

인플루엔자 바이러스 감염 소아 환아에서 Oseltamivir 약제 효용성과 단기간·장기간 부작용 및 안전성에 관한 임상연구

부산 성모병원 소아청소년과, 부산광역시 보건 환경 연구원*
고려대학교 부속 안암병원 진단검사의학과[†], 질병관리본부 국립보건연구원 인플루엔자 바이러스팀[‡]

서은선·박근화·김성미·김성원·정우식·조경순*
박연경*·이창규[†]·강춘[†]·이주연[†]·최우영[†]

= Abstract =

Oseltamivir efficacy, side effects, and safety in children with influenza

Eun Sun Seo, M.D., Geun Hwa Park, M.D., Sung Mi Kim, M.D., Sung Won Kim, M.D., Ph.D.
Woo Sik Jung, M.D., Ph.D., Kyung Soon Cho, Ph.D.*, Yeon Gyeong Park, M.S.*
Chang Kyu Lee, M.D., Ph.D.[†], Chun Kang, Ph.D.[†], Joo Yeon Lee, Ph.D.[†] and Woo Young Choi, Ph.D.[†]

Department of Pediatrics, Busan St. Mary's Medical Center, Korea

Institute of Health & Environment, Busan, Korea*

Department of Laboratory Medicine[†], Anam Hospital of Korea University Medical Center

Department of Influenza[‡], Centers for Disease Control and Prevention, Korea

Purpose: Although oseltamivir is widely used for treatment of influenza, few clinical studies of its efficacy and resistance have been performed in Korea. We evaluated the safety, side effects, and efficacy of oseltamivir treatment in Korean pediatric patients.

Methods: We analyzed 321 children diagnosed with influenza at Busan St. Mary's Medical Center, Korea, between January 2008 and June 2008 (first study period) and November 2008 and January 2009 (second study period). Patients were divided into two groups: those receiving oseltamivir treatment for 5 days and those receiving only symptomatic treatment. We investigated clinical symptoms, side effects, and resistance to oseltamivir. We also identified influenza strains and evaluated resistance to oseltamivir using an influenza virus culture.

Results: One hundred eighty-six patients were assigned to the treatment group, and 135 were assigned to the control group. The treatment group showed shorter admission duration (4.4 days) compared with controls (5.0 days) ($P=0.000$) and had fewer lower respiratory tract complications compared with controls ($P<0.05$). No significant statistical difference in the virus antigenic type was observed between the groups. In the first study period, virus culture showed influenza B (41.7% vs. 49.6%), A/H3N2 (7.9% vs. 8.4%), and A/H1N1 (9.4% vs. 6.5%). In the second study period, only A/H1N1 (55.3% vs. 50.0%) was isolated, except for one case of A (H3N2) in the treatment group. No differences in short- and long-term side effects, including neuropsychologic side effects, were noted between groups. There was no resistance to oseltamivir before or after treatment in the first study period.

Conclusion: Based on our results, we suggest that oseltamivir therapy in pediatric patients is effective. (*Korean J Pediatr* 2010;53:56-66)

Key Words: Influenza, Oseltamivir, Efficacy, Resistance

Received : 14 September 2009, Revised : 8 October 2009

Accepted : 7 December 2009

Address for correspondence : Sung Mi Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Busan St. Mary's Medical Center, 538-41, Yongho-dong, Nam-gu, Busan, 608-838, Korea

Tel : +82.51-933-7984, Fax : +82.51-936-7531

E-mail : ksm7090@hanmail.net

This study was presented as oral abstract at the 58th Annual Meeting of the Korean Pediatrics Society in Seoul, Korea

서론

인플루엔자는 매년 10월경부터 다음해 4월까지 유행하며 발생 규모가 커서 막대한 사회적 및 경제적 손실을 초래할 수 있으며 바이러스의 잦은 항원 변이로 인해 매년 새로운 바이러스의 출현 가능성로 인해 높은 사망률을 초래할 수 있다¹⁾. 이로 인해

전 세계적인 감시사업을 통하여 인플루엔자 바이러스 항원 변이 양상을 지속적으로 감시하여 백신 개발 및 유행 양상을 파악하고 있다²⁾.

면역 결핍 환자, 노인에서처럼 소아에서는 인플루엔자 감염으로 인해 여러 심각한 합병증이 발생할 수 있고, 인플루엔자 유행시 항체가 형성되어 있지 않아 높은 감염률^{3, 4)}과 바이러스 분비기간이 길어 소아의 인플루엔자에 대한 치료와 예방은 매우 중요하다⁵⁾.

예방접종이 인플루엔자 예방에 있어서 중요한 역할을 하고 있지만, 항바이러스제도 예방접종과 더불어 치료에 큰 역할을 담당하고 있다⁶⁾. 항바이러스제중 M2 억제제인 amantadine, rimantadine은 M2 단백이 없는 B형 인플루엔자 바이러스 감염에는 효과가 없고, 약제 사용시 급격한 약제 내성 증가와 중추 신경계 부작용 등으로 인해 소아에서의 사용을 제한 받고 있다^{7, 8)}. Neuramidase억제제인 zanamivir와 oseltamivir는 인플루엔자 A형, B형 모두에서 효과가 있으나, zanamivir는 7세 이상의 소아 인플루엔자 치료에 승인 받은 약물로 흡입 형태에서만 치료가 가능하므로, 흡입치료가 어려운 어린 나이의 소아치료에서는 제한이 되고 있다⁶⁾. Neuramidase억제제인 oseltamivir (Tamiflu[®], Roche, Basel, Swiss)는 1세 이상의 소아 및 성인에서 인플루엔자 A 및 B의 치료와 예방에 사용하도록 승인 받은 약물로 2001년도부터 전세계적으로 사용되기 시작하였다⁹⁾. 최근 약제 사용에 의한 정신 신경학적 부작용과 약제 내성이 보고되고 있으나 국내 연구는 드문 실정이다^{9, 10)}.

본 연구에서는 2008년 1월부터 2008년 6월까지, 2008년 11월부터 2009년 1월까지의 두 기간 동안 부산 성모병원 소아청소년

과에 인플루엔자로 감염되어 입원한 소아 환자를 대상으로 하여 oseltamivir 치료군과 비치료군으로 무작위로 나누어 oseltamivir 약제에 대한 안전성과 부작용, 효용성 및 배양된 인플루엔자 바이러스의 약제내성에 대해서 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 경구 oseltamivir 치료

2008년 1월부터 2008년 6월까지, 2008년 11월부터 2009년 1월까지, 두 차례의 인플루엔자 유행 기간, 총 9개월 동안 부산 성모 병원 소아청소년과 외래 및 응급실을 방문한 환아들을 대상으로 하여, 본 연구에 대하여 보호자의 동의를 취득한 후 본 연구를 시행하였다. 본 연구는 부산 성모병원 기관윤리위원회를 심의를 거쳤다. 대상 환아들은 인플루엔자 유사 증상 있는 경우 인후 및 비인후 도찰물을 채취하여 신속 항원 진단 검사법(rapid antigen test)인 Quick influenza test (Quidel Co., San Diego, USA)을 시행하여 인플루엔자 양성 진단을 받고 입원이 필요한 경우였으며, 인플루엔자 예방 접종력 유무와 상관없이 위의 기준을 만족하는 경우의 환아들을 대상으로 하였다. 대상 환아들은 입원후 즉시 oseltamivir 치료군과 비치료군으로 무작위하였고 (Fig. 1), 치료군은 첫 번째 바이러스 검체 채취 후 즉시 항바이러스제인 oseltamivir를 하루 2번씩 5일간 투여하였다. 치료 용량은 1세 이상인 환아에서 체중 15 kg 이하에서는 30 mg, 16- 23 kg에서는 45 mg, 24-40 kg에서는 60 mg, 40 kg 이상에서는 75 mg 씩 1일 2회 총 5일간 투여하였고, 13세 이상인 환아에서는

