

## 2009-2011년 신종 인플루엔자 A (H1N1)와 계절 인플루엔자 감염으로 입원한 소아 환자들의 임상 양상과 경과 비교

가천대학교 길병원 소아청소년과<sup>1</sup>, 영상의학과<sup>2</sup>

양승이<sup>1</sup> · 노정희<sup>1</sup> · 선용한<sup>1</sup> · 조강호<sup>1</sup> · 심소연<sup>1</sup> · 은병욱<sup>1</sup> · 김지은<sup>2</sup> · 손동우<sup>1</sup> · 차 한<sup>1</sup>

### =Abstract=

#### The Comparison of Clinical Characteristics and Courses of Pediatric Patients Hospitalized with Pandemic Influenza A (H1N1) and Seasonal Influenza from 2009 to 2011

Song I Yang, MD<sup>1</sup>, Jung Hee Rho, MD<sup>1</sup>, Yong Han Sun, MD<sup>1</sup>, Kang Ho Cho, MD<sup>1</sup>,  
So Yeon Shim, MD<sup>1</sup>, Byung Wook Eun, MD<sup>1</sup>, Jee Eun Kim, MD<sup>2</sup>,  
Dong Woo Son, MD<sup>1</sup>, Hann Tchah, MD<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Pediatrics and <sup>2</sup>Radiology, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

**Purpose :** Pandemic influenza viruses have caused significant morbidity and mortality. Pandemic influenza A (H1N1) was detected in April 2009 and caused worldwide outbreak. We investigated the differences in clinical characteristics and courses between pandemic and seasonal influenzas.

**Methods :** We reviewed the medical records of pediatric patients, ( $\leq 18$  years) with influenza hospitalized to Gachon University Gil Medical Center from the 1 April 2009 to the 31 August 2011.

**Results :** Two hundred twenty-six patients with pandemic influenza and 118 patients with seasonal influenza were included. Age, sex, and proportion of underlying diseases were similar between the two groups. Hypoxemia, shortness of breath, and tachypnea were more common in pandemic influenza. ( $P < 0.05$ ) Oxygen supplementation and radiologically confirmed pneumonia were more common in pandemic influenza. ( $P < 0.005$ ) However, there were no significant differences in the mean duration of hospitalization, proportion of patients admitted to the intensive care unit, need for mechanical ventilation, and death.

**Conclusion :** Pandemic influenza caused more frequently lower respiratory tract infection and pneumonia. However, the courses of pandemic influenza were not different from those of seasonal influenza; probably, due to the effects of several factors, including antiviral therapy. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2012;22:292-301]

**Key Words :** Hospitalization, Influenza, Pandemics, Pediatrics

### 서 론

인플루엔자 바이러스는 급성 호흡기 감염의 가장 중요한

원인의 하나로, 생물학적, 역학적, 임상적 특성이 가장 많이 연구되었음에도 불구하고 그에 의한 이환율과 사망률은 크게 줄어들지 않고 있다.<sup>1)</sup> 유행 시기는 급성 호흡기 감염 증상으로 인한 외래 및 입원 환자가 증가하는 시기와 일치하는 경향을 보이며, 특히 인플루엔자는 소아에게 큰 영향을 주어 발병률은 취학 연령에서 가장 높으며, 급성 호흡기 질환에 의한 소아 입원의 가장 중요한 원인이다.<sup>1)</sup>

접수 : 2012년 6월 18일, 수정 : 2012년 8월 21일

승인 : 2012년 9월 3일

책임저자 : 선용한, 인천광역시 남동구 구월동 1198번지

가천대학교 길병원 소아청소년과

Tel : 032) 460-8505 Fax : 032) 460-3224

E-mail : chdsyh@gilhospital.com

인플루엔자 바이러스는 점 돌연변이(point mutation)에 의한 항원 소변이(antigenic drift)로 계절 인플루엔자의 유행을 야기하며, 10-40년을 주기로 유전자 재편성(genetic reassortment)에 의한 항원 대변이(antigenic shift)가 발생하여 인플루엔자 대유행을 일으킨다.<sup>2,3)</sup> 항원 대변이에 의한 새로운 아형의 바이러스는 사람들 전파가 용이하여 지속적인 유행을 일으키고, 입원과 사망 등 심각한 결과를 초래하여 사회 경제적으로 막대한 피해를 일으킨다.<sup>3)</sup> 그 예로, 20세기에 인플루엔자 대유행은 3회 발생하였는데, 1918년 스페인 인플루엔자 H1N1으로 5천만 명 이상의 사망자가 발생하였고, 이후 1957년 아시아 인플루엔자 H2N2와 1968년 홍콩 인플루엔자 H3N2로 각각 2백만 명과 1백만 명의 사망자가 발생하였다.<sup>3)</sup>

2009년 신종 인플루엔자 A (H1N1) (이하 신종 인플루엔자)은 2009년 4월 미국에서 처음 확인된 이후 전 세계적으로 유행하였다. 신종 인플루엔자의 감염 대상이 주로 소아와 젊은 성인이라는 점과 건강한 성인에서 사망자가 발생하였다는 점에서 1918년 스페인 인플루엔자 H1N1과 유사한 특징이 관찰되었다.<sup>2)</sup> 뿐만 아니라 스페인 인플루엔자 H1N1은 2차 유행 시기에 병독성이 강해져 많은 희생자를 초래하였다는 점에서 신종 인플루엔자에 대한 우려는 전 세계적으로 불안감을 넘어 공포심을 일으켰다.<sup>2)</sup> 국내의 경우 2009년 5월 처음 확진 환자가 발생하였고, 2009년 11월 첫째 주에 유행의 최고점을 보여, 인플루엔자 표본 감시 체계를 시작한 이후 가장 높은 수치를 나타냈다.<sup>4)</sup> 또한, 전체 환자의 72.4%가 19세 이하로 소아청소년에서 높은 이환율을 보였다.<sup>5)</sup>

