

신종 H1N1 인플루엔자

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이진아 · 이환종

= Abstract =

Novel swine-origin H1N1 influenza

Jina Lee, M.D. and Hoan Jong Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea

Since its identification in April 2009, a swine-origin H1N1 influenza A virus (S-OIV) which is a reassortment of gene segments from both North American triple-reassortant and Eurasian swine influenza has been widely spread among humans in unexpected rapidity. To date, each gene segment of the 2009 influenza A (H1N1) outbreak viruses have shown high (99.9%) nucleotide sequence identity. As of July 6, 94,512 people have been infected in 122 countries, of whom 429 have died with an overall case-fatality rate of <0.5%. Most confirmed cases of S-OIV infection have been characterized by self-limited, uncomplicated febrile respiratory illness and 38% of cases have also included vomiting or diarrhea. Standard plus droplet precautions should be adhered to at all times. Tests on S-OIV have indicated that current new H1N1 viruses are sensitive to neuraminidase inhibitors (oseltamivir). However, current less virulent S-OIV may evolve into a pathogenic strain or acquire antiviral resistance, potentially with more severe clinical consequences. Efforts to control these outbreaks would be based on our understanding of novel S-OIV and previous influenza pandemics. (*Korean J Pediatr* 2009;52:862-868)

Key Words : Novel swine-origin H1N1 influenza, S-OIV, Pandemic, Vaccine

서론

인플루엔자 A (H1N1) 바이러스는 1918년부터 1957년까지 유행하다가 1977년에 다시 출현하여 현재까지 인플루엔자 A (H3N2)와 함께 유행하고 있다. 1976년 미국 뉴저지의 Fort Dix 부대 내에서 돼지 인플루엔자(H1)의 인체 감염증의 유행이 발생하였지만 대유행은 발생하지 않았다. 하지만 최근 출현한 돼지에서 유래한 신종 A형 H1N1 인플루엔자[swine-origin influenza A (H1N1) virus: S-OIV]는 지속적인 사람간의 전파가 발생하고 있다. 2009년 6월 11일, 전세계 74개국에서 3만여 명의 확진 환자가 보고되면서 세계보건기구(World Health Organization: WHO)는 인플루엔자 대유행(pandemic) 경고를 6단계(2개 이상의 WHO 지역의 최소 1개국 이상에서 지속적인 지역사회에서의 유행이 있는 단계)로 발표하였다¹⁾.

이러한 돼지 유래의 신종 A형 인플루엔자 (H1N1)는 사람에게 지속적인 유행을 일으키는 새로운 바이러스로, 60세 미만의

연령군에서는 이에 대한 면역원성이 거의 없음이 확인되었다²⁾.

2009년 7월 6일까지, 전세계 122개국에서 총 94,512명의 확진 환자가 보고 되었으며 이 중 429명이 사망하였다. 국내에서도 2009년 7월 22일 현재, 1,000명 이상의 확진 환자가 발생하였으며 아직까지 국내 사망 예는 보고되지 않았으나 현재도 지속적으로 새로운 감염환자가 발생하고 있다³⁾.

신종 H1N1 인플루엔자는 급속한 속도로 전세계로 퍼지고 있으며 이에 국내뿐 아니라 세계 공조 차원의 적절한 대책이 필요한 시점이다. 이에, 본 지면에서는 현재까지 밝혀진 신종 S-OIV의 기원, 임상 양상 및 예방 등에 대하여 기술하고자 한다.

1. S-OIV (H1N1)의 출현

현재까지의 역학 자료에 의하면 신종 S-OIV는 멕시코 지역에서 2009년 2월 중순부터 발생하였다⁴⁾. 2009년 3월, 멕시코의 Veracruz주의 La Gloria 마을의 거주자 3,000여명 중 약 60%에서 원인 불명의 인플루엔자 유사 질환이 발생하였고 이중 2명이 사망하였다는 것이 멕시코 언론에 보도되었다⁵⁾. 이에, 2009년 4월 초 멕시코 보건 당국은 대대적인 폐렴/인플루엔자 유사 질환에 대해 Pan American Health Organization (PAHO) 및 WHO의 지역 사무국에 보고하였다.

한편, 미국 CDC에서도 2009년 4월 중순경 미국 캘리포니아

Received : 28 July, 2009, Accepted : 30 July, 2009

Address for correspondence : Hoan Jong Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital,

28 Yeongeon-dong, Jongro-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel : +82-2-2072-3633, Fax : +82-2-745-4703

E-mail : hoanlee@snu.ac.kr

남부지역에서 발열성 호흡기 질환으로 의료기관을 방문하였던 2명의 소아에게서 얻은 호흡기 검체에서 이제까지 사람 또는 돼지에서 발견되지 않았었던 새로운 S-OIV를 확인하였다고 발표하였다. 이 두 명의 소아는 서로간의 역학적 관계가 없었으며 돼지에 대한 접촉력도 없었고, 특이 조치 없이 회복되었다⁶⁾. 이후 추가 환자들이 발생하면서 2009년 4월 24일 WHO는 이를 이슈화하기 시작하였고, 2009년 4월 27일 S-OIV의 세계적인 전파와 함께 사람간의 전파가 집단적으로 발생함에 따라 대유행 4단계로 지정하였으며 2009년 4월 29일 5단계(한 개의 WHO 지역에 속하는 최소 2개 이상의 국가에서 사람간의 전파), 2009년 6월 11일 대유행 경고 6단계로 공표하였다¹⁾.