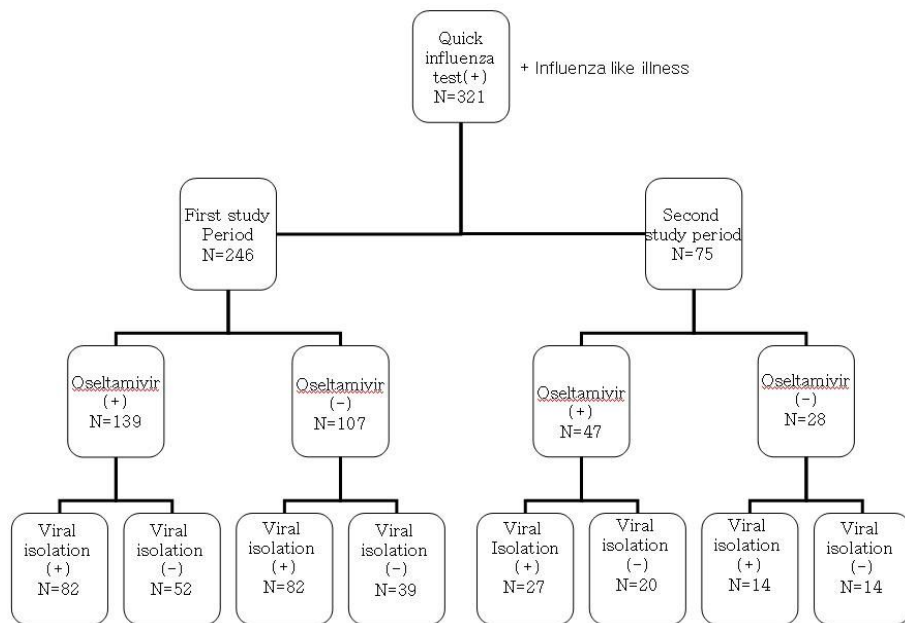


Fig. 1. Results of the quick influenza test and virus isolation for the oseltamivir treatment group and nontreatment group during the study period.

75 mg을, 1세 이하에서는 2 mg/kg를 1일 2회 총 5일간 투여하였다. 비치료군은 증상 조절제만 사용하였다. 치료군, 비치료군에 상관없이 증상 조절 위해 acetaminophen과 같은 NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs)계 약물을 투여하였다. 인플루엔자 유사 증상은 37.8°C 이상의 발열을 주증상으로 하고 한 가지 이상의 전신증상(피로감, 두통, 근육통, 오한)과 호흡기 증상(기침, 인후통, 콧물, 비출혈)이 있을 때로 정의하였다¹¹⁾.

2. 바이러스 검사 방법

1) 인플루엔자 바이러스 배양 및 유전자 분석

신속 항원 진단 검사법으로 인플루엔자 양성으로 입원한 환아들로부터 입원 후 즉시 그리고 입원 48-72시간 경과 후, 두 차례 멸균된 면봉을 이용하여 채취한 인후 및 비인후 도찰물은 냉장 보관 후 바이러스 수송용 배지(virus transport medium, Difco, Livonia, U.S.A)에 넣어 냉장 온도를 유지하면서 부산광역시 보건환경연구원으로 이송하여 바이러스 배양검사를 시행하였다. 질병관리본부 인플루엔자 바이러스팀으로부터 분양받은 MDCK (Mardin-Darby Canine Kidney) 세포주를 penicillin (0.05 U/mL) 및 streptomycin (0.05 µg/mL)과 10% FBS (fetal bovin serum, Gifco, USA)가 첨가된 MEM (minimum essential medium, Gifco, USA)을 기본 배지로 하여 5% CO₂ 배양기에서 37°C로 배양하였다. 검체 전처리를 위하여 면봉을 제거한 바이러스 수송용 배지에 penicillin (5 U/mL), streptomycin (5 µg/mL) 및 nystatin (1,000 units/mL)을 각각 첨가한 후 4°C에서 15분 간격으로 흔들어주면서 1시간 동안 방치하였다. 이를 저온 원심분리 (500×g, 20 min, 4°C)하여 얻어진 상층액을 바이러스 접종용 검체로 사용하였다. 바이러스 분리를 위해 전 처리된 검체를 24-well 배양용기에 단층 배양시켜 놓은 MDCK 세포주에 3-well 당 MDCK 접종용 배양액 300 µL와 인플루엔자 바이러스 분리주 100 µL씩 다중 접종한 후 5% CO₂, 35°C의 CO₂배양기에서 10일간 배양하면서 도립현미경 하에 세포를 매일 관찰하여 80% 정도 이상의 세포병변효과(cytopathic effect, CPE)가 관찰되면, 이를 수확하여 원심분리 (4°C, 10,000 rpm, 15 min)하여 상층액과 세포침전물을 분리한 후 -70°C에 보관하면서 사용하였다. CPE가 나타난 배양액에서 인플루엔자 바이러스 RNA를 추출하여 추출된 RNA로 reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)을 실시하여 바이러스 아형(A/H1, A/H3, B형)을 분석하였다. 즉, 분리된 RNA 10 µL를 RT-PCR pre-mix에 혼합하여 42°C에서 1시간 반응시켜 cDNA를 합성시킨 후 95°C, 3분간 변성시켜 94°C 1분, 61°C 1분, 72°C 1분 35 cycle, 72°C 5분 1 cycle로 반응시켰다. 증폭된 PCR 산물은 1.5% agarose gel (0.5x TAE buffer)에서 전기 영동하여 확인하였다.

2) 항바이러스제 내성 검사

2008년 1월부터 2008년 6월까지 환아들의 검체를 통해 인플루엔자 항바이러스제 내성 검사를 실시하였고, 내성 검사는 유전

형 분석법(genetic analysis)과 표현형 분석법(phenotypic analysis)을 이용하여 확인하였다(Fig. 2). Neuraminidase inhibitor (NA, oseltamivir, zanamivir)의 경우, 세계보건기구 협력센터인 호주 인플루엔자 표준실험실(WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza)에서 제공하는 표준 실험법인 형광 NA 억제법(fluorometric neuraminidase inhibition assay, WHO-025)을 사용하였다. NA 억제제의 농도가 0-30,000 nM이 되도록 준비하여 50 µL씩을 96 well black plate에 넣고 각 well에 인플루엔자 바이러스를 50 µL씩, 마지막 well은 대조로 1X AB 50 µL를 첨가한 후 상온에서 45분 동안 반응시켰다. MUNANA (methyl umbelliferolac N-acetyl neuraminic acid) 기질을 50 µL씩 각 well에 첨가한 후 37°C에서 1시간 동안 반응시킨 다음, 100 µL의 stop solution을 첨가한 반응을 정지시킨 후 360 nm와 448 nm의 파장에서 흡광도를 측정하였다. Prism 4.0 프로그램을 이용하여 각각의 바이러스에 대한 NA 억제제 IC₅₀을 구한 후, IC₅₀ 농도가 0.001-25 nM의 경우는 감수성주로, 43-8,020 nM의 경우는 내성주로 판정하였다. NI의 유전형 분석을 위해서는 NA 유전자의 염기서열 분석을 이용하여 내성과 관련 있는 아미노산 부위(E119V, R152K, H274Y, R292K, N294S)의 변이 여부를 확인하였다.

