DOI : 10.3947/ic.2009.41.5.265

REVIEW ARTICLE

중증 신종인플루엔자의 치료

울산대학교 의과대학, 서울아산병원 감염내과
김 성 한

Treatment of Severe Pandemic Influenza A/H1N1 Infection

Sung-Han Kim, M.D.
Department of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

중증 신종인플루엔자의 역학

1. 중증 신종인플루엔자의 역학적 특징

현재 경한 신종인플루엔자(pandemic influenza A/H1N1) 환자는 대부분의 국가에서 확진 검사를 시행하지 않기 때문에 각 국가별로 신종인플루엔자를 보고하는 수치는 이러한 경증의 환자가 제외되어 전체환자 숫자는 정확히 알기가 어렵다. 그러므로, 전체 신종인플루엔자 감염환자 중에서 어느 정도에서 입원이 필요한 중증 신종인플루엔자로 발전하는지에 대해서는 정확한 통계자료는 없는 상황이므로 각종 자료 해석에 주의가 필요하다. 2009년 겨울시즌을 지나고 있는 호주의 예를 보면 9월 14일 현재 전체 35,963명의 확진환자가 보고되었고 이 중 4,649 (12%)명의 환자가 입원한 것으로 보고하고 있다(1). 입원 환자 중 약 14%에서 중환자실로 입원이 필요하였고 중환자실 입원 환자의 약 75%는 인공호흡기 사용이 필요하였고, 중환자실 입원 환자의 약 14%에서 extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) 사용이 필요하였다(1). 그리고, 전체 확진 환자 중에서 169 (0.47%)명이 사망하였다(1). 이러한 여러 국가의 제한된 역학 데이터를 바탕으로 향후 북반구 겨울 시즌에 중증 신종인플루엔자의 예측 모델이 발표되었다. 영국 정부에서 발표한 최악의 가상 시나리오에 따르면 전 국민의 약 30%가 감염되고 이 중 2%는 입원이 필요한 중증으로 발전하며 사망률은 0.1-0.35%가 될 수도 있다고 발표하였다(2). 또한 최근에 미국에서 중환자실 사용에 대한 예측 모델에 따르면 미국 인구의 약 15% (46,053,696명)가 감염되고 이 중 약 6% (2,763,222명)는 입원이 필요하고 입원 환자의 약 12% (331,587명)에서 급성호흡부전으로 발전하고 이 중 약 58% (192,320명)는 사망한다는 자료를 발표하였다(3). 이는 현재 미국의 중환자실 사용량의 약 33%를 초과하게 되므로 이러한 중환자실 초과에 대해서 미리 준비해야 한다고 주장하였다(3). 이러한 예측 모델은 신종인플루엔자 대비를 위한 최악의 가상 시나리오이고 향후 북반구 겨울 시즌에 가상 시나리오와 같이 진행되지 않을 것이라는 시각이 많다. 실제로 신종인플루엔자 백신 없이 겨울 시즌을 지내고 있는 호주의 예를 보면 이전에 계절 독감으로 사망하는 환자는 연간 2천명 정도로 추정되는데, 2009년에 신종인플루엔자로 인한 사망자 숫자는 겨울 시즌이 끝나고 아무리 많아도 1천명을 넘지 않을 것이라는 관측이 지배적이다(4). 이러한 데이터를 근거로 신종인플루엔자가 기존의 계절독감에 비해서 크게 우려되지 않는 상황이라고 주장하는 전문가들도 있다. 그러나, 신종인플루엔자가 사회 및 의료 시스템에 미치는 영향은 이러한 단순한 사망자 숫자 비교에 더해서 신종인플루엔자 자체의 병독성과 사망 환자의 연령에 대한 추가적인 고려가 필요하다. 인플루엔자로 사망하는 경우는 (1) 바이러스 폐렴 (2) 2차적인 세균 폐렴 (3) 기저질환의 악화로 사망하게 되는데, 일반적으로 계절독감의 경우는 대부분의 경우는 기저질환의 악화로 사망에 이르게 되어 실제로 사인이 기저 질환이 되는 경우가 많아서 인플루엔자 유행 시기에 심폐질환 사망자의 증가로 인플루엔자의 간접 영향을 추정한다(5). 그러나, 신종인플루엔자로 중환자실에 입원하는 환자에서 최근 호주에 자료를 보면 바이러스 폐렴과 세균 폐렴의 비율이 5:1로 보고하였고, 1) 최근 스페인의 중환자실에 입원한 환자의

