



MERS-CoV 항바이러스제 치료지침

정용필¹, 송준영², 서유빈³, 최재필⁴, 신형식⁵, 즉각대응팀(Rapid Response Team)*

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과, ²고려대학교 의과대학 구로병원 감염내과, ³한림대학교 의과대학 강남성심병원 감염내과,

⁴서울의료원 감염내과, ⁵국립의료원 감염내과

Middle East respiratory syndrome (MERS) is an acute infectious disease of the respiratory system caused by the new betacoronavirus (MERS coronavirus, MERS-CoV), which shows high mortality rates. The typical symptoms of MERS are fever, cough, and shortness of breath, and it is often accompanied by pneumonia. The MERS-CoV was introduced to Republic of Korea in May 2015 by a patient returning from Saudi Arabia. The disease spread mostly through hospital infections, and by the time the epidemic ended in August, the total number of confirmed diagnoses was 186, among which 36 patients died. Reflecting the latest evidence for antiviral drugs in the treatment of MERS-CoV infection and the experiences of treating MERS patients in Republic of Korea, these guidelines focus on antiviral drugs to achieve effective treatment of MERS-CoV infections.

Key Words: MERS; Coronavirus; Antiviral; Treatment

1. 배경 및 목적

Middle East Respiratory Syndrome (MERS)은 MERS coronavirus (MERS-CoV)라는 coronavirus에 의해 발생하는 급성 호흡기 질환이다. 2012년 사우디아라비아에서 첫 환자가 확인되었고, 이후 아라비아 반도 주위 국가에서 주로 발생하고 있다. 전형적인 MERS 증상은 발열, 기침, 호흡곤란이며, 폐렴이 흔히 동반된다. 때로는 설사와 같은 소화기 증상이 동반되기도 한다. MERS-CoV 감염은 무증상에서 급성 호흡곤란 증후군 양상의 폐렴, 다기관부전까지 여러 임상양상을 보일 수 있다. 대부분의 환자가 증상 발생 1주일 이내에 폐렴으로 빠르게 진행하고, 종종 기계호흡 및 중환자실 치료가 필요하게 된다. MERS-CoV는 동물에서 사람으로 전파되는 인수공통바이러스이며, 주된 동물 감염원은 낙타로 생각되며, 사람 간 전파는 쉽게 일어나지 않는 것으로 알려져 왔다[1]. 대개의 사람 간 전파는 의료기관에서나 가족 내에서 MERS 환자와 밀접한 접촉에 의한 것이다. 2015년 8월까지 전 세계적으로 1401명에서 MERS-CoV 감염이 확진되었고, 이 중 500명이 사망(36% 사망률)하였다[2]. 대부분의(85% 이상)의 환자들이 사우디아라비아에서 발생되고 있으며, 국내에서는 2015년 5월 사우디아라비아를 다녀온 한 환자가 MERS로 처음 확진된 이후, 주로 병원

내 확산(hospital outbreak)에 의해 총 186명의 환자가 발생하였고, 현재(2015.8.15)까지 36명이 사망(19% 사망률)하였다[3].

국내 MERS-CoV 유행 시 높은 사망률이 우려되어, MERS-CoV와 유사한 severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)의 과거 유행 시 항바이러스 치료 자료들과 MERS-CoV 치료에 대한 최근 자료들을 바탕으로 대한감염학회와 대한화학요법학회가 공동으로 항바이러스제 사용에 대한 간단한 권장안을 제작하여 배포하였다. MERS-CoV 국내 유행이 일단락된 시점에 그간의 국내 MERS 환자 치료 경험을 반영하여, 추후 MERS 치료가 효과적으로 이루어질 수 있도록 MERS-CoV 항바이러스제 치료지침을 작성하였다.

2. 범위와 대상

본 치료지침은 MERS-CoV 항바이러스제 치료와 MERS 환자 치료에 도움이 될 수 있는 일부 보조치료에 대한 것만 다룬다. MERS-CoV 감염 진단과 감염관리에 대한 지침 또한 따로 발표될 예정이기 때문에 이에 대해서는 본 지침에서 다루지 않는다. MERS-CoV 노출 후의 예방적 항바이러스제 사용에 관해서는 관련 근거가 부족하여 본 지침에서 다루지 않고자 한다. 항바이러스제 치료지침의 대상환자는

Received: August 31, 2015

Corresponding Author : Hyoung-Shik Shin, MD, PhD

Director, Center for Infectious Disease, National Medical Center, 245 Eulji-ro, Jung-gu, Seoul 04564, Korea

Tel: +82-2-2260-7557, Fax: +82-2-2260-0803, E-mail: hyoungsshin@gmail.com

*즉각대응팀: 윤희정, 최준용, 김태형, 최영화, 김홍빈, 윤희정, 이재갑, 엄중식, 송준영, 이상오, 오원섭, 정희진, 송영구, 최정현, 김우주

임신부와 노인을 포함한 성인 환자이며, 지침의 사용자는 MERS 환자를 진료하는 모든 일반의 및 전문의이다.

3. 지침개발위원회 구성

2015년 7월 대한감염학회 및 대한화학요법학회의 공동 주관으로 전문가를 추천 받아 MERS-CoV 항바이러스제 치료지침 개발위원회를 구성하였다. 위원회는 감염내과전문의 5명으로 구성되었다.

4. 핵심 질문 도출

MERS-CoV와 이와 유사한 SARS-CoV 치료에 대한 근거 자료를 수집, 평가하고, 외국의 MERS-CoV 진료지침을 검토하여 항바이러스제 및 보조치료에 대한 핵심 질문 9개를 선정하였다.

