

H1N1 2009으로 사망한 임신부 1예

허지안

영남대학교 의과대학 내과학교실

A Fatal Case in Pregnant Woman Infected by H1N1 2009 in Korea

Pregnant women is known to be at risk of high morbidity and mortality from H1N1 2009. Since the emergence of H1N1 2009 in Korean in April 2009, fatal case has not been reported in the Korean pregnant women yet. This is the first report of fatal case in pregnant women associated with H1N1 2009 infection in Korea. A 29-year-old woman at 32 weeks of gestation presented with pneumonia associated with H1N1 2009 infection, progressed into acute respiratory distress syndrome. On the fourth day of admission fetal distress development. The patient died from refractory critical hypoxemia and multiple organ failure on the 5th hospital day in spite of receiving extracorporeal membrane oxygenation therapy and intravenous peramivir.

Key Words: Pandemic, Influenza, Pregnancy, Peramivir, ECMO

서론

H1N1 2009의 유행 기간 동안 감염된 임신부에서 임신부와 태아 모두에게 중증 합병증의 위험이 높다는 결과를 여러 나라에서 보고 하였다[1, 2]. 2010년 6월 12일을 기준으로 확인된 국내 H1N1 2009로 인한 사망자 263명 중 임신부는 없었다. H1N1 2009에 감염된 임신부에서 합병증 발생 및 치명률에 대한 국내 자료가 부족하지만 최근 발표된 8개 병원의 임신부를 대상으로 한 연구에서는 외국과 달리 우리나라 임신부에서 대유행 인플루엔자 감염은 경증이라는 결과를 보고하였다[3].

저자는 다른 기저 질환이 없는 임신 32주의 임신부가 H1N1 2009 감염 후 호흡곤란 증후군으로 악화되어 사망한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

29세 여자 환자가 호흡곤란과 발열을 주소로 2010년 12월 31일 내원하였다. 산과적 합병증이 없는 임신 32주의 임신부로 7일 전부터 기침, 근육통, 오한과 39℃ 이상의 발열이 있었고 인근 산부인과에서 3일간 입원 치료에도 호전이 없어 전원 되었다. 과거력 상 특이병력은 없었으며 신장 160 cm, 체중 52 kg였고 체질량 지수는 20.31 kg/m²으로 정상 범위였다. 환자는 비흡연자로 경남 밀양에 거주하였으며, 당해년도 계절

Ji An Hur

Department of Internal Medicine, The Yeungnam University, Daegu, Korea

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: March 11, 2011

Revised: April 19, 2011

Accepted: April 20, 2011

Correspondence to Ji An Hur

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Yeungnam University of Korea, #317-5, Daemyung-dong, Namgu, Daegu 705-717, Korea

Tel: +82-11-517-7502, Fax: +82-53-654-8386

E-mail: sarang7529@hanmail.net

www.icjournal.org

플루엔자 백신접종은 받지 않았다. 응급실 내원 당시 활력 징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박수 60회/min, 호흡수 22회/min, 체온 39.2°C 였고 의식은 명료하였으며 급성 병색을 보였다. 양 폐야에서 수포음이 청진되었고 호흡 보조근 사용이 관찰되었다. 태아 심 박동은 120회/min으로 안정되어 있었다. 말초 혈액 검사 상 백혈구 7,570/mm³ (중성구 88.5%, 단핵구 0.4%, 임파구 9%), 혈색소 9.5 g/dL, 혈소판 126,000/mm³, C-단백반응 11.992 mg/dL, INR 0.87이었다. 혈청 생화학 검사에서 AST 44 U/L, ALT 15 U/L, CPK 215 U/L, LDH 600 U/L, BUN 49 mg/dL, creatinine 1.31 mg/dL이었다. 산소를 투여하지 않고 검사한 동맥혈 가스 검사는 산도 7.455, 산소분압 45.4 mmHg, 이산화탄소분압 31.2 mmHg, 산소포화도 80.2%로 급성 호흡 부전을 보였다. 응급실 내원 당시

흉부 방사선 사진에서 양측 폐 하엽에 미만성 침윤(Fig. 1A)을 보여 흉부 전산화 단층 촬영을 시행하였고 양측 폐에 다발성의 미만성 간유리 음영과 경화 소견을 보였다(Fig. 2). 지역 사회 획득 폐렴 진단 하에 항생제(ceftriaxone, 2 g/day)를 투여하였다.