환자 수의 폭발적인 증가와 함께 일부 환자에서 중증 결과를 초래하여 신종 인플루엔자의 임상 양상, 질병의 중증도 및 경과를 파악하는 것이 중요하였으며 이에 따라 계절 인플루엔자와 차이를 비교하고자 하는 연구들이 시행되었고 다양한 결과를 보여주었다.<sup>6-12)</sup>

국내에서 소아청소년을 대상으로 한 신종 인플루엔자와 계절 인플루엔자의 임상 양상 및 중증도를 비교한 연구들이 보고되었다.<sup>13,14)</sup> 그러나 외래 환자를 대상으로 하였기 때문에 치료에 따른 임상 경과를 확인할 수 없었고, 질병 발생 초기의 증상을 대상으로 하여 중증도를 분석하는데 있어서 제한이 있었다.

이에 저자들은 신종 인플루엔자와 계절 인플루엔자로 입원한 소아청소년 환자들의 임상 양상 및 경과를 비교하고자 하였다. 신종 인플루엔자와 계절 인플루엔자의 임상 양상을 비교하여 두 군 사이에 차이를 확인하는 것은 향후 발생할 수 있는 대유행 인플루엔자에 대한 대응책과 관리 방법

대한 정보를 제공해 줄 수 있다. 또한, 국내에서 유행한 신종 인플루엔자의 감염 양상에 대한 연구를 통해 국내의 공중 보건 및 의료 체계 수준을 외국과 비교할 수 있고, 국내의 신종 인플루엔자에 대한 대응이 적절했는지 평가하는데 도움이 될 것이다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

미국에서 신종 인플루엔자 발생이 처음 확인되었던 2009년 4월부터 국내에서 신종 인플루엔자 2차 유행을 보였던 2010-2011절기의 마지막 월인 2011년 8월까지 발열( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ) 또는 호흡기 증상(기침, 콧물, 가래, 인두통, 호흡 곤란) 및 기타 증상(두통, 복통, 구토, 설사, 경련)을 주소로 가천대학교 길병원 소아청소년과에 입원한 18세 이하의 소아청소년에서 인플루엔자 감염으로 확진된 환자를 대상으로 하였다. 대유행 시기에 인플루엔자 감염으로 확진되었지만 아형을 확인할 수 없었던 경우, 신종 인플루엔자와 계절 인플루엔자가 동시 감염된 경우, 입원 후 병원 내 감염으로 확인된 경우, 임상 경과 호전 없이 퇴원하여 경과를 확인할 수 없었던 경우는 연구에서 제외되었다.

신종 인플루엔자와 계절 인플루엔자의 임상 양상 및 경과를 비교하기 위해 발생 연령과 성비, 기저 질환, 임상 증상 및 징후, 감시실 소견, 영상의학적 소견, 임상 경과를 의무기록을 통해 후향적으로 추출하여 비교하였다. 질병의 중증도는 입원 기간, 폐렴 여부, 산소 투여, 중환자실 입원 여부와 기간, 기계 환기, 사망의 항목을 통해 평가하였다.

### 2. 방 법

#### 1) 검사실 진단

코인두 면봉법(nasopharyngeal swab)을 통해 호흡기 바이러스 검체를 수집하였다. 2009년 8월까지 실시간 역전사 중합효소 연쇄 반응(real time reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR)을 이용한 신종 인플루엔자 확진 검사는 질병관리본부에서 시행되었고, 2009년 9월부터 AdvanSure Influenza A/Influenza A H1N1 (2009) real-time RT-PCR(LG Life Science Ltd, Seoul, Korea)을 이용하여 본원에서 시행되었다.

계절 인플루엔자는 같은 방법을 통해 채취된 호흡기 검체를 다중 역전사 중합효소 연쇄 반응(multiplex RT-PCR)을 이용하여 확인하였다. 다중 역전사 중합효소 연쇄 반응은

Seeplex RV12 ACE Detection Kit(Seegen, Seoul, Korea)를 이용하였고, A형, B형 인플루엔자뿐만 아니라 A형, B형 RSV, 1,2,3형 parainfluenza 바이러스, corona 바이러스 229E/NL64, corona 바이러스 OC43/HKU1, rhinovirus A/B, adenovirus, metapneumovirus의 12가지 호흡기 바이러스를 확인할 수 있었다.

효소 면역 분석법(enzyme immunoassay)을 이용해 항마이코플라즈마 면역글로불린 M항체(anti-mycoplasma immunoglobulin M antibody)를 검출하여 양성인 경우 Mycoplasma pneumoniae의 동시 감염이 있는 것으로 보았다.

## 2) 통계

통계 분석은 MedCalc ver. 12.1.0 (MedCalc software, Mariakerke, Belgium)을 사용하였다. 두 집단의 평균값의 비교는 independent student *t*-test를 이용하였고 각 값은 평균값±표준편차로 표시하였다. 두 군 간의 빈도는 chi-square test로 비교하였고, 각 대상수가 5미만인 경우에는 Fisher's exact test를 시행하였다. 통계적 유의 수준은  $P<0.05$ 로 하였다.