3. 병록 고찰

본 연구는 2008년 1월부터 6월까지, 2008년 11월부터 2009년 1월까지 총 9개월 동안 부산성모병원 소아청소년과에 인플루엔자 신속 항원 진단 검사 양성으로 입원한 321명의 환아들을 대상으로 하여 환아들의 성별, 연령, 임상 진단, 임상 양상, 발열 기간, 치료 경과, 입원 기간, 경구 oseltamivir 사용 여부에 대해서, 보호자 동의하에 의무기록지 및 보호자가 직접 작성한 기록

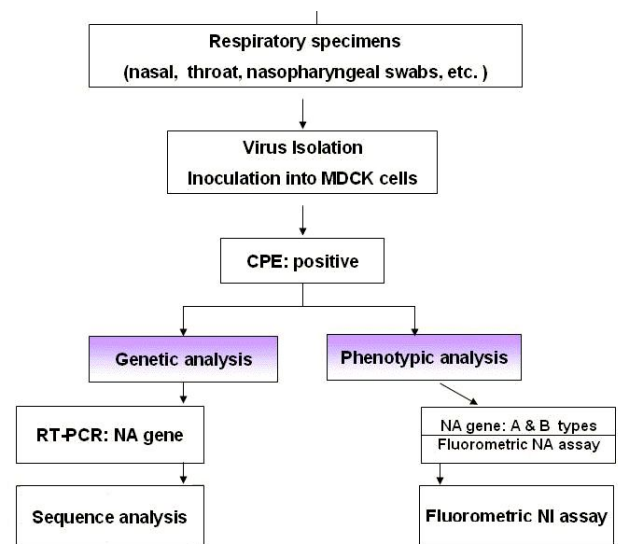


Fig. 2. Genetic and phenotypic analysis for oseltamivir-resistant influenza viruses.

지를 토대로 하여 전향적인 연구를 시행하였고, 전향적인 데이터 분석을 하였다. Oseltamivir 치료군에서는 퇴원 4-8개월 후 전화 문진을 통하여, 정신 신경학적인 약제 부작용 유무에 대해서 확인하였다.

4. 통계 분석

모든 자료의 분석은 SPSS 14.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 연구의 일차결과는 약제 효용성으로 발열, 입원 기간이 포함되었고, 이차결과는 약제 안전성 지표인 약제사용 후 나타날 수 있는 약제사용 부작용 및 정신신경학적 부작용 출현 유무 및 치료기간동안 내성 바이러스 출현 여부였다. 모든 분석은 intention to treat (ITT) 분석으로 하였고, 인플루엔자 확진 환자(proven influenza patients)는 바이러스 배양 검사에서 인플루엔자 바이러스가 배양된 환아들에 대하여 모든 데이터를 재분석하였다. 독립 변수의 분석에는 chi-square test 및 Student t-test를 이용하였고 P 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다. 입원 기간은 다형 선형 회귀 분석(multiple linear regression analysis) 및 단계적 회귀 분석(stepwise regression analysis)을 이용하여 독립된 위험인자(independent risk factor)와 그의 비차비(odd ratio)를 구하였다.

결 과

1. 치료군과 비치료군의 임상적 특징

연구 기간 동안 인플루엔자 신속 항원 진단 검사에서 양성으로 입원한 321명의 환아들 중 186명의 환아들을 oseltamivir 치료군으로 설정하고 oseltamivir를 투여하였고, 나머지 135명은 증상조절제만 사용하였다(Fig. 1). Oseltamivir 치료군 연령의 중앙값은 3.8세(전반기; 3.9세, 후반기; 4.3세)이었고, 남아가 98명(52.7%, 전반기; 77명[55.4%], 후반기; 21명[44.7%])이었으며, oseltamivir 비치료군에서의 연령의 중앙값은 3.7세(전반기; 3.7세, 후반기; 3.8세)이었고, 남아가 85명(63.0%, 전반기; 67명[62.6%], 후반기; 18명[64.3%])으로 두 군간에 의미 있는

차이는 없었다(Table 1). 인플루엔자 백신 접종력은 oseltamivir 치료군에서 80명(43.0%), oseltamivir 비치료군에서 62명(45.9%)로 두 군간에 의미 있는 차이는 없었다.

월별 환자 수를 보게 되면, 전반기에서 oseltamivir 치료군(61명/139명, 43.9%)과 비치료군(45명/107명, 42.1%) 양군에서 2월에 가장 많은 환아들이 입원하였으나 두 군간에 의미 있는 차이는 없었고, 후반기에서 oseltamivir 치료군(36명/47명, 76.6%)과 비치료군(24명/28명, 85.7%) 양군에서 12월에 가장 많은 환아들이 입원하였고 전반기와 마찬가지로 두 군간에 의미 있는 차이는 없었다(Fig. 3).

2. 치료군과 비치료군에서 Oseltamivir 약제 효용성과 부작용

전반기 연구기간 동안, oseltamivir 치료군의 최종 진단명은 합병증을 동반하지 않은 인플루엔자 66명(47.5%), 폐렴이 32명(23.0%), 기관지염 28명(20.1%), 크룹 9명(6.5%) 순으로 나타났고 oseltamivir 비치료군에서는 합병증을 동반하지 않은 인플루엔자 33명(30.8%), 폐렴 45명(42.1%), 기관지염 16명(15.0

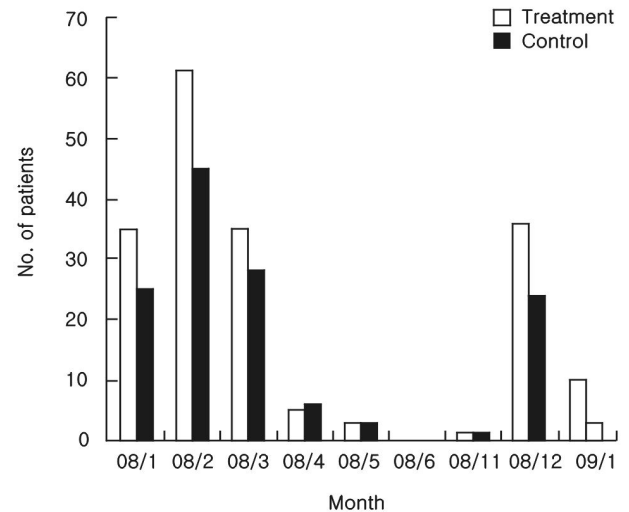


Fig. 3. Monthly distribution of children with influenza infection in the oseltamivir treatment group and nontreatment group during the study period.