입원 2일째 호흡곤란이 악화되었고 흉부 방사선 사진에서 양 폐야 하부에서 침윤이 증가하였다(Fig. 1B). 응급실 내원시 비강도말로 시행한 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응 검사에서 H1N1 2009가 확진되어 oseltamivir 150 mg을 하루 2회 경구 투여하였고 methylprednisolone 1 g을 하루 1회 정주하였다. 객담 도말 그람염색과 세균 배양에서 배양된 세균은 없었다. 수 시간 동안 마스크로 산소를 10L/분으로 공급하였으나 저산소증이 악화되어 기도 내 삽관을 시행하고 기

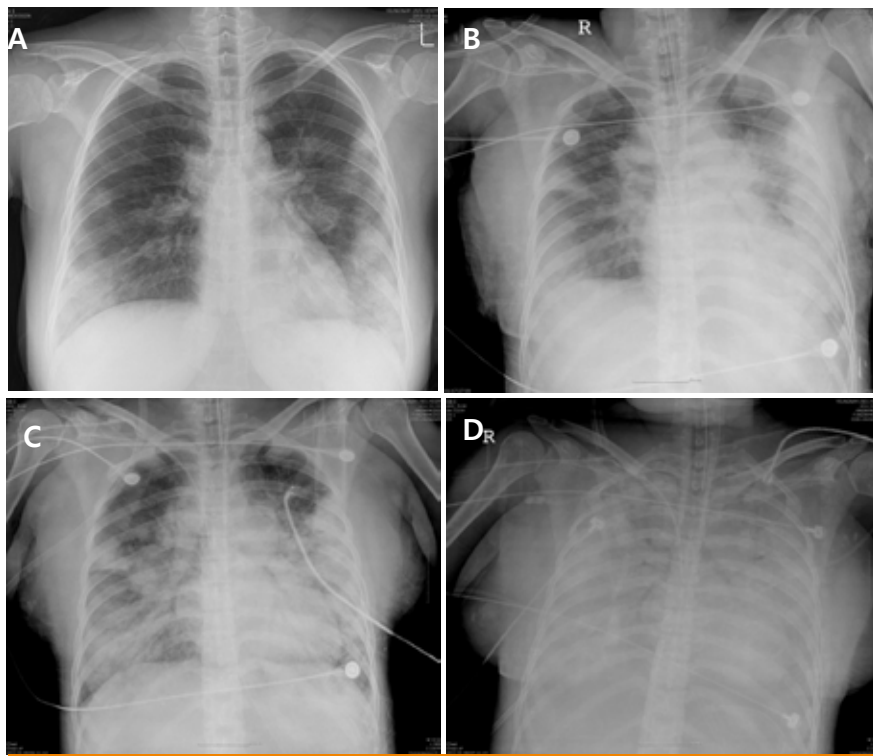


Figure 1. Chest radiography at the 1st (A), the 2nd (B), the 3rd (C) and the 5th day (D) of admission showed progression multifocal patchy consolidation both lung fields.

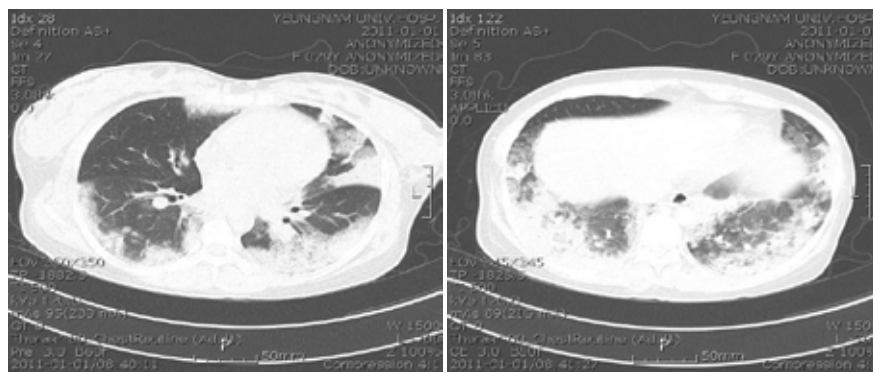


Figure 2. High resolution computed tomography of the chest at the 2nd day of admission showed bilateral consolidation and nodules.