Submitted : 30 September, 2009
Correspondence author : Sung-Han Kim, M.D.,
Department of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Poonganp dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736, Korea
Tel : +82-2-3010-3305, Fax : +82-3010-6970
E-mail : kimsunghanmd@hotmail.com

자료에서도 약 90%는 바이러스 폐렴이라고 보고하였다(6). 또한, 각각의 나라에 중환자실의 준비 정도와 의료체계에 따라서 신종인플루엔자 사망자 숫자는 큰 차이가 있을 수 있으므로, 바이러스 자체의 사람에서의 병독성을 알기 위해서는 바이러스 감염 후 급성 호흡부전(acute respiratory distress syndrome, ARDS)을 비교하여 평가해야 한다라는 주장도 있다(5). 이 주장에 따르면 바이러스 감염 후 ARDS 발생이 계절독감은 1/1,000,000에 비해서 신종인플루엔자는 1/5,000으로 신종인플루엔자는 계절독감에 비해서 병독성이 약 100-200배정도 더 높다고 발표하였다(5). 그리고, 전 세계의 사망환자를 분석한 자료에 따르면 신종인플루엔자의 사망 환자의 50%이상이 20-49세에 젊은 연령에 집중되어 있다는 것도 계절 독감과 큰 차이가 있다(7). 이는 신종인플루엔자의 병독성이 계절독감보다 높고 젊은 연령층에서 환자가 많이 발생하면서 사망자도 젊은 층에 집중되어 있기 때문에, 고연령층에서 사망자가 많은 계절독감과 달리 사회-경제적으로 상당한 큰 부담을 초래할 수 있다. 그러므로 중환자실을 철저하게 준비하고 항바이러스제와 백신을 적절하게 준비하지 않으면 젊은 사람에서 많은 희생이 생겨서 사회적으로 많은 혼란을 야기할 수 있음을 시사한다.

2. 신종인플루엔자의 사망률

현재 여러 나라에서 계산한 신종인플루엔자 confirmed case fatality ratio (cCFR)는 다양하게 보고되고 있다. 9월 24일 현재 브라질과 아르헨티나는 6.5%-12%로 높고 미국은 1.2%, 멕시코는 0.8%, 영국은 0.49%로 보고하고 있다. 그러나, 독일의 경우는 아직까지 사망환자의 보고가 없다. 그러나, 이렇게 단순히 계산한 신종인플루엔자의 사망률은 증상이 경한 환자들은 분모에 포함되어 있지 않기 때문에 과장되어 평가(overestimation) 되었을 가능성이 높다. 그래서, 이러한 과장된 평가를 보정한 cCFR는 0.06-0.004%라는 예측 모델도 발표되었다(8). 또 해석을 어렵게 하는 요소는 범 유행에서는 사망환자가 지역적으로 차이(geographic difference)가 있는 것이 특징이기 때문에 국가별로 cCFR가 차이가 큰 것이 전체 신종인플루엔자 확진 환자 보고 숫자의 차이 때문인지 지역적 차이 때문인지 판단이 어렵다(9). 최근 Nishiura 등은 유행 초기에는 사망환자가 중환자실에 입원하여 사망이 지연(delay) 되기 때문에 유행 후반에 측정한 cCFR보다는 과소 평가(underestimation) 된다는 주장을 하였다(10). 그래서, 이러한 초기 유행에서 생길 수 있는 삐뚤림이 생긴 cCFR를 보정할 수 있는 수학적 모델을 개발하여 이 모델로 삐뚤림을 교정한 cCFR (unbiased cCFR)를 계산하였을 때 멕시코, 미국, 캐나다의 cCFR가 유사하였고 이는 0.16-4.48% 사이에 존재할 것이라고 보고하였다(10). 물론 이렇게 계산한 unbiased cCFR의 경우도 증상이 경한 환자들은 분모에 포함되어 있지 않기 때문에 과장되어 평가 되었을 가능성이 높지만, 현재와 같은 RT-PCR 검사법을 실시간으로 확진된 환자만 분모로 포함하여 범 유행을 평가한 적은 없었고(10), 과거의 대 유행에서는 분자와 분모에 인플루엔자가 아닌 환자도 포함되었을 가능성이 있으므로 신종인플루엔자의 유행 종료 시점에 cCFR가 얼마나 될지는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

