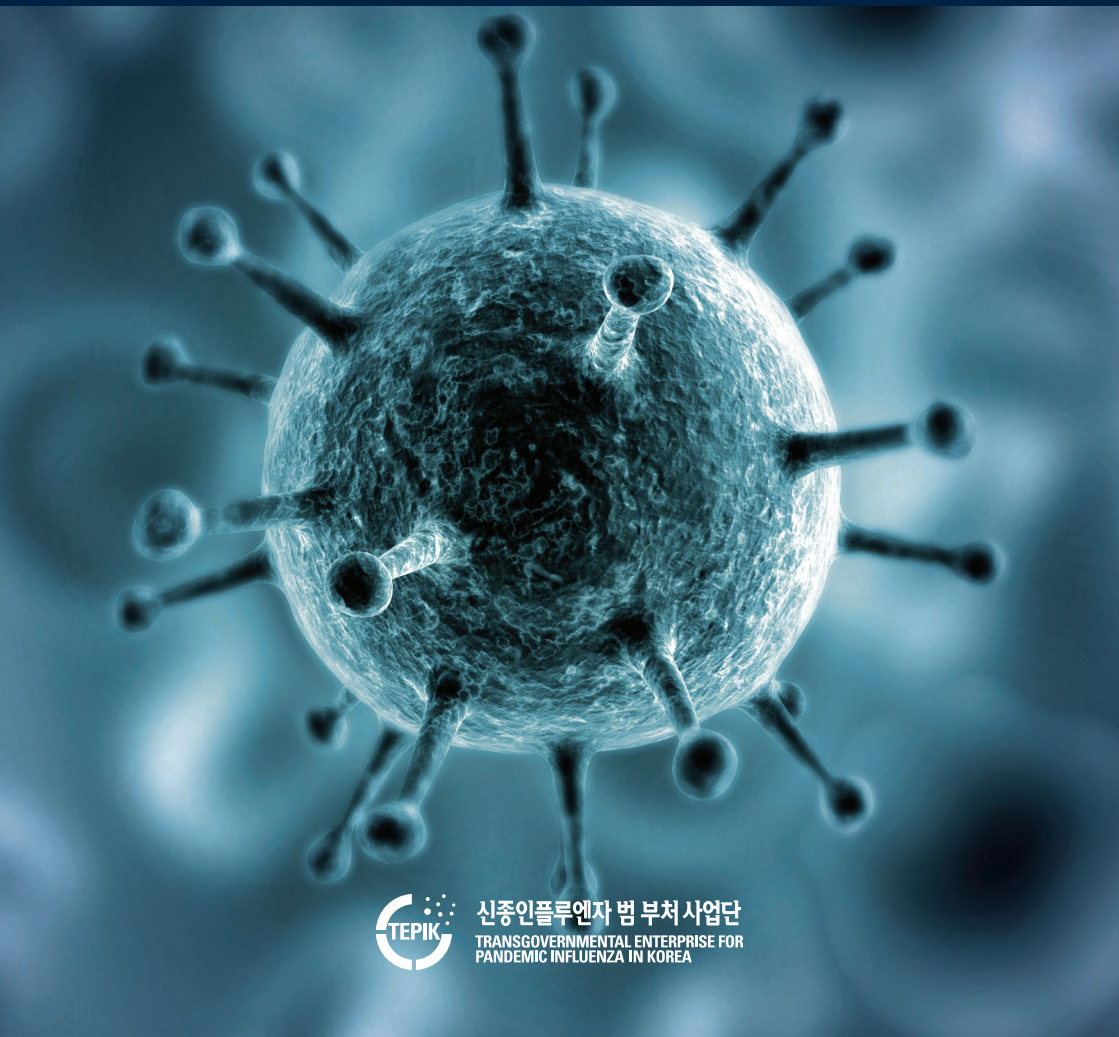
2012.10

Clinical Practice Guideline for Antiviral Treatment and Chemoprophylaxis of Seasonal Influenza

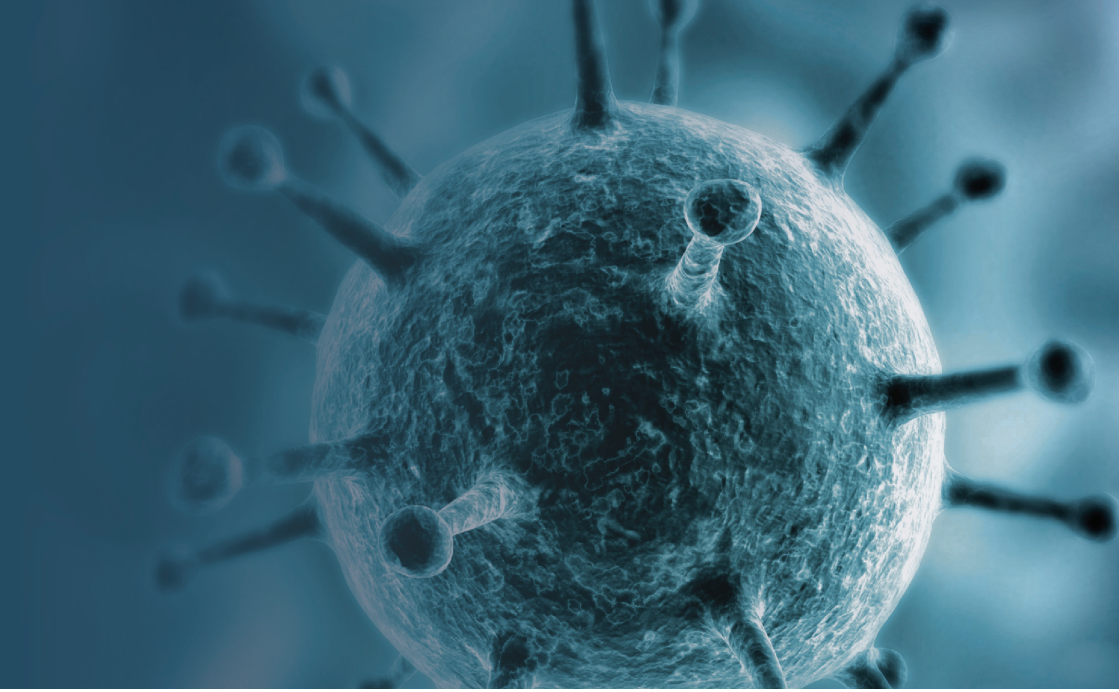
계절 인플루엔자의 항바이러스제 사용 지침



신종인플루엔자 범 부처 사업단
TRANSGOVERNMENTAL ENTERPRISE FOR PANDEMIC INFLUENZA IN KOREA

지침개발위원회

위원장	**이진수**	(인하대학교 의과대학 내과)
위원	**기세윤**	(건국대학교 의과대학 내과)
	김영근	(연세대학교 원주의과대학 내과)
	김윤경	(고려대학교 의과대학 소아청소년과)
	백지현	(인하대학교 의과대학 내과)
	송준영	(고려대학교 의과대학 내과)
	이재갑	(한림대학교 의과대학 내과)
	이희영	(가천대학교 길병원 암센터 암관리사업부)
	위성헌	(가톨릭대학교 의과대학 내과)
	정혜원	(충북대학교 의과대학 내과)
	최원석	(고려대학교 의과대학 내과)



- 본 권고안은 계절 인플루엔자의 항바이러스제 치료에서 2012년 8월 현재 국내 실정에 적합한 기본적인 원칙을 제시하는 것으로 모든 환자에 대해서 일률적으로 적용하기보다는 지침을 기본적으로 참고하되 개별 환자의 임상상황을 고려한 의사의 최종적인 판단이 중요함.
- 본 권고안은 개인적인 진료와 교육 목적으로 활용될 수 있으나 상업적인 목적이나 진료심사목적 등으로는 사용할 수 없음.
- 다른 목적으로 사용하고자 하는 경우에는 신종인플루엔자 범 부처 사업단에 서면요구서를 제출하여 동의를 얻어야 함.

Correspondence to Jin-Soo Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, Inha University College of Medicine, 7-206, 3-ga, Sinheung-dong, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea
Tel: +82-32-890-3616, **Fax:** +82-32-882-6578, **E-mail:** ljinsoo@inha.ac.kr
* Won-Suk Choi and Jacob Lee contributed equally to this work
This study was supported by a grant from the Korea Healthcare technology R&D Project Ministry of Health & Welfare Republic of Korea. (Grant No.: A103001)

Copyright ⓒ 2012 by TEPIK (Transgovernmental Enterprise for Pandemic Influenza In Korea)

Clinical Practice Guideline for Antiviral Treatment and Chemoprophylaxis of Seasonal Influenza

Abstract

Influenza, a highly communicable disease, causes variable epidemics annually and imposes public health problems and socioeconomic burden. In addition to vaccine, antiviral medication has an important role in treatment and prevention of influenza virus infection. As influenza virus is undergoing change of antigenicity and antiviral susceptibility, proper use of antiviral medication is important. This guideline encompasses treatment and chemoprophylaxis with antiviral medications for seasonal influenza based on the current influenza situation in Korea. These recommendations were intended for physicians in all medical specialties who provide care for influenza patients.

Key Words: Influenza, Guideline, Treatment, Chemoprophylaxis, Antiviral agents

Special Article
http://dx.doi.org/10.3947/ic.2012.44.4.233
Infect Chemother 2012;44(4):233-249
pISSN 2093-2340 eISSN 2092-6448
www.icjournal.org

서론

1 배경 및 목적

인플루엔자는 인플루엔자 바이러스 감염에 의한 급성 호흡기 질환으로, 매년 크고 작은 유행을 일으켜 보건상의 문제와 사회경제적인 피해를 가져온다. 국내 유행은 주로 겨울철에 발생해 수주 간 지속되는데 단기간에 많은 환자가 발생하며, 발열, 기침, 권태감 등의 증상이 나타난다. 젊은 성인에서는 대부분 후유증 없이 회복하지만, 합병증 발생의 위험이 높은 군에서는 기저질환의 악화나 폐렴 등의 중증 합병증으로 사망에 이를 수 있다.

인플루엔자의 피해를 최소화하기 위해서는 백신 접종뿐 아니라 항바이러스제를 이용하여 인플루엔자를 치료하고 관리하는 것이 중요하다. 인플루엔자에 대한 항바이러스제는 인플루엔자의 치료와 예방에 모두 효과적이며 병으로 인한 이환기간, 입원율, 합병증 발생을 줄이고 바이러스 증식을 억제하며 유행초기 질병의 확산을 지연하는 효과를 기대할 수 있다. 항바이러스제의 사용에는 지역사회에서 유행하는 인플루엔자 바이러스의 특성, 내성 양상, 환자 발생 역학, 사용 가능한 항바이러스제의 종류와 공급수준 등의 여러 사항을 고려해야 한다. 따라서 본 지침은 인플루엔자 항바이러스제의 치료와 예방에 대해 근거와 국내 상황을 고려하여 계절 인플루엔자에 대한 항바이러스제 사용이 효과적으로 이루어 질 수 있도록 하기 위해 작성되었다.

2 범위 및 대상

인플루엔자에 대한 항바이러스제 사용 지침의 대상 환자는 소아, 노인을 포함한 모든 환자이며, 대상질환은 계절형 인플루엔자이다. 지침은 항바이러스제를 이용한 치료와 예방으로 구성되어 있으며, 지침의 사용자는 인플루엔자를 진료하는 모든 일반의 및 전문의이다. 인플루엔자에 대한 전반적 설명을 위해 개괄에서 역학, 증상, 진단 및 검사에 대해 다루었으나, 지침이 제시하는 권고안은 치료와 예방에 대한 항바이러스제 사용부분에 국한된다. 향후 진단, 검사, 예방접종, 기타 치료와 기관 내 유행 관리 등에 대한 지침이 개발될 것으로 예상된다.

개발방법

1 지침개발위원회 구성

다학제적 협의를 통한 지침 개발을 위해 감염내과전문의, 소아청소년과 감염전문의, 예방의학자를 포함한 총 11인의 개발위원회를 구성하였다.

2 지침 범위 설정

지침개발위원회는 진료 지침의 범위를 진료 지침 개발 방법인 PIPOH (Population, Intervention, Professionals, Outcomes, Healthcare setting)의 다섯 가지 항목을 통해 구체화하였다. 질병 혹은 상태(Population), 주제가 되는 중재방법(Intervention), 진료 지침의 목표 사용자(Professionals), 진료 지침이 관심을 두고 있는 환자 결과(생존율 증가나 삶의 질 개선)나 공중보건 결과(Outcomes), 진료 지침이 사용될 보건의료환경(Healthcare setting)에 대해 개발위원회 회의를 거쳐 결정하였다.

3 기존 지침을 기반으로 한 핵심질문 도출

진료 지침의 개발 과정은 특정한 질환 혹은 건강상의 문제를 진단 및 치료하는데 있어 답변이 필요한 일련의 임상질문을 선정하고 이에 대한 근거수집과 분류작업을 거쳐 해당 질문에 적합한 권고안을 작성하는 단계적 과정으로 진행된다.

따라서 핵심질문을 정의하는 것은 근거의 수집과 평가를 시작하는 첫 단계라 할 수 있다. 이를 위해 지침개발위원회는 기존의 국내외 임상진료지침을 검토하는 작업을 선행하였다.