Table 1. Characteristics of the Children with Influenza Infection during the Study Period

	Intention to treat						Proven influenza patients	
	First study (2008.1.1-2008.6.30)		Second study (2008.11.1-2009.1.31)		Total		Treatment (n=109)	Control (n=83)
	Treatment (n=139)	Control (n=107)	Treatment (n=47)	Control (n=28)	Treatment (n=186)	Control (n=135)		
Median age (Range)	3.9 (0.8-13.4)	3.7 (0.1-14.7)	4.3 (1.0-12.7)	3.8 (0.7-15.6)	3.8 (0.8-12.7)	3.7 (0.1-15.6)	3.1 (0.1-13)	4.1 (0-15)
Male sex (%)	77 (55.4)	67 (62.6)	21 (44.7)	18 (64.3)	98 (52.7)	85 (63.0)	52 (47.7)	50 (60.2)
Influenza vaccination (%)	56 (40.3)	46 (43.0)	24 (51.1)	16 (57.1)	80 (43.0)	62 (45.9)	64 (58.7)	45 (54.2)

%, 크룹 6명(5.6%) 순으로 나타났으며, 후반기 연구기간에도 치료군에서 합병증을 동반하지 않은 인플루엔자 25명(53.2%), 폐렴 11명(23.4%)이었고 비치료군에서는 합병증을 동반하지 않은 인플루엔자 8명(28.6%), 폐렴이 14명(50.0%)로 전반기, 후반기 모두 oseltamivir 치료군에서 비치료군에 비해 하기도 합병증이 의미 있게 적게 발생하였다(전반기, 후반기: $P=0.007$, $P=0.046$, Table 2).

입원 전 발열 기간을 보게 되면 치료군에서 중앙값 2.2일(0-7일)로 비치료군의 중앙값 1.8일(0-7일)보다 길었던 경향($P=0.065$)을 보였으며, 또한 발열 48시간 이내 내원한 환자들의 백분위에서도 치료군 26.9% (50/186)로 비치료군 39.3% (53/135)보다 통계학적으로도 의미 있게 작았다($P<0.05$). 두 군간에 입원 전 발열기간의 차이는 있었으나 약제 투여 후 치료군과 비치료군의 발열 기간[중앙값 0.6일(0-4.5일) vs. 0.5(0-7.5일)]에는 의미 있는 차이가 없었다(Table 3). Intention to

treat 분석이나 proven influenza patients 들로만 분석시도 동일한 결과를 보였다.

입원 기간은 치료군에서 중앙값 4.4일(2-9일)로 비치료군 5.0일(2-15일)에 비해 의미 있게 단축되어 있었다($P=0.000$, Table 3). Intention to treat 분석이나 proven influenza patients 들로만 분석시도 동일한 결과를 보였다. 입원 기간에 영향을 줄 수 있는 다른 변수들, 즉 성별, 나이, 진단명, 열성경련여부, 인플루엔자 바이러스 아형, 독감 예방 접종 여부를 포함하는 multiple regression analysis에서도 oseltamivir 치료군은 입원 기간에 대한 독립적인 단축 인자로 분석 되었다($P=0.018$). 또한 입원기간에 영향을 줄 수 있는 독립 인자를 보기 위한 stepwise regression model (Table 4)에서 oseltamivir 치료군, 연장아, 합병증이 발생하지 않은 경우, 열성 경련이 동반되지 않은 경우에서 입원기간을 단축시킬 수 있는 독립적인 인자들이었다.

전반기 연구 기간 동안에는 oseltamivir 치료군 139명 중

Table 2. Clinical Final Diagnosis of the Children with Influenza Infection during the Study Period

Diagnosis*	Intention to treat									
	First study (2008.1.1-2008.6.30)				P	Second study (2008.11.1-2009.1.31)				P
	Treatment		Control			Treatment		Control		
	n=139	%	n=107	%	n=47	%	n=28	%		
Influenza only	66	47.5	33	30.8	0.007	25	53.2	8	28.6	0.046
Pneumonia	32	23.0	45	42.1		11	23.4	14	50.0	
Bronchitis	28	20.1	16	15.0		2	4.3	3	10.7	
Croup	9	6.5	6	5.6		0	0.0	0	0.0	
Bronchiolitis	4	2.9	7	6.5		9	19.1	3	10.7	

Table 3. Efficacy of Oseltamivir Treatment on Children with Influenza Infection during the Study Period

	Intention to treat						Proven influenza patients	
	First study (2008.1.1-2008.6.30)		Second study (2008.11.1-2009.1.31)		Total		Treatment (n=109)	Control (n=83)
	Treatment (n=139)	Control (n=107)	Treatment (n=47)	Control (n=28)	Treatment (n=186)	Control (n=135)		
Prefever (day) (Mean ± SD)	2.5 ± 1.4	2.1 ± 1.4	2.1 ± 0.9	2.1 ± 1.1	2.4 ± 1.3* [2.2 (0-7)]	2.1 ± 1.3 [1.8 (0-7)]	2.3 ± 1.2 [2.1 (1-6)]	2.1 ± 1.3 [1.8 (1-7)]
After fever (day) (Mean ± SD)	0.9 ± 0.9	0.9 ± 1.2	0.76 ± 0.9	0.63 ± 0.8	0.9 ± 1.0 [0.6 (0-4.5)]	0.9 ± 1.1 [0.5 (0-7.5)]	0.9 ± 1.0 [0.6 (0-4.5)]	0.9 ± 1.0 [0.5 (0-4)]
Prefever <48 [§] at admission (%)	37/139 (26.6)	45/107 (42.1)	13/47 (27.7)	8/28 (28.6)	50/186 [§] (26.9)	53/135 (39.3)	32/109* (29.4)	35/83 (42.2)
Admission duration (day) (Mean ± SD)	4.6 ± 1.6 [†]	5.3 ± 1.9 [†]	4.5 ± 1.3 [†]	5.6 ± 1.9 [†]	4.6 ± 1.5 [†] [4.4 (2-9)]	5.3 ± 1.9 [5.0 (2-15)]	4.5 ± 1.5 [4.3 (2-9)]	5.1 ± 1.8 [4.9 (2-15)]

* $P=0.065$, <0.005[†], 0.000[‡]

Note: 'Prefever <48 at admission' means duration of time between fever onset and admission point is less than 48 hours. 'Prefever' means duration of time between fever onset and admission point. 'After fever' means time duration since admission.

105명(75.5%)에서 약제 부작용은 관찰되지 않았고, 설사 13명(9.4%), 복통 6명(4.3%), 발진 5명(3.6%), 오심 및 구토 5명(3.6%), 두통 4명(2.9%), 보챔 1명(0.7%) 순으로 나타났고, 비치료군에서도 유사한 빈도의 증상이 관찰되었다($P=0.958$, Table 5). 후반기 동안에는 oseltamivir 치료군 47명 중 35명(74.5%)에서 약제 부작용은 관찰되지 않았고, 전반기 연구에 비해서 복통의 빈도가[치료군 vs. 비치료군, 5명(10.6%) vs. 1명(3.6%)] 약간 높게 관찰 되었지만, 약제 중단이 필요한 경우는 한례도 없었다. 후반기 동안에도 약제 부작용에 대한 빈도는 전반기에서와 마찬가지로 비치료군에서의 인플루엔자 바이러스 감염과 관련하여 나타난 임상 증상과 비교 시 의미있는 차이는 없었다. 연구 기간 동안에 치료군에서나 비치료군 모두에서 정신 신경학적인 문제를 보이는 환자들은 없었고, 퇴원 4-8개월 후에도 전화 문진을 통해 확인하였지만 정신 신경학적 부작용은 관찰되지 않았다.