3. 중증 신종인플루엔자로 사망한 환자의 역학적 특징과 부분 면역력

최근 전세계적으로 신종인플루엔자로 사망한 343명의 환자를 분석한 데이터에 따르면 평균 나이는 37세였고, 사망 환자의 51%에서 나이가 20-49세 사이에 연령에 속하였다(7). 또한, 기저질환에 대해서 기록이 있는 사망환자 241명 중 218명(90%)는 기저질환이 있는 것으로 보고되었다(7). 그러나, 많은 환자에서 기저질환에 대한 보고가 없어서 이러한 환자들이 기저질환이 없다고 가정한다면 사망환자 중 적어도 50%이상에서 기저질환이 있는 것으로 보고하였다(7). 멕시코의 한 병원에 신종인플루엔자로 입원한 225명 중에서 사망한 환자를 대상으로 사망의 위험인자를 분석한 자료에 따르면 기저질환 지수(comorbidity index)가 높은 경우, 나이가 20-49세(사망자의 70%는 20-50대), 3일 이상 증상이 있었던 경우, 비만한 환자는 통계적으로 유의하게 사망과 연관이 있음을 발표하였다(11). 그러나, 인후통과 같은 상기도 증상이 있는 경우는 유의하게 사망의 위험을 낮추는 것으로 발표하였다(OR 0.12) (11). 이는 상기도 증상이 생긴 후에 폐렴과 같은 하기도 감염이 생긴 경우는 상기도 증상 없이 바로 폐렴이 생긴 환자보다 예후가 좋음을 시사한다. 호주에 확진된 신종인플루엔자로 중환자실에 입원한 환자들에 대한 분석에 따르면 나이의 중앙값이 42세이고, 기저질환이 있는 경우가 64%였으며, 이 중에 약 절반은 당뇨병, 비만, 임신부와 같은 경한 기저질환이 있는 경우고 나머지 절반은 이식 또는 면역억제제 사용과 같은 심한 기저질환이 있는 경우라고 발표하였다(1). 이와 같이 젊은 연령층에서 중증 환자와 사망 환자가 많은 것은 미국의 60세 이상 고령층에서 신종인플루엔자에 대한 부분 면역력이 있다는 혈청학적 연구로 어느 정도 설명할 수 있다(12). 이것은 1918년 스페인 독감을 경험한 인구집단에서 신종인플루엔자에 대한 부분 면역력이 있다는 일본인을 대상으로 시행한 연구와 일치하는 소견이다(13). 그러나, 일본인과 유럽인을 대상으로 시행한 연구에서

는 1918년 이후에 출생한 사람에서는 신종인플루엔자에 부분 면역력이 없지만, 미국의 경우는 1918년 이전에 출생한 사람에 비해서 다소 항체 역가가 낮지만 1950년대 이전에 출생한 사람에서도 신종인플루엔자에 부분 면역력이 있는 것으로 확인되어 지역에 따라 다소 차이가 있다(12). 이것은 아마도 미국에 1976년 돼지독감 사건 때 돼지독감 백신을 미국 전 인구에 20%에서 접종한 것과 연관성이 있다는 가설이 있다(12).