2. 신종 S-OIV의 유래 및 특성

2009년 4월 이후 미국에서 분리된 S-OIV의 염기서열 분석 결과, 1998년 이후 북미의 돼지에서 유행하고 있는 3종 유전자

재편성 돼지 인플루엔자 바이러스(triple-reassortant swine influenza: 돼지, 조류 및 사람의 3종의 인플루엔자 유전자의 재편성 바이러스)에 유라시아의 돼지 인플루엔자의 neuraminidase (NA) 및 M protein의 유전자가 재편성되어 있는 새로운 형태의 H1N1 바이러스로 확인되었다(Fig. 1)^{4, 6)}. 각 지역에서 각기 다른 환자에서 분리되는 S-OIV들은 염기 서열이 99.9% 일치하였으며, A형 인플루엔자 바이러스의 고병독성 및 전파력의 특징을 나타내는 표지자(molecular marker)는 없음이 확인되었다^{4, 7)}.

현재까지 S-OIV는 사람간의 전파는 가능하고 보통의 계절 인플루엔자보다 치명률이 높지만, 과거의 대유행 바이러스보다는 훨씬 경미하여 약 0.4% 정도의 치사율이 보고 되고 있다⁴⁾. 하지만 인플루엔자 바이러스는 변이가 쉽게 발생할 수 있는 바이러스로서 향후 수개월 동안 충분한 변이가 발생하게 되면 좀더 치명적인 바이러스가 될 가능성도 있다. S-OIV도 계절 인플루엔자 바이러스와 마찬가지로 사람의 상기도에서 주로 증식하는데, 이

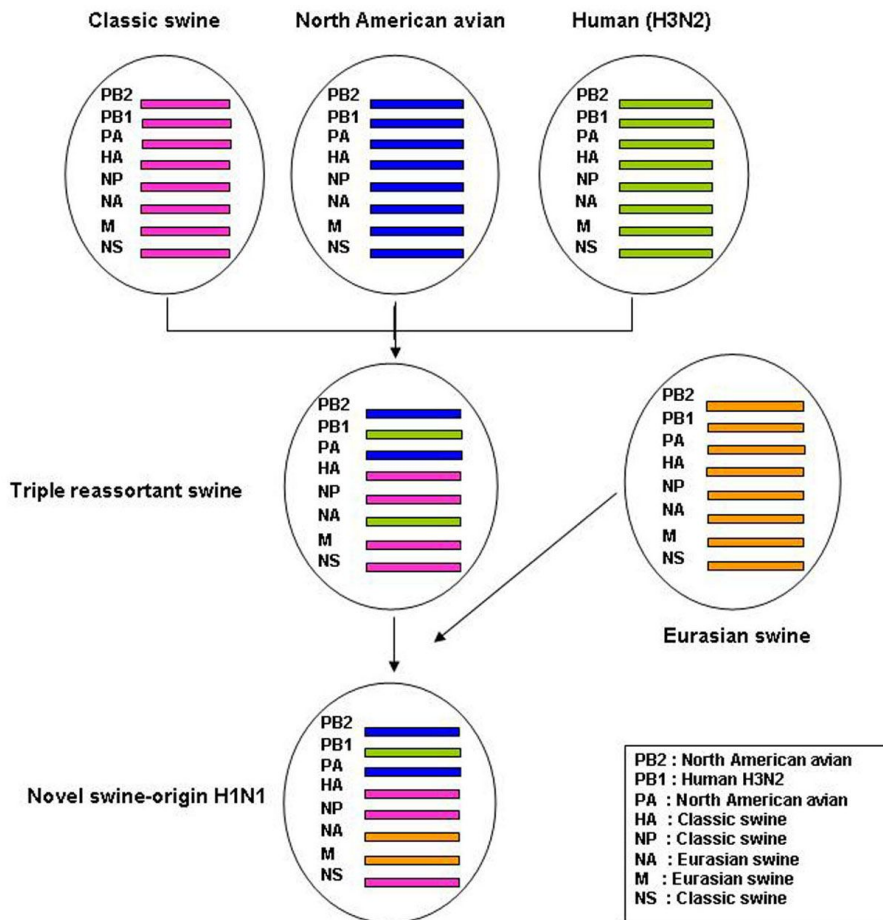


Fig. 1. What is a novel swine-origin H1N1 influenza A virus? A triple reassortant swine virus, which have circulated in North American pig populations since the late 1990s, reassorted with a Eurasian swine virus, resulting in the novel S-OIVs among humans⁹⁾. HA denotes the hemagglutinin gene, M the M protein gene, NA the neuraminidase gene, NP the nucleotide protein gene, NS the nonstructural protein gene, PA the polymerase PA gene, PB1 the polymerase PB1 gene, and PB2 the polymerase PB2 gene.

