

소아에서 2009 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 감염의 임상적 특징

대구파티마병원 소아청소년과

손유락 · 박수현 · 김원덕

Clinical and Laboratory Finding of the 2009 Pandemic influenza A (H1N1) in Children

Yu Rak Sohn, M.D., Su Hyun Park, M.D, and Won Duck Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Fatima Hospital, Daegu, Korea

Purpose : 2009 Pandemic influenza A (H1N1) virus was identified in March 2009 and subsequently caused worldwide outbreaks. We described the clinical and epidemiological characteristics of H1N1 influenza infection.

Methods : We used retrospective medical chart reviews to collect data on the visiting patients from a single institute. H1N1 infection was confirmed in specimens with the use of a RT-PCR (real time reverse transcriptase polymerase chain reaction assay).

Result : 6,836 patients had H1N1 RT-PCR test, and 2,781 were confirmed with H1N1 virus infection. 158 patients (5.7%) had hospital treatment and inpatients were significantly younger (5.4 ± 3.3 years) than outpatients (7.5 ± 3.9 years) among H1N1 virus confirmed patients. Oxygen, steroid, immunoglobulin, ventilator treatment was provided in a substantial proportion among pneumonia patients accompanying wheezy respiration. In addition more intensive care was needed in patients accompanying segmental, lobar, interstitial, mixed pneumonia and lung effusion (27.2%) than patients with bronchopneumonia (7.3%) among H1N1 virus infection confirmed patients. Seventy-one infants had oseltamivir treatment out of 83 infants under 1 year, and no significant side effects and complications were identified.

Conclusion : In 2009 pandemic influenza A (H1N1), hospital treatment was needed in younger patients. Early intensive care was needed in pneumonia patients accompanying wheezy respiration, and patients accompanying segmental, lobar, interstitial, mixed pneumonia and lung effusion. (Korean J Pediatr Infect Dis 2011;18:173-181)

Key Words : H1N1, Pneumonia, Asthma, Oseltamivir

서 론

2009년 4월 멕시코에서 시작한 급성 호흡기 증후군 유행은 이후 연쇄적으로 여러 나라에서 대유행을 일으켰으며, 그해 12월 12일까지 미국 내에서만 적어도 7,880 명이 이 호흡기 증후군으로 사망하였다¹⁻³⁾.

이 급성 호흡기 증후군의 원인은 2009년 4월 미국 캘리포니아에서 급성 호흡기 질환으로 병원을 방문한 두

명의 소아 환자에서 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 (swine origin influenza virus)를 처음 검출하면서 밝혀졌고 이후 확진 환자가 유럽, 아시아 및 오세아니아 대륙에 전파되면서 WHO (World Health Organization)는 2009년 6월 인플루엔자 대유행을 선언했다⁴⁻⁷⁾. 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 감염 국내 환자 발생 현황은 2009년 4월 28일 추정환자(5월 1일 확진)가 처음으로 보고된 후 8월 19일까지 2,417명이 확진되었으나, 8월 21일 진단검사 없이 입원환자, 고위험군 환자 위주로 항바이러스제를 투약하도록 항바이러스제 투여 지침이 바뀐 이후 더 이상 전체 환자 수 집계를 하지 않았다. 8월 21일 이후 하루 평균 약 1,500-2,000건 내외로 항

접수: 2011년 7월 1일, 수정: 2011년 10월 1일,

승인: 2011년 10월 3일

책임저자: 김원덕, 대구파티마병원 소아청소년과

Tel: 053)940-7244, Fax: 053)954-7417

E-Mail: neogubugi@yahoo.co.kr

바이러스체가 처방되다가 10월 중순 이후 항바이러스제 사용이 급증하여 11월 초에는 하루에 10만 명분 이상의 항바이러스체가 처방되었다⁸⁾. 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스는 이전의 계절 인플루엔자에 비하여 소아 및 청소년층에서 더 많은 감염을 일으키며, 만성질환을 갖고 있는 경우에 사망이나 후유장애를 남길 가능성이 높은 특징을 보인다^{5, 9)}. 이러한 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스에 감염된 환자의 임상적 특징과 관련하여 많은 내용들이 외국에서는 보고되고 있지만 아직 국내에서는 이러한 자료에 대한 보고가 미비한 상황이다. 이에 저자들은 본원에서 진단된 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스에 감염된 소아 환자의 임상적, 역학적 특징을 알아보고 폐렴의 양상과 천명음의 동반이 질환의 중증도와 치료에 미치는 영향을 알아보려고 한다.