신종인플루엔자의 병독성

1. 유전학적 관점

그 동안 범 유행을 일으킨 스페인 독감 바이러스와 범 유행의 유력한 바이러스인 H5N1 조류 인플루엔자 바이러스의 여러 유전자를 비교하여 인플루엔자 바이러스의 병독성에 관련된 여러 연구가 발표되었다. 이러한 연구 결과에서 알려진 주요 병독성에 관련된 대표적인 유전적 변이 중 신종인플루엔자는 PB1-F2 부분에 nonfunctioning mutation과 N66S mutation이 없고, PB2의 E627K mutation이 없으며, NS1 protein이 truncated 되어 있다(14). 이렇게 신종인플루엔자는 그 동안 알려진 중요한 병독성에 관여하는 유전자 변이가 없어서 유전적으로는 병독성이 기존의 범 유행 바이러스에 비해 낮을 수 있다는 주장이 있다. 그러나, 인플루엔자의 병독성은 단순히 어느 한 부분의 유전적 변이로 설명할 수가 없고 여러 유전자의 변이가 복합적으로 작용하여 표현형이 나타나므로 이러한 특정 유전적 변이만으로 병독성을 예측하는 것은 어려움이 있다(15). 그러나, 현재까지 관찰된 유전자 변이에서 유추할 수 있는 사실은 신종인플루엔자 바이러스는 HA (hemagglutinin) receptor의 특이성(specificity)가 human-type receptors에 잘 부착하는 아미노산 변화(HA-Asp 190 and HA-Asp 225)가 있어서 사람간에 전파가 잘 일어나는 것으로 추정한다(14). 또한, 최근에 발표된 연구에 따르면 PB1-F2 protein이 바이러스 폐렴 후에 세균 폐렴이 생기게 하는 immunomodulating effect가 있는데, 신종인플루엔자 바이러스는 이러한 PB1-F2 protein을 만들지 못하므로 이차적인 세균 폐렴이 다른 범 유행에 비해서 흔하지 않다는 사실을 설명할 수 있다(16).

신종인플루엔자가 처음 유행할 당시에 2009년 북반구 겨울 시즌에 지속파(successive waves)로 2차파(second wave)가 생겼을 때 병독성이 증가한 바이러스가 출현할 수 있다는 전망이 많이 있었다(9). 그러나, 여러 표준 실험실(reference labs)에서 지속적으로 바이러스 변이를 추적하고 있지만 9월 22일 현재까지 oseltamivir에 내성인 바이러스 출현 외에 병독성이 증가한 유전자 변이에 대한 보고는 없다. 이는 최근에는 Taubenberger 등은 이전에 대유행 인플루엔자를 분석했을 때 지속파 때 병독성이 증가한다는 객관적이 증거는 부족하다는 주장과 일치한다(17). 또한, 일반적으로 새로운 바이러스가 사람에 적응하는 과정에서는 병독성이 점점 감소하는 것이 일반적이다는 주장(17)도 있어 병독성이 어떤 방향으로 변할지는 지속적으로 감시가 필요할 것으로 생각한다. 현재까지 특이한 유전자 변이가 없는 것은 아마도 집단면역력이 없는 감수성 높은 인구집단에서 특별한 유전자 변이 없이 신종인플루엔자 바이러스가 쉽게 전파될 수 있기 때문으로 추정한다. 그러나, oseltamivir를 지속적으로 사용하게 되면서 여기에 내성인 바이러스가 생기게 되었고, 추후에 감염자 숫자가 늘어나고 백신을 사용하여 집단 면역력이 증가하면 바이러스가 더 이상 전파가 어려운 상황이 되게 되고 이러한 상황에서 항원 소변이(antigenic drifting)가 생기면서 바이러스의 병독성이 변화할 것으로 추정한다.

2. 동물실험 및 부검 소견

최근 미국과 네델란드 연구진은 신종인플루엔자와 계절독감 바이러스를 비교한 동물 실험 데이터를 발표하였다(18, 19). 이 연구에 따르면 쪽제비 모델에서 신종인플루엔자 바이러스는 계절 독감 바이러스에 비하여 훨씬 심한 질환을 유발함을 증명하였다(18, 19). 또한, 일본의 Itoh 등도 마우스와 쪽제비 모델에서 비슷한 소견을 발표하였고, macaques 원숭이에서 계절 독감 바이러스에 비해서 더 심한 폐에 염증을 유발한다는 것을 증명하였다(13).

최근 멕시코에서 신종인플루엔자로 사망한 환자의 부검 소견에서 2차적인 세균 감염의 증거는 없이 바이러스 폐렴에 의한 것으로 보고 하였다(20). 또한, 중증 신종인플루엔자 환자의 혈액에서 RT-PCR상 양성으로 확인된 증례가 발표되었고(21), 중증 신종인플루엔자로 사망한 환아의 뇌척수액과 뇌에서 신종인플루엔자가 배양되었다는 결과도 발표되었다(22). 이는 신종인플루엔자 바이러스가 제한적이기는 하지만 바이러스혈증이 생길 수 있고 폐외 장기로 전파될 수 있음을 시사한다.

