

## 신장이식 환자에서 발생한 신종인플루엔자 A (H1N1) 감염

연세대학교 의과대학 외과학교실<sup>1</sup>, 연세대학교 장기이식센터<sup>2</sup>, 인제대학교 의과대학 서울백병원 외과학교실<sup>3</sup>

이아란<sup>1</sup> · 김유선<sup>1,2</sup> · 김명수<sup>1,2</sup> · 주동진<sup>1,2</sup> · 이병모<sup>3</sup> · 김현정<sup>2</sup> · 김순일<sup>1,2</sup>

## Swine Influenza A (H1N1) Infection in Renal Transplant Recipients

Aran Lee, M.D.<sup>1</sup>, Yu Seun Kim, M.D.<sup>1,2</sup>, Myoung Soo Kim, M.D.<sup>1,2</sup>, Dong Jin Joo, M.D.<sup>1,2</sup>,  
Byung Mo Lee, M.D.<sup>3</sup>, Hyun Jung Kim, R.N.<sup>2</sup> and Soon Il Kim, M.D.<sup>1,2</sup>

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine<sup>1</sup>, Research Institute for Transplantation, Yonsei University<sup>2</sup>,  
Department of Surgery, Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine<sup>3</sup>, Seoul, Korea

**Background:** Novel H1N1 influenza A was a pandemic disease in 2009. However, limited data are available on renal transplant recipients undergoing long-term immunosuppression who contracted novel H1N1 influenza A.

**Methods:** We analyzed 2,345 patients who had been tested with H1N1 swab real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction test (rRT-PCR) between May 2009 and February 2010. Of them, 30 were kidney recipients who underwent kidney transplantation between April 1979 and 2, May 2009 before the first diagnosis of H1N1 influenza A in Korea. The clinical characteristics, treatment, and outcome of renal transplant recipients with confirmed H1N1 influenza were reviewed retrospectively.

**Results:** A total of 1,543 (66.7%) general patients were swine influenza A confirmed. Of the 30 transplant patients, 19 (63.3%) were confirmed with swine influenza A. The mean age of the general patients at diagnosis of swine influenza A was younger than that of renal recipients ( $16.5 \pm 16.1$  vs.  $39.7 \pm 11.5$  years,  $P < 0.0001$ ). More patients died in the transplant group than in the general patient group even after oseltamivir (Tamiflu) treatment. When comparing the cured group with the dead group of transplant patients, the dead group had a longer duration between symptom manifestation and the beginning of treatment than the cured group (7 [5-7] vs. 2 [1-14] days,  $P = 0.007$ ). The dead group presented more complications such as pneumonia ( $P = 0.009$ ).

**Conclusions:** H1N1 influenza A can cause severe illness in kidney transplant recipients. We suggest that early diagnosis and treatment with an antiviral agent produces good results in kidney transplant recipients as in the general population.

**Key Words:** Infection, Kidney transplantation, Swine-Origin Influenza A H1N1 Virus

**중심 단어:** 감염, 신장이식, 신종인플루엔자 A

## 서 론

1930년 돼지인플루엔자(Swine influenza, novel H1N1 influenza A)가 처음 보고된 이후로, 신종인플루엔자 A 감염환자는 2009년 3월 멕시코에서 발병을 시작으로 세계적으로 유행하여, 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 2009년 6월 전세계적인 유행성 감염으로 선포하

였고, 2009년 10월 191개국에서 신종인플루엔자 A 감염환자 375,000명 중 4,500명이 사망(1.2%)하였음을 보고하였다(1). 우리나라 질병관리본부(Korea Center for Disease Control and Prevention, KCDC)는 2010년 2월까지 4,700명의 감염환자 중 240명(5.1%)이 사망하였음을 보고하였다(2).

