

진료지침(Practice Guidelines)

중증 인플루엔자 치료 지침

¹고려대학교 의과대학 내과학교실, ²인하대학교 의과대학 내과학교실, ³한림대학교 의과대학 내과학교실,
⁴건국대학교 의학전문대학원 내과학교실, ⁵충북대학교 의과대학 내과학교실, ⁶가천대학교 길병원 암센터,
⁷울지대학교 의과대학 소아과학교실, ⁸순천향대학교 의과대학 내과학교실,
⁹연세대학교 원주의과대학 내과학교실, ¹⁰가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

최원석¹ · 백지현² · 서유빈³ · 기세윤⁴ · 정혜원⁵ · 이희영⁶ · 은병욱⁷ · 추은주⁸ · 이재갑³ · 김영근⁹
 송준영¹ · 위성현¹⁰ · 이진수² · 정희진¹ · 김우주¹ · 신종인플루엔자 범 부처 사업단

Severe Influenza Treatment Guideline

Won Suk Choi¹, Ji Hyeon Baek², Yu Bin Seo³, Sae Yoon Kee⁴, Hye Won Jeong⁵, Hee Young Lee⁶, Byung Wook Eun⁷,
 Eun Ju Choo⁸, Jacob Lee³, Young Keun Kim⁹, Joon Young Song¹, Seong-Heon Wie¹⁰, Jin Soo Lee², Hee Jin Cheong¹,
 Woo Joo Kim¹, and Transgovernmental Enterprise for Pandemic Influenza in Korea

¹Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine, Incheon; ³Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Seoul;
⁴Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Chungju; ⁵Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju; ⁶Gachon University Gil Hospital Cancer Center, Gachon University Gil Medical Center, Incheon; ⁷Department of Pediatrics, Eulji University School of Medicine, Daejeon;
⁸Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon; ⁹Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju; ¹⁰Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

※ 본 지침은 중증 계절인플루엔자 치료를 위해 2013년 11월 현재 국내 실정에 적합한 기본적인 치료 원칙을 제시한 것임. 따라서 모든 중증 인플루엔자 환자에 대해 본 권고안을 일률적으로 적용하기보다는 권고안의 내용을 기본으로 하되 개별 환자의 임상 상황에 맞추어 의사의 최종적인 판단에 따라 치료 방침을 결정하는 것이 적절함.

※ 본 지침은 개인적인 진료와 교육 목적으로 활용될 수 있으나 상업적인 목적이나 진료 심사 목적으로 사용될 수 없음.

※ 본 지침을 다른 목적으로 사용하고자 하는 경우에는 신종인플루엔자 범 부처 사업단에 서면요구서를 제출하여 동의를 얻어야 함.

서 론

배경 및 목적

중증 인플루엔자는 호흡곤란이나 의식저하와 같은 중증

의 증상 및 징후를 보이거나 폐렴이나 뇌증, 신부전과 같은 중증 합병증을 동반한 경우로 정의된다. 외래 진료에 의해 대개 호전되는 경한 인플루엔자에 비해 중증 인플루엔자는 입원 치료가 필요한 경우가 대부분이고 일부에서 중환자실

Correspondence to Seong-Heon Wie, M.D., Ph.D.

The Catholic University of Korea St. Vincent's Hospital, 93 Jungbu-Daero, Paldal-gu, Suwon 442-723, Korea
 Tel: +82-31-249-8169, Fax: +82-31-253-8898, E-mail: wiesh@chol.com

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

에서의 집중 치료가 필요하다. 특히 노인이나 영유아 및 만성질환자는 기저질환 악화, 폐렴 발생, 다른 장기의 부전 등 합병증을 동반하거나 사망에 이르는 중증 인플루엔자의 발생위험이 높은 것으로 알려져 있다.

이에 따라 중증 인플루엔자 환자에게 적용할 수 있는 효과적인 치료 지침 개발에 대한 요구가 증대되고 있다. 최근 문헌 등에서 보고되고 있는 중증 인플루엔자 치료법에는 고용량이나 장기간의 항바이러스제 투여, 항바이러스제 병합 투여, 항생제 투여, 체외막 산소공급(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 적용, 스테로이드 투여, 정맥 내 면역글로블린(intravenous immunoglobulin, IVIG) 투여, 혈장교환술(plasmapheresis) 적용, 스타틴(statin) 투여 등이 있으나 아직 이에 대한 전문가의 종합적이고 구체적인 지침은 없는 상태이다. 신종인플루엔자 범 부처 사업단에서는 2012년에 계절 인플루엔자의 항바이러스제 사용 지침을 발표하였으나 그 지침에서는 항바이러스제의 사용에 대해서만 다루었고 중증 인플루엔자에 적용할 수 있는 다양한 치료방안에 대해서는 언급되어 있지 않다[1].

이에 본 지침은 다양한 치료법에 대한 국내·외 문헌과 지침들을 분석하고 평가하여 중증 인플루엔자에 대한 효과적인 치료가 이루어질 수 있도록 하기 위해 개발되었다.

범위 및 대상

본 지침의 대상은 소아, 노인을 포함한 모든 환자이며 대상 질환은 중증의 계절형 인플루엔자감염이다. 본 지침에서 중증 인플루엔자는 일반적인 influenza-related severe acute respiratory illness (SARI)의 정의를 준용하되 세계보건기구의 2010년 지침을 인용하여 다음과 같이 정의하였다[2].

- 중증 인플루엔자의 정의: 인플루엔자 유사질환(influenza-like illness, ILI)의 정의*에 부합하면서 다음 중 한 가지 이상의 조건이 동반된 경우
 - 호흡곤란, 빈호흡 또는 저산소혈증
 - 영상 검사에서 하부호흡기 감염

- 뇌증 또는 뇌염과 같은 중추신경계 합병증
- 중증 탈수
- 급성 신부전
- 패혈증성 쇼크
- 만성 기저질환(천식, 만성폐쇄성 폐질환, 만성 간질환, 만성 신질환, 당뇨병, 심부전과 같은 심혈관계 질환)의 급성 악화
- 이외 인플루엔자와 연관된 임상적 소견으로 인해 중환자실 입원이 필요한 경우

*인플루엔자 유사질환의 정의: 갑작스러운 발열과 더불어 기침 또는 인후통을 보이는 경우

지침의 사용자는 중증 인플루엔자 환자를 진료하는 모든 일반의 및 전문의이다. 본 지침은 항바이러스제 이외에도 항생제, ECMO, 스테로이드, IVIG, 혈장교환술, 스타틴 등에 대한 내용을 포함하고 있다. 향후 연구 결과에 따라 지침의 권고 사항은 변경될 수 있다.

개발 방법

지침개발위원회의 구성

다학제적 협의를 통한 지침 개발을 위해 감염내과전문의, 소아청소년과전문의, 예방의학자를 포함한 총 9인의 개발위원회를 구성하였다.

