

조류 인플루엔자

Avian Influenza

정희진

고려의대 구로병원 내과

서울 구로구 구로동길 97

Hee Jin Cheong, M.D.

Department of Internal Medicine

Korea University College of Medicine, Gu-Ro Hospital

E-mail : heejinmd@korea.ac.kr

Abstract

Influenza is an acute febrile disease caused by influenza virus (type A or B). Influenza virus is the major culprit of viral diseases in the respiratory tract with the highest mortality in the human history and can affect 10~40% of the general population within only 4 weeks when it is epidemic.

In immunocompetent individuals, influenza infection is mostly limited as 'flu' for several days, but in immunocompromised hosts such as elderly individuals and those with chronic diseases it can result in serious complications such as pneumonia and can also aggravate underlying diseases requiring admission and increasing mortality. Despite the wide application of influenza vaccines for the last decades, influenza still remains an important health issue due to the increase of the susceptible individuals and the recent outbreaks of avian flu along with the emergence of new strains.

Keywords : Avian Influenza

핵심 용어 : 조류 인플루엔자

머리말



플루엔자는 인플루엔자 바이러스(A 또는 B형)에 의해 유발되는 급성 발열성 질환이다. 인플루엔자 바이러스는 유사 아래 가장 많은 사망자를 만들어낸 대표적인 호흡기 바이러스 질환으로서 유행시기에는 약 4주 만에 전 인구의 10~40%가 감염될 만큼 단시간 내에 많은 환자를 발생시키는 위력을 발휘한다.

인플루엔자는 건강인에서는 수 일간 앓고 회복되는 그 애말로 독감(毒感)으로 지나는 경우가 대부분이지만 노약자나 만성 질환자들에서는 폐렴 등의 중증 합병증을 초래하거나 기존 질환의 악화로 인한 입원율과 사망률을 높이는 원인을 제공한다. 지난 수십년간 인플루엔자 백신이 사용되어 왔음에도 불구하고 노인인구 및 만성병 환자의 증가, 조류 인플루엔자와 같은 신종 인플루엔자의 출현 등과 함께 인플루엔자는 여전히 해결해야 할 문제로 남아있다.

인플루엔자 바이러스의 특성

인플루엔자 바이러스는 Orthomyxovirus과에 속한다. 구조상 내부에 8개의 분절형 유전자를 포함하는, 지질 외피로 싸여진(-) 단쇄 RNA 바이러스이며 NP, M단백의

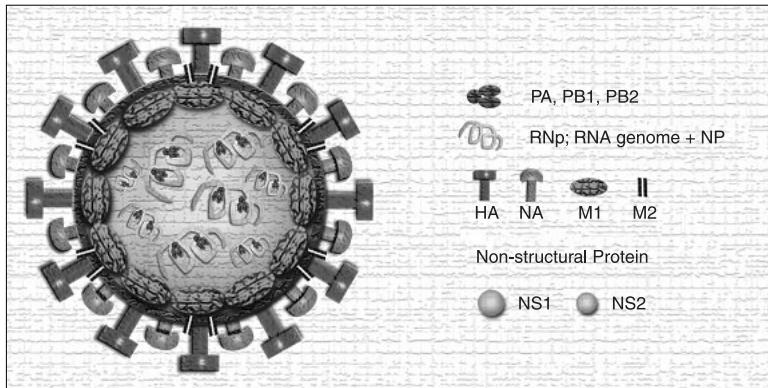


그림 1. 인플루엔자 바이러스의 구조

구성에 따라 A, B, C형으로 분류된다. A형 인플루엔자 바이러스는 표면 항원인 hemmagglutinin(HA:H)과 neuraminidase(NA:N)에 의해서 아형(subtype)이 결정된다(그림 1). H는 바이러스가 체세포에 부착하는데 중요한 역할을 하는데 16가지 아형(H1–H16)이 있으며, N은 감염된 세포로부터 증식된 바이러스가 유리되어 새로운 체세포를 감염시킬 수 있도록 기존의 감염된 체세포의 수용기와 바이러스 입자간의 결합을 끊어주는 역할을 하며 9가지 아형(N1–N9)으로 분류된다. 이렇듯 다양한 H, N의 종류와 함께 각각 바이러스가 기원한 장소, 분리 번호, 분리 연도에 따라 A형 인플루엔자 바이러스의 이름이 붙여지게 된다(예: /Moscow/10/99(H3N2)). A형 인플루엔자 뿐 아니라 B, C형 인플루엔자도 유사한 방법으로 명명되지만 A형 인플루엔자와 같이 HA, NA의 다양한 아형변화를 보이지 않기 때문에 아형표기는 생략되는 것이 일반적이다.