신종인플루엔자 A의 증상은 대부분 전형적인 인플루엔자 유사질환(influenza-like illness, ILI)의 양상으로 젊은 성인이나 소아에서 호발하지만, 증상이 경하고 합병증이 적으나 노인(65세 이상), 임산부, 면역이 저하된 환자나 만성적 호흡기질환, 신질환, 심질환이 있는 환자는 합병증 발병이 높은 고위험군이다(3-5). 또한, 이식환자에서 매년 인플루엔자 감염은 폐렴을 흔히 유발하며 급성

책임저자 : 주동진, 서울시 서대문구 신촌동 134번지  
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752  
Tel: 02-2228-2105, Fax: 02-313-8289  
E-mail: djoo@yuhs.ac

접수일 : 2010년 7월 29일, 심사일 : 2010년 8월 30일  
게재승인일 : 2010년 10월 5일



**Table 1.** Comparison of clinical characteristics in general versus transplant patients

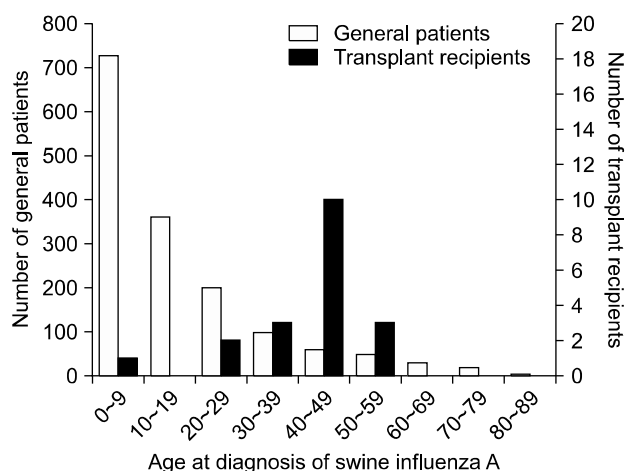
Properties	General patients (n=2,315)	Transplant patients (n=30)	P
Sex (M:F)	1,180:1135	14:16	0.715
Age (years)	17.7±18.0	38.7±10.5	<0.0001
OPD:IPD	1,913:402	20:10	0.030
Positive rRT-PCR	1,543 (66.7%)	19 (63.3%)	0.700
Sex (M:F)	824:719	9:10	0.649
Age (years)	16.5±16.1	39.7±11.5	<0.0001
Inpatients ratio	1,174:369	9:10	0.012
Hospitalization (days)	7.3±16.0	9.9±8.3	0.603
Mortality	11 (0.7%)	3 (15.8%)	0.001

Abbreviations: OPD, outpatient department; IPD, inpatient department; rRT-PCR, real-time reverse transcription polymerase chain reaction.

**Table 2.** Clinical characteristics of three transplant groups

Factors	Group A <sup>a</sup>	Group B <sup>b</sup>	Group C <sup>c</sup>	P
Sex				0.121
Male	1,253	5	9	
Female	695	6	10	
Age at transplantation	38 (2~71)	27 (15~51)	44 (9~54)	0.078
Main immunosuppressive agent				0.784
Azathioprine	41 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Cyclosporine A	1,433 (73.6%)	7 (63.6%)	14 (73.7%)	
Tacrolimus	474 (24.3%)	4 (36.4%)	5 (26.3%)	
Antimetabolite				0.918
Yes	1,035 (53.1%)	6 (54.5%)	9 (47.4%)	
No	913 (46.9%)	5 (45.5%)	10 (53.6%)	
Retransplantation				0.739
Yes	159 (8.2%)	0 (0.0%)	2 (10.5%)	
No	1,789 (91.8%)	11 (100%)	17 (89.5%)	
Acute rejection episode				0.433
Yes	469 (24.1%)	1 (9.1%)	6 (31.6%)	
No	1,479 (75.9%)	10 (90.9%)	13 (68.4%)	

<sup>a</sup>no symptom and no diagnostic work-up; <sup>b</sup>negative result of H1N1; <sup>c</sup>positive result of H1N1 polymerase chain reaction.

**Fig. 1.** Distribution of age at diagnosis of swine influenza A.

bine) 2명(10.5%), 마이코페놀린산(mycophenolic Na) 1명(5.3%), 보조 면역억제제를 사용하지 않은 환자가 10명(53.6%)이었다. 19명의 환자 중 이식 후 1년 이내에 급성 거부반응이 발생하여 치료받았던 환자는 6명(31.6%)이었다. 이러한 이식관련 특성은 Group A, B, C 군 모두에서 통계적 차이를 보이지 않았다(Table 2).