기존 지침을 기반으로 한 핵심 질문 도출

진료지침의 핵심질문을 정의하기 위해 기존의 국내·외 임상진료지침을 검토하는 작업을 선행하였다. 검토 대상으로 선정된 국내외 임상진료지침은 2009년부터 2013년에 발간된 것으로 언어는 영어와 한글을 포함하였다. 지침은 중앙 또는 지방정부차원이나 학회에서 개발된 것으로 한정하였으며 네 가지 데이터베이스에서 검색하였다. 데이터베이스와 검색어는 표 1과 같다. 검색된 진료지침을 개발위원회 2인이 검토하여 본 지침의 범위에 합당한 진료지침 23개를 선택하였다. 선택된 지침은 Appendix A와 같다. 핵심질문 도출을 위해 각 지침에 포함된 핵심질문을 나열하여 비교하고

Table 1. Database and search terms for the clinical guideline

Database	Homepage	Search terms
National Guideline Clearinghouse	www.guideline.gov	Influenza
NHS Evidence	www.evidence.nhs.uk	Influenza
Guideline International Network	www.g-i-n.net	Influenza
PubMed	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	influenza AND systematic [sb]

검토한 후 총 10개의 핵심질문을 설정하였다.

개발방법 결정

총 10개의 핵심질문을 검토하여 기존 지침에서 다루지 않았거나 추가적인 근거 검색이 필요한 경우는 체계적 문헌고찰을 진행하기로 결정하였다. 그 이외의 경우는 기존 지침에서 제시한 근거와 권고수준을 종합하여 검토하였으며 필요한 경우 국내 근거와 최근 문헌을 추가하였다.

근거 검색

기존 진료지침에서의 근거

선택된 진료지침의 질 평가는 수행하지 않았으며 발행 연도와 근거검색 연도를 확인하여 최신성을 확인하였다. 선정한 핵심질문 별로 각 지침이 어떤 권고를 제시하고 있는지 비교하기 위해 핵심질문 별 권고안 비교표를 만들어 검토하였다.

추가 근거 검색

핵심질문을 선정하였고 근거 검색이 필요한 여덟 가지 핵심질문에 대해 추가로 검색을 시행하였다(Appendix B). 1970년 1월부터 2013년 5월까지의 기간 동안 영어, 한글로 출판된 논문으로 증례보고를 제외한 임상연구를 포함하였다. 두

가지 데이터베이스 OVID Medline, Cochrane controlled trial registers를 이용하였으며 핵심질문 별로 개발그룹 2인의 선택에 의해 최종적으로 문헌이 선택되었다. 핵심질문 별 선택된 문헌현황은 표 2와 같다.

권고사항의 권고수준 결정

선택된 임상연구의 설계방법을 검토하여 근거수준을 결정하였고 일반화할 수 있는 가능성이 있는지 또는 실제 임상현장에서 일관성 있게 적용할 수 있는지를 고려하여 권고안의 등급을 결정하였다. 국내 근거가 부족한 경우는 지침 개발위원회 전체의 합의과정을 통해 등급을 결정하는 방식을 택하였다.

본 개발위원회는 미국감염학회의 근거 및 권고 수준 등급을 이용하였다(Table 3).

각 권고사항 문장을 전문가 패널회의를 통해 결정하였다. 9인의 전문가가 참여하였고 각 권고사항의 적절성에 대해 1-9점 척도(1=가장 부적절-9=가장 적절)로 평가하게 하였다. 패널회의는 대면회의방식으로 진행되었으며 1차 평가 후 결과와 문제점을 검토한 후 권고사항을 수정하여 다시 2차 평가를 시행하였다.

Table 2. Number of the selected references for each key question

Key question	Number of reference	Study design		
		RCT	Observational study	Etc.
IVIG	5	0	5	0
ECMO	17	0	17	0
Macrolide	4	0	4	0
Statin	2	0	2	0
Steroid	15	0	15	0
High dose regimen	3	1	2	0
Combination regimen	3	0	3	0
Plasmapheresis	2	0	2	0

RCT, randomized controlled trial; IVIG, intravenous immunoglobulin; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

Table 3. Recommendation of strength and evidence for recommendation

Strength of recommendation	Quality of evidence for recommendation
A: should always be offered	I : one or more properly designed randomized, controlled trial
B: should generally be offered	II : one or more well-designed, nonrandomized trial
C: optional	III : expert opinion, descriptive studies

외부검토 및 승인

5인의 전문가에게 검토를 받았고 검토 사항을 지침에 반영하였다. 이해 당사자의 의견수렴을 위해 대한감염학회와 대한화학요법학회의 승인을 받았다.

항바이러스제

핵심질문 1. 중증 인플루엔자 환자에게 항바이러스제 투여 용량은 어떻게 해야 하는가?

• Oseltamivir의 경우 상용량으로 투여한다(BI).

합병증이 동반되지 않은 경증 인플루엔자 감염 환자를 대상으로 고용량과 상용량의 항바이러스제 치료 효과를 비교하기 위해서 여러 연구가 시행되었지만 연구마다 임상 및 바이러스적으로 상이한 결과를 보였다[3-6].

중증 인플루엔자 환자에서 고용량 항바이러스제 치료에 대한 자료가 불충분하지만 A/H5N1 조류 인플루엔자 감염에 대해서는 경구 흡수율 감소와 고용량 투여에 대한 안전성 자료를 근거로 고용량 oseltamivir (150 mg 하루 2회) 치료가 권고되어 왔다. 그러나 중증의 2009년 대유행 인플루엔자 A/H1N1 감염 환자를 대상으로 시행된 중국의 대규모 전향적 코호트 연구(폐렴이 동반된 환자 3,066명)에서 고용량 oseltamivir (> 3.8 mg/kg/d) 투여군의 생존율이 상용량 투여군에 비해 높지 않았다[7]. 동남아시아 지역에서 수행한 다기관 이중맹검 무작위 배정 연구에서도 중증 인플루엔자 입원환자에 대한 oseltamivir 고용량(150 mg 하루 2회) 치료는 상용량(75 mg 하루 2회) 치료와 비교해 치료적 이점을 보이지 않았는데, 치료 5일째 바이러스 억제효과와 임상적인 치료결과(기계환기가 필요한 기간, 중환자실 입원기간, 사망률 등)에서 차이가 없었다[8]. 최근 홍콩의 18세 이상 성인 인플루엔자 입원 환자를 대상으로 고용량과 상용량 oseltamivir의 치료 효과를 비교한 연구가 발표되었는데, 치료 5일째 바이러스 검출률, 바이러스 배양음전율, 발열 지속기간 및 입원기간 등에서 차이를 보이지 않았다[9]. 이 연구는 중증의 위독한 환자를 대상으로 하지 않았다는 제한점이 있지만 혈중 oseltamivir 최대 및 최저 농도를 측정하여 75 mg 하루 2회 상용량을 투여한 경우에도 90% 바이러스 억제농도(90% inhibitory concentration)보다 8-18배 높은 결과를 보고하였다. 따라서 이러한 연구 결과들을 바탕으로 중증 인플루엔자 감

염 환자에서도 상용량 oseltamivir 치료를 권장한다(BI). 연령, 체중 및 기저질환에 따른 oseltamivir 투여 용량은 2012년 계절 인플루엔자의 항바이러스제 사용 지침을 따른다[1].

고용량 항바이러스제 치료에 대한 국내 자료는 매우 제한적이다. 김 등은 이식편대 숙주병을 가진 중증 인플루엔자 소아환자에서 표준용량의 두 배인 고용량의 oseltamivir를 투여하여 임상적 호전을 보였다고 보고하였다[10]. Kang 등[11]은 2009년 인플루엔자 대유행 바이러스에 감염된 중증 성인 환자를 대상으로 고용량 oseltamivir의 치료 반응을 평가하였고 폐렴이 동반된 8명의 중증환자 중 6명이 생존하였으며 6명 중 5명은 치료 5일째 바이러스가 검출되지 않았다고 보고하였다.

