

## 신종플루 바이러스를 통한 인플루엔자 바이러스의 해석 및 전망

부산가톨릭대학교 보건과학대학 임상병리학과

장 경 수

### Interpretation and Prospecion of Influenza Virus through Swine-origin Influenza Virus

Kyung-Soo Chang

*Department of Clinical Laboratory Science, College of Health Sciences, Catholic University of Pusan, Pusan 609-757, Korea*

Swine influenza virus (SIV) or swine-origin influenza virus (S-OIV) is endemic in swine, and classified into influenza A and influenza C but not influenza B. Swine influenza A includes H1N1, H1N2, H3N1, H3N2 and H2N3 subtypes. Infection of SIV occurs in only swine and that of S-OIV is rare in human. What human can be infected with S-OIV is called as zoonotic swine flu. Pandemic 2009 swine influenza H1N1 virus (2009 H1N1) was emerged in Mexico, America and Canada and spread worldwide. The triple-reassortant H1N1 resulting from antigenic drift was contained with HA, NA and PB1 of human or swine influenza virus, PB2 and PA polymerase of avian influenza virus, and M, NP and NS of swine influenza virus, The 2009 H1N1 enables to transmit to human and swine. The symptoms and signs in human infected with 2009 H1N1 virus are fever, cough and sore throat, pneumonia as well as diarrhea and vomiting. Co-infection with other viruses and bacteria such as *Streptococcus pneumoniae* can occur high mortality in high-risk population. 2009 H1N1 virus was easily differentiated from seasonal flu by real time RT-PCR which contributed rapid and confirmed diagnosis. The 2009 H1N1 virus was treated with NA inhibitors such as oseltamivir (Tamiflu) and zanamivir (Relenza) but not with adamantanes such as amantadine and rimantadine. Evolution of influenza virus has continued in various hosts. Development of a more effective vaccine against influenza prototypes is needed to protect new influenza infection such as H5 and H7 subtypes to infect to multi-organ and cause high pathogenicity.

Received 30 MAR 2010 / Returned for modification 20 APR 2010 / Accepted 27 APR 2010

Key Words : Influenza virus, Swine-origin influenza virus, Triple-reassortment, H1N1

## I. 서 론

교신저자 : 장경수, (우) 609-757, 부산시 계명구 부곡동 9, 부산  
가톨릭대학교 임상병리학과.  
TEL : 051-510-0565, Fax; 051-510-0565  
E-Mail : kschang@cup.ac.kr.

돼지독감 바이러스(swine influenza virus, SIV 또는 swine-origin influenza virus, S-OIV)는 돼지에서 유행 감염하는 인플루엔자 바이러스로 2009년에 알려진 SIV는

H1N1이며 H1N2, H3N1, H3N2과 H2N3로 알려진 influenza A 아형과 influenza C를 포함하고 있다. 돼지독감은 세계적으로 돼지에서 일반적으로 발생하나 돼지에서 사람으로 감염은 일반적으로 발생하지 않는다 (Chambers 등, 1991; Easterday와 Hinshaw, 1992). 만약 사람에서 독감을 야기하면 인수공통 돼지독감(zoonotic swine flu)이라고 부른다(Chambers 등, 1991). 돼지와 접촉이 많은 사람들이 돼지독감에 걸린 위험성이 높으며 감염된 돼지라도 제대로 조리하면 감염될 위험성이 없다. 20세기 중반 이후 인플루엔자 아형(subtype)을 동정하는 것이 가능하게 되면서 인간으로의 이행에 대한 정확한 진단이 가능하게 되었다. 사람으로의 전파는 단지 50건 정도가 확인되었으며 인간에서 인간으로 전파도 매우 드물게 나타났다. 사람에서 인수공통 돼지독감 중후는 독감(influenza)이나 독감과 비슷한 질병(influenza-like disease)으로 오한, 발열, 인후통, 근육통, 심한 두통, 기침, 허약체질과 불안감 등이다. 돼지와 인간은 독감 바이러스에 대하여 많은 공통점을 가진다. 이병률과 사망률에 영향을 미치는 주기적인 유행병을 유발하는 인플루엔자 A 바이러스 계통과 둘 다 연관성이 있다(Chambers 등, 1991). 최근 북아메리카와 전 세계적으로 유행된 돼지독감 A 바이러스는 조류, 인간, 돼지에서 기원된 세 성분을 모두 가지고 있음이 판명되었다. 이 많은 사람들이에서 PB2와 PA polymerase 구성성분은 조류 인플루엔자 바이러스 계통에서 유래되었으며, PB1, 혈구응집소(HA), neuraminidase (NA)는 사람 또는 돼지 인플루엔자 바이러스에서, 핵산 단백질, 기질 단백질(M), 비구조적 단백질은 돼지유래의 인플루엔자 A 바이러스에서 기원되었다는 것이다(Fig. 1)(Zhou 등, 1999). 3가지로 분류된 돼지독감 바이러스의 사람 감염 중 산발적인 사례가 이전에도 기록되었지만, 최근까지 사람 대 사람의 전염은 인정되지 않았다. 2009년 3월 멕시코에서 출발하여 세계적 유행(H1N1) 신종플루 바이러스로 밝혀진 열성 호흡기 질환이 이에 해당된다. 2009년 8월 30일까지 250,000개의 사례와 2,837명의 사망자가 전세계적으로 기록되어 WHO는 세계적 유행병 6기로 올려, 국제적인 공개 건강 비상사태를 선언하게 하였다(Zhou 등, 1999; Brockwell-Saats 등, 2009).

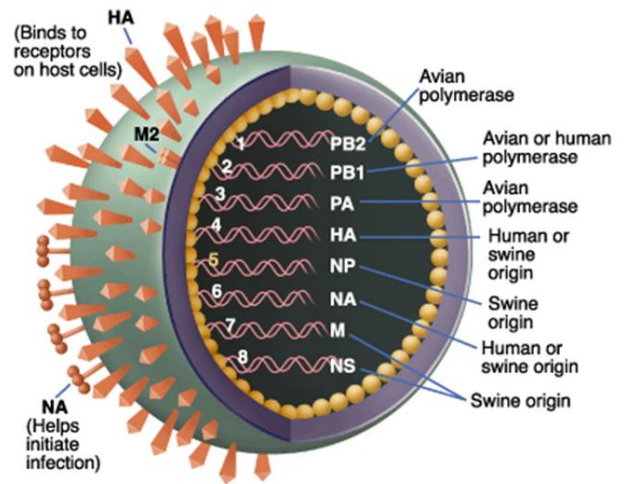


Fig. 1. Triple-reassortant swine influenza A (H1). (Source, <http://salud.momento24.com/en/2009/09/12/swine-flu-insights/>)

#### 독감의 정의

독감은 인플루엔자 바이러스에 의한 급성 열성 호흡기 질환이다. 독감은 상부 호흡기계(코, 목)나 하부 호흡기계(폐)를 침범하며 갑작스런 고열, 두통, 근육통, 전신 쇠약감과 같은 전반적인 신체 증상을 동반한다. 독감은 우리나라를 비롯하여 전 세계에서 발생하며, 계절 구분이 있는 지역에서는 매년 겨울에 소규모로 유행되고 있으며 특히 북반구에서는 2월에 가장 높은 감염률을 나타내고 있다. 독감은 전염성이 강하고, 노인이나 소아, 다른 질환을 앓고 있는 사람 등 고위험군에 감염되면 사망률이 증가하고 합병증의 발생이 증가한다. 또한 일부 지역에 한정된 발병이 아닌, 새로운 종류의 독감 바이러스에 의해 짧은 시간에 넓은 지역에 유행하게 되면 젊은 사람도 많이 사망할 수 있다. 독감은 일반 감기와는 원인균과 병의 경과가 다르기 때문에 감기와는 구별하고 있다. 즉, 감기와 독감은 전혀 다른 병이다(Webster 등, 1992).

#### 독감의 원인

독감 바이러스 즉 인플루엔자 바이러스(influenza virus)가 원인 병원체이다. 독감 바이러스에는 인플루엔자 바이러스 A, B, C형 세 가지가 존재하지만 사람에게 병을 일으키는 것은 A형과 B형이다. B형은 증상이 약하고 한 가지 종류만 존재하지만, A형은 바이러스 표면에 있는 H

**Table 1.** Types of influenza virus

	Type A	Type B	Type C
Severity of illness	++++	++	+
Animal reservoir	yes	no	no
Human pandemics	yes	no	no
Human epidemics	yes	yes	no(sporadic)
Antigenic changes	shift, drift	drift	drift
Segmented genome	yes	yes	yes
Amantadine, remantidine	(sensitive)	no effect	no effect
Zanamivir, oseltamivir	sensitive	sensitive	
Surface glycoproteins	2	2	(1)

항원과 N 항원의 종류에 따라 여러 가지 종류가 존재한다. 보통 사람에게 병을 일으키는 항원의 종류는 H1, H2, H3와 N1, N2이다. 조류에서 나타나는 H 항원과 N 항원은 보통 사람에게는 병을 일으키지 않지만, 바이러스 내에서 유전자 돌연변이가 일어나거나 사람에게 병을 일으키는 종류의 항원과 유전자를 교환하면 사람에게도 쉽게 병을 일으키는 형태로 변할 수 있다. 사람에게 기존에 면역된 적이 없는 이러한 새로운 독감 바이러스가 나타나면 전 세계를 휩쓰는 대유행을 일으킬 수 있다. 독감 바이러스 A, B, C형의 특성은 Table 1과 같다(Webster 등, 1992).