5. 문헌검색방법

2002년 이후에 출판된 MERS-CoV 및 SARS-CoV 진료지침과 관련된 문헌을 검색하였다. 항바이러스제인 interferon, ribavirin, lopinavir/ritonavir 등의 사용 용량 및 부작용 관련 내용은 최근 20년 이내에 출판된 문헌을 검색하였다. PubMed (www.pubmed.gov)를 이용해 검색하였으며, 'middle east respiratory syndrome', 'severe acute respiratory syndrome', 'coronavirus', 'treatment', 'therapy', 'antiviral' 등의 검색어를 조합하여 사용하였다. MERS-CoV 항바이러스제 치료에 대한 문헌이 매우 적기 때문에 증례보고를 포함한 모든 문헌을 검토하였다.

6. 권고의 강도 및 근거수준 결정

권고의 강도와 근거수준은 Infectious Diseases Society of America (IDSA)의 지침에서 주로 사용하는 것을 일부 수정하여 사용하였다 (Table 1). 각 핵심질문에 대한 권고사항 문장은 5명의 전문가 패널회의를 통해 결정되었다. 결정된 핵심 권고사항을 지침개발위원회와 외부 감염전문가들에게 전자메일로 보내 각 권고사항의 적절성을 1-9 점 척도로 평가하게 하고, 결과와 문제점을 검토한 다음 권고사항 및 권고 강도를 수정하여 지침을 작성하였다.

7. 외부 전문가평가

MERS-CoV 항바이러스제 치료지침 초안을 메르스 민관합동대책반의 메르스 즉각 대응팀 감염전문가들의 검토를 받았고, 검토 사항을 지침에 반영하였다.

항바이러스제 치료지침

핵심질문 1. 어떤 환자에게 항바이러스제를 투여해야 하는가?

- MERS나 이와 유사한 SARS 치료에 있어 항바이러스제의 역할이 명확히 증명되지는 않았으나 높은 사망률과 이환율이 예상되어 적절한 대증 치료뿐만 아니라 항바이러스제 치료를 고려한다(BIII).
- 고령, 기저질환(심장질환, 만성폐질환, 당뇨, 만성신질환 등), 호흡곤란, 양측 폐를 침범한 폐렴이 중증 질환으로 진행 및 사망을 예측하는 중요한 위험인자이다(II). MERS-CoV 감염 의심 환자나 확진 환자에서 이러한 위험인자가 있는 경우 적극적으로 항바이러스제 투여를 고려한다(BIII).
- 중증 질환으로 진행 또는 사망과 관련된 위험인자가 없는 환자도 빠르게 호흡부전, 다장기부전으로 진행되기도 한다(III). 그러므로 증상(발열 또는 호흡곤란)이 있거나 x-ray 상 침윤이 있는 MERS-CoV 감염 의심/확진 환자에서 항바이러스제로 인한 부작용의 위험이 높지 않다면 항바이러스제 치료를 고려한다(BIII).

2002-2003년 SARS 유행 시 interferon α , ribavirin, lopinavir/ritonavir와 같은 항바이러스제 치료가 많은 환자에서 시도되었고, 그 치료 결과가 코호트 연구로 보고되었으나 항바이러스제 효과에 대한 명확한 결론이 나지 않았다[4]. MERS 환자의 항바이러스제 치료 효과에 대한 임상 자료는 매우 부족하며, 적은 수의 환자를 대상으로 한 후향적 코호트 연구 결과이고 뚜렷한 치료 효과를 보이지 않았다[5, 6]. 44명의 MERS 환자를 대상으로 항바이러스제 치료 효과를 분석한 후향적 연구에서 치료군의 14일 생존율이 대조군에 비해 유의하게 높았으나(70% vs. 29%, $P = 0.004$), 28일 생존율에서는 큰 차이를 보이지는 못하였다(30% vs. 17%, $P = 0.054$) [5]. 하지만 MERS 환자의 사망률이 중동지역의 보고에서는 약 36% 정도이고, 국내 유행에서도 19%로 높았기 때문에, 실험실적 연구에서 효과가 확인되었고 후향적 임상 연구에서도 어느 정도의 효과를 확인한 항바이러스제 치료를 적극적으로 고려할 수 있겠다.

MERS-CoV 감염 시 사망의 주요 위험인자는 고령(연구에 따라 50-65세 이상), 기저질환(심장질환, 만성폐질환, 당뇨, 만성신질환 등), 양측 폐를 침범한 폐렴, 진단 시 real-time reverse transcription PCR의 낮은 cycle threshold (C_t) 값이다[6-10]. 중증 질환으로의 진행

Table 1. Recommendation of evidentiary strength and quality

Strength of recommendation	Quality of evidence for recommendation
A: Should always be offered	I: One or more properly designed randomized, controlled trials
B: Should generally be offered	II: One or more well-designed, nonrandomized trial, cohort, or case-controlled analytical studies (preferably from more than one center), or dramatic results from uncontrolled experiments
C: Optional	III: Expert opinion or descriptive studies

과 관련된 위험인자도 이와 유사하다[7, 9, 10]. 국내 유행 시 108명 환자를 분석한 자료에서는 50세 이상의 나이, 호흡곤란이 다변량 분석에서 유의한 위험인자였고, 단변량 분석에서는 기저질환, 양측 폐 침범한 폐렴도 사망과 관련된 요인이었다(unpublished data). Omrani 등의 후향적 연구에서는 기계호흡을 필요로 하는 중증 MERS 환자에서 항바이러스제 투여가 유의하게 14일 생존율을 향상시켰다[5]. 그러므로 중증 MERS로 진행 또는 사망의 위험인자가 있는 환자에서는 적극적인 항바이러스제 치료를 고려한다.

후향적 코호트 연구에서 평소 건강했던 의료종사자나 기저질환이 없던 환자에서도 중증 질환으로 진행되거나 사망하는 경우들이 있었고[10, 11], 국내 MERS 환자 108명 분석에서도 특별한 기저질환이 없던 환자 2명이 사망하였다(unpublished data). 그러므로 기저질환이 없는 환자에서도 뚜렷한 증상이 있거나 폐렴의 소견이 있으면, 항바이러스제 부작용에 따른 위험이 높지 않다고 판단되는 경우 항바이러스제 치료를 고려한다.

