



COVID-19 치료제

이예진, 박용범

한림대학교 의과대학 강동성심병원 호흡기알레르기내과, 한림대학교 의과대학 폐연구소

A novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was first identified in December 2019 Wuhan, China. Today, COVID 19 has officially become a pandemic and the number of newly confirmed COVID 19 patients has exceeded 1,000 every day, the highest ever in Korea. Many randomized control trials have been evaluated for the treatment of COVID 19, only dexamethasone and remdesivir have proven effective in severe COVID 19 patients who require oxygen supplementation, whereas, hydroxychloroquine was failed to show efficacy. In addition, several antibodies from convalescent plasma for COVID 19 is still under clinical trial and is not approved. Currently, considerable efforts have been put into developing effective and safe vaccines against SARS-CoV-2. Global pharmaceuticals e.g, Astrazeneca, Moderna, and Pfizer are developing RNA or non-replicating vector vaccines and we hope that these vaccines provide acquired immunity against COVID-19 with safety.

Key Words: SARS-CoV-2, COVID-19, Hydroxychloroquine, Dexamethasone, Remdesivir, Antibodies, Vaccine against COVID-19

Corresponding author: Ye Jin Lee, M.D., Yong Bum Park, M.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, 150 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea

Tel: +82-2-2224-2211, Fax: +82-2-448-0114, E-mail: pulmoyjlee@daum.net, bfspark2@gmail.com

1. 서론

COVID-19 (coronavirus disease 2019)는 심각한 급성 호흡기 증후군을 유발하는 SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) 바이러스에 의한 새로운 감염으로 2019년 12월 중국 후베이성 우한에서 시작되어 전 세계로 빠르게 확산되어 대유행하고 있는 상태이다. 전체 COVID-19 확진 환자 중 약 15%가 입원이 필요한 중증 질환자로 분류되며 현재 효과적인 치료법이 없는 실정이다. 하지만 여러 국제학회에서 치료 지침이 소개되었고 동시에 효과적인 치료 약제 개발에 필요성을 강조하고, 가능한 한 빨리 COVID-19에 치료 가능성이 있는 약제를 찾고자 수많은 임상 시험이 시작되었다. 본 논고에서는 COVID-19 치료제 중 무작위 대조연구 (randomized control trial, RCT) 결과가 있는 hydroxychloroquine, dexamethasone, remdesivir, 그리고 회복기 혈장치료와 백신에 대해 고찰해보고자 한다.

2. 본론

1) Hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine은 항말라리아 약제로서 COVID-19 바이러스의 spike glycoprotein의 인체 내 세포로 침투할 때 결합하는 angiotensin-converting-enzyme2 receptor의 glycosylation의 기능을 방해하고 또한 바이러스의 endolysosome 역시 저하시키는 기전이 in vitro 연구에서 밝혀져 항SARS-COV 효과가 나타날 것으로 기대되었으며 그 효과는 chloroquine보다 크다고 발표되었다^{1,2}. 이러한 연구 결과를 기반으로 소규모 연구에서 COVID-19 치료에 효과가 있다는 결과가 발표되었고^{3,4}, 이에 hydroxychloroquine의 COVID-19 치료제로서의 효용성에 대해서 대규모, RCT 연구가 진행되었다.

첫 번째는 영국에서 주도하는 RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) trial 팀에서 발표한 내용으로 이들은 현재 COVID-19 치료제에 대한 대규모, 다기관 연구를 주도하고 발표하고 있다. 이들은 COVID-19로 입원한 환자를 대상으로 1,542명의 환자에게 hydroxychloroquine을 투여, 3,132명에게는 대증치료를 하였고 28일째의 COVID-19로 인한 사망률의 차이를 비교하였다. 투약군에서는 사망률이 25.7%, 대증치료군에서는 23.5%로 두 군간 차이는 유의미하지 않았다(Hazard ratio, 1.1; 95% confidence interval [CI], 0.98~1.26)⁵.