#### 돼지독감 바이러스의 분류

인간에게 독감을 야기하는 세 개의 Influenza 속 중에서 두 속만이 돼지에서 독감을 야기하며 Influenza A는 일반적이며 Influenza C는 드물다. Influenza B는 돼지에서 보고된 바 없다. 이런 Influenza A와 C에 이환된 돼지나 사람에서 발견되는 바이러스들은 돼지, 조류, 사람에게서 발견되는 바이러스들이 서로 유전자를 주고받아 유전자 재배열(reassortment)이 일어나지만 매우 독특하다. Influenza C 바이러스는 사람과 돼지에게 감염하지만 조류에는 감염하지 않는다. 돼지와 사람사이의 감염은 과거에도 발생되어 왔으며 일본과 미국의 캘리포니아에서 어린아이들에게 중증도의 감염을 야기하였다. 왜냐하면 Influenza C는 제한적 숙주영역과 유전적 다양성이 부족하여 사람에게 범발성 전염병은 야기하지 않는다. 지금까지 알려진 돼지독감 A의 아형은 H1N1, H1N2, H2N3,

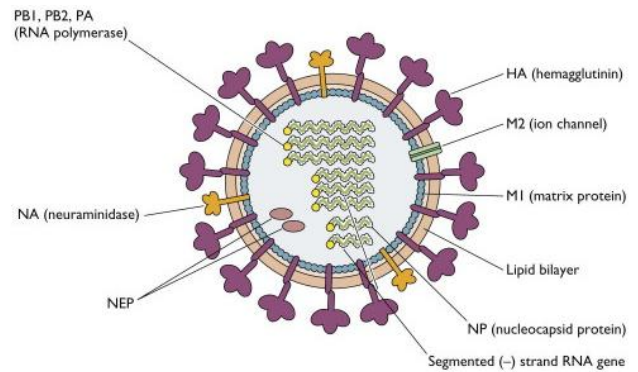
H3N1과 H3N2이며, 이 중 세계적으로 가장 일반적인 아형은 H1N1, H1N2과 H3N2이다. 미국에서 H1N1 아형은 1998년 이전에 돼지에서 가장 우세하였으며, 1998년 8월 이후 H3N2 아형이 돼지에서 분리되었으며, 2004년에 돼지와 칠면조에서 분리된 H3N2 분리주는 사람 독감 바이러스 유전자인 HA, NA와 PB1 유전자, 돼지형 인플루엔자 바이러스 유전자인 NS, NP와 M 유전자, 그리고 조류형 인플루엔자 바이러스 유전자인 PB2와 PA 유전자가 함유된 세 숙주형 유전자 재배열이 관찰되었다(Ito 등, 1992; Webby 등, 2000; Karasin 등 2000; Karasin 등 2006; Vincent 등 2008).

#### Influenza virus의 유전자 구조

독감 바이러스(influenza virus)는 Orthomyxoviridae 과에 속하는 negative-stranded RNA 바이러스이다. 그 분열된 유전자 조직은 적어도 10개의 단백질 층으로 암호화된 8개의 RNA 게놈 조각으로 구성되어 있다. 표준 인플루엔자 명명법은 바이러스 종류(A, B, 또는 C), 지리적 기원, 유형 번호, 분리 횟수, 바이러스 아형을 포함한다. 그러므로 2009년 캘리포니아에서 분리된 Influenza A/H1N1 바이러스는 “Influenza A/California/04/2009 (H1N1)”가 된다. 독감의 종류는 NP와 M1 단백질에 의해 결정되며 아형의 분류는 2개의 주요 세포 표면의 당단백의 항원성에 기초를 두어 혈구 응집소(HA)와 neuraminidase(NA)로 나눈다. 지금까지 16개의 HA(H1~H16)과 9개의 NA (N1~N9) 아형이 동정되었다. 바이러스의 표면에 두겹으로 글리코실화된 단백질인 HA와 NA는 바이러스 숙주세포로

부터 나온 부속물과 배출물이 포함되어 있으며 인간과 돼지의 면역체계시스템의 주요 목표가 된다. HA 단백질은 바이러스가 숙주 세포의 수용체에 붙어 다음의 세포 내 융합을 가능하게 한다. 중합효소 복합체(기본적인 중합효소인 PB1, PB2, 산성 중합효소인 PA)와 핵단백질(NP)은 바이러스 RNA의 복제와 전사를 담당한다. 핵은 단백질을 전달하고 기질 단백질은 혈장 세포막에서 새로운 비리온을 조립하기 위해 핵에서 세포질로 바이러스의 리보핵단백 덩어리를 전달한다. 세포에서 바이러스의 방출은 NA 단백질에 의해 가능하게 된다. 두 개의 비구조적인 단백질인 NS1과 NS2(NEP라고도 불림)는 정해진 바이러스 생체 주기의 수많은 특성들을 조절한다. 두 개의 단백질막인, M1과 M2는 핵 배출과 pH를 유지한다 (Fig. 2)(Webster 등, 1992; Brockwell-Saats 등, 2009; Shinde 등, 2009). 인플루엔자 A 바이러스는 상당한 유전적 변이능력이 있다. 인플루엔자 A 바이러스의 중합효소의 교정능력의 부족은 높은 돌연변이율을 이끌고, 유전자 재구성은 다양한 균주의 발생을 위해 중요한 과정으로써 재배열을 야기한다. 두 가지 계통에서 하나의 숙주의 동시감염은 새로운 재배열이라는 결과를 초래한다. 자손 바이러스들은 몇몇의 다른 균주와 하나의 균주로부터 몇몇의 유전자 단편과 함께 형성 될 수 있기 때문이다 (Webster 등, 1992; Brockwell-Saats 등, 2009).

세계적인 범유행 인플루엔자는 미리 면역을 가지고 있던 몇 사람들에서 HA 단백질과 함께 인플루엔자 바이러스 균주 출현의 결과로서 발생되었다. 인간에게는 처음 보는 HA 유전자는 야생조류의 인플루엔자 바이러스에 기인한다는 가설이 있다. 조류에서 오는 규칙적인 유전적 요소는 재배열에 의해 인간에게 전염될 수 있는 바이러스로 변한다. H1부터 H15에 이르는 조류의 HA 아형들 중 H1, H2 그리고 H3, 3종류의 아형만이 사람에게 유행병을 전이 시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다. 최근에, 재배열 없이 완전한 조류 H5N1과 H9N2 바이러스로 인해 중국에서 한정된 수이지만 질병을 야기하였다. 조류와 사람 바이러스의 HA는 그것들의 sialic acid의 형태에 따라 침투하는 능력에 차이가 있다. 조류의 HA는 인간의 호흡계에 우세한 수용체인 sialic acid에 잘 침투하지 못한다. 이런 다른 수용체들의 유사성은 교차된 종들 사이의 감염에 대하여 하나의 방어막으로써 작용하게 한다. 이전의



**Fig. 2.** Structure of Influenza virus. (Source, <http://www.virology.ws/2009/04/30/structure-of-influenza-virus>)

바이러스는 조류 HA와 함께 사람에게서 복제되고 효율적으로 전파될 수 있었으며 몇몇의 HA 결합의 친화성에 대한 적응이 필요하였다. 사람 인플루엔자 바이러스에서 HA 아형이 형성되어 다른 아형보다 더 쉽게 적응 할 수 있는지 또는 모든 15개 조류 독감 바이러스의 아형이 재배열의 위험성을 소지하고 있는지 현재를 알지 못한다 (Kundin, 1970; Shortridge 등, 1977; Peiris 등, 2001; Yu 등, 2007; Yu 등, 2008).

Antigenic drift(항원적 변동)와 shift(변위)

HA와 NA 단백질의 이동과 변경을 통한 항원성 변화는 바이러스가 숙주의 면역반응을 벗어날 수 있게 한다. 항원성 변동은 점돌연변이로 HA와 NA 항원에서의 작은 변화로 계절적 유행병과 연관되며 계절적 백신의 유효성을 낮춘다. 항원성 변위는 새로운 HA와 NA 항원을 생산하여 새로운 아형을 만드는 큰 항원 변환이며 새로운 HA 아형에서 항원성 변경은 지난 세기에서 일어난 3번의 세계적 유행병과 관련이 있다. 가장 악명 높은 것은 1918년 범발성 유행을 일으키며 전 세계적으로 5~10억명의 사망자를 나타낸 스페인 독감이다. 1957년 H2N2의 도입이 범발성 유행 아시아 독감을 야기했고, 미국의 70,000명과 전 세계 2백만명의 목숨을 앗아갔다. 11년 뒤, 새로운 H3N2 바이러스가 1968년 홍콩 독감을 야기하여 미국 70,000명과 전 세계 100만명의 목숨을 앗아갔다(Rogers와 Paulson, 1983; Scholtissek, 1990; Webster 등, 1992).