대상으로 한 국내외 임상진료지침은 2004년부터 2011년에 발간된 것으로 언어는 영어와 한글을 포함하였다. 지침은 중앙 또는 지방정부 차원이나 학회에서 개발된 것으로 한정하였으며, 네 가지 데이터베이스에서 검색하였다. 데이터베이스와 검색어는 Table 1과 같다.

검색된 진료 지침을 개발위원회 2인이 검토하여, 본 지침의 범위에 합당한 진료 지침 11개

를 선택하였다. 선택된 지침은 Table 2와 같다. 핵심질문 도출을 위해 각 지침에 포함된 핵심질문을 나열하여 비교 검토한 후, 치료부분 총 8개, 예방부분 총 5개의 핵심질문을 설정하였다.

4 개발방법 결정

총 13개의 핵심질문을 검토하여 기존 지침에서 다루지 않았거나 추가적인 근거 검색이 필요한 경우는 체계적 문헌고찰을 진행하기로 결정하였다. 그 이외의 경우는 기존 지침에서 제시한 근거와 권고수준을 종합하여 검토하였으며, 필요한 경우 국내 근거와 최근 문헌을 추가하였다.

5 근거 검색

1) 기존 진료 지침에서의 근거

선택된 진료 지침의 질 평가는 수행하지 않았으며, 발행연도와 근거검색연도를 확인하여 최신성을 확인하였다. 선정한 핵심질문 별로 각 지침이 어떤 권고를 제시하고 있는지 비교하기 위해, 핵심질문 별 권고안 비교표를 만들어 검토하였다.

Table 1. Database and Search Terms for Clinical Guidelines

Database	Homepage	Search terms
National Guideline Clearinghouse	www.guideline.gov	Influenza
NHS Evidence	www.evidence.nhs.uk	Influenza
Guideline International Network	www.g-i-n.net	Influenza
PubMed	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	influenza AND systematic[sb]

Table 2. Characteristics of Selected Clinical Guidelines

No.	Nation	Publishing Institute	Year	Title
1	Canada	AMMI[a]	2006	The use of antiviral drugs for influenza: Recommended guidelines for practitioners
2	USA	CDC[b]	2011	Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza
3	UK	NICE[c]	2008	Oseltamivir, amantadine and zanamivir for the prophylaxis of influenza
4	UK	NICE[c]	2009	Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the treatment of influenza
5	USA	AAP[d]	2007	Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children
6	USA	AAP[d]	2011	Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2011-2012
7	Australia	ASID[e]	2009	ASID position statement: Infection control guidelines for patients with influenza-like illnesses, including pandemic (H1N1) influenza 2009, in Australian health care facilities
8	Italy	GDG[f]	2009	Italian evidence-based guidelines for the management of influenza-like syndrome in adults and children
9	USA	IDSA[g]	2009	Seasonal influenza in adults and children-diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America
10	Germany	GDG[f]	2004	Antiviral treatment and prophylaxis of influenza in primary care: German recommendations
11	-	WHO[h]	2010	WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses

[a] Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada.
[b] Centers for Disease Control and Prevention.
[c] National Institute for Health and Clinical Excellence.
[d] American Academy of Pediatrics.
[e] Australian Society for Infectious Diseases.
[f] Guideline Development Group.
[g] Infectious Diseases Society of America.
[h] World Health Organization.

2) 추가 근거 검색

핵심질문 선정 결과, peramivir와 관련된 내용에 대해 추가 근거 검색이 필요한 것으로 결정되어 추가 검색을 시행하였다. 1970년 1월부터 2011년 2월까지의 기간 동안 영어, 한글로 출판된 논문으로 증례보고를 제외한 인간대상 임상연구를 포함하였다. 세가지 데이터베이스 OVID Medline, EMBASE, Cochrane controlled trial registers에서 peramivir를 검색어로 하여 시행하였다. 총 397개의 문헌이 검색되었고, 개발그룹 2인의 선택에 의해 최종적으로 1차 문헌 7개, 리뷰 문헌 8개가 선택되었다.

6 권고사항의 권고수준 결정

권고를 할 때에는 근거 수준 이외에도 일반화 할 수 있는 가능성이 있는지, 실제 임상현장에서 일관성 있게 적용할 가능성이 있는 지를 세밀하게 고려하여 권고안의 등급을 결정하였다. 국내 근거가 부족한 경우는 지침 개발위원회 전체의 합의과정을 통해 등급을 결정하는 방식을 택하였다.

본 개발위원회는 미국 감염학회의 근거 및 권고 수준 등급을 이용하였다(Table 3).

각 권고사항 문장을 전문가 패널회의를 통해 결정하였다. 11명의 전문가가 참여하였고 각 권고사항의 적절성에 대해 1-9점 척도(1=가장 부적절 - 9=가장 적절)로 평가하게 하였다. 패널회의는 대면회의방식으로 진행되었으며, 1차 평가 후 결과와 문제점을 검토한 다음 권고사항을 수정하여 다시 2차 평가를 시행하였다.

7 외부검토 및 승인

4인의 전문가에게 검토를 받았고, 검토사항을 지침에 반영하였다. 이해당사자의 의견수렴을 위해 공청회를 실시하였고, 대한감염학회, 대한화학요법학회와 한국소아감염병학회의 승인을 받았다.

Table 3. Recommendation of Strength and Quality of Evidence

Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation
A: should always be offered	I: one or more properly designed randomized, controlled trial
B: should generally be offered	II: one or more well-designed, nonrandomized trial
C: optional	III: expert opinion, descriptive studies

인플루엔자 개요

1 역학

인플루엔자는 인플루엔자 바이러스(A 또는 B형) 감염으로 인해 발생하는 급성 발열성 질환이다. 인플루엔자 바이러스는 Orthomyxovirus과에 속하는 단쇄 RNA 바이러스이며 항원형에 따라 A, B, C 형(type)으로 분류된다. A형 인플루엔자 바이러스는 표면 항원인 hemagglutinin (HA)과 neuraminidase (NA)에 의해 아형(subtype)이 결정된다. HA는 바이러스가 세포에 부착하는데 중요한 역할을 하며 16가지 아형(H1-H16)이 있고, NA은 감염된 세포로부터 바이러스가 빠져나가는데 역할을 하고 9가지 아형(N1-9)이 있다. B, C형 인플루엔자 바이러스도 비슷한 방법으로 명명되지만 A형과 같이 다양한 아형 변화를 보이지 않기 때문에 아형 표기는 생략하는 것이 일반적이다.

인플루엔자 바이러스는 항원변이라는 특징을 갖는데, 크고 작은 항원 변이가 거의 매년 일어나며 이러한 항원변이를 통해 인플루엔자 유행이 초래된다. 항원변이에는 새로운 HA나 NA로 바뀌는 항원 대변이(antigenic shift, 예: H2N2 → H3N2)와 동일한 인플루엔자 아형에서 점상 돌연변이로 약간의 항원변이가 발생하는 항원 소변이(antigenic drift)가 있다. 항원 대변이는 A형 인플루엔자 바이러스에서만 일어나고 이로 인해 새로운 아형의 바이러스가 유행하게 되면 일반인구에서 면역이 없으므로 전세계에 걸친 대유행(pandemic)이 일어나며 이러

한 대유행은 약 10-40년 주기로 발생한다. 항원 소변이는 인플루엔자 A, B형에서 거의 매년 일어나며 계절 인플루엔자 유행(seasonal epidemic)의 원인이 된다[1].

2006-2007절기부터 최근 5절기 동안 국내 주별 인플루엔자 의사환자 분율은 2009년 인플루엔자 A (H1N1) 대유행이 발생하였던 2009-2010절기를 제외하면, 약 11월경부터 증가하기 시작하여 12월 말-1월 초에 정점을 이루다가 감소하는 양상을 보이며 절기에 따라 다음 해 3-5월경에 다시 한 번 증가하기도 한다(Fig. 1)[2].

계절 인플루엔자 유행 시 평균 발병률은 10-20%이고, 일부 연령층이나 고위험군에서는 40-50%에 이르며 유행기간 동안 폐렴과 인플루엔자에 의한 사망이 증가한다. 대유행 시에

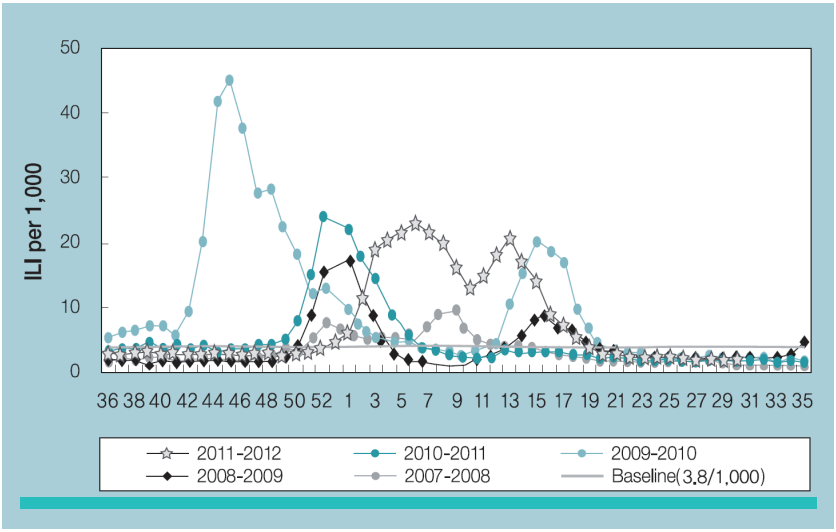


Figure 1. The weekly proportion of visits for influenza-like illness per 1,000 patients, 2007-2012 seasons[2].

Table 4. Influenza Virus Isolates by Subtype, Reported through the Korean Influenza Surveillance Scheme, KCDC

Season	A (H1N1) No. (%)	A (H3N2) No. (%)	A (H1N1)pdm No. (%)	B No. (%)	Total No.
2006-2007	497 (15.3)	2,488 (76.8)		257 (7.9)	3,242
2007-2008	730 (15.7)	935 (20.2)		2,976 (64.1)	4,641
2008-2009	3,214 (63.7)	1,739 (34.4)	33 (0.7)	62 (1.2)	5,048
2009-2010	0 (0)	8 (0.1)	4,748 (73.4)	1,710 (26.5)	6,466
2010-2011	0 (0)	308 (15.6)	1,651 (93.5)	17 (0.9)	1,976
2011-2012	0 (0)	1,943 (51.5)	1 (0.0)	1,832 (48.5)	3,776

는 이보다 높은 이환율과 사망률을 보이며 가장 피해가 컸던 1918년 스페인 독감에서는 최소 4,000만명이 사망한 것으로 추정하고 있으며, 지난 2009년 대유행에서는 실험실 진단으로 확진된 환자가 62만 명 이상이었고, 이중 약 18,000명이 사망하였다.

질병관리본부에서 운영하는 인플루엔자 표본감시체계(Korean Influenza Surveillance Scheme, KISS)에 따르면 2009년 대유행 전 까지는 A (H1N1), A (H3N2), B형이 골고루 유행하다 2009년 대유행 이후 2년간은 A (H1N1)pdm이 주로 유행을 하였고 2011-2012절기에는 다시 A (H3N2)와 B형이 함께 유행하고 있다(Table 4)[3].

Adamantane은 A형 바이러스에만 작용하는 약제이며 B형에는 효과가 없었고, 2006년 이후 A (H3N2) 및 일부 A(H1N1)에 대해서도 내성이 보고되고 있다. Neuraminidase 억제제인 oseltamivir와 zanamivir는 A형 및 B형 바이러스 모두에 작용할 수 있으나 2007년 이후 일부 A(H1N1)에서 oseltamivir 내성이 보고되고 있다. 유행하는 바이러스 아형별로 항바이러스제에 대한 내성이 다르므로 확인 후 적절한 항바이러스제를 처방해야 한다. 2009년 유행한 A (H1N1)pdm의 경우 adamantane인 amantadine에 내성을 보여 oseltamivir와 zanamivir만 투약이 가능하였다[4].

최근 주로 유행하는 인플루엔자 바이러스의 항바이러스제 내성은 Table 5와 같으며 국내의 내성자료는 질병관리본부에서 발행하는 인플루엔자 표본감시 소식지에서 확인할 수 있다.

2 전파

인플루엔자의 사람 간의 전파는 주로 큰 입자 호흡기 비말(largeparticle respiratory droplet)로 전파된다. 비말은 짧은 거리밖에 날아갈 수 없으므로(<1 m) 전파에는 감염원과 감염자 간에 긴밀한 접촉이 필요하다. 오염된 물건이나 코와 입의 점막에서 손을 통한 간접적인 전파 혹은 작은 입자 분무를 통한 공기 전파로 발생할 수 있으나 인플루엔자 전파에서의 기여도는 명확하지 않다[5].

잠복기간은 1-4일(평균 2일)이다[6]. 성인은 증상 발생 하루 전부터 발생 후 5-10일까지 바이러스를 배출할 수 있으나 바이러스의 양이나 감염력은 증상 발생 3-5일 후에 급격히 감소한다[7, 8]. 어린이는 증상이 발생하기 수 일 전부터 바이러스가 배출될 수 있으며 증상이 발생하고 10일이 지난 후에도 감염력이 있을 수 있다[9].

3 임상증상

인플루엔자에 의한 인체감염은 무증상 감염부터 합병증이 없는 상기도 감염, 기저 질환 악화나 다장기 부전을 동반한 바이러스 폐렴과 같은 중증 질환까지 다양하다.