3. 치료군과 비치료군에서 인플루엔자 바이러스 배양 결과

전반기 기간 중 총 246명의 환자에게 인플루엔자 바이러스 배양 검사를 시행하였고, 치료군은 139명 중 82명(60%), 비치료군은 107명 중 68명(63.6%)에서 인플루엔자 바이러스가 분리

되었다. 치료군에서는 인플루엔자 A (H1N1)가 13명(9.4%), A (H3N2)가 11명(7.9%), B가 59명(41.7%)으로 인플루엔자 B의 배양률이 가장 높았으며, 비치료군에서도 인플루엔자 A (H1N1)가 7명(6.5%), A (H3N2)가 9명(8.4%), B가 52명(49.6%)으로 역시 인플루엔자 B의 배양률이 가장 높았다(Table 6, Fig. 4). 후반기 기간 중 치료군 47명 중 27명(57.4%), 비치료군 28명 중 14명(50.0%)에서 인플루엔자 바이러스가 분리되었다. 후반기 동안에는 치료군에서는 인플루엔자 A (H1N1)가 26명(55.3%), A (H3N2)가 1명(2.1%), B가 0명(0.0%)이었고, 비치료군에서는 인플루엔자 A (H1N1)가 14명(50.0%), A (H3N2)가 0명(0.0%), B가 0명(0.0%)으로 치료군이나 비치료군 모두에서 인플루엔자 A(H1N1)가 가장 많이 분리 되었다(Table 6, Fig. 4).

두 기간 동안 입원당시 첫 번째 독감 바이러스 배양율은 치료군에서는 전반기 54.7%, 후반기 51.1%였고, 비치료군에서는 전반기 60.7%, 후반기 61.1% 였고, 입원 48시간에서 72시간이 경과한 후 시행한 두 번째 독감 바이러스 배양율은 치료군에서는 전반기 18.3%, 후반기 36.4%였고, 비치료군에서는 전반기 27.2%, 후반기 30.8%로 두 군 간에 통계학적인 차이는 없었다

Table 4. Stepwise Regression Model for Admission Duration

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		95% CI for B		
	B	standard error	Beta	t	P value	Lower bound	Upper bound
	4.601	0.441		10.441	0	3.733	5.469
Group	0.521	0.221	0.149	2.358	0.019	0.086	0.957
Age	-0.120	0.040	-0.185	-2.991	0.003	-0.198	-0.041
Diagnosis	0.227	0.105	0.134	2.158	0.032	0.02	0.434
Febrile convulsion	-1.150	0.576	-0.124	-1.995	0.047	-2.286	-0.014
Sex	-0.129	0.219	-0.037	-0.592	0.555	-0.560	0.301
Prefever 48*	-0.092	0.232	-0.025	-0.396	0.692	-0.549	0.365

Note: 'Prefever <48 at admission' means duration of time between fever onset and admission point is less than 48 hours

Table 5. Side Effect in Children with Influenza Virus Infection during the Study Period

	Intention to treat								P value
	First study (2008.1.1-2008.6.30)				Second study (2008.11.1-2009.1.31)				
	Treatment		Control		Treatment		Control		
	n=139	%	n=107	%	n=47	%	n=28	%	
Number of side effect	105	75.5	80	74.8	35	74.5	25	89.3	0.825
Loose stool, diarrhea	13	9.4	11	10.3	1	2.1	1	3.6	
Abdominal pain	6	4.3	3	2.8	5	10.6	1	3.6	
Rashes	5	3.6	4	3.7	1	2.1	0	0.0	
Irritability	1	0.7	2	1.9	1	2.1	0	0.0	
Nausea, vomiting	5	3.6	5	4.7	2	4.3	1	3.6	
Headache	4	2.9	2	1.9	2	4.3	0	0.0	
Neuropsychiatric S/E	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	

Abbreviation : S/E, side effect

(Table 7).

4. 치료군과 비치료군에서 억제 내성 검사 결과

2008년도 전반기에 부산성모병원 소아 청소년과에서 분리 확인된 인플루엔자 바이러스들을 대상으로 NA 억제제(Zanamivir, Oseltamivir)에 50% 억제농도(50% Inhibitory Concentration, IC50)를 조사하였다. 조사 결과 인플루엔자 바이러스 A/H1형,

A/H3형, B형 분리주의 zanamivir에 대한 IC50 값은 각각 0.00-3.02 nM, 0.00-0.7 nM, 0.00-0.42 nM이었으며, oseltamivir에 대해서는 0.00-1.6 nM, 0.00-3.62 nM, 0.00-7.99 nM이었다(Table 8). 이들 값은 모두 감수성주 범위(Zanamivir; 0.001-15 nM, oseltamivir; 0.001-25 nM)내에 속하여 부산성모병원 소아 청소년과에서 2008년도 전반기에 유행한 인플루엔자 바이러스 A/H1형, A/H3형, B형은 NA 억제제에 모두 감수

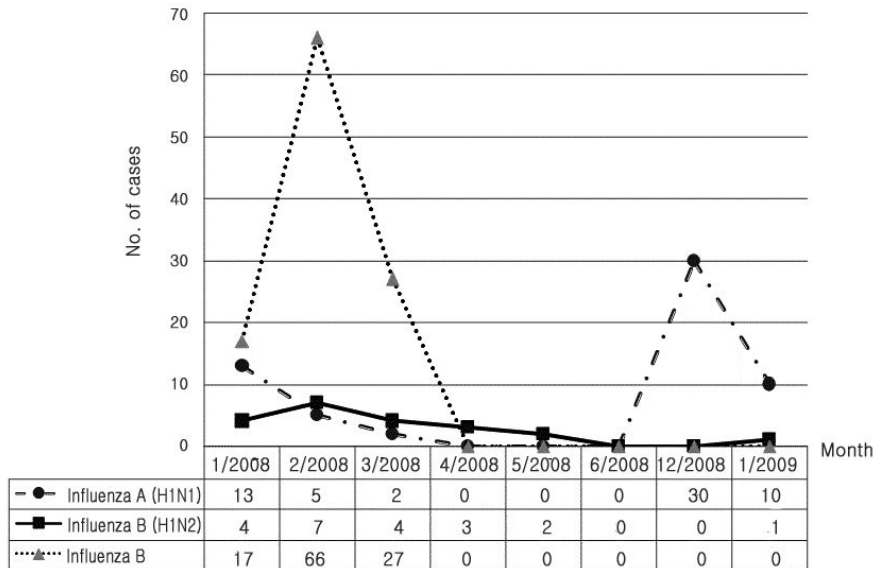


Fig. 4. Distribution of influenza organisms isolated during the study period.

