

## 2002-2007년 유럽 12개국에서의 oseltamivir 사용

Use of oseltamivir in 12 European countries between 2002 and 2007

- lack of association with the appearance of oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses

실질적인 이환과 사망에 연관된 계절 인플루엔자의 연중 유행은 노인이나 만성질환을 가진 사람들과 같은 특정 인구집단에서 주로 발생한다. 백신접종은 인플루엔자 예방의 근간이라고 인식되고 있으며, neuraminidase inhibitors(NAIs)인 oseltamivir(상품명 타미플루)와 zanamivir(상품명 리렌자)와 M2 단백질 억제제(adamantanes amantadine, rimantadine)들이 인플루엔자 감염에 대한 예방 또는 치료에 보조적인 역할을 하고 있다. 이러한 약제들은 특히 요양시설의 유행 통제, 예방접종을 받지 못한 사람이거나 백신을 공급받지 못한 기관, 또는 유행하는 바이러스와 백신 조성주가 불일치하는 경우에 도움이 된다.

특히 먹는 약인 oseltamivir와 같은 NAIs는 2004-2006년 사이 A형 인플루엔자 바이러스 중 adamantane 내성이 급격히 증가한 이후에 그 중요성이 대두되었다. NAIs는 또한 신경독성 등의 부작용이 낮은 이유로 amantadine 보다 선호하는 약제가 되었다. 2007-2008 절기 이전에는 유럽과 기타 다른 지역에서도 유행성 A형 인플루엔자 바이러스의 NAIs 내성은 극히 드물었고, 단지 어린이들에게서만 높은 내성률이 보고되어 왔다. 18% 이하의 어린이들은 인플루엔자 A(H3N2)에 감염되었고 oseltamivir로 치료하였다. 2007-2008년 이전에 발견된 NAIs-내성 바이러스는 대부분이 사람간 전파능력이 낮은 것으로 나타났다.

이러한 상황은 European Influenza Surveillance Scheme (EISS)과 European Surveillance Network for Vigilance against Viral Resistance(VIRGIL)간의 연계의 일환으로 oseltamivir에 대한 내성률이 높은 A(H1N1)형 인플루엔자 바이러스가 나타나기 시작했던 2007-2008년 북반구 인플루엔자 유행 시기동안 갑작스럽게 바뀌었다. 실험실 분석에 따르면 2007년 11월과 2008년 4월 사이에 유럽에서 수집된 검체에서 분리된 A(H1N1)형 인플루엔자 바이러스의 67.4%가 높은 oseltamivir 내성과 관련있는 H274Y 변이와 연관되어 있거나 oseltamivir 내성에 대한 IC50 표현형 검사에 양성을 나타냈다(Figure 1). 이는 oseltamivir에 대해 내성을 가진 A(H1N1)형 인플루엔자 바이러스의 사람간 전파가 용이함을 보여주는 첫 번째 지표였다.

본 연구의 목적은 모든 이용가능한 자료(처방내용과 데이터베이스들의 자료를 포함)를 활용하여 EU 회원국내의 oseltamivir 사용량을 기술하고, 그 사용 정도와 조사된 A(H1N1)형 인플루엔자 바이러스 내성 정도간의 연관성을 확인하기 위함이다. 본 연구에서는 EU 회원국들의 oseltamivir 사용량을 파악하기 위한 대리 수단으로 oseltamivir 처방에 대한 여러 정보원을 활용하였다.

Figure 2에서 보는 바와 같이 자료 이용이 가능한 8개 EU 회원국들의 oseltamivir의 전체 처방률은 연간 주민 1,000명당 6명 이하로 유지되었다. 이는 2005년 연간 1,000명당 70.9의 처방률이 보고된 일본과 비교하여 낮은 수준이었다. 오스트리아, 벨기에, 노르웨이 등 3개국의 처방률이 연간 1,000명당 3건을 초과하고, 독일이 1,000명당 5건을 초과하는 등의 상당한 고점을 이룬 2005년 이후로 oseltamivir 사용은 모든 국가들에서 2006년과 2007년 1,000명당 2건 이하로 감소하였다. 그러나 2006년부터 2007년까지의 경향은 달라서 오스트리아, 벨기에, 핀란드, 프랑스에서는 증가했고, 독일, 그리스, 노르웨이에서는 약간 감소하였으며 덴마크에서는 변화가 없었다.