Table 5. Antiviral Resistance among Recently Isolated Influenza Viruses

	Oseltamivir	Zanamivir	Adamantanes[a]
Pandemic (H1N1) 2009	susceptible	susceptible	resistant
Seasonal A (H1N1) 2008	resistant	susceptible	susceptible, almost
Seasonal A (H3N2)	susceptible	susceptible	resistant
Influenza B	susceptible	susceptible	resistant

[a] amantadine and rimantadine

인플루엔자는 갑작스러운 발열과 함께 기침 혹은 인두통을 동반하며, 근육통, 두통, 무력감과 같은 전신증상과 콧물, 코막힘, 안구증상(안통 및 광과민안통), 설사나 구토와 같은 위장관 증상이 동반 될 수 있다. 합병증이 없는 인플루엔자는 대부분 3-7일 후에 호전되지만 기침과 무력감은 2주 이상 지속될 수도 있다[10].

인플루엔자로 인한 합병증은 고령자, 심폐기능 이상, 당뇨, 신기능 이상과 같은 만성질환자에서 주로 나타난다[11, 12]. 인플루엔자의 가장 흔한 합병증은 폐렴이며, 대부분 2차 세균성 폐렴으로 나타난다. 인플루엔자 바이러스에 의한 원발성 폐렴은 드물게 발생하지만 사망률이 높다[13]. 이외에도 만성 폐쇄성 폐질환, 천식, 만성 간질환, 신부전, 심혈관질환의 악화나 중이염, 부비동염 등의 합병증이 관찰된다[10,14,15]. 드물지만 인플루엔자 감염 후 심근염, 심낭염, 근육염, 횡문근융해 등 합병증의 보고도 있으며 중추신경계 합병증으로 뇌염, 횡단 척수염 등이 발생할 수 있다[16-19].

초기에 합병증이 없더라도 위중한 질환으로 악화될 수 있는데, 호흡 곤란, 청색증, 빈호흡, 피가 섞인 객담, 흉통, 저산소혈증과 같은 심폐기능 부전의 징후나, 의식변화, 경련, 마비 등과 같은 중추신경계 이상소견, 활동량 감소, 어지러움, 소변량 감소 등과 같은 심각한 탈수의 소견을 보이거나, 임상적인 호전 없이 바이러스 분리가 계속 되거나 세균에 의한 이차 합병증이 동반되는 등의 경우에 악화를 의심해 볼 수 있으며 이럴 때는 환자에 대한 재평가 및 그에 따른 처치가 필요하다[4].

4 진단

임상적 진단과 실험실적 진단이 있다. 유행 시에는 임상적으로 진단할 수 있으며, 필요 시 실험실적 진단을 시행한다.

1) 임상적 진단

인플루엔자 유행 시에는 인플루엔자 감염을 의심할 수 있는 증상을 보이는 경우 임상적

으로 진단할 수 있다. 인플루엔자 유사질환(influenza-like illness, ILI)이란 갑작스러운 발열과 더불어 기침 또는 인두통을 보이는 경우를 말한다. ILI는 인플루엔자 이외의 다른 호흡기 바이러스에 의해서도 발생할 수 있으므로 ILI의 양성 예측률은 지역사회 내의 인플루엔자 유행 정도와 타 호흡기 바이러스의 유행도에 따라 달라질 수 있으며 성인에서는 79-88% 범위로 보고되고 있다.

인플루엔자가 유행하는 시기에는 전형적인 증상을 보이는 경우 이외에도 인플루엔자를 의심해봐야 하는데 다음과 같다: 백신 접종 유무와 상관없이 발열과 함께 가지고 있는 호흡기 질환이 악화되는 경우, 노인에서 발열의 유무와 상관없이 호흡기 질환이 새롭게 발생하거나 악화되는 경우, 발열이나 저체온증이 있는 중증 상태, 소아에서 발열 이외에 다른 증상이 없는 경우, 입원 환자에서 입원 후 발열이나 호흡기 질환이 새로 생긴 경우 등[4].

2) 실험실적 진단

인플루엔자를 진단할 수 있는 검사 방법으로는 RT-PCR, 신속 바이러스 항원 검출, 세포배양, 혈청학적 검사 등이 있다. RT-PCR 검사와 신속 바이러스 항원 검출은 빨리 결과를 확인해야 하는 임상 상황에서 주로 이용되며, 배양검사나 혈청검사는 바이러스 주의 특징이나 항체가를 파악하는 역학연구에서 사용된다.

(1) 진단검사

① RT-PCR: 인플루엔자 바이러스 핵산(RNA)을 검출하는 방법으로 현재 가장 민감도와 특이도가 높은 검사이며 4-6시간 후에 결과를 알 수 있다. 세포배양 검사보다 민감도가 높아 확진검사로 사용할 수 있으며 바이러스의 아형 구별을 할 수 있다[20].

② 신속 바이러스 항원 검출: 인플루엔자 바이러스 단백을 검출하는 방법으로 검사 결과는 10-30분 이내에 알 수 있어 매우 신속하다. 다른 검사와 비교하여 특이도는 높으나

(>90%) 민감도는 RT-PCR에 비해서 낮다(소아 70-90%, 성인 <40-60%)[21-24]. A형과 B형을 구분할 수 있다.

③ 배양검사: 바이러스 증식이 용이한 세포 또는 계태아양막 또는 요막강에 접종하여 배양하는 것으로 양성 결과는 2-10일, 음성 결과는 10-21일 소요된다. 바이러스 주의 특징을 파악하는데 가장 기본이 되는 검사로 역학연구나 항바이러스제 내성연구 등에 쓰인다.

④ 혈청검사: 급성기와 회복기의 혈청에서 인플루엔자 특이 항체가의 변화를 보는 것으로 백신 접종에 따른 반응을 평가하기 위해 보통 사용되며 역학 연구 등에 유용하나 급성기에 인플루엔자를 진단하는 데는 유용하지 않다[20].

(2) 검체 채취

인플루엔자의 실험실 진단을 위한 검체는 질환의 발병 시기에 근접해서 채취할수록(72시간 이내) 동정률이 높다. 성인과 소아는 비인두 흡인(nasopharyngeal aspirate)이나 비인두도말이 선호되며 구인두(oropharyngeal) 검체와 객담은 분리율이 떨어진다[25]. 영유아는 코흡입과 코도말이 이상적이다[26, 27]. 기도 흡인물(endotracheal aspirate)과 기관지폐포세척액(BAL)은 하기도 질환이 있는 경우, 특히 질병 경과의 후반기에 분리율이 높다. 호흡기 검체는 얻은 즉시 검사를 해야 하며 지연될 경우 냉장 보관한다[20].

치료적 항바이러스제 사용 지침

핵심질문 1.
국내에서 인플루엔자에 사용 가능한 항바이러스제에는 어떤 것이 있는가?

- 국내에서 인플루엔자 환자의 치료에 허가를 받은 항바이러스제는 oseltamivir, zanamivir, peramivir, amantadine이다.
- 항바이러스제 내성에 근거하여 항바이러스제를 사용해야 한다. 항바이러스제 내성은 계속 변화할 수 있으므로 최근 내성 양상과 항바이러스제 사용 지침을 확인해야 한다(IIIA).
- Amantadine의 경우 내성 발생 가능성과 치료 실패 가능성이 높고 최근 유행한 A형 인플루엔자가 amantadine에 내성이므로 감수성이 있는 경우가 아니라면 사용을 권고하지 않는다(IA).
- 2011–2012절기 기준으로 국내에서 인플루엔자 환자에게 효과적으로 사용할 수 있는 항바이러스제는 oseltamivir, zanamivir, peramivir이다(IA).

2012년 현재 국내에서 인플루엔자 환자에게 처방이 가능한 허가받은 항바이러스제는 amantadine, oseltamivir, zanamivir, peramivir이다. Amantadine은 1세 이상 소아와 성인에서 A형 인플루엔자의 예방과 치료, oseltamivir는 1세 이상 소아와 성인에서 A형 또는 B형 인플루엔자의 예방과 치료, zanamivir는 7세 이상 소아와 성인에서 A형 또는 B형 인플루엔자의 예방과 치료, peramivir는 성인에서 A형 또는 B형 인플루엔자의 치료에 사용할 수 있도록 허가되어 있다.

그러나 이 모든 항바이러스제가 유행 절기 때마다 모두 사용 가능한 것은 아니다. 인플루엔자 바이러스는 빈번하게 돌연변이를 일으키기 때문에 특정 항바이러스제에 내성인 인플루엔자 바이러스의 유행이 발생할 가능성은 항상 존재하기에, 항바이러스제에 대한 내성 양상에

따라 사용할 수 있는 항바이러스제는 달라진다. 예를 들어, 2008-2009절기 유행한 A (H1N1) 인플루엔자 바이러스의 경우 H275Y 돌연변이로 인한 oseltamivir 내성으로 당시 미국감염학회(Infectious Diseases Society of America, IDSA)의 인플루엔자 진료지침에서는 A (H1N1) 인플루엔자 바이러스에 대해 zanamivir나 amantadine 사용을 권고한 바 있다. 그러나 이후 유행하고 있는 A형 인플루엔자 바이러스의 경우 oseltamivir에 대부분 감수성을 보이고 있고 amantadine에 대해서는 내성을 보이고 있다. 이와 같이 인플루엔자의 항바이러스제 내성 양상은 계속 변화할 수 있으므로 인플루엔자에 대한 항바이러스제 선택 시 최신 내성 양상과 항바이러스제 사용 지침의 변화를 확인하여야 하며 항바이러스제 내성이 보고된 경우 이에 근거하여 항바이러스제를 사용해야 한다. 현재 국내에서 유행하는 인플루엔자 바이러스의 항바이러스제 내성 자료는 질병관리본부에서 발표하고 있다.

인플루엔자 항바이러스제 중 amantadine은 A형 인플루엔자 바이러스의 M2 단백질에 대해 억제 작용을 일으켜 효과를 발휘하기 때문에 A형 인플루엔자 바이러스에 대해서만 효과적이며 B형 인플루엔자 바이러스에 대해서는 효과가 없다. A형 인플루엔자 환자에게 amantadine을 투여하는 경우 발열 기간을 약 1일 단축(95% confidence interval (CI) [0.7, 1.2]) 한 연구결과가 있다[28]. 그러나 A형 인플루엔자에 대해 amantadine 사용 시 내성 발현율이 높고 치료 실패 가능성이 높은 것으로 알려져 있다. 특히 2003-2004절기 이후 최근까지 유행한 A형 인플루엔자 바이러스의 amantadine 내성률이 계속 높게 유지되고 있다. 미국 질병통제센터의 세계보건기구협력센터에 수집된 A형 인플루엔자 바이러스의 분석 결과를 보면, 1994-1995절기 A형 인플루엔자 바이러스의 amantadine 내성률은 0.4%였으나[29], 2003-2004절기에는 12.3%로 증가했고, 2005-2006절기 A (H3N2) 바이러스의 amantadine 내성률은 92%에 이르렀다[30]. 2009년 대유행 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스도 amantadine에 대해 내성을 보였다. 따라서 현재는 A형 인플루엔자의 치료 목적으로 amantadine의 사용을 권고하지 않는다.

Neuraminidase 억제제인 oseltamivir, zanamivir, peramivir는 인플루엔자 바이러스의 표면

당단백 항원인 neuraminidase의 작용을 억제하므로 A형 및 B형 인플루엔자 모두에 효과적이다. 건강한 성인 인플루엔자 환자에 대한 임상연구 결과 oseltamivir나 zanamivir를 사용하는 경우 증상 기간이 약 1일 가량 단축되는 결과를 보였다[31-37]. 자료가 제한적이기는 하나 zanamivir나 oseltamivir가 심각한 인플루엔자 합병증을 예방하는 데 효과적이라는 보고도 있다. 10개의 임상연구를 분석한 연구 결과에 의하면 실험실적으로 확진된 인플루엔자 환자가 oseltamivir를 복용하는 경우 위약을 복용한 환자에 비해 폐렴 발생 위험은 50% 가량 낮았으며 입원율도 유사한 정도로 감소되는 결과를 보였다[38]. 천식이 있는 소아를 대상으로 한 연구에서는 인플루엔자 바이러스에 감염된 환자에게 oseltamivir를 투여하는 경우 위약투여군에 비해 폐기능이 개선되었고 천식의 급성 악화가 적게 나타났다는 보고도 있다[39]. Peramivir는 사용이 허가된 나라가 아직 적어 임상자료가 많지 않으나 우리나라, 일본, 대만의 성인 인플루엔자 환자 1,091명을 대상으로 oseltamivir와 비교한 임상연구에서는 oseltamivir와 비교하여 열등하지 않은 결과를 보였다[40].

최근 유행한 인플루엔자 바이러스는 oseltamivir를 포함하여 neuraminidase 억제제에 감수성을 보이고 있고 A형 인플루엔자 바이러스는 대부분 amantadine에 내성을 보이고 있으므로 2011-2012절기 기준으로 국내에서 인플루엔자 환자에게 효과적으로 사용할 수 있는 항바이러스제는 oseltamivir, zanamivir, peramivir이다.

핵심 질문 2.
어떤 환자에게 항바이러스제를 투여해야 하는가?