대상 및 방법

2009년 8월부터 2010년 2월까지 본원 소아 청소년과 외래와 응급실을 방문한 15세 이하 환자를 대상으로 면봉으로 비인두 분비물을 채취하여 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응 검사(real time reverse transcriptase polymerase chain reaction assay; RT-PCR)를 통하여 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 감염증을 확진하였고 확진 환자의 성별, 연령별, 월별 분포와 임상증상을 조사하였다. 입원한 경우는 입원이유와 혈액검사 결과를 조사하였으며 또한 입원환자와 비입원환자로 구분하여 두 그룹간의 임상적, 역학적 차이가 있는지 분석하였다. 청진과 단순 가슴 방사선검사를 통하여 폐렴을 진단하였으며 폐렴 진단시 본원 영상의학과 전문의와 협의하여 단순 가슴 방사선검사, 가슴 컴퓨터 단층 촬영을 통하여 기관지성, 분절성, 대엽성 폐렴으로 세분화하였으며, 흉수 유무, 폐기종 유무를 진단하였다. 이들 중 산소치료, 면역글로불린, 스테로이드, 인공호흡기 치료가 필요한 경우를 중증 폐렴으로 구분하였으며 폐렴 양상에 따른 차이점을 분석하였다. 그리고 폐렴만 있는 그룹과 폐렴과 천명음이 동반된 그룹을 구분하여 혈액검사와 치

료측면에서 차이를 분석하였다. 입원환자 전부에서 혈액검사를 시행하였으며 입원시 병력 청취를 통하여 증상, 과거력, 기저질환을 조사하였다. 기관지 천식의 정의는 7세 이상은 1년간 3회 이상 반복되는 기침, 천명, 호흡곤란 등의 특징적인 천식 증상을 나타내며 기관지 확장제 투여 후 15% 이상의 FEV1 상승을 나타내거나 메타콜린에 의한 기관지 유발시험에 양성반응을 나타낸 환아로 정의하였으며 7세 미만에서는 적어도 3회 이상의 반복되는 천명 증상을 가지며 기관지 확장제에 반응하는 경우로 정의하였다¹⁰⁾. 청진시 천명음이 없을 경우 0점, 호기 말기 시에만 천명이 있으면 1점, 그 외 청진기로 들을 수 있는 천명음은 2점, 청진기 없이 들을 수 있는 천명음은 3점, 호흡곤란이 동반된 천명음은 4점으로 하여 3점 이상이거나 salbutamol 흡입치료에 호전이 없는 경우, 천명이 있으면서 산소치료 후에도 맥박 산소계측기상 산소포화도가 94% 이하일 경우 스테로이드와 면역글로불린 치료를 하였다. 환자가 호흡곤란 증상이 있거나 맥박 산소계측기나 동맥혈 가스 분석 검사에서 산소포화도가 94% 이하일 경우 산소 치료를 시작하였으며 산소치료에도 불구하고 지속적인 호흡곤란 증상이 있거나 산소포화도가 90% 이하일 경우 인공호흡기 치료를 하였다. 3개월 미만의 환자에서는 혈액 검사 상 말초 혈액 백혈구 수치가 4,000/mm³ 이하이거나 15,000/mm³ 이상, 미성숙 백혈구/총 백혈구 수비가 0.15 이상, CRP 수치가 2.0 mg/dL 이상시 세균감염을 의심하였으며 이중 액와 체온 38도 이상이거나 35도 이하, 호흡수 60회 이상, 맥박수 150회 이상시 패혈증을 의심하여 입원치료 하였다.

통계분석은 SPSS for windows (version 17.0, Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 두 군 간의 평균값의 비교는 independent samples t-test를 이용하여 분석하였고 각 수치는 평균±표준편차로 표시하였다. 두 군 간의 빈도 비교는 Chi-square test를 이용하여 유의성을 검정하였고 P<0.05인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 보았다.

결 과

1. 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 감염 환자의 임상적 특징

2009년 8월부터 2010년 2월까지 본원 소아청소년과 외래와 응급실을 방문한 15세 이하 환자 중 총 6,836명이 RT-PCR 검사를 받았으며 이중 2,781명(40.7%)이 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 양성 확진을 받았다. 기저질환으로는 과거 천식을 진단받은 경우가 152명(5.4%)으로 가장 많았고 그 다음으로 아토피 피부염, 알레르기성 비염, 간질 등이 있었으며 확진 환자 2,781명 중 1,507명(54.2%)는 계절 독감 백신 접종력이 있었다. 2009년 8월에 24명, 9월에 62명이었던 확진 환자수가 10월, 11월에는 각각 1,091, 1,129명으로 급증하였다가 12월부터는 감소하는 양상을 보였다(Fig. 1). RT-PCR 검사를 받은 남아 3,816명 중 1,641명(43.0%), 여아 3,020명 중 1,140명(37.7%)이 양성 확진 환자수로 남

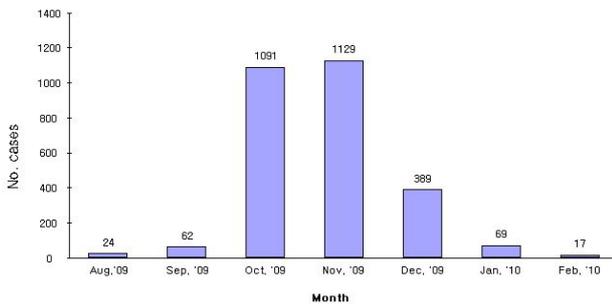


Fig. 1. Distribution of confirmed cases of pandemic influenza A (H1N1) 2009.