## 2) 이식환자군에서의 신종인플루엔자 A 감염 특성

신종인플루엔자 A 확진환자 19명의 진단 당시 평균 연령은 48.9±11.1세이며, 신장이식 후 평균 121.6±75.5개월(22~286개월) 경과시점에 신종인플루엔자에 감염되었다. 감염경로는 주로 원인미상이 14명(73.7%)으로 가장 많았고, 가족과의 접촉이 2명(10.5%), 회사, 여행, 원내감

염이 각각 1명(5.3%)씩 조사되었다. 증상으로는 기침을 호소하는 환자가 15명(78.9%)으로 가장 많았고, 발열 14명(73.7%), 두통 5명(26.3%), 호흡곤란 3명(15.8%), 구토 1명(5.3%), 설사 1명(5.3%)을 보였고, 신종인플루엔자 A 감염과 관련된 발열 및 호흡기 증상이 없었던 환자는 1명(5.3%)이었다. 특이증상이 없었던 1명의 환자는 뇌경색으로 응급실을 경유 입원한 환자로 응급실에서 시행한 H1N1 rRT-PCR 검사에서 우연히 양성인 환자였다. 이러한 증상발현으로부터 타미플루 치료시작까지의 기간은 평균  $3.5 \pm 3.2$ 일(1~14일)이었다. 19명의 환자 중 흉부방사선사진으로 이상소견을 보인 환자는 3명(15.8%)이었다. 이들 중 1명은 우측 폐에 국소적인 결절을 보였으나 완치되었고, 2명은 양측 폐의 하엽에서 결절과 흉막액 소견을 보였으며 치료에 실패하여 사망한 예였다. 합병증은 폐렴이 4명(21%), 설사나 복통 등의 위장관질환이 2명(10.5%)이었다. 확진환자 19명 중 입원치료를 받은 환자는 10명(52.6%)이었고, 증상이 경미하여 외래에서 통원치료를 시행한 환자는 9명(47.4%)이었다. 이들은 모두 타미플루 75 mg을 5일간 하루 2회 경구 투여하는 요법을 시행 받았고, 중환자실에 입원하여 증상이 호전되지 않았던 3명 환자의 경우에서만 치료기간을 연장하였

다. 입원치료를 받은 환자 중 일반병실에서 치료 받은 환자는 7명(36.8%)이었고, 중환자실에 입실한 경우는 3명(15.8%)이었다.

### 3) 치료결과

일반환자군에서 신종인플루엔자 A 확진환자 1,543명 중 사망환자는 11명(0.7%)이었으며, 이들의 평균연령은  $62.5 \pm 22.7$ 세였다. 이 중 1세 미만 소아환자 1명을 제외하고 모두 54세 이상이었다. 11명의 환자를 제외한 1,551명(99.3%)의 환자들은 타미플루 치료로 증상이 호전되었다. 11명의 환자 중 신종인플루엔자 A가 직접적인 사망의 원인이 된 경우는 5명이었으며, 사망환자 11명 모두에서 폐렴 등의 합병증이 동반되었으며, 2명의 환자를 제외하고는 고혈압, 당뇨 등 심혈관계 합병증을 기저 질환으로 가지고 있던 환자들이었다. 이들 사망환자들의 평균 재원일수는  $49.4 \pm 66.7$ 일이었다.

이식환자군에서는 타미플루 사용 후 확진환자 19명 중 16명(84.2%)이 완치되었고, 3명(15.8%)의 환자는 사망하였다. 완치 군과 사망 군의 임상적 특성을 비교하였을 때, 사망 군에서 증상발현 후 치료까지의 기간이 7 (5-7)일로 완치 군 2 (1-14)일보다 길었고( $P=0.007$ ), 폐렴 등

**Table 3.** Factors that affect to the treatment outcome in transplant patients

Factors	Treatment Outcome		P
	Cured (n=16)	Patient death (n=3)	
Age at H1N1 diagnosis (years)	44.5 (9~54)	30.0 (22~37)	<b>0.042</b>
Months from transplantation to H1N1 (months)	106 (22~203)	239 (63~286)	0.162
Days from symptom to treatment	2 (1~14)	7 (5~7)	<b>0.007</b>
Acute rejection history within 1 year after transplantation	4 (25.0%)	2 (66.7%)	0.222
Symptom			0.453
Cough	13 (81.3%)	2 (66.7%)	
Fever	12 (75.0%)	2 (66.7%)	
Dyspnea	1 (6.3%)	2 (66.7%)	
Headache	5 (31.3%)	0	
Comorbidity			<b>0.009</b>
None	14 (87.5%)	0	
Pneumonia	1 (6.3%)	3 (100%)	
Diarrhea or abdominal pain	1 (6.3%)	1 (33.3%)	
Past and current medical history			
Hypertension	12 (75.0%)	3 (100%)	>0.999
Diabetes	6 (37.5%)	1 (33.3%)	>0.999
Malignancy	0	1 (33.3%)	0.158
Cardiac problems	2 (12.6%)	0	>0.999
Coronary disease	1 (6.3%)	0	
Valvular disease	1 (6.3%)	0	
Hepatitis B	1 (6.3%)	0	>0.999
Hospitalization (days)	0 (0-10)	20 (13~28)	<b>0.001</b>