계환기(용적조절모드, 흡입산소분율 1.0, 분당 환기량 6 mL/예측 체중, 고원압 30 cmH₂O, 호기말양압 8 cmH₂O)를 시작하였다. 의료진은 제왕절개를 결정했으나 보호자가 동의하지 않아서 제왕절개는 실시하지 못했다.

입원 4일째 태아 심 박동이 들리지 않았다. 승압제를 투여하여도 혈압은 상승하지 않았고 기계환기 유지에도 산소포화도가 안정되지 않아 정맥-정맥 체외막 산소화 요법을 시행하였다. 동맥혈 가스 검사는 산도 6.735, 산소분압 199 mmHg, 이산화탄소분압 53.2 mmHg, 산소포화도 63.7%이었고 흉부 방사선 상 양측 전엽으로 폐침윤이 진행하여(Fig. 1C) oseltamivir를 중단하였고, 환자의 신기능을 고려해(creatinine clearance 10 mL/min 미만) peramivir 100 mg을 정맥 주사하였다. 항생제는 meropenem (1 g, 하루 1회), vancomycin (1 g, 3일에 1회)으로 변경하여 투여하였다. 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응 추적 검사 결과는 음성으로 확인되었다. 다발성 장기부전이 진행하여 입원 5일째 사망하였다.

고찰

2009-2010절기 대유행 기간 동안 대부분 감염자들은 계절 인플루엔자와 증상이 유사하며 경미하게 나타나 자연 치유되었으나 소수의 환자는 급성 호흡곤란 증후군과 다발성 장기 부전으로 진행하여 사망하였다[4]. 임신부는 인플루엔자의 고 위험군으로 알려져 왔는데 과거 인플루엔자 대유행처럼 H1N1 2009에 감염된 임신부는 기저 질환 동반에 관계없이 입원률이 높았고 중증 감염으로 인한 사망, 자연유산과 조기분만 같은 임신 합병증 발생 위험이 높았다[1, 5]. 임신 주수가 높을수록 중증 급성 호흡곤란 증후군으로의 진행 확률이 높았으며, 저산소증은 임신부의 중환자실 입원 사유의 19%에 해당하였다[6, 7].

임신 시 기계적, 면역학적, 호르몬의 변화가 오게 되는데 이는 감염에 대한 과도한 면역반응으로 폐 손상을 야기할 수 있다[8]. 맥박수 증가, 심박출량 및 산소 소비의 증가와 감소된 폐 탄성과 같은 임신 기간 동안의 신체 변화가 호흡부전의 위험을 증가시킨다[1, 8]. 많은 보고에서 진단이 너무 늦었거나 또는 치료가 너무 늦어진 것이 치명률 증가의 주원인일 수 있음을 언급하였다[6, 9]. 또한, 태아에 미치는 영향이 두려워 임신부에서 적극적 치료를 망설일 수 있는데, 임신부에서 증상 발현 후 항바이러스제 투여의 지연은 H1N1 2009 감염 시 심각한 결과를 초래하는 독립적인 위험인자로 알려져 있다[1, 10].

분만 자체가 면역학적인 그리고 생리적 변화를 제거할 수 있기 때문에 분만이 임신부에서 선호되는 치료 방법일 수 있다[11]. 임신부의 호흡부전이 있을 경우 분만의 적정 시간과 방법이 정해지지 않았기 때문에 분만은 모체와 태아의 상황에 따라 고려되어야 한다[10]. 이전의 대유행에서 알려진 것처럼 폐렴으로 진행한 임신부는 조기 분만이나 자연 유산의 빈도가 높다[9]. 따라서, 인플루엔자 대유행기에는 임신부는 우선 예방접종 군으로 적극적으로 백신접종을 권장해야 한다[12].