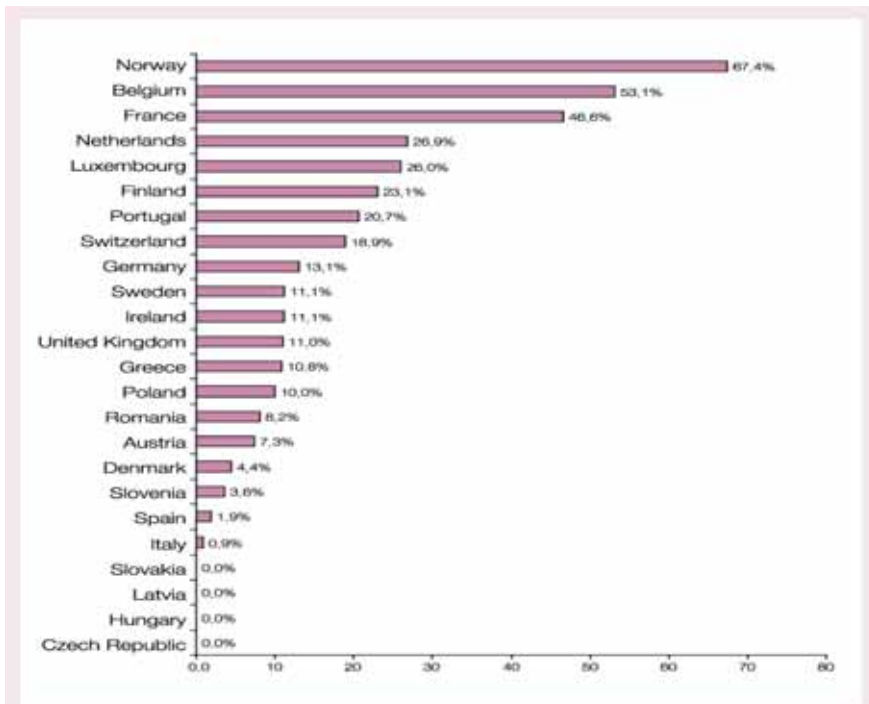


Figure 1. National proportions of antiviral resistance in A(H1N1) influenza viruses for EU/EEA Member States, 2007-8

Data (available as of 6 August 2008) were provided by European Influenza Surveillance Scheme [www.eiss.org/index.cgi](http://www.eiss.org/index.cgi) and the VIRGIL Project [www.virgil-net.org](http://www.virgil-net.org).

Countries with fewer than 10 test results (Bulgaria, Estonia) are not shown in the graph.

EU/EEA/EFTA countries in the EISS network for which no test results were available: Cyprus, Lithuania, Malta.

EU: European Union; EEA: European Economic Area EFTA: European Free Trade Area; EISS: European Influenza Surveillance Scheme; VIRGIL: European Surveillance Network for Vigilance against Viral Resistance.

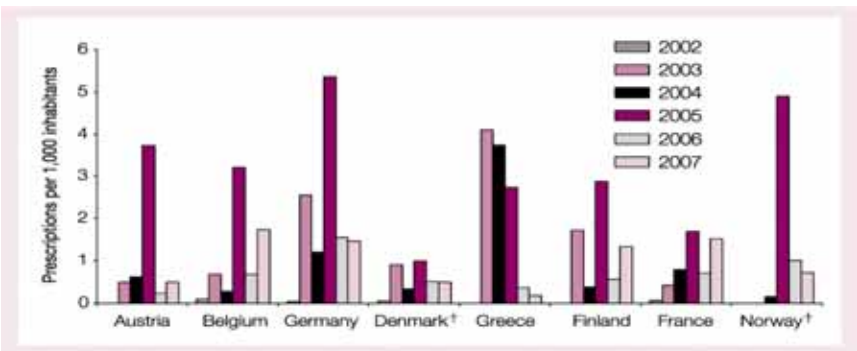


Figure 2. Prescriptions of oseltamivir per 1,000 inhabitants in eight European countries\*, 2002-2007

\* Data only include patient prescriptions. They do not include stockpiles at national/regional level or by hospitals/institutions. Data for Denmark and Norway include corporate prescriptions. Netherlands, Portugal, UK and Switzerland: data not presented due to 'negligible' number of prescriptions.

† Denmark and Norway: the data are based on the number of patients, which may slightly underestimate the number of prescriptions.

Source: Health data provided by F. Hoffmann - La Roche Ltd., Basel except for: Denmark; data provided by Danish Medicines Agency, and Norway: data provided by Norwegian Institute of Public Health.

가장 최근의 자료가 활용가능한 2007년의 자료에 의하면 EU 회원국간의 oseltamivir 처방률은 거의 10배 차이가 나는 등의 실제적으로는 큰 차이를 보였다. 벨기에가 가장 높았으며, 가장 낮은 국가는 그리스였다. 그래프에 표시되지 않을 만큼의 수량을 사용하는 국가는 네덜란드, 포르투갈, 스위스, 영국

이었다. 요약하면, 분석에 포함된 나라들과 시간 경과에 따른 실질적인 변화 양상에 비추어 볼 때 oseltamivir의 처방률은 낮은 것으로 보인다.

2007-2008 절기 동안 내성률이 급격히 증가한 이유로 이 시기 동안의 oseltamivir 내성에 대해 분석하게 되었다. 2008년의 oseltamivir 사용량을 추정하는데 있어 2007년의 oseltamivir 사용량을 이용하는 것이 좋은 대안으로 추정되어 그 수치로 소급하여 분석해 보았다. 그러나 12개 국가의 자료를 회귀분석한 결과, 2007-8년 절기 동안의 oseltamivir 내성률 수준과 2007년 oseltamivir 처방건수는 통계적인 유의성을 나타내지 않았다( $R^2 = 0.02$ )(Figure 3).

