are critical for efficient replication of influenza A virus. J Virol 2000;74:6015-20.
35) Ginting TE, Shinya K, Kyan Y, Makino A, Matsumoto N, Kaneda S, *et al*. Amino acid changes in hemagglutinin contribute to the replication of oseltamivir-resistant H1N1 influenza viruses. J Virol 2012;86:121-7.

36) Bouvier NM, Rahmat S, Pica N. Enhanced mammalian transmissibility of seasonal influenza A/H1N1 viruses encoding an oseltamivir-resistant neuraminidase. J Virol 2012;86:7268-79.
37) Malakhov MP, Aschenbrenner LM, Smee DF, Wandersee MK, Sidwell RW, Gubareva LV, *et al*. Sialidase fusion protein as a novel broad-spectrum inhibitor of influenza virus infection. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1470-9.
38) Belser JA, Lu X, Szretter KJ, Jin X, Aschenbrenner LM, Lee A, *et al*. DAS181, a novel sialidase fusion protein, protects mice from lethal avian influenza H5N1 virus infection. J Infect Dis 2007;196:1493-9.
39) Triana-Baltzer GB, Gubareva LV, Nicholls JM, Pearce MB, Mishin VP, Belser JA, *et al*. Novel pandemic influenza A (H1N1) viruses are potently inhibited by DAS181, a sialidase fusion protein. PLoS One 2009;4:e7788.
40) Hedlund M, Aschenbrenner LM, Jensen K, Larson JL, Fang F. Sialidase-based anti-influenza virus therapy protects against secondary pneumococcal infection. J Infect Dis 2010;201: 1007-15.
41) Balfour HH Jr. Antiviral drugs. N Engl J Med 1999;340:1255 -68.
42) Brooks MJ, Sasadeusz JJ, Tannock GA. Antiviral chemotherapeutic agents against respiratory viruses: where are we now and what's in the pipeline? Curr Opin Pulm Med 2004; 10:197-203.
43) Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, Sakamoto K, Smee DF, Barnard DL, *et al*. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. Antiviral Res 2009;82:95-102.
44) Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, *et al*. Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:5267-76.
45) Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, *et al*. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:2803-12.
46) Birnkrant D, Cox E. The Emergency Use Authorization of peramivir for treatment of 2009 H1N1 influenza. N Engl J Med 2009;361:2204-7.
47) Ikematsu H, Kawai N. Laninamivir octanoate: a new long-acting neuraminidase inhibitor for the treatment of influenza. Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9:851-7.
48) Yuen KY, Chan PK, Peiris M, Tsang DN, Que TL, Shortridge KF, *et al*. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. Lancet 1998;351:467-71.
49) de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJ, Chau TN, *et al*. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. Nat Med 2006;12:1203-7.
50) Salomon R, Hoffmann E, Webster RG. Inhibition of the cytokine response does not protect against lethal H5N1 influenza infection. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104: 12479-81.
51) Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, *et al*. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med 2005;353:1374-85.
52) Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Chunsuthiwat S, Sawanpanyalert P, Kijphati R, *et al*. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. Emerg Infect Dis 2005;11:201-9.
53) Darwish I, Mubareka S, Liles WC. Immunomodulatory therapy for severe influenza. Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9:807 -22.
54) Smee DF, Bailey KW, Morrison AC, Sidwell RW. Combination treatment of influenza A virus infections in cell culture and in mice with the cyclopentane neuraminidase inhibitor RWJ-270201 and ribavirin. Chemotherapy 2002;48:88-93.
55) Smee DF, Hurst BL, Wong MH, Bailey KW, Tarbet EB, Morrey JD, *et al*. Effects of the combination of favipiravir (T-705) and oseltamivir on influenza A virus infections in mice. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:126-33.
56) Smee DF, Hurst BL, Wong MH, Tarbet EB, Babu YS, Klumpp K, *et al*. Combinations of oseltamivir and peramivir for the treatment of influenza A (H1N1) virus infections in cell culture and in mice. Antiviral Res 2010;88:38-44.
57) Masihi KN, Schweiger B, Finsterbusch T, Hengel H. Low dose oral combination chemoprophylaxis with oseltamivir and amantadine for influenza A virus infections in mice. J Chemother 2007;19:295-303.
58) Tarbet EB, Maekawa M, Furuta Y, Babu YS, Morrey JD, Smee DF. Combinations of favipiravir and peramivir for the treatment of pandemic influenza A/California/04/2009 (H1N1) virus infections in mice. Antiviral Res 2012;94:103-10.
59) Galabov AS, Simeonova L, Gegova G. Rimantadine and oseltamivir demonstrate synergistic combination effect in an

experimental infection with type A (H3N2) influenza virus in mice. Antivir Chem Chemother 2006;17:251-8.

60) Bantia S, Kellogg D, Parker CD, Babu YS. Combination of peramivir and rimantadine demonstrate synergistic antiviral effects in sub-lethal influenza A (H3N2) virus mouse model. Antiviral Res 2010;88:276-80.

61) Smee DF, Hurst BL, Egawa H, Takahashi K, Kadota T, Furuta Y. Intracellular metabolism of favipiravir (T-705) in uninfected and influenza A (H5N1) virus-infected cells. J Antimicrob Chemother 2009;64:741-6.

62) Ilyushina NA, Hoffmann E, Salomon R, Webster RG, Govorkova EA. Amantadine-oseltamivir combination therapy for H5N1 influenza virus infection in mice. Antivir Ther 2007; 12:363-70.

63) Ilyushina NA, Hay A, Yilmaz N, Boon AC, Webster RG, Govorkova EA. Oseltamivir-ribavirin combination therapy for highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in mice. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3889-97.

64) Smee DF, Wong MH, Bailey KW, Sidwell RW. Activities of oseltamivir and ribavirin used alone and in combination against infections in mice with recent isolates of influenza A (H1N1) and B viruses. Antivir Chem Chemother 2006;17:185 -92.

65) Gelman MA, Glenn JS. Mixing the right hepatitis C inhibitor cocktail. Trends Mol Med 2010.

66) Evering TH, Mehandru S, Racz P, Tenner-Racz K, Poles MA, Figueroa A, *et al*. Absence of HIV-1 evolution in the gut-associated lymphoid tissue from patients on combination antiviral therapy initiated during primary infection. PLoS Pathog 2012;8:e1002506.

67) Beigel J, Bray M. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. Antiviral Res 2008;78:91-102.

68) Nguyen JT, Hoopes JD, Smee DF, Prichard MN, Driebe EM, Engelthaler DM, *et al*. Triple combination of oseltamivir, amantadine, and ribavirin displays synergistic activity against multiple influenza virus strains *in vitro*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4115-26.

69) Petersen E, Keld DB, Ellermann-Eriksen S, Gubbels S, Ilkjaer S, Jensen-Fangel S, *et al*. Failure of combination oral oseltamivir and inhaled zanamivir antiviral treatment in ventilator- and ECMO-treated critically ill patients with pandemic influenza A (H1N1)v. Scand J Infect Dis 2011;43: 495-503.