의 동반질환이 더 많이 발생하였다( $P=0.009$ ). 사망군에서의 평균 입원기간은 20일(13~28일)로 치료군보다 길었다( $P=0.001$ ). 신종인플루엔자 A 진단 당시의 연령이 사망군에서 30세(22~37세)로 치료군 44.5세(9~54세)보다 어렸다. 그 외 이식 후 신종인플루엔자 A 감염이 발생한 이식 후 기간, 이식 후 1년 이내 급성 거부반응의 병력, 신종인플루엔자 A의 증상 등에서는 치료군과 사망군간에 통계적인 차이를 보이지 않았다(Table 3).

신종인플루엔자 A 감염의 증상은 완치한 환자군과 사망한 환자군에서 기침이 각각 13명(81.3%), 2명(66.7%), 열이 난 경우는 12명(75.0%), 2명(66.7%), 호흡곤란을 호소한 경우는 1명(6.3%), 2명(66.7%), 두통이 있던 경우는 5명(31.3%), 0명으로 발현증상과 치료결과 간에는 유의한 연관성이 없었다( $P=0.453$ ). 환자의 과거력 및 현병력에서 치료군과 사망군에서, 고혈압, 당뇨, 악성 종양, 심혈관계 질환, B형 간염 등에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3). 신종인플루엔자 A 감염의 합병증은 완치한 환자군에서 폐렴과 설사, 복통 등의 소화기계 장애가 각각 1명(6.3%)씩이었고, 사망 환자군에서는 폐렴은 3명(100%) 소화기계 장애는 1명(33.3%)으로 동반질환이 있는 경우에 치료결과에 좋지 않은 영향을 미치는 것으로 나타났다(Table 3,  $P=0.009$ ).

본 연구에서 19명의 환자 중 폐렴은 4명(21%) 이중 3명은 사망하였고 1명은 완치하였다. 이들 중 3명은 간질성 폐렴이었고, 1명은 박테리아(*Acinobacter baumannii*)에 의한 대엽성 폐렴과 간질성 폐렴이 동반하였다. 중환자실로 입원한 3명은 모두 급성 호흡부전, 폐혈성 속, 다발성 장기부전으로 사망하였다. 이들 중증환자 중 이전에 림프종으로 항암치료를 받은 1명의 환자에서 림프구감소증이 나타났다. 다른 1명은 박테리아 동반감염으로 중증 폐렴과 기종격동 소견을 보였다. 나머지 환자는 입원 당시 혈중 크레아티닌 상승과 열감을 주소로 내원하여 이식전 조직검사에서 급성 거부반응으로 나타나 스테로이드 강타요법을 3회 시행 받은 환자로, 이후 발열이 지속되어 시행한 rRT-PCR 검사에서 신종인플루엔자 A 확진을 받고 치료 받던 중 폐렴이 동반되어 사망하였다.

19명의 확진환자를 3일 이내 치료를 시작한 군(12명)과 3일이 경과한 후 치료를 시작한 군(7명)으로 나누어 비교하였을 때, 증상에 있어서 발열과 호흡곤란에서 차이를 보였다. 발열은 3일 이내 치료군에서 더 많았으며(91.7% vs. 42.9%,  $P=0.038$ ), 호흡곤란은 3일 경과 후 치료군에서 더 많았다(0% vs. 42.9%,  $P=0.036$ ). 그 외 임상적 특성에서 두 군간의 통계적 차이는 없었다. 사망환자는 3일 경과 후 치료군에서만 발생하였다( $P=0.036$ ).

