

Influenza A (H1N1) 감염된 중증 이식편대 숙주병을 가진 환자에서 고용량 Oseltamivir 치료경험 1예

김아름 · 김은심 · 배기수 · 박준은

아주대학교 의과대학 소아과학교실

A Case of High Dose Oseltamivir Treatment in an Influenza A (H1N1) Infected Patient with Severe Graft Versus Host Disease

Ah Reum Kim, M.D., Eun Sim Kim, M.D., Ki Soo Pai, M.D. and Jun Eun Park, M.D.

Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Influenza A (H1N1) infection has been noted to be common in the young and high-risk groups for influenza infection, including transplant candidates and recipients. However, the optimal dosage and duration of oseltamivir for severely immunocompromised patients have not been defined. We report the case of a patient with relapsed neuroblastoma who was infected with influenza A (H1N1) and suffered from skin and lung graft versus host disease after he had received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched sibling donor. During the immunosuppressant therapy, he was diagnosed with influenza A (H1N1) infection by real time polymerase chain reaction (RT-PCR). He recovered after oseltamivir treatment with a dosage of 90 mg twice a day for two weeks, which was two times of the standard dose until influenza A (H1N1) RT-PCR was proven to be negative.

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580

Clin Pediatr Hematol Oncol
2011;18:58~61

Received on April 1, 2011

Accepted on April 17, 2011

책임저자: 박 준 은
경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지
아주대학교병원 소아청소년과,
443-721
Tel: 031-219-5610
Fax: 031-219-5919
E-mail: pedpje@ajou.ac.kr

Key Words: H1N1 virus, Graft vs host disease, Transplantation, Homologous

서 론

2009년 4월 미국의 캘리포니아 남부 지역에서 발열성 호흡기 질환 환자가 발생함으로써 처음으로 influenza A (H1N1) 바이러스가 동정되었는데 이것은 2009년 2월 중순경에 멕시코 지역에서 시작된 것으로 밝혀졌으며[1], 이후 신종 인플루엔자가 사람간의 전파가 집단적으로 발생함에 2009년 6월 11일 WHO에서 대유행을 공포하였다[1-3]. 고위험군에 속하는 환자들에서 이식 이후 면역억제제를 복용해야 하는 환자는 림프구가 적거나 있어도 제대로 기능하지 못하는 문제가 있으며 현재까지 가장 효과적인 예방이라고 생각하는 백신을 해도 면

역이 잘 형성되지 않아 influenza A 감염을 예방하는데 많은 어려움이 있다[3]. 또한 고위험군에 속하는 환자 중에서 대부분 항암화학요법, 방사선요법, 수술, 면역억제제 등의 치료를 받는 경우가 많기 때문에 이로 인해 방어기전장애가 초래된 상태이며 약화된 면역상태로 인해 정상 소아와 달리 감염의 형태가 다를 수 있고 감염에 따른 치명률이 높은 특징을 보이며[4,5], 표준치료에 반응하지 않는 경우도 있기 때문에 치료 기준 및 치료방법이 연구되어야 하나 아직 전세계적으로 치료 원칙이 완전히 확립되지 않은 상태이다[2,4,5].

저자들은 신경모세포종 4기로 진단받았으며 최고의 위험요소를 가지고 있던 남자 환자가 재발하여 동종모혈세포이식까지 시행한 후 피부 및 폐의 이식편대숙주병이 발생하여 면역

억제제를 복용하고 있던 중증면역결핍상태에서 신종인플루엔자에 감염되어 항바이러스제를 표준용량보다 고용량으로 장기간 동안 치료하였던 경험을 보고하고자 한다.

증 례

환자는 9년 9개월된 남아로 2006년 5월 좌측 부신에 생긴 신경모세포종이 골수, 좌측 장골, 머리뼈, 우측흉막, 종격동, 대동맥주위 림프절에 전이되어 신경모세포종 4기로 최고위험군으로 확진되어, 항암치료 이후 완전관해가 확인되어 연속자가조혈모세포이식을 2회 시행한 후 추적관찰하던 중 2009년 3월 골통을 호소하여 시행한 뼈스캔 및 골수검사상 7번째

흉추에 재발이 확인되어 Topotecan을 체표면적당 0.94 mg씩 4일간과 Cyclophosphamide를 체표면적당 250 mg씩 5일간 항암치료를 시행한 이후 부분이상관해소견을 보였다. 환자는 Cyclophosphamide를 몸무게당(kg) 60 mg 2일간과 Fludarabine을 체표면적당 30 mg씩 5일간으로 전처치시행 후 인립프구항원이 일치하는 형제간 공여자로 동종조혈모세포이식을 시행했다. 이식편대숙주반응 예방을 위한 면역억제제로 날마다 몸무게당(kg) cyclosporin을 5 mg과 Mycophenolate Mofetil을 몸무게당(kg) 1 mg 투여하다가 감염하던 중 이식 27일경 피부의 급성 이식편대숙주병 3단계가 발생하였고, 이식 68일째 피부의 급성 이식편대숙주병의 악화 및 폐의 급성 이식편대숙주병이 의심되었고 위장관의 이식편대숙주병 2단계가 발생하여 기존의 면역억제제를 증량하였으며 새로운 면역억제제로 etanercept를 투약하여 호전되었고 이식 109일째부터 면역억제제를 줄이고 있었다.