◆ 인플루엔자가 실험실적으로 확진되거나, 유행 기간 중 임상적으로 인플루엔자가 강력히 의심되는 환자로 다음 중 한 가지 이상 해당되는 경우 항바이러스제 투여 대상이 된다(IA).
- 인플루엔자로 입원한 환자
- 중증 인플루엔자이거나 합병증을 동반하고 있는 환자
- 임상경과가 악화되어 가는 환자
- 중증으로 진행하거나 합병증 발생의 위험이 높은 고위험군 환자
  (1) 2세 미만 소아, 65세 이상 노인
  (2) 만성호흡기질환자, 심혈관질환자(단순 고혈압 제외), 만성신장질환자, 만성간질환자, 대사질환자, 이상혈색소증환자, 신경계질 환자(신경근육질환, 간질, 뇌졸중, 뇌성마비 등), 악성종양환자
  (3) 면역억제제를 복용 중이거나 HIV 감염인과 같은 면역저하자
  (4) 임신부, 출산 2주 이내인 산모
  (5) 장기간 아스피린 투여 중인 소아, 비만자, 장기요양시설거주자

◆ 고위험군이 아닌 외래환자라도 증상 발생 48시간 이내 항바이러스제 투여가 가능한 경우 질병기간 단축과 증상 완화를 목적으로 항바이러스제를 투여할 수 있다(IB).

인플루엔자 환자에 대한 항바이러스제 투여 여부는 환자의 중증도, 증상 발생 후 경과 시간, 환자의 기저질환 등을 감안하여 임상적으로 결정되어야 한다. 대부분의 항바이러스제가 조기에 투여할 경우 치료 효과를 보여주었기에 실험실적인 확진 결과 보고 후 항바이러스제 투여 여부를 결정하게 되면 적절한 투여시기를 놓칠 수 있다. 조기에 검사 결과를 알 수 있는 신속항원검사의 경우에는 민감도가 낮아 위음성이 많기 때문에 음성 결과로 인플루엔자 감염 여부를 배제할 수 없다[41-44]. 따라서 항바이러스제 투여 대상은 인플루엔자로 확진된 환자뿐만 아니라 인플루엔자 유행 기간 중 ILI에 합당한 소견을 보이거나 인플루엔자 감염이 강력히 의심되는 환자를 포함한다.

Table 6. Treatment Indications Recommended by Other Clinical Guidelines

Treatment indications	2011 US CDC	2011 AAP	2010 WHO	2009 IDSA	2009 UK NICE	2006 Canada AMMI	2004 German GDG
(1) Persons requiring hospitalization	●	●	-	●	-	-	●
(2) Persons with severe or complicated influenza	●	●	●	●	-	●	●
(3) Persons at high risk of complications for influenza	●[a]	●[a]	●[b]	●[d]	●[e]	●	●
(4) Outpatient not at high risk, if treatment can be initiated within 48 hours of illness onset	●	●	-[c]	●	-	-	●

[a] children aged <2 years; adults aged ≥65 years; persons with chronic pulmonary (including asthma), cardiovascular (except hypertension alone), renal, hepatic, hematological (including sickle cell disease), metabolic disorders (including diabetes mellitus), or neurologic and neurodevelopment conditions (including disorders of the brain, spinal cord, peripheral nerve, and muscle such as cerebral palsy, epilepsy [seizure disorders], stroke, intellectual disability [mental retardation], moderate to severe developmental delay, muscular dystrophy, or spinal cord injury); persons with immunosuppression, including that caused by medications or by HIV infection; women who are pregnant or postpartum (within two weeks after delivery); persons aged <19 years who are receiving long-term aspirin therapy; American Indians/Alaska Natives; persons who are morbidly obese (i.e., body-mass index ≥40); and residents of nursing homes and other chroniccare facilities.

[b] infants and young children, in particular those <2 years; pregnant women; persons of any age with chronic pulmonary disease (e.g. asthma, COPD); persons of any age with chronic cardiac disease (e.g. congestive cardiac failure); persons with metabolic disorders (e.g. diabetes); persons with chronic renal disease, chronic hepatic disease, certain neurological conditions (including neuromuscular, neurocognitive and seizure disorders, but not including autism spectrum disorders); hemoglobinopathies, or immunosuppression, whether due to primary immunosuppressive conditions, such as HIV infection, or secondary conditions, such as immunosuppressive medication or malignancy; children receiving chronic aspirin therapy; persons aged 65 years and older; obesity.

[c] Patients who have uncomplicated illness, and are not in a group known to be at higher risk of developing severe or complicated illness, may not need to receive treatment with antivirals. A decision to treat will depend upon clinical judgment and availability of antivirals.

[d] unvaccinated infants aged 12~24 months; persons with asthma or other chronic pulmonary diseases, such as cystic fibrosis in children or chronic obstructive pulmonary disease in adults; persons with hemodynamically significant cardiac disease; persons who have immunosuppressive disorders or who are receiving immunosuppressive therapy; HIV-infected persons; persons with sickle cell anemia and other hemoglobinopathies; persons with diseases that require long-term aspirin therapy, such as rheumatoid arthritis or Kawasaki disease; persons with chronic renal dysfunction; persons with cancer; persons with chronic metabolic disease, such as diabetes mellitus; persons with neuromuscular disorders, seizure disorders, or cognitive dysfunction that may compromise the handling of respiratory secretions; adults aged >65 years; and residents of any age of nursing homes or other long-term care institutions

[e] persons with chronic respiratory disease (including asthma and chronic obstructive pulmonary disease), chronic heart disease, chronic renal disease, chronic liver disease, chronic neurological conditions, diabetes mellitus; persons aged >65 years; and persons who might be immunosuppressed.

외국의 인플루엔자 항바이러스제 투여 지침에는 입원환자나 중증환자 또는 고위험군 환자에 항바이러스제를 투여할 것을 공통적으로 권고하고 있다(Table 6). 가장 최근에 발간된 미국 질병통제센터와 미국 소아과학회의 인플루엔자 항바이러스제 투여 지침에서는 입원환자, 중증이거나 합병증을 동반하는 경우, 합병증 발생이 높은 고위험군에 대해 항바이러스제 투여를 권고하였고 합병증 발생의 위험이 높지 않은 환자가 외래로 내원한 경우라도 증상이 발생한 후 48시간 이내에 항바이러스제 투여가 가능하면 항바이러스제 투여를 고려하도록 권고했다[45, 46]. 미국 감염학회의 인플루엔자 진료 지침에서는 증상이 발생한 후 48시간 이내에 항바이러스제 투여가 가능한 경우 합병증 발생 가능성이 높은 고위험군, 입원치료가 필요한 환자에게 항바이러스제의 투여를 권고하며 이외에, 외래환자라도 환자가 질병기간을 단축시키고 합병증 발생 위험을 경감시키기 원하거나 고위험군과 밀접한 접촉을 하는 경우에는 항바이러스제 사용을 강력히 권고했다[20]. 또한 증상 발생 후 48시간 이상 경과되었더라도 입원치료가 필요하거나 중등도 이상의 증상이 지속되는 경우 항바이러스제 사용을 권고하였고, 고위험군도 항바이러스제 투여를 고려하도록 권고했다. 2009년 인플루엔자 A (H1N1) 대유행에 대한 세계보건기구의 항바이러스제 투여 지침에서는 인플루엔자 바이러스 감염이 확인되거나 의심되는 환자 중 중증이거나 합병증을 동반하고 있거나 고위험군에 해당되는 경우 항바이러스제를 투여하도록 권고한 바 있다[4]. 이외에 영국 국립보건임상연구소의 인플루엔자 항바이러스제 투여 지침에서도 고위험군에 대한 항바이러스제 투여를 권고하였고[47], 캐나다 임상미생물 및 감염학회의 인플루엔자 항바이러스제 투여 지침에서는 중증환자나 고위험군에게 항바이러스제 투여를 권고하였다[48]. 독일의 인플루엔자 항바이러스제 투여지침에서는 증상이 발생한 후 48시간 이내이고 인플루엔자 감염이 실험실적으로 확진되었거나 강력히 의심되는 경우 항바이러스제 투여가 가능하며 또한 합병증 발생의 위험이 높은 고위험군에게 항바이러스제 투여를 권고했다[49].

고위험군에 대한 정의는 각 지침 별로 약간의 차이를 두고 기술하고 있으나 2세 미만 소아, 65세 이상 노인, 만성호흡기질환자, 만성심장질환자, 만성신질환자, 만성간질환자, 만성대사질환자, 이상혈색소증환자, 신경계질환자, 악성종양환자, 면역억제제를 복용 중이거나 HIV

감염인과 같은 면역저하자, 장기간 아스피린 투여 중인 소아, 장기요양 시설거주자는 대개 공통적으로 인플루엔자 고위험군으로 분류하고 있다. 이와 같은 고위험군은 비고위험군에 비해 인플루엔자 발생률이 높고 인플루엔자가 발생하는 경우 중증 합병증이 나타나거나 사망할 위험성이 높은 것으로 알려져 있다[11, 45, 50]. 소아의 경우 일반적으로 5세 미만은 인플루엔자 감염 후 합병증 발생의 위험이 높은 것으로 알려져 있으며[45], 특히 영아와 2세 미만 소아의 입원율 및 합병증의 빈도는 고위험군의 성인이나 노인과 유사한 정도이다[11, 50]. 이에 따라 세계보건기구, 미국 질병통제센터, 미국 감염학회, 미국 소아과학회 등에서 모두 2세 미만을 항바이러스제 사용이 필요한 고위험군으로 정의하고 있다. 2009년 인플루엔자 대유행 시기부터는 임신부 및 산모가 고위험군으로 강조되고 비만이 고위험 인자로 새롭게 인지되면서 이후 인플루엔자 항바이러스제 투여 지침에서는 임신부, 출산 2주 이내 산모, 비만자를 항바이러스제 투여가 필요한 인플루엔자 고위험군으로 분류하고 있다[4, 45, 46]. 일반적으로 임신한 여성은 임신 중 면역기능 및 심폐기능의 변화로 인해 인플루엔자 바이러스에 감염될 경우 비임신 여성에 비해 중증 질환으로 진행할 가능성이 더 높고 조산의 확률이 증가하는 것으로 알려져 있다[51-55]. 또한 체질량지수가 30-40 kg/m^2 이상인 비만자는 2009년 인플루엔자 대유행 당시 중환자실 입원률, 사망률, 인공호흡기 이용률이 높고 재원기간이 길다는 연구 결과가 보고되었다[56-58].

고위험군이 아니고 외래로 내원하였으며 합병증을 동반하지 않은 인플루엔자 환자의 경우 항바이러스제를 투여하지 않더라도 대개 임상 증상이 호전되는 경과를 보인다. 그러나 대부분의 항바이러스제 임상연구들은 이러한 환자를 대상으로 수행되었는데 질병경과를 단축시키고 증상을 완화시키는 결과를 보여주었다. 약 25개의 임상연구(oseltamivir 연구 15개, zanamivir 연구 10개)를 분석한 2012년 연구에서도 평소 건강하였던 인플루엔자 환자에게 oseltamivir를 투여한 경우 위약을 투여한 경우에 비해 증상 기간을 21시간 가량 단축시킨다고 보고하였다(95% CI [-29.5시간, -12.9시간], $p<0.001$)[59]. 따라서 항바이러스제의 공급이 매우 제한된 상황이 아니고 증상이 발생한 후 48시간 이내에 항바이러스제 투여가 가능한 경우 질병 기간의 단축이나 증상 완화를 목적으로 항바이러스제를 투여할 수 있다.

핵심 질문 3.
가장 적절한 항바이러스제 투여 시점은 언제인가?

- 증상 발생 48시간 이내에 가능한 빨리 항바이러스제 투여를 시작해야 한다(IA).
- 입원환자, 중증이거나 합병증을 동반한 환자, 임상경과가 계속 악화되는 환자는 증상 발생 48시간 경과 후라도 항바이러스제를 투여 할 수 있다(IIB).
- 항바이러스제 투여 여부는 실험실적 진단 검사 결과가 보고되기 전 이라도 환자의 임상적인 상태를 바탕으로 결정되어야 한다(IIA).

대부분의 인플루엔자 항바이러스제 투여 지침에서는 가능한 증상 발생 후 48시간 이내에 빨리 항바이러스제 투여를 시작할 것을 권고하고 있다. 항바이러스제 임상연구의 대부분이 증상 발생 후 48시간 이내 환자를 대상으로 수행되었다. 중증 상태가 아니고 고위험군에 해당되지 않는 인플루엔자 환자에 대해 증상 발생 48시간 이후에 항바이러스제를 투여하는 경우 효과가 적거나 없다는 보고도 있다. 그러나 중증 환자에 대해 수행된 일부 관찰연구 결과 항바이러스제 투여 시작 시점이 증상 발생 후 48시간이 경과한 경우라도 인플루엔자의 이환과 사망이 감소되는 것으로 보고하였다[56, 57]. 미국 감염학회, 미국 질병통제센터, 미국 소아과학회 지침에서는 중증 환자의 경우 증상이 발생 한 후 48시간 이상 경과하였더라도 항바이러스제 투여가 도움이 될 수 있다고 기술하고 있다[20, 45, 46]. 따라서 인플루엔자 항바이러스제는 증상 발생 48시간 이내 가능한 조기에 투여하되 입원환자, 중증이거나 합병증을 동반한 환자, 임상경과가 계속 악화되어 가는 환자는 증상이 발생하고 48시간이 경과한 후라도 항바이러스제를 투여할 수 있다.