## 고 찰

2010년 6월 11일 현재 전 세계 214개 국가에서 신종인플루엔자 A 감염으로 인한 사망자는 18,156명 이상으로 보고되었고, 대륙별로는 미주 지역이 8,423명으로 가장 많으며, 유럽 지역 4,879명, 서태평양 지역 1,838명, 동남아시아 지역 1,829명, 동지중해 지역 1,019명, 아프리카 지역 168명으로 나타난 것으로 확인되었다(1). 국내에서도 2009년 5월 2일 첫 확진환자가 보고된 이후로 질병관리본부에서는 신종인플루엔자 A 위기단계를 '관심'에서 2009년 10월 감염 발생율의 정점에 이르러 '심각'으로 격상해서 유지해오다 2010년 3월 8일자로 '주의'로 두 단계 하향 조정하였으나, 2010년 2월까지 4,700명의 감염환자 중 240명(5.1%)이 사망하였음을 보고하였다(2).

신종인플루엔자 A 감염은 인플루엔자 A의 일종으로 대표적인 H1N1 돼지인플루엔자, 계절성 H3N2 인플루엔자, H1N1 조류인플루엔자 바이러스의 유전물질이 혼합되어 사람에게 감염을 일으킨다(8). 신종인플루엔자 A 바이러스의 전파는 감염된 호흡기 분비물을 통한 사람과의 접촉을 통해 이루어지며, 모든 체액과 분비물에서 전염성이 있다. 잠복기는 1~7일로 계절성 독감과 비슷하다. 감염된 환자는 증상이 나타나기 하루 전부터 바이러스를 보관하고 있으며 적어도 증상이 완화되기 전까지는 이를 유지한다(9,10). 최근의 연구는 발병 후 5일까지는 80% 정도, 7일까지는 40% 정도, 10일까지는 10% 정도까지 바이러스를 보관한다고 보고하였다(11). 소아나 젊은 성인에서 바이러스를 보존하는 시기는 10일 이상으로 길며 면역저하환자 역시 몇 주 이상 바이러스를 보존할 수 있어, 치료시기 및 항바이러스제 유지기간이 환자의 치료결과에 영향을 미칠 것으로 생각된다(10,12,13).

2009년 전 세계적으로 유행한 신종인플루엔자 A 감염은 계절성 인플루엔자와는 다르게 소아와 젊은 성인에서 발생빈도가 높았는데, 사망한 환자의 87%(보통 17%), 중증 폐렴의 71%(보통 32%)가 5~59세 환자였다. 이러한 보고는 1957년 유행한 H1N1 바이러스에 면역력을 가지고 있는 사람들이 생존해 있기 때문인 것으로 추측하고 있다(14). 그러나 치사율은 65세 이상에서 더 높았다(15). 본 연구에서는 신종인플루엔자 A의 진단 시 연령과 치료결과와는 통계적 유의성을 보이지 않았다. 일반 환자에서는 고 연령의 환자에서 치사율이 더 높았지만, 이식환자에 있어서는 연령과 무관하게 면역억제 상태에 있기 때문인 것으로 사료된다.

매년 유행하는 인플루엔자 감염은 임상양상이나 동반질환이 비 특이적인 감염부터 급속도로 진행되는 폐렴과

지 다양하게 보인다. 특히 노인, 심혈관계, 호흡기계 질환, 면역저하환자인 경우에 중증감염으로 인한 합병증 발병이 높다고 보고되고 있다(16,17). 인플루엔자 감염과 유사하게 신종인플루엔자 A 감염의 증상은 기침(98%), 열(96%), 두통(82%), 목아픔(82%), 콧물(82%), 근육통(80%)이 대부분이었고, 오심(55%) 설사(48%), 위통(36%) 등의 소화기계 증상도 보고되었다(18). 합병증 역시 인플루엔자 감염과 유사하게 심근염, 박테리아 동반 감염, 신경계 합병증 등이 있으며, 폐쇄성 폐질환, 울혈성 심부전, 간부전, 조절되지 않는 당뇨, 면역저하환자에서 급성 호흡곤란증후군 및 2차적인 박테리아 감염, 폐혈성 속, 다발성 장기부전으로 진행률이 더 높은 것으로 보고되고 있다(19,20). 미국에서 272명의 입원환자를 대상으로 한 연구에서 동반질환으로 천식(28%), 비만(29%), 당뇨(15%)순으로 많았고, 이중 중환자실로 입원한 경우는 25%를 보였으며(21), 오스트레일리아에서 시행한 연구에서는 27%로 미국의 데이터와 비슷하였다(22). 브라질의 한 기관에서 시행한 19명의 신장이식 후 신종인플루엔자 A 감염환자 연구에서 위와 비슷하게 기침(100%), 열(84.2%), 호흡곤란(78.9%), 근육통(42.1%) 그리고 콧물(36.8%)의 증상을 보인 것으로 보고하였다(23). 이식환자를 대상으로 한 본 연구에서도 증상 및 동반질환의 빈도는 일반환자에서와 큰 차이를 보이지 않았다.