중증 인플루엔자 감염 환자에 대한 oseltamivir 고용량 요법 권고의 근거가 되는 몇 개의 중요한 연구결과가 발표되었지만 앞으로 추가적인 연구가 필요하다. 또한 주사용 항바이러스제인 peramivir와 흡입제 zanamivir의 고용량 요법은 아직까지 권고 여부를 판단할 만한 자료가 부족하다.

핵심질문 2. 중증 인플루엔자 환자에게 항바이러스제 투여 기간을 연장해야 하는가?

• 중증 상태가 지속되는 경우 항바이러스제 투여 기간을 권고된 기간 (oseltamivir의 경우 5일) 이상으로 연장한다(BIII).

중증 인플루엔자 환자에게 항바이러스제를 장기간 투여했을 때 임상경과를 더 호전시킬 수 있는지에 대한 임상연구 결과는 아직 없다. 그러나 일부 중증 인플루엔자 환자의 경우 호흡기 검체에서 인플루엔자 바이러스의 분리가 5일 이상 지속된다는 연구 결과가 보고된 바 있으며[12] 많은 전문가들이 중증 인플루엔자 환자에서 장기간의 항바이러스제 투여가 도움이 될 수 있다는 의견을 밝힌 바 있다. 2009년 인플루엔자 A (H1N1) 유행 당시 세계보건기구의 인플루엔자 항바이러스제 투여 지침에서도 5일간의 항바이러스제 사용에도 임상경과가 중증으로 진행되는 경우에는 충분한 임상적 호전을 보일 때까지 항바이러스제 투여를 중단하지 말도록 권고한 바 있으며[2], 미국 질병통제센터의 인플루엔자 항바이러스제 지침에서도 5일간의 항바이러스제 사용에도 중증 상태가 지속되는 경우 장기간의 항바이러스제 사용을 고려할 수 있다고 기술하고 있다[13]. 따라서 일반적으로 권고되는 기간 동안 항바이러스제를 투여하여도 중증 상태가

지속되는 경우 항바이러스제 투여 기간을 연장할 것을 권고한다(BIII). 일반적인 항바이러스제 투여 기간은 2012년 계절 인플루엔자의 항바이러스제 사용 지침을 따른다[1]. 단, 일반적으로 권고되는 기간 동안 항바이러스제를 투여하여도 중증 상태가 지속되는 경우에는 항바이러스제 내성 여부에 대한 모니터링이 필요하다.

핵심질문 3. 중증 인플루엔자 환자에게 항바이러스제를 병합하여 투여해야 하는가?

- 중증 인플루엔자 환자에게 일률적인 항바이러스제 병합치료는 권장되지 않는다(BII).

항바이러스제의 병합사용에 대한 자료는 매우 제한적이다. 2008-2009절기에 합병증이 동반되지 않은 경증 계절인플루엔자 감염자에 대해 oseltamivir 단독치료, zanamivir 단독치료, oseltamivir와 zanamivir 병합치료의 효과를 비교한 전향적 연구에서 oseltamivir와 zanamivir 병합치료가 oseltamivir 단독치료에 비해 오히려 치료효과가 떨어지는 결과를 보였고 zanamivir 단독치료와는 유의한 차이를 보이지 않았다[14,15].

중증 환자에서 항바이러스제의 병합사용에 대한 자료가 불충분하지만 oseltamivir, amantadine의 병합용법이 상승작용이 있어 중증 환자에서 도움이 될 수 있다는 연구가 있다[16]. 최근 연구 보고에 따르면 각각 작용부위가 다른 oseltamivir, amantadine, ribavirin의 3제 요법을 하였을 때 계절인플루엔자 바이러스에 대해서 시험관 내 상승 작용이 있을 뿐 아니라, 한 가지 약제에 내성을 보이는 계절인플루엔자 바이러스에서도 상승 작용이 있음을 보고하였다[17]. 이러한 3제 병합요법의 임상적 유용성에 대해서 2009년 대유행 인플루엔자 A/H1N1 유행 당시 중환자실에 입원한 중증 인플루엔자 환자에 대해 oseltamivir 단독치료와 oseltamivir, amantadine, ribavirin 병합치료의 치료결과를 비교한 후향적 연구에서는 병합치료를 한 경우 14일 사망률 및 90일 사망률이 더 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 결과는 아니었다[18]. 중환자실에 입원한 2009년 인플루엔자 A(H1N1) 감염 환자를 대상으로 한 다른 연구에서도 병합사용이 단독요법에 비해 생존률을 향상시키지 않았다[19,20]. 따라서 현재까지의 연구 결과로는 중증 인플루엔자 환자에게 항바이러스제를 병합하여 투여하는 것이 더 효과적이라고 할 수 없으므로

중증 인플루엔자 감염 환자에게 항바이러스제 병합치료를 일률적으로 적용하는 것은 권장하지 않는다(BII).

다만 현재 사용 가능한 항바이러스제의 여러 조합에 대해 충분한 평가가 이루어진 것은 아니며 동물시험에서는 항바이러스제 병합사용이 효과적이라는 보고가 다수 존재하므로 향후 추가적인 연구를 통해 중증 인플루엔자 환자에 대한 항바이러스제 병합사용 권고안의 보완이 필요하다. 또한 이러한 병합요법의 약제 부작용이 많지 않음을 고려할 때, 항바이러스제를 사용하면서 내성이 의심되거나 기존의 치료에 잘 반응하지 않는 중증 인플루엔자 환자에게 제한적으로 항바이러스제를 병합하여 투여하는 것은 고려해 볼 수 있다.

항생제

핵심질문 4. 중증 인플루엔자 환자에게 항생제를 투여해야 하는가?

- 폐렴이 동반된 중증 인플루엔자 환자에게는 초기부터 항바이러스제와 함께 항생제를 투여한다(BI).
- 급성 화농성 중이염이나 부비동염이 합병된 경우 항생제를 투여한다(BI).

핵심질문 5. 중증 인플루엔자 환자에게 항생제를 투여하는 경우 어떤 종류의 항생제를 투여해야 하는가?

- *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* 등에 항균력을 보이는 ampicillin/sulbactam이나 amoxicillin/clavulanate, 3세대 cephalosporin, 호흡기계 quinolones 등의 항생제를 1차 약제로 투여한다(BI).