신종플루 바이러스의 출현이 현대 바이러스학의 전례 없는 사건이 되었다. 신종플루 바이러스는 대부분의 사람

들이 이전에 감염된 경험이 없는 새로운 전형적인 정의에는 맞지 않는다. 1977년 이후로 H1N1 바이러스는 계속 순환하고 있고 1956년 이전에 태어난 대부분의 사람들은 H2N2 이전의 시대에서 H1N1 유형에 이전에 감염된 적이 있었다. 2009년 H1N1 바이러스는 인간 기원 H1N1 바이러스의 최근 순환에 직접적인 진화와 관계가 없기 때문에 이동의 전형적인 정의에도 맞지 않는다. 그러나 모든 H1N1 유형은 인플루엔자 바이러스 아형 분류의 기준인 면역 확산 검사에 의해 발견된 아형 항원으로 나누어진다. 면역 기억능력은 각각의 아형(모든 H1N1 유형) 내에서만 존재한다. 예를 들어, H1N1 순환시기인 1957년 이전에 태어난 사람들은 현재 10년 또는 더 오래된 사람들이 1 dose의 신종플루 백신에 잘 반응하는 것처럼, HA에 대한 항체가 없거나 낮아도 1976년의 돼지독감 백신에 잘 반응하였다.

#### 수용체

모든 인플루엔자 A 아형을 위한 자연적인 저장소는 사람, 돼지, 16종의 다른 포유류에 전파할 수 있는 확실한 아형을 가진 물새(오리류)이다. 사람 및 대부분의 포유동물 독감 바이러스는 호흡기관 내에서 상피세포에 N-acetylneuraminic acid- $\alpha$ 2,6-galactose(SA $\alpha$ 2-6Gal)로 구성된 sialyologosaccharide 수용체에 결합한다. 그러나 조류 독감 바이러스는 우선적으로 물새의 장관 내 상피세포 및 돼지의 호흡기관의 N-acetylneuraminic acid- $\alpha$ 2,3-galactose(SA $\alpha$ 2-3Gal)로 구성된 sialyologosaccharide 수용체에 결합한다. 돼지의 기관을 따라 늘어선 상피세포가 인플루엔자 A 아형에 혼합 감염을 위한 혼합 그릇이라 불리는 수용체와 재조합 모두에서 나타난다. 일단 바이러스가 호흡기 기관의 상피세포에 결합하면 숙주세포 단백질을 확산에 개입하며 불분명한 기전이지만 숙주 세포의 세포자멸사를 유도한다. 세포 죽음 전에 새로운 비리온은 인접한 세포를 감염시키기 위해 생산되고 방출된다. 괴사성 기관지염과 폐포 내 출혈과 부종을 일으킨다(Rogers와 Paulson, 1983; Scholtissek, 1990; Brockwell-Saats 등, 2009).

#### 유전자 재배열

돼지는 조류와 인간 모두에게 감염을 초래할 수 있었

고, 다양한 재배열은 돼지로부터 세포분열 되어 왔다. 돼지는 재배열 유행성 전염병 군 발생의 하나의 매개물로서 제안되어 왔다. 1979년에 하나의 조류인플루엔자 A가 북유럽의 돼지들에게 감염되기 시작했고 하나의 안정된 바이러스 계통이 확립 되었다. 그 이후, 새로운 돼지 바이러스 군이 돼지와 인간 사이에 순환하는 재배열의 증거가 생기기 시작하였다. HA와 NA 유전자들의 재배열에 의해 조류에서 유래된 H1과 N1이 돼지에서 발견된 바이러스라는 것이 밝혀졌다. 이러한 재배열은 항원적으로 새롭고 사람에게 효과적으로 복제 될 수 있는 능력을 갖게 되어 상당한 잠재적인 전염병이 될 것이다. 최근 미국에서 돼지로부터 분리되어져 나온 바이러스는 사람, 돼지 그리고 조류 기원의 유전자가 재배열에 의한 것으로 판명되었으며 몇몇 사람독감 바이러스의 표면단백이 돼지 독감 바이러스의 내부단백질에서 발견되었다. 하지만, 아직은 돼지나 조류독감 바이러스의 표면단백이 사람독감 바이러스 내부단백질에서는 발견된 바 없다. 최근까지는 조류독감 바이러스로부터 인간이 직접 감염된 증거가 없었으므로, 조류와 인간 사이의 재배열은 인간에게는 일어나지 않을 것이라는 생각이 있었다. 하지만, 1997년에 홍콩의 18명의 사람들이 조류인플루엔자 H5N1에 감염되어, 여섯명이 전염병 감염 합병증으로 사망했다. 비록 이러한 바이러스들은 감염률은 낮지만, 그것들의 발견이 인간도 조류독감 바이러스에 감염될 수 있다는 것을 나타내었다. 그러므로 이것은 돼지를 전염병의 감염 매개체로서 거치지 않고도, 재배열은 직접적으로 인간의 몸속에 침투해 전염될 수 있는 것이다. 재배열의 출현으로 인해 유행성 전염병의 생산에서는 중요한 계기가 되었다. 방대한 양의 자료의 존재는 인플루엔자 바이러스가 반드시 새로운 숙주에서 용이하게 복제되고, 확산되기 위해 특별한 면역을 가져야 한다고 시사한다. 게다가, 숙주세포의 수용체로서의 HA 단백질 적응과 반드시 다른 바이러스성 단백질이, 다양한 숙주세포와 서로 상호작용을 해야만 한다고 말한다. 불행하게도, 병원성 유행성 전염병 군주의 출현에 기여하는 인플루엔자 바이러스의 특정한 유전적인 특색은 잘 알려져 있지 않다. 발병력은 숙주 적응력, 친화성, 조직 친화성 그리고 바이러스 복제 효율을 포함하여, 여러 가지의 특징들을 가지고 있고 복잡적이다(Webster 등, 1992; Ito 등, 1998; Brockwell-Saats 등,

2009).

#### SI의 초기 발생경과

2009년 4월 21일 CDC는 새로운 Influenza A (H1N1) 바이러스에 감염되어 야기된 북캘리포니아의 아이에서 열성 호흡기 질병 두 사례를 확인하였다. 2개의 바이러스 분리체는 유전적으로 비슷해 보이고, amantadine과 rimantadine 저항성을 가지고, 1999년 미국에서 유행한 돼지독감 바이러스의 부분과 유라시안 계통의 돼지독감 바이러스의 유전자와 조류 독감 바이러스 유전자의 새로운 유전적 조합을 포함하고 있었다. 이 어린이 중 누구도 돼지나 서로에게 노출되지 않았으며 이 바이러스가 사람에서 사람으로 전염이 가능하다는 것을 시사하였다. 며칠 후 CDC는 12명의 사망자를 낸 빠르게 공격하는 심한 폐렴의 47 사례가 있는 멕시코의 환자의 표본에서 같은 계통의 H1N1 바이러스가 확인된 것을 발표했다. 이 사례의 결과로 WHO와 멕시코의 건강관리국에서는 조사와 감시가 증가되었다. 2009년 6월 11일 74개국에서 거의 30,000건의 2009 H1N1 바이러스 사례가 확인되었고, WHO는 6기 경계태세 수준을 시사하고 공식적으로 세계적 유행 2009 인플루엔자의 시작을 공표하였다(Brockwell-Saats 등, 2009; Shinde 등 2009).

#### 인플루엔자의 역사

돼지독감은 1918년 범발성 독감 기간 동안 사람과 돼지에서 처음으로 사람독감과 관련있는 질병으로 간주되었다. 돼지독감 바이러스가 사람에게 질병을 야기한다는 것은 10년 뒤인 1930년에 처음으로 바이러스가 동정되면서 입증되었다(Olesn, 2002). 60년동안 돼지독감은 대부분 H1N1이었으며 1997년부터 2002년 사이에 돼지에서 독감을 야기하는 새로운 3종류의 아형과 5종류의 유전자형이 북미에서 출현하였으며 1997년부터 1998년엔 H3N2주가 출현하였다. 사람, 돼지와 조류독감 바이러스에서 유도된 유전자를 포함하고 있는 이런 바이러스주들이 북미의 돼지독감의 주요 원인이 되었다. 캐나다에서 H1N1주와 H3N2주 사이의 유전자 재배열에 의해 H1N2주가 생산되었다. 캐나다에서 1999년엔 조류에서 돼지로 숙주의 장벽을 초월한 H4N6주가 발견되기도 하였다(Olesn, 2002). H1N1주는 1918 범발성 독감을 야기한 H1N1 독감

바이러스 중의 하나이며 돼지에서 지속적으로 존재하고 있으며 20세기를 걸쳐 사람에서도 순환하며 일반적인 계절 독감으로 활동하였다(Taubenberjer와 Morens, 2006). 그러나 돼지에서 인간으로의 직접 감염은 드물지만 2005년 이후 미국에서 12건만이 확인되었다. 사람에서 이런 인플루엔자 바이러스가 사라진 후에도 돼지에 잔류하여 보균자가 되기 때문에 사람에서 면역이 약화될 때 사람에게 다시 재감염을 야기할 수 있다. 돼지독감은 사람에서 제한적 분포를 하며 드물게 나타나지만 인수공통 전염병이라는 수 많은 보고가 있었다. 돼지에서 인플루엔자 발병은 일반적이며 양돈 산업에 중요한 경제적 손실을 야기한다. 영국에서는 매년 6천5백만 파운드의 손실을 가져오고 있다(Kay 등, 1994).