중증 신종인플루엔자 진단시 유의점

신종인플루엔자는 동물 실험 모델에서 하기도 상피세포에서 바이러스가 활발히 분열하는 것으로 알려져 있다(13, 18, 19). 이러한 소견은 사람에서도 바이러스 폐렴 자체가 사망에 중요한 원인이라는 것과 일치하는 소견이다(6, 20). 그러나, 이렇게 신종인플루엔자가 마치 H5N1 인플루엔자 바이

러스와 같이 하기도에서 잘 분열하는 이유는 불확실하다(14). 이에 대해서는 사람의 하기도 상피세포에 잘 부착하는 H5N1 바이러스와 유사한, HA의 특정 위치에 아미노산 변화가 있는 신종인플루엔자 균주가 관찰된다는 보고가 있으므로 여기에 대한 추가적인 연구 결과를 지켜보아야 할 것으로 생각한다(14). 이러한 특징으로 인하여 중증 신종인플루엔자 폐렴 환자에서 하기도 검체에서는 real-time RT-PCR을 시행할 경우 민감도가 100%이지만, 상기도 검체에서 real-time RT-PCR 검사를 할 경우는 민감도가 80-90%로 위음성으로 나타날 수 있음을 보고하였다(1, 6). 그러므로, 중증 신종인플루엔자 폐렴 환자에서는 상기도 검체 검사가 음성이라고 하더라도 신종인플루엔자 진단을 완전히 배제하기 어려우므로, 필요하다면 하기도에서 검체(예, 기관지 세척액)를 채취하여 real-time RT-PCR 검사를 시행해야한다.

중증 신종인플루엔자의 치료

1. 고용량 oseltamivir 사용

중증 신종인플루엔자의 경우 바이러스 분열이 하기도에서 많고, 과거에 H5N1 인플루엔자 폐렴의 치료 및 계절 독감 바이러스에 의한 폐렴의 치료에서 고용량 oseltamivir 사용의 안정성, 중한 환자에서 경구 투여시 흡수의 문제점, 치료 도중 내성균주 출현 등으로 전문가에 따라서 고용량 oseltamivir 사용을 추천한다(23, 24). 또한, 중증 인플루엔자 감염시 바이러스 배출이 오랫동안 지속되는 것이 알려져 있으므로(25), 전문가에 따라서 치료 기간도 5일이상 더 오랫동안(예, 10일) 사용을 추천한다(24).

2. 항바이러스제 병합요법

그 동안 oseltamivir + amantidine의 병합요법이 상승작용이 있어 중증 환자에서 도움이 될 수 있다는 연구가 있었다(26). 그러나, 신종인플루엔자 바이러스는 시험관내에서 amatidine에 내성을 보이고 있어서(13) 이러한 병합요법의 유용성에는 의문이 제기 되었다. 그러나, 최근 연구 보고에 따르면 각각 작용부위가 다른 oseltamivir + amantidine + ribavirin의 3제 요법을 하였을 때는 계절독감 바이러스에 대해서 시험관내 상승 작용이 있을 뿐만 아니라, 한가지 약제에 내성을 보이는 계절 독감 균주에서도 상승 작용이 있음을 보고하였다(27). 또한 amantidine에 내성을 보이는 신종인플루엔자 바이러스에서도 3제 병합요법 시 시험관내 상승 작용이 있는 것으로 나타났고, 이러한 상승작용은 2제 병합요법보다 3제 병합요법에서 훨씬 더 높음을 보고하였다(28). 현재 이러한 3제 병합요법의 임상적 유용성에 대해서 임상 시험이 진행 중에 있으므로 아직 임상적으로 확립된 치료법은 아니지만, 이러한 3제 병합요법의 약제 부작용이 많지 않음을 고려할 때 항바이러스제를 사용하면서 내성이 의심되거나 기존의 치료에 잘 반응하지 않는 중증 신종인플루엔자 감염증에서 고려해 볼 수 있는 치료제로 생각한다.