급성 인후통 환자에서 항생제 처방은 증상을 약간 경감시켜 주고 급성 중이염 등 화농성 합병증을 줄여 준다는 연구가 있었다. 그러나 이러한 효과는 인후 도말 배양검사에서 *Streptococcus*가 확인된 환자군에서만 더욱 뚜렷하였고[21] 상기도 감염에서 항생제를 처방한 군에서 부작용이 더 많았으며[22] 즉시 항생제를 투여한 경우와 이차 세균감염이 확인된 후 항생제를 처방한 군에서 증상 소실까지 걸린 시간에 차이가 없었던 점 등을 볼 때[23] 일반적으로 모든 인플루엔자 환자에게 항생제를 투여하는 것은 권고되지 않는다[24]. 따라서 인플루엔자 환자에서 항생제는 폐렴, 중이염 및 부비동염 등이 합병된 경우에만 사용할 것을 권고한다(BII)

인플루엔자의 가장 흔하고 위중한 합병증으로 이차 세균성 폐렴을 들 수 있다. 인플루엔자 환자에서 폐렴이 합병된

경우에는 이것이 인플루엔자 바이러스에 의한 것인지 이차 세균성 폐렴인지 구별하기가 쉽지 않다. 그러나 일단 폐렴이 합병되었다면 이 중 많은 경우에서 이차 세균 감염이 확인 되는 것을 볼 수 있다. 폐렴이 합병된 중증 인플루엔자 환자의 원인균에 대한 연구는 주로 2009년 대유행 인플루엔자 시기에 많이 있었는데, 미국에서 2009년 소아 사망환자 36명에 대해 시행한 연구를 보면 이 중 10명(43%)에서 미생물학적 혹은 병리학적으로 이차 세균 감염이 있었던 것으로 확인되었고[25] 이후에 시행된 다른 연구에서도 사망한 소아 환자 53명 중 17명(32%)에서 미생물학적으로 이차 세균 감염이 확인되었다[26].

인플루엔자로 인한 폐렴 환자에서 빈번하게 분리된 균으로는 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* 등이 있었다. 인플루엔자 환자에서 폐렴이 합병된 경우는 대부분 이차 세균성 폐렴이므로 위의 균들에 대하여 항균력이 있는 항생제를 초기에 사용할 것을 권장한다[26]. 따라서 인플루엔자로 인한 폐렴에 대한 경험적 항생제는 지역사회획득 폐렴의 치료지침 권고안에 따라 ampicillin/sulbactam이나 amoxicillin/clavulanate, 3세대 cephalosporin, 호흡기계 quinolones 등의 항생제를 1차 약제로 사용하며[27] 비정형균인 *Mycoplasma*나 *Legionella* 등의 합병 가능성은 낮은 것으로 보이므로 일반적인 지역사회 획득 폐렴에서 사용되는 macrolide 계열 항생제를 투여할 필요성은 낮은 것으로 판단된다. 급성 화농성 중이염이나 부비동염의 경우 amoxicillin이나 amoxicillin/clavulanate와 같은 항생제를 1차 약제로 사용한다[28]. 배양검사 결과 이차 세균 감염을 유발한 원인 균주가 1차 약제에 내성을 보이거나 환자의 임상 경과가 호전을 보이지 않는 경우에는 감수성 검사 결과 및 각 감염증의 진료 지침에 따라 항생제를 변경해야 한다. 중증 인플루엔자 환자가 입원 기간이 길어져 병원 획득성 폐렴이 발생한 것으로 판단된 경우에는 환자의 호흡기 검체의 배양 검사 결과 및 각 기관의 호흡기계 병원균의 항생제 내성 양상에 따라 적절한 항생제로 치료할 것을 권장한다.

체외막 산소공급(extracorporeal membrane oxygenation)

핵심질문 6. 중증 인플루엔자에게 ECMO를 적용해야 하는가?

Table 4. Indication and contraindication of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for the influenza patients with acute respiratory distress syndrome

The status of consideration for ECMO

PaO₂ /FiO₂ < 150 with FiO₂ > 90%

PaO₂ /FiO₂ < 100 with PEEP ≥ 10 cmH₂O

Murray score 2-3

Oxygenation index > 25

Hypercapnia and respiratory acidosis with pH < 7.25

Indication of ECMO

PaO₂ /FiO₂ < 80 with FiO₂ > 90%

PaO₂ /FiO₂ < 70 with PEEP ≥ 15 cmH₂O

Murray score > 3-4

Oxygenation index > 30

Hypercapnia and respiratory acidosis with pH < 7.25 during at least 6 hours

Contraindication of ECMO

Absolute contraindications

Cerebral hemorrhage or other absolute contraindications to anticoagulation

Moribund patient

Decision to limit therapeutic effort

Prior functional dyspnea grade IV

Terminal chronic disease

Established multiorgan failure (≥ 2 organs without including respiratory apparatus, with ≥ 2 points on the SOFA scale)

Severe aortic insufficiency (in case of venous-arterial ECMO)

Relative contraindications

Mechanical ventilation during more than 7 days

Age > 65 years

Body mass index > 40 kg/m²

Aortic dissection (in case of venous-arterial ECMO)

PEEP, positive end-expiratory pressure; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

• 통상적인 치료에 반응하지 않는 저산소증이 지속되는 인플루엔자 환자에서 ECMO를 적용한다(BIII).

중증 인플루엔자 환자에게 ECMO를 적용하는 것은 인플루엔자에 대한 직접적인 치료라기보다 환자가 회복하기 위한 시간을 얻기 위한 보조적인 방법으로 인플루엔자로 인한 호흡부전 환자에서 통상적인 치료에 반응하지 않을 때 고려해야 하는 구제치료(rescue therapy)의 일종이다[29-31]. 중증 인플루엔자 환자에 대해 ECMO의 효과를 전향적으로 분석

한 연구는 없고 증례 분석이 대부분이며 이 또한 대부분 2009년 대유행 인플루엔자에 대한 것이다. ECMO를 적용한 중증 인플루엔자의 사망률은 보고자에 따라 8-75%로 다르지만 평균 32%로 비교적 좋은 효과를 나타내고 있다[32-49]. 그러므로 통상적인 치료에 반응하지 않는 저산소증이 지속되는 인플루엔자 환자에서 ECMO를 적용할 것을 권고한다(BⅢ). ECMO 적용을 고려하거나 시행하여야 할 적응증 및 금기는 표 4와 같다[31].

스테로이드

핵심질문 7. 중증 인플루엔자 환자에게 스테로이드를 투여해야 하는가?

- 중증 인플루엔자 환자의 치료를 위해 스테로이드를 전신적으로 투여하지 않는다(BⅡ).
- 예외적으로, 스테로이드의 효과가 입증된 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 부신피질 기능 부전 등의 치료를 위해서는 스테로이드를 투여할 수 있다(BⅢ).

2009년 대유행 인플루엔자 당시 급성호흡곤란 증후군 등 중증 환자의 절반 이상에서 1차 치료 혹은 구제치료로 경험적 스테로이드의 사용을 보고하였다[50]. 하지만 중증 인플루엔자 환자에서 스테로이드 투여의 효과에 대한 연구는 충분하지 않으며 논란의 여지가 많다.

Quispe-Laime 등[51]은 스테로이드는 폐의 손상을 유의하게 호전시킬 수 있으므로 저용량 또는 중간용량의 스테로이드를 사용할 것을 제안하였다. 하지만 이 결과는 연구 설계에 한계점이 있고 등록된 환자 수가 적다는 제한점이 있었다. Kil 등[52]은 중증 소아 인플루엔자 환자 중 스테로이드를 투여한 군에서 유의하게 발열 기간, 산소 치료 기간이 짧았고 퇴원 시 폐렴이 완치된 환자 수도 유의하게 많았다는 결과를 보고한 바 있다. Sohn 등[53]도 인플루엔자 폐렴이 악화되는 37명의 소아에게 48시간 이내에 스테로이드를 투여하여 모두 후유증 없이 회복하였음을 보고하였다. 그러나 이 두 연구도 역시 등록된 환자의 수가 적고 소아에 국한된 연구로 신중한 해석이 필요하다. 인플루엔자 뇌병증이나 폐렴 등 호흡기 합병증이 있는 중증 인플루엔자 환자에서 스테로이드 사용 후 호전이 되었다고 보고한 산발적인 임상증례군 및 증례보고는 이외에도 다수 존재한다[54-67].