HA, NA은 인플루엔자 바이러스 표면에 붙어있는 당단백으로서 인플루엔자 바이러스의 감염력을 결정하는 주요 인자의 역할을 하는 반면, 바이러스 내막 내에 있는 M1, M2 단백은 이온 채널로서 바이러스 내부의 안정화와 바이러스 단백들의 융합에 중요한 역할을 한다. 바이러스 내부에 있는 RNP 복합체는 실제 바이러스 RNA와

RNA를 둘러싸고 있는 NP, 3가지 중합효소(PA, PB1, PB2)로 이루어져 있으며 인플루엔자 바이러스의 전사, 전이 및 복제의 주체가 된다. 바이러스의 비구조 단백인 NS1 단백은 감염된 세포에서 유도되는 인터페론 반응에 대한 길항자의 역할을 하며 NEP는 유전자의 전사 후 과정을 조절하는 역할을 한다. 결과적으로 인플루엔자 바이러스의 구조 단백질(H, N, M1, M2, NP, NS1, NS2)은 모두 바이러스 내부의 8개 유전자 코드에 의해 결정되며 유전자 자체가 분절화되어 있기 때문에 실제 숙주에 감염되는 과정에서 쉽게 유전자 재조합이 발생하게 된다.

인플루엔자 바이러스는 항원변이라는 독특한 성질을 가지고 있는데, 크고 작은 항원변이는 거의 매년 일어나며 이러한 항원변이를 통하여 계속적으로 인플루엔자의 유행이 초래된다. 항원변이에는 항원 대변이(antigenic shift)와 항원 소변이(antigenic drift)의 2가지가 있으며, 인플루엔자 바이러스 표면의 HA과 NA의 변이와 관련된다. 특히 HA이 중요한데, 이는 HA에 대한 항체가 있는지의 여부가 감염을 중화하는 데 역할을 할 수 있는지를 결정하기 때문이다. 항원 대변이는 A형 인플루엔자에서만 가능하며, 기존 유행주인 인플루엔자 바이러스의 유전자 중 HA 또는 NA가 전혀 새로운 HA나 NA로 바뀌는 것이다. 예를 들면 H3가 H2로, N1이 N2로 새롭게 바뀌는 것 등이다. 이런 항원의 대변이는 대유행(pandemic)과 관련이 있다. 이러한 대유행을 유발하는 인플루엔자 바이러스 주(strain)의 기원에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 그러나 대유행 유발주는 전혀 새로운 아형으로 바뀌는 점 등으로 미루어보아 HA 유전자의 점상 돌연변이 현상만으로는 설명이 어렵다. 대신, 인플루

엔자 바이러스가 분절유전자로 이루어져 있기 때문에 사람과 조류 인플루엔자 바이러스가 한 개체 내에 이중 감염을 유발하고 그 과정중 유전자 재조합(genetic reassortment)이 일어나 기존의 것과 전혀 다른 신형 바이러스가 생기는 것으로 이해하고 있다. 사람과 조류에서 분리되는 인플루엔자 바이러스의 HA는 종 특이성을 갖기 때문에 특히 조류 인플루엔자 바이러스는 직접 사람으로 전파되지 못하고 사람과 조류 인플루엔자 바이러스에 대하여 모두 감수성이 있는 돼지라는 “혼합용기(mixing vessel)” 내에서 조류 인플루엔자의 HA를 획득한 새로운 사람 인플루엔자 바이러스로 재조합되어야만 사람에 대한 병독성을 갖게 되는 것이다. 그러나 최근에 돼지와 같은 매개체 없이 조류에서 사람으로 직접 전파된 형태의 새로운 인플루엔자 전파양식이 입증되어 기존의 가설만으로 대유행의 원인바이러스의 기원을 설명할 수 없게 되었다.

조류 인플루엔자란 무엇인가

조류 인플루엔자 또는 조류 독감이라고 해석되는 'Avian influenza' 란 인플루엔자 바이러스 중 조류만 감염시킬 수 있는 특정 바이러스에 의해 유발되는 전염성 질환을 의미한다. 조류 이외의 종(species)에도 감염시킬 수 있는데 대표적인 예가 돼지이다. 이들 조류 인플루엔자 바이러스는 종 특이성을 가지고 있기 때문에 종간벽을 건너 사람에게 직접 전파되는 일은 매우 드물다. 가금류에 있어서는 산란율이 저하되고 털의 윤기가 떨어지는 저 병원성 질환과 농장 내에서 신속히 전파되어 감염된 가금에서의 치사율이 48시간 내 100%에 이르러 '가금류에서의 흑사병'이라고 불리는 고병원성 질환의 두 종류로 나눌 수 있다. 조류에서는 16종류의 HA와 9종류 NA로 이루어지는 144조합의 A형 인플루엔자 아형이 모두 나타날 수 있지만 유독 H5, H7형 등만이 고병원성 질환을 야기한다. 그러나 H5 또는 H7아형이라고 하여 모두가 고

병원성을 나타내는 것은 아니고 그 중에는 저병원성 H5, H7아형도 있다. 실제로 가금류에 전파될 당시의 H5, H7아형의 인플루엔자 바이러스는 대부분 저병원성의 형태로 유입되었다가 가금류 집단 내에서 전파되는 과정중 변이과정을 거쳐 고병원성화하는 것으로 알려져 있다(1). 따라서 가금농장에서는 저병원성 H5 또는 H7아형 인플루엔자 바이러스가 유입되지는 않았는지 능동적인 감시를 함으로써 고병원성 조류 인플루엔자 바이러스로 인한 폐해를 조기에 막을 수 있는 것이다.