항바이러스제 투여 여부는 실험실적 검사 결과가 보고되기 전이라도 환자에 대한 임상적 판단으로 결정해야 한다. 조기에 항바이러스제 투여를 시작하기 위해서는 임상적인 진단으로 항바이러스제 투여 여부를 결정해야 한다. 실험실적인 확진 결과 보고 후 항바이러스제 투여

여부를 결정하게 되면 적절한 투여 시기를 놓칠 수 있으며 신속항원검사의 경우 낮은 민감도로 인해 음성 결과를 보이더라도 인플루엔자 감염 여부를 완전히 배제할 수 없다.

핵심 질문 4.
일반적인 항바이러스제 용법은?

- ◆ 정상 신기능 환자에서 항바이러스제 용법은 환자의 연령, 체중에 따라 달라진다(Table 7)(IA).
- ◆ 중환자에게 고용량, 장기간의 항바이러스제 투여를 고려할 수 있다(IIIC).
- ◆ 항바이러스제 병합사용이 효과적인지에 대한 임상자료는 충분하지 않다.

정상 신기능 환자에서 일반적인 항바이러스제 용법은 환자의 연령, 체중에 따라 달라지며 Table 7과 같다.

Oseltamivir 경구 투여 시 복용 1시간 이내에 구토하는 경우 1캡슐을 추가로 투여할 수 있다. 소아에게 oseltamivir 투여 시 소아용 제제(30 mg 또는 45 mg)를 사용하는 것이 바람직하며 캡슐을 삼키기 어렵다면 캡슐을 따서 해당 용량만큼 시럽에 섞어 먹인다. Zanamivir는 디스크 할러를 통한 경구흡입으로 투여해야 하며 zanamivir 분말을 분무로 흡입하거나 용액으로 제조하여 기계적 환기로 투여하는 경우 삽관튜브가 막힐 수 있으므로 제공된 디스크할러를 제외한 방법으로 투여해서는 안 된다.

초기에 인플루엔자에 대한 실험실 진단 검사 시행 후 결과가 보고되기 전에 항바이러스제 투여를 시작한 경우 실험실적 검사 결과가 음성으로 보고되면 항바이러스제를 계속 유지할 것인지, 중단할 것인지에 대해서 다소 이견이 있다. 그러나 어떤 진단검사방법이나 위음성의 가능성이 있다는 점, 인플루엔자일 경우 항바이러스제를 지속하는 것이 바이러스 배출과 전

Table 7. Recommended Dosage of Antiviral Medications for Treatment

	Oseltamivir	Zanamivir	Peramivir	Amantadine
1-6 yrs	one-time dose by child's weight[a] twice daily for 5 days orally	N/A[b]	N/A[b]	2.5 mg/kg twice daily (Max. 150 mg/day) continue for 24-48 hours after symptom resolution orally
7-9 yrs	one-time dose by child's weight[a] twice daily for 5 days orally	10 mg (2 inhalations) twice daily (= 20 mg per day) for 5 days	N/A[b]	2.5 mg/kg twice daily (Max. 150 mg/day) continue for 24-48 hours after symptom resolution orally
10-12 yrs	one-time dose by child's weight[a] twice daily for 5 days orally	10 mg (2 inhalations) twice daily (= 20 mg per day) for 5 days	N/A[b]	100 mg twice daily continue for 24-48 hours after symptom resolution orally
13-17 yrs	75 mg twice daily for 5 days orally	10 mg (2 inhalations) twice daily (= 20 mg per day) for 5 days	N/A[b]	100 mg twice daily continue for 24-48 hours after symptom resolution orally
≥18 yrs	75 mg twice daily for 5 days orally	10 mg (2 inhalations) twice daily (= 20 mg per day) for 5 days	300 mg one dose intravenously	100 mg twice daily continue for 24-48 hours after symptom resolution orally

[a]recommended dosage for one-time dose by child' weight: weight ≤15 kg, 30 mg; 15 kg< weight ≤23 kg, 45 mg; 23 kg< weight ≤40 kg, 60 mg; 40 kg< weight, 75 mg.
[b]Not approved.

파를 감소시킬 수 있다는 점을 감안한다면 가능한 일반적인 치료 일정을 유지하는 것이 바람직하다. 미국 질병통제센터의 치료 지침에서도 초기에 인플루엔자에 대한 실험실적 검사 시행 후 결과가 보고되기 전에 항바이러스제 투여를 시작한 경우 실험실적 검사 결과가 음성으로 보고되더라도 다른 질환으로 진단되지 않는 한 항바이러스제 치료 일정을 마무리할 것을 권고하고 있다. 항바이러스제 투여 중 증상이 호전된 경우에도 바이러스 배출이 지속되고 있을 가능성이 있기 때문에 가능한 치료 일정을 마무리하는 것이 바람직하다.

일반적으로 권고되는 투여 기간 동안 항바이러스제를 투여하여도 중증 상태가 지속되는 경우 항바이러스제 투여 기간을 연장하는 것이 효과적인지에 대한 임상자료는 아직 없다. 그러나 2009년 인플루엔자 A (H1N1) 대유행 당시 많은 전문가들이 장기간의 항바이러스제 투

여가 도움이 될 수 있다는 의견을 밝힌 바 있으며 세계보건기구의 대유행 인플루엔자 항바이러스제 투여 지침도 5일간의 항바이러스제 사용에도 임상 경과가 계속 중증으로 진행하는 경우에는 충분한 임상적 호전을 보일 때까지 항바이러스제 투여를 중단하지 말도록 권고한 바 있다[4]. 2011년 미국 질병통제센터의 인플루엔자 항바이러스제 지침에서도 5일간의 항바이러스제 치료에도 중증 상태가 호전되지 않는 환자는 장기간의 항바이러스제 투여를 고려할 수 있다고 기술하고 있다[45]. 따라서 일반적으로 권고되는 기간 동안 항바이러스제를 사용하여도 중증 상태가 지속되는 경우 투여 기간 연장을 고려할 수 있다. 단, 이와 같은 중증 환자의 경우 바이러스 증식이 지속되는지, 항바이러스제 내성이 없는지에 대한 모니터링이 필요하다.

중증 환자에서 고용량의 항바이러스제 사용, 특히 고용량(1회 150mg)의 oseltamivir의 사용이 더 효과적인지에 대한 충분한 임상자료는 없다. 다만 고용량의 oseltamivir를 사용하더라도 이상반응이 심하게 나타나지 않고 용량에 비례하는 약동학을 보인다는 연구 결과가 보고된 바 있으며[60], 중증 인플루엔자 폐렴 환자의 경우 초기 부하 용량이 유지 용량의 1.25배가 필요하다는 연구 결과가 있다[61]. 장기간의 항바이러스제 투여와 마찬가지로 2009년 인플루엔자 A (H1N1) 대유행 당시 많은 전문가들이 중증 환자에 대한 고용량 항바이러스제 투여가 도움이 될 수 있다는 의견을 밝혔고, 이를 바탕으로 세계보건기구의 대유행 인플루엔자 항바이러스제 투여 지침에서도 중증 환자에 대해 고용량의 oseltamivir 사용을 고려할 수 있다고 기술하였다[4].

Peramivir는 2009년 인플루엔자 A (H1N1) 대유행 당시 임상자료가 충분하지 않은 상태에서 600 mg을 반복하여 투여하는 용법이 제시된 바 있다. 소수의 고위험군 인플루엔자 환자를 대상으로 수행된 임상연구에서 600 mg을 5일간 반복적으로 투여한 환자의 경우 300 mg을 5일간 반복적으로 투여한 환자에 비해 질병기간이 유의하게 감소하는 결과를 보여주었으며 고용량을 사용하더라도 혈청 내 약물 농도가 누적되거나 이상반응이 증가되지 않았다[62]. 이에 중증 인플루엔자 환자의 경우 고용량의 항바이러스제 투여 여부를 고려할 수 있다.

항바이러스제의 병합사용에 대한 자료는 매우 제한적이다. 2008-2009절기에 계절인플루엔자 감염자에 대해 oseltamivir 단독치료, zanamivir 단독치료, oseltamivir와 zanamivir 병합치

료의 효과를 비교한 전향적 연구에서 oseltamivir와 zanamivir 병합치료가 oseltamivir 단독치료에 비해 오히려 치료효과가 떨어지는 결과를 보였고, zanamivir 단독치료와는 유의한 차이를 보이지 않았다[63]. 2009년 인플루엔자 A (H1N1) 대유행 당시 중환자실로 입원한 중증 인플루엔자 환자에 대해 oseltamivir 단독치료와 oseltamivir, amantadine, ribavirin 병합치료의 치료효과를 비교한 후향적 연구에서는 병합치료한 경우 14일 사망률 및 90일 사망률이 더 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 결과는 아니었다[64]. 이에 비해 oseltamivir, amantadine, ribavirin 등의 병합사용 효과를 평가한 동물실험에서는 항바이러스제의 병합사용이 더 효과적이라고 보고도 있다[65-70]. 현재까지의 연구 결과로는 중증 환자에서 항바이러스제의 병합사용이 더 효과적인지 판단할 수 없으며, 향후 추가적인 연구를 통해 중환자에 대한 항바이러스제 병합사용의 권고안 마련이 필요하다.

핵심 질문 5.
환자 상태에 따른 항바이러스제 용법은?

- 신기능 저하자에게 oseltamivir, peramivir 또는 amantadine을 투여하는 경우 사구체여과율(creatinine clearance, CrCl)에 따라 투여 용량을 감량해야 하며(IA), zanamivir의 흡입 투여는 용량 조절이 필요하지 않다(Table 8)(IIIB).
- 간기능 저하자에게 oseltamivir, zanamivir 투여 시 용량조절에 대한 자료는 없으며, peramivir, amantadine 은 용량 조절이 필요하지 않다(IIIB).
- 경련성 신경질환자에게 amantadine을 투여하는 경우 주의관찰이 필요하다(IA).

신기능이 저하된 환자에게 oseltamivir, peramivir, amantadine을 투여하는 경우 혈청 내 약물 농도가 증가할 수 있다. 따라서 신기능 저하자에게 oseltamivir, peramivir 또는 amantadine을 투여하는 경우 사구체여과율에 따라 투여 용량을 감량해야 한다(Table 8).

Zanamivir의 경우 신기능 저하자에게 투여할 때 안정성이나 효과와 관련된 자료는 거의 없

다. 다만 연구 중인 정맥용 zanamivir는 신기능이 저하된 환자에게 투여 시 반감기가 증가된다는 보고가 있다. 흡입제 zanamivir는 전신적으로 흡수되는 양이 제한적이기 때문에 신기능 저하자에 있어 약물이 축적되어 문제를 일으킬 가능성은 높지 않다. 실제 제조사의 설명서와 미국 질병통제센터의 인플루엔자 항바이러스제 투여 지침에서도 5일간의 일정으로 신기능 저하자에게 zanamivir 흡입제를 사용하는 경우 용량조절이 필요하지 않다고 기술하고 있다[45].

간기능 저하자에게 oseltamivir나 zanamivir를 투여하는 경우 안전성이나 효능에 관한 자료는 거의 없다. Peramivir는 대개 간에서 대사되지 않기 때문에 간기능이 저하된 환자에서 특별히 용량조절은 필요하지 않다. Amantadine을 투여하는 경우 드물게 가역적인 간효소치 상승이 관찰되나 amantadine과의 인과관계가 확립되어 있지 않으며 간기능 저하자에게 투여 시 이상반응이 증가한다는 보고는 없다.

경련성 신경질환자에게 oseltamivir나 zanamivir를 투여하는 경우 경련을 증가시킨다는 역학적인 연구 결과는 없다. 다만 시판 후 조사에서 oseltamivir나 zanamivir를 투여받은 환자에서 경련이 발생했다는 일부 보고가 있었다[71]. Peramivir의 경우 현재까지의 임상연구 결과에서는 경련을 증가시킨다는 보고는 없다. Amantadine을 경련성 신경질환의 과거력이 있으나 항경련제를 복용하지 않는 환자에게 투여하는 경우 경련을 증가시킨다는 보고가 있다. 따라서 경련성 신경질환자에게 amantadine을 투여하는 경우 주의 관찰이 필요하다.

Table 8. Dosing Recommendations for Treatment of Persons with Renal Impairment

Antivirals	Creatinine Clearance ($mL/min/m^2$)	Dosing recommendations
Oseltamivir	10-30	75 mg once daily
Zanamivir, inhalation	no dose adjustment required	
Amantadine	10-50	100 mg every 12~24 hours

핵심 질문 6.
임신부에서 항바이러스제 치료는?

- Oseltamivir, zanamivir, amantadine은 미국 식품의약국(FDA) 임신 위험 분류(pregnancy risk category) C등급이지만, 임신부는 인플루엔자 고위험군에 해당되므로 위험과 이득을 고려하여 항바이러스제를 투여할 수 있다(IIIB).
- Peramivir는 임신부에서 사용 시 안전성에 대한 자료가 부족한 상태이므로 임신부에게 사용하지 않는다(IIIB).