1976년 2월 5일 미국의 군인지원병이 Fort Dix에서 돼지독감의 변이주인 A/New Jersey/1976 (H1N1)에 의해 죽게 되었으며 이 시기에 A/Victoria/75 (H3N2)도 동시에 발생하여 3월까지 지속적으로 질병을 야기하였다. 1976년 10월 1일 예방접종이 시작되었으며 3명의 노인들이 접종 후 바로 사망하면서 돼지독감의 공포와 예방접종에 대한 공포를 가지게 되어 새로운 예방접종 프로그램을 만들게 하였다. 예방접종의 부작용은 마비성 신경근육 질병인 Guillain-Barré syndrome(GBS)으로 보고되었다. 하지만 CDC는 예방접종을 한 경우 100,000명당 1건의 추가적인 GBS가 발생할 수 있다고 보고하였으며 현재는 약 1,000,000명당 1건의 추가적인 GBS가 발생한다고 언급하고 있다(Gaydos 등, 2006; Vellozzi 등, 2009).

1998년 돼지 독감은 미국의 4개 주에 속한 돼지에서 발견되었다. 1년동안 돼지독감은 미국 전체의 돼지에 확산되었다. 과학자들은 이 바이러스가 돼지에서 기원하였지만 조류와 사람의 바이러스주에서 재조합된 것을 발견하였다. 이런 발병은 돼지가 다른 인플루엔자주로부터 유전자 재배열의 결과로 새로운 인플루엔자 바이러스가 출현할 수 있는 장소로 제공될 수 있음이 확인되었다. 이런 1998년도 세 종류의 교잡 주(triple-hybrid stains)의 유전자 성분은 2009년도 신종플루 발병에서 나타난 8개의 바이러스 유전자 중 6개의 유전자가 해당된다(Peiris 등, 2001; Brockwell-Saats 등, 2009).

사람에서 2009년 범발성 신종플루는 미국과 멕시코에서 초기발병 후 5월 2일에 멕시코의 발병과 관련된 캐나다



다의 Alberta주에 있는 돼지농장에서 발병하였다. 돼지는 멕시코를 다녀온 돼지농장 종사자로부터 이 새로운 바이러스에 감염된 것으로 의심되었으며 바로 인플루엔자 양성 증상을 보였다. 이런 의심되는 경우는 실험실 검사를 통하여 확인하였다. 새로운 인플루엔자 바이러스는 적어도 네 개의 인플루엔자 A 바이러스 H1N1 아형들(즉 사람에서 endemic한 한 바이러스, 조류에서 endemic한 한 바이러스, 그리고 돼지에서 endemic한 두 바이러스)의 유전자 재배열에 의한 것으로 초기는 언급되었다. 계속된 분석은 돼지에서 발견되는 두 바이러스의 유전자 재배열에 의한 것으로 판명되었다(Garten 등, 2009). 초기의 연구에서는 신종플루 바이러스가 돼지독감(돼지에서 기원된 인수공통 전염병)으로 동정되었지만 유전자 기원은 1998년 미국의 돼지농장에 출현한 triple-reassortment virus의 후손으로 나타났다(Peiris 등, 2001; Brockwell-Saats 등, 2009). 세계적으로 pandemic의 발생을 줄이기 위한 예방조치를 취하였다. 2009년 돼지독감에 대한 치사율로 다른 유사한 형태의 인플루엔자 바이러스와 비교해 볼 때, 미국에서 매년 1000명 정도가 감염되고 약 40명이 병원에 입원하고 약 1명이 죽는다.

#### 역학

다른 원인 없이 열(온도 $\geq 100^{\circ}\text{F}$  또는  $37.8^{\circ}\text{C}$ )과 기침 또는 목의 통증이 있으며 일반 인플루엔자와 비슷한 질병이다. 2009 H1N1 감염의 확진 사례가 실시간 RT-PCR 또는 바이러스 배양에 의해 2009 H1N1 바이러스 양성 검사 결과를 감염으로 규정하였다(LeBlanc 등, 2009).

계절 독감처럼 2009 H1N1은 3가지 방법으로 접촉노출(오염된 손이 얼굴 세포막에 노출될 때), 액체 분무 노출(감염된 액체가 점막에 투사될 때), 공기 중 노출(감염된 공기 입자의 흡입)이며 온도와 습도와 같은 요소에 의존한다. 최근 2009 H1N1 바이러스의 전파 양식은 큰 액체 입자를 경유하여 전파되는 것으로 나타났다. 큰 액체는 공기 중에 짧은 기간 동안 떠 있기 때문에 이 방법을 통한 전파는 가까운 접촉(1.83 m)이 필요하다. 분진이나 오염된 표면을 통한 간접적 전파의 가능성은 모든 체액(대변, 호흡기 분비물 등)이 잠재적으로 감염성이 있음을 나타낸다(Hajjar 등, 2009). 2009 H1N1 바이러스의 잠복기는 1~7일로 측정되며, 계절 독감과 비슷하다. 임상적인

감염된 사람이 증상을 나타내기 하루 전에 격리하여 적어도 증상이 사라질 때까지 계속 바이러스를 측정하여야 한다. 최근의 자료는 환자의 80% 정도가 5일까지, 40%가 7일까지, 10%가 10일까지 바이러스를 발산한다고 한다. 어린이나 젊은 어른은 10일이나 그 이상으로 발산하며, 면역이 억제된 사람은 몇 주간 바이러스를 발산할지도 모른다. 대부분의 경우는 12~17세 사이에서 환자가 발생한다. 그러나 심한 경우는 약간 더 나이 많은(중간 나이) 사람에게서 일어난다. 최근의 많은 보고서가 감염이 전세계적으로 퍼질수록 사례의 중간 나이가 증가하는 것 같다고 보고한다. 이전의 계절적 백신이 2009 H1N1(A/California/04/2009) 바이러스에 대해 교차 반응을 알아보기 위해 2005~2006년과 2008~2009년의 계절 독감 백신을 맞은 100명의 저장된 혈청으로 중화분석을 실행하였다. 어린이 혈청에서는 교차반응이 없었으며, 18~40세에서 백신 전 6%와 백신 후 7%의 교차반응이 일어났고, 18~64세에서 백신 전 9%와 백신 후 25%의 교차반응이 일어났으며, 60세 이후에는 백신 전 33%와 백신 후 43%의 교차반응이 일어나는 것을 알았다. 이 결과는 최근의 계절 독감 백신이 특히 어린이에게서 신종플루 바이러스에 대한 보호를 하지 못하였다. 하지만 계절적 H1N1 바이러스에 자연적인 노출이 있었던 어린이나 청소년에서 신종 H1N1 감염에 대한 의학적인 반응의 교정 또는 질병에 대항한 보호에 면역학적인 이점이 있다(Hajjar 등, 2009).

#### 전파

인플루엔자는 돼지에서 아주 빈번하며 미국에서 번식돈의 절반이 바이러스에 노출되어 있다. 전파의 주요경로는 돼지의 직접 접촉이다(Leblanc 등, 2009; Hajjar 등, 2009). 밀집 사육하는 농장에서 전파의 위험성은 더욱 높다(Kothalawala 등, 2006). 바이러스의 직접 전파는 코를 접촉한 돼지 또는 건조된 점액에 의하여 발생한다. 돼지의 기침이나 콧물에 의해 만들어진 비말을 통한 공기감염은 감염의 중요한 수단이다(Hajjar 등, 2009). 바이러스는 무리를 통하여 일반적으로 빠르게 확산한다. 수 일 안에 모든 돼지가 감염한다. 목장 사이의 확산은 야생 멧돼지를 통해 발생되어진다(Vicente 등, 2002). 양계와 양돈에 종사하는 사람들은 인플루엔자에 대한 인수공통 전염