2009년 4월부터 2010년 6월 사이 우리나라에서 공식적으로 파악된 H1N1 2009에 감염되어 사망한 263명 중에서 임신부는 한 명도 없었다

[13, 14]. 후향적으로 국내 8개 병원의 임신부를 대상으로 분석한 한 연구에서 H1N1 2009에 감염된 임신부에서 중증 감염이나 사망이 없었고 임신 합병증도 관찰되지 않아 우리나라 임신부에서 H1N1 2009 감염은 경증이라고 보고하였다[3]. 이와는 대조적으로 외국에서 발표된 대부분의 연구에서는 과거 대유행 인플루엔자처럼 H1N1 2009에 감염된 임신부는 급성 호흡 부전, 사망, 자연유산, 조기분만 등이 발생하는 경우가 비 임신부보다 더 흔하다고 알려져 있고 세계 보건 기구에서도 임신을 고 위험 인자로 분류하였다[1]. 미국 임신부는 일반 인구 집단과 비교하여 입원률이 약 4배라고 하였고 미국 캘리포니아에서의 보고는 H1N1 2009에 감염된 94명의 임신부 중 2명이 자연유산을 경험하였고 8명이 사망하였다고 한다. 8명의 사망자들의 경우 증상 발현 후 항바이러스제가 투여된 시기는 평균 6.5일이었고 H1N1 2009로 인한 임신부 사망률은 10만 생존 출생 당 4.3으로 추정하였다[15]. 호주와 뉴질랜드에서는 임신 주수 20주 이상의 임신부 감염자의 경우 중환자실 입원률이 일반 인구 집단보다 13배에 달했다. 중환자실에 입원한 임신부 64명 중 40명이 기계환기를 시행하였고 9명(14%)은 체외 산소화 요법을 시행 받았으나 7명(11%)은 사망하였다. 임신부 64명 중에 4명이 자연유산을 하였고 22(64%)명에서 조기 분만을 경험하였다. 32명(57%)의 신생아가 신생아 중환자실에 입원하였으며, 3명의 태아 사망이 있었다[16].

반면에, 일부 아시아 지역에서는 H1N1 2009에 감염된 임신부에서 사망률이나 합병증 발생률이 높지 않았다고 보고하였다. 싱가포르에서 보고한 바에 따르면 H1N1 2009에 감염된 임신부 211명 중에서 66명만이 병원에 입원하였고 이들 중 2명만이 폐렴 증상을 보였다. 증상 발현 후 병원에 내원한 평균 소요 시간이 2일이었고 증상 발현 후 항 바이러스 복용까지 걸린 평균 시간이 2일이었다. 연구자들은 조기 진단과 조기 치료가 낮은 사망률의 원인으로 추정하였다[17]. 우리나라 보고에서도 예방접종과 조기 치료 덕분에 임신부에서 중증 감염 및 합병증 발생률이 낮은 것으로 추정하였다[3].

본 증례의 환자는 단순 급성 열성 질환으로 생각하여 의료 기관을 조기에 방문하지 않았고 5일간 발열이 지속되어서야 방문한 인근 의원에서도 인플루엔자 감염을 의심하였으나 약물이 태아에 미치는 영향을 우려하여 수액 공급만 이루어졌다. 호흡곤란이 동반되어 본원으로 전원 되었으나 응급실 일차 진료에서 H1N1 2009에 대한 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응 검사 결과 통보 시까지 항바이러스제의 경험적 투여가 이루어지지 않았다. 내원 후 16시간이 지난 후, 증상 발현 후 8일이 경과한 시점에서야 고 용량 oseltamivir가 투여 되었다. 불행하게도 환자는 임신 주수 32주의 산모로 H1N1 2009에 대한 예방 접종력이 없었다. 환자는 지속적인 악화 소견을 보여 peramivir로 교체하고 체외막 산소화 치료를 시행하였으나 다발성 장기 부전으로 사망하였다. 그밖에, 항바이러스제 내성을 치료 실패의 요인으로 고려해 볼 수 있겠으나 환자의 추적 검사 결과 음성이었으며, 국내 2009 H1N1 인플루엔자 바이러스의 oseltamivir 내성률이 1% 미만인 점을 고려할 때 가능성은 매우 낮겠다[18].