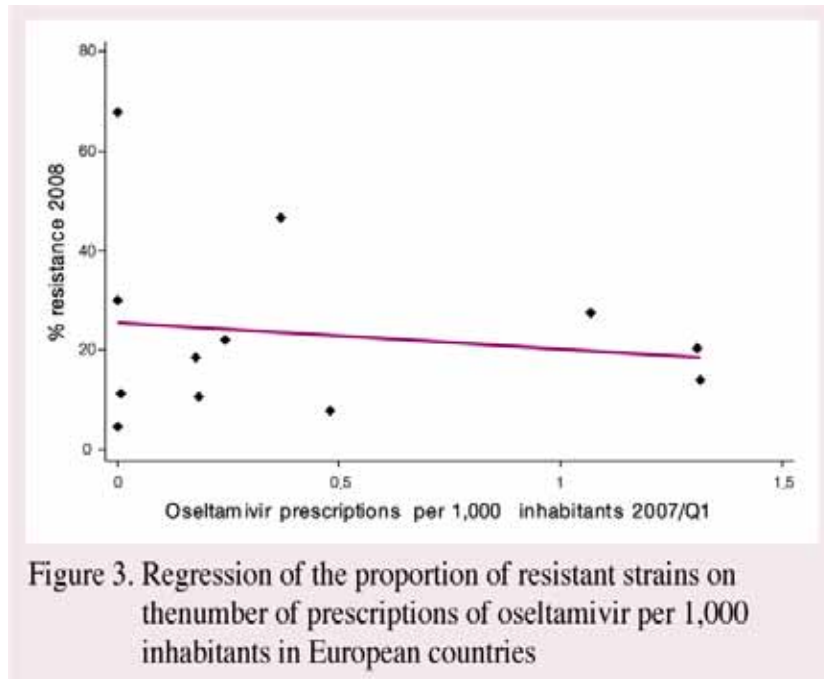


Figure 3. Regression of the proportion of resistant strains on the number of prescriptions of oseltamivir per 1,000 inhabitants in European countries

인구당 oseltamivir 사용량이 세계에서 가장 높은 국가인 일본에서의 oseltamivir 사용률(70.9/1,000 명/년)과 비교해볼 때 2002-2007년 동안 EU 회원국의 oseltamivir 사용률은 전반적으로 낮은 수준임을 확인하였다. 분석 대상이었던 국가들간에도 실제적인 처방률은 서로 달라 과학적인 판단을 내리기 어려웠다. 이러한 현상은 각 국가의 가이드라인, 임상진료 양상, 약물에 대한 홍보 전략 그리고 보험 상환제도 등에 따라 달라질 것으로 보인다. 항바이러스제의 사용량이 무시할 만큼 적은 국가들 중에서, 영국과 네덜란드는 의학지침을 통해 항바이러스제의 사용을 제한하고 있고, 스위스에서는 대부분의 보험회사들이 항바이러스제 사용에 대해서 상환하지 않는다.

본 연구가 생태학적 분석이라는 점에서 제한점을 가지고는 있으나, 이들 자료들은 내성률과 항바이러스제 사용률 간에 어떤 연관성도 보이지 않았다. 다시 말해서 2007-2008 절기 동안의 유럽의 oseltamivir 내성 A(H1N1)형 인플루엔자 바이러스의 증가와 항바이러스제 사용과는 관련이 없는 것으로 보인다. oseltamivir 내성을 의미하는 H274Y 변이는 흔한 무작위적 변이이기도 하며, 이러한 변이가 일어나는 요인에 대해서는 알려져 있지 않다.

향후 EU 회원국에서의 항바이러스제 사용은 면밀하게 모니터링 되어야 할 것이다. EU 회원국과 EEA/EFTA 국가에서는 처방 수의 변이가 큰 잠재적 원인들을 조사하기 위해서 환자에게 투약되는 실제 약물 사용량이 반영된 항바이러스제 처방률이 얼마나 되는지 평가하기 위한 더 많은 연구들이 필요하다. 더불어 이들 약물 사용에 대한 올바른 지표가 무엇인지에 대하여 과학적 검토도 필요하다. A(H1N1)형 인플루엔자 바이러스 중에서 oseltamivir 내성이 발생하게 되는 기전과 다른 형의 인플루엔자 바이러스에 의한 가능한 전파와 위기에 대한 바이러스학적 연구가 필요하다. 아울러 전파와 임상 결과에 대한 영향을 평가하고 정해진 개입 방법을 구축하기 위해 내성 발생의 결정요인을 찾아낼 수 있는 역학적 연구도 필요하다.

본 원고는 Eurosurveillance, Volume 14, Issue 5 (2009.2.5)에 게재된 내용을 요약하여 번역한 것입니다.