그러나 2009년 대유행 인플루엔자 A/H1N1 감염에 대한

스테로이드의 효과를 분석한 연구에서는 모두 부정적인 결과를 보였다. 유럽중환자의학회에서 수행한 연구 결과, 스테로이드는 환자의 치료 결과에 도움이 되지 않았고 오히려 원내 폐렴의 위험을 증가시키는 결과를 보였다[68]. Mady 등[69]은 2009년 인플루엔자 대유행 당시 중환자실에 입원한 환자를 대상으로 수행한 연구에서 스테로이드 사용이 사망률을 3배 증가시킨다는 결과를 보고하였다. Linko 등[70]은 2009년 인플루엔자 대유행 중환자실에 입원한 인플루엔자 확진 환자에서 스테로이드를 투여한 환자와 투여하지 않은 환자의 사망률을 전향적으로 관찰하였고 양 군 간에 큰 차이가 없다고 보고하였다. Han 등[71]은 인플루엔자 증상이 발생하고 72시간 이내에 스테로이드를 투여한 조기 투여군과 그 이후에 투여한 지연 투여군 및 미투여군의 예후를 비교하였고 조기 투여군에서 중환으로 진행된 빈도나 사망률이 더 높다는 결과를 보고하였다. Maravi-Poma 등[72]은 임신부에서 중증 인플루엔자의 치료 결과를 분석하였고 스테로이드 투여군이 투여하지 않은 군에 비해 통계적으로 유의하지는 않았지만 사망률이 더 높은 경향성을 보인다고 보고하였다. 소아에서 인플루엔자 뇌증을 치료한 의사들을 대상으로 설문조사를 시행한 일본의 Kawashima 등[73]의 연구에서도 스테로이드 투여 여부는 치료 성적에 영향을 미치지 않았다. Brun-Buisson 등[74]이 이전에 스테로이드를 투여받은 적이 없는 208명의 급성 호흡부전 환자를 분석한 결과에서는 스테로이드 투여는 사망률의 증가 및 원내 폐렴 위험성의 증가를 가져왔으며 특히 기계환기 시작 3일 이내의 조기투여는 사망률 증가와 연관이 있었다. 국내의 중증 인플루엔자 환자를 대상으로 한 Kim 등[75]의 연구에서는 스테로이드를 투여한 환자에서 침습성 세균 및 진균 감염이 증가하고 중환자실 입원 기간이 연장되며 사망률이 증가하였다. 바이러스성 폐렴에 대한 연구 결과에서도 다른 연구결과와 비슷하게 스테로이드 치료의 효과는 관찰되지 않았다[76].

현재까지 중증인플루엔자에서 스테로이드 투여의 효과를 보기 위한 잘 설계된 무작위배정 연구는 없었다. 일부 임상증례군 및 증례보고들에서 스테로이드의 치료 효과가 보고되었지만 좀 더 많은 환자 수를 대상으로 한 전향적 관찰연구나 후향적 비교연구에서는 스테로이드의 투여가 사망률을 감소시키지 않으며 스테로이드 투여로 인한 합병증의 발생이 증가하는 결과를 보였다. 따라서 일반적으로 중증 인플루엔자 환자의 치료를 위해 스테로이드를 전신적으로 투여하

는 것은 권장되지 않는다(BII). 단, 스테로이드의 효과가 입증된 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 부신피질 기능 부전 등의 치료를 위해서는 스테로이드를 사용할 수 있다(BIII).

기타 치료

핵심질문 8. 중증 인플루엔자 환자의 치료를 위해 정맥 내 면역글로불린이나 스타틴을 투여하거나 혈장교환술을 시행해야 하는가?

• 중증 인플루엔자 환자에게 정맥 내 면역글로불린 투여, 스타틴 투여 또는 혈장교환술 시행을 권고할 만한 근거가 부족하다.

IVIg 투여가 중증 인플루엔자 환자의 예후를 호전시킬 수 있는지에 대해 평가한 임상연구는 아직 없으며 몇 건의 증례 보고만 있다[60,77-80]. 따라서 현재 중증 인플루엔자 환자에 대해 IVIg 투여를 권고할 수 있는 근거는 충분하지 않은 상태이다. 다만 증례 보고에서 IVIg 투여 후 모두 좋은 예후를 보인 것으로 보고하였으므로 증례 보고 결과를 근거로 하여 임상에서의 판단에 따라 중증 인플루엔자 환자에게 IVIg 투여를 고려할 수 있다.

3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA 환원 효소 억제제인 스타틴은 isoprenoid에 의한 세포 내 신호전달(signal transduction)을 차단하여 항염증 효과와 면역 반응의 조절, 세포 증식 억제 등의 효과를 나타낸다. 스타틴은 항염증 효과로 폐렴과 패혈증 환자에서 도움이 된다는 것이 여러 임상연구를 통해 알려져 있다[81]. Vandermeer 등[82]은 2007-2008절기에 입원한 성인 인플루엔자 환자를 대상으로 스타틴 복용과 인플루엔자 관련사망을 분석하였고 입원 전 혹은 입원 중 스타틴 복용은 인플루엔자로 입원한 환자의 사망률 감소와 관련이 있다고 보고하였다. 캐나다에서 10년의 인플루엔자 절기(1996-2006) 동안 시행한 코호트 연구에서는 스타틴 사용이 인플루엔자 관련 사망 감소와 통계적으로 의미 있는 연관성을 보였다[83]. 만성폐쇄성 호흡기질환자를 대상으로 수행된 연구에서는 적당량 이상(≥ 4 mg/day) 스타틴 사용자에서 인플루엔자 및 폐렴으로 인한 사망과 만성폐쇄성 호흡기질환 관련 사망이 의미 있게 감소한 결과를 보고하였다[84]. 그러나 2009년 대유행 인플루엔자 A/H1N1 유행 시 영국 Influenza Clinical Information Network (FLU-CIN)을 이용한 후향적 환자-대조군 연구에서는 입원 전의 스타틴 사용이 예후에 영향을 미치지 않은 결과를 보였다[85]. 멕시코에서

중환자실에 입원한 소수의 인플루엔자 환자를 대상으로 수행된 후향적 연구 결과에서는 스타틴(pravastatin 40 mg/day)을 투여한 경우 더 나은 생존을 보였다[86]. 그러나 스페인에서 폐렴을 동반한 인플루엔자 환자를 대상으로 수행된 전향적, 관찰 코호트 연구에서는 어떤 항염증치료도 예후를 호전시키는 결과를 보여주지 못했다[87]. 따라서 현재까지의 연구 결과로는 중증 인플루엔자 환자에 대해 스타틴 투여를 권고할 수 있는 근거는 충분하지 않은 상태이다. 다만 항염증 효과와 몇몇 소규모 연구 결과를 근거로 하여 임상에서의 판단에 따라 중증 인플루엔자 환자에서 스타틴 투여를 고려할 수 있다.