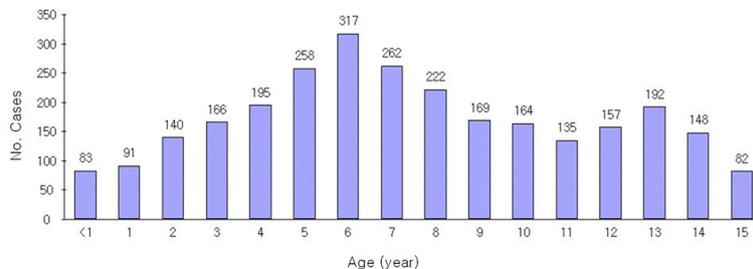


Fig. 2. Age-specific incidence cases for pandemic influenza A (H1N1) 2009 infection in a single Institute.

아에서 양성 확진이 다소 높았으며 확진 환자의 평균 연령은 남아 7.6 ± 3.9 , 여아 7.2 ± 4.0 , 전체 7.4 ± 3.9 세였다. 확진 환자의 연령 분포는 6세까지는 연령이 증가할수록 환자수도 증가하며 7세부터 감소하는 경향을 보이다 12, 13세에 다소 증가하며 이후 다시 줄어드는 양상을 보였다(Fig. 2). 유행 초기인 8-9월에는 확진환자와 접촉력이 확인된 경우는 26.2%였으나 환자가 급격히 증가한 10월 이후에는 92.0%에서 확진 환자와 접촉력을 확인할 수 있었다. 전체적으로 접촉경로는 학교나 유치원이 75.3%로 가장 많았으며 가족구성원 19.0%, 기타 5.7%였다. 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 감염 환자의 임상 증상으로는 38도 이상의 발열(98.1%)이 가장 많았으며 그 다음으로 기침(86.8%), 콧물(56.1%), 인후통(32.9%), 두통(27.6%), 전신통증(10.8%), 구토(10.7), 오심(4.6%), 천명음(2.4%), 설사(0.6%), 호흡곤란(0.4%), 열성 경련(0.4%), 어지럼증(0.3%) 순이었다. 합병증으로는 폐렴이 111명으로 가장 많았으며 증상이 경했던 5명을 제외한 106명은 입원치료를 받았다. 입원시 진단은 폐렴만 있는 경우가 39.8%로 가장 많았으며 폐렴과 천명음이 동반되는 경우가 27.2%로 뒤를 이었다. 고열, 근육통, 탈수 등으로 인플루엔자 증상이 심하여 수액 치료 등 보존적 치료를 필요로 하여 입원한 경우가 15.1%였으며, 특징적으로 3개월 미만 입원 환자 중에서는 폐렴보다 패혈증이 의심되어 입원하는 경우가 가장 많았는데(44.4%), 3개월 미만 확진 환자 중 패혈증이 의심된 경우가 14.8%, 세균감염이 의심된 경우가 7.4%였으나 실제 뇌척수액, 혈액배양 검사 등에서 세균이 배양된 경우는 없었다.

2. 입원환자의 특징

확진환자 2,781명중 158명이 입원하여 입원율은 5.7%였으며 재원 기간은 4.5 ± 2.4 이었다. 입원환자의 평균 나이는 5.4 ± 3.3 세로 비입원환자 평균나이인 7.5 ± 3.9 세와 비교하여 의미있는 차이가 있었으나, 성별에 따른 입원율의 차이는 없었다. 의미 있는 임상적 증상으로는 호흡곤란, 천명이 입원 환자에서 많았다. 혈액검사에서 입원 환자에서 백혈구 수치가 $8,651.1 \pm 4,324.0/\text{mm}^3$ 으로 비입원환자 $7,602.3 \pm 3,069.2/\text{mm}^3$ 에 비해 의미 있게 증가된 소견을 보였으며 ESR (erythrocyte sedimentation rate), CRP (c-reactive protein)도 각각 입원 환자 11.2 ± 10.9 mm/Hr, 3.1 ± 3.8 mg/dL로 비입원환자 7.6 ± 7.5 mm/Hr, 1.1 ± 1.3 mg/dL에 비해 의미 있게 증가된 소견을 보였다. 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 감염 환자에서 특징적으로 림프구가 $1,496.0 \pm 1,250.1/$

mm^3 로 림프구 감소 소견($<1,500/\text{mm}^3$)이 있었으나 입원 환자와 비입원환자의 비교에서는 각각 $1,479.0 \pm 1,362.0/\text{mm}^3$, $1,517.3 \pm 1,082.6/\text{mm}^3$ 로 의미 있는 차이는 없었다(Table 1).