두번째 연구는 미국과 캐나다 주도로 진행된 연구로 hydroxychloroquine의 예방적 효과에 대한 연구이다. 821명의 COVID-19에 접촉한 무증상자를 대상으로 414명에게는 hydroxychloroquine을 투여하였고, 407명에게는 위약을 투여하였다. COVID-19 발생률은 투약군에서 11.8%, 위약군에서 14.3%로 유의미한 차이는 없었다($p=0.35$). 한편 기존 연구와 같이 hydroxychloroquine 투약군에서 부작용(두통, 이명, 피부 발진 등)이 40.1%로 위약군의 16.8%에 비해서 유의미하게 높게 보고되었다⁶. 이러한 근거들을 바탕으로 hydroxychloroquine의 COVID-19에서의 사용은 치료 및 예방 효과 모두 없는 것으로 나타났다. 이를 근거로 FDA에서는 COVID-19의 치료에 있어서 hydroxychloroquine의 사용을 권고하지 않는다고 발표했다.

2) Dexamethasone

COVID-19는 무증상이거나 가볍게 지나가는 경우가 대다수이나 고령의 환자 중 일부는 기계 환기가 필요할 정도의 중증의 호흡부전을 일으킨다. 다른 호흡기 바이러스, 인플루엔자, SARS 등에 의한 중증 폐 손상의 스테로이드의 항염증 작용으로 그 효과가 밝혀진 바 있어 COVID-19에 의한 폐손상에도 도움이 될 것이라하는 가설 하에 초기에 여러 연구가 발표되었으나 모두 후향적 관찰 연구였으며 연구마다 결과가 상이했다^{7,8}. 이에 앞서 언급됐던 RECOVERY trial 팀에서 텍사메타손의 COVID-19 치료 효용성을 알아보기 위해 개방형 대조연구를 진행하였다⁹. COVID-19로 입원한 환자 중 2,104명에게는 텍사메타손(하루에 한 번 6 mg씩, 10일까지 경구 혹은 정맥 주사)를 투여하였고, 4,321명의 환자는 대증치료를 받게 하였으며 28일째의 사망률의 차이를 primary outcome으로 설정했다. 텍사메타손 투약군에서는 482명(22.9%), 대증적 치료를 받은 그룹에서는 1,111명(25.7%)이 사망하여(95% 신뢰구간, 0.75~0.93) 텍사메타손을 투여한 그룹에서 유의미한 생존율 향상을 보였다. 또한 텍사메타손 투약군의 환자에서 침습적 기계 환기를 받는 비율이 약 36% 적게 나타났다. 더불어 산소 치료를 받는 환자들 중 두 군 간의 사망률 역시 유의미한 차이를 보였으나 산소 혹은 기계 환기를 받지 않은 환자들에서는 차이가 없었다. 텍사메타손이 효과가 나타나는 것은 증상 발현 7일째부터였고, 이는 텍사메타손이 항염증제 및 면역억제제로서 역할을 하기 때문에 바이러스 복제시기인 질병 초기 시기보다는 면역 및 염증 반응에 의해 질병이 어느 정도 진행된 환자에서 가장 큰 치료 효과를 가지는 것으로 해석할 수 있다. 이를 토대로 FDA에서는 2020년 7월 14일 COVID-19에 의한 공중 보건 비상사태 때 쓸 수 있는 임시 약물 목록에 텍사메타손을 추가하였다.