중증 인플루엔자 환자에서 혈전성 혈소판 감소 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura), 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 급성 신부전, 횡문근융해증(rhabdomyolysis) 등 합병증의 치료 목적이 아닌 중증 인플루엔자 치료 자체를 목적으로 혈장교환술을 시행한 연구는 소아를 대상으로 한 두 개의 임상증례군 보고만이 있을 뿐이다. Patel 등[88]은 항바이러스제, 인공환기, ECMO 및 승압제를 사용함에도 임상적으로 악화된 세 명의 소아에게 혈장교환술을 적용하여 모두 회복되는 결과를 보고하였다. Kawashima 등[65]은 인플루엔자 뇌증이 발생한 세 명의 소아에게 스테로이드 투여 혹은 포도당과 인슐린 치료를 병행하면서 혈장교환술을 시행하여 모두 후유증 없이 회복하였다는 결과를 보고하였다. 임상증례에서는 모두 혈장교환술의 효과를 보고하였으나 대상 환자 수가 매우 적고 대규모 전향적 무작위 배정 연구로 효과를 분석한 결과는 없어 현재 중증 인플루엔자 환자에서 혈장교환술 시행을 권고할 만한 근거는 부족하다. 단, 혈장교환술이 치료방법으로 입증된 TTP, 용혈성 빈혈, 길랑-바레 증후군, 급성 신부전, 횡문근융해증 등의 합병증이 발생한 경우 혈장교환술의 시행을 고려할 수 있다.

맺음말

제한점

본 지침은 체계적 문헌고찰을 통해 최대한 많은 문헌을 검색하여 중증 인플루엔자의 여러 가지 치료방법을 평가하여 권고안을 만들고자 하였으나 대부분 근거로 삼을 수 있는 연구 결과가 많지 않았으며 특히 국내문헌이 충분하지

못하였다. 따라서 추후 이와 관련된 연구를 지속적으로 수행하여 지침을 개정하는 것이 필요하다. 또한 개별 환자의 진료에 본 지침을 적용할 때는 각 환자의 상태에 따라 지침의 적용 범위가 달라질 수 있으며 개별적인 상황에 따라 본 지침의 적용에 대한 전문가 의견이 달라질 수 있다.

개정계획

본 진료지침의 권고 내용에 대한 최신 연구 결과는 3년마다 정기적으로 검토되어 적절한 근거가 될 수 있는 최신 연구 결과가 보고되는 경우 이를 바탕으로 지침을 개정할 계획이다.

이해관계

본 지침의 개발은 보건복지부 보건의료연구개발사업의 지원에 의해 이루어졌다(과제번호: A103001). 본 지침 개발 및 검토에 참여한 위원은 모두 연구비 지원이 최종 권고안에 영향을 미치지 않았고 본 지침 개발에 영향을 줄 수 있는 다른 어떤 연구비도 제공받지 않았으며 특정 이익단체의 영향도 받지 않았음을 밝힌다.

중심 단어: 중증; 인플루엔자; 치료; 항바이러스제; 체외막 산소공급; 스테로이드; 지침

REFERENCES

1. Choi WS, Lee J, Lee HY, et al. Clinical practice guideline for antiviral treatment and chemoprophylaxis of seasonal influenza. *Infect Chemother* 2012;44:233-249.
2. World Health Organization. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization, c2013 [cited 2013 Oct 2]. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/swine-flu/h1n1_use_antivirals_20090820/en.
3. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999;282:1240-1246.
4. Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2803-2812.
5. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial: Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000;355:1845-1850.
6. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial: US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000;283:1016-1024.
7. Yang SG, Cao B, Liang LR, et al. Antiviral therapy and outcomes of patients with pneumonia caused by influenza A pandemic (H1N1) virus. *PLoS One* 2012;7:e29652.
8. South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2013;346:f3039.
9. Lee N, Hui DS, Zuo Z, et al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections. *Clin Infect Dis* 2013;57:1511-1519.
10. Kim AR, Kim ES, Pai KS, Park JE. A case of high dose oseltamivir treatment in an influenza A(H1N1) infected patient with severe graft versus host disease. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2011;18:58-61.
11. Kang SJ, Park KH, Kee SJ, et al. Virological clearance rate of high-dose oseltamivir or triple-combination antiviral therapy in complicated 2009 pandemic influenza A(H1N1) infection. *Jpn J Infect Dis* 2013;66:425-427.
12. Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, Smith TF, Thompson RL, Sampathkumar P. Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1071-1076.
13. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60:1-24.
14. Escuret V, Cornu C, Boutitie F, et al. Oseltamivir-zanamivir bitherapy compared to oseltamivir monotherapy in the treatment of pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infections. *Antiviral Res* 2012;96:130-137.
15. Duval X, van der Werf S, Blanchon T, et al. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2010;7:e1000362.
16. Smee DF, Hurst BL, Wong MH, Bailey KW, Morrey JD. Effects of double combinations of amantadine, oseltamivir, and ribavirin on influenza A (H5N1) virus infections in cell culture and in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2120-2128.
17. Nguyen JT, Hoopes JD, Smee DF, et al. Triple combination

- of oseltamivir, amantadine, and ribavirin displays synergistic activity against multiple influenza virus strains in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4115-4126.
18. Kim WY, Suh GY, Huh JW, et al. Triple-combination antiviral drug for pandemic H1N1 influenza virus infection in critically ill patients on mechanical ventilation. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5703-5709.
19. Fraaij PL, van der Vries E, Beersma MF, et al. Evaluation of the antiviral response to zanamivir administered intravenously for treatment of critically ill patients with pandemic influenza A(H1N1) infection. *J Infect Dis* 2011;204:777-782.
20. Petersen E, Keld DB, Ellermann-Eriksen S, et al. Failure of combination oral oseltamivir and inhaled zanamivir antiviral treatment in ventilator- and ECMO-treated critically ill patients with pandemic influenza A(H1N1)v. *Scand J Infect Dis* 2011;43:495-503.
21. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD000023.
22. Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD000245.
23. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD004417.
24. Morciano C, Vitale A, De Masi S, et al. Italian evidence-based guidelines for the management of influenza-like syndrome in adults and children. *Ann Ist Super Sanita* 2009;45:185-192.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus infection-United States, April-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:941-947.
26. Wright PF, Kirkland KB, Modlin JF. When to consider the use of antibiotics in the treatment of 2009 H1N1 influenza-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2009;361:e112.
27. Song JH, Jung KS, Kang MW, et al. Treatment guidelines for community-acquired pneumonia in Korea: an evidence-based approach to appropriate antimicrobial therapy. *Infect Chemother* 2009;41:133-153.
28. The Korean Otolologic Society. Korean Clinical Practice Guideline: Otitis Media in Children 2010 [Internet]. Seoul: Korean Otolologic Society, c2010 [cited 2013 Oct 2]. Available from: <http://www.guideline.or.kr>.
29. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR; ELSO Registry. Extracorporeal life support organization registry report 2012. *ASAIO J* 2013;59:202-210.
30. Sadahiro T, Oda S, Nakamura M, Hirayama Y, Watanabe E, Tateishi Y, Shinozaki K. Trends in and perspectives on extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60:192-201.
31. Rodríguez A, Alvarez-Rocha L, Sirvent JM, et al. Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) for the diagnosis and treatment of influenza A/H1N1 in seriously ill adults admitted to the Intensive Care Unit. *Med Intensiva* 2012;36:103-137.
32. Michaels AJ, Hill JG, Bliss D, et al. Pandemic flu and the sudden demand for ECMO resources: a mature trauma program can provide surge capacity in acute critical care crises. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:1493-1497.
33. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. *Crit Care* 2013;17:R30.
34. Pappalardo F, Pieri M, Greco T, et al. Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A(H1N1) pneumonia: the ECMOnet score. *Intensive Care Med* 2013;39:275-281.
35. Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) severe respiratory failure in Japan. *J Anesth* 2012;26:650-657.
36. Roncon-Albuquerque R Jr, Basilio C, Figueiredo P, et al. Portable miniaturized extracorporeal membrane oxygenation systems for H1N1-related severe acute respiratory distress syndrome: a case series. *J Crit Care* 2012;27:454-463.
37. Brink M, Hagberg L, Larsson A, Gedeberg R. Respiratory support during the influenza A(H1N1) pandemic flu in Sweden. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:976-986.
38. Hou X, Guo L, Zhan Q, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1)-related acute respiratory distress syndrome: preliminary experience from a single center. *Artif Organs* 2012;36:780-786.
39. Shetty AK, Ross GA, Pranikoff T, et al. Oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza pneumonia during therapy in a renal transplant recipient. *Pediatr Transplant* 2012;16:E153-157.
40. Sohn JW. Critical care paper review 2012. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2012;73:1-10.
41. Morgan CI, Hobson MJ, Seger B, Rice MA, Staat MA, Wheeler DS. 2009 pandemic influenza A(H1N1) in critically ill children in Cincinnati, Ohio. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:e140-144.