조류 인플루엔자 바이러스의 자연계 병원소로는 야생 오리를 비롯한 야생조류가 대표적이다. 조류 인플루엔자 바이러스는 야생조류의 장관세포에서 증식하여 대변등의 배설물을 통해 바이러스를 배출한다. 바이러스 검출이 가장 잘 되는 시기는 북반구를 기준으로 8~9월이며 이 시기에는 새로 태어난 야생조류의 30%까지 인플루엔자 바이러스를 배출할 수 있는 것으로 알려져 있다. 조류 인플루엔자는 오랜 세월을 거쳐 이들 야생조류에 적응되어진 형태로 생태계에 존재하기 때문에 야생 조류에서는 병을 유발하지 않는 것이 일반적이다. 야생 조류에서 배설물을 통해 배출된 바이러스는 4°C에서는 30일까지, 20°C에서는 7일까지 생존 가능하기 때문에 호수나 강을 쉽게 오염시키고 아울러 다른 물새들을 쉽게 감염시킬 수 있다(2). 이렇게 감염된 야생조류가 농가로 날아들거나 혹은 닭이나 집오리와 같은 가금들이 야생조류와 섞이게 되는 환경적 영향에 의하여 조류 인플루엔자 바이러스가 가금에게 전파될 것이라는 견해가 일반적이다.

인플루엔자 바이러스는 종간 특이성이 있다. 인플루엔자 바이러스는 숙주 침입시 숙주 세포의 표면에 있는 sialic acid로 구성된 oligosaccharide를 인식하여 세포 표면에 부착하게 됨으로써 감염을 조장하게 된다. 인플루엔자 바이러스의 HA의 특성에 따라 선택적으로 결합하는 oligosaccharide가 결정되는데 조류 인플루엔자 바이러스는 sialic acid α 2,3 Gal 부위와 선택적으로 결합

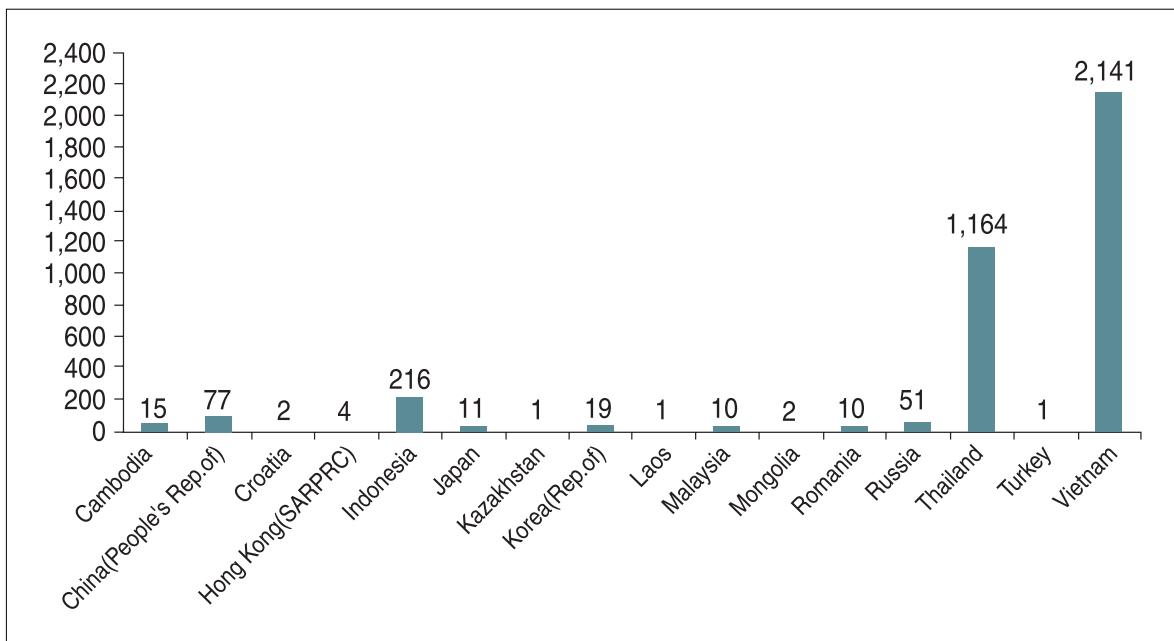


그림 2. 가금류에서의 A/H5N1 인플루엔자의 발생현황(숫자: 발생한 농장수) – 2005년 11월 30일까지 –

하고 사람의 인플루엔자 바이러스는 sialic acid α 2,6 Gal과 결합한다.

사람의 호흡기 상피세포는 sialic acid α 2,6 Gal을 표현하고 조류의 장내세포는 sialic acid α 2,3 Gal을 표현하기 때문에 바이러스에 따라 선택적으로 결합하는 숙주범위가 결정된다(3, 4).

사람에서의 조류 인플루엔자의 발생

야생조류에서 수 많은 종류의 인플루엔자 바이러스가 분리됨에도 불구하고 사람에서 이를 조류 인플루엔자 바이러스에 의한 감염사례는 매우 드물다. 비록 2003년 이후 H5N1형 조류 인플루엔자에 감염된 사람이 100명을 넘었고 그 중 반수 이상이 사망하였음에도 불구하고 아직까지 조류 인플루엔자 바이러스의 사람으로의 직접 전파는 용이하지 않다. H5N1형 뿐만 아니라 H7N7, H9N2형에 의한

사람 감염에 및 유행적 발생이 있었으나 본 의학강좌에서는 H5N1에 국한하여 기술하고자 한다.