는 S-OIV의 hemagglutinin (HA: 바이러스가 숙주의 세포에 부착하는 역할)이 사람의 하기도 보다는 주로 상기도에 존재하는 α 2-6 galactose 구조의 sialic acid를 갖는 수용체(receptor)에 결합하기 때문이다⁸⁾. 따라서 사람의 비강 내에서 S-OIV와 계절 인플루엔자간의 유전자 재편성이 발생할 수 있다는 우려가 있으며, S-OIV는 다양한 방식으로 급속히 사람에게 적응을 하리라 예측된다⁸⁾.

3. S-OIV 감염증의 임상 양상

확진된 S-OIV 감염증은 발열성 호흡기 질환으로 기침, 인후통, 콧물, 두통, 근육통 등의 계절 인플루엔자(seasonal influenza)와 거의 유사한 증상을 보이나, S-OIV 감염증의 경우 약 38%에서 구토 또는 설사 등의 위장관 증상이 동반된다는 점이 계절 인플루엔자와 다른 점이다. 대부분의 S-OIV 감염증에서 특이 합병증 없이 자연 치유되는 경과를 보이나, 일부 환자는 좀더 심한 임상 경과를 보여 입원이 필요하기도 하였으며 현재까지 약 0.5%의 사망률을 보이고 있다⁶⁾. 남녀간의 발생 비는 차이가 없으며, 고령층보다는 주로 젊은 연령층에서 발생하였으며 사망률 또한 40대 이하의 젊은 연령군에서 높게 보고되었다^{6, 9)}.

S-OIV 감염증 환자의 임상 양상은 저절로 호전되는 경미한 호흡기 증상부터 호흡부전 및 사망에 이르는 심각한 결과까지 다양한 증상으로 발생할 수 있다. 계절 인플루엔자에 의해 사망하는 경우는 대부분 2차적인 합병증, 특히 A군 연쇄상구균, 포도상구균 및 폐구균 등의 세균성 폐렴에 의한¹⁰⁻¹²⁾. 현재까지는 S-OIV 감염증에서의 2차 세균 감염증의 중요성에 대한 데이터는 별로 밝혀진 바는 없으며, 사망한 예들은 모두 인공환기요법이 필요하였고 다발성 장기부전(multi organ failure) 증상을 보였다⁹⁾. S-OIV 감염증시 조류 H5N1 인플루엔자에서와 같이 바이러스혈증이 동반되는지에 대한 임상 자료는 아직 없으나, S-OIV 감염증의 동물 모델에서는 바이러스혈증은 관찰되지 않았으며, 신장, 간 및 비장 등의 폐외 전신 조직으로의 전파도 없었다¹³⁾.

1918년의 스페인 인플루엔자 대유행에서 젊은 성인이 좀더 감수성이 높았으며, 신중 S-OIV의 경우도 감염된 환자의 60%정도가 18세 이하의 소아 및 청소년으로 이들이 고령층에 비해 좀더 S-OIV에 대한 감수성이 높다고 생각된다.

미국 CDC에서 계절백신 접종을 받은 사람들을 대상으로 시행한 접종 전 혈청으로 검사한 결과, 18세 미만의 소아에서는 S-OIV에 대한 교차반응 항체(cross-reactive antibody)를 가진 경우가 없었으나, 18-60세의 성인의 6-9%, 60세 이상의 고령자에서는 33%에서 항체를 가지고 있었다²⁾. 일부 고령자에서 S-OIV에 대한 면역을 가지고 있는 것은 1976년 돼지 인플루엔자 백신에 대한 혈청학적 연구에서도 입증된 바 있다^{14, 15)}. 한편, 계절 백신 접종 후, S-OIV에 대해 항체 양전을 보이는 경우가 18세 미만의 소아에서는 없었으나 성인의 경우 3-19%에서 양전을 보였다²⁾. 또한, 젊은 연령층에 비해 고령층에서는 상대적으로 사회 활동 및 접촉 빈도가 적어서 S-OIV의 전파가 좀더 늦게 나타날

수 있으며, 미국에서의 2009년 5월 초까지 S-OIV로 입원한 환자 분석에서도 65세 이상의 고령자는 없었다⁶⁾.

현재 S-OIV의 고위험군은 다음과 같다. 즉, 임신한 여성, 천식 및 만성 질환을 가진 환자, 병적인 비만을 가진 경우는 S-OIV에 의한 중증의 질환 및 사망에 대한 위험도가 높다고 판단된다¹⁶⁾.

4. S-OIV 감염증의 진단

S-OIV 감염증의 확진은 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 검사, 바이러스가 배양 또는 S-OIV에 대한 특이 중화 항체의 4배 이상의 상승 중 한가지 이상의 양성 소견이 있을시에 가능하다^{17, 18)}.

계절 인플루엔자를 진단할 목적으로 임상에서 많이 사용되고 있는 신속항원 검사(influenza rapid antigen test)의 H1N1 S-OIV에 대한 민감도는 51% (95% 신뢰구간, 35-67%)로 진단적 방법으로서는 제한점이 있다¹⁹⁾.

5. S-OIV의 전파 및 감염경로

잠복기는 약 2-7일 정도이다. 대부분의 S-OIV 감염증 환자는 증상 발현 1일전부터 바이러스가 배출되고 증상 발생 후 5-7일째 또는 증상이 소실될 때까지 바이러스를 배출할 수 있다. 어린 소아나 면역 저하자 또는 중증 환자의 경우에는 전염성이 있는 기간이 좀 더 길 수 있다²⁰⁾.