3. 경험적 항생제 사용

과거에 스페인 독감 사망 환자의 약 95%이상과 1957 아시아 독감 사망 환자의 75%이상에서 인플루엔자 감염 후에 이차적인 세균 폐렴으로 사망한 것으로 보고되고 있다(29). 그러나, 중증 신종인플루엔자 대한 보고에 따르면 세균 폐렴은 10-20%정도로 낮게 보고되고 있다(1, 6). 이는 신종인플루엔자가 PB1-F2 단백질을 만들지 못하는 것으로 어느 정도 설명이 가능하다(16). 그러나, 최근 미국에서 사망한 소아 환자 36명을 분석한 자료에 따르면, 23명의 배양 또는 병리소견이 있는 환자 중 10명(43%)에서 세균 감염이 확인되었다고 보고하였다(30). 이 중에 가장 많은 원인균은 *S. aureus*이고 그 다음으로 *S. pneumoniae*로 보고하였다(30). 특히, 중환자실 사용이 필요할 정도의 중한 신종인플루엔자 환자에서 사망률이 높고, 세균 폐렴에서 초기 항생제 치료가 예후에 나쁜 영향을 미칠 수 있음 고려할 때 중증 신종인플루엔자 폐렴 환자에서는 전문가에 따라서 경험적 항생제 사용을 추천하기도 한다(30). 최근 영국 화학요법학회에서도 중증 신종인플루엔자 폐렴 환자에서는 정맥으로 경험적 항생제 투여를 추천하고 있다(31).

4. 스테로이드 사용

스테로이드는 이론적으로 바이러스 분열을 조장할 수 있어 중증 인플루엔자 감염에 해가 될 수 있다는 주장과 H5N1 인플루엔자 감염 때 사이토카인 과다분비(cytokine storm)에 의한 조직 손상으로 사망에 이르게 되므로 면역조절 약제(immunomodulating drug)로 스테로이드 사용이 도움이 될 수 있다는 상반된 주장이 있다. 그러나, H5N1 인플루엔자 감염 때 사망에 대한 위험인자 분석에서 스테로이드 사용이 단변량 및 다변량 분석에서 통계적으로 유의하게 사망과 관련이 있다는 후향적 관찰연구(32)가 발표되었으므로 통상적으로 중증 신종인플루엔자 감염증에서 스테로이드 사용은 추천되지 않는다. 그러나, 이는 H5N1 바이러스 분열을 강력하게 억제하지 못하는 oseltamivir와 스테로이드를 병합했을 때 예후에 좋지 않은 영향을 미친다는 연구결과이므로, 3제 병합요법과 같은 강력하게 인플루엔자 바이러스를 분열을 억제하는 항바이러스제와 스테로이드를 병합투여 했을 때 과연

환자의 예후에 어떠한 영향을 미칠지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

5. 회복기 혈청 요법(Convalescent plasma therapy)

스페인 독감이 유행하던 시절에는 항균제 및 항바이러스제가 존재하지 않았으므로 당시 회복기 혈청을 이용한 치료가 시도되었다. 최근에 당시 회복기 혈청을 이용한 스페인 독감 치료에 대한 연구에 관한 메타 분석이 발표되었다(33). 이 연구에 따르면 혈청 치료 군의 사망률은 16%이고 대조군의 사망률은 37%로 혈청 치료군에서 사망률 감소가 21% (95% 신뢰구간 15-27%)로 유의하게 사망률을 감소시키는 것으로 보고하였다(33). 이러한 개념을 바탕으로 H5N1 바이러스를 중화시키는 단클론 항체 치료가 효과적이었다는 동물 실험 데이터가 발표되었으며(34), 사람의 중증 H5N1 바이러스 감염에서 혈청치료를 시도하여 효과가 있었다는 증례보고가 있다(35). 최근 홍콩의 연구자들이 중증 신종인플루엔자 환자에서 혈청치료를 시도하는 연구에 착수하였다는 내용이 언론에 보도된 적도 있다(36). 그러므로, 중증 신종인플루엔자 보조 치료제로 통상적이 치료에 반응하지 않는 경우는 회복기 혈청 요법을 고려해 볼 수 있을 것으로 생각한다.