1. 가금에서의 인플루엔자 A/H5N1의 발생 현황

2003년 12월 중순, 한국에서 처음 보고한 가금류(닭, 오리) 농장에서의 고병원성 조류인플루엔자 A/H5N1의 유행은 2004년 초 일본, 베트남에서 유행이 보고되면서 아시아 각국에서 동시 다발적으로 발생하였다. 현재까지 아시아 8개국(한국, 일본, 베트남, 태국, 중국, 인도네시아, 라오스, 캄보디아)에서 확인된 조류 인플루엔자 H5N1의 광범위한 발생은 조류 인플루엔자의 유행 역사상 유래가 없는 것으로 농축산업에 막대한 경제적 타격을 입히고 있다. 이미 1억 5천만마리 이상의 조류와 폐사하였거나 살처분되었음에도 불구하고 베트남, 인도네시아, 캄보디아, 태국 등에서는 이미 풍토병화된 양상을 보이고 있어 근절이 쉽지 않을 것으로 예상되고 있다(그림 2).

표 1. 2003년 이후 WHO에 보고된, A형 조류 인플루엔자(H5N1) 확진 환자수 (2005년 11월 29일 기준)

발생일	인도네시아		베트남		태국		캄보디아		중국		합계	
	환자 발생수	사망자 수										
2003. 12. 26~ 2004. 03. 10	0	0	23	16	12	8	0	0	0	0	35	24
2004. 07. 19~ 2004. 10. 08	0	0	4	4	5	4	0	0	0	0	9	8
2004. 12. 16~ 2005. 11. 29	12	7	66	22	4	1	4	4	3	2	89	36
합계	12	7	93	42	21	13	4	4	3	2	133	68

또한 최근 카자흐스탄, 몽골, 러시아 및 크로아티아 등 새로운 지역까지 확산되고 있어 조류 인플루엔자가 비단 아시아 일부 국가의 문제가 아님을 증명하고 있다.

2. 사람에서의 인플루엔자 A/H5N1의 발생 현황

고병원성 조류 인플루엔자 H5N1형이 사람에서 문제를 일으킨 첫 환자는 홍콩에 거주하는 건강하던 3세 남아로 1997년 5월 9일부터 시작된 발열, 인후통, 기침 등으로 병원에 입원하여 증상 발생 약 10일만에 급성호흡부전으로 사망하였다. 기도 흡입물에서 인플루엔자 A 바이러스를 분리했으며, 최종적으로 조류 인플루엔자 바이러스인 A/HongKong/156/97/H5N1로 확인되었다. 이후 추가로 총 18례가 확진되어 6명이 사망하는 33%의 높은 사망률을 기록하였으며, 3례의 의심되는 사례가 추가 발생하였다. 2003년 말, 동남아시아를 중심으로 조류 인플루엔자가 다시 문제가 되면서 2004년 1월 베트남에서 H5N1에 감염된 환자가 처음 발견되었고, 2005년 11월 29일까지 총 133명의 환자가 발생하였다 (표 1). 중요한 것은 조류 인플루엔자 발생지역이 늘어나면서 아울러 환자 발생지역 또한 확산되고 있다는 점이다. 최근 인도네시아에 이어 중국에서도 확진된 H5N1 감염사례가 공식 확인되었다.

3. 전파 경로

사람 인플루엔자는 감염성 비밀 또는 미발핵의 흡입이나 감염자와의 직접 또는 매개물을 통한 간접접촉을 통하여 바이러스가 상부호흡기 또는 결막의 점막에 부착하여 감염을 일으킨다(5, 6).

1) 조류에서 사람으로 직접 전파

조류에서 사람으로의 직접 전파는 쉽게 일어나지 않는다. 비록 이미 100여명 이상의 환자가 발생하였으나 조류 인플루엔자에 희생된 조류의 숫자, 그 과정에서 노출되었으리라 추측되는 사람들의 숫자에 비해서는 아주 적은 수에 지나지 않는다. 아직까지 같이 노출된 사람 중 어떤 사람은 병이 되고 어떤 사람은 병이 되지 않는지에 대한 정보는 없는 실정이다. 그러나 조류 인플루엔자에 이환된 사람들에서의 공통적인 특징은 감염된 가금과의 접촉, 감염된 가금의 배설물에 오염된 매개물과의 접촉 등과거력이 있다는 점이다. 1997년 이후 현재까지 H5N1에 감염된 사례들을 종합해 볼 때 대부분의 환자는 가금류와 직접적인 접촉력(도살, 털 뽑기, 음식 만드는 조리과정, 투계의 손질, 가금류와 노는 것, 오리의 피 또는 불충분하게 조리된 가금류의 섭취 등)이 있었다. 도시 주변지역 또는 농촌 지역에서 빈번히 가금류와 접촉하는 사람들을