3. 치료의 적응과 결과

입원환자 158명중 20명에게 산소치료를 하였으며 평균 흡입산소농도 $0.3 \pm 0.1\%$ 로 평균 3.5 ± 1.7 일 동안 이루어졌으며 9명에게 스테로이드와 면역글로불린 치료가 있었다. 인공호흡기 치료는 2명에서 각각 22시간 72시간 동안 하였으며 1명에서 폐기종, 중격동 기종이 있었으나 추후 검사에서 호전되는 걸 확인하였으며 이 외 사망하거나 영구적인 후유증이 남은 경우는 없었다. 입원 환자 모두에게서 혈액 배양검사를 시행하였으며 입원환자 중 7명에서 뇌척수액 배양 검사, 흉수동반 환자 3명 중 2명에서 흉막액 배양검사를 시행하였고 실제 세균이 배

Table 1. Characteristics of the Inpatients and Outpatients Who Had Confirmed Infection Pandemic Influenza A(H1N1) 2009

	Inpatient (N=158)	Outpatient (N=2,623)	Total (N=2,781)	P-value
Age	5.4 ± 3.3	7.5 ± 3.9	7.4 ± 3.9	<0.001
M/F	M: 104 (65.8) F: 54 (34.2)	M: 1,537 (58.5) F: 1,086 (41.5)	M: 1,641 (59.0) F: 1,140 (41.0)	0.073
Symptom & Sign				
Fever No. (%)	155 (98.1)	2,574 (98.1)	2,730 (98.1)	0.95
Cough No. (%)	140 (88.6)	2,276 (88.6)	2,416 (88.8)	0.507
Rhinorrea No. (%)	107 (67.7)	1,454 (55.4)	1,561 (56.1)	0.003
Sore throat No. (%)	8 (5.0)	909 (34.6)	917 (32.9)	<0.001
headache No. (%)	8 (5.0)	760 (28.9)	768 (27.6)	<0.001
Generalache No. (%)	6 (3.7)	297 (11.3)	303 (10.8)	0.003
Vomiting No. (%)	11 (6.9)	289 (11.0)	300 (10.7)	0.110
Nausea No. (%)	3 (1.8)	126 (4.8)	129 (4.6)	0.092
wheezing No. (%)	57 (36.0)	12 (0.4)	69 (2.4)	<0.001
Dyspnea No. (%)	20 (12.6)	0 (0)	20 (0.7)	<0.001
Diarrhea No. (%)	3 (1.8)	15 (0.5)	18 (0.6)	0.043
Laboratory findings	Inpatient (N=158)	Outpatient (N=123) [†]	Total (N=281)	P-value
WBC (/mm ³)	$8,651.1 \pm 4,324.0$	$7,602.3 \pm 3,069.2$	$8,141.4 \pm 3,849.1$	0.038
ESR (mm/Hr)	11.2 ± 10.9	7.6 ± 7.5	9.6 ± 9.9	0.001
CRP (mg/dL)	3.1 ± 3.8	1.1 ± 1.3	2.2 ± 3.1	<0.001
Lymphopenia (%)	20.3 ± 17.4	20.9 ± 12.8	20.6 ± 15.5	0.76
Lymphocyte (/mm ³)	$1,479.8 \pm 1,362.0$	$1,517.3 \pm 1,082.6$	$1,496.0 \pm 1,252.1$	0.389

* P values represent the relationship between inpatient & outpatient in each parameter

[†] 123 patients out of 2623 outpatients had laboratory examinations

양된 경우는 없었다.

4. 폐렴 양상에 따른 차이

입원 이유로 가장 많은 원인을 차지했던 폐렴 환자 63명을 흉부 방사선 촬영과, 가슴단층 촬영으로 양상을 구체화하였다. 기관지성 폐렴이 41명(65%)으로 가장 많았으며 혼합형 10명(15.8%), 대엽성 5명(7.9%), 분절성 4명(6.3%), 간질성 3명(4.7%)이었으며 흉수가 동반된 경우가 3명(4.7%)이었다. 폐렴양상에 따른 혈액검사상의 차이는 없었으나 산소공급, 면역글로불린, 스테로이드, 인공호흡기 치료를 필요로 하는 경우가 기관지성 폐렴과 대엽성, 분절성, 혼합형, 간질성, 흉수가 동반된 경우에서 각각 7.3%, 27.2%로 의미 있는 차이를 보였다 ($P=0.022$) (Table 2).

5. 천명음이 동반된 폐렴

입원 환자 중 천명음 소견이 있는 43명 중 27명은 이

전 천식을 진단 받은 소아 환자이며 나머지 16명은 천식 진단을 받은 적이 없으며 처음으로 천명음 소견이 있었다. 천명음이 동반된 폐렴 환자 경우 폐렴만 있는 환자와 비교하여 연령, 성별에서 큰 차이는 없었다. 혈액 검사에서는 ESR이 천명음이 동반된 경우에서 10.0 ± 9.8 mm/hr로 폐렴만 있는 경우 15.4 ± 12.8 mm/hr에 비해 다소 낮은 소견을 보였으나 백혈구 수치, CRP, 림프구수치에서는 의미 있는 차이는 없었다. 하지만 산소공급, 면역글로불린, 스테로이드, 인공호흡기 치료를 한 경우가 폐렴군과 천명음이 동반된 폐렴군을 비교하여 각각 14.2%, 34.8%로 천명음이 동반된 경우에서 보다 적극적인 필요로 한 경우가 많았다 ($P=0.013$) (Table 3).