병의 위험성 안에 있게 된다. 유전자 재배열과 인수공통 전염병의 발생은 최종 숙주인 사람 집단에서도 발생할 수 있다(Gray와 Kayali, 2009). 사람 사이에 바이러스의 확산은 기침과 재채기이며 사람이 바이러스를 만진 후 자신의 코와 입을 만지는 것이다. 돼지독감은 바이러스가 음식을 통하여 이행하지 않기 때문에 돼지 가공품에 의해 확산되지 않는다. 인간에서 돼지독감은 성인에서는 질병 첫날부터 5일까지 가장 전염성이 높으며 어린이들에게 10일까지 전염성을 유지한다. 진단은 검사를 위해 질병 발생 1일에서 5일 사이에 수집된 가검물을 검사해야 한다(Vicente 등, 2002; Kothalawala 등, 2006; Hajjar 등, 2009). 공항에서 온도 감시 카메라와 스크린은 신종플루 증상 중의 하나인 상승된 체온을 검출할 수 있다. 사람에서 바이러스의 확산을 방지하기 위한 추천은 인플루엔자에 대한 표준감염관리를 사용하는 것이다. 즉, 비누와 물로 손을 자주 씻고 알코올이 첨가된 손세정제로 자주 씻는 것이다. 특히 대중 속에 있다가 나왔을 때 꼭 씻어야 한다. 전파의 기회는 희석된 염소표백제로 효과적으로 처리할 수 있는 가족용 표면활성제 소독에 의해 줄일 수 있다. 전문가들은 손세정은 일반 인플루엔자와 돼지독감 바이러스를 포함한 바이러스성 감염을 예방하는데 도움을 줄 수 있다고 권장한다. 뿐만 아니라 손으로 눈, 코, 입을 만지는 것을 금하는 것이 플루를 예방할 수 있다. 인플루엔자는 기침 또는 재채기에 의해 확산될 수 있다. 그러나 바이러스를 함유한 작은 비말들은 책상 표면이나 전화기, 다른 표면에 지체할 수 있으며 손가락을 경우하여 입, 코, 눈으로 감염할 수 있다. 알코올성 젤이나 거품형 손세정제는 바이러스와 세균을 잘 파괴한다. 급성 열, 기침, 근육통과 같은 독감과 같은 증상이 나타나는 사람은 직장 또는 대중교통을 피하고 의사와 상의하여야 한다. 감염되었을 것으로 예상되는 사람들과 떨어져 있는 것이나 사람이 모이는 장소에 가지 않는 것이 좋다. 지역사회 감염일 경우는 집에 머무는 것이 바람직하다. 대중의 건강을 책임지는 책임자는 발병의 심각성에 따라 사회적 이동제한 등의 조치를 하여야 한다(Hajjar 등, 2009).

#### 증상과 증후

신종플루인 2009 H1N1의 증상과 증후는 계절 독감과 비슷하며 일반적으로 기침(98%), 발열(96%), 두통(82%),

목 아픔(82%), 콧물(82%), 오한(80%), 근육통(80%)로 보고되며 소수의 환자에서 구역감(55%), 설사(48%), 호흡곤란(48%), 관절통(46%) 또는 복통(36%)이 관찰되었다. 신종플루 감염에 의한 입원이 필요한 환자들은 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 면역 억제, 당뇨병, 비만, 또는 만성 심질환을 가진 의학적 처지에 놓인 사람들이 훨씬 많았다. 이러한 환자들은 열, 기침, 호흡곤란, 구토, 비정상적인 흉부 방사선 사진을 가지며 병원에 짧게 머무른 뒤 퇴원하였다. 사망의 가장 일반적인 원인은 호흡부전이다. 사망의 다른 원인은 패혈증을 동반한 폐렴, 신경문제를 야기하는 고열, 그리고 심한 구토와 설사에 기인한 탈수, 그리고 전해질 불균형이다. 치사율은 어린아이와 노인에서 보다 높게 나타난다. 신종플루는 돼지에서 열, 무기력, 콧물, 기침, 호흡곤란, 식욕감퇴를 야기한다. 어떤 경우엔 유산을 야기할 수도 있다. 폐사율은 일반적으로 낮지만(약 1~4%), 비정상적인 흉부 체중손실과 성장장애로 인한 농장의 경제적 손실을 야기한다. 감염된 돼지는 감염 3~4주동안 체중의 12 파운드까지 감소될 수 있다(Easterday와 Hinshaw, 1992; Kothalawala 등, 2006).

#### 합병증 및 고위험군

신종플루는 만성적인 질병의 악화, 상부(부비강염, 중이염, croup)와 하부(폐렴, 심한 천식, 세기관지염) 호흡기 기관의 합병증, 신경질환(뇌질환, 뇌염, 열성 발작, status epilepticus), 심장의 문제(심막염, 심근염), 근골격의 문제(횡문근증), 독성 쇼크 증상, 패혈증을 일으키는 2차적인 세균 감염 등을 포함한다. 신종플루 감염에 의한 치명적인 77건에 대한 사후 폐 검체 분석에서 세균 감염에 의한 것으로 평가되었다. 세균 감염의 근거는 조직병리학적, 분자생물학적, 면역조직화학적 분석에 의해 22건(29%)에서 발견되었다. 이 22사례 중 지배적으로 *Streptococcus pneumoniae*(10건)가 발견되었다. 그러나 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mitis*, *Haemophilus influenzae*도 적은 빈도로 검출되었다. 이런 결과는 신종플루 감염환자에서 세균성 폐렴의 빠른 검출과 치료의 중요성을 제시하며 폐렴쌍구균에 대한 백신의 중요성을 강조하였다. 세균성 폐렴은 독감 증상이 완화된 후 약 4~14일 뒤에 합병증을 야기하여, 열, 호흡 곤란, 기침과 비정상적인 흉부 방사선 사진을 야기한다. 하지만



이런 합병증은 치료 지침에 의해 치료될 수 있다(Hajjar 등, 2009; Skeik와 Jabr 2008). 5세 이하의 어린이, 65세 이상의 노인, 임신부, 만성적인 질환자(심한 천식, 폐, 심장, 혈액, 간, 신경 및 대사적인 질환을 가진 환자)들은 합병증 발생 고위험군이다. 또한 면역력이 약화된 환자와 장기간동안 요양기관이나 치료기관에 있는 거주자도 고위험군이다. 임상에는 aspirin이나 aspirin이 포함된 약물을 받는 어린이나 19세 미만의 청소년에 대해 Reye 증후군, 급성 비염증적 뇌질환의 위험성을 경고하여야 한다. 또한 아직 분명하지 않지만 비만인 환자 또한 고위험군이 될 수 있다. 65세 이상의 노인과 심폐질환, 당뇨, 응고장애, 만성 신장 질환, 면역억제 질환을 가지고 있는 환자에게서 합병증이 많이 발생한다. 임신 2기나 3기의 산모나, 2세 미만의 영아도 합병증이 발생할 위험성이 크다. 폐렴이 가장 심각한 합병증이며, 인플루엔자 바이러스 자체에 의해서 발생할 수 있으나 이차적으로 세균에 감염되어 세균성 폐렴이 생기면서 나타나기도 한다. 소아에서는 독감 증상이 좋아질 무렵에 갑자기 구토나 흥분 상태가 나타나 경련과 같은 중증의 뇌장애 증상이 나타나고 심하면 사망할 수 있는데, 이를 Reye 증후군이라고 한다. 이는 아스피린 복용과 관련이 있다고 알려져 있으므로 잘 구분되지 않는 감기 증상이 있는 소아에게 아스피린을 먹이면 안 된다. 그 외 보통 근육의 염증, 심장근육의 염증, 심장을 둘러싸고 있는 심낭의 염증도 생길 수 있으며, 뇌염과 같은 신경계 합병증도 일으킬 수 있다(Skeik와 Jabr, 2008; Hajjar 등, 2009).

#### 진단

신종플루의 공공기관에서의 진단은 일차적으로 공항에 도착한 승객들은 체온 검색법(scanning)으로 검사한다. 신종플루가 의심되거나 확실하여 입원이 필요한 사람은 사전검사를 먼저 받아야 한다. 진단을 고려할 때, 의사는 영아와 노인과 면역 시스템이 손상된 사람에서의 비정상적인 존재에 대해 명심하여야 한다. 구인두와 비인두 swab, 코에서 추출하거나 구인두와 비인두 swab을 혼합한 것이 표본으로 사용된다. Swab은 인조팁과 알루미늄 또는 플라스틱 자루로 만들어진 합성 물질로 만들어져야 한다. 기관 내의 추출과 폐기관지의 세척은 삽관된 환자에서만 얻어야 한다. 표본은 얼음이나 냉동팩 등을 이용하여 차

갑게 하여 1~3 mL의 바이러스 수송배지를 이용하여야 하며, 4°C에 저장하여 4일 이내에 사용해야 한다. 옮겨지는 검체는 젖은 얼음이나 차가운 팩을 이용하여 수송하여야 하고, 요구되어지는 환자의 정보를 자세히 표기해야 한다(Skeik와 Jabr, 2008; Hajjar 등, 2009).