S-OIV를 포함한 인플루엔자 바이러스의 전파 경로는 정확하지는 않지만 주로 비말전파(droplet)로 생각되고 있으나, 감염된 사람이 기침을 할 때 배출되는 작은 미세 입자(aerosol)에 의한 공기 전파도 가능하다^{8, 21)}. S-OIV 감염증의 동물모델에 의하면 비강 내에 S-OIV를 접종한 후 만 1일 후부터 비강 내에서 바이러스가 높게 검출되었으며 접종 후 5일째까지도 지속적으로 높은 바이러스 역가가 확인되었다. 또한 계절 인플루엔자를 접종한 군과는 달리, S-OIV 접종군에서는 하루 기도인 폐조직과 소장 및 직장 도말에서도 바이러스가 발견 되었다¹³⁾.

결론적으로, S-OIV는 호흡기 또는 위장관 배설물에 의해 전파될 수 있으며 바이러스에 오염된 물질들과의 접촉을 통한 간접 전파도 가능하다. 많은 수의 S-OIV 환자에서 설사가 동반되므로 대변을 통한 바이러스 전파에 대해서도 주의를 요해야 한다⁶⁾.

6. S-OIV에 대한 항바이러스제

현재까지 A형 인플루엔자 바이러스에 사용이 가능하였던 약은 크게 2가지로 ion channel 억제제(Admantanes; amantadine hydrochloride와 rimantadine)와 NA 억제제(oseltamivir, zanamivir)이다. 현재 선진국에서는 NA 및 polymerase 단백을 대상으로 하는 다양한 항바이러스제들(예: Peramivir, CS-8958, T-705)이 개발 중이다⁴⁾.

1) Admantanes

Admantanes은 M2 단백에 의해서 생성되는 ion channel을

막음으로써 그 작용을 나타내는데, 2005-06 인플루엔자 시즌 이후에는 대부분의 계절 H3N2 바이러스 및 일부 H5N1 바이러스가 adamantanes에 대해서 내성을 보인다. S-OIV 역시 adamantanes에 대해서 내성을 보이며⁶⁾, WHO에서는 pyrosequencing 방법을 통한 감수성 검사법을 제시하였다²²⁾.

2) Neuraminidase (NA) 억제제

현재 사용이 가능한 NA 억제제는 oseltamivir (Tamiflu[®]; Roche, Basel, Switzerland)와 zanamivir (Relenza[®]; GSK, Victoria, Australia) 2가지 약제가 있으며, 이 약제는 A 및 B형 인플루엔자의 치료 및 예방에 사용이 허가되어 있다. 현재까지, S-OIV의 경우 실험실적 검사(*in vitro* enzymatic assay)에서는 타미플루(Tamiflu[®])에 대해서 감수성을 보이며⁶⁾, WHO에서 제시한 pyrosequencing 방법을 통해 NA 억제제에 대한 감수성 검사가 가능하다²³⁾.

기존 계절 인플루엔자에 대해서는 타미플루는 1세 이상에서만 치료 및 예방 목적으로의 사용이 허가가 되었으나, 미국 FDA에서는 응급허가 사항으로써, 1세 미만의 영아에서의 치료 목적 및 생후 3개월-1세 영아에서의 예방목적에서의 사용도 허가를 하였다²⁴⁾. 추천되는 타미플루의 용량 및 사용 기간은 Table 1과 같다²⁵⁾. S-OIV 감염증에서의 항바이러스제의 효능에 대한 임상데이터는 아직까지 없지만, 계절 및 고병독성 조류 H5N1 바이러스 감염증에서의 경험에 미루어, 조기 투여로써 병의 중증도 및 기간을 감소시킬 수 있으리라 기대하고 있다. 특히, S-OIV 감염증의 고위험군으로 알려진 임신한 여성, 폐렴까지 진행된 경우 및

기저 질환이 있는 환자의 경우에는 항바이러스제가 도움이 되리라 기대된다. 하지만 임신한 여성에서의 항바이러스제의 사용시는 그 득실을 잘 고려하여 투여를 결정하도록 한다²⁶⁾.

한편, 2008-2009년 시즌의 유행한 계절 H1N1 인플루엔자 바이러스의 경우 거의 대부분이 타미플루에 내성을 보이는 바²⁷⁾, S-OIV가 이러한 계절 인플루엔자의 NA 유전자를 획득함으로써 타미플루에 내성을 보이는 새로운 바이러스로 출현할 수도 있다. 최근 일부 국가에서 타미플루에 대해 내성을 보이는 S-OIV가 출현하고 있으며²⁸⁻³⁰⁾, 이러한 내성 바이러스 출현 및 증가 여부를 주시하여야 한다.

7. S-OIV에 대한 예방 및 대응책

고병독성 조류 H5N1 인플루엔자 발생시 가금류를 폐사시킴으로써 사람에서의 H5N1의 전파를 막을 수 있었지만, S-OIV는 돼지 사이에서 유행하는 것이 아니라 사람간에 유행하고 있기 때문에 돼지의 폐사 정책으로는 S-OIV의 전파를 막을 수는 없다³¹⁾.