# 결 과

## 1. 대상 환자의 특성

연구 기간 동안 인플루엔자로 확진되어 입원한 환자는

총 363명이었으며, 그 중 아형을 확인할 수 없었던 15명, 병원 내 감염으로 확인된 경우 2명(신종 인플루엔자 1명, 계절 인플루엔자 1명), 임상 경과를 확인할 수 없었던 경우 2명(모두 신종 인플루엔자)은 제외되어 신종 인플루엔자 226명, 계절 인플루엔자 118명이 연구에 포함되었다. 계절 인플루엔자에서 19명(16.1%)은 A형 인플루엔자, 99명(83.9%)은 B형 인플루엔자로 확인되었다.

신종 인플루엔자군의 평균 연령은  $5.5\pm4.0$ 세, 계절 인플루엔자군은  $4.7\pm3.3$ 세로 신종 인플루엔자에서 높은 경향이 있었으나 유의한 차이는 없었다( $P=0.058$ ) (Table 1) 연령을 2세 미만, 2세부터 6세 미만, 6세부터 12세 미만, 12세 이상으로 나누어 각각 연령별로 분포를 보았을 때, 신종 인플루엔자와 계절 인플루엔자 모두 2세부터 6세 미만이 각각 40.7%, 52.5%로 가장 많았고, 계절 인플루엔자에서 비율이 의미 있게 높았다( $P<0.05$ ) 신종 인플루엔자에서 남아의 비율은 63.7%로 계절 인플루엔자의 53.4%보다 높았지만 의미 있는 차이는 없었다( $P=0.082$ )

신종 인플루엔자에서 43명(19.0%), 계절 인플루엔자에서 18명(15.3%)이 기저 질환이 있었으며, 전체 기저 질환의 빈도는 두 군 사이에 차이가 없었다( $P=0.471$ ) 두 군 모두에서 비만, 천식, 신경 질환 순서로 높은 빈도를 보였으며, 각각의 기저 질환 빈도에도 차이는 없었다.

**Table 1. Demographics and Underlying Diseases of Hospitalized Pediatric Patients with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) and Seasonal Influenza**

	2009 Pandemic influenza A (H1N1) (n=226)	Seasonal influenza (n=118)	P-value
Age (yr)	$5.5\pm4.0$	$4.7\pm3.3$	0.058
<2	39 (17.3)	18 (15.3)	0.748
2-<6	92 (40.7)	62 (52.5)	<0.05
6-<12	73 (32.3)	32 (27.1)	0.386
≥12	22 (9.7)	6 (5.1)	0.197
Male sex	144 (63.7)	63 (53.4)	0.082
Underlying disease	43 (19.0)	18 (15.3)	0.471
Obesity*	24/182 (13.2)	11/100 (11.0)	0.731
Asthma	12 (5.3)	3 (2.5)	0.360
Neurologic disease†	5 (2.2)	3 (2.5)	0.854
Immunodeficiency‡	4 (1.8)	1 (0.8)	0.838
Chronic lung disease§	0 (0)	1 (0.8)	0.741
Metabolic disease	1 (0.4)	0 (0)	0.741

Values are presented as mean±SD or number (%).

\*Obesity is defined as ≥95th percentile body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) for age in patients 2 years of age or over. †Seizure disorder, cerebral palsy, mental retardation. ‡Chemotherapy, splenectomy state. §Bronchopulmonary dysplasia. ||Type 1 diabetes mellitus.

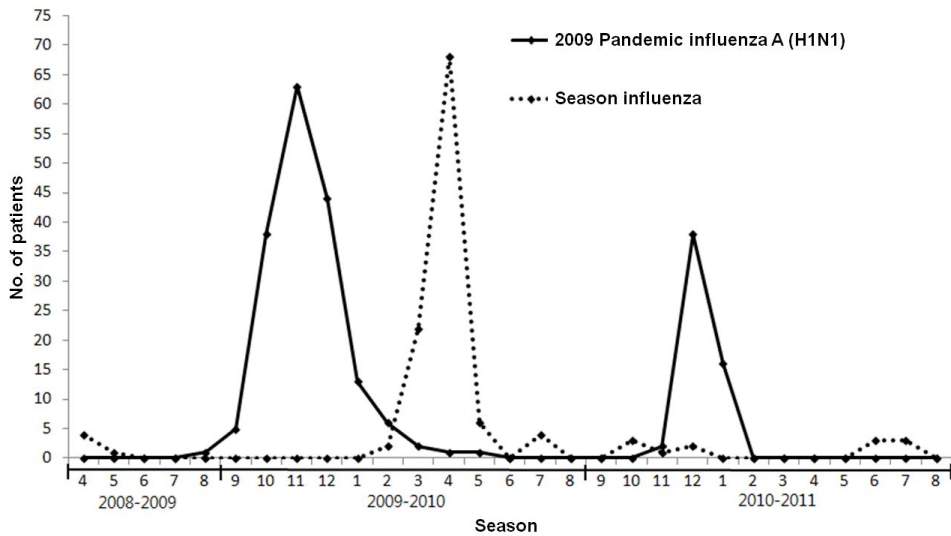


Fig. 1. Epidemiologic curve of date of hospitalization of 2009 pandemic influenza A (H1N1) and seasonal influenza.

## 2. 유행 기간

신종 인플루엔자의 첫 번째 유행은 2009년 8월 29일에 처음 입원 환자가 확인되었고, 2009년 11월 넷째 주에 유행의 최고점을 보인 후 2010년 1월부터 감소하였다.(Fig. 1) 두 번째 유행은 2010년 11월부터 시작되어 2010년 12월 다섯째 주 유행의 최고점을 보였고, 2011년 2월 첫째 주 이후 감염이 확인된 환자는 없었다. 계절 인플루엔자의 경우 2009-2010 절기의 봄 유행으로 2010년 3월과 4월에 입원 환자가 집중되었으나, 2010-2011 절기에 봄 유행은 형성되지 않고 간헐적인 발생이 있었다.