42. Bonastre J, Suberviola B, Pozo JC, et al. Extracorporeal lung support in patients with severe respiratory failure secondary to the 2010-2011 winter seasonal outbreak of influenza A(H1N1) in Spain. *Med Intensiva* 2012;36:193-199.
43. Lemaitre F, Luyt CE, Rouillet-Renoleau F, et al. Impact of extracorporeal membrane oxygenation and continuous venovenous hemodiafiltration on the pharmacokinetics of oseltamivir carboxylate in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *Ther Drug Monit* 2012;34:171-175.
44. Beurtheret S, Mastroianni C, Pozzi M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome: single-centre experience with 1-year follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:691-695.
45. Azevedo LC, Park M, Costa EL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe hypoxemia: time for re-appraisal? *J Bras Pneumol* 2012;38:7-12.
46. Li HL, Meng C, Zhu X, Guo LM, Li BS. The application of extracorporeal membrane oxygenation in critically ill patient. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2012; 24:86-89.
47. Van Ierssel SH, Leven M, Jorens PG. Severe influenza A(H1N1)2009 infection: a single centre experience and review of the literature. *Acta Clin Belg* 2012;67:1-6.
48. Ji S, Lee OJ, Yang JH, et al. 2009 H1N1 influenza virus infection and necrotizing pneumonia treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Korean J Pediatr* 2011; 54:345-349.
49. Lee KH, Yie K, Oh WS, Ryu SW, Chon SB, Lee SJ. Early extracorporeal membrane oxygenation in a patient with pandemic influenza (H1N1 2009) and acute respiratory distress syndrome. *Infect Chemother* 2010;42:122-126.
50. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302:1880-1887.
51. Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, et al. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med* 2010;36:33-41.
52. Kil HR, Lee JH, Lee KY, Rhim JW, Youn YS, Kang JH. Early corticosteroid treatment for severe pneumonia caused by 2009 H1N1 influenza virus. *Crit Care* 2011;15:413.
53. Sohn YR, Kim JH, Ma SH, Lee KY, Kang JH. Severe pneumonia caused by 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus in children and corticosteroid treatment. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2011;18:193-200.
54. Confalonieri M, D'Agaro P, Campello C. Corticosteroids do not cause harmful increase of viral load in severe H1N1 virus infection. *Intensive Care Med* 2010;36:1780-1781.
55. Confalonieri M, Cifaldi R, Dreas L, Viviani M, Biolo M, Gabrielli M. Methylprednisolone infusion for life-threatening H1N1-virus infection. *Ther Adv Respir Dis* 2010; 4:233-237.
56. Ohtsuki N, Kimura S, Nezu A, Aihara Y. Effects of mild hypothermia and steroid pulse combination therapy on acute encephalopathy associated with influenza virus infection: report of two cases. *No To Hattatsu* 2000;32:318-322.
57. Hibino M, Akazawa K, Hikino K, Oe M. A case of acute respiratory distress syndrome associated with pandemic influenza A(H1N1) pneumonia which was aggravated by the cessation of corticosteroid therapy. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2011;49:955-963.
58. Samejima T, Takayanagi N, Ishiguro T, Miyahara Y, Yanagisawa T, Sugita Y. Case of novel influenza A(H1N1) pneumonia with shrinkage of a pulmonary lesion. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2010;48:930-937.
59. Ishiguro T, Takayanagi N, Kanauchi T, Hoshi T, Yanagisawa T, Sugita Y. Two patients with novel influenza A virus (H1N1) pneumonia treated with steroid therapy after an incorrect diagnosis of rapid progressive interstitial pneumonia due to the negative results of a rapid-antigen test. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2010;48:687-695.
60. Sakurai T, Kimura A, Tanaka Y, Hozumi I, Ogura S, Inuzuka T. Case of adult influenza type A virus-associated encephalopathy successfully treated with primary multidisciplinary treatments. *Rinsho Shinkeigaku* 2007;47:639-643.
61. Djibré M, Berkane N, Salengro A, et al. Non-invasive management of acute respiratory distress syndrome related to Influenza A(H1N1) virus pneumonia in a pregnant woman. *Intensive Care Med* 2010;36:373-374.
62. Ando M, Miyazaki E, Hiroshige S, et al. Virus associated hemophagocytic syndrome accompanied by acute respiratory failure caused by influenza A (H3N2). *Intern Med* 2006;45:1183-1186.
63. Athauda D, Andrews TC, Holmes PA, Howard RS. Multiphasic acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following influenza type A (swine specific H1N1). *J Neurol* 2012;259:775-778.
64. Wang Y, Lu YY, Zheng J, Da W, Ping C, Da Dz. Treatment of critically ill influenza A H1N1 patients in plateau region. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2010;22:153-155.
65. Kawashima H, Togashi T, Yamanaka G, et al. Efficacy of plasma exchange and methylprednisolone pulse therapy on influenza-associated encephalopathy. *J Infect* 2005;51: E53-56.
66. Munakata M, Kato R, Yokoyama H, et al. Combined therapy with hypothermia and anticytokine agents in influenza A encephalopathy. *Brain Dev* 2000;22:373-377.
67. Roberts C, Nirmalan M, O'Shea S. Steroid-sensitive post-viral inflammatory pneumonitis (PVIP). *Am J Respir Crit*