S-OIV 대유행 발생에 대한 적절한 대응책으로는 S-OIV 백신 및 항바이러스제가 모두 필요하다. 하지만 실제 대유행이 발생하게 되면 현재까지의 S-OIV에 대하여 감수성을 보이는 항바이러스제인 타미플루도 공급량이 요구량에는 충분치 못할 것이며, 향후 S-OIV가 타미플루에 대한 내성을 획득하게 될 가능성도 있다. 한편, 새로이 출현하는 바이러스 주에 대한 백신의 생산에는 최소 3-6개월이 소요되며 이 사이에 바이러스는 전세계로 퍼져 많은 영향을 끼치게 될 것이며, 현재 계절 인플루엔자 백신

Table 1. Recommended Antiviral Regimens

| | Treatment regimens | Prophylaxis regimens |
|--------------------------------------|---|--|
| Oseltamivir (Tamiflu [®]) | | |
| Adults and adolescents ≥13 years old | 75 mg orally twice a day for 5 days (Treatment should begin as soon as possible after symptom onset) | 75 mg once daily for at least 10 days* |
| Pediatric patients 1 to 12 years old | | 30 mg once daily for 10 days |
| ≤15 kg | | 45 mg once daily for 10 days |
| >15-23 kg | 30 mg orally twice a day for 5 days | 60 mg once daily for 10 days |
| >23-40 kg | 45 mg orally twice a day for 5 days | 75 mg once daily for 10 days |
| >40 kg | 60 mg orally twice a day for 5 days | |
| Pediatric patients <1 year old† | 75 mg orally twice a day for 5 days | Not recommended |
| <3 months | | 20 mg once daily for 10 days |
| 3-5 months | 12 mg orally twice a day for 5 days | 25 mg once daily for 10 days |
| 6-11 months | 20 mg orally twice a day for 5 days | |
| Zanamivir (Relenza [®])‡ | 25 mg orally twice a day for 5 days | |
| | 10 mg (2 inhalations) twice daily for 5 days | Household Setting: 10 mg (2 inhalations) once daily for 10 days Community Outbreaks: 10 mg (2 inhalations) once daily for 28 days |

*Safety and efficacy have been demonstrated for up to 6 weeks. The duration of protection lasts for as long as dosing is continued

†Oseltamivir is FDA-approved for treatment and prevention of influenza in adults and children aged ≥1 year. The Emergency Use Authorization allows the use of oseltamivir for treatment of influenza in children aged <1 year and prevention of influenza in children aged 3 months-1 year^{24, 25)}

‡Zanamivir is FDA-approved for treatment of influenza in adults and children aged ≥7 years who have been symptomatic for <2 days, and for prevention of influenza in adults and children aged ≥5 years

을 생산할 수 있는 국가는 일부 몇몇 선진국에 제한되어 있으므로 실제 S-OIV 백신이 생산된다 하더라도 개발도상국 및 후진국에서는 그 공급에 제한이 있을 것은 명백하다.

1) S-OIV 감시 체계의 확립

S-OIV 출현 초기에 미국 CDC는 S-OIV 감염증을 확인하기 위한 검사를 시행해야 하는 대상의 선별기준을 다음과 같이 정하였다. 즉, 급성 발열성 호흡기 질환을 보이는 환자 중, S-OIV의 인체 감염 예가 확인된 지역에 거주하거나 상기 지역으로의 여행력이 있거나 또는 증상 발현 전 7일 이내에 상기 지역의 환자와 접촉을 하였을 경우에는, 의심되는 환자의 호흡기 검체를 채취하여 RT-PCR 방법을 통해서 확인을 하도록 하였다⁶⁾. 하지만 현재는 대유행 6단계에 이미 들어선 상태이므로 이러한 감시 체계에 변화가 필요하다¹⁷⁾. 대부분의 S-OIV가 경미한 임상 증상을 보이고 특이 치료 없이도 호전됨이 알려져 있으므로, 국내에서도 개별 발생 환자의 확인을 위한 노력보다도 새로운 환자가 발생하는 지역 분포 파악 및 이미 시행 중인 계절 인플루엔자 감시 체계에 맞추어 여러 호흡기 바이러스와 함께 S-OIV가 유행을 하는 지 등에 대한 모니터링으로 그 감시 체계의 초점이 변화해야 한다. 또한 심한 임상 증상을 보이는 경우에는 반드시 확진 검사를 하여 S-OIV 감염증의 중증도의 변화 여부를 모니터링하여 고병독성의 변이 바이러스주 또는 새로운 내성 바이러스주의 출현에 중점을 두어 감시 체계를 구축해야 하겠다¹⁷⁾.

2) S-OIV 백신

S-OIV와 계절 H1N1 바이러스간의 혈청학적 교차반응(serological cross-reactivity)은 거의 없기 때문에 계절 인플루엔자에 대한 백신으로 S-OIV에 대한 면역원성을 유도하기를 기대하기는 힘들다^{2, 7)}.

WHO에서는 2009년 7월 13일, 대유행(H1N1) 2009 백신에 대한 다음과 같은 권고사항을 발표하였다¹⁶⁾. 대유행 백신은 의료기관 종사자에게 제 1순위로 접종을 하도록 하여 사회 의료기관의 기반이 흔들리지 않도록 한다. 그리고 백신의 공급이 충분치 않을 경우는 다음의 특정 군을 단계적으로 우선 접종 대상에 포함시킨다. 즉, 임신한 여성, 6개월 이상에서 만성 질환을 가진 군, 15-49세 사이의 건강한 젊은 성인, 건강한 소아, 건강한 50-64세의 성인, 및 65세 이상의 고령군을 각 국가의 상황에 맞추어 우선 순위를 정하도록 권고하였다.