## 3. 임상 양상

입원 당시 증상은 신종 인플루엔자에서 발열, 기침, 가래 및 콧물, 호흡 곤란, 구토, 인두통, 빈호흡, 복통, 흉부 함몰 순서로 동반되었으며, 계절 인플루엔자에서 발열, 기침, 콧물, 가래, 구토, 설사, 복통, 인두통, 호흡 곤란, 두통 순서로 동반되었다.(Table 2)

신종 인플루엔자에서 중증 하기도 감염의 지표가 될 수 있는 호흡 곤란, 저산소혈증, 빈호흡의 빈도가 높았으며, ( $P < 0.05$ ) 콧물과 설사는 계절 인플루엔자에서 많았다. ( $P < 0.01$ ) 발열, 기침, 가래, 인두통, 흉부 함몰, 복통, 구토, 구역, 경련, 두통, 근육통은 두 군 사이에 의미 있는 차이가 없었다.

진찰 소견에서 천명음이 신종 인플루엔자의 42명(18.6%)에서 보여, 계절 인플루엔자의 10명(8.5%)보다 많았지만, ( $P < 0.05$ ) 수포음은 신종 인플루엔자에서 57명(25.2%), 계절 인플루엔자에서 26명(22.0%)으로 차이가 없었다. ( $P = 0.601$ )

## 4. 치료

신종 인플루엔자에서는 대부분 211명(93.4%)에서 항바이러스제 치료를 받았던 반면에, 계절 인플루엔자에서는 단지 25명(21.2%)에서만 항바이러스제 치료가 시행되었다. ( $P < 0.005$ ) (Table 3) 증상 발생 48시간 이내에 항바이러스제 치료를 시작한 경우도 신종 인플루엔자에서 134명(63.5%)으로 계절 인플루엔자의 5명(20.0%)에 비해 많았다. ( $P < 0.005$ ) 증상 발생부터 항바이러스제 치료 시작까지 기간도 신종 인플루엔자에서  $2.7 \pm 2.5$ 일, 계절 인플루엔자에서  $5.1 \pm 3.1$ 일로 신종 인플루엔자에서 유의하게 짧았다. ( $P < 0.005$ )

## 5. 임상 경과와 질병의 중증도

증상 발생부터 입원까지 기간은 신종 인플루엔자에서  $2.6 \pm 2.2$ 일, 계절 인플루엔자에서  $4.6 \pm 3.3$ 일로 신종 인플루엔자에서 유의하게 짧았다. ( $P < 0.005$ ) 그러나 평균 입원 기간( $5.7 \pm 2.6$ 일 vs.  $5.5 \pm 2.1$ 일,  $P = 0.469$ ), 중환자실 입

**Table 2. Clinical Characteristics of Hospitalized Pediatric Patients with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) and Seasonal Influenza**

	2009 Pandemic influenza A (H1N1) (n=226)	Seasonal influenza (n=118)	P-value
Fever	223 (98.7)	114 (96.6)	0.093
Cough	213 (94.2)	113 (95.8)	0.731
Rhinorrhea	148 (65.5)	95 (80.5)	<0.01
Sore throat	35 (15.5)	12 (10.2)	0.231
Sputum	148 (65.5)	75 (63.6)	0.813
Hypoxemia*	26 (11.5)	4 (3.4)	<0.05
Shortness of breath	53 (23.5)	12 (10.2)	<0.005
Chest retraction	27 (11.9)	7 (5.9)	0.113
Tachypnea <sup>†</sup>	34 (15.0)	8 (6.8)	<0.05
Abdominal pain	33 (14.6)	19 (16.1)	0.834
Vomiting <sup>‡</sup>	40 (17.7)	27 (22.9)	0.313
Diarrhea <sup>‡</sup>	19 (8.4)	23 (19.5)	<0.01
Nausea	19 (8.4)	4 (3.4)	0.123
Seizure <sup>§</sup>	5 (2.2)	5 (4.2)	0.470
Headache	19 (8.4)	12 (10.2)	0.731
Myalgia	9 (4.0)	1 (0.8)	0.192
Wheezing	42 (18.6)	10 (8.5)	<0.05
Crackle	57 (25.2)	26 (22.0)	0.601

Values are presented as number (%).

\*Hypoxemia was defined as an oxygen saturation of less than 94% while the patient was breathing room air. <sup>†</sup>Tachypnea was defined by age, >60/min (birth to 3 mo), >50/min (3 mo to 1 yr), >40/min (1 to <3 yr), >35/min (3 to <6 yr), >30/min (6 to <12 yr) and >20/min ( $\geq 12$  yr) (Data were derived from Centers for Disease Control and Prevention)<sup>30</sup>.

<sup>‡</sup>Exclude adverse effect of antiviral drug. <sup>§</sup>One patient with seasonal influenza had underlying seizure disorder.

**Table 3. Treatment and Clinical Courses of Hospitalized Pediatric Patients with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) and Seasonal Influenza**

	2009 Pandemic influenza A (H1N1) (n=226)	Seasonal influenza (n=118)	P-value
Antiviral therapy	211 (93.4)	25 (21.2)	<0.005
Antiviral therapy $\leq 48$ hours after symptom onset	134/211 (63.5)	5/25 (20.0)	<0.005
Interval from onset of symptom to initiation of antiviral therapy (day)	2.7 $\pm$ 2.5	5.1 $\pm$ 3.1	<0.005
Length of hospital stay (day)	5.7 $\pm$ 2.6	5.5 $\pm$ 2.1	0.469
Radiologically confirmed pneumonia	94 (41.6)	30 (25.4)	<0.005
O2 supplementation	40 (17.7)	6 (5.1)	<0.005
ICU admission	11 (4.9)	2 (1.7)	0.243
Duration of ICU admission (day)	7.8 $\pm$ 6.8	11.5 $\pm$ 6.4	0.493
Need for mechanical ventilation	3 (1.3)	2 (1.7)	0.838
Death	1 (0.4)	0 (0)	0.741

Values are presented as number (%) or mean $\pm$ SD.