병의 중증도에 있어서는, 본 연구에서 15.8%의 환자가 중환자실 치료를 받았고, 이는 미국(25%)이나 오스트레일리아(27%)의 일반환자의 경우보다 낮은 비율이었다. 브라질에서 이식환자를 대상으로 한 연구에 따르면, 중환자실 치료를 받은 환자는 19명 중 5명(26.3%)으로 일반환자와 비슷하였지만, 115명의 신종인플루엔자 A 확진된 이식환자를 대상으로 한 미국의 다기관 연구에서는 폐렴은 25.2%, 중환자실 입실은 13%로 보고한 바, 신종인플루엔자 A 감염은 이식환자보다 일반환자에서 중증도가 더 높았음을 알 수 있다(14, 23). 그러나 사망률에 있어서는 세계적으로 1.2%, 우리나라는 5.1%인데 반하여 본 연구에서는 적은 수의 환자를 대상으로 하였으나 감염환자의 15.8%로 사망률이 높게 나타났다. 이식환자를 대상으로 한 다른 연구에서도 일반환자보다 높은 사망률(10.5%)을 보였다(23). 앞서 언급한 바와 같이 이식환자의 경우 면역억제 상태로 인한 동반질환의 발생으로 중증감염이 증가하는 것이 사망률의 증가와 관련 있을 것으로 생각한다. 이식 받은 환자에서는 면역저하된 상태로 박테리아 감염이 흔하며, 박테리아 동반감염은 인플루엔자 증상이 완화된 이후에도 감염의 경과를 복잡하게 하기 때문에 조기발견을 통해 적절한 치료를 받도록 해

야 한다(8,24).

일반환자에 비해 이식 받은 환자에서는 인플루엔자 감염으로 인한 중증감염의 위험이 증가되며 거부반응 역시 증가되는 것으로 알려져 있다. 이것은 인플루엔자 바이러스에 대한 불충분한 항체로 바이러스에 대한 면역반응이 약하기 때문이며, 반대로 인플루엔자 감염은 이식기관에서 바이러스 복제시기 동안 인터루킨 1(interleukin-1, IL-1), 인터루킨 6(IL-6), 인터루킨 8(IL-8), 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF) 등의 사이토카인 생성으로 면역 반응을 활성화시켜 이식기관의 거부반응을 일으키기 때문이다(6). 본 연구에서는 급성 거부반응과 신종인플루엔자 A 감염이 동반된 경우가 사망환자군에서 1명 있었으며 거부반응 치료 이후 항바이러스제 투여가 되었던 환자였다. 치료시기와 질병의 경과를 고려하여 신종인플루엔자 A 감염환자의 치료에 있어서 급성 거부반응 발생 가능성을 항상 염두에 두어야 할 것이다.

본 연구에서는 면역억제요법의 종류와 인플루엔자 감염에 있어서 통계적 유의성을 찾지는 못하였으나, 이전의 연구에 의하면 면역억제요법과 신종인플루엔자 A 감염과는 연관이 있으며 특히, 면역억제요법의 종류에 따라 인플루엔자 백신에 대한 혈청학적 반응에 영향을 준다고 보고되었다. 마이코페놀레이트 모페틸 사용은 신종인플루엔자 A 백신에 대한 항체 형성에 좋지 않은 영향을 주는 것으로 알려져 있다(25-28).