핵심 질문 2. 가장 적절한 항바이러스제 투여 시점은 언제인가?

- 항바이러스제는 진단 후 초기에 투여를 고려한다(BIII).

MERS-CoV에 대한 항바이러스제 치료 효과에 대한 후향적 연구들에서는 환자들의 대부분이 중증 폐렴, 다장기부전 등 임상경과가 상당히 진행된 중환자였기 때문에 항바이러스제의 치료효과가 뚜렷하지 않았을 가능성이 높다[5, 12]. SARS-CoV 치료에 대한 여러 관찰

연구에서도 증상 발생 6-14일에 항바이러스제(ribavirin) 치료가 시작된 문헌들에서는 치료 효과가 없었으나, 입원이나 SARS 진단 48시간 내에 항바이러스제가 투여된 문헌들에서는 치료 효과가 있었다[4, 13, 14]. 이러한 사실들을 모두 고려하면 MERS-CoV에 대한 항바이러스제를 진단 초기에 투여해야 치료 효과를 기대할 수 있겠다.

핵심 질문 3. 국내에서는 어떤 항바이러스제 요법(regimen)을 사용할 수 있는가?

- 항바이러스제 치료로 type 1 interferon + ribavirin + lopinavir/ritonavir 병합요법을 고려한다(BIII).
- 항바이러스제 치료로 ribavirin 단독 사용은 권장하지 않으며, type 1 interferon과 병합투여를 권장한다(AIII).
- 항바이러스제 치료로 ribavirin 사용이 어려운 경우 type 1 interferon + lopinavir/ritonavir 병합요법을 권장한다(AIII).
- MERS-CoV 감염에서 ribavirin 투여 용량은 표준화되어 있지 않지만 기존의 임상연구에서 사용된 용량과 호흡기바이러스 치료 시의 용량 중 하나를 선택하여 사용할 수 있겠으며, 신기능 저하에 따른 용량 조절을 권장한다(AIII) (Table 2).

MERS-CoV 감염의 치료에 있어 임상적으로 효과가 명백하게 입증된 항바이러스제는 없다. 지금까지 보고된 항바이러스제 관련 연구는 실험실적 연구가 대부분으로 실제 임상에서의 항바이러스제 사용에 대한 자료는 제한적이다. Type 1 interferon, ribavirin, lopinavir/ritonavir 정도가 동물실험 자료 및 소수의 임상 자료가 있는 약제이

Table 2. Antiviral treatment for MERS-CoV

Medication ^a	Normal renal function (CrCl > 50 mL/min)	Impaired renal function ^b (CrCl 20-50 mL/min)	Hemodialysis or CrCl < 20 mL/min
A. Ribavirin, high dose ^c	2,000 mg po loading dose → 1,200 mg po q8h for 4 days → 600 mg po q8h for 4-6 days	2,000 mg po loading dose → 600 mg po q8h for 4 days → 200 mg po q8h for 4-6 days	2,000 mg po loading dose → 200 mg po q6h for 4 days → 200 mg po q12h for 4-6 days
Ribavirin, alternative intermediate dose ^d	2,000 mg po loading dose → 10 mg/kg po q8h for 10 days	2,000 mg po loading dose → 200 mg po q8h for 10 days	2,000 mg po loading dose → 200 mg po q12h for 10 days ^e
B. Interferon-α2a ^f	180 µg per week for 2 weeks	Same dose	Same dose
C. Lopinavir/ritonavir ^g	Lopinavir/ritonavir 400 mg/ 100 mg po q12h for 10 days	Same dose	Same dose
D. Convalescent plasma	300-500 mL of full plasma (3-5 mL/kg)		

^aRibavirin에 의한 부작용 발생시 용량을 감량하거나 사용을 중지한다.

^b지속적 신대체 요법(continuous renal replacement therapy, CRRT) 시행 시에는 plasma removal rate에 따라 ribavirin 용량이 조절되어야 하며, 계산이 어려운 경우에는 CrCl 20-50 mL/min 시의 용량 투여를 고려한다.

^cSARS-CoV 또는 MERS-CoV 치료 시 일반적으로 사용된 용량이다.

^dRibavirin에 의한 혈구감소증, 용혈빈혈 등의 부작용을 우려하여 감량한 용량이다. Ribavirin + interferon α 사용시 *in vitro* 상승효과가 있음을 근거로 하고, 안정성을 고려하여 RSV 치료 시 일반적으로 사용되는 용량을 준용하였다.

^e투석 환자나 심한 신기능 저하자에서는 치명적 용혈빈혈 발생을 우려하여 ribavirin 사용이 일반적으로 추천되지 않으므로, 치료 시 용혈빈혈 등의 심각한 부작용을 주의 깊게 관찰해야 한다.

^fPegylated interferon α2a (Pegasys[®]; Roche Pharmaceuticals)이며 피하투여(subcutaneous injection, SC) 한다. Interferon β1a (Rebif[®], 44 µg SC three-times per week)로 대체할 수 있다. Interferon α2b (Pegintron[®])를 사용한 임상연구는 없으나 hepatitis C 바이러스 치료용량인 1.5 µg/kg SC once per week 투여를 고려할 수 있다.

^gLopinavir/ritonavir (Kaletra[®])는 주로 간에 의해서 대사되므로, 심한 간기능 저하 시에는 사용에 주의해야 한다.