신종플루 감염사례의 확진은 실시간 RT-PCR이 추천된다. 실시간 RT-PCR로 신종플루와 계절 독감의 H1 또는 H3를 감별할 수 있다. 가장 빠른 인플루엔자 진단 검사(RIDT)는 인플루엔자 바이러스 핵단백질을 검출하고, 30분 이내에 결과를 제공할 수 있으며 몇몇 RIDT는 인플루엔자 A와 B를 구별할 수는 있지만, FDA에서 승인된 바이러스 아형(H1과 H3)을 식별할 수 있는 RIDT는 아직 없다. 신종플루에 대한 RIDT의 민감성은 10~70%로 다양하고, 검체의 바이러스 양과 관련이 있어 음성 판정이 신종플루 감염의 절대적인 음성은 아니다. 따라서 임상에는 경험적으로 고위험 환자를 치료하고, 적당한 감염 통제 수단을 설립해야 한다. 인플루엔자 A형에 대한 RIDT 검사에서 양성 결과는 인플루엔자 A는 존재하지만, 신종플루, 계절독감, 동물유래 인플루엔자 A를 감별할 수는 없어 신종플루 감염의 결정적 진단은 바이러스 배양이나 RT-PCR에 의해서만 이루어진다(Fig. 3)(LeBlanc 등, 2009). 계절 독감 유행 시기에 앞서 독감 증상이 있는 경우에 독감을 의심해 볼 수 있다. 호흡기 검체에서 바이러스를 배양하거나, 바이러스 항원을 검출하면 확실히 진단할 수 있고, 혈액을 채취하여 항체검사를 해도 진단할 수 있다. 바이러스 배양은 인후에서 채취하거나 비인두 세척 시 또는 가래에서 채취한 검체를 이용하는데, 배양에 48~72 시간이 걸리기 때문에 검사 결과를 신속히 얻을 수 없다. 대신 바이러스의 핵 단백질이나 뉴라민 분해 효소를 검출하는 방법을 이용하면 신속하게 진단을 내릴 수 있다. 바이러스 핵산을 역전사효소 중합연쇄반응으로 검출할 수 있으며, 바이러스의 종류는 면역형광법이나 적혈구 응집 억제법으로 구분할 수 있다(Table 2).

#### 예방

돼지독감을 예방할 수 있는 세 가지 방법이 있다. 돼지에서 예방, 사람으로 전파의 예방, 그리고 사람 안에서 바이러스 확산 예방이 있다. 백신 접종은 인플루엔자 관련 이병률과 사망률을 예방하는 가장 효과적인 수단이다. 이

**Table 2.** Influenza diagnostic table<sup>1</sup>

Procedure	Influenza Types	Acceptable Specimens	Time for Results	Rapid
Viral culture	A and B	NP swab <sup>2</sup> , throat swab, nasal wash, bronchial wash, nasal aspirate, sputum	3-10days <sup>3</sup>	No
Immunofluorescence DFA Antibody Staining	A and B	NP swab <sup>2</sup> , nasal wash, bronchial wash, nasal aspirate, sputum	2-4 hours	No
RT-PCR <sup>5</sup>	A and B	NP swab <sup>2</sup> , throat swab, nasal wash, bronchial wash, nasal aspirate, sputum	2-4 hours	No
Serology	A and B	paired acute and convalescent serum samples <sup>6</sup>	2 weeks or more	No
Enzyme Immuno Assay(EIA)	A and B	NP swab <sup>2</sup> , throat swab, nasal wash, bronchial wash	2 hours	No
Rapid Diagnostic Tests 3M <sup>TM</sup> Rapid Detection Flu A+B Test(3M)	A and B	NP <sup>2</sup> swab/aspirate; Nasal wash/aspirate	15 minutes	Yes
Directigen Flu A <sup>7</sup> (Becton-Dickinson)	A	NP <sup>2</sup> wash/aspirate/swab; throat swab	less than 15 minutes	Yes
Directigen Flu A+B <sup>7,9</sup> (Becton-Dickinson)	A and B	NP <sup>2</sup> wash/aspirate/swab; lower nasal swab; throat swab; bronchioalveolar lavage	less than 15 minutes	Yes
Directigen EZ Flu A+B <sup>7,9</sup> (Becton-Dickinson)	A and B	NP <sup>2</sup> wash/aspirate/swab; lower nasal swab; throat swab; bronchioalveolar lavage	less than 15 minutes	Yes
BinaxNOW Influenza A&B <sup>8,9</sup> (Inverness)	A and B	Nasal wash/aspirate, NP swab <sup>2</sup>	less than 15 minutes	Yes
OSOM® Influenza A&B <sup>9</sup> (Genzyme)	A and B	Nasal swab	less than 15 minutes	Yes
QuickVue Influenza Test <sup>4,8</sup> (Quidel)	A and B	NP swab <sup>2</sup> , nasal wash, nasal aspirate	less than 15 minutes	Yes
QuickVue Influenza A+B	A and B	NP swab <sup>2</sup> , nasal wash, nasal aspirate	less than 15 minutes	Yes
Test <sup>8,9</sup> (Quidel) SAS FluAlert <sup>7,9</sup> (SA Scientific)	A and B	Nasal wash/aspirate	less than 15 minutes	Yes
TRU FLU <sup>7,9</sup> (Meridian Bioscience)	A and B	Nasal wash/swab, NP aspirate/swab	15 minutes	Yes
XPECT Flu A&B <sup>7,9</sup>	A and B	Nasal wash, NP swab <sup>2</sup> , throat swab	less than 15 minutes	Yes

1. List may not include all test kits approved by the U.S. Food and Drug Administration.

2. NP = nasopharyngeal.

3. Shell vial culture, if available, may reduce time for results to 2 days.

4. Does not distinguish between influenza A and B virus infections.

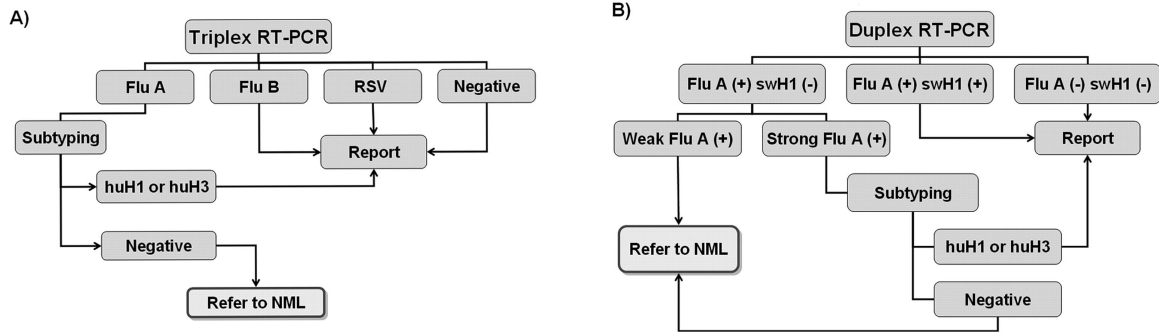
5. RT-PCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction.

6. A fourfold or greater rise in antibody titer from the acute- (collected within the 1st week of illness) to the convalescent-phase (collected 2-4 weeks after the acute sample) sample is indicative of recent infection.

7. Moderately complex test - requires specific laboratory certification.

8. CLIA-waived test. Can be used in any office setting. Requires a certificate of waiver or higher laboratory certification.

9. Distinguishes between influenza A and B virus infections.



**Fig. 3.** Detection of Influenza A by RT-PCR. (A) Differentiation of influenza A virus (Flu A), influenza B virus (Flu B) and RSV by triplex RT-PCR. (B) Differentiation of influenza A virus (Flu A) and swine-origin influenza A virus (swH1) by duplex RT-PCR. (Sited by reference 25)

전의 계절적 백신 접종이 2009 H1N1에 저항하여 보호를 수행하지 않았기 때문에, 새로운 백신이 인정되고 이용가능하게 되었다. 이 백신에 대한 제조와 허가 과정은 계절 독감 백신에서와 같은 기준에 근거를 두며 신종플루에 대한 백신은 A/California/07/2009 (H1N1) 균주에 기초를 두고 불활성화 또는 약독화하여 사용한다. 백신은 한번 접종으로 18~64세에서 80~96%, 65세 이상에서 56~80%의 면역 반응을 보인다. 신종플루와 계절 독감 백신을 동시에 불활성화 시킬 수 있지만, 두 백신의 약독화는 동시에 사용할 수 없다. 약독화 백신은 임신하지 않고, 면역력이 손상되지 않고, 만성적인 질병을 앓는 2~49세의 사람에게만 인정된다. 천식이 있거나 면역력이 손상된 사람, 장기간 aspirin 치료를 받은 5살 미만의 아이는 생백신을 받을 수 없다. 불활성화된 백신은 계란이나 다른 백신의 구성성분에 심한 알러지 반응을 가지는 환자에게 접종하면 안된다. 백신에 대한 부작용으로 Guillain-Barré syndrome (GBS)은 백신과 크게 상관이 없는 것으로 보고하고 있다. 신종플루 백신을 받을 수 있는 우선 집단은 임신부, 6개월 미만의 영아를 돌보아주는 사람이나 함께 사는 사람, 환자나 감염된 물질과 직접적인 접촉을 하는 건강관리와 비상사태를 처리하는 사람, 6개월~ 24세의 사람, 인플루엔자 관련 합병증이 증가된 고위험군의 25~64세이며 마지막으로 65세 이상, 그리고 25~64세의 사람이다(Vellozzi 등, 2009; Hajjar 등, 2009).