표 2. 확진된 A형 조류 인플루엔자(H5N1) 환자에서 임상소견과 예후

예후 또는 요인	홍 콩 1997(N=18)	태 국 2004(N=17)	베트남 2004(N=4)	호치민시 2005(N=10)	캄보디아 2005(N=4)
나이, 세					
중앙값	9.5	14	13.7	19.4	22
범위	1~60	2~58	5~24	6~35	8~28
남자, 숫자(%)	8 (44)	9 (53)	6 (60)	3 (30)	1 (25)
병든 가금류에 노출된 적이 있는 환자	11/16 (70)	14/17 (82)	8/9 (89)	6/6 (100)	3/4 (75)
—환자수/전체 환자수(%)	가금류 시장을 방문		4명의 상태는 알려지지 않음		
임상소견—환자수/전체 환자수(%)					
열(체온 >38°C)	17/1 (94)	17/17(100)	10/10 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
두 통	4/18 (22)	?	?	1/10 (10)	4/4 (100)
근육통	2/18 (11)	9/17 (53)	0	2/10 (20)	?
설 사	3/18 (17)	7/17 (41)	7/10 (70)	?	2/4 (50)
복 통	3/18 (17)	4/17 (24)	?	?	2/4 (50)
구 토	6/18 (33)	4/17 (24)	?	1/10 (10)	0
기 침	12/18 (67)	16/17 (94)	1/10 (10)	10/10 (100)	4/4 (100)
가 래	?	13/17 (76)	5/10 (50)	3/10 (30)	?
인후통	4/18 (33)	12/17 (71)	0	0	1/4 (25)
콧 물	7/18 (58)	9/17 (53)	0	0	?
호흡곤란	1/18 (6)	12/17 (76)	10/10 (100)	10/10 (100)	?
폐침윤	11/18 (61)	17/17 (100)	10/10 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
림프구감소증	11/18 (61)	7/17 (58)	?	8/10 (80)	1/2(50)
혈소판감소증	?	4/17 (33)	?	8/10 (80)	1/2 (50)
Aminotransferase치 증가	11/18 (61)	8/17 (67)	5/6 (83)	7/10 (70)	?
입원경과—수(%)					
호흡부전	8 (44)	13 (76)	9 (90)	7 (70)	4 (100)
심장부전	?	7 (41)	?	0	?
신기능 이상	4 (22)	5 (29)	1 (10)	2 (20)	?
항바이러스치료					
Amantadine	10 (56)	0	0	0	?
Ribavirin(6)	1(6)	0	2 (20)	0	
Oseltamivir	0	10 (59)	5 (50)	10 (100)	
발병부터 사망까지 시간—일					
중앙값	23	12	9	12.8	8
범 위	8~29	9~30	4~17	4~21	6~10
사망—수(%)	6 (33)	12 (71)	8 (80)	8 (80)	4 (100)

?: 명시되지 않음.

중심으로 발생하였다는 것이 이러한 증거를 뒷받침하고 있다. 단, 충분히 조리된 닭, 오리고기나 계란이 감염원이 되었던 증거는 없었다.

2) 사람에서 사람으로의 전파

H5N1형 바이러스의 사람-사람간 감염의 가능성은 몇차례의 가족 내 군집 발생에서 제기되어 왔으며 어린이로부터 어머니가 감염된 명백한 감염전파의 사례가 있었다(7). 1997 홍콩예에서의 역학조사 결과, 일상 접촉을 통한 사람대 사람 감염은 발생되지 않았으며, 노출된 의료인의 혈청학적 연구 결과 사람대 사람전파는 효율적이지 않은 것을 알 수 있었다. 그러나 최근 예에서는 환자와의 접촉자에 대한 RT-PCR 검사를 이용한 강화된 감시에서 경증 환자를 발견하였고, 환자의 가족 내에서 군집 발생의 증거들이 포착되면서(8) 지역적으로는 이미 H5N1 바이러스가 사람에 적응해가고 있다고 여겨진다. 현재까지는 의료인에서 병원 내 감염 위험은 적절한 격리 조치가 사용되지 않은 상태에서 조차도 낮은 것으로 생각되지만(9) 중증 감염의 형태로 나타난 베트남 간호사의 예가 있어 안심할 수 없다. 이상을 종합해보면 사람-사람간 전파는 극히 제한적이다. 일부 예에서 사람에서 사람으로 전파의 증거가 있지만 이차 환자 발생예는 아직 없다. 즉, 아직까지는 현재의 H5N1 바이러스가 사람간 전파가 순조로운 수준으로 진화하지는 못했기 때문에 사람-사람간 전파의 위험은 매우 낮다.

4. 임상소견

사람에서의 H5N1형 인플루엔자의 임상상은 기존의 사람 인플루엔자의 임상증상과는 차이를 보인다. 유아나 노인보다는 사회적으로 가금과의 접촉이 상대적으로 활발한 어린이 또는 성인이 환자의 주종을 이루며 다수에서 폐렴을 동반하는 중증 경과를 밟는 것으로 알려져 있다. 그러나 각종 신속 검사방법의 도입과 능동적 감시가 가능

해지면서 경증 경과를 밟거나 무증상 감염, 비정형 소견의 예들이 보고되기 시작하였다(10, 11).

1) 잠복기

사람에서 H5N1 인플루엔자의 잠복기는 사람 인플루엔자에 비해 다소 긴 것으로 생각된다. 보통 노출 후 2~4일 내에 발병하지만 최대 8일에 이르는 경우도 보고되고 있다.