다. Type 1 interferon에는 interferon α 2a, interferon α 2b, interferon β 1a가 있다. 히말라야 원숭이(rhesus macaques)를 통한 동물실험에서 interferon α 2b와 ribavirin의 병합요법이 임상양상의 호전과 함께 중증도를 낮춰주는 것이 확인되었다[15]. 임상에서도 interferon α 2b와 ribavirin의 병합요법으로 호전된 환자 사례가 보고되었다[16]. 그러나 type 1 interferon과 ribavirin 병합요법에 대한 임상 연구는 충분하지 않으며 아직 논란의 여지가 있다. Interferon α 2a 또는 interferon β 1a를 ribavirin과 병합하여 치료한 사례들을 후향적으로 비교 분석한 연구에서는 두 병합요법 모두 효과가 없었다고 보고하였다[6]. Interferon α 2a와 ribavirin 병합요법의 효과에 대한 또 다른 후향적 임상 연구에서는 병합요법을 받은 20명 중 14명(70%)이 14일 후에는 생존하였으나 비투약군에서는 24명 중 7명(29%)만 생존하였다고 보고하여($P=0.004$) 병합요법이 효과가 있는 것처럼 보이거나 28일 사망과 관련하여서는 투약군 생존율이 30%, 비투약군은 17%로 통계적으로 차이가 없어 해석에 논란이 있다($P=0.054$) [5]. 두 연구 모두 등록된 환자의 수가 적어 통계적으로 입증하기에는 한계가 있다. 그러나 type 1 interferon과 ribavirin 병합요법군에서 전반적으로 호전되는 경향을 보여 효과가 없다는 결론이 나오기 전까지 병합사용을 권장할 수 있겠다. MERS-CoV 감염의 항바이러스제로 lopinavir/ritonavir 사용은 SARS-CoV 치료에서 효과가 있었다는 것을 근거로 한다[17, 18]. 비단마모세(common marmoset)를 이용한 동물실험 연구에서 lopinavir/ritonavir 단독 투여로 폐에서의 MERS-CoV의 수가 비투약군과 비교하여 의미 있게 감소하고 이러한 효과가 interferon β 1b와 동일하다고 보고하였다[19]. 실제 type 1 interferon과 ribavirin 병합요법과 함께 lopinavir/ritonavir를 동시에 투여한 환자에서 투약 2일 후 viremia가 호전되었다는 보고가 있다[20]. 따라서 가능하다면 type 1 interferon과 ribavirin의 병합요법과 함께 lopinavir/ritonavir 추가 사용을 권장한다. Type 1 interferon의 경우 *in vitro* 연구에서 interferon β 가 interferon α 보다 더 높은 효과를 보였다. 그리고 그중에서 interferon β 1b의 EC_{50} : C_{max} ratio가 interferon α 2a, interferon α 2b, interferon β 1a보다 낮았다[21, 22]. 그러나 임상연구가 아직 없는 상태로 type 1 interferon 중에 어느 것이 더 우수하다는 결론을 내릴 수 없겠다[6].

In vitro 연구에서 ribavirin 및 interferon- α 2b가 각각 MERS-CoV의 증식을 억제한다는 것이 확인되었다[23]. 그러나 임상에서 사용하는 일반적인 ribavirin 농도로는 MERS-CoV 증식이 억제되지 않고, 인체에 독성이 나타날 정도의 농도에서야 억제가 되었다[21]. 따라서 일반적으로 사용하는 용량으로 ribavirin을 단독 사용하는 것은 실제 임상에서 효과가 떨어질 것으로 예상된다. 그러나 interferon α 2b와 ribavirin을 병합하여 사용할 경우 ribavirin의 필요 농도를 낮추고 상승 효과(synergistic effect)가 나타나는 것이 확인되었으므로[23], interferon과 함께 투여하는 것을 권장한다.

비단마모세(common marmoset)를 이용한 동물실험 연구에서 lopinavir/ritonavir 단독 투여로 폐에서의 MERS-CoV의 수가 비투약군과 비교하여 의미 있게 감소하고 그 효과가 interferon- β 1b와 동일한 것이 확인되었다[19]. 따라서 신기능 저하나 다른 부작용으로

ribavirin을 사용하지 못하는 경우, interferon β 1b 또는 lopinavir/ritonavir 단독 투여를 고려할 수 있겠다. 그러나 아직 MERS-CoV 감염 치료에 임상적 효과가 확실히 입증된 항바이러스제가 없는 상태로 금기가 되지 않는다면 type 1 interferon과 lopinavir/ritonavir 병합요법을 우선 고려해야겠다.

MERS-CoV 치료와 관련하여 ribavirin의 투여용량에 따른 치료효과와 차이에 대한 연구는 없다. 따라서, Omrani 등의 후향적 연구에서 사용되었던 용량을 추천한다[5]. 이 용량은 일반적으로 SARS-CoV 치료에 사용되었던 것과 동일하다[13]. 그러나 ribavirin에 의한 혈구감소증, 용혈빈혈 등의 부작용을 우려한다면 용량을 감량하여 사용할 수 있다. 이 용량은 type 1 interferon + ribavirin 병합에 *in vitro* 연구에서 상승효과가 있음을 근거로 안전성까지 고려하여 respiratory syncytial virus (RSV) 치료에 사용하는 용량을 준용한다[24]. 그러나 *in vitro* 연구에서 바이러스 증식 억제가 용량 의존적(dose-dependent) 양상을 보이기 때문에 용량 선택에 신중해야 한다[22, 25]. Ribavirin은 신기능에 따라 용량 변경이 필요하므로 치료 중 크레아티닌 청소율(CrCl)을 모니터링 해야 하며, 신기능 저하 시 약제의 부작용 발생 위험이 증가하므로 주의해야 한다.

핵심 질문 4. 항바이러스제 투약 기간은?

- MERS-CoV 감염 환자의 일반적인 항바이러스제 치료기간은 10-14일을 고려한다(BIII).