3) Remdesivir

Remdesivir는 바이러스 RNA 중합효소를 억제하는 뉴클레오타이드 유사체 전구 약물로 바이러스 RNA 시슬에 삽입되어 RNA 복제의 조기 종결을 유도한다. Remdesivir는 SARS-CoV-1 및 중동 호흡기 증후군(Middle East respiratory syndrome, MERS)-CoV 감염의 동물 모델에서 항바이러스 및 임상 효과를 보였으며, 체외 시험관 연구와 동물 모델에서 SARS-CoV-2에 대한 억제효과가 있어 COVID-19 환자에서의 치료 효과를 기대하며 임상 연구들이 시행되었다. 임상 연구에서 효과가 있음을 발표한 것은 2020년 4월 길리어드사에 의해 진행된 연구로서 COVID-19 확진 환자 중 산소 요법을 하거나 저산소혈증(실내공기 흡입에서 산소 포화도가 94% 이하)인 환자 53명에게 remdesivir (총 10일 투여, 1일째 200 mg, 나머지 9일동안 100 mg 정맥 주사)를 투여하였으며 remdesivir 투여 4일이 지나면서 임상적 호전이 시작되어 28일째까지 지속적인 호전이 있었으며 68%의 환자에서 임상적 호전을 보였다¹⁰. 이를 토대로 무작위 위약 대조군 연구가 필요함이 대두되었고 이에 3개의 연구가 발표되었다. 첫번째 연구는 중국에서 이뤄진 무작위, 이중 맹검, 위약 대조군 다기관 연구로 COVID-19 감염 환자 중 증상발현 후 12일 이내, 실내공기 흡입에서 산소 포화도가 94% 이하, 흡기산소대비 동맥혈 산소분압이 300 mmHg 이하이면서 방사선학적 폐렴이 확인된 237명 환자를 대상으로 remdesivir군과 위약군 2:1 무작위 배정을 하여 28일까지의 임상 개선 기간을 비교하였다. 이 결과 임상적 호전까지의 기간은 remdesivir군 21일, 대조군 23일로 차이가 없었다. 하지만 연구를 진행하는 시기에 중국 내의 COVID-19 확진 환자가 급격히 감소하여 연구가 조기 종료되어 통계적 검증력이 58%밖에 되지 않아 해석에 있어 어려움이 있다¹¹. 두번째 연구는 미국 National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) 주도의 3상, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조군 다국적 임상시험으로 우리나라의 2개 기관이 참여하였다. 이들은 COVID-19 감염이 확인된 총 1,062명의 환자를 무작위로 배정하여 541명은 remdesivir 10일 투여(1일째 200 mg, 이후 100 mg을 10일까지 투약하거나 퇴원할 때까지 투약)된 투약군, 521명은 위약 대조군(생리식염수)으로 나누어 연구 등록 이후 28일 안에 회복되는 날까지의 시간 차이가 있는지를 비교하였고 2020년 10월 최종 보고하였다¹². COVID-19 회복의 정의는 카테고리 1, 2, 3에 해당하는 환자를 회복된 환자로 정의하였는데 이는 활동 제한에 상관없이 퇴원한 환자 또는 특별한 치료 없이 감염관리를 위해 입원하고 있는 환자를 의미한다. 이 결과 remdesivir를 사용한 환자에서 유의하게 회복까지 시간이 짧았다(remdesivir 10일 vs 위약군 15일). 또한 15일째 임상적으로 회복된 군이 투약군에서 1.5배 많았으며(OR, 1.5; 95% CI, 1.2~1.9) 비록 통계적 유의미성은 없으나 29일째의 사망률 역시 투약군에서 11.4%로 위약군의 15.2%에 비해서 낮은 모습을 보여주었다. Remdesivir군과 위약 대조군에서 부작용의 차이는 없었으며 가장 흔한 부작용은 빈혈이었다. 마지막 연구는 전세계의 55개 기관에서 진행된 3상, 공개, 무작위 임상시험으로 COVID-19로 인해 폐렴과 저산소혈증이 생긴 환자 397명을 대상으로 무작위로 remdesivir 5일 사용군(200명)과 10일 사용군(197명)으로 나누어 치료 14일째의 2단계 이상 회복된 환자의 비율을 비교하였다. 이 결과 5일 치료군에서 다소 회복된 비율이 높은 것처럼 보였으나 여러 임상인자들을 보정하였을 때 두 그룹 사이에 유의미한 차이는 없었고, 기계 호흡 또는 ECMO로 치료받고 있는 환자에서는 14일째 사망률이 5일 치료군에서 더 높았다. 이 연구는 무작위로 배정하였으나 5일 치료군보다 10일 치료군이 등록 시점에서의 임상 상태가 더 나빴으며 위약 대조군이 부재하다는 단점이 있었다¹³. 위의 임상 무작위 대조 연구 결과들을 토대로 2020년 5월 1일 미국 FDA는 성인과 소아에서 COVID-19이 의심되거나 검사실 소견으로 진단이 되고, 실내공기 흡입에서 산소 포화도가 94% 이하, 산소가 필요한 경우, 기계환기를 필요로 하는 경우, 또는 ECMO가 필요한 경우에서 remdesivir의 긴급사용을 승인하였다¹⁴. 국내에서도 remdesivir의 수입과 약제 허가를 진행하고 있는 상황이며, 현재 remdesivir의 임상적 효과에 대한 많은 연구가 진행되고 있어 COVID-19의 다양한 임상 양상에 따른 치료 권고가 이루어질 것으로 기대한다.