2) 초기 증상

대부분의 환자는 초기 증상으로 38°C 이상의 고열과 하부호흡기 증상을 동반한 인플루엔자양 질환을 나타낸다(표 2)(1, 12). 때때로 상부호흡기증상만 나타나는 경우도 있다. 설사, 구토, 복통, 늑막통, 코 및 잇몸 출혈이 일부 환자의 초기 경과에서 나타나기도 한다. 혈액 또는 염증이 없는 물설사가 사람바이러스에 의한 인플루엔자에서 보다 빈번하게 발생하며 호흡기 증상에 앞서 나타날 수도 있다. 명백한 호흡기 증상이 없이 뇌증 및 설사로 발현한 경우도 2예 보고된 바 있다(11).

3) 임상 경과

하부호흡기 증상은 질병 초기, 발병 후 평균 5일째에 나타나기 때문에 병원 내원시 대부분 호흡곤란을 호소한다(13). 진찰소견으로는 빈호흡, 흡기시 나음이 흔히 관찰되며 간혹 혈성 객담을 보이기도 하는 등 거의 모든 환자에서 폐렴에 힙당한 소견을 보인다. 흉부 X-선 검사상에서는 다양한 방사선학적 변화가 발병 후 평균 7일째에 보인다.

특히 미만성, 양측성, 간유리상 침윤이 관찰되는 경우 급성 호흡부전으로 진행할 위험이 크다. 기타 합병증으로 다장기부전과 심장확장 및 심부전이 빈번하며 인공호흡기관련 폐렴, 폐출혈, 기흉, 범혈구감소증, 라이 증후군, 균혈증이 입증되지 않은 폐혈증 증후군이 발생할 수 있다고 보고되고 있다.

4) 치명률

비록 전체적인 치명률은 그다지 높지 않지만(8), H5N1에 의하여 입원한 환자에서 치명률은 매우 높다(표 2). 대부분의 사망이 13세 이상의 환자에서 발생하였던 1997년에 비하여 최근 A형 조류 인플루엔자 H5N1 감염은 유아 및 소아에서 높은 사망률을 나타낸다. 태국에서의 보고에 의하면 15세 이하에서 사망률이 89%였다. 사망은 발병 후 평균 9 또는 10일 사이(범위, 6~30일)에 발생된다(13, 14). 대부분의 환자는 진행되는 호흡부전에 의하여 사망한다.

5) 검사 소견

흔한 검사 소견으로는 백혈구 감소증, 특히 림프구 감소증, 경증 내지 중등증의 혈소판 감소증, 약간 또는 중등도의 aminotransferase 상승 등이 있다(표 2). 백혈구, 혈소판, 특히 림프구수 감소는 사망과 관련된 유의한 지표로 중요성을 가진다(14).

어떤 사람에서 조류 인플루엔자 감염을 고려해야 하는가

사실 H5N1형 바이러스에 의한 가금에서의 유행이 발생하고 있는 지역 또는 나라에서는 고열을 동반한 중증 호흡기 감염 환자들 모두에 대하여 H5N1 인플루엔자의 가능성을 고려하여야 한다. 그러나 인플루엔자양 중상을 나타내는 많은 바이러스 질환으로부터 H5N1 감염환자를 구별해내는 것은 말처럼 쉬운 일이 아니며 일부 H5N1 감염환자는 호흡기 증상이 아닌 설사, 의식혼탁 등의 비전형 증상으로 발현하기도 하기 때문에 진단에 어려움이 있다. 확진을 위한 검사에 있어서도 검사간 예민도, 특이도가 다양하여 한가지의 표준화된 방법으로 접근하기가 어렵다. 그나마 개원가에서 인플루엔자 조기 감별을 위해 사용해 볼 수 있는 신속항원검사의 경우도 H5N1형

의 검출에는 사람 인플루엔자 바이러스에 비하여 예민도가 떨어진다는 단점이 있어 적극적 사용에 어려움이 있겠다.

1. 고위험군의 색출

우리나라는 2004년 초 H5N1의 가금류 유행이 종식된 이후 자국 내에서의 발생은 감지되지 않고 있다. 그러나 H5N1이 유행하고 있는 다른 나라와의 인적·물적 교류가 계속되고 있어 언제, 어떤 형식으로 국내로 유입될지 모르는 실정이다. 따라서 표 3에 명시한 바와 같이 H5N1 감염의 위험이 높은 사람에서 고열을 동반한 호흡기 증상이 있는 경우 일단 의심할 수 있겠다.

2. 바이러스 진단

A형 인플루엔자(H5N1)의 생전 진단은 바이러스 분리 또는 H5 특이 RNA의 검출에 의해 가능하다. 진단의 근간은 바이러스 배양검사로서, A형 사람 인플루엔자 감염과 달리 조류인플루엔자 A(H5N1)는 비강검체보다 인두검체에서 바이러스 검출률이 높고 실제 분리되는 바이러스의 양도 많다(15). 그 이외에 인두 도찰물에서 RT-PCR을 이용하여 바이러스 RNA를 검출하는 방법, 신속 항원검사 등이 가능하다. 신속항원검사의 경우 RT-PCR 검사보다 A(H5N1) 감염을 검출하는 데 덜 예민하다(13). 태국에서 신속항원검사 결과는 발병 후 4~18일에 배양 양성 A형 인플루엔자(H5N1) 환자 11명 중 오직 4명(36%)에서만 양성이었다. 인두부 도찰을 시행할 때에는 면봉을 써서는 안되며 실리콘봉으로 하여 바이러스 수송배지에 담가 수송하여야 한다. 따라서 일선에서 H5N1 감염환자를 진단하기 위한 일련의 과정이 수월하지 않기 때문에 현재와 같은 대유행 간기(interpandemic period)에서는 일단 H5N1 인플루엔자 감염이 의심되는 환자가 내원하면 진단적 검사가 가능한 병원으로 즉시 후송하는 것이 필요하겠다.