6. 영아에서의 Oseltamivir (Tamiflu®) 사용

신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 감염 확진 환자 중 1세 미만 영아는 83명이었으며 이중 27명은 3개월 미만이었으며 이 중 71명의 환자(3개월 미만 22명)에서

Table 2. Laboratory Findings of Bronchopneumonia and Other Pneumonia for the Diagnosis of 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection

	Broncho	Seg. Lob, Int, Eff	Total	P-value
WBC (/mm ³)	8,283.5 ± 3,577.5	105,88.5 ± 6,591.4	9,051.9 ± 4,866.0	0.076
ESR (mm/Hr)	14.7 ± 12.2	17.8 ± 14.1	15.4 ± 12.8	0.501
CRP (mg/dL)	9.6 ± 37.4	5.5 ± 4.8	8.2 ± 30.6	0.619
Lymphocytes count (/mm ³)	1,496.5 ± 1,484.0	1,364.5 ± 1,432.1	1,451.0 ± 1,456.6	0.741

*P values represent the relationship between bronchopneumonia & other pneumonia in each parameter
Abbreviations : Broncho, bronchopneumonia; Seg, segmental pneumonia; Lob, lobar pneumonia; Int, interstitial pneumonia; Eff, effusion

Table 3. Comparison between Pneumonia Patients and Pneumonia Patients Accompanying Wheezy Respiration for the Diagnosis of 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection

	Pneumonia (n=63)	Pneumonia & wheezing (n=43)	Total (n=106)	P-value
AGE (years)	5.7 ± 3.3	5.9 ± 2.0	5.8 ± 2.8	0.664
Intensive care	9 (14.2)	15 (34.8)	24 (22.6)	0.013
M/F	M 42 (66.6)/F 21 (33.3)	M 31 (72.0)/F 12 (28.0)	M 73 (68.8)/F 33 (31.2)	0.554
WBC (/mm ³)	9,051.9 ± 4,866.0	9,134.1 ± 4,691.3	9,085.2 ± 4,773.5	0.931
ESR (mm/Hr)	15.4 ± 12.8	10.0 ± 9.8	13.2 ± 11.9	0.021
CRP (mg/dL)	8.2 ± 30.6	2.9 ± 2.8	6.1 ± 23.7	0.173
Lymphocyte count (/mm ³)	1,451.2 ± 1,456.6	1,109.9 ± 662.0	1,313.0 ± 1,206.8	0.107

*P values represent the relationship between pneumonia patients & pneumonia with asthma patients in each parameter

kg당 3 mg 용량으로 oseltamivir가 처방되었다. 구토, 설사, 보챔, 행동변화, 경련 등과 같은 부작용을 입원환자에서는 매일 문진과 퇴원 후 외래 방문시 진료를 통해 확인하였으며 외래 환자에서는 oseltamivir 복용 종료 후 외래 재방문시 문진을 통해 환자 상태와 부작용 유무를 확인하였다. Oseltamivir을 복용한 3개월 미만 환자 모두에서 복용이 끝나 후 1번 이상의 외래 방문이 있었으며 oseltamivir 사용으로 복용을 중지할 정도의 특이한 이상 소견은 없었다.

고 찰

계통 발생상 분석으로 2009년 대유행 A형 인플루엔자 바이러스(H1N1)는 1918년 유행한 전통 H1N1에서 HA (haemagglutinin), NP (nucleoprotein), NS (non-structural protein) 유전자와 유사 조류 유라시안 돼지 H1N1 계열에서 NA (neuraminidase), M 유전자, 북아메리카 H3N2에서 PB1 (polymerase basic protein 1), PB2 (polymerase basic protein 2), PA (polymerase acid) 유전자가 조합되었다. 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스는 돼지 조류 사람에서 기원한 인플루엔자 바이러스의 유전자가 북미와 유라시안에서 재조합된 후 두 개 이상의 돼지 인플루엔자 바이러스의 유전자가 다시 조합된 경로 추정하나 현재 유전자 서열로는 바로 이전 전구체가 무엇이며, 어디서 재조합되었는지 파악하는 데는 한계가 있다. 조류 인플루엔자 바이러스는 사람에게 잘 감염되지 않으며, 조류 또한 인간 인플루엔자 바이러스에 잘 감염되지 않으나, 돼지 호흡기에는 조류 인플루엔자 바이러스와 사람 인플루엔자 바이러스 모두 감염 가능한 수용체가 있는 것으로 생각된다¹¹⁾. 사람간의 전파가 효과적으로 이루어지며 보통의 계절바이러스보다는 치명률이 높으며 앞으로도 유전자 재조합을 통해 새로운 바이러스로 변이되어 다시 한 번 큰 유행을 일으킬 수 있으므로 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 감염에 대한 정확한 진단, 치료 예방이 중요하다¹²⁾.