또한 백신의 공급량이 부족할 것이며 바이러스의 항원성의 변화를 보이는 변이주(drifted strains)의 유행의 가능성이 있으므로 "oil-in-water" 형태의 면역증강제(adjuvants)가 포함된 백신 또는 약독화 인플루엔자 생백신의 생산의 증대를 권고하였다¹⁶⁾. 이전 고병원 조류 독감 H5N1 백신에 대한 임상 시험에서 그 면역원성이 낮기 때문에 면역증강제를 추가하였다³²⁾. 실제 aluminium hydroxide³³⁾ 또는 MF59³⁴⁾ 등의 면역증강제를 사용함으로써 적은 양의 항원량으로도 백신 생산이 가능하였으며, 또한 보다 넓은 범위의 면역 반응을 유발할 수 있었다⁴⁾.

북반구에서는 2009-2010 인플루엔자 유행기용 계절 인플루엔

자 백신의 생산은 거의 종료가 되었으므로 계절 인플루엔자 백신의 생산을 대신하여 대유행 백신의 생산을 고려할 필요는 없다¹⁶⁾.

3) 계절 인플루엔자 백신

현재 사용중인 계절 인플루엔자 백신은 A형 인플루엔자 H1N1과 H3N2, 및 B형 인플루엔자를 포함하는 3가 백신이다. 인플루엔자 백신은 유행하는 바이러스의 HA 및 NA의 변이에 따라 항원성의 변이(antigenic drift)가 발생하므로 매 1-3년 마다 그 조성이 바뀌게 된다. 소아 또는 젊은 성인에서는 인플루엔자 사백신 접종이 확인된 인플루엔자에 대한 효능(efficacy)은 60-80% 정도이나, 인플루엔자에 의한 사망률이 높은 연령인 60세 이상의 고령에서는 그 효능이 떨어지게 된다⁴⁾. 2009-2010년 인플루엔자 시즌에는 계절 인플루엔자와 S-OIV가 공존하여 유행할 가능성이 높고 현재 개발 중인 S-OIV는 단독백신으로 개발 중이므로 계절 인플루엔자 백신 접종 또한 인플루엔자 확산 방지에 중요하겠다.

4) 2차 세균 감염증에 대한 예방 및 치료

여러 기전에 의하여 인플루엔자는 세균의 호흡기 감염의 위험도와 중증도를 증가시킬 수 있다. 1918년 H1N1 인플루엔자의 대유행시 대부분의 사인은 급성 호흡 부전으로 출혈성 폐포염(hemorrhagic alveolitis)을 특징으로 하였는데 이는 바이러스에 의한 과도한 싸이토카인 분비(cytokine storm) 및 2차 세균 감염증에 의한 것으로, 최근의 자료에 의하면 1918년 스페인 인플루엔자 유행시 인플루엔자로 인한 사망예의 대부분의 경우에 2차 세균감염이 기여한 것으로 인식되고 있다³⁵⁻³⁸⁾.

실제 인플루엔자 대유행이 발생시 전세계적으로 항바이러스제와 대유행 바이러스에 대한 특이 백신의 공급은 수요에 비해 훨씬 못 미칠 것이며, 여러 격리 조치 등도 그 실효성은 미지수이다. 따라서 다가올 인플루엔자 대유행에 대한 대비책으로 2차 세균 감염을 예방할 수 있는 폐구균 백신 및 b형 인플루엔자균(Haemophilus influenzae type b) 등의 세균 백신 접종 및 항생제의 비축 등도 함께 진행해 나가야 할 중요한 과제이다.

8. 과거 인플루엔자로부터의 교훈

인류는 최근 20세기에 들어서 총 3회의 인플루엔자 대유행을 맞았다. 가장 유명한 1918년 스페인 독감(Spanish flu; H1N1)는 전세계 4,000만 명이 이상이 사망하였으며, 1957 아시아 독감(Asian flu; H2N2) 및 1968년 홍콩 독감(Hong Kong flu; H3N2)으로 수백만 명의 사망자가 발생하였다. 이 3회의 대유행을 유발한 인플루엔자 바이러스는 조류 기원의 인플루엔자 바이러스 전체 또는 일부 유전자 사 사람에게 전파되어 발생한 것으로 생각되고 있다⁴⁾.