환자는 기침이나 재채기를 할 때 휴지로 입과 코를 막는 방법 등 다른 예방 수단에 대해 교육 받아야하며, 좋

은 손 씻기 방법을 따라야 하고, 알코올 기초 손 세정제를 사용하고, 가능하면 아픈 사람과의 접촉을 피하고, 의학적 처치가 없을 때는 집에서 쉬어야 한다. 신종플루 감염 통제방법으로는 잠재적인 노출의 제거, 기술적인 통제(선별된 지역격리), 행정상의 관리(백신의 증진과 제공, 아픈 직원에 대한 정책 실시), 개인적인 보호 장비의 사용 등이 매우 중요하다. 환자 접촉에 대비한 살균 장갑의 사용 등 모범적인 격리 예방과 호흡기 분비물 또는 다른 감염 물질에 대한 보호 옷과 시각 및 호흡 보호 장비의 사용이 준수되어야 한다. 직접 접촉에 의한 감염 외에 비말에 의한 공기 감염을 막아야 한다. 따라서 격리 예방조치는 신종플루 의심환자나 확진 환자의 발병 7일간 계속되어야 한다. 환자는 이동 시 마스크를 착용하여야 하고 자주 손과 기침 위생법을 실천하여야 한다. N95 마스크는 감염 입자의 99%에 대하여 95% 여과할 수 있으나 경제적 이유 때문에 비말발생 시 사용하고 일반 마스크를 사용한다. 장갑을 벗은 뒤 환자와 만나면 의료종사자는 비누와 물로 손을 씻거나 알코올이 있는 살균제를 사용하여야 한다. 열성 호흡기 질병이 있는 의료종사자는 관리자나 감염 통제 관리인에게 알려야하며 일하지 않고 질병시작 후 7일 동안 또는 증상이 사라진 후 24시간 동안 환자 관리 임무를 회피하여야 한다. 마지막으로, 의료종사자는 계절 독감과 신종플루에 대한 백신을 모두 맞아야 한다(Vellozzi 등, 2009; Hajjar 등, 2009).

돼지 안에서 바이러스 전파를 예방할 수 있는 방법은 시설관리, 무리관리와 예방접종이다. 왜냐하면 돼지독감

과 관련된 질병과 폐사는 다른 병원체의 이차 감염과도 관련이 있기 때문이다. 예방접종에 의존하는 관리 전략만으로는 부족하다. 시설관리는 환경에서 바이러스를 조절할 수 있는 소독제의 사용과 환경 온도를 포함한다. 바이러스는 차가운 상태(동결)를 제외하고 2주 이상 세포 밖에서 생존할 수가 없으며 소독제에 의해 쉽게 불활화된다. 무리관리는 인플루엔자에 노출된 적이 없는 돼지무리에 인플루엔자 보균한 돼지를 운반해서는 안 된다. 건강한 보균돼지에서 인플루엔자 바이러스는 3개월 이상 생존하며, 노출된 돼지에서 면역이 약해지면 같은 돼지독감 발병이 발생할 수 있다. 따라서 체계적인 검역이 필요하다. 돼지는 조류와 사람 독감 바이러스에 의해 감염될 수 있으며 항원변동(shift)이 발생할 수 있는 숙주로 새로운 인플루엔자 바이러스를 창조할 수 있다. 돼지에서 사람으로 전파 시 가장 큰 위해요소는 감염된 동물을 취급할 때 흡연과, 장갑을 착용하지 않았기 때문이다.

#### 예방접종

다양한 종류의 돼지독감에 대한 백신을 이용할 수 있다. 미국의 FDA는 2009년 9월 15일 새로운 돼지독감 백신을 인가하였으며 NIH는 한번 투여로 약 10일 안에 바이러스로부터 보호할 수 있는 충분한 항체를 생산한다고 보고하였다. 돼지독감 백신에는 3종류의 주요 항원형(type A; H1N1, H3N2, type B; subtype 중 가장 백신효과가 좋은 strain)이 포함된 3가 백신으로 대표주로는 A/Brisbane/59/2007 (H1N1), A/Brisbane/10/2007 (H3N2)와 B/Florida/4/2006이며 불활화 백신이다(Ambrose 등, 2008; Baras 등, 2008; Vellozzi 등, 2009).

계절 독감 백신을 위한 H 단백질 함량은 성인에서 15 µg, 어린이는 7.5 µg 이상이어야 하나 대유행시기엔 90 µg 이상이 되어야 충분한 면역능을 형성한다. 현재 시판되고 있는 백신의 함량 및 안정성에 대한 실험이 얼마나 확인되었는지 확인할 필요가 있다. 더구나 현재 독감백신에 사용하고 있는 면역증강제로 사용하고 있는 adjuvants는 면역세포의 활성을 담당하고 있으나 난단백 등 다른 이물질들이 많이 섞인 항원과 복합사용 시 과민 면역반응 및 과잉 면역반응으로 인한 쇼크사를 유발할 수 있는 부작용을 가지고 있다(Ambrose 등, 2008; Baras 등, 2008; Vellozzi 등, 2009).

#### 치료

지금까지 소수의 예외를 제외하고 신종플루 바이러스는 NA 억제제인 oseltamivir(Tamiflu)와 zanamivir(Relenza)에 의해 감수성이 있으며, adamantanes(amantadine 와 rimantadine)에 저항한다. 항바이러스제 치료는 2009 H1N1 감염이 확실하거나, 있을 법하거나, 의심되는 입원 환자와 합병증의 고위험군 환자에게 추천된다. 합병증이 아닌 열성 질병을 가진 저위험군 사람은 항바이러스 치료가 필요 없다. 질병의 시작 이후 48시간 이내에 항바이러스 약물이 들어가면 치료의 극대화가 기대된다. 경구용 oseltamivir나 음수용 zanamivir를 이용한 화학적 예방은 고위험군 사람, 의료종사자, 공중보건 관련자에게 고려된다. 신종플루 감염의 확산 또는 예방, 의심 환자와 접촉한 임신부는 zanamivir나 oseltamivir로 10일 간 예방 치료를 받아야 하며 음수용 zanamivir이 예방 물질로 더 선호된다. 2009년 4월 27일 미국의 FDA는 비상대책위원회에 아직까지 승인이 되지 않은 Relenza와 Tamiflu를 신종플루 치료에 만 사용할 수 있도록 인가하였으며, 우리나라에서는 타미플루보다 치료 효과가 좋은 항바이러스 주사제인 NA 억제제인 peramivir(일명 윈샷)의 응급사용을 허용키로 했다(Tanaka 등, 2009).

모든 환자는 항바이러스 물질에 의해 잠재적인 역효과와 부작용을 나타낼 수 있다. Oseltamivir는 구역질과 구토를 유발하여 음식과 함께 먹으면 경감시킬 수 있다. 자기 상해와 정신 착란 등 일시적인 신경 정신병 증상이 oseltamivir에 의해 야기될 수 있다. Zanamivir는 천식과 같은 호흡기 질환이나 심질환을 제외하고 사람에서 유일하게 인정되었다. 호흡기 악화와 맥관부종을 포함한 알러지 반응의 사례가 zanamivir에 의해 나타날 수 있다. 항생제는 신종플루로 쇠약해진 환자에서 세균성 감염과 2차 감염을 차단하기 위해 사용된다.

#### 미래에는 어떤 인플루엔자가 대유행을 일으킬까?

신종플루가 출현한 것은 새로운 것이 아니며 인플루엔자 바이러스들이 환경 속에서 유전자 재배열을 통하여 사람에게 감염하는 것이다. 인플루엔자는 대유행 후 대유행을 일으켰던 인플루엔자 아형은 사라지고 새로운 아형이 출현하여 대유행을 일으킨다. 한번 유행한 아형은 사람이 모두 항체를 가지고 있어 증식할 수 없으므로 대부

분 사라지고 90% 이상 새로운 아형의 인플루엔자가 출현할 가능성이 높다. 인플루엔자바이러스는 조류에서 조류, 조류에서 사람, 조류에서 돼지를 거쳐 사람에게 전파되므로 사람이 종숙주이다. 인플루엔자의 대유형은 주기적으로 반복되는데, 신종플루가 발생한 2009년은 1968년에 20세기 마지막 대유형이 있었기에 고병원성 조류독감인 H5N1이 대유행할 것으로 예측한 해였으나 H5N1이 발생하지 않고 H1N1이 발생하였다. 대유형의 조건 중의 하나는 H 단백질이 달라야 한다는 것이다. 하지만 신종플루와 스페인 독감은 모두 H1N1으로 신종플루의 H 단백질은 스페인독감의 H1 단백질로 유전적으로만 낮은 상동성을 보이고 있어 앞으로 대유형의 조건은 H 단백질이 다르거나 같더라도 유전적으로 멀어야 한다는 것이다. 즉, 스페인 독감의 H1 유전자가 중간숙주인 돼지에서 오랫동안 유전적 변이와 적응을 거쳐 사람에게 다시 유행한 것이다. H1 단백질은 사람 독감에서 유래했기 때문에 사람 간 전파력이 빠르며 폐 뿐 만아니라 상부기도 감염을 일으키는 바이러스로 대유형을 일으키기에 충분한 바이러스이다. 인플루엔자 대유행은 대부분 조류독감에서 변이된 것으로 철새를 통해 발생하며 철새를 통해 이동된 바이러스는 다른 숙주에 감염하기 전, 적응을 통해 유전자의 변이 및 재배열을 통해 닭, 오리, 돼지로 전파되며 최종 숙주인 사람에게 감염될 수 있도록 적응한 후 감염이 형성되게 한다. H5N1의 대유행을 예고하는 연구자들은 대유행을 일으키기 위해서 인플루엔자 바이러스는 폐와 상부기도에 감염하여야 한다. 특히 H5N1은 폐와 상부기도는 물론 간, 신장, 뇌 등 모든 장기에 퍼져서 증식할 수 있는 유일한 바이러스이다. 신종바이러스도 뇌에서 바이러스가 검출되었다는 보고는 있었으나 뇌에 직접적으로 감염하였다는 보고는 아직 없다. H5N1 고병원성 조류독감은 돼지를 거치지 않고 사람에게 직접 감염할 수 있어 더욱 큰 피해를 야기할 것으로 예상하며 이에 대비를 하여야 할 것이다(Shoham, 2006). 또한 앞으로도 우리가 생각지도 못한 새로운 인플루엔자 바이러스의 출현도 간과하여서는 안 된다. 왜냐하면 H1N1, H5N1, H2N2, H3N2 외에도 H7H3, H7N7과 H9N2와 같은 사람에서 강한 병원성을 보이는 조류독감 바이러스들이 대기하고 있다. WHO는 H5N1을 포함한 범발성 인플루엔자 prototype 백신에 대한 임상실험 목록을 만들고 있어 우리나라도 다양한

prototype에 대한 백신 개발에 힘써야 할 것이다.