이식 201일째 미열, 기침, 가래가 발생하여 폐의 이식편대숙주병의 악화가 의심되어 고해상도 컴퓨터 단층촬영을 시행하였으며 양측 폐야에 전반적으로 지도모양의 낭성 간질음영이 관찰되어 만성 폐의 이식편대숙주병 의심되었으나 환자상태를 고려하여 폐실질 조직검사는 실시하지 못했다. 폐의 이식편대숙주병의 악화를 의심하여 면역억제제로 prednisolone을 몸무게당(kg) 1 mg씩 날마다 투여하였던 것을 methylprednisolone으로 몸무게당(kg) 10 mg을 날마다 투여하는 것으로 바꾸었고 cyclosporin을 몸무게당(kg) 1.5 mg씩 날마다 투여하던 것을 몸무게당(kg) 3 mg으로 증량하여 투여하였으며, Mycophenolate Mofetil을 날마다 몸무게당(kg) 10 mg으로 투여하던 것을 25 mg으로 증량하여 투여하였고, 이차적인 세균성 폐렴가능성을 고려하여 Teicoplanin과 Meropenem을

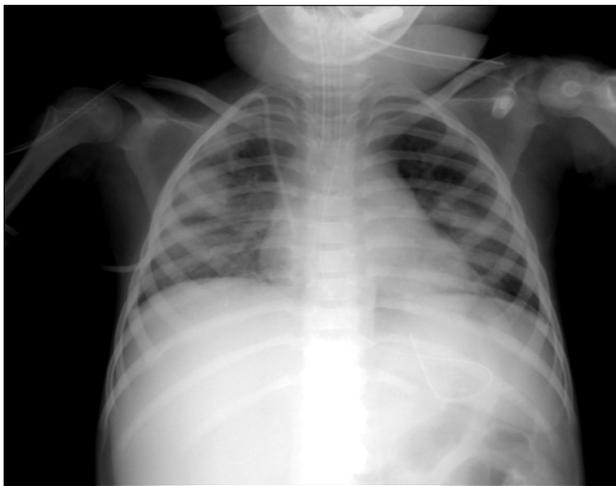


Fig. 1. The scattered patchy consolidation in both peripheral area was shown at chest radiograph before high dose oseltamivir treatment, when diagnosed with influenza A by PCR (H1N1).

Table 1. Dose recommendations for children 12 months of age or greater

Oseltamivir (Tamiflu [®])	Treatment (Duration=5 days)	Chemoprophylaxis (Duration=10 days)
Pediatric patient 1 year old or greater		
≤15 kg	30 mg orally twice a day	30 mg once daily
>15-23 kg	45 mg orally twice a day	45 mg once daily
>23-40 kg	60 mg orally twice a day	60 mg once daily
>40 kg	75 mg orally twice a day	75 mg once daily
Pediatric patient <1 year old		
<3 months	12 mg orally twice a day	Not recommended
3-5 months	20 mg orally twice a day	20 mg once daily
6-11 months	25 mg orally twice a day	25 mg once daily
Zanamivir (Relenza [®])	Two 5-mg inhalations (10 mg total) twice daily [age, 7 years or older]	Two 5-mg inhalations (10 mg total) once daily [age, 7 years or older]

Zanamivir use is impractical below 7 years of age.



Fig. 2. Chest radiograph shows extubated state and improved patchy consolidation in both peripheral area after oseltamivir treatment for 5 days.

사용하였다. 이후 이식 208일째 고열 및 기침가래가 있으면서 호흡곤란 증상을 보이며 단순흉부촬영상 우측 하엽 및 좌측 폐문근처로 갑자기 폐경결이 급속도로 증가되어 기관삽관 및 인공호흡기 치료를 시작하였다. 급성 이식편대숙주반응과 세균성 폐렴이 의심되어 기관지흡입 배양검사를 시행하였으나 동정되는 균주는 없었다. 인플루엔자 대유행과 관련 있을 것으로 생각되어 기관지 흡인물로 시행한 인플루엔자 A (H1N1) 실시간 중합효소연쇄반응을 시행하였고 양성 결과가 확인되었다 (Fig. 1). 이식편대숙주병으로 인한 면역억제제를 투여함을 고려하여 이식 210일경부터 oseltamivir (Tamiflu[®]; Roche, Basel, Switzerland)를 투약하였다. 환자는 소아의 표준 치료 요법 (Table 1)에 의해 20 kg의 몸무게에 해당하여 45 mg을 12시간 간격으로 5일간 투약하는 용법을 적용해야 하나, WHO 권고사항(2010년 2월 개정안)에서 권고안 03안을 참고하여 표준용량의 2배인 90 mg으로 시작하였고, 치료기간은 임상양상(섭씨 38도 이상의 발열, 기침, 가래, 인후통)의 호전과 함께 인플루엔자 A (H1N1) 실시간 중합효소연쇄반응이 음성으로 확인될 때까지로 하였다.