결 론

현재 신종인플루엔자는 범유행을 하고 있다. 미국 질병통제센터에서 발표한 범유행 중증도 지표(pandemic severity index)에 따르면 사망률이 0.1%이하일 때는 category 1로 분류하고 사망률이 스페인 독감과 같이 2%이상일 때는 category 5로 분류하므로(37), 신종인플루엔자는 낮은 category에 속하는 것이 분명하다. 그러나, 신종인플루엔자가 만약 중환자실이나 항바이러스제, 항균제, 백신이 없던 1918년에 유행했다면 사망률은 훨씬 더 높았을 것이다. 이것은 기존에 유행하던 계절 독감보다 병독성이 높고, 비록 고령층에 부분 면역력이 있지만 젊은 연령층에서 면역력이 없어 이러한 면역력이 없는 사람에서 전파속도가 빠른 것 때문으로 생각한다. 그러나, 중환자실을 충분히 준비하고 백신, 항바이러스제를 효과적으로 사용한다면 피해의 규모를 최소한으로 줄일 수 있을 것으로 생각한다.

References

1) Dwyer D. Mini-lecture In *Slide session on Novel H1N1 influenza: late-breakers. In: Program and absctracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco, CA. American Society for Microbiology, 2009
2) Department of Health, UK. *Swine flu-UK planning assumptions*. [cited 2009 Oct 21] Available from: URL:http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_104844
3) Zilberberg MD, Sandrock C, Shorr A. Swine origin influenza A (H1N1) virus and ICU capacity in the US: Are we prepated? *PLoS Currents Influenza* 22: RRN1009, 2009
4) Sweet M. Pandemic lessons from Australia. *Brit Med J* 339:b3317, 2009
5) Flahault A. First estimation of direct H1N1pdm virulence: From reported non consolidated data from Mauritius and New Caledonia. *PLoS Currents Influenza* RRN1010, 2009
6) Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socias L, Cebrian J, Marques A, Guerrero J, Ruiz-Santana S, Marquez E, Del Nogal-Saez F, Alvarez-Lerma F, Martínez S, Ferrer M, Avellanas M, Granada R, Maraví-Poma E, Albert P, Sierra R, Vidaur L, Ortiz P, Prieto Del Portillo I, Galván B, León-Gil C; the H1N1 SEMICYUC working group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care* 13:R148, 2009 (Epub ahead of print on Sep 11 2009)
7) Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P; epidemic intelligence team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill* 14:pii:19309, 2009
8) Wilson N, Baker MG. The emerging influenza pandemic: estimating the case fatality ratio. *Euro Surveill* 14:pii:19255, 2009
9) Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simonsen L. The signature features of influenza pandemics-implications for policy. *N Engl J Med* 360;2595-8, 2009
10) Nishiura H, Klinkenberg D, Roberts M, Heesterbeek JA. Early epidemiological assessment of the virulence of emerging infectious diseases: a case study of an influenza pandemic. *PLoS One* 4:e6852, 2009
11) Ruiz-Palacios GM. Ground zero: the emgergence of a pandemic? In Symphosium on Influenza: experiencing the unexpected. In: Program and absctracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA. American Society for Microbiology, 2009
12) Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, Liu F, Dong L, Devos JR, Gargiullo PM, Brammer TL, Cox NJ, Tumpey TM, Katz JM. Cross-Reactive Antibody Responses to the 2009 Pandemic H1N1 Influenza Virus. *N Engl J Med* 2009 (Epub ahead of print on Sept 10 2009)

13) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, Muramoto Y, Tamura D, Sakai-Tagawa Y, Noda T, Sakabe S, Imai M, Hatta Y, Watanabe S, Li C, Yamada S, Fujii K, Murakami S, Imai H, Kakugawa S, Ito M, Takano R, Iwatsuki-Horimoto K, Shimojima M, Horimoto T, Goto H, Takahashi K, Makino A, Ishigaki H, Nakayama M, Okamatsu M, Takahashi K, Warshauer D, Shult PA, Saito R, Suzuki H, Furuta Y, Yamashita M, Mitamura K, Nakano K, Nakamura M, Brockman-Schneider R, Mitamura H, Yamazaki M, Sugaya N, Suresh M, Ozawa M, Neumann G, Gern J, Kida H, Ogasawara K, Kawaoka Y. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 460:1021-5, 2009
14) Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 459:931-9, 2009
15) Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solórzano A, Swayne DE, Cox NJ, Katz JM, Taubenberger JK, Palese P, García-Sastre A. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 310:77-80, 2005
16) Mcculiers JA. Influenza and bacteria: a lethal syngergism? In Symphosium on Influenza: experiencing the unexpected. In: Program and absctracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA. American Society for Microbiology, 2009
17) Morens DM, Taubenberger JK. Understanding influenza backward. *JAMA* 302:679-80, 2009
18) Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, Wadford DA, Pappas C, Zeng H, Gustin KM, Pearce MB, Viswanathan K, Shriver ZH, Raman R, Cox NJ, Sasisekharan R, Katz JM, Tumpey TM. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science* 325:484-7, 2009
19) Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM, Herfst S, Schrauwen EJ, Bestebroer TM, van de Vijver D, Boucher CA, Koopmans M, Rimmelzwaan GF, Kuiken T, Osterhaus AD, Fouchier RA. Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza virus in ferrets. *Science* 325:481-3, 2009
20) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA; INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 361-680-9, 2009
21) Oughton MT, Dascal A, Laporta D, Charest H, Afilalo M, Miller MA. Evidence of viremia in two cases of severe pandemic influenza A H1N1/09. Late-breaker poster session (V-1074i). In: *Program and absctracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco, CA: American Society for Microbiology, 2009.
22) Johnson KK, Faden H, Joshi P, Fasanello JF, Hernan LJ, Fuhrman BP, Welliver RC, Sharp JK, Schentag JJ. Two fatal pediatric cases of pandemic H1N1/09 influenza complicated by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus.* Late-breaker poster session (G1-1558a). In: *Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* San Francisco, CA. American Society for Microbiology, 2009
23) Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus, Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, de Jong MD, Naghdaliyev A, Peiris JS, Shindo N, Soeroso S, Uyeki TM. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 358:261-73, 2008
24) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:749-52, 2009
25) Lee N, Chan PK, Hui DS, Rainer TH, Wong E, Choi KW, Lui GC, Wong BC, Wong RY, Lam WY, Chu IM, Lai RW, Cockram CS, Sung JJ. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 200:492-500, 2009
26) 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* 53:2120-8, 2009
27) Nguyen JT, Hoopes JD, Smee DF, Prichard MN, Driebe EM, Engelthaler DM, Le MH, Keim PS, Spence RP, Went GT. Triple combination of oseltamivir, amantadine, and ribavirin displays synergistic activity against multiple influenza virus strains in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 53:4115-26, 2009
28) Nguyen JT, Hoopers J, Smee D, Le M, Patick A, Dejong M, Went G, Faix D, Blair P, Prichard M. In vitro synergy of antiviral combinations against novel influenza A/H1N1 virus. Late-breaker slide session (V-537a). In: *Program and absctracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco, CA. American Society for Microbiology, 2009.
29) Kuiken T, Taubenberger JK. Pathology of human influenza revisited. *Vaccine* 26 Suppl 4:D59-66, 2008
30) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for pediatric deaths associated with

2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection-Unites States, April-August 2009. *MMWR* 58:941-5, 2009.
31) Barlow GD; on behalf of the BSAC Council. Swine flu and antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 64:889-94, 2009
32) Liem NT, Tung CV, Hien ND, Hien TT, Chau NQ, Long HT, Hien NT, Mai le Q, Taylor WR, Wertheim H, Farrar J, Khang DD, Horby P. Clinical features of human influenza A (H5N1) infection in Vietnam: 2004-2006. *Clin Infect Dis* 48:1639-46, 2009
33) Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med* 145:599-609, 2006
34) Simmons CP, Bernasconi NL, Suguitan AL, Mills K, Ward JM, Chau NV, Hien TT, Sallusto F, Ha do Q, Farrar J, de Jong MD, Lanzavecchia A, Subbarao K. Prophylactic and therapeutic efficacy of human monoclonal antibodies against H5N1 influenza. *PLoS Med* 4:e178, 2007
35) Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 357:1450-1, 2007
36) HK researchers propose harvesting convalescent plasma to fight new flu. [cited 2009 Oct 21]. Available from:URL:http://news.xinhuanet.com/english/2009-08/26/content_11948637.htm
37) Department of Health & Human Services, Centers for Disease Control. Community Strategy for Pandemic Influenza Mitigation. [cited 2009 Oct 21]. Available from:URL:http://www.flu.gov/professional/community/commitigation.html