신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스의 잠복기, 감염

경로 및 신종 인플루엔자 A (H1N1)의 초기 임상 증상 등은 계절 인플루엔자 바이러스와 별 차이가 없으므로 알려지고 있다. 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스의 잠복기는 계절 인플루엔자 바이러스와 비슷한 1-7일로 알려져 있고, 대부분 감염자와 접촉 후 1-4일 이내에 발병한다¹³⁾. 그러나 계절 인플루엔자 바이러스는 영유아와 노년층에 감수성이 높은 반면 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스는 소아와 젊은 층에서 감수성이 높은 특성을 보였다⁵⁾. 그리고 이전 H2N2 Russian 인플루엔자 바이러스, H2N2 1957 아시아 인플루엔자 바이러스, H3N2 1968 홍콩 인플루엔자 바이러스 대유행에서도 주로 소아와 젊은 층에서 감염이 많이 발생했으나 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 2009 대유행에서는 중증 질환과, 사망률이 청소년과 성인층에 집중되었다. 실제 60세 이상 노인층에서 집중치료실에서 입원치료를 경우는 소수였으며 이는 아마도 젊은 층에 비해 노인층에서 신종 인플루엔자 바이러스에 교차 반응 항체를 가지고 있는 경우가 많은 경로 생각된다^{14, 15)}. 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 감염의 흔한 증상은 발열(94%), 기침(92%), 인후통(66%)이며 25%의 환자에서 설사가 있었으며 25%에서 구토증상이 있었다¹⁶⁾. 특징적으로 인후통과 같은 상기도 증상이 있는 경우는 유의하게 사망의 위험을 낮추는 것으로 알려졌다(OR 0.12)¹⁷⁾. 본원에서도 인후통을 호소하는 경우가 입원환자에 비해(5%) 비입원환자에서 많았는데(34.6%) 이는 상기도 증상이 생긴 후에 폐렴과 같은 하기도 감염이 생긴 경우는 상기도 증상 없이 바로 폐렴이 생긴 환자보다 예후가 좋음을 시사한다¹²⁾. 발열 및 기침, 인후통 등 호흡기 증상만으로는 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스와 계절 인플루엔자의 감별이 어려우므로 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 감염이 의심되는 경우는 실험실적 진단을 실시해야 확진할 수 있다¹²⁾. 비인두 분비물이나 비인두, 인후, 코에서 면봉 도포 법으로 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스를 확인하는 상기도 검체를 얻을 수 있다. WHO는 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 감염이 의심될 경우 계절 인플루엔자와 구분할 수 있는 RT-PCR을 시행,

신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스를 분리하여 배양하거나, 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 혈구 응집 억제 항체가 4배 이상 증가의 확인 중 한 가지 이상의 양성 소견이 있을 시에 가능하다고 한다¹⁰⁾. 계절 인플루엔자를 진단할 목적으로 임상에서 많이 사용되고 있는 신속항원 검사(influenza rapid antigen test)의 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스에 대한 민감도는 51% (95% 신뢰구간, 35-67)로 진단적 방법으로써는 제한점이 있다¹⁸⁾. 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 감염의 가장 흔한 합병증으로는 바이러스성 폐렴으로 세균성 폐렴의 빈도에 대한 자료는 부족하지만 중증 사망 환자들을 대상으로 조사한 연구에서 55% 가량에서 세균성 폐렴이 동반되는 것으로 나타났다. 원인균으로는 *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*와 *Haemophilus influenzae*가 많이 나타나 폐렴을 동반한 중증 인플루엔자 감염에서 세균성 폐렴에 대한 적절한 항생제 치료도 함께 시작할 것을 권고하고 있다¹⁹⁻²¹⁾. 본원에서 시행한 연구결과에도 폐렴환자에서 저명한 세균감염의 소견은 없었다. 소아에서 제일 흔한 폐렴사슬알균과 같은 세균성 폐렴 같은 경우 백혈구수가 15,000-40,000/ μ L 정도로 비교적 높으며 흉막 삼출이나 농흉의 동반이 많으며 임상적 호전에 비해 방사선학적 완해가 느린 특징을 보이거나 본 연구에서는 백혈구 수치는 9,051.9/ mm^3 로 비교적 높지 않으며 혈액 배양검사에서도 모두 음성이며 대부분 수일 이내에 침윤이 소실되는 점을 고려하면 저명한 세균감염의 소견은 없었으며 이는 소아를 대상으로 한 다른 연구에서도 비슷하다²²⁾. 신종 인플루엔자 A (H1N1) 폐렴군에서 세균 감염이 동반된 군과 비동반군을 비교한 연구에서 세균감염이 병의 중증도에 영향을 미치지 않으며 스테로이드 치료로 폐렴의 중증도와 사망률을 줄일 수 있었다는 연구 결과가 있다. 이는 폐 손상은 주로 일차적인 인플루엔자 감염에 의해 직접적인 호흡상피 손상과 이차적인 사이토카인의 과량분비에 의해 발생한다는 의견과 관련 있다고 생각된다²³⁻²⁷⁾. 본원 연구에서 폐렴 양상에 따라 산소공급, 스테로이드 사용, 면역글로불린 사용, 인공호흡기 치료에서 차이를 보였는데 이는 상기