- Care Med 2010;182:1089-1090.
68. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rhodes A, et al. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. *Intensive Care Med* 2011;37:272-283.
69. Mady A, Ramadan OS, Yousef A, Mandourah Y, Amr AA, Kherallah M. Clinical experience with severe 2009 H1N1 influenza in the intensive care unit at King Saud Medical City, Saudi Arabia. *J Infect Public Health* 2012;5:52-56.
70. Linko R, Pettilä V, Ruokonen E, et al. Corticosteroid therapy in intensive care unit patients with PCR-confirmed influenza A(H1N1) infection in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:971-979.
71. Han K, Ma H, An X, et al. Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1 infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:326-333.
72. Maravi-Poma E, Martin-Loeches I, Regidor E, et al. Severe 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women in Spain. *Crit Care Med* 2011;39:945-951.
73. Kawashima H, Morichi S, Okumara A, Nakagawa S, Morishima T; Collaborating Study Group on Influenza-Associated Encephalopathy in Japan. Treatment of pandemic influenza A(H1N1) 2009-associated encephalopathy in children. *Scand J Infect Dis* 2012;44:941-947.
74. Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, Thiébaud AC, Brochard L; REVA-SRLF A/H1N1v 2009 Registry Group. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1200-1206.
75. Kim SH, Hong SB, Yun SC, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection: analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1207-1214.
76. Diaz E, Martin-Loeches I, Canadell L, et al. Corticosteroid therapy in patients with primary viral pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 influenza. *J Infect* 2012;64:311-318.
77. Chong JL, Sapari S, Kuan YC. A case of acute respiratory distress syndrome associated with novel H1N1 treated with intravenous immunoglobulin G. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44:319-322.
78. Gordon CL, Langan K, Charles PG, et al. Pooled human immunoglobulin therapy in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) pneumonitis and immunoglobulin G2 subclass (IgG2) deficiency. *Clin Infect Dis* 2011;52:422-426.
79. Iwanaga N, Nakamura S, Tanaka A, et al. An adult case of influenza-associated encephalitis successfully treated with high dose intravenous immunoglobulins. *Kansenshogaku Zasshi* 2012;86:295-299.
80. Zhang R, Jin L, Jin M, et al. Clinical analysis of children with lymphoma complicated with severe pneumonia due to novel influenza A(H1N1) virus infection. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2010;48:610-613.
81. Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackam DG. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007;7:358-368.
82. Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis* 2012;205:13-19.
83. Kwong JC, Li P, Redelmeier DA. Influenza morbidity and mortality in elderly patients receiving statins: a cohort study. *PLoS One* 2009;4:e8087.
84. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007;131:1006-1012.
85. Brett SJ, Myles P, Lim WS, et al. Pre-admission statin use and in-hospital severity of 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS One* 2011;6:e18120.
86. Carrillo-Esper R, Sosa-García JO, Arch-Tirado E. Experience in the management of the severe form of human influenza A H1N1 pneumonia in an intensive care unit. *Cir Cir* 2011;79:409-416.
87. Viasus D, Paño-Pardo JR, Cordero E, et al. Effect of immunomodulatory therapies in patients with pandemic influenza A(H1N1) 2009 complicated by pneumonia. *J Infect* 2011;62:193-199.
88. Patel P, Nandwani V, Vanchiere J, Conrad SA, Scott LK. Use of therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in 2009 pH1N1 influenza A: an associated respiratory failure and hemodynamic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:e87-89.

Appendix A. Characteristics of selected clinical guidelines

No.	Nation	Publishing Institute	Year	Title
1	Canada	AMMI	2012	The use of antiviral drugs for influenza: Recommended guidelines for practitioners
2	USA	CDC	2011	Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza
3	UK	NICE	2009	Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the treatment of influenza
4	USA	AAP	2013	Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2012-2013
5	Australia	ASID	2009	ASID position statement: Infection control guidelines for patients with influenza-like illnesses, including pandemic(H1N1) influenza 2009, in Australian health care facilities
6	Italy	GDG	2009	Italian evidence-based guidelines for the management of influenza-like syndrome in adults and children
7	USA	IDSA	2009	Seasonal influenza in adults and children-diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America
8	-	WHO	2010	WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses
9	USA	ACOEM	2011	Pandemic Influenza Guidance for Corporations
10	Singapore	Hospital Influenza Workgroup	2009	Management of novel influenza epidemics in Singapore: consensus recommendations from the Hospital Influenza Workgroup (Singapore)
11	UK	Health Protection Agency	2012	HPA guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of influenza
12	Canada	Government of Alberta	2011	Alberta Health and Wellness Public Health Notifiable Disease Management Guidelines
13	Australia	CDNA	2012	Influenza Infection CDNA national guidelines for public units
14	USA	AST, TTS, CST	2010	Guidance on Novel Influenza A/H1N1 in Solid Organ Transplant Recipients
15	-	WHO EMR	2011	Clinical management guidelines for pandemic (H1N1) 2009 virus infection in the Eastern Mediterranean Region: technical basis and overview
16	China	Chinese Ministry of Health	2011	Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Influenza (2011)
17	Europe	ECIL	2013	European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients:
18	Taiwan	-	2010	Recommendations for the Management of Children With H1N1 Novel Influenza Infection
19	Spain	SEMICYUC	2011	Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) for the diagnosis and treatment of influenza A/H1N1 in seriously ill adults admitted to the Intensive Care Unit

AMMI, Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence; AAP, American Academy of Pediatrics; ASID, Australian Society for Infectious Diseases; GDG, Guideline Development Group; IDSA, Infectious Diseases Society of America; WHO, World Health Organization; ACOEM, American College of Occupational and Environmental Medicine; CDNA, Communicable Disease Network Australia; AST, American Society of Transplantation; TTS, The Transplantation Society; CST, The Canadian Society of Transplantation; EMR, Eastern Mediterranean Region; ECIL, The European Conference on Infections in Leukemia; SEMICYUC, Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units.

Appendix B. Search strategy for key question

Key question	Search terms
IVIG	1. ivig.mp. or exp Immunoglobulins, Intravenous/ 2. influenza.mp. or exp Influenza, Human/ 3. 1 AND 2
ECMO	(influenza OR h1n1 OR pandemic OR epidemic) AND (ards OR (acute AND respiratory AND distress AND syndrome) OR ali OR (acute AND lung AND injury) OR arf (acute AND respiratory AND failure) OR (pulmonary AND failure) OR (pulmonary AND insufficiency) OR (respiratory AND failure) OR (respiratory AND insufficiency)) AND (ecmo OR (extracorporeal AND membrane AND oxygenation))
Macrolide	1. exp Macrolides/ 2. (macrolide* or clarithromycin* or troleandomycin* or erythromycin* or josamycin* or azithromycin* or roxithromycin*).tw. 3. influenza.mp. or exp Influenza, Human/ 4. (1 OR 2) AND 3
Statin	1. statin.mp or exp statin/ 2. influenza.mp. or exp Influenza, Human/ 3. 1 AND 2
Steroid	1. exp corticosteroids/ 2. exp glucocorticoids/ 3. ?steroid\$.tw. 4. ?corticoid\$.tw. 5. exp prednisolone/ 6. exp prednisone/ 7. (prednisolone or prednisone).tw. 8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 9. influenza.mp. or exp Influenza, Human/ 10. 8 AND 9
High dose regimen	1. antiviral.mp. or exp Antiviral Agents/ 2. peramivir.mp. or exp Neuraminidase/ 3. oseltamivir.mp. or exp Oseltamivir/ or exp Neuraminidase/ 4. dose.mp. 5. influenza.mp. or exp Influenza, Human/ 6. ((1 OR 2 OR 3) AND 4)) AND 5
Combination regimen	1. exp Drug Therapy, Combination/ or combination.mp. 2. influenza.mp. or exp Influenza, Human/ 3. 1 AND 2
Plasmapheresis	1. plasmapheresis.mp. or exp Plasmapheresis/ 2. plasma exchange.mp. or exp Plasma Exchange/ 3. plasmapheresis.mp. 4. influenza.mp. or exp Influenza, Human/ 5. (1 OR 2 OR 3) AND 4