과거 SARS-CoV 감염 환자에 대해서는 10-14일간의 항바이러스제 치료가 시행되었고, 이를 근거로 MERS-CoV 감염 환자의 경우도 10-14일간의 항바이러스제 치료가 이루어지고 있다[5, 6, 13, 26]. 사우디 아라비아의 16세 이상 MERS-CoV 폐렴 환자를 대상으로 한 후향적 코호트 연구에서 interferon α 2a와 ribavirin 병합 투여를 10-14일간 유지했을 때, 14일째 생존율을 유의하게 높였고, 28일째 생존율은 통계적 유의성은 없었지만 치료군에서 상대적으로 좋은 경향을 보였다[5]. 그러나, 대략 10일간의 항바이러스제 치료를 끝낸 이후에도 2-3주간 일부 환자의 객담에서는 지속적으로 MERS-CoV가 검출되었다[6]. 임상적 의미는 명확하지 않지만 적절한 항바이러스제 투여 기간에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 면역저하로 인해서 바이러스 배출이 지속되는 경우엔 치료 연장을 고려할 수 있는 반면에, 빠른 회복을 보이고 약제 부작용이 우려된다면 항바이러스제 투여 기간 단축을 고려할 수 있겠다. MERS-CoV 감염 환자의 일반적인 항바이러스제 치료기간은 10-14일을 권하지만 환자 상태에 따라서 결정해야 한다.

핵심 질문 5. 임신부에서 항바이러스제 치료는?

- 임신부는 임신의 생리적 적응 상태를 고려하여 보존적 치료를 받도록 한다. 항바이러스제 약제의 선택은 산과 전문가와 윤리적 이슈를 고려한 판단을 권고한다(AIII).

전통적으로 임신부는 중증 질환으로의 진행이나 사망의 고위험군으로 간주되며 MERS-CoV 감염자에서 임신 2기 사산의 보고가 있다[27]. 일반인에서 치료제로 권고되는 ribavirin이 X 등급의 약제이며 lopinavir/ritonavir와 type 1 interferon은 C 등급에 해당하며 임신부에 대한 항바이러스제 치료 임상연구는 없어 권고하기 어렵다. 일차적으로는 임신부는 임신의 생리적 적응 상태를 고려하여 보존적 치료를 받도록 한다[28]. HIV에 감염된 임신부 치료 시 선호되는 단백효소억제제가 lopinavir/ritonavir이며[29], type 1 interferon 중에는 multiple sclerosis 치료에 사용되는 interferon β 1a가 임신부에서의 안전성 연구 자료가 있다. Interferon β 1a를 사용한 임신부에서 자연유산 발생이 증가한다는 보고가 있지만 통계적으로는 일반인에서의 발생률과 차이가 없다[30, 31]. 따라서 임신부의 중증도가 높다면 이익과 위험을 비교하여 항바이러스제 사용을 고려해 볼 수 있겠다. 가능한 항바이러스제 치료는 interferon β 1a + lopinavir/ritonavir 병합 치료이겠으나 실제 MERS 임신부에게 사용된 중례 보고는 없다. 항바이러스제 약제의 선택은 감염 전문가와 산과 전문가가 함께 윤리적 이슈를 고려한 판단이 필요하다.

핵심 질문 6. 항바이러스제 종류에 따른 이상반응과 주의사항은 무엇인가?

- Ribavirin 사용 중에는 용혈빈혈의 발생을 주의하여야 하며, CBC, reticulocyte, haptoglobin, bilirubin의 변화를 주의 깊게 관찰해야 한다. 용혈빈혈이 발생한 경우에는 용량을 줄이거나 중단 권고한다(AM).
- Type 1 interferon에 의한 골수기능 저하가 발생될 수 있어, CBC의 변화를 주의 깊게 관찰해야 한다. 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 발생한 경우에는 용량을 줄이거나 중단을 고려한다(BIII).

SARS-CoV에 감염된 110명 환자에서 ribavirin 치료 중 67명(61%)에서 용혈빈혈이 발생하였다는 보고가 있다[32]. 이는 투약 후 3-5일 후부터 발생하였고 평균 10일 후에 주로 나타나는 것으로 되어 있다. 보통 1,000-2,000 mg의 용량을 초과하여 사용할 때 주로 발생하므로 MERS-CoV 치료에 사용하는 용량에서 발생이 가능하다. 따라서 ribavirin 사용 중에는 hemoglobin, bilirubin, haptoglobin, reticulocyte의 변화를 주의 깊게 관찰해야 한다. 용혈빈혈이 발생한 경우에는 용량을 줄이거나 중단을 고려해야 하며, 필요한 경우 ribavirin을 대체하여 lopinavir/ritonavir 사용을 고려할 수 있겠다. 신기능이 저하 상태에서는 용량 감량이 필요하며, 투석 환자나 심한 신기능 저하자에서는 치명적인 용혈빈혈(fatal hemolytic anemia) 발생을 우려하여 ribavirin 사용을 권하지 않는다. Ribavirin의 다른 흔한 부작용으로 서맥(<55/min), 저마그네슘혈증, 저칼슘혈증 등이 있다[33]. 또한 ribavirin은 기형유발 부작용이 있으므로 남녀 모두 치료 후 6개월 동안 피임해야 한다[34].

Type 1 interferon의 사용 중에는 피로감, 인플루엔자 유사증상 등

이 나타날 수 있으며 이 경우 대증요법을 병행한다[34]. 투약 환자의 20%에서 골수억제에 의한 빈혈과 백혈구 감소, 혈소판 감소가 발생할 수 있어 주의를 요한다. 빈혈이 발생할 경우 우선 병용 중인 ribavirin의 용량을 감량하거나 중단하고, 이후에도 호전이 없다면 재조합 적혈구형성인자(recombinant erythropoietin) 사용을 고려해 볼 수 있다. 백혈구 감소와 혈소판 감소의 경우에는 interferon 용량을 감량해야 하며 이는 각 제조사의 권고 사항을 따른다[35, 36].