기전에 의한 폐 손상의 정도에 따른 중증도의 차이에서 기인한 것으로 생각되어진다. 호흡곤란과 흉부함몰, 빈호흡이 있거나 산소포화도의 감소로 산소 투여가 필요하거나, 인공호흡기 치료가 필요한 경우를 중증 폐렴으로 정의하여 경증 폐렴과 비교한 국내의 한 보고에 따르면, 중증 폐렴의 경우 경증 폐렴에 비해 입원기간이 유의하게 길었으며, 말초 혈액의 백혈구 수와 중성구의 비율, CRP 수치는 유의하게 높았고, 림프구 비율은 유의하게 낮았다고 보고하였다²²⁾. 본원 연구에서 신종 인플루엔자 바이러스 감염 환자에서 림프구 감소증 소견은 있었지만 질환의 중증도와 폐렴의 양상에 따른 림프구 감소의 차이는 없었다. 하지만 일반적으로 림프구의 분율의 증가가 임상적인 증상의 호전에 앞서며 림프구 감소의 정도와 기간이 예후에 영향을 미친다는 의견이 있다²⁸⁾. 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스에 감염이 중증 질환으로 이환되는 것에 영향을 미치는 위험요인으로 천식, 만성 폐쇄성 호흡기 질환, 기관지 확장증과 같은 만성 호흡기 질환, 비만, 임신, 흡연, 당뇨, 만성 심질환, 신장질환, 면역억제, 늦은 치료 시작 등이 있다¹⁵⁾. 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스에 감염된 천식 환자를 연구한 외국 논문에서는 천식에 이환된 환자가 천식이 없는 환자에 비해 집중 치료를 필요로 하는 경우가 많았으며($P=0.01$) 폐렴으로 이환되는 경우도 대조군에 비해 의미 있게 많았다($P=0.04$)²⁹⁾. 본원 연구에서는 천명음이 동반된 폐렴일 경우에서 폐렴만 있는 경우보다 산소치료, 스테로이드, 면역글로불린, 인공호흡기 치료 등 적극적인 치료를 필요로 하는 경우가 많았다. Oseltamivir (Tamiflu[®]; F. Hoffmann-laRoche Ltd, Basel, Switzerland)는 세포간 바이러스 전파를 일으키는 neuramidase를 억제하여 사람에게서 인플루엔자 A와 B 치료와 예방을 위해 승인된 항바이러스 약제이다. Oseltamivir는 성인과 1세 이상의 소아에게 사용이 승인되었으나 1세 미만에서는 어린 쥐 실험에서 보인 신경계 독성에 관한 우려로 사용이 허가되지 않았지만 2009 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 대유행시 미국과 유럽에서 1세 미만과 산모에게도 사용이 허가되어 사용되었다. 1세 미만 영아에서

oseltamivir의 효과에 대한 자료는 충분하지는 않지만 1세 미만 영아에게 oseltamivir를 처방했을 시 평균 발열 지속기간이 1-15세 연령대와 비슷한 정도로 감소하는 효과가 있다는 보고가 있다³⁰⁻³². Oseltamivir는 일반적으로 복용에 대한 거부감이 적으며 위장관 증상이 유일한 부작용이나 복용을 중지할 정도로 심하지 않은 것으로 알려졌다³⁰. 본원 연구에서도 1세 미만 영아 71명에서 kg당 3 mg의 oseltamivir 처방이 이루어졌으며 비록 대부분의 환자에서 항바이러스 제제가 처방되어 대조군을 통한 항바이러스제의 효과를 증명하지는 못했지만 신경계 부작용이나 위장관 증상으로 인한 복용 중지가 일어난 경우는 없었다³³. 결론적으로 천명음이 동반된 폐렴경우 그리고 분절성, 대엽성, 간질성, 혼합성 폐렴이나 흉수가 동반된 경우는 조기에 적극적인 치료가 필요하며 1세 미만에서 oseltamivir 사용도 큰 위험은 없는 것으로 생각된다. 본 연구의 제한점으로 의무기록을 통한 후향적 연구이므로 일부 정보가 누락되었을 수 있으며 단일기관에서 시행했다는 제한점이 있다.

요 약

목적: 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스는 2009년 4월 멕시코에서 처음 확인된 후 급속히 전 세계로 확산되어 국내에서도 전국적인 유행을 보였다. 저자들은 2009-2010에 소아에서 유행한 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 감염의 임상적, 역학적 특징을 알아보려고 하였다.

방법: 2009년 8월부터 2010년 2월까지 대구파티마 병원 소아청소년과에서 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 감염으로 확진되었던 2,781명을 대상으로 하였다. 확진은 비인두 가검물을 채취하여 중합효소 연쇄반응 검사에서 양성을 보인 경우로 하였다. 의무기록지를 후향적으로 분석하였다.

결과: 6,786명이 RT-PCR 검사를 받았으며 그중 2,781이 양성이었다. 158명(5.7%)이 입원치료를 받았으며, 입원군의 평균연령(5.4±3.3세)이 비입원군(7.5±

3.9세)에 비해 의미 있게 낮았다($P<0.001$). 입원군 중에서 산소치료, 면역글로불린 및 스테로이드 치료, 인공호흡기 치료가 필요했던 경우는 폐렴 환자에 비해 천명음이 동반한 폐렴 환자에서 의미있게 많았으며($P=0.013$), 폐렴군에서도 기관지성 폐렴에 비해 분절성, 대엽성, 간질성 혼합성, 흉수가 동반된 경우에 보다 적극적인 치료가 필요하였다($P=0.007$). 확진 환자 중 1세 미만의 영아는 83명이었고 그중 71명에서 oseltamivir 처방이 이루어졌고 항바이러스제 사용으로 인한 특이한 이상 소견은 발견되지 않았다.