Oseltamivir, zanamivir, amantadine은 미국 식품의약국의 임신위험 분류 C등급으로 분류되어 있다[45]. 그러나 임신 중 항바이러스제를 복용한 임신부 및 태아에 대한 연구 결과 항바이러스제와 인과관계가 확인된 이상반응은 발견되지 않았다[72, 73]. 임신부가 인플루엔자 감염 시 중증으로 진행하거나 합병증 발생 위험이 높다는 보고는 이전부터 계속되어 왔다[51-55, 74, 75]. 특히 2009년 인플루엔자 A (H1N1) 대유행 이후 임신부가 인플루엔자의 고위험군으로 강조되면서, 2010년 세계보건기구의 대유행 인플루엔자 항바이러스제 투여 지침 및 2011년 미국 질병통제센터의 인플루엔자 항바이러스제 투여 지침에서는 임신이 항바이러스제 투여의 금기로 고려되어서는 안 된다고 기술하고 있다[4, 45]. 따라서 인플루엔자 감염이 의심되거나 확인된 임신부는 항바이러스제 투여의 위험과 이득을 고려하여 항바이러스제를 투여할 수 있다. 그러나 peramivir의 경우 임신부에서 사용 시 안전성에 대한 자료가 없는 상태이므로 임신부에게 사용해서는 안 된다.

핵심 질문 7.
1세 미만 영아, 미숙아에서 항바이러스제의 치료는?

◆ 1세 미만 영아, 미숙아는 인플루엔자 고위험군에 해당되므로 항바이러스제 사용의 위험과 이득을 고려하여 oseltamivir 투여를 고려한다(Table 9)(IIIC).

현재 유행하는 인플루엔자 바이러스에 대해 감수성을 보이는 항바이러스제 중 oseltamivir는 1세 이상의 소아연령에서 사용이 허가되었다. Oseltamivir가 1세 미만에서 허가되지 못했던 이유는 쥐를 대상으로 시행되었던 동물 실험에서 중추신경계 이상의 우려가 제기 되었기 때문이다. 그러나 2009년 인플루엔자 A (H1N1) 대유행이 발생하자 1세 미만의 영아 또는 미숙아에서도 항바이러스제 사용의 필요성이 대두되었다. 이에 미국에서는 1년 동안 한시적으로 1세 미만 영아에 대한 oseltamivir의 응급 사용을 허가하였고, 1회 용량 3 mg/kg로 하루 2회 처방하도록 용량을 제시하였다. 우리나라도 미국과 동일하게 신종인플루엔자 유행 상황에 한해 1세 미만 영유아의 치료와 예방을 위한 oseltamivir 사용이 한시적으로 승인되었다. 이후 이러한 oseltamivir의 응급 사용 허가는 중지되었으나, 이 연령층에 대해 수집된 자료를 검토하였을 때 현재까지는 oseltamivir와 연관된 특별한 이상반응은 보고되지 않고 있다. 1세 미

Table 9. Dosing Recommendations for Treatment of Children Aged <1 Year or Premature Infants

Antivirals	Age	Dosing recommendations
Oseltamivir	Premature infants	Not approved No dosing recommendations
	< 1 years	Not approved 3 mg/kg/dose twice daily for 5 days[a]

[a]The Emergency Use Authorization (EUA) allowed treatment with oseltamivir in children under one year of age during the 2009 H1N1 pandemic only. In cases of higher risk of influenza, oseltamivir can be used, considering potential risk and benefit.

만 영아, 미숙아가 인플루엔자의 고위험군임을 감안할 때, 인플루엔자로 인한 위험이 높은 상황이라면 항바이러스제 사용과 관련된 위험과 이득을 고려하여 oseltamivir 투여를 고려한다.

세계보건기구, 미국 소아과학회에서는 14일 미만 영아의 미숙한 신장 기능을 고려하여 1일 1회 투여할 것을 권유한다. 신장기능이 저하되었거나 정상적인 경구섭취를 하지 못하는 영아의 경우에는 용량의 감량을 권고한다. 미숙아의 경우 신장기능이 아직 정상치에 도달하지 못하였으므로 체중을 기반으로 하는 용량은 적합하지 않을 수 있다. 미숙아에게 대략 1 mg/kg 1일 2회 처방으로 만삭아의 3 mg/kg 1일 2회 용법과 비슷한 혈중 농도에 도달할 수 있었다는 제한된 자료가 있으므로, 이러한 용량도 고려해 볼 수 있겠으나 미숙아에 대한 권장 용량을 확립하려면 아직 연구 자료의 수집이 더 필요하다.

소아용 oseltamivir로는 30 mg, 45 mg, 75 mg의 세가지 캡슐 제형을 주로 사용한다. 캡슐을 삼키기 어려운 경우 현탁용 분말을 사용하여 물약으로 제조하며, 현탁용 분말이 없을 경우 캡슐을 제거하고 사카유당(saccha lactose) 등의 부형제를 섞어서 정해진 용량만큼 나누어 투여한다.

핵심 질문 8.
항바이러스제 종류에 따른 이상반응과 주의사항은 무엇인가?

- Oseltamivir 투여 시 가장 빈번하게 관찰되는 이상반응은 구역과 구토이며 이상행동의 발생 여부도 잘 관찰해야 한다(IIA).
- Zanamivir의 주요한 이상반응은 기관지 수축으로, 만성호흡기질환을 가지고 있는 환자는 가능한 zanamivir 흡입제 이외 다른 항바이러스제를 우선 선택하고 불가피한 경우에는 투여 전 흡입용 기관지 확장제를 사용한다(IIA).
- Peramivir의 주요한 이상반응은 설사, 호중구감소, 단백뇨이며, neuraminidase 억제제에 알레르기를 보인 환자에게 투여 시 주의한다(IIA).
- Amantadine을 간질이나 경련 소인이 있는 환자, 섬망이나 자살 경향이 있는 환자, 심혈관계질환자, 치료받지 않은 급성 협우각형 녹내장 환자 등에게 투여 시 주의를 요하며 항콜린제, 레보도파(levodopa), QT 간격을 연장시키는 약물과 병용투여는 피해야 한다(IIA).

① Oseltamivir

성인에 대한 oseltamivir 임상시험에서 가장 빈번하게 나타나는 이상반응은 구역(11%)과 구토(9%)였고, 약 1%의 환자가 이로 인해 약물 복용을 중단하였다[76]. 이외에도 기관지염(4%), 복통(2%), 설사(6%), 두통(2%), 불면(1%), 현기증(1%), 기침(1%), 소화불량(1%), 어지러움(2%), 피로(1%)와 같은 이상반응도 보고되었다. 그러나 위약투여군에 비해 환자군에서 더 많이 보고된 이상반응은 구역, 구토, 복통, 통증이었다. 1% 미만의 환자에서 발생이 보고된 이상반응에는 불안정형 협심증, 빈혈, 위막성 대장염, 폐렴, 편도주위농양, 상완골 골절, 발열 등이었다. 고위험군의 이상반응 양상은 건강하고 젊은 성인과 유사한 것으로 나타났다. 소아에 대한 oseltamivir 임상시험에서 가장 빈번하게 나타난 이상반응은 구토(15%)였고, 위약투여군에 비해 환자군에서 더 많이 보고된 이상반응에는 복통(5%), 비출혈(3%), 귀의 통증(2%),

결막염(1%)이 있었다. 드문 이상반응에는 폐렴, 간기능 이상, 점막피부증후군(Steven-Johnson syndrome), 독성 피부괴사(Lyell's syndrome), 급성신부전, 백혈구감소, 혈소판감소, 정신신경계증후군, 출혈대장염 등이 있다.

Oseltamivir 복용 후 별다른 이유 없이 자살을 하거나 섬망을 보이는 등의 정신병적 사건이 2004-2005절기 이후 주로 일본의 청소년에게서 보고되었으나[77], 연구결과 oseltamivir와의 명확한 인과관계는 확인되지 않았다[78, 79]. 그러나 oseltamivir 투여 시 이러한 이상반응이 나타나는지 관찰해야 한다. Oseltamivir와 대사물인 oseltamivir carboxylate는 사구체여과와 신세뇨관분비를 통해 배설되므로 이와 같은 경로로 배설되는 다른 약제와 상호작용의 가능성이 있다.

Probenecid 병용 시 oseltamivir carboxylate의 청소율이 50% 가량 감소하여 혈중농도가 2배로 증가한다[80]. 그러나 oseltamivir의 안전역이 넓기 때문에 probenecid와 병합하여 사용해도 용량을 반드시 조절할 필요는 없으며 이상반응 발생여부에 대해 주의 깊게 관찰한다.

② Zanamivir

성인에 대한 zanamivir 흡입제 임상시험에서 가장 빈번하게 관찰된 이상반응은 코 관련 증상, 인두 및 편도 통증, 오심, 구토, 기침, 두통과 같은 인플루엔자 유사 증상이나 대조군과 비교할 때 유의한 차이는 없었다[81]. Zanamivir를 흡입한 후 기관지수축이 발생하거나 폐기능이 감소한 경우가 드물지만 보고되었다. 소아에서 이상반응의 특징 및 빈도는 성인에서 보고된 것과 유사하다. 약물과 관련이 있을 것으로 생각되는 이상반응의 발현율은 zanamivir와 위약 투여군 모두 2%였다.

Zanamivir 흡입 후 기관지수축이 드물게(<1%) 발생할 수 있으므로 천식이나 만성폐쇄성폐질환과 같은 만성호흡기질환을 가지고 있는 환자는 가능한 다른 항바이러스제를 사용하는 것이 권장되며 불가피하게 zanamivir를 사용하는 경우에는 환자에게 위험성을 주지시키고

호흡기능을 주의 깊게 감시해야 하는데 환자를 면밀히 관찰하고, 속효성 기관지 확장제를 포함하여 적절한 지지요법이 가능하도록 해야 한다.

기도질환을 갖고 있는 환자는 이 약을 사용하기 전에 흡입용 기관지 확장제를 사용하도록 한다. 만약 zanamivir 치료 도중에 천명, 가쁜 호흡, 기관지 경련의 기타 징후 또는 증상이 증가하면 투여를 중단한다.

③ Peramivir

Peramivir의 주요한 이상반응은 설사(5.8%), 호중구감소(2.8%), 단백뇨(2.5%)였다. 이외 AST/ALT 상승, 단백뇨, 뇨 중 β_2-마이크로글로불린상승, N-아세틸글루코사민 상승, 림프구 증가, 혈중 포도당 증가와 같은 이상반응이 1% 이상의 환자에서 확인되었다. Peramivir는 neuraminidase 억제제에 속하므로 neuraminidase 억제제에 대해 중증 알레르기반응을 보였던 환자에게 peramivir를 투여해서는 안 된다. 또한 peramivir를 투여하는 경우 oseltamivir 투여 환자에서 보고되었던 정신병적 이상이 나타날 가능성이 있으므로 주의 깊게 관찰해야 한다.

④ Amantadine

Amantadine의 이상반응은 대부분 경미하고 일시적이며 치료시작 2-4일째에 나타나고 약물중단 24-48시간 후에 소실된다. Amantadine의 중추신경 자극성향으로 인해 망상, 불안, 기분고양, 악몽, 불면증, 어지러움, 두통, 신경과민, 집중력저하와 같은 정신신경계 부작용이 있으므로 섬망증후군, 외인성 정신병의 병력, 흥분 또는 혼동상태에 대해서도 주의한다. 또한 amantadine 복용 후 자살기도 및 이로 인한 사망예가 보고되었으므로 자살경향이 있는 환자에게는 신중히 투여하도록 한다. 구역, 구토, 식욕부진, 변비와 같은 소화기계 부작용도 비교적 흔하며 그 외에도 혈압저하, 심계항진, 구내건조, 망상피반, 발한 등도 나타날 수 있다. 심실빈맥, 심실세동, 염전성 심실빈맥(torsades de pointes), QT 연장과 같은 심장부정맥도 매우 드물지만 발생할 수 있으며 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 일부 class IA 및 III 항부정맥제(quinidine, disopyramide, procainamide, amiodarone, dronedarone), 일부 항정신

병제(thioridazine, chlorpromazine, haloperidol, pimozide), 일부 항히스티민제(mizolastine) 등을 amantadine과 병용하여 투여하면 부정맥을 유발할 수 있다. 간질발작의 병력이 있거나 경련소인이 있는 환자는 amantadine이 발작을 유발하거나 악화시킬 수 있으므로 주의해야 한다. 울혈성심부전 등의 심혈관계질환, 신부전, 간질환환자도 주의가 필요하다. Amantadine은 항콜린작용을 나타내므로 치료받지 않은 협우각녹내장 환자에서 투여 시 주의해야 한다. Amantadine을 항콜린제나 levodopa와 병용하여 투여하는 경우 혼돈, 환각, 악몽, 위장관 장애 등이 나타날 수 있다.

예방적 항바이러스제 사용 지침

핵심 질문 1.
항바이러스제 예방적 사용의 일반적인 권고

- 항바이러스제의 예방요법은 내성 바이러스 유도, 비용, 부작용, 백신의 효과를 고려하여 적용한다(IIA).
- 항바이러스제의 노출 전 예방적 사용은 중증의 합병증이 우려되는 사람(예, 장기 이식 병동 입원 환자, 심각한 면역 저하 환자, 신생아실 입원 중인 신생아 등)에서 백신 사용이 어렵거나 백신 효과를 기대할 수 없는 경우에 한하여 제한적으로 시행한다(IIB).
- 항바이러스제의 노출 후 예방적 사용은 고위험군 노출자에 국한하여 사용한다(IIB).
- 항바이러스제의 노출 후 예방적 사용의 대안으로 인플루엔자 증상이 있을 때 신속히 항바이러스제 치료를 시행할 수 있다(IIB).