핵심 질문 7. MERS-CoV에 항바이러스 효과가 있는 다른 약물이 있는가?

Mycophenolic acid, chloroquine, chlorpromazine, loperamide 등이 MERS-CoV에 대하여, amiodarone 등이 SARS-CoV에 대하여 실험실적으로 항바이러스 효과를 갖는 약제로 평가된다(III). Mycophenolic acid는 T, B 림파구 분화억제의 면역억제 작용 이외에도 *in vitro* 동물 실험에서 West Nile 바이러스, 일본뇌염 바이러스, 황열 바이러스, 뎅기 바이러스, 치쿤구니야 바이러스 등에 넓은 항바이러스 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. MERS-CoV에 대하여 mycophenolic acid와 interferon β 1b의 병합이 각 약제의 중간 유효억제농도(effective inhibitory concentration, EC_{50})를 낮추어 단기간 사용의 임상연구 가능성을 제시된 바 있다[37]. Chloroquine은 MERS-CoV를 3.0 μ M EC_{50} 에서 복제를 억제하였고 초기 단계에서 감염을 막는 것으로 예측된다. Chlorpromazine은 clathrin-mediated endocytosis 억제를 통해 초기에 진입을 억제하고 이후 다른 과정을 억제하여 항바이러스 효과를 나타내는 것으로 예측된다. Loperamide 역시 다른 두 coronavirus를 낮은 약물 농도(4-6 μ M)에서 억제하여 가능한 치료제로 제시되고 있다[38, 39]. Amiodarone은 MERS-CoV에 대한 효과가 확인되지 않았으나 SARS-CoV에 대하여 엔도솜 이후 단계(post-endosomal level)에서 세포내이입경로(endocytic pathway)를 변화시켜 억제시키는 것으로 알려져 있어 MERS-CoV에 대해서도 비슷한 효과가 있을 것으로 예상된다[40]. MERS-CoV의 숙주 세포 감염 시 중요한 기능적 수용체가 막횡단 단백질(transmembrane protein)인 dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)이다. Adenosine deaminase는 DPP4에 결합하는 단백질로 MERS-CoV와 DPP4 결합에 경쟁하여, *in vitro*에서 MERS-CoV 감염의 길항제(antagonist)로 작용함이 확인되었다[41]. DPP4는 효소작용으로 incretin을 분해하는 작용을 하는데, 혈당강하제로 사용되는 DPP4 억제제인 gliptin는 이러한 효소 작용을 방해한다. 그러므로 DPP4 억제제(gliptin)는 MERS-CoV의 DPP4에 결합을 방해하지는 못할 것으로 보이는데, 이와 관련된 실험실적 연구는 없다.

핵심 질문 8. 회복기 혈장 투여가 도움이 되는가?

- MERS-CoV 감염 환자의 회복기 혈장 치료는 항바이러스제에 반응이 없는 중증 환자에서 시험적으로 투여를 고려한다(BIII).
- MERS-CoV 감염 환자에 대한 회복기 혈장 치료의 시기는 발병 후 2주 이내가 적절하다(BIII).

MERS-CoV 감염에 대한 회복기 혈장 치료의 안전성과 효과를 판단할 근거는 부족하지만 SARS-CoV 감염 치료의 경험을 고찰해 볼 필요가 있다. SARS-CoV 감염 환자를 회복기 혈장으로 치료한 8개 관찰연구의 메타분석 결과에 따르면, 치료를 받은 경우에 낮은 사망률을 보였고, 심한 부작용은 보고되지 않았다[42]. 회복기 혈장 투여 시기에 대해서는 48명 환자를 대상으로 세부분석을 했을 때, 증상 발생 후 14 일 이전에 투여해야 치료 결과가 좋았다[42]. 회복기 혈장 치료를 받은 홍콩의 SARS 환자 80명을 분석한 연구에서도 치료 결과가 좋았던 환자군의 회복기 혈장 치료 시기가 나쁜 결과를 보인 환자군에 비해 통계적으로 유의하게 빨랐다(11.7일 vs. 16.0일, $P = 0.012$) [43].

MERS-CoV 감염 시에 부적절한 항체 반응이 나쁜 임상 결과를 초래할 수 있다는 가설을 고려하면 일부 중증 환자에서는 회복기 혈장 치료가 도움이 될 수 있겠다. 실제로, MERS-CoV 감염으로 사망한 환자의 26일 및 32일째 혈청에서도 바이러스에 대한 항체가 검출되지 않았다[11]. MERS-CoV 감염 환자의 회복기 혈장 치료는 항바이러스제에 반응이 없는 중증 환자에서 환자의 동의(불가한 경우는 보호자의 동의)하에 시험적으로 투여할 수 있다. SARS-CoV 치료의 경험을 고려할 때 MERS-CoV 감염에 대해서도 회복기 혈장 치료의 시기는 발병 후 2주 이내가 적절할 것이다[4].

핵심 질문 9. 다른 보조적 치료제는?

고용량 스테로이드의 장기간 사용은 기회감염, 무혈성 괴사, 이차적인 세균성 감염, 지속적인 바이러스 복제 등의 부작용을 초래하고 SARS에서도 효과가 명확히 입증되지는 않았기에 MERS 환자에게 일상적 사용은 피해야 한다[4, 29, 44, 45]. 다만, 승압제가 필요한 중증 속 상태에서는 저용량 스테로이드 투여를 고려할 수 있다[46]. 중증 SARS 환자에서 발열이 지속되거나 호흡부전과 방사선 소견이 악화될 때 고용량 스테로이드 치료를 흔히 사용했지만 효과를 판정하기 어려웠다[4, 46]. SARS-CoV에 의한 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS) 등과 같은 일부 특별한 상황에서는 스테로이드와 항바이러스제를 같이 투여하면 도움이 된다는 의견도 있다[46, 47]. MERS-CoV 감염 환자에서 고용량 스테로이드를 사용하는 경우엔 SARS 치료에 적용한 methylprednisolone 감량 용법을 고려할 수 있다[48].