ICU, intensive care unit.

원 여부(11명[4.9%] vs. 2명[1.7%],  $P=0.243$ ), 중환자실 입원 기간(7.8 $\pm$ 6.8일 vs. 11.5 $\pm$ 6.4일,  $P=0.493$ ), 기계 환기가 필요했던 경우(3명[1.3%] vs. 2명[1.7%],  $P=0.838$ ), 사망(1명[0.4%] vs. 0명[0%],  $P=0.741$ )은 두

군 사이에 의미 있는 차이는 없었다.(Table 3)

총 발열 기간은 신종 인플루엔자에서 3.7 $\pm$ 2.1일로 계절 인플루엔자의 5.2 $\pm$ 2.3일에 비해 짧았다.( $P<0.005$ ) 총 발열 기간을 입원 전과 후로 나누어서 비교하였을 때 신종 인

플루엔자에서 입원 전 발열 기간( $1.7 \pm 1.7$ 일 vs.  $2.9 \pm 2.2$ 일,  $P < 0.005$ ), 입원 후 발열 기간( $2.0 \pm 1.5$ 일 vs.  $2.3 \pm 1.4$ 일,  $P < 0.05$ ) 모두 계절 인플루엔자에 비해 짧았다. 그러나 항바이러스제로 치료한 경우에 발열이 소실되기까지 기간은 신종 인플루엔자는  $1.8 \pm 1.5$ 일, 계절 인플루엔자는  $1.9 \pm 1.7$ 일로 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다( $P = 0.705$ )

흉부방사선 검사 결과 폐렴이 확인되었던 경우는 신종 인플루엔자에서 94명(41.6%), 계절 인플루엔자에서 30명(25.4%)으로 신종 인플루엔자에서 유의하게 많았다( $P < 0.005$ ) 또한, 산소 투여가 필요하였던 경우도 신종 인플루엔자에서 40명(17.7%), 계절 인플루엔자에서 6명(5.1%)으로 신종 인플루엔자에서 유의하게 많았다( $P < 0.005$ )

## 6. 검사실 소견

신종 인플루엔자에서 계절 인플루엔자에 비해 총 백혈구 수, 중성구 비율, 혈소판 수치, C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP)은 높았고, 림프구 비율은 계절 인플루엔자보다 낮았다.(Table 4)

바이러스 및 세균의 동시 감염(co-infection)이 있었던 경우는 신종 인플루엔자에서 28명(12.4%), 계절 인플루엔자에서 15명(12.7%)으로 두 군 사이에 차이는 없었다( $P = 0.987$ ) 바이러스의 동시 감염에 대한 검사를 시행한 142명의 신종 인플루엔자 환자에서 25명(17.6%), 계절 인플루엔자의 경우 12명(10.2%)에서 동시 감염이 확인되었고 두 군 사이에 차이는 없었다( $P = 0.120$ ) 항마이코플라스마 면역글로불린 M항체는 신종 인플루엔자에서 검사를 시행한 183명 중 8명(4.4%), 계절 인플루엔자에서는 81명 중 4명(4.9%)에서 양성을 보였고 두 군 간에 차이는 없었다( $P = 1.000$ ) 신종 인플루엔자에서 151명(66.8%), 계절 인플루엔자에서 94명(79.7%)에서 혈액 배양 검사가 시행

되었으며, 두 군 모두 의미 있는 세균이 배양된 경우는 없었다.

## 고 찰

20세기의 세 차례 인플루엔자 대유행에서 보듯이 새로운 아형의 인플루엔자 발생은 기존 인플루엔자의 노출에 따른 교차 면역을 통한 면역성이나 저항성을 전혀 기대할 수 없기 때문에 더 쉽게 전파되고 심각한 결과를 야기할 수 있다. 동물 실험 연구에서 계절 인플루엔자에 감염된 쥐는 바이러스가 비강(nasal cavity) 내에서 주로 검출되었는데 비하여, 신종 인플루엔자 바이러스는 기관(trachea), 기관지(bronchus), 세기관지(bronchiole)등 더 많은 부위에서 검출되었거나,<sup>15)</sup> 계절 인플루엔자보다 많은 양의 바이러스가 검출되었으며,<sup>16)</sup> 기관과 폐 조직 내의 바이러스 증식이 계절 인플루엔자보다 더 활발히 이루어짐을 보고하였다.<sup>17)</sup> 이러한 결과들은 신종 인플루엔자가 중증의 바이러스성 폐렴을 일으킴으로써 높은 병독성을 가질 수 있음을 보여준다. 본 연구 결과 신종 인플루엔자에서 계절 인플루엔자보다 입원 당시에 중증 하기도 감염의 지표인 호흡 곤란, 저산소혈증, 빈호흡이 더 많았고, 흉부 방사선 검사로 확인된 폐렴의 비율과 산소 투여 빈도가 높았으나 임상 경과의 지표인 입원 기간, 중환자실 입원, 중환자실 입원 기간, 기계 환기 빈도, 사망은 차이가 없었다.