치료 1일 이후(이식 211일)부터 발열이 소실되었으며 기침 및 가래의 호전이 보였으며, 청진상 나음이 청진되지 않았고, 치료 5일(이식 215일)에는 기관삽관을 발관할 수 있었다(Fig. 2). 그러나 oseltamivir로 치료한 지 6일(이식 216일)에 호흡곤란 증상 및 마른기침이 악화되고 폐의 만성 이식편대숙주병의 악화가 의심되었고 설사 증상이 시작되어 위장관의 이식편대숙주병이 의심되어 etanercept를 몸무게당 0.7 mg을 주당 2회

투약하였고 기관삽관 및 인공호흡기치료를 다시 시작하였다. 고용량 치료인 Osetamivir 90 mg을 비위관을 통해서 12시간 간격으로 투약하였고 치료종료시점을 결정하기 위해 치료 7일(이식 217일) 이후 기관지 흡인물로 인플루엔자A (H1N1) 실시간 중합효소연쇄반응을 시행하였으며, 양성 결과를 얻었다. 그래서 동일용량의 oseltamivir를 추가적으로 7일간 더 투약하였고, 치료 14일(이식 224일)째 시행한 인플루엔자A (H1N1) 실시간 중합효소연쇄반응에서 음성이 확인되었다. 그러나 환자는 이식 236일째 만성 이식편대숙주병으로 장기간 면역억제제의 사용 중에 패혈증으로 사망하였다.

고 찰

Influenza A와 B는 매해마다 이식을 받은 환자에게 흔하게 감염되는 바이러스 감염이며[3] 암환자에게 있어서 병원 입원은 정상 환아와 비교하여 4세 미만의 경우 8배, 5-14세의 경우 6배, 15세 이상의 경우 3배 미만에 해당하며, 인플루엔자 감염에 의한 사망률은 정상 환아와 비교하여 15배 이상임을 생각할 때 적극적인 예방과 치료가 필요한 질환이라 할 수 있다[3,5]. 특히 고위험군에서의 감염은 바이러스 폐렴으로 발전되며 급성 이식편대숙주반응으로 면역억제제를 복용하고 있는 중증 면역억제 환자에게서 이차적으로 세균성 폐렴을 일으킬 수 있어[3], 예방적 항생제 병합요법 또한 권고하고 있다 [3,4]. 현재 모든 이식센터에서 계절 플루 및 인플루엔자의 백신을 권고사항으로 시행하고 있으나 면역의 형성이 잘 안 되는 경우가 많아 중증 면역억제 환자에게서 oseltamivir의 예방적 복용을 고려해야 한다. 중증의 면역억제 환자는 인플루엔자 감염시 항바이러스제를 사용한다 해도 면역이 정상인 환자 에 비해서 바이러스의 증식이 지속되어 치료의 어려움이 있다. 아직 조혈모세포이식 이후 면역억제제를 사용하는 환자를 포함한 중증면역억제 환자에게서 어떤 용량으로 얼마나 치료해야 하는지 확립된 권고사항은 없으나 표준치료인 5일 이상을 써야 바이러스증식을 막을 수 있다는 것을 경험적으로 알게 되었다[3,6,7]. 전문가들은 바이러스증식이 종료될 때까지 즉 인플루엔자 실시간 중합효소연쇄반응이 음성으로 될 때까지 혹은 임상증상이 호전을 보일 때까지 항바이러스제를 투여해야 한다고 권고하고 있다[7,8].