조류 인플루엔자 감염환자의 치료

A(H5N1)로 입원한 대부분의 환자는 입원 후 48시간이내에 인공호흡기치료를 필요로 한다(13, 14). 또한 다장기부전과 때때로 저혈압에 대한 치료가 필요하다. 광범위 항생제의 경험적 치료와 함께 항바이러스제 단독 또는 corticosteroid 병합치료가 대부분의 환자에서 사용된다. 항바이러스제의 초기투여는 유익한 것으로 보이지만, 초기에 투여하지 못하면 명백한 효과를 기대하기 어렵다 (1, 13, 14). 실제로 생존자에서는 oseltamivir 투여 시작후 2, 3일 내에 인두부에서 바이러스가 사라지지만, 사망자에서는 oseltamivir의 조기투여에도 불구하고 인두부 바이러스 양의 감소 없이 임상경과가 진행되는 것이 보고된 바 있다.

그렇다면 어떤 사람에서 항바이러스제제를 사용하는가? 일단 H5N1 인플루엔자가 의심되는 환자에게는 진단 검사 결과를 기다리는 동안 즉시 뉴라미니다제 억제제를 투여하여야 한다. 시험관 내에서 그리고 동물모델에서 경구 oseltamivir(16)와 zanamivir 흡입제제는 H5N1 인플루엔자에 대하여 효과적이었다(17, 18). 현재까지 공인된 뉴라미니다제 억제제의 적절한 용량과 투여기간 (oseltamivir: 75mg bid로 5일간)은 기준의 사람 인플루엔자에서의 치료 효능에 기준한 것으로 H5N1 인플루엔자에 대해서는 아직까지 확실히 정해지지 않았다. 최근 쥐를 이용한 한 연구에서 2004년에 분리된 H5N1 바이러스는 1997년에 분리된 A형 인플루엔자 (H5N1) 분리주에 비교하여 비슷한 항바이러스 효과와 생존율을 얻기위해 고용량의 oseltamivir를 장기간(8일) 투여할 필요가 있다고 발표한 바 있어 적어도 중증 경과의 환자에 대해서는 고용량의 장기간 투여도 고려하여야 할 것으로 여겨지며 이에 대한 전향적 연구가 필요하리라 생각된다(19). 또한 Oseltamivir에 대한 고도 항바이러스 내성이 보고되고있기 때문에 zanamivir 또는 새로운 peramivir를 이용한 임상연구도 필요하겠다.

조류 인플루엔자의 예방

1. 백신

현재까지 사용 가능한 H5N1에 대한 백신은 없다. 또한 초기에 만들어진 H5 백신은 면역원성이 매우 낮아 실효성에 의문이 제기되기도 하였다. Reverse genetics를 이용하여 새로이 개발되고 있는 H5백신 후보들은 새로운 adjuvant의 사용과 HA 용량을 상향조정함으로써 초창기의 H5백신에 비하여 우월한 면역원성을 나타내고 있다. 약독화 생백신의 형태로서의 개발도 진행되고 있는 상태이다.

2. 노출자에 대한 예방조치

실제 H5N1 인플루엔자에 감염된 사례가 발생하는 경우 이차 환자 발생을 막기 위한 조치가 필요하다. 가능만 하다면 추정 또는 확진환자 모두를 병원에 입원시켜 치료 및 관리하여야 한다. 그 이외에도 병원 내 전파를 차단하고 의료진 및 가족을 감염의 위험으로부터 보호하기 위한 조치가 필요하며 유행지역 여행자에 대한 관리와 교육이 필요하다.

1) 의료기관에서의 주의점

일단 환자가 발생하면 상황이 허락하는한 입원치료가 원칙이다. 환자는 표준, 접촉, 비밀 및 공기 격리주의를 모두 적용하여 치료하여야 한다. 음압실 또는 문이 닫혀 있는 1인실에 단독으로 수용하고 1인실이 가능하지 않다면, 환자들은 지정된 다인실 또는 병동에 따로 수용한다. 의료인은 고효율 마스크(NIOSH 인증 N-95 또는 동등한 것), 긴팔 소매를 덮는 가운, 안면보호장치 또는 보안경 및 장갑을 착용하고 진료한다.

2) 노출 의료인에 대한 조치

감염된 환자를 돌보는 사람은 1일 2회 체온을 채어야 하며 열이 나는 경우 보고하여야 한다. 환자 접촉력과 열

(체온 38°C 이상)이 있는 의료인은 적절한 진단검사(바이러스 배양검사 또는 RT-PCR)를 받아야 하며 다른 원인으로 증명되지 않으면, 인플루엔자 감염을 의심하여 즉시 oseltamivir를 복용하도록 하여야 한다. 무균조작이 지켜지지 않아 감염성 에어로졸, 분비물 또는 기타 체액 또는 배설물에 노출되었을 가능성이 있는 사람은 oseltamivir를 권장된 바대로 1일 1회, 75mg씩 7~10일 동안 투여하는 노출 후 화학예방을 고려하여야 한다.