4) 기타

(1) Antibody (convalescent plasma for COVID-19): 2020년 10월 미국 대통령 도널드 트럼프가 코로나 확진이

되면서 그가 받은 혈장 치료제 관심이 집중되었고 임상시험 중인 항체 치료였다. 처음 중국에서 첫 무작위 대조시험이 이루어졌고 200명을 모집할 것을 계획하고 진행하였으나 중국의 코로나 확진자가 줄어들면서 새로운 환자를 등록할 수 없어 최종 103명의 환자를 등록하고 연구는 종료되었다. 결과적으로 underpower study가 되었으나 결과를 보면 52명의 환자는 항체를, 그리고 51명의 환자는 대조군에 배정되어 등록 후 28일 이내의 임상적 회복기까지 걸리는 시간을 비교하였다. 항체 투여군에서는 대조군에 비해서 2.15일 정도 빠른 것을 보여주었으나 통계학적 유의미성은 없었다($p=0.26$). 다만, 중증의 환자에서는 4.94일 정도 회복이 더 빠르게 나타났다($p=0.03$)¹⁵. 그 외 네덜란드에서도 같은 연구를 하였지만 등록된 환자의 대다수에서 이미 중화 항체를 가지고 있었다는 것이 확인되어 빠르게 종료되었다. 이에 아직 항체 치료는 임상시험 중이며 승인된 치료는 아니다.

(2) **Vaccine:** 백신에 대해서는 현재 아스트라제네카와 모더나 사의 백신에 대한 연구가 진행되고 있다. 아스트라제네카의 ChAdOx1 nCoV-19 백신은 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질을 포함하는 복제불능 원숭이 아데노바이러스 벡터로 구성되었다. 1/2상, 참가자 눈가림법, 다기관, 무작위 대조 시험을 1,090명 대상으로 진행되고 있는데 이 중 1,077명에 대한 중간 발표된 데이터에 따르면 적절한 안전성을 나타냈으며, 단일 접종 후 미세중화 항체 분석법에 따르면 SARS-CoV-2에 대한 중화 항체반응은 91%로 확인되었다. 현재 연령층을 확대하여 2상 시험 및 3상 시험을 진행 중이다¹⁶. 두번째로 모더나 사의 mRNA vaccine의 경우 지질 나노입자로 캡슐화된 뉴클레오사이드 변형 메신저 RNA기반 백신으로 Mrna-1273이라고 불리며, 이는 숙주 세포 부착과 세포로의 바이러스 유입을 매개하는 스파이크 당단백질을 코딩한다. 위의 백신 연구와 같이 아직 1상 연구에 대한 중간 데이터 분석 결과가 발표되었고 건강한 성인 45명을 대상으로 28일 간격으로 25 μ g, 100 μ g 또는 250 μ g의 용량으로 두 번 접종하였다. 역시 안정성이 관찰되었고 2회 백신 접종 후 결합 및 중화 항체 역가는 회복기 혈청에서 발견되는 것과 유사했다¹⁷. 이에 600명의 참가자를 목표로 한 2a상/3상 연구를 계획 중에 있다.

3. 결론

COVID-19의 대유행으로 치료제에 대한 여러 임상결과가 나오고 있으나, 현재까지는 dexamethasone과 remdesivir가 중증의 환자에서 회복기간을 줄이고, 사망률을 줄인다는 것이 대규모 연구에서 확인되었다. 이와는 반대로 hydroxychloroquine은 효과가 없는 것으로 나타났다. 그 외 항체치료는 아직 임상 시험 중에 있고 백신 역시 대규모 3상 시험을 진행 중에 있고 최종 결과는 보고되지 않았다. 추후 백신에 대한 연구 결과에 귀추가 주목되고 있다.

References

1. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005;2:69.
2. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:16.
3. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14:72-3.
4. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949.
5. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.07.15.20151852.

6. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:517-25.
7. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020;395:683-4.
8. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473-5.
9. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. [Epub ahead of print]
10. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2327-36.
11. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569-78.
12. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-26.
13. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1827-37.
14. FDA. Coronavirus (COVID-19) update: FDA issues emergency use authorization for potential COVID-19 treatment. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2020.
15. Casadevall A, Joyner MJ, Pirofski LA. A randomized trial of convalescent plasma for COVID-19-potentially hopeful signals. *JAMA* 2020;324:455-7.
16. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;396:467-78.
17. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020;383:1920-31.