결론: 2009-2010에 대유행한 A형 인플루엔자 바이러스(H1N1)는 어린 연령 군에서 더 입원치료가 더 많이 필요하였다. 천명음이 동반된 폐렴경우 그리고 분절성, 대엽성, 간질성, 혼합성 폐렴이거나 흉수가 동반된 경우는 조기에 적극적인 치료가 필요하다고 생각된다.

References

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of swine origin influenza A (H1N1) virus infection—Mexico, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:467–70.
- Influenza A (H1N1)—update 44. Geneva: WHO, 2009. Available at: http://www.who.int/csr/don/2009_06_05/en/index.html. Accessed 6 June 2009.
- CDC. CDC Estimates of 2009 H1N1 Influenza Cases, Hospitalizations and Deaths in the United States, April – December 12, 2009. Available at: http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates/April_December_12.htm
- Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605–15.
- Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Griffin J, Hollingsworth TD, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009;324:1557–61.
- Turbelin C, Pelat C, Boëlle PY, Lévy-Bruhl D, Carrat F, Blanchon T, et al. Early estimates of 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus activity in general practice in France: incidence of influenza-like illness and age distribution of reported cases. *Euro Surveill* 2009;14:19341.

- 7) Garske T, Legrand J, Donnelly CA, Ward H, Cauchemez S, Fraser C, et al. Assessing the severity of the novel influenza A/H1N1 pandemic. *BMJ* 2009;339:b2840.
- 8) Korea Center for Disease Control and Prevention (KCDC). Epidemiology of early detected Novel Influenza A (H1N1) in Korea, 2009. *Public Health Wkly Rep* 2009;2:689-91.
- 9) Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009;325:197-201.
- 10) Loftus BG, Price JF. Clinical and immunological characteristics of pre-school asthma. *Clin Allergy* 1986;16:251-7
- 11) Peiris J, Poon L, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *Journal of Clinical Virology* 2009;45:169-73.
- 12) Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009;459:931-9.
- 13) Seong HW, Woo JK. Diagnosis and management of novel influenza A(H1N1). *Korean J Fam Med* 2009;30:843-7.
- 14) Public Health Agency of Canada. Flu watch: July 5, 2009 to July 11, 2009 (week 27). http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/08-09/w27_09/index-eng.php. Accessed July 20, 2009.
- 15) Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis* 1998;178:53-60.
- 16) Hui DS, Lee N, Chan PK. Clinical management of pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection. *Chest* 2010;137:916-25.
- 17) Kim SH. Treatment of severe pandemic influenza A/H1N1 Infection. *Infect Chemother* 2009;5:265-71.
- 18) Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;361:728-9.
- 19) Reddy D. Responding to pandemic (H1N1) 2009 influenza: the role of oseltamivir. *J Antimicrob Chemother* 2010;65 Suppl 2:ii35-40.
- 20) 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;58:941-7.
- 21) Barlow GD; BSAC Council. Swine flu and antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:889-94.
- 22) Lee HJ, Min SJ, Choi JW, Kang EK. Clinical characteristics of hospitalized pediatric patients with 2009 novel influenza A infection. *Pediatr Allergy Dis (Korea)* 2010;20:130-7.
- 23) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñoses-Falcon F, Bautista E et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Eng J Med* 2009;361:680-9.
- 24) Mollura DJ, Aspis DS, Conetta R, Feign DS, Bray M, Taubenberger JK, et al. Imaging findings in a fatal case of pandemic swine-origin influenza A (H1N1). *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1500-3.
- 25) Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1488-93.
- 26) Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Louie J, Sugerman DE, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Eng J Med* 2009;361:1935-44.
- 27) Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, Campagne CG, Rolfo VE, Umberger R, 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.
- 28) Cunha BA. Swine Influenza (H1N1) Pneumonia: Clinical Considerations. *Infect Dis Clin Am* 2009;24:203-28.
- 29) Dawood FS, Kamimoto L, D'Mello TA, Reingold A, Gershman K, Meek J. Children with asthma hospitalized with seasonal or pandemic influenza, 2003-2009. *Pediatrics* 2011;127:e27-32. Epub 2011 Jun 6.
- 30) Smith JR, Ariano RE, Toovey S. The use of antiviral agents for the management severe influenza. *Cric Care Med* 2010;38:e43-51.
- 31) Okamoto S, Kamiya I, Kishida K, Shimakawa T, Fukui T, Morimoto T. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:575-6.
- 32) Tamura D, Miura T, Kikuchi Y. Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection. *Pediatr Int* 2005;47:484.
- 33) CDC Seasonal Flu Website. Recommendations for Use of Antiviral Medications for the Management of Influenza in Children and Adolescent for the 2009-2010 Season - Pediatric Supplement for Health Care Providers. Available at: http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations_pediatric_supplement.htm