## 참고문헌

1. Easterday BC, Hinshaw VS. Swine Influenza. In: Leman AD, Straw BE, Mengeling WL, D'Allaire SD, Taylor DJ, editors. Diseases of swine. Ames: Iowa State Press; pp. 349-357, 1992.
2. Chambers TM, Hinshaw VS, Kawaoka Y, Easterday BC, Webster RG. Influenza viral infection of swine in the United States 1988-1989. *Arch Virol* 116(1-4):261-265, 1991.
3. Zhou NN, Senne DA, Landgraf JS, Swenson SL, Erickson G, Rossow K, et al. Genetic reassortment of avian, swine, and human influenza A viruses in american pigs. *J Virol* 73(10):8851-8856, 1999.
4. Brockwell-Staats C, Webster RG, Webby RJ. Diversity of Influenza Viruses in Swine and the Emergence of a Novel Human Pandemic Influenza A (H1N1). *Influenza Other Respi Viruses* 3(5):207-213, 2009.
5. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 56(1):152-179, 1992.
6. Ito T, Couceiro JN, Kelm S, Baum LG, Krauss S, Castrucci MR, et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 72(9):7367-7373, 1998.
7. Webby RJ, Swenson SL, Krauss SL, Gerrish PJ, Goyal SM, Webster RG. Evolution of swine H3N2 influenza viruses in the United States. *J Virol* 74(18):8243-8251, 2000.
8. Karasin AI, Carman S, Olsen CW. Identification of human H1N2 and human-swine reassortant H1N2 and H1N1 influenza A viruses among pigs in Ontario, Canada (2003 to 2005). *J Clin Microbiol* 44(3):1123-1126, 2006.
9. Karasin AI, Olsen CW, Anderson GA. Genetic

- characterization of an H<sub>1</sub>N<sub>2</sub> influenza virus isolated from a pig in Indiana. *J Clin Microbiol* 38(6):2453–2456, 2000.
10. Vincent AL, Ma W, Lager KM, Janke BH, Richt JA. Swine influenza viruses a North American perspective. *Adv Virus Res* 72:127–154, 2008.
  11. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, Lindstrom S, Gubareva LV, Deyde V, Garten RJ, Harris M, Gerber S, Vagasky S, Smith F, Pascoe N, Martin K, Dufficy D, Ritger K, Conover C, Quinlisk P, Klimov A, Bresee JS, Finelli L. Triple-Reassortant Swine Influenza A (H1) in Humans in the United States, 2005–2009. *N Engl J Med* 360(25):2616–25, 2009.
  12. Kundin WD. Hong Kong A-2 influenza virus infection among swine during a human epidemic in Taiwan. *Nature* 28;228(274):857, 1970.
  13. Peiris JS, Guan Y, Markwell D, Ghose P, Webster RG, Shortridge KF. Cocirculation of avian H9N2 and contemporary “human” H3N2 influenza A viruses in pigs in southeastern China: potential for genetic reassortment? *J Virol* 75(20):9679–9686, 2001.
  14. Yu H, Hua RH, Wei TC, Zhou YJ, Tian ZJ, Li GX, et al. Isolation and genetic characterization of avian origin H9N2 influenza viruses from pigs in China. *Vet Microbiol* 31(1–2):82–92, 2008.
  15. Shortridge KF, Webster RG, Butterfield WK, Campbell CH. Persistence of Hong Kong influenza virus variants in pigs. *Science* 196(4297):1454–1455, 1977.
  16. Yu H, Zhang GH, Hua RH, Zhang Q, Liu TQ, Liao M, et al. Isolation and genetic analysis of human origin H1N1 and H3N2 influenza viruses from pigs in China. *Biochem Biophys Res Commun* 356(1):91–96, 2007.
  17. Rogers GN, Paulson JC. Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates: differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. *Virology* 127(2):361–373, 1983.
  18. Scholtissek C. Pigs as the “mixing vessel” for the creation of new pandemic influenza A viruses. *Med Principles Pract* 2:65–71, 1990.
  19. Olsen CW. The emergence of novel swine influenza viruses in North America. *Virus research* 85(2):199–210, 2002.
  20. Taubenberger JK., Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 12(1): 15–22, 2006.
  21. Kay RM, Done SH, Paton DJ. Effect of sequential porcine reproductive and respiratory syndrom and swine influenza on the growth and performance of finishing pigs. *Vec Rec* 135(9):199–204, 1994.
  22. Gaydos JC, Top FH, Hodder RA, Russell PK. Swine influenza a outbreak, Fort Dix, New Jersey, 1976. *Emerging infectious Diseases* 12(1):23–28, 2006.
  23. Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, Ball R, Walton K, Haber P. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine* 27(15): 2114–20, 2009.
  24. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, Sessions WM, Xu X, Skepner E, Deyde V, Okomo-Adhiambo M, Gubareva L, Barnes J, Smith CB, Emery SL, Hillman MJ, Rivailler P, Smagala J, de Graaf M, Burke DF, Fouchier RA, Pappas C, Alpuche-Aranda CM, López-Gatell H, Olivera H, López I, Myers CA, Faix D, Blair PJ, Yu C, Keene KM, Dotson PD Jr, Boxrud D, Sambol AR, Abid SH, St George K, Bannerman T, Moore AL, Stringer DJ, Blevins P, Demmler-Harrison GJ, Ginsberg M, Kriner P, Waterman S, Smole S, Guevara HF, Belongia EA, Clark PA, Beatrice ST, Donis R, Katz J, Finelli L, Bridges CB, Shaw M, Jernigan DB, Uyeki TM, Smith DJ, Klimov AI, Cox NJ. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 325(5937):197–201, 2009
  25. LeBlanc JJ, Li Y, Bastien N, Forward KR, Davidson RJ, Hatchette TF. Switching gears for an influenza pandemic: validation of a duplex reverse transcriptase

- PCR assay for simultaneous detection and confirmatory identification of pandemic (H1N1) 2009 influenza virus. *J Clin Microbiol* 47(12):3805-13, 2009.
26. Hajjar LA, Schout D, Galas FR, Uip DE, Levin AS, Caiaffa Filho HH, Sakane PT, Suslik CA, Teixeira JM, Bonfa E, Barone AA, Martins Mde A, Boulos M, Auler JO Jr. Guidelines on management of human infection with the novel virus influenza A(H1N1)--a report from the Hospital das Clínicas of the University of São Paulo. *Clinics(Sao Paulo)* 64(10): 1015-24, 2009.
27. Kothalawala H, Toussaint MJ, Gruys E. An overview of swine influenza. *Vet Q* 28(2):46-53, 2006.
28. Vicente J, León-Vizcaíno L, Gortázar C, José Cubero M, González M, Martín-Atance P. Antibodies to selected viral and bacterial pathogens in European wild boars from southcentral Spain. *J Wildl Dis* 38(3): 649-652, 2002.
29. Gray GC, Kayali G. Facing pandemic influenza threats: the importance of including poultry and swine workers in preparedness plans. *Poult Sci* 88(4):880-4, 2009.
30. Skeik N, Jabr FI. Influenza viruses and the evolution of avian influenza virus H5N1. *Int J Infect Dis* 12(3):233-238, 2008.
31. Ambrose CS, Luke C, Coelingh K. Current status of live attenuated influenza vaccine in the United States for seasonal and pandemic influenza. *Influenza Other Respi Viruses* 2(6):193-202, 2008.
32. Baras B, Bouveret N, Devaster JM, Fries L, Gillard P, Sängler R, Hanon E. A vaccine manufacturer's approach to address medical needs related to seasonal and pandemic influenza viruses. *Influenza Other Respi Viruses* 2(6):251-60, 2008.
33. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 181(1-2):55-8, 2009.
34. Shoham D. Review: molecular evolution and the feasibility of an avian influenza virus becoming a pandemic strain--a conceptual shift. *Virus Genes* 33(2): 127-32, 2006.