Table 6. Influenza Virus Subtypes of Virus Isolated from Specimens during the Study Period in Busan St. Mary's Medical Center

	Intention to treat								P value
	First study (2008.1.1-2008.6.30)				Second study (2008.11.1-2009.1.31)				
	Treatment		Control		Treatment		Control		
	n=139	%	n=107	%	n=47	%	n=28	%	
Growth rate	82	60.0	68	63.6	27	57.4	14	50.0	0.467
Number of organism	57	41.0	39	36.4	21	44.6	14	50.0	
A (H1N1)	13	9.4	7	6.5	26	55.3	14	50.0	
A (H3N2)	11	7.9	9	8.4	1	2.1	0	0.0	
B	59	41.7	52	49.6	0	0.0	0	0.0	

Table 7. Isolated Virus Rate from Specimens during the Study Period in Busan St. Mary's Medical Center

	Intention to treat								P value
	First study (2008.1.1-2008.6.30)				Second study (2008.11.1-2009.1.31)				
	Treatment		Control		Treatment		Control		
	n=139	%	n=107	%	n=47	%	n=28	%	
Preculture growth rate	76/139	54.7	65/107	60.7	23/45	51.1	11/18	61.1	0.223
Afterculture growth rate	22/120	18.3	28/103	27.2	8/22	36.4	4/13	30.8	0.227

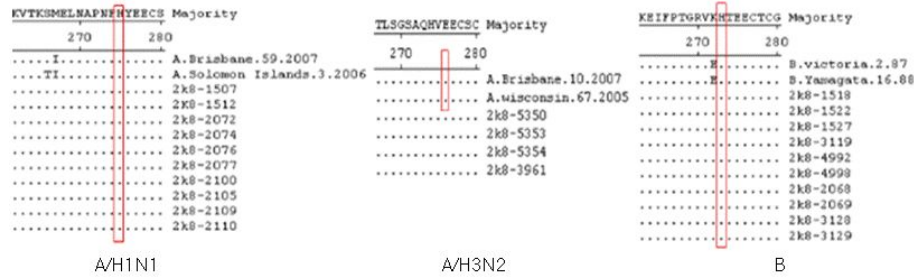


Fig. 5. Amino acid sequence at position 274 (N2 numbering) in the NA regions of influenza A/H1N1, A/H3N2, and B virus isolates and vaccine strains (genotype analysis) in the first study period.

Table 8. Sensitivity of Influenza A/H1N1, A/H3N2, and B Virus Isolates to Oseltamivir and Zanamivir in the Neuraminidase-Inhibition (NI) Assay (Phenotype Analysis) in the First Study Period

Type	Total isolates	Number of tested	IC50 (nM)	
			oseltamivir*	Zanamivir
A/H1	16	16	0.00-1.60	0.00-3.02
A/H3	5	5	0.00-3.62	0.00-0.70
B	32	32	0.00-7.99	0.00-0.42

*Resistance : 43-8,020 nM, Sensitivity : 0.001-25 nM

성을 갖는 것으로 확인되었다. 치료군, 비치료군 모두 첫 번째 검사나 치료 48에서 72시간 이후의 검체에서 자란 인플루엔자 바이러스 모두에서 표현형 내성 검사상 내성의 증가가 없었다. 또한 양 군 모두 첫 번째 검사나 치료 48-72시간 이후의 검체에서 자란 인플루엔자 바이러스에서 NA 유전자의 염기서열 분석을 이용하여 내성과 관련 있는 아미노산 부위의 변이 여부를 확인하였으나 변이는 관찰되지 않았고, 특히 oseltamivir 내성 유무의 주요 부위인 274번 아미노산의 Histidine의 변이는 관찰되지 않았다(Fig. 5).

고 찰

본 연구에서는 인플루엔자에 감염되어 입원한 소아환자를 대상으로 하여 oseltamivir 치료군과 비치료군으로 무작위하여 oseltamivir 약제에 대한 안전성과 부작용, 효용성 및 배양된 인플루엔자 바이러스의 약제내성에 대해서 조사하였다. Oseltamivir 치료군에서 입원기간이 비치료군에 비해 의미있게 단축되었고, 하기도 합병증의 빈도가 적어 약물의 효용성이 검증되었으며, 최근에 문제가 되는 정신 신경학적 부작용을 포함하는 약물 부작용은 없었다. 약제에 의한 소화기계의 경미한 부작용이 보이긴 했으나 비치료군과 비교 시 비슷한 정도로 보였고, 또한 전반기 연구기간 동안에는 주목할 만한 약제 내성도 관찰되지 않았다.

먼저 치료군과 비치료군에서의 임상적 특징을 살펴보면, 본 연구에서 oseltamivir 치료군과 비치료군간의 평균연령, 성별, 독감 예방접종여부에 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다.

치료군과 비치료군에서 oseltamivir 약제 효용성을 살펴보면, 입원 기간이 치료군에서 비치료군에 비해 의미 있게 감소하였다. 또한 입원 기간에 영향을 줄 수 있는 다른 변수들 즉 성별, 나이, 진단명, 열성경련여부, 인플루엔자 바이러스 종류, 독감예방 접종 여부 등에 영향을 받지 않고, oseltamivir 치료군은 독립적으로 입원기간 단축의 독립 인자였다($P=0.018$). 위 결과는 이전의 다른 보고와 유사한 결과로, Lee 등¹²⁾은 인플루엔자 치료에 있어서 치료 방법에 대한 비용 효과를 고려하였을 경우 젊은 성인이라 하여도 인플루엔자로 인한 작업 일수의 소실을 감소시키는 데 항바이러스제의 사용이 효과적이라고 보고하였으며, Treanor 등¹³⁾은 증상 발현 36시간 내에 oseltamivir를 투여하였을 때 병일을 30%까지 감소시킨다고 하였고, Nicholson 등¹⁴⁾은 oseltamivir를 24시간 내에 투여하였을 때 병일을 43시간, 37%까지 감소시킬 수 있다고 하였다. 소아의 독감 치료와 예방에 관한 neuraminidase inhibitors에 관한 cochrane 메타 분석에서도 oseltamivir를 투여시 병일 기간을 36시간, 26% 감소시켰다고 하였다¹⁵⁾. Mitamura 등은 본 연구에서처럼 인플루엔자 kit 양성인 소아 환자를 대상으로 oseltamivir 효용성 연구를 하였는데 발열 48시간 내에 치료 시작한 경우 환아들의 44%에서 하루 내에 열이 소실되고 환아들의 86%에서는 2일내에 열이 떨어져 oseltamivir 치료 후 평균 발열 기간은 1.7일로 보고 하였는데, 본 연구에서는 치료군은 비치료군에 비해 내원 전 발열 기간이 긴 환자가 많았으나, 치료 후 평균 발열기간은 이전 연구에서처럼 0.9일±1.0일이었다¹⁶⁾. Whitley 등¹¹⁾은 발병 36시간 내에 소아에게 oseltamivir 투여 시 기침, 콧물, 발열 기간을 단축시키며, 중이염의 빈도도 위약군 21%에 비해 oseltamivir 치료군 12%로 감소시킬 수 있다고 하였다. 본 연구에서는 치료 시작 전 발열 기간이 48시간 이내 환아들이 치료군에서 비치료군에 비해 적어서, oseltamivir 사용 후 발열 기간 단축을 이전 연구에서처럼 충분히 보이지 못했을 것으로 사료된다. Treanor 등¹³⁾도 18세와 65세 사이의 성인 대상에서 독감의 2차 합병증인 기관지염, 축농증이 위약군 15%에 비해서 oseltamivir 치료군에서 7%로 감소되었다고 보고하였다. 본 연구에서도 치료군에서 인플루엔자 두 기간 동안, 양군 모두에서 하기도 합병증의 빈도가 비치료군에 비해 적었다. 물론 본 연구에서는 최종 임상 진단 결과로 치료

군과 비치료군에서 발생한 하기도 합병증 유무를 보았기 때문에 치료군, 비치료군에서 무작위 당시 합병증이 이미 발생한 환아들과 무작위 이후 발생한 환아들과의 구별이 모호한 경우가 있었다. 그러나 입원 기간에 있어서 다른 모두 변수들에 독립적으로 oseltamivir 치료군에서 입원 기간이 짧았고, 실제 입원 당시 치료군에서 비치료군에 비해 늦게 병원에 내원한 환아가 많아 본 연구에서 소아의 인플루엔자 치료에 있어서 oseltamivir 임상적 효능은 충분히 보였다고 사료된다.