2세부터 14세 소아를 대상으로 신종 인플루엔자와 계절 인플루엔자의 임상 양상을 비교한 Nicaragua의 코호트 연구에서 신종 인플루엔자가 계절 인플루엔자보다 천명음, 수포음, 폐렴의 하기도 증상이 많았다.<sup>18)</sup> 신종 인플루엔자의 임상 경과에 대한 호주<sup>19)</sup>와 캐나다의 연구<sup>9)</sup>에서도 입원 기간, 중환자실 입원, 기계 환기 빈도, 사망과 같은 경과에 차

**Table 4. Laboratory Findings of Hospitalized Pediatric Patients with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) and Seasonal Influenza**

	2009 Pandemic influenza A (H1N1) (n=226)	Seasonal influenza (n=118)	P-value
WBC (/mm <sup>3</sup> )	9,186±4,044	7,490±3,234	<0.005
Neutrophil (%)	69.2±61.7	55.4±17.9	<0.005
Lymphocyte (%)	23.5±17.8	33.2±16.6	<0.005
Platelet (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	261.1±78.4	232.2±75.5	<0.005
CRP (mg/dL)	2.3±2.8	1.7±2.6	<0.05
Co-infection with other pathogens	28 (12.4)	15 (12.7)	0.987

Values are presented as mean±SD or number (%).  
WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein.

이가 없어 본 연구와 일치하는 결과를 보여주었다.

그러나 호흡기 증상과 흉부 방사선 검사에서 폐렴으로 진행된 경우가 오히려 B형 인플루엔자 감염에서 유의하게 많았다는 국내의 연구<sup>13)</sup>와 신종 인플루엔자에 의한 사망률이 계절 인플루엔자의 10배라고 보고한 아르헨티나의 연구도 있어 본 연구와 다른 결과를 보이기도 했다.<sup>6)</sup>

이와 같이 신종 인플루엔자의 임상 양상과 경과에 대한 연구에서 다양한 결과를 보인 것은 연구 방법과 시기, 연구 대상자의 특성, 각 지역의 공중 보건 및 의료 체계의 수준, 항바이러스제 및 백신 대응 수준에 따라 많은 차이를 나타낸 것으로 보인다.<sup>20)</sup> 대유행 초기에 바이러스에 대한 정보가 부족했고 신종 인플루엔자의 전염성과 중증도를 낮추기 위한 관리 지침이 확립되지 않아 중증의 경과를 보인 경우가 많았고, 인플루엔자에 대한 경험이 비교적 적거나 공중 보건 및 의료 수준이 낮은 지역에서 중증도가 높았다.<sup>6,21,22)</sup>

본 연구 결과 신종 인플루엔자에서 입원 당시 중증 하기도 증상과 폐렴의 빈도가 계절 인플루엔자보다 많았지만 입원 후 경과에서 차이가 없었던 이유는 명확하지 않지만, 항바이러스제를 임상 경과에 영향을 주었을 원인 중의 하나로 생각해 볼 수 있다. 신종 인플루엔자 대유행 당시 언론 보도와 정부 정책의 영향으로 신종 인플루엔자군이 계절 인플루엔자군에 비해 조기에 입원하였으며 항바이러스제 치료를 많이 받았다. 신종 인플루엔자에서 계절 인플루엔자에 비해 많은 환자에서 항바이러스제 치료가 시행된 것은 신종 인플루엔자에서 중증 폐렴으로 진행과 합병증 발생 등 임상 경과의 악화 감소에 영향을 주었을 가능성이 있다. 특히 바이러스의 증식이 활발히 이루어지는 48시간 이내에 항바이러스제 치료를 시작한 경우가 신종 인플루엔자에서 많아 항바이러스제가 더 효과적으로 작용하였을 것으로 보인다. 본 연구에서 신종 인플루엔자군은 환자 대부분이 항바이러스제 치료를 시행하였고, 계절 인플루엔자군은 증상의 호전이 느리거나 중증인 경우에 항바이러스제 치료를 시행하였기 때문에 같은 아형에서 항바이러스제 치료 효과를 분석하는데 한계가 있었으나 많은 연구들에서 항바이러스제는 인플루엔자로 인한 증상의 기간, 중증도 및 합병증의 빈도를 낮추는 것으로 보고하였다.<sup>23,24)</sup>

항바이러스제의 효과는 신종 인플루엔자에서도 보고되었다. 신종 인플루엔자로 진단된 소아와 성인 환자를 대상으로 Oseltamivir 치료 시작까지 시간에 따른 질병의 중증도를 비교한 멕시코와 중국의 연구에서 호흡 곤란, 청색증, 기관 삽관과 같은 임상 양상 및 중증 폐렴의 빈도와 사망률은 Oseltamivir 치료가 지연됨에 따라 증가하는 경향을 보여

항바이러스제 치료가 질병의 중증도와 사망률 감소에 효과가 있음을 보여주었다.<sup>25,26)</sup>

항바이러스제 치료와 더불어 바이러스 자체의 유전적 특성이 본 연구의 결과에 영향을 주었을 것으로 여겨진다. 신종 인플루엔자 바이러스의 유전자 서열 분석 결과 hemagglutinin의 다염기성 분할 부위(multibasic cleavage site) 또는 PB2 단백질의 627번째 위치한 리신(lysine)과 같이 높은 병독성과 관련된 서열이 발견되지 않았는데, 이러한 바이러스의 유전적 특성에 의해 신종 인플루엔자의 임상 경과가 심하지 않았을 것으로 추측된다.<sup>27)</sup>

임상 경과도 바이러스의 특성과 연관지어 생각해 볼 수 있는데, 인플루엔자로 진단되고 치료를 시행하지 않은 17세 이하 환자들의 자연 경과에 대해 보고한 캐나다의 연구에서 B형 인플루엔자가 신종 인플루엔자보다 발열 기간이 더 길다고 보고하였다.<sup>7)</sup> 본 연구에 포함된 계절 인플루엔자 환자의 83.9%가 B형 인플루엔자였기 때문에 항바이러스제 치료와 관계없이 계절 인플루엔자의 발열 기간이 더 길었을 가능성이 있다.