계절성 인플루엔자는 조혈모세포이식환자에서 항바이러스제의 적절한 치료로도 바이러스 복제가 된다는 연구가 있다(29). 림프구 감소, 면역억제 강화, 스테로이드 고용량 치료는 바이러스 복제기간을 연장한다는 연구가 있으며 고용량의 면역억제제를 사용하는 이식환자에서도 신종인플루엔자 A 감염 역시 비슷한 결과를 예측해 볼 수 있겠다(30). 인플루엔자의 적절한 치료시기는 5일 이상이 이상적이며 PCR를 통한 바이러스 복제가 중단되었음이 확인될 때까지 항바이러스제를 사용하는 것을 추천하기도 한다. 정상적인 성인에서 증상발현 후 48시간 이후에 항바이러스제 사용은 도움이 되지 않지만, 이식환자에서 이러한 복제시기를 고려한다면 증상발현이 48시간을 넘었을 지라도 치료에 도움이 되므로 확진환자뿐 아니라 인플루엔자 유사증상이 있는 환자에게 경험적 항바이러스제를 사용해야 한다(14). 본 연구에서 증상발현부터 치료시작까지 걸린 기간은 사망환자 군에서 완치환자 군보다 더 길었던 것을 확인할 수 있었으며, 증상발현부터 치료시작까지 걸린 시기는 치료결과에 영향을 미치는 중요한 요인으로 나타났다( $P=0.007$ ). 이전의 연구에서도 가능한 빠른 항바이러스제제의 사용은 바이러스의 복제

를 억제하므로 질병의 기간과 중증도를 감소시킨다고 보고하였고, 바이러스 치료시기가 늦어지고 입원일수가 길어질수록 사망률이 증가하는 것으로 알려져있다(30-33).

신종인플루엔자 A 바이러스 감염에서 뉴라미니다아제 억제제(neuraminidase inhibitor)인 타미플루 또는 리렌자(zanamivir)를 사용한다. 타미플루는 하루 2번 75 mg 복용하며 신기능이 저하된( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ) 환자에서는 하루 1번 복용하는 것을 권장한다. 면역억제환자에서는 바이러스의 보존기간이 길어 약제 내성의 가능성이 올라가는 특징이 있다. 실제로 2009년 8월 미국 질병관리본부(Center for Disease Control and Prevention)에 의하면 면역억제 상태에 있는 백혈병환자 2명에서 타미플루 내성이 발생을 보고하였다(12, 13, 34, 35). 대부분 이런 내성환자는 리렌자에 감수성이 있는 것으로 보고되었다(14).

## 결 론

신종인플루엔자 A의 감염은 중증의 감염을 일으킬 수 있는 질환으로 신장이식환자를 대상으로 한 본 연구에서도 일반환자와 마찬가지로 증상발현 초기에 치료를 시작하면 치료결과가 좋았으나, 치료시기가 늦어지면 동반감염이 증가하여 환자의 사망에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 그러므로 인플루엔자 유사증상을 호소하는 이식환자에서 빠른 검사 및 조기 항바이러스 치료를 통해 치료결과를 높일 수 있을 것으로 기대된다.

## 감사의 글

본 논문은 2010년도 연세대학교 의과대학 장기이식연구소의 연구비 지원으로 이루어졌음.