치료군과 비치료군에서 oseltamivir 약제 부작용을 살펴보면 부작용 발생에 있어서 두 군간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 설사, 복통, 발진, 오심 및 구토, 두통 및 보챔 등의 증상이 나타났지만, 인플루엔자 바이러스 감염과 관련하여 나타난 임상증상과 의미 있는 차이는 없었다. 일반적으로 oseltamivir 복용 시 나타나는 부작용은 위약을 복용한 사람들에 비해 오심과 구토의 빈도가 높으며, 설사, 기관지염, 복통, 현기증, 두통, 피부 발진, 불면, 정신 신경학적인 부작용(투약 중 경련, 의식저하, 비정상 행동, 환각, 망상 등)이다¹⁷⁾. 특히 일본에서는 2001년부터 oseltamivir를 판매 시작하였고, 2007년 4월까지 1,268명의 부작용 의심 사례가 보고되었으며, 이 중 아파트 등에서 뛰어내리는 등 이상 행동을 보인 사람은 186명으로 이중 8명이 사망하였다. 이상 행동을 보인 186명을 나이별로 보면, 10대 미만이 53명(28.5%), 10대는 96명(51.6%)로 소아 및 청소년에서 전체의 80%를 차지하였다^{18, 19)}. 본 연구에서는 이런 부작용을 정확히 관찰하기 위해 입원기간 동안과 퇴원 후 4-8개월 후 전화 문진을 통해서 재확인 하였지만 신경정신학적 부작용은 관찰되지 않았다. 최근 미국에서 oseltamivir사용에 따른 신경 정신학적 부작용에 대한 연구를 하였지만 본 연구와 유사하게 치료군에서 위약군에 비해 부작용은 증가 하지 않았다고 하나, 여전히 oseltamivir 약제 사용시 정신 신경학적 부작용은 지속적으로 감시되어야 할 것으로 보인다²⁰⁾. Oseltamivir 복용시 나타나는 부작용은 위약을 복용한 사람들에 비해 오심과 구토의 빈도가 높으며, 성인의 경우 치료군에서 구토 없이 오심이 나타나는 경우가 10%, 구토가 9%이며, 위약군에서는 각각 6%, 3%라고 하였고 소아의 경우에 치료군에서 구토가 14%, 위약군에서는 8.5%라고 보고하였지만 이러한 부작용으로 인해 투약을 중지해야 되는 경우는 본 연구에서처럼 드물며, 음식과 함께 복용하면 부작용의 발생 빈도가 낮다고 하였다²¹⁾. 1세 미만의 소아가 본 연구에서는 전체 321명의 환자 중 29명(9%) 포함되긴 했지만, 영아에서 oseltamivir 사용의 유효성과 안정성에 대해서는 좀 더 많은 영아들을 대상으로 한 이중 맹검 임상 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 전반기 연구 기간 중 인플루엔자 바이러스 배양 검사를 시행하였고, 전반기에서는 치료군, 비치료군 모두 인플루엔자 B, 인플루엔자 A (H1N1), 인플루엔자 A (H3N2)순으로 나타났고, 후반기에는 인플루엔자 A (H1N1)가 대부분을 차지하였다. 일반적으로 인플루엔자는 매년 국내에서 겨울철에 유행하고 있으며²²⁾, 짧은 잠복기와 높은 전염력으로 인해 폭발적인 전파를

가진다. 표면 항원인 hemagglutinin (HA)과 neuramidase (NA) 유전자의 변화에 따른 항원 대변이(antigenic shift)와 항원 소변이(antigenic drift)를 통해 매년 새로운 유행이 발생되고 있다. 항원 대변이는 인플루엔자 A형에 의해 주로 발생되며, HA 변이 양상에 따라 H1-H15, NA 변이 양상에 따라 N1-N9 형으로 분류된다²³⁾. 인플루엔자 바이러스 B형과 C형은 A형에 비해 변이가 적다. 세계 보건 기구 및 국내의 다른 연구에서는 A형 인플루엔자 유행이 먼저 시작되고 B형 인플루엔자 유행은 후반에 발생한다고 보고 하였으며²⁴⁾, 본 연구에서도 이와 유사하게 전체적으로 인플루엔자 B형이 많았지만 인플루엔자 B가 인플루엔자 A 보다 늦게 정점에 도달함을 볼 수 있었다(Fig. 4).

본 연구에서 배양된 바이러스의 약제내성은 2008년도 상반기에 유행한 인플루엔자 바이러스 A/H1형, A/H3형, B형은 NA 억제제에 모두 감수성을 갖는 것으로 확인되었다. 치료군, 비치료군 모두 첫 번째 검사나 치료 48-72시간 이후의 검체에서 자란 인플루엔자 바이러스에서 표현형 내성 검사에서 oseltamivir나 zanamivir에 대한 내성의 증가 조건은 보이지 않았다. 또한 유전형 내성 검사에서도 첫 번째 검체나 치료 48-72시간 이후의 검체 모두에서 NA 유전자의 주요 아미노산 변이를 분석한 결과, 전반기 동안에는 내성과 관련 있는 아미노산 부위(E119V, R152K, H274Y, R292K)의 변이는 관찰되지 않았으며, 특히 oseltamivir 내성 유무의 주요 부위인 274번 아미노산의 Histidine의 변이도 관찰되지 않았다. Oseltamivir 발매 후 2004년 경부터 계속적으로 Oseltamivir 내성 증가에 대한 보고^{10, 25)}가 있어, 국내에서도 2002년부터 항바이러스제 내성 감시 체계를 통해 질병관리 본부에서 국내 분리주에 대한 내성 여부를 조사해 왔다. 질병관리본부는 2008년도 1분기동안 국내에서 분리된 인플루엔자 바이러스 A/H1형 중에서 무작위로 추출하여 oseltamivir에 대한 내성관련 유전자 분석을 실시한 결과 본 연구와 동일하게 약제 내성주가 없었으나²⁶⁾, 2008-2009년도(2008년 2분기부터 2009년 1분기) 인플루엔자 표본감시 결과 A/H1N1형 바이러스에서는 분리 주 99.7%에서 oseltamivir 내성을 보고하였다²⁷⁾. 또한 WHO도 2008/2009 독감 시즌 동안 30개국의 Influenza A/H1N1 1,362건 중 1,291건에서 내성이 발견되어 Influenza A/H1N1 oseltamivir 약제 내성 95%를 보고하였고, 캐나다, 프랑스, 독일, 이탈리아, 일본, 한국 등에서 분리된 Influenza H1N1에서는 100%의 oseltamivir 내성을 보고하였다²⁸⁾. 본 연구에서는 전반기 동안의 검사에서는 치료시작 전이나 치료 시작 후에 배양된 바이러스들에서 oseltamivir에 대한 내성 군주가 발견되지 않았으나, 인플루엔자 바이러스는 유전적 특성상 계속적인 항원성의 변이로 인해 새로운 항원형의 바이러스가 나타날 수 있고, 2008/2009 시즌 동안의 WHO와 우리나라 질병관리본부의 표본 감시 결과가 Influenza A/H1N1에서의 폭발적인 내성^{27, 28)} 보고하고 있어 현재 본 연구팀에서도 후반기 동안의 자란 인플루엔자 바이러스에 대해서는 내성 연구가 진행 중이며 국가적으로도 지속적인 내성 군주에 대한 감시체계 및 건강

한 소아에서의 정확한 항바이러스제의 지침 설립이 필요하다고 할 수 있겠다. 또한 유전적인 내성 연구 등을 통해 항바이러스제 사용과 약제 내성 균주 발현과의 관계 규명이 필요하리라 사료된다.