Intravenous immunoglobulin (IVIG) 투여는 근거가 부족하여 MERS에서 일상적인 사용을 권하지는 않는다. 더욱이, IVIG 사용은 드물게 급성신부전이나 혈전증을 초래할 수 있다. SARS 환자의 치료에 항바이러스제와 IVIG의 효과를 비교한 연구가 있으나 결론을 내릴 수 없었다[4].

국내 MERS-CoV 유행 시 108명의 환자 분석 자료에 의하면 60%의 환자에서 폐렴이 확인되었다(unpublished data). 대부분 바이러스성 폐렴 자체일 것으로 사료되나 세균성 폐렴이 초기부터 동반되어 있었던 경우가 얼마나 되는지에 대한 자료가 필요하다. 외국 자료에 의하면 parainfluenza, rhinovirus, influenza virus, herpes simplex virus와 같은 바이러스의 동반, 기계호흡 치료를 받는 환자에서 *Klebsiella*

pneumoniae, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* spp.와 같은 세균성 폐렴 동반의 예가 있다[1]. 세균성 폐렴 합병에 대한 항생제 치료는 환자의 임상 증상과 상태에 따라 임상적으로 결정되어야 하겠다.

맺음말

1. 제한점

국내 현실에 맞는 치료지침이 되려면 최근의 국내 MERS-CoV 유행 시의 자료가 근거가 되어야 하나, 아직 국내 임상경험이 논문화되지 않은 관계로 현실을 충분히 반영하지 못한 면이 있다. 추후 국내 MERS-CoV 임상양상과 치료에 대한 여러 연구들이 보고되면 지침 개정이 필요할 것이다. 또한 이 치료지침은 충분치 않은 근거들을 바탕으로 전문가들의 의견이 주로 반영된 권고안이며, 개별 환자의 치료에 적용될 때에는 환자의 상태와 해당 임상상의 의견에 따라 달라질 수 있는 것으로 절대적인 기준이 될 수는 없음을 밝힌다.

2. 개정 계획

본 치료지침은 국내 및 외국의 치료 경험 자료가 상당히 축적되는 시점에 최신의 근거를 추가하여 갱신할 계획이다.

3. 이해 관계

본 치료지침은 대한감염학회 및 대한화학요법학회의 지원에 의하여 작성되었다. 지침개발위원회는 본 지침 개발에 관련하여 어떠한 연구비도 제공받지 않았으며, 다른 이익단체의 영향을 받지 않았음을 밝힌다.

References

1. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. Lancet 2015 [Epub ahead of print].
2. Korean Centers for Disease Control & Prevention. MERS Statistics. Available at: http://www.mers.go.kr/mers/html/jsp/Menu_C/list_C4.jsp. Assessed 16 August, 2015.
3. WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Available at: <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>. Accessed 16 August, 2015.
4. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med 2006;3:e343.
5. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, Almakhlaifi GA, Albarrak MM, Memish ZA, Albarrak AM. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2014;14:

- 1090-5.
6. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, Simhairi R, Shamma O, Siddiqi N, Mushtaq A. IFN- α 2a or IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2129-32.
7. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, Hawa H, Alothman A, Khaldi A, Al Raiy B. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 2014;160:389-97.
8. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, Flemban H, Al-Nassir WN, Balkhy HH, Al-Hakeem RF, Makhdoom HQ, Zumla AI, Memish ZA. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2013;13:752-61.
9. Feikin DR, Alraddadi B, Qutub M, Shabouni O, Curns A, Obobo IK, Tomczyk SM, Wolff B, Watson JT, Madani TA. Association of higher MERS-CoV virus load with severe disease and death, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis* 2015 [Epub ahead of Print].
10. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, Selim MA, Al Mutairi M, Al Nakhli D, Al Aidaroos AY, Al Sherbeen N, Al-Khashan HI, Memish ZA, Albarrak AM. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2014;29:301-6.
11. Al-Abdallat MM, Payne DC, Alqasrawi S, Rha B, Tohme RA, Abedi GR, Al Nsour M, Iblan I, Jarour N, Farag NH, Haddadin A, Al-Sanouri T, Tamin A, Harcourt JL, Kuhar DT, Swerdlow DL, Erdman DD, Pallansch MA, Haynes LM, Gerber SI; Jordan MERS-CoV Investigation Team. Hospital-associated outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a serologic, epidemiologic, and clinical description. *Clin Infect Dis* 2014;59:1225-33.
12. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int J Infect Dis* 2014;20:42-6.
13. Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish ZA, Al-Tawfiq JA. Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)--possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *Int J Infect Dis* 2013;17:e792-8.
14. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, Law KI, Tang BS, Hon TY, Chan CS, Chan KH, Ng JS, Zheng BJ, Ng WL, Lai RW, Guan Y, Yuen KY; HKU/UCH SARS Study Group. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361:1767-72.
15. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, Feldmann F, Okumura A, Scott DP, Brining D, Bushmaker T, Martellaro C, Baseler L, Benecke AG, Katze MG, Munster VJ, Feldmann H. Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med* 2013;19:1313-7.
16. Khalid M, Al Rabiah F, Khan B, Al Mobeireek A, Butt TS, Al Mutaury E. Ribavirin and interferon- α 2b as primary and preventive treatment for Middle East respiratory syndrome coronavirus: a preliminary report of two cases. *Antivir Ther* 2015;20:87-91.
17. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM, Tse MW, Que TL, Peiris JS, Sung J, Wong VC, Yuen KY. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003;9:399-406.
18. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, Kao RY, Poon LL, Wong CL, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY; HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-6.
19. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, Li F, Xiao C, Gao H, Yu P, Cai JP, Chu H, Zhou J, Chen H, Qin C, Yuen KY. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a non-human primate model of common marmoset. *J Infect Dis* 2015 [Epub ahead of print].
20. Spanakis N, Tsiodras S, Haagmans BL, Raj VS, Pontikis K, Koutsoukou A, Koulouris NG, Osterhaus AD, Koopmans MP, Tsakris A. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:528-32.
21. Hart BJ, Dyall J, Postnikova E, Zhou H, Kindrachuk J, Johnson RF, Olinger GG Jr., Frieman MB, Holbrook MR, Jahrling PB, Hensley L. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol* 2014; 95:571-7.
22. Vigant F, Santos NC, Lee B. Broad-spectrum antivirals against viral fusion. *Nat Rev Microbiol* 2015;13:426-37.