## REFERENCES

- 1) World Health Organization (WHO). Pandemic (H1N1) 2009 update 110 [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2009. Available from: [http://www.who.int/csr/don/2010\\_07\\_23a/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2010_07_23a/en/index.html).
- 2) Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). Influenza surveillance and laboratory monitoring results 2009-2010 [Internet]. Seoul: KCDC; 2010. Available from: <http://flu.cdc.go.kr>. (질병관리본부. 인플루엔자 표본감시 및 실험실 감시 결과 [Internet]. 서울: 질병관리본부; 2010. Available from: <http://flu.cdc.go.kr>.)
- 3) Gordon SM. Update on 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Cleve Clin J Med* 2009;76:577-82.
- 4) Sym D, Patel PN, El-Chaar GM. Seasonal, avian, and novel H1N1 influenza: prevention and treatment modalities. *Ann Pharmacother* 2009;43:2001-11.
- 5) Zapata R, Uribe M, Martinez W, Andrade A, Leal JL, Gomez F. Severe novel H1N1 influenza A infection in the immediate postoperative period of a liver transplant patient. *Liver Transpl* 2010;16:447-52.
- 6) Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, Lacono A, Griffith B, Fung J, et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2002;2:287-91.
- 7) Division of Public Health Crisis Response, Center for Communicable Disease Surveillance and Response, Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). Korean countermeasure and plan against influenza A (H1N1) infection in humans. *Public Health Wkly Rep* 2009;2:279-81. (질병관리본부 전염병대응센터 공중보건위기대응과. 국내 신종인플루엔자 A (H1N1) 인체감염에 대한 국가위기대응 및 계획. 주간건강과 질병 2009;2:279-81.)
- 8) Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc* 2010;85:64-76.
- 9) Temte JL. Basic rules of influenza: how to combat the H1N1 influenza (swine flu) virus. *Am Fam Physician* 2009;79:938-9.
- 10) Jeannot AC, Hamoudi M, Bourayou N, Tabuteau C, Garandeau C, Trapateau JM, et al. First cases of secondary transmission of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in France. *Med Mal Infect* 2010;40:48-50.
- 11) Lye DC, Chow A, Tan A. Oseltamivir therapy and viral shedding in pandemic (H1N1) 2009. In: Program and Abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2009 Sep 12-15; San Francisco, California, USA. Washington DC: American Society for Microbiology; 2009:abstract V-1269c.
- 12) Ison MG, Gubareva LV, Atmar RL, Treanor J, Hayden FG. Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: a case series. *J Infect Dis* 2006;193:760-4.
- 13) Weinstock DM, Gubareva LV, Zuccotti G. Prolonged shedding of multidrug-resistant influenza A virus in an immunocompromised patient. *N Engl J Med* 2003;348:867-8.
- 14) Kumar D, Morris MI, Kotton CN, Fischer SA, Michaels MG, Allen U, et al. Guidance on novel influenza A/H1N1 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:18-25.
- 15) Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009;361:674-9.
- 16) Aschan J, Ringdén O, Ljungman P, Andersson J, Lewensohn-Fuchs I, Forsgren M. Influenza B in transplant patients. *Scand J Infect Dis* 1989;21:349-50.
- 17) Ljungman P, Gleaves CA, Meyers JD. Respiratory virus infection in immunocompromised patients. *Bone*

- Marrow Transplant 1989;4:35-40.
- 18) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine-origin influenza A (H1N1) virus infections in a school - New York City, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:470-2.
- 19) Department of Health. Pandemic H1N1 2009 influenza: clinical management guidelines for adults and children [Internet]. London, England: Department of Health; 2009. Available from: [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/@ps/@sta/@perf/documents/digitalasset/dh\\_110617.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/@ps/@sta/@perf/documents/digitalasset/dh_110617.pdf).
- 20) World Health Organization (WHO). Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2009. Available from: [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical\\_management\\_h1n1.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf).
- 21) Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.
- 22) Denholm JT, Gordon CL, Johnson PD, Hewagama SS, Stuart RL, Aboltins C, et al. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia. *Med J Aust* 2010;192:84-6.
- 23) de Sandes Freitas TV, Ono G, Correa L, Gomes PS, Tedesco Silva H, Carmargo LF, et al. Clinical features and outcome of H1N1 influenza A infection among kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10 Suppl 4:127.
- 24) Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 2: S27-72.
- 25) Keane WR, Helderma JH, Luby J, Gailunas P, Hull AR, Kokko JP. Epidemic renal transplant rejection associated with influenza A victoria. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1978;8:232-6.
- 26) Smith KG, Isbel NM, Catton MG, Leydon JA, Becker GJ, Walker RG. Suppression of the humoral immune response by mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:160-4.
- 27) Versluis DJ, Beyer WE, Masurel N, Wenting GJ, Weimar W. Impairment of the immune response to influenza vaccination in renal transplant recipients by cyclosporine, but not azathioprine. *Transplantation* 1986;42:376-9.
- 28) Keshtkar-Jahromi M, Argani H, Rahnavardi M, Mirchi E, Atabak S, Tara SA, et al. Antibody response to influenza immunization in kidney transplant recipients receiving either azathioprine or mycophenolate: a controlled trial. *Am J Nephrol* 2008;28:654-60.
- 29) Khanna N, Steffen I, Studt JD, Schreiber A, Lehmann T, Weisser M, et al. Outcome of influenza infections in outpatients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2009;11:100-5.
- 30) Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1300-6.
- 31) Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000;355:1845-50.
- 32) Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, El Sawy A, Wat C, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:123-9.
- 33) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quinones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361: 680-9.
- 34) Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, Shult PA, Roumillat LF, Cox NJ. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenza A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. *J Infect Dis* 1995;172:1352-5.
- 35) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients-Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:893-6.