본 연구는 소아에서 Oseltamivir 치료군과 비치료군에 대한 다기관 의 이중맹검 연구는 실시하지 못하였지만, 국내에서 처음으로 인플루엔자 유행 두 계절 동안의 전향적인 연구를 통해 oseltamivir 약제사용에 따른 약제 효용성과 단기간·장기간 부작용 및 안정성을 알아보았고, 이것은 이후 소아에서의 인플루엔자 유행 시 oseltamivir 치료 지침 마련을 위한 기초 자료로 활용할 수 있을 것이라고 본다.

요 약

목적: Oseltamivir는 neuramidase inhibitor으로 인플루엔자의 치료제로 국내에서 사용하고 있지만, 약제사용으로 인한 부작용이나 효용성 및 내성에 대한 국내 연구는 미흡하여 이에 대해서 연구하고자 하였다.

방법: 2008년 1월부터 2008년 6월까지와 2008년 11월부터 2009년 1월까지의 두차례의 인플루엔자 유행기간 동안, 부산성모 병원에서 독감 유사 증상 있어, 신속 항원 진단법으로 독감 진단받고 입원한 321명의 환아를 대상으로 하여, 환아들을 oseltamivir 치료군과 비치료군으로 무작위하여 전향적인 연구를 시행하였다. 치료군에서는 oseltamivir를 5일간 투여하였고, 비치료군에서는 증상 조절제만 사용하였다. 양군 모두에서 임상증상과 부작용을 관찰하였고 입원 기간 등을 조사하였고, 퇴원 4-8개월 후 전화 상담을 통하여 신경정신학적인 이상 유무를 확인하였다. 바이러스 배양 검사 및 oseltamivir에 대한 내성검사를 실시하였다.

결과: 두 기간 동안 본원 소아청소년과에 입원하였던 총 321명의 환아들을 분석하였고, oseltamivir 치료군은 186명, 비치료군은 135명이었다. Oseltamivir 치료군에서 비치료군에 비해 입원 당시 발병후 48시간이 경과한 환아들이 많았음에도 하기도 합병증이 현저히 적었고, 두 기간 동안 의미 있는 입원 기간 단축을 보였다(4.4일 vs. 5.0일) ($P=0.000$). 두 기간 동안 치료군에서 경미한 소화기계 부작용을 보였으나 심각한 정신신경학적인 부작용을 보인 예는 없었다. 전반기 동안에는 양군 모두에서 influenza B (치료군 vs. 비치료군; 41.7% vs. 49.6%)가 가장 많이 동정되었고, A/H3N2, A/H1N1 순으로 동정되었으며, 후반기 동안에는 치료군에서 A/H3N2가 배양된 한명의 환아를 제외하고는 양군 모두에서 A/H1N1이 동정되었다. 전반기동안 배양된 바이러스에 대한 oseltamivir 내성 검사상 치료 시작 전이나 치료 후 48-72시간 모두에서 oseltamivir에 대한 약제 내성은 발견되지 않았다.

결론: oseltamivir 치료군에서는 정신신경학적인 부작용을 포함한 다른 심각한 부작용 없이 입원 기간을 단축시키면서 하기도

합병증의 감소를 보이는 임상적인 효용성을 보여 소아 인플루엔자 치료에 있어 oseltamivir 치료의 효용성과 안전성을 보여주었다.

References

- Schmidt AC. Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review. *Drugs* 2004;64:2031-46.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: influenza activity; United States, 1996-97 season. *MMWR* 1997;46:76-8, 173-6.
- Glezen WP. Influenza and hospitalizations in children. *N Engl J Med* 2000 ;342:1752-3.
- Munoz FM. The impact of influenza in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13:72-8.
- Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000; 181:831-7.
- Englund JA. Antiviral therapy of influenza. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13:120-8.
- Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W, et al. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 1989;321:1696-702.
- Hyden FG, Gwaltney JM, Van de castle RL, Adams KF. Compare toxicity of amantadine hydrochloride and rimantadine chloride in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;19:226-33.
- Long M. Side effects of Tamiflu: clues from an Asian single nucleotide polymorphism. *Cell Res* 2007;17:309-10.
- Sheu TG, Deyde VM, Okomo-Adhiambo M, Garten RJ, Xu X, Bright RA, et al. Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance among human influenza A and B viruses circulating worldwide from 2004 to 2008. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3284-92.
- Richard J, Frederick G, Hayden, Keith S. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis* 2001; 30:127-33.
- Lee PY, Matchar DB, Clements DA, Huber J, Hamilton JD, Peterson ED, et al. Economic analysis of influenza vaccination and antiviral treatment for healthy working adults. *Ann Intern Med* 2002;137:225-31.
- Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R. 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.
- Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet* 2000;355:1845-50.
- Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD002744.
- Mitamura K, Sugaya N, Nirasawa M, Shinjoh M, Takeuchi Y. Effectiveness of oseltamivir treatment against influenza type

- A and type B infection in children. *Kansenshogaku Zasshi* 2002;76:946–52.
- 17) Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000;355:827–35.
 - 18) Gu J, Xie Z, Gao Z, Liu J. Oseltamivir: neuropsychiatric disorders. *Prescrire Int* 2007;16:200.
 - 19) Dubravka cesta. New concerns about oseltamivir. *Lancet* 2007;369:1056.
 - 20) Smith JR, Sacks S. Incidence of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir or no antiviral treatment. *Int J Clin Pract* 2009;63:596–605.
 - 21) Anthony E, David K, Karen B. Prevention and control of influenza: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2008. *MMWR* 2008;Early Release:1–60.
 - 22) Carlsen KH, Halvorsen K. Viral infections of the respiratory tract in hospitalized children: study from Oslo during a 90-month period. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:53–8.
 - 23) Wiely DC, Skehel TT. The structure and function of the hemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus infection. *Ann Rev Biochem* 1987;56:365–94.
 - 24) Na SH, Park SE, Park JY, Lee HJ. Epidemiology of Influenza Virus over 8 Years (1990–1998) in Seoul, Korea. *Korean J Infect Dis* 1999;31:210–16.
 - 25) Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004;364:759–65.
 - 26) Influenza Sentinel Surveillance Report 2008.5.25 www.cdc.gov.kr.
 - 27) Influenza Sentinel Surveillance Report 2009.3.8 www.cdc.gov.kr.
 - 28) World Health Organization (WHO). Influenza A (H1N1) virus resistance to oseltamivir. 2008/2009 influenza season, northern hemisphere. *Weekly Epidemiological Record* 2009,3.18