1918-1919년 코펜하겐에서의 H1N1 인플루엔자 대유행의 예를 보면, 처음으로 H1N1 바이러스가 출현한 1918년 여름에는 0.35%의 치사율(case-fatality rate)을 보였으나 이후 1918년 가을 및 겨울의 H1N1 대유행시는 2.3%의 치사율로써, 코펜하겐 전체 거주자 중 0.27%가 H1N1 인플루엔자에 의해서 사망하였

다⁴⁾. 즉, 1918-1919 H1N1 대유행의 초기에는 전파는 잘 되지만 상대적으로 병독성이 적은 바이러스가 먼저 출현하고 수개월 이내에 고병독성의 바이러스로 변화되어 대유행을 유발하였다. 한편 1918년 여름 작은 규모의 사망률을 보이는 인플루엔자 유행을 겪었던 미국 및 유럽에서는 1918년 가을에 대규모의 인플루엔자 발생은 있었지만 상대적으로 낮은 사망율을 보인다. 이러한 초기의 경미한 유행은 인구 집단에 부분적이거나 면역력을 부여하여 이후에 출현하는 고병독성 바이러스에 의한 대유행 발생시 사망률을 줄일 수 있었다^{39, 40)}. 따라서 현재 국내에서 발견되고 있는 저병독성의 S-OIV의 지역사회에서의 유행은 다가올 고병독성 S-OIV에 대한 집단 면역에 중요한 역할을 하리라 기대할 수 있다.

1918년 H1N1 대유행 시에도 상대적으로 고령층 보다도 젊은 연령층에서의 사망률이 높았으며, 2009년 S-OIV (H1N1)의 경우도, 주로 젊은 성인이 감염되었으며 특히 15세 미만의 소아에서 그 발생률이 높은 점이 일치하며 이는 대유행 백신의 접종 대상의 우선 순위 결정시 중요한 기준이 될 것이다.

실제 대유행을 대비한 S-OIV 백신이 개발되더라도 국내에서의 사용 가능한 시점도 불명확하며, 사용이 가능하다 하더라도 그 안전성 및 효과에 대해서는 지속적인 감시가 필요할 것이다. 대표적인 예로, 1976년 돼지 인플루엔자(H1)가 미국의 한 육군 훈련소에 출현함으로써 대유행을 우려하여 국가 차원의 돼지 인플루엔자 백신 접종을 시행하였다. 이후 백신 접종자에서 길랑바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)이 평소의 발생률 보다 5-10배 정도 높은 빈도로 발생하였으며, 더군다나 우려했던 돼지 인플루엔자 H1 바이러스는 더 이상 출현하지 않았다³¹⁾.

맺 음 말

과거 인플루엔자 대유행시 인플루엔자가 전세계로 퍼져 나가는데 최소 6개월 이상의 시간이 소요되었지만 최근의 신종 H1N1 S-OIV는 채 6주의 시간도 걸리지 않아서 급속히 전세계로 퍼지고 있다¹⁷⁾. 현재는 많은 국가에서 지속적인 지역사회의 전파가 발생하고 있기 때문에, 국내에서도 의심되는 모든 환자를 대상으로 확진하는 검사를 시행하기는 거의 불가능해질 것이며 또 모든 확진 환자를 국가 격리 병상에 격리하기는 어려울 것이다. 이와 같은 취지로 2009년 7월 16일 WHO에서도 입원을 요하거나 중증 또는 치명적인 S-OIV 환자에 대한 모니터링에 그 중점을 맞추기 시작하였다¹⁷⁾. 이에 국내에서도 현재 계절 인플루엔자 유행기에 시행하는 계절 인플루엔자 일일 감시체계가 S-OIV 환자수의 변화 및 발생의 추이를 감시할 수 있도록 하절기에도 지속적인 지속되어야 할 것이며 또 호흡기 바이러스 실험실 감시체계를 통해 고병독성을 보이거나 항바이러스 내성을 보이는 변이 바이러스주주의 출현 여부를 유의 주시함이 필요하다. 또한 S-OIV에 대한 적절한 홍보와 이해를 통해 불필요한 사회적 공포를 없애도록 하며 국가 차원에서의 시기 적절한 대응책을 마련해야 한

다. 이를 위해서는 의료진 뿐 아니라 정부 및 언론 등 사회 각층의 긴밀한 공조와 더 나아가 세계적인 협조가 절실히 필요하다고 판단된다.

References

- 1) World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva, Switzerland: WHO c2009 [updated 2009 June 11 cited 2009 July 17]. Global Alert and Response; [about 2 screens]. Available from: URL: http://www.who.int/csr/diseases/swineflu/frequently_asked_questions/levels_pandemic_alert/en/index.html
- 2) Katz J, Hancock K, Veguilla V, Zhong W, Lu XH, Sun H, et al. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:521-4.
- 3) World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva, Switzerland: WHO c2009 [updated 2009 July 6 cited 2009 July 10]. Global Alert and Response; [about 2 screens]. Available from: URL: http://www.who.int/csr/don/2009_07_06/en/index.html
- 4) Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009; 459:931-9.
- 5) Brownstein JS, Freifeld CC, Madoff LC. Influenza A (H1N1) virus, 2009—online monitoring. *N Engl J Med* 2009;360:2156.
- 6) Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
- 7) Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009;325:197-201.
- 8) 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.
- 9) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*. In press 2009.
- 10) Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, Jernigan DB, Wheeler JG, Bridges CB, et al. Severe community-acquired pneumoniadue to Staphylococcus aureus, 2003-04 influenza season. *Emerg Infect Dis* 2006;12:894-9.
- 11) McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:571-82.
- 12) O'Brien KL, Walters MI, Sellman J, Quinlisk P, Regnery H, Schwartz B, et al. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis* 2000;30:784-9.
- 13) 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.