3) 여행자를 위한 주의

조류 인플루엔자 발생지역의 여행자는 적어도 출발 2주 전에 시판중인 사람 인플루엔자 예방백신을 접종하여야 한다. 여행자는 건강하게 보이는 닭, 오리 및 거위를 포함한 가금류 및 가금류가 있는 농장 또는 살아있는 동물을 파는 시장과의 모든 직접적인 접촉을 피해야 하며, 가금류의 대변 또는 분비물로 오염된 표면과 접촉을 피해야 된다. 유행지역을 다녀온 후 10일 이내에 발열과 호흡기증상이 있는 병이 생긴 경우, 의료인에게 진찰을 받도록 교육하여야 한다.

맺음말

조류 인플루엔자가 인플루엔자 대유행의 시발점이 아닐까 모두가 불안해하고 있다. 대유행이 발생하기 위해서는 세가지 조건이 구비되어야 한다. 첫째, 새로운 유형의 바이러스가 출현하여야 하고, 둘째, 새로운 유형의 바이러스가 사람을 감염시키고 심각한 질환을 유발시킬 수 있어야 하며, 마지막으로 사람간 전파가 지속적으로 용이하게 이루어져야 한다. 현재의 H5N1 인플루엔자는 선행되어야 할 두가지 조건은 이미 구비하였지만 조류에서 사람으로, 사람-사람간 전파에 있어서는 아직까지 효율적인 기전을 갖추지 못하였으므로 적어도 현재까지는 대유행의 원인바이러스가 될 것이라 확신할 수 없다. 그러나 동남아시아를

중심으로 한 가금류에서의 H5N1 바이러스 감염이 근절되지 않고 감염지역이 지속적으로 확산된다면 H5N1 바이러스가 사람에서 전파가 용이한 형태로 적응할 가능성은 점점 높아질 것이다. 아직까지 준비할 시간은 충분하다. 다만 이러한 조류 인플루엔자가 사람에서의 인플루엔자 대유행으로 변모하기 이전에 전 세계적인 그리고 자국 내에서의 준비를 차근차근 해나아가야 할 것이다. ⑩

참고문헌

1. World Health Organization. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A(H5N1). February 20, 2004
2. Webster RG, Yakhno M, Hinshaw VS, Bean WJ, Murti KG. Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks. *Virology* 1978; 84: 268 - 78
3. Rogers GN, Paulson JC. Receptor determinants of human and avian influenza virus isolates: differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. *Virology* 1983; 127: 361 - 73
4. Rogers GN, Paulson JC, Daniels RS, Skehel JJ, Wilson IA, Wiley DC. Single amino acid substitutions in influenza haemagglutinin change receptor binding specificity. *Nature* 1983; 304: 76 - 8
5. Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 145 - 55
6. Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1094 - 101
7. Hien TT, Liem NT, Dung NT, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179 - 88
8. World Health Organization. WHO inter-country-consultation: influenza A/H5N1 in humans in Asia: Manila, Philippines, 6~7 May 2005

9. Liem NT, World Health Organization International Avian Influenza Investigation Team, Vietnam, Lim W. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 210 - 5
10. Apisarnthanarak A, Kitphati R, Thongphubeth K, et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1321 - 4
11. de Jong MD, Cam BV, Qui PT, et al. Fatal Avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005; 352: 686 - 91
12. Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, Yuen KY, et al; Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374 - 85
13. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 201 - 9
14. Hien TT, Liem NT, Dung NT, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179 - 88
15. Kaiser L, Briones MS, Hayden FG. Performance of virus isolation and Directigen Flu A to detect influenza A virus in experimental human infection. *J Clin Virol* 1999; 14: 191 - 7
16. Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, Goloubeva OG, Webster RG. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Res* 2000; 48: 101 - 15
17. Gubareva LV, McCullers JA, Bethell RC, Webster RG. Characterization of influenza A/HongKong/156/97 (H5N1) virus in a mouse model and protective effect of zanamivir on H5N1 infection in mice. *J Infect Dis* 1998; 178: 1592 - 6
18. Leneva IA, Goloubeva O, Fenton RJ, Tisdale M, Webster RG. Efficacy of zanamivir against avian influenza A viruses that possess genes encoding H5N1 internal proteins and are pathogenic in mammals. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1216 - 24
19. Yen HL, Monto AS, Webster RG, Govorkova EA. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *J Infect Dis* 2005; 192: 665 - 72



Peer Reviewer Commentary

이 진 수 (인하의대 내과)

본 논문은 최근 세계적으로 문제가 되고 있는 조류인플루엔자의 인체감염에 대한 의의, 역학 및 임상 분야에 대하여 잘 설명해주고 있다. 인플루엔자는 매년 크고 작은 유행을 통해 직·간접적으로 인류의 건강에 많은 영향을 주고 있으며, 대유행이 발생하게 되면 일시에 막대한 피해를 유발하기도 한다. 최근 조류 인플루엔자와 관련된 일련의 변화는 인플루엔자 대유행 발생에 대하여 우려하게 한다. 하지만 필자가 언급한 바와 같이 막연한 두려움을 갖기보다는 상황에 맞는 구체적이고 장기적인 대비책을 마련함으로써 만일에 있을 피해를 최소화해야 할 것이다.