이전에 A형 인플루엔자 바이러스치료에 사용하였던 약물로 ion channel 억제제(Admantanes; Amantadine hydrochloride와 Rimantadine)와 Neuraminidase 억제제(oseltamivir, zanamivir)가 있으나 ion channel 억제제, 예를 들면 Admantanes (amantadine hydrochloride)와 Rimantadine는 2006년부터

인플루엔자 바이러스에 내성을 보이고 있어서 oseltamivir를 투여하였으며[1,3], oseltamivir 저항인 경우에는 Zanavir (Relenza[®]; GSK, Victoria, Australia)를 권고하고 있다[1,3,6]. 건강한 환자는 예방적인 요법이나 증상이 나타난 이후 48시간 이후에 치료하는 것이 의미가 없지만 조혈모세포이식을 받은 환자에게 있어서는 증상의 유무과 증상이 지속된 시간에 관계 없이 인플루엔자 확진이 된 모든 환자는 치료를 하는 것으로 권고하고 있다[3]. WHO 권고사항(2010년 2월 개정안)에서 권고안 03을 보면 중증 면역억제환자(조혈모세포이식환자, 골수 이식환자 혹은 장기이식 이후 면역억제제를 쓰고 있는 환자, 종양환자, 이식편대숙주반응으로 면역억제제를 쓰고 있는 환자)에게 있어서 계절 플루나 인플루엔자 대유행의 감염이 강하게 의심되거나 확진이 되었다면 oseltamivir를 가능한 빨리, 고용량인 150 mg을 12시간 간격으로 임상양상을 고려하여 장기간 투약할 것을 권고한다. 그러나 이것은 성인에게 적용되며 WHO에서도 이것이 입증되지 못한 치료라는 것을 밝히고 있다[8]. WHO 권고사항을 뒷받침할 수 있는 고용량의 oseltamivir의 약물 안전성 및 약동학에 대한 연구가 있는데, 이 연구에서는 18-45세의 건강한 남녀의 대조군에게 75, 225, 450 mg을 12시간 간격으로 5일간 복용한 후 복용시작 7일 이후에 약동학적 매개변수, 생체징후, 심장안정성 등을 측정해보았다[9]. 결과적으로 약물복용시작 7일 이후에 시행한 약동학적 검사상에서 약물투여 이후 1-2일간 혈중농도가 약물투여용량에 따라 정비례곡선을 그렸으나, 대사산물이 체내에 축적되는 것은 관찰되지 않았다. 이로써 고용량의 oseltamivir는 치명적인 부작용이 없는 비교적 안전한 것으로 보고 되었다. 이 연구에서 가장 흔한 부작용은 두통이며 약물농도와 상관없이 생기고, oseltamivir의 위약투약을 했던 환자군과 실제로 oseltamivir를 복용한 환자군을 합쳐서 16.8-23.7%에서 증상이 나타나는 것으로 확인되었다. 또한 약물농도에 비례하여 생기는 부작용으로서는 오심이 oseltamivir를 투약했던 환자의 31%에서 나타났으며, 구토는 oseltamivir를 투약했던 환자의 16.2%에서 나타나는 것으로 분석되었다. 심장의 독성을 측정하기 위해 심전도검사를 시행하였으나 이상이 없었고 생체징후의 변화도 없는 것으로 나타났다[9].

결론적으로 이식편대숙주병으로 면역억제제를 사용하는 중증면역억제 환자는 항바이러스제제를 투여해도 잘 치료되지 않는 경우가 있기 때문에 본 저자들은 WHO 권고사항(2010년 2월 개정안)에서 권고안 03에 따라 증상의 발현과 기

간에 상관없이 초기에 바로 표준용량의 두 배인 고용량의 oseltamivir치료를 시작하였고, 치료기간은 바이러스증식이 종료될 때까지 즉 인플루엔자 실시간 중합효소연쇄반응이 음성이고 증상의 호전을 보일 때까지 투여하여 인플루엔자 A (H1N1)로 인한 임상증상을 개선시킨 증례를 보고하고자 한다.

참 고 문 헌

1. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
2. Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients - Seattle, Washington, 2009. Washington, D.C.: Center for Disease Control and Prevention, 2009. (Accessed August 24, 2010, at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0814a1.htm>.)
3. Kumar D, Morris MI, Kotton CN, et al. Guidance on novel influenza A/H1N1 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:18-25.
4. Na HR, Pai KS, Lee SY, Park JE. A clinical characteristic and courses of 2009 pandemic influenza a (H1N1) virus infections in pediatric hematology oncology patients. *Korean J Pediatr Hematol Oncol* 2010;17:28-35.
5. Cooksley CD, Avritscher EB, Bekele BN, Rolston KV, Geraci JM, Elting LS. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. *Cancer* 2005; 104:618-28.
6. Updated Interim Recommendations: Special Considerations for Clinicians Regarding 2009 H1N1 influenza in Severely Immunosuppressed Patients. Atlanta, GA: Center for Disease Control and Prevention, 2009. (Accessed August 23, 2010, at <http://www.cdc.gov/h1n1flu/Immunosuppression/index.htm>.)
7. Khanna N, Steffen I, Studt JD, et al. Outcome of influenza infections in outpatients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2009;11:100-5.
8. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009. (Accessed August 23, 2010, at http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html.)
9. Dutkowski R, Smith JR, Davies BE. Safety and pharmacokinetics of oseltamivir at standard and high dosages. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:461-7.