23. Falzarano D, de Wit E, Martellaro C, Callison J, Munster VJ, Feldmann H. Inhibition of novel β coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin. *Sci Rep* 2013;3:1686.
24. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis* 2013;56:258-66.
25. de Wilde AH, Raj VS, Oudshoorn D, Bestebroer TM, van Nieuwkoop S, Limpens RW, Posthuma CC, van der Meer Y, Bárcena M, Haagmans BL, Snijder EJ, van den Hoogen BG. MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon- α treatment. *J Gen Virol* 2013;94:1749-60.
26. Cheng VC, Chan JF, To KK, Yuen KY. Clinical management and infection control of SARS: lessons learned. *Antiviral Res* 2013;100:407-19.
27. Payne DC, Iblan I, Alqasrawi S, Al Nsour M, Rha B, Tohme RA, Abedi GR, Farag NH, Haddadin A, Al Sanhoury T, Jarour N, Swerdlow DL, Jamieson DJ, Pallansch MA, Haynes LM, Gerber SI, Al Abdallat MM; Jordan MERS-CoV Investigation Team. Stillbirth during infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Dis* 2014;209:1870-2.
28. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection is suspected: Interim guidance. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf?ua=1. Accessed 10 August 2015.
29. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Accessed 10 August 2015.
30. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V, Moiola L, Patti F, La Mantia L, Mancardi GL, Solaro C, Tola MR, Pozzilli C, De Giglio L, Totaro R, Lugaresi A, Di Tommaso V, Paolicelli D, Marrosu MG, Comi G, Pellegrini F, Trojano M; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:1794-802.
31. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler* 2011;17:423-30.
32. Knowles SR, Phillips EJ, Dresser L, Matukas L. Common adverse events associated with the use of ribavirin for severe acute respiratory syndrome in Canada. *Clin Infect Dis* 2003;37:1139-42.
33. Muller MP, Dresser L, Raboud J, McGeer A, Rea E, Richardson SE, Mazzulli T, Loeb M, Louie M; Canadian SARS Research Network. Adverse events associated with high-dose ribavirin: evidence from the Toronto outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Pharmacotherapy* 2007;27:494-503.
34. Gara N, Ghany MG. What the infectious disease physician needs to know about pegylated interferon and ribavirin. *Clin Infect Dis* 2013;56:1629-36.
35. Pegasys [package insert]. Nutley, New Jersey: Hoffman-La Roche Inc.; December 2002.
36. Peg-Intron [package insert]. Kenilworth, New Jersey: Schering Corporation; July 2002.
37. Chan JF, Chan KH, Kao RY, To KK, Zheng BJ, Li CP, Li PT, Dai J, Mok FK, Chen H, Hayden FG, Yuen KY. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect* 2013;67:606-16.
38. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, van den Hoogen BG, Neyts J, Snijder EJ. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:4875-84.
39. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:465-522.
40. Stadler K, Ha HR, Ciminale V, Spirli C, Saletti G, Schiavon M, Bruttomesso D, Bigler L, Follath F, Pettenazzo A, Baritussio A. Amiodarone alters late endosomes and inhibits SARS coronavirus infection at a post-endosomal level. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;39:142-9.
41. Raj VS1, Smits SL, Provacia LB, van den Brand JM, Wiersma L, Ouwendijk WJ, Bestebroer TM, Spronken MI, van Amerongen G, Rottier PJ, Fouchier RA, Bosch BJ, Osterhaus AD, Haagmans BL. Adenosine deaminase acts as a natural antagonist for dipeptidyl peptidase 4-mediated entry of the Middle East respiratory syndrome coronavi-

- rus. *J Virol* 2014;88:1834-8.
42. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, Makki S, Rooney KD, Beck CR; Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211:80-90.
43. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, Chan P, Wong KC, Leung CB, Cheng G. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:44-6.
44. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, Wong VW, Chan PK, Wong KT, Wong E, Cockram CS, Tam JS, Sung JJ, Lo YM. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004;31:304-9.
45. Wang H, Ding Y, Li X, Yang L, Zhang W, Kang W. Fatal aspergillosis in a patient with SARS who was treated with corticosteroids. *N Engl J Med* 2003;349:507-8.
46. Yam LY, Lau AC, Lai FY, Shung E, Chan J, Wong V: Hong Kong Hospital Authority SARS Collaborative Group (HASCOG). Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *J Infect* 2007;54:28-39.
47. Levy MM, Baylor MS, Bernard GR, Fowler R, Franks TJ, Hayden FG, Helfand R, Lapinsky SE, Martin TR, Niederman MS, Rubenfeld GD, Slutsky AS, Stewart TE, Styrt BA, Thompson BT, Harabin AL; National Heart, Lung, and Blood Institute; Centers for Disease Control and Prevention; Institute of Allergy and Infectious Diseases. Clinical issues and research in respiratory failure from severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:518-26.
48. So LK, Lau AC, Yam LY, Cheung TM, Poon E, Yung RW, Yuen KY. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1615-7.