인플루엔자의 예방은 예방접종을 원칙으로 하고 있고 항바이러스제를 이용한 화학적 예방이 이를 대체할 수는 없다. 그러나 2009년 인플루엔자 A (H1N1) 대유행처럼 유행 초기 백신 공급이 어렵거나, 항원의 변이로 유행하는 인플루엔자 바이러스 주와 백신 바이러스 주의 항원성이 일치하지 않아 예방접종의 효과가 없을 것으로 예상되는 상황처럼 백신의 공급 또는 효과와 관련된 제한이 있는 경우가 있다. 또한, 계란 또는 백신 성분에 아나필락시스와 같은 과민반응이 있는 경우, 예방접종 후 심각한 발열이 있었던 경우, 이전 인플루엔자 예방접종 후 6주 이내에 Guillain-Barre 증후군을 경험했던 경우처럼 백신 사용에 개인적인 제한이 있을 때는 고위험군을 대상으로 항바이러스제를 이용한 예방을 시행할 수 있다[82].

항바이러스제의 예방적 사용은 노출 전 예방(pre-exposure prophylaxis 또는 seasonal prophylaxis)과 노출 후 예방(post-exposure prophylaxis)으로 구분한다.

노출 전 예방은 인플루엔자바이러스 감염에 노출이 가능한 시기에 고위험군을 대상으로

인플루엔자의 유행이 끝날 때까지 또는 백신 접종 후 효과가 나타날 때까지 예방적 용량의 항바이러스제를 투약하는 것이다. 인플루엔자의 노출 전 예방에 대해서는 요양원 또는 가족 안에서의 연구 결과들이 있으며 비교적 효과적인 것으로 알려져 있다. 인플루엔자의 유행시기 동안 요양원에서 항바이러스제를 투약하여 인플루엔자를 예방하였을 경우에 92% 이상 환자에서 인플루엔자의 합병증을 감소시킨다는 연구결과가 있다[83]. 그러나 노출 전 예방은 6-8주 이상의 유행기간 동안 장기간 항바이러스제를 사용해야 하기 때문에 비용이나 장기사용에 의한 부작용, 내성 발생의 우려로 일반적인 적용은 어렵다. 세계보건기구 지침에서는 중증의 합병증이 우려되는 사람(예, 장기 이식 병동 입원 환자, 심각한 면역 저하 환자, 신생아실 입원 중인 신생아 등)에서 백신 사용이 어렵거나 백신 효과를 기대할 수 없는 경우에 한하여 노출 전 예방을 권고하고 있다[84].

노출 후 예방은 인플루엔자 유행시기에 인플루엔자 감염자에 노출된 사람에게 예방적 용량의 항바이러스제를 투약하는 것을 말한다.

인플루엔자 바이러스는 일반적으로 에어로졸에 의하여 전파되며, 대개 1 m 이내의 긴밀한 접촉에서 전파되는 것으로 알려져 있으나 감염이 가능한 노출시간에 대하여서는 충분한 연구가 없다. 그래서 대부분의 연구에서 인플루엔자 바이러스의 노출에 대한 정의는 가족 간에 친밀한 접촉 수준 정도의 노출로 기술하고 있다. 인플루엔자 노출자에게 oseltamivir를 사용하였을 경우 68-89%, zanamivir를 사용하였을 경우 79-81%의 예방 효과가 있었다[85-88]. 이러한 효과를 근거로 고위험군 노출자에 대한 항바이러스제의 예방적 사용을 고려할 수 있으나 비용, 돌파 감염에 의한 내성 약제 사용에 의한 부작용 등에 대한 우려가 있으므로 유행 상황 및 환자의 상태에 따라 사례별로 적용하여야 한다. 이러한 점들을 고려하면 노출 후 항바이러스제 사용의 대안으로 증상 발생에 따른 조기 치료 방법을 고려할 수 있다. 고위험군 노출자에게 인플루엔자 증상에 대해 교육하고 증상이 발생하면 신속히 의료기관에 내원하여 항바이러스제 치료를 받을 수 있도록 하는 것이다.

핵심질문 2.
예방적으로 사용할 수 있는 항바이러스제는 무엇인가?

- 국내에서 인플루엔자 환자 예방에 허가 받은 항바이러스제는 oseltamivir, zanamivir, amantadine이다.
- 항바이러스제 내성에 근거하여 항바이러스제를 사용해야 한다. 항바이러스제 내성은 계속 변화할 수 있으므로 최근 내성 양상과 항바이러스제 사용 지침의 변화를 확인해야 한다(IIIA).
- 2011–2012절기 기준으로 국내에서 인플루엔자 환자에게 효과적으로 사용할 수 있는 예방적 항바이러스제는 oseltamivir, zanamivir이다(IA).

Oseltamivir나 zanamivir는 2011-2012년 인플루엔자 절기 기준으로 유행주가 감수성을 나타내므로 사용이 가능하다. Amantadine은 최근 유행하는 인플루엔자 주가 대부분 내성을 나타내고 있어 사용하기 어렵다[30, 89]. 매년 인플루엔자 절기 마다 항바이러스제에 대한 유행 바이러스 주의 감수성 결과가 변화될 수 있으므로 항바이러스제 내성에 대한 자료를 확인하여 감수성에 맞는 항바이러스제를 사용하여야 한다.

핵심 질문 3.
예방적 항바이러스제의 용량과 투약 기간은?

- 연령, 체중, 신기능에 따라 용량을 조절한다(Table 10, 11)(IA).
- 노출 후 예방적 항바이러스제는 10일간 투여한다(IA).
- 노출 전 예방적 항바이러스제는 인플루엔자의 노출이 가능한 유행시기*에 시행한다(IB). 백신 사용이 가능한 경우에는 백신 접종 후 2주까지, 2회의 접종이 필요한 경우는 2차 접종 후 2주까지 시행한다(IB).
- 예방적 투여를 시행하는 동안 인플루엔자 감염이 임상적으로 의심되거나, 실험실 검사로 인플루엔자 감염이 확인된 경우는 예방적 투약을 중단하고 적절한 항바이러스제를 선택하여 치료한다(IIB).

*인플루엔자 유행시기의 기준은 질병관리본부의 인플루엔자 감시 자료 또는 그에 상응하는 역학 자료에 따른다.

노출 후 항바이러스제의 사용기간은 10일을 권장한다. Oseltamivir의 노출 후 예방에 대한 임상 연구는 주로 7일, 10일간 투여하는 연구로 진행되었으며, zanamivir에 대한 연구는 5일, 10일간 투여하는 연구가 진행되었다[85-88, 90]. 각 약제에 대하여 투여기간별로 비교한 연구는 없었다. Oseltamivir나 zanamivir의 연구에서 기간에 따른 효과의 차이는 없었으며 주로 10일간 투여에 의한 연구로 진행되어 본 지침에서도 10일 사용을 권장하였다.

노출 전 항바이러스제의 예방적 사용은 인플루엔자의 노출이 가능한 시기에 시행한다. 인플루엔자 유행시기의 기준은 국내의 경우 질병관리본부의 인플루엔자 감시 자료나 그에 상응하는 역학자료를 이용하는 것이 적합하다. 노출 전 예방의 사용기간은 유행의 종료기간까지 해야 하지만 대개의 연구들이 6주 이상 사용에 대한 자료가 없어서 2009년 대유행과 같은 장기간 유행이 지속되는 경우는 환자의 상태, 장기 사용의 안전성, 이익과 위험을 고려하여

사용기간을 결정하는 것이 필요하다.

백신의 공급이 어렵거나 백신의 효과를 기대할 수 없는 경우에는 인플루엔자의 유행이 끝날 때까지 항바이러스제를 예방적으로 사용한다. 백신 사용이 가능한 경우에는 백신의 일반적인 효과가 접종 2주 후에 나타나게 되므로 백신 접종 후 2주까지 투여하고, 2회의 인플루엔자 백신 접종이 필요한 경우에는 2차 접종 후 2주까지 시행한다.

Oseltamivir는 치료적 사용과 마찬가지로 예방적 사용에서 1세 이상에서 예방적 사용이 허가되었다. 1세 미만 또는 미숙아에서의 예방적 사용은 전문가와 상의하여 약제 사용에 의한 위험과 이득을 고려하여 사용한다[45](Table 10).

Zanamivir는 치료목적으로 사용할 경우에는 7세 이상에서 가능하나 예방적 사용은 5세 이상을 대상으로 임상연구가 진행되었으며, 국내에서도 5세 이상에서 가능하도록 허가되었다[45].

항바이러스제의 예방 중에 인플루엔자에 합당한 증상을 경험하였거나 실험실 검사로 인플루엔자 감염이 확인된 경우는 돌파감염으로 간주하고 예방적으로 사용하던 항바이러스제를 중단하고 적절한 항바이러스제를 선택하여 치료한다.

핵심 질문 4.
항바이러스제의 예방적 사용 중에 발생한 인플루엔자의 치료는?

- ◆ 노출 전 예방적 목적으로 장기간 항바이러스제를 사용하는 중에 인플루엔자가 발생한 경우, 약제 내성의 가능성을 고려하여 적절한 항바이러스제를 선택한다(IIIB).
- ◆ 노출 후 화학적 예방을 목적으로 항바이러스제를 사용하는 중에 인플루엔자가 발생한 경우, 치료 용량으로 증량하거나 다른 항바이러스제의 투여할 수 있다(IIIB).

노출 후 예방적으로 항바이러스제를 사용하는 중에 인플루엔자가 발병된 경우 치료 용량으로 증량하거나, 다른 약제로 변경을 고려한다.

노출 전 예방의 목적으로 장기간 항바이러스제를 사용했던 환자에서 돌파감염이 발생한 경우는 항바이러스제 내성의 가능성을 감안하여 다른 약제로 변경하여 치료할 것을 권장한다. 항바이러스제의 예방적 사용 중에 내성 인플루엔자 바이러스에 감염될 수 있는 시기에 대해서는 충분한 근거가 없으나 미국 감염학회는 72시간 이상 항바이러스제를 예방적으로 투여한 환자에서 발생한 돌파 감염의 경우 약제 내성을 고려하여 감염 전문가 또는 공중보건 전문가와 상의하여 적절한 약제를 선택하도록 권고하고 있다[20].

Table 10. Recommended Dosage of Antiviral Medications for Chemoprophylaxis

Antivirals	Age/Weight	Dosage for chemoprophylaxis
Oseltamivir	Adults	75 mg once daily
	<3 months	Not approved
	3-11 months	Not approved[a]
	Children ≥12 months	
	≤ 15 kg	30 mg once daily
	15 kg<weight ≤23 kg	45 mg once daily
	23 kg<weight ≤40 kg	60 mg once daily
	> 40 kg	75 mg once daily
Zanamivir, inhalation	Adults	10 mg (2 inhalations) once daily
	Children aged ≥ 5 years	10 mg (2 inhalations) once daily

[a]The Emergency Use Authorization (EUA) allowed chemoprophylaxis with oseltamivir for children aged 3-11 months during the 2009 H1N1 pandemic only. In cases of higher risk of influenza, oseltamivir of 3mg/Kg/dose can be used once daily, considering potential risk and benefit.

Table 11. Dosing Recommendations for Chemoprophylaxis of Persons with Renal Impairment

Antivirals	Creatinine Clearance (mL/min/m^2)	Dosing recommendations
Oseltamivir	<10	no usage
	10-30	every 48 hours
	>30	once daily
Zanamivir, inhalation		no dose adjustment required

핵심 질문 5.
항바이러스제의 예방적 사용 중이라도 인플루엔자 예방접종이 필요한가?

◆ 예방적 항바이러스제를 투여 중이라도 예방접종이 가능한 경우에는 불활화 인플루엔자 백신을 접종한다(IIIA).

인플루엔자 바이러스에 노출되었다고 해서 인플루엔자에 대한 면역이 생겼다고 확인하기는 어렵다. 또한 유행기간 내에 다른 종류의 인플루엔자 바이러스에 노출될 가능성도 있기 때문에 항바이러스제의 예방적 사용을 하고 있더라도 인플루엔자 예방접종이 가능한 경우에는 불활화 백신으로 예방접종을 실시하여야 한다. 약독화 생백신은 항바이러스제의 예방적 사용이 필요한 사람들이 대개 면역저하자이기 때문에 접종의 금기일 뿐 아니라 예방적으로 사용하는 항바이러스제로 인하여 면역효과가 나타나지 않으므로 사용할 수 없다[20].

맺음말

1. 제한점

국내 현실에 맞는 지침이 나오려면 국내에서 충분한 자료의 축적이 필요하다. 그러나 이번 지침에 참고할 수 있는 국내문헌이 부족하여 현실을 충분히 반영하지 못한 면이 있다. 추후 지속적인 연구를 통하여 지침을 개정하는 것이 필요할 것이다 또한 진료 지침은 임상 진료 시 사용할 수 있는 표준적인 권고안이며, 개별 환자의 진료에 적용될 때에는 전문가의 의견에 따라 달라질 수 있는 것으로 절대적인 기준이 될 수는 없음을 밝힌다.

2. 개정계획

본 진료 지침은 절기별 항바이러스제 내성양상을 고려하여 개정이 필요할 때마다 최신의 근거를 추가하여 갱신할 계획이다.

3. 이해 관계

본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것이다(과제고유번호 : A103001). 본 연구에 참여한 지침 개발위원회는 연구비 지원이 최종 권고에 영향을 미치지 않았음을 밝히며, 본 연구에 있어서 본 사업 외에 다른 어떤 연구비를 제공받지 않았으며, 다른 이익 단체의 영향을 받지 않았음을 밝힌다.