본 연구 결과 신종 인플루엔자에서 계절 인플루엔자보다 혈액 검사에서 백혈구 수, 중성구 비율, CRP가 높았으며, 림프구 비율은 낮았는데, 신종 인플루엔자에서 중증 하기도 감염의 지표인 호흡 곤란, 저산소혈증, 빈호흡과 폐렴이 많았던 것과 관련이 있는 것으로 여겨진다. 신종 인플루엔자로 입원한 18세 이하의 소아를 대상으로 한 국내의 다기관 연구에서 중환자실 입원과 기계 환기가 필요했던 중증의 경우에 백혈구 증가증, 림프구 감소증, CRP증가가 의미 있게 많았다.<sup>28)</sup> 신종 인플루엔자로 입원한 16세 미만 소아 환자의 임상 양상을 분석한 국내의 연구에서 폐렴군이 비폐렴군에 비해 백혈구 수, 중성구 비율, CRP가 유의하게 높았고 림프구 비율은 낮았으며, 폐렴군에서 호흡 곤란, 흉부 함몰, 빈호흡, 산소 투여, 기계 환기가 필요한 중증 폐렴과 그렇지 않은 경우를 비교하였을 때도 같은 결과를 보였다.<sup>29)</sup>

본 연구에서 계절 인플루엔자 환자의 83.9%가 B형 인플루엔자로 확인되었기 때문에 A형 인플루엔자인 신종 인플루엔자와 직접적인 비교는 어려웠으며, 연구의 결과를 일반적인 계절 인플루엔자와 신종 인플루엔자의 임상 양상의 차이점으로 보기에 한계가 있다. 본 연구는 후향적 연구라는 점에서 몇 가지 제한점이 있는데, 신종 인플루엔자의 경우에는 유행 당시에 불안감으로 인해 경증인 경우에도 입원한 경우가 계절 인플루엔자에 비해 상대적으로 많았을 가능성이 있고, 이것이 본 연구의 결과에 영향을 주었을 가능성을 배제할 수 없다. 또한, 임상 평가 및 기록이 표준화되어 있지

않았는데, 이 때문에 흔한 증상에 대한 기록은 충분하였으나 흔하지 않은 증상들에 대한 기록은 누락되어 이런 증상들은 실제보다 낮은 빈도로 기록되었을 수 있으며 같은 증상도 평가자 마다 다른 기준으로 평가하였을 수 있다. 그렇지만 입원 환자를 대상으로 하였다는 점에서 증상 발현 정도 및 변화에 대한 추적 관찰을 할 수 있었고, 입원 기간 및 중환자실 입원과 같은 중증도와 관련된 연구도 할 수 있었다는 점에서 중요한 의의를 가진다. 또한 동일한 기간 동안에 입원한 환자들을 대상으로 하였기 때문에 다른 시기에 입원한 환자를 대상으로 한 여러 연구에서 발생할 수 있는 의료기관 이용 행태, 검사방법, 보건의료 정책, 항바이러스제 치료, 예방 접종 차이에 의한 바이어스 발생을 줄일 수 있었다는 점에서 의미가 있다.

본 연구 결과 신종 인플루엔자에서 하기도 질환의 발생 및 질병 중증도가 높았으나 임상 경과 및 예후는 계절 인플루엔자와 차이를 보이지 않음을 확인할 수 있었다. 명확하게 밝혀지지 않았으나 많은 요인들이 결과에 영향을 주었을 것이며 항바이러스제 치료가 증상의 악화 및 합병증 발생을 감소시켰으로써 임상 경과에 영향을 주었을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 본 연구는 사회적으로 불안과 공포를 일으켰던 신종 인플루엔자 대유행이 같은 기간 동안 유행했던 계절 인플루엔자에 비해 중증도가 높았는지 국내의 소아청소년 입원 환자를 대상으로 하여 확인할 수 있었다는 점에서 의의가 있겠다. 인플루엔자에 대한 관심과 연구는 지속적으로 필요할 것으로 보인다.

## 요 약

**목 적:** 인플루엔자 대유행은 입원과 사망 등 심각한 결과를 초래하여 사회 경제적으로 막대한 피해를 일으킨다. 2009년 신종 인플루엔자 A (H1N1)은 2009년 4월 미국에서 처음 확인된 이후 전 세계적으로 유행하였고, 국내에서도 대유행을 일으켰다. 본 연구는 2009년 신종 인플루엔자 A (H1N1)와 계절 인플루엔자 사이에 임상 양상, 질병의 중증도 및 경과에 차이가 있는지 확인하기 위해 시행되었다.

**방 법:** 2009년 4월 1일부터 2011년 8월 31일까지 인플루엔자로 가천대학교 길병원 입원한 18세 이하의 소아청소년을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석한 후 비교하였다.

**결 과:** 226명의 신종 인플루엔자, 118명의 계절 인플루엔자 환자가 연구에 포함되었고, 두 군 사이 연령, 성별, 기저 질환 유병률에는 차이가 없었다. 저산소혈증, 호흡 곤란,

빈호흡과 같은 하기도 증상( $P<0.05$ ) 및 흉부 방사선 검사 결과 폐렴으로 진단된 경우와 산소 투여가 필요했던 경우는 신종 인플루엔자에서 유의하게 높았지만, ( $P<0.005$ ) 입원 기간, 중환자실 입원 및 기간, 기계 환기의 필요, 사망에는 두 군 사이에 차이가 없었다.