- 14) Cate TR, Kasel JA, Couch RB, Six HR, Knight V. Clinical trials of bivalent influenza A/New Jersey/76-A/Victoria/75 vaccines in the elderly. *J Infect Dis* 1977;136 Suppl:S518–25.
- 15) Dolin R, Wise TG, Mazur MH, Tuazon CU and Ennis FA. Immunogenicity and reactogenicity of influenza A/New Jersey/76 virus vaccines in normal adults. *J Infect Dis* 1977; 136 Suppl:S435–42.
- 16) World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva, Switzerland: WHO c2009 [updated 2009 July 13 cited 2009 July 17]. Global Alert and Response; [about 2 screens]. Available from: URL: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/en/index.html
- 17) World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva, Switzerland: WHO c2009 [updated 2009 July 16 cited 2009 July 20]. Global Alert and Response; [about 2 screens]. Available from: URL: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_surveillance_20090710/en/index.html
- 18) World Health Organization Regional Office for Europe [homepage on the Internet]. Geneva, Switzerland: WHO c2009 [updated 2009 April 30; cited 2009 July 18]. CDC protocol of realtime RT-PCR for influenza A (H1N1) [9 screens]. Available from: URL: http://www.euro.who.int/Document/INF/CDC_realtime_RT_PCR_H1N1.pdf
- 19) Faix DJ, Sherman SS and Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. In press 2009.
- 20) Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:775–85.
- 21) Blachere FM, Lindsley WG, Pearce TA, Anderson SE, Fisher M, Khakoo R, et al. Measurement of airborne influenza virus in a hospital emergency department. *Clin Infect Dis* 2009;48: 438–40.
- 22) World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva, Switzerland: WHO c2009 [updated 2009 May 13 cited 2009 July 15]. Global Alert and Response; [3 screens]. Available from: URL: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/M2_DetailedPyrosequencing_20090513.pdf
- 23) World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva, Switzerland: WHO c2009 [updated 2009 May 13 cited 2009 July 15]. Global Alert and Response; [3 screens]. Available from: URL: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/NA_DetailedPyrosequencing_20090513.pdf
- 24) Update: Infections With a Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus — United States and Other Countries, April 28, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:431–3. (Also available from: URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5816a5.htm>)
- 25) Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. Atlanta, GA: CDC c2009 [updated 2009 July 14 cited 2009 July 16]. Emergency Use Authorization (EUA) of Medical Products and Devices [3 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/pdf/tamiflu-hcp.pdf>
- 26) World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva, Switzerland: WHO c2009 [updated 2009 May 21; cited 2009 July 17]. Global Alert and Response; [6 screens]. Available from: URL: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_managementH1N1_21_May_2009.pdf
- 27) World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva, Switzerland: WHO c2009 [updated 2009 March 18 cited 2009 July 10]. Global Alert and Response; [4 screens]. Available from: URL: http://www.who.int/csr/disease/influenza/H1N1_webupdate20090318%20ed_ns.pdf
- 28) Ukmedix [homepage on the Internet]. London, UK: Ukmedix, Inc.; c2009 [updated 2009 July 1 cited 2009 July 24]. Tamiflu Resistance Case Confirmed [about 1 screen]. Available from: URL: http://www.ukmedix.com/tamiflu/tamiflu_resistance_case_confirmed4784.cfm
- 29) European Centre for Disease Prevention and Control [homepage on the Internet]. Stockholm, Sweden: EU c2009 [updated 2009 July 9 cited 2009 July 24]. ECDC Threat Assessment [4 screens]. Available from: URL: http://www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/TA_Swine_influenza_Canada-90709.pdf
- 30) Hong Kong Special Administrative Region (HKSAR) Government [homepage on the Internet]. Hong Kong: Government; c2009 [updated 2009 July 3 cited 2009 July 24]. Press Releases [about 1 screen]. Available from: URL: <http://www.info.gov.hk/gia/general/200907/03/P200907030213.htm>
- 31) Belshe RB. Implications of the emergence of a novel H1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009;360:2667–8.
- 32) Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, Rowe T, Wolff M. Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:1343–51.
- 33) Bernstein DI, Edwards KM, Dekker CL, Belshe R, Talbot HK, Graham IL, et al. Effects of adjuvants on the safety and immunogenicity of an avian influenza H5N1 vaccine in adults. *J Infect Dis* 2008;197:667–75.
- 34) Stephenson I, Nicholson KG, Hoschler K, Zambon MC, Hancock K, DeVos J, et al. Antigenically distinct MF59-adjuvanted vaccine to boost immunity to H5N1. *N Engl J Med* 2008;359:1631–3.
- 35) Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008;198:962–70.
- 36) Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *N Engl J Med* 2009;361: 225–9.
- 37) Brundage JF, Shanks GD. What really happened during the 1918 influenza pandemic? The importance of bacterial secondary infections. *J Infect Dis* 2007;196:1717–8; author reply 1718–9.
- 38) Bartlett JG. Planning for avian influenza. *Ann Intern Med* 2006;145:141–4.
- 39) Andreasen V, Viboud C, Simonsen L. Epidemiologic characterization of the 1918 influenza pandemic summer wave in Copenhagen: implications for pandemic control strategies. *J Infect Dis* 2008;197:270–8.
- 40) Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simonsen L. The signature features of influenza pandemics—implications for policy. *N Engl J Med* 2009;360:2595–8.