References

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious disease. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.
2. Korean Center for Disease Control and Prevention. Public Health Weekly Report 2012;5:581-600.
3. Korean Center for Disease Control and Prevention. Influenza Sentinel Surveillance Report 2012;24:1.
4. World Health Organization. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses, February 2010. Available at: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/. Accessed 10 August 2012.
5. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis* 2007;7:257-65.
6. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354:1277-82.
7. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaitre M, Cauchemez S, Leach S, Valleron AJ. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:775-85.
8. Hayden FG, Fritz R, Lobo MC, Alvord W, Strober W, Straus SE. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. *J Clin Invest* 1998;101:643-9.
9. Hall CB, Douglas RG, Jr. Nosocomial influenza infection as a cause of intercurrent fevers in infants. *Pediatrics* 1975;55:673-7.
10. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992;7:26-37.
11. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, Fukuda K. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333-40.
12. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NS, Prevention and Control of Influenza:Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-60.
13. Ho YC, Wang JL, Wang JT, Wu UI, Chang CW, Wu HS, Chen CH, Chuang YM, Chang SC. Prognostic factors for fatal adult influenza pneumonia. *J Infect* 2009;58:439-45.
14. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, Zaki SR, Hayden FG, Hui DS, Kettner JD, Kumar A, Lim M, Shindo N, Penn C, Nicholson KG. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;362:1708-19.
15. Schrag SJ, Shay DK, Gershman K, Thomas A, Craig AS, Schaffner W, Harrison LH, Vugia D, Clogher P, Lynfield R, Farley M, Zansky S, Uyeki T. Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children: 2003-2004. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:395-400.
16. Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, Cazacu AC, Uyeki TM, Demmler GJ, Clark GD. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in Houston, Texas. *Pediatrics* 2004;114:e626-33.
17. Abe M, Higuchi T, Okada K, Kaizu K, Matsumoto K. Clinical study of influenza-associated rhabdomyolysis with acute renal failure. *Clin Nephrol* 2006;66:166-70.
18. Mamas MA, Fraser D, Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol* 2008;130:304-9.
19. Guarner J, Paddock CD, Shieh WJ, Packard MM, Patel M, Montague JL, Uyeki TM, Bhat N, Balish A, Lindstrom S, Klimov A, Zaki SR. Histopathologic and immunohistochemical features of fatal influenza virus infection in children

during the 2003-2004 season. *Clin Infect Dis* 2006;43:132-40.
20. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, McGeer AJ, Neuzil KM, Pavia AT, Tapper ML, Uyeki TM, Zimmerman RK. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1003-32.
21. Storch GA. Rapid diagnostic tests for influenza. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:77-84.
22. Grijalva CG, Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Staat MA, Iwane MK, Schaffner W, Griffin MR. Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children. *Pediatrics* 2007;119:e6-11.
23. Uyeki TM, Prasad R, Vukotich C, Stebbins S, Rinaldo CR, Ferng YH, Morse SS, Larson EL, Aiello AE, Davis B, Monto AS. Low sensitivity of rapid diagnostic test for influenza. *Clin Infect Dis* 2009;48:e89-92.
24. Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, Deed N, Barr IG. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol* 2007;39:132-5.
25. Schmid ML, Kudesia G, Wake S, Read RC. Prospective comparative study of culture specimens and methods in diagnosing influenza in adults. *BMJ* 1998;316:275.
26. Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:164-77.
27. Sung RY, Chan PK, Choi KC, Yeung AC, Li AM, Tang JW, Ip M, Tsen T, Nelson EA. Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for diagnosis of acute viral respiratory infection. *J Clin Microbiol* 2008;46:3073-6.
28. Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Rivetti D. Amantadineand rimantadine for influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001169.
29. Bright RA, Medina MJ, Xu X, Perez-Oronoz G, Wallis TR, Davis XM, Povinelli L, Cox NJ, Klimov AI. Incidence of adamantane http://dx.doi.org/10.3947/www.icjournal.org ic.2012.44.4.233 ? Infect Chemother 2012;44(4):233-249 247 resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet* 2005;366:1175-81.
30. Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006;295:891-4.
31. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, Bohnen AM, Hirst HM, Keene O, Wightman K. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:874-80.
32. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P, Mills RG. 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.
33. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills RG, Ward P. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127-33.
34. de Bruijn IA, Remarque EJ, Jol-van der Zijde CM, van Tol MJ, Westendorp RG, Knook DL. Quality and quantity of the humoral immune response in healthy elderly and young subjects after annually repeated influenza vaccination. *J Infect Dis* 1999;179:31-6.
35. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, Henderson FW, Hammond J, Reilly L, Keene O. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr*

Infect Dis J 2000;19:410-7.
36. Lalezari J, Campion K, Keene O, Silagy C. Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2001;161:212-7.
37. Monto AS, Webster A, Keene O. Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. *J Antimicrob Chemother* 1999;44 Suppl B:23-9.
38. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667-72.
39. Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, Dutkowski R. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:225-32.
40. Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, Mizuguchi M, Kida H, Shimada J. 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.
41. Choi WS, Noh JY, Huh JY, Kee SY, Jeong HW, Lee J, Song JY,Cheong HJ, Kim WJ. The clinical usefulness of the SD Bioline Influenza Antigen Test(R) for detecting the 2009 influenza A (H1N1) virus. *Yonsei Med J* 2011;52:683-5.
42. Louie JK, Guevara H, Boston E, Dahlke M, Nevarez M, Kong T, Schechter R, Glaser CA, Schnurr DP. Rapid influenza antigen test for diagnosis of pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis* 2010;16:824-6.
43. Blyth CC, Iredell JR, Dwyer DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;361:2493.
44. Vasoo S, Stevens J, Singh K. Rapid antigen tests for diagnosis of pandemic (Swine) influenza A/H1N1. *Clin Infect Dis* 2009;49:1090-3.
45. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60:1-24.
46. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2011-2012. *Pediatrics*;128:813-25.
47. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 168 Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the treatment of influenza. February 2009. Available at: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA168 fullguidance.pdf. Accessed 10 August 2012.
48. Allen UD, Aoki FY, Stiver HG. The use of antiviral drugs for influenza: recommended guidelines for practitioners. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006;17:273-84.
49. Wutzler P, Kossow KD, Lode H, Ruf BR, Scholz H, Vogel GE. Antiviral treatment and prophylaxis of influenza in primary care: German recommendations. *J Clin Virol* 2004;31:84-91.
50. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179-86.
51. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, MacDonald N. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007;176:463-8.
52. Callaghan WM, Chu SY, Jamieson DJ. Deaths from seasonal influenza among pregnant women in the United States, 1998-2005. *Obstet Gynecol* 2010;115:919-23.
53. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, Louie J, Doyle TJ, Crockett M, Lynfield R,

Moore Z, Wiedeman C, Anand M, Tabony L, Nielsen CF, Waller K, Page S, Thompson JM, Avery C, Springs CB, Jones T, Williams JL, Newsome K, Finelli L, Jamieson DJ. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010;303:1517-25.

54. Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, Hartman LK, Al-Samarrai T, Schwarz AG, Chu SY, Sackoff JE, Jamieson DJ, Fine AD, Shapiro-Mendoza CK, Jones LE, Uyeki TM, Balter S, Bish CL, Finelli L, Honein MA. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2010;115:717-26.
55. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Louie JK, Christ CM, Bohm SR, Fonseca VP, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Lutterloh E, Harris ML, Burke C, Cocoros N, Finelli L, MacFarlane KF, Shu B, Olsen SJ. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-8.
56. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, Sugerman DE, Druckenmiller JK, Ritger KA, Chugh R, Jasuja S, Deutscher M, Chen S, Walker JD, Duchin JS, Lett S, Soliva S, Wells EV, Swerdlow D, Uyeki TM, Fiore AE, Olsen SJ, Fry AM, Bridges CB, Finelli L. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.
57. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896-902.
58. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P, Belay B, Jain S, Cox C, Kamimoto L, Fiore A, Finelli L, Olsen SJ, Fry AM. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS One*;5:e9694.
59. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, Thompson MJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD008965.
60. Dutkowski R, Smith JR, Davies BE. Safety and pharmacokinetics of oseltamivir at standard and high dosages. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:461-7.
61. Wattanagoon Y, Stepniewska K, Lindegardh N, Pukrittayakamee S, Silachamroon U, Piyaphanee W, Singtoroj T, Hanpithakpong W, Davies G, Tarning J, Pongtavornpinyo W, Fukuda C, Singhasivanon P, Day NP, White NJ. Pharmacokinetics of high-dose oseltamivir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:945-52.
62. Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, Shimada J. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2803-12.
63. Duval X, van der Werf S, Blanchon T, Mosnier A, Bouscambert-Duchamp M, Tibi A, Enouf V, Charlois-Ou C, Vincent C, Andreoletti L, Tubach F, Lina B, Mentre F, Leport C. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebocontrolled trial. *PLoS Med* 2010;7:e1000362.
64. Kim WY, Young Suh G, Huh JW, Kim SH, Kim MJ, Kim YS, Kim HR, Ryu YJ, Han MS, Ko YG, Chon GR, Lee KH, Choi SH, Hong SB. Triple-combination antiviral drug for pandemic H1N1 influenza virus infection in critically ill patients on mechanical ventilation. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5703-9.
65. Nguyen JT, Hoopes JD, Le MH, Smee DF, Patick AK, Faix DJ, Blair PJ, de Jong MD, Prichard MN, Went GT. Triple combination of amantadine, ribavirin, and oseltamivir is highly active and synergistic against drug resistant influenza virus strains in vitro. *PLoS One* 2010;5:e9332.
66. Hoopes JD, Driebe EM, Kelley E, Engelthaler DM, Keim PS, Perelson AS, Rong L, Went GT, Nguyen JT. Triple

combination antiviral drug (TCAD) composed of amantadine, oseltamivir, and ribavirin impedes the selection of drug-resistant influenza A virus. *PLoS One* 2012;6:e29778.
67. Nguyen JT, Smee DF, Barnard DL, Julander JG, Gross M, de Jong MD, Went GT. Efficacy of combined therapy with amantadine, oseltamivir, and ribavirin in vivo against susceptible and amantadine-resistant influenza A viruses. *PLoS One* 2012;7:e31006.
68. 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.
69. 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.
70. Smee DF, Hurst BL, Wong MH, Bailey KW, Morrey JD. Effects of double combinations of amantadine, oseltamivir, and ribavirin on influenza A (H5N1) virus infections in cell culture and in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2120-8.
71. Centers for Disease Control and Prevention. Oseltamivirresistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in http://dx.doi.org/10.3947/www.icjournal.org ic.2012.44.4.233 ? Infect Chemother 2012;44(4):233-249 249 two summer campers receiving prophylaxis--North Carolina, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:969-72.
72. Greer LG, Sheffield JS, Rogers VL, Roberts SW, McIntire DD, Wendel GD, Jr. Maternal and neonatal outcomes after antepartum treatment of influenza with antiviral medications. *Obstet Gynecol* 2010;115:711-6.
73. Donner B, Niranjan V, Hoffmann G. Safety of oseltamivir in pregnancy: a review of preclinical and clinical data. *Drug Saf* 2010;33:631-42.
74. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis* 2008;14:95-100.
75. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, Mitchel EF, Jr., Snowden MS, Wood LB, Dittus RS, Griffin MR. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1705-12.
76. Korean Food and Drug Administration. KFDA approval of Tamiflu. Available at: http://www.kfda.go.kr. Accessed 10 August 2012.
77. Anonymous. New concerns about oseltamivir. *Lancet* 2007; 369:1056.
78. Blumentals WA, Song X. The safety of oseltamivir in patients with influenza: analysis of healthcare claims data from six influenza seasons. *Med Gen Med* 2007;9:23.
79. Toovey S, Rayner C, Prinssen E, Chu T, Donner B, Thakrar B, Dutkowski R, Hoffmann G, Breidenbach A, Lindemann L, Carey E, Boak L, Gieschke R, Sacks S, Solsky J, Small I, Reddy D. Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review. *Drug Saf* 2008;31:1097-114.
80. 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.
81. Korean Food and Drug Administration. KFDA approval of Relenza. Available at: http://www.kfda.go.kr. Accessed 10 August 2012.
82. Anonymous. The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J* 1979;121:1193-254.
83. Hayden FG, Pavia AT. Antiviral management of seasonal and pandemic influenza. *J Infect Dis* 2006;194 (Suppl 2):S119-26.

84. World Health Organization. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses, February 2010. Available at: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/. Accessed 10 August 2012.
85. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliot MJ, Hammond JM, Sharp SJ, Ossi MJ, Zanamivir Family Study G. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1282-9.
86. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, Ruuskanen O, Cooper C, Fleming DM, Kerr C. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* 2002;186:1582-8.
87. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, Dutkowski R, Ward P, Carr J. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189:440-9.
88. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, Jackson HC, Huson L, Ward P, Oxford JS, Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator G. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:748-54.
89. Lan Y, Li Z, Dong LB, Zhang Y, Wen LY, Zhang YM, Wang M, Guo YJ, Shu YL. Adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated from the mainland of China. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi 2006;20:21-3.
90. Kaiser L, Henry D, Flack NP, Keene O, Hayden FG. Short-term treatment with zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 2000;30:587-9.

신종인플루엔자 범 부처 사업단

TRANSGOVERNMENTAL ENTERPRISE FOR PANDEMIC INFLUENZA IN KOREA