**결론:** 신종 인플루엔자에서 하기도 증상 및 폐렴의 빈도가 계절 인플루엔자보다 많았지만 임상 경과에는 큰 차이가 없었다. 이러한 결과에 영향을 미치는 요인들은 명확하지 않으나 항바이러스제 치료 및 바이러스의 낮은 병독성이 관련이 있을 것으로 생각하여 볼 수 있다.

## 참 고 문 헌

1. Glezen WP. Influenza viruses. In: Feigin RD, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, editors. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2009:2395-413.
2. Kim WJ. Novel influenza A/H1N1 pandemic: current status and prospects. J Korean Med Assoc 2009;52:787-94.
3. Halasa NB. Update on the 2009 pandemic influenza A H1N1 in children. Curr Opin Pediatr 2010;22:83-7.
4. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean influenza surveillance report, 2009-2010. Public Health Wkly Rep 2010;3: 833-41.
5. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Analysis of reported pandemic influenza (A/H1N1 2009) virus infections in Korea—from April, 2009 through August, 2010. Public Health Wkly Rep 2010;3:637-42.
6. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. N Engl J Med 2010;362:45-55.
7. Hawkes M, Schuh S, Ipp M, Bitnun A, Richardson SE, Parkin PC, et al. Natural history of pandemic H1N1 2009 influenza infection in healthy pediatric outpatients. Acad Pediatr 2011;11:66-74.
8. Kumar S, Havens PL, Chusid MJ, Willoughby RE Jr, Simpson P, Henrickson KJ. Clinical and epidemiologic characteristics of children hospitalized with 2009 pandemic H1N1 influenza A



- infection. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:591-4.
9. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ* 2010;182:39-44.
10. Chiu SS, Chan KH, Wong WH, Chan EL, Peiris JS. Age-matched comparison of children hospitalized for 2009 pandemic H1N1 influenza with those hospitalized for seasonal H1N1 and H3N2. *PLoS One* 2011;6:e21837.
11. Belongia EA, Irving SA, Waring SC, Coleman LA, Meece JK, Vandermause M, et al. Clinical characteristics and 30-day outcomes for influenza A 2009 (H1N1), 2008-2009 (H1N1), and 2007-2008 (H3N2) infections. *JAMA* 2010;304:1091-8.
12. Tamma PD, Turnbull AE, Milstone AM, Cosgrove SE, Valsamakis A, Budd A, et al. Clinical outcomes of seasonal influenza and pandemic influenza A (H1N1) in pediatric inpatients. *BMC Pediatr* 2010;10:72.
13. Kim SH, Park CH, Huh K, Shim GH, Kim HB, You SJ, et al. Comparison of clinical manifestation and laboratory findings between H1N1 and influenza B infection. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2012;22:64-70.
14. Kang TG, Kim MJ, Kim BG, An HS, Yun HJ, Choi EJ, et al. Comparisons of clinical features among influenza A (H1N1) and seasonal influenza A and B during 2009 to 2010 at a single institution. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2011;21:269-76.
15. Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM, Herfst S, Schrauwen EJ, Bestebroer TM, et al. Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza virus in ferrets. *Science* 2009;325:481-3.
16. Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, Wadford DA, Pappas C, Zeng H, et al. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science* 2009;325:484-7.
17. Chan MC, Chan RW, Yu WC, Ho CC, Yuen KM, Fong JH, et al. Tropism and innate host responses of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus in ex vivo and in vitro cultures of human conjunctiva and respiratory tract. *Am J Pathol* 2010;176:1828-40.
18. Gordon A, Saborio S, Videa E, Lopez R, Kuan G, Balmaseda A, et al. Clinical attack rate and presentation of pandemic H1N1 influenza versus seasonal influenza A and B in a pediatric cohort in Nicaragua. *Clin Infect Dis* 2010;50:1462-7.
19. Khandaker G, Lester-Smith D, Zurynski Y, Elliott EJ, Booy R. Pandemic (H1N1) 2009 and seasonal influenza A (H3N2) in Children's Hospital, Australia. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1960-2.
20. Kim WJ. Pandemic influenza (H1N1 2009): experience and lessons. *Infect Chemother* 2010;42:61-3.
21. 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.
22. 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.
23. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, Henderson FW, Hammond J, Reilly L, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:410-7.
24. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127-33.
25. Higuera Iglesias AL, Kudo K, Manabe T, Corcho Berdugo AE, Corrales Baeza A, Alfaro Ramos L, et al. Reducing occurrence and severity of pneumonia due to pandemic H1N1 2009 by early oseltamivir administration: a retrospective study in Mexico. *PLoS One* 2011;6:e21838.
26. Yang SG, Cao B, Liang LR, Li XL, Xiao YH, Cao ZX, et al. Antiviral therapy and outcomes of patients with pneumonia caused by influenza A pandemic (H1N1) virus. *PLoS One* 2012;7:e29652.
27. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009;460:1021-5.

28. Ko JH, Kim JH, Kang JH, Kim JH, Eun BW, Kim KH, et al. Characteristics of hospitalized children with 2009 pandemic influenza A (H1N1): a multicenter study in Korea. J Korean Med Sci 2012;27:408-15.
29. Lee HJ, Min SJ, Choi JH, Kang EK. Clinical characteristics of hospitalized pediatric patients with 2009 novel influenza A infection. Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2010;20: 130-7.
30. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; [c2012] [cited 2009 Oct 16]. 2009-2010 Influenza season triage algorithm for children ( $\leq 18$  years) with influenza-like illness. Available from: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinicians/pdf/childalgorithm2.pdf>.