본 증례 환자의 거주지인 경남 밀양의 2010년 52주의 표본감시에서 인플루엔자 의사환자 분율은 외래환자 1,000명당 26.69명이었고 인플루엔자 바이러스 검출률은 61.1%이었다[19].

결론적으로, H1N1 2009에 감염된 임신부에서 낮은 사망률과 합병증을 보고하는 연구에서는 모두 조기 진단과 조기 치료가 이루어졌다. 우리나라에서도 H1N1 2009에 감염된 임신부는 고 위험군으로 판단하고 적극적인 조기 진단과 치료가 이루어져야 한다. 임신중이거나 임신을 계획 중인 가임기 여성에서 인플루엔자 유행 시기 전 예방접종이 강조되어야 한다.

References

- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Louie JK, Christ CM, Bohm SR, Fonseca VP, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Lutterloh E, Harris ML, Burke C, Cocoros N, Finelli L, MacFarlane KE, Shu B, Olsen SJ; Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-8.
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Macfarlane K, Cragan JD, Williams J, Henderson Z; Pandemic Influenza and Pregnancy Working Group. Pandemic influenza and pregnant women: summary of a meeting of experts. *Am J Public Health* 2009;99 (Suppl 2):S248-54.
- Kim BN, Kwak YG, Moon CS, Kim YS, Kim ES, Lee KS, Lee CS, Hur JA. Pandemic influenza (H1N1 2009) among pregnant Korean women. *Infect Chemother* 2011;43:55-9.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women - United States, April-May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:497-500.
- Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, Mitchel EF Jr, Snowden MS, Wood LB, Dittus RS, Griffin MR. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1705-12.
- Vasquez DN, Estenssoro E, Canales HS, Reina R, Saenz MG, Das Neves AV, Toro MA, Loudet CI. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients requiring ICU admission. *Chest* 2007; 131:718-24.
- Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33 (10 Suppl):S390-7.
- Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998;148:1094-102.
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis* 2008;14:95-100.
- Lapinsky SE. H1N1 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients. *Crit Care Med* 2010;38 (4 Suppl):e52-7.
- Daily WH, Katz AR, Tonnesen A, Allen SJ. Beneficial effect of delivery in a patient with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1990;72:383-6.
- Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, Iskander JK, Wortley PM, Shay DK, Bresee JS, Cox NJ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-62.
- Kim HS, Kim JH, Shin SY, Kang YA, Lee HG, Kim JS, Lee JK, Cho B. Fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Korea. *J Korean Med Sci* 2011;26:22-7.
- Lee H, Kang YA, Kim HS, Shin SY, Kim JH, Kim JS, Hong SB. Epidemiological characteristics based on the underlying diseases for the deaths related to pandemic H1N1 influenza in Korea. *Korean J Crit Care Med* 2010;25:83-8.
- Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA; California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010;362:27-35.
- ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c1279.
- Lim ML, Chong CY, Tee WS, Lim WY, Chee JJ. Influenza A/H1N1 (2009) infection in pregnancy--an Asian perspective. *BJOG* 2010; 117:551-6.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Influenza and Respiratory Virus Weekly Report. Available at: <http://www.cdc.gov>. Accessed 14 April 2011.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Sentinel Surveillance Report. Available at: <http://www.cdc.go.kr/kcd/home/jsp/observation/influenza/out/INFLOUT1200Detail.jsp?menuid=110253&appid=kcdconf&contentid=6286&pageNum=1&tabinx=1&sub=4&img1file=&img2file=&img3file=&html1file=&html2file=&html3file=&othfile=&idn=614813§ion=total&kw=%ED%86%B5%ED%95%A9%EA%B2%80%EC%83%89%EC%96%B4%EB%A5%BC+%EC%9E%85%EB%A0%A5%ED%95%98%EC%84%B8%EC%9A%94&year=2010&week=52>. Accessed 28 February 2011.