

대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 역학, 임상적 특성: 일개 거점병원의 경험

노지윤 · 임선영 · 허중연 · 최원석 · 송준영 · 정희진 · 김우주
고려대학교 의과대학 내과학교실

Epidemiological and Clinical Characteristics of Pandemic Influenza (H1N1 2009)

Background: Since early outbreaks in North America in April 2009, the new influenza virus spread rapidly all over the world, and WHO declared a pandemic in June 2009. The objective of this article is to describe the epidemiological and clinical characteristics of patients confirmed with pandemic influenza (H1N1 2009).

Material and Methods: Among all patients confirmed with pandemic influenza (H1N1 2009) in Korea University Guro Hospital from 2 May 2009 to 31 March 2010, we selected 10% of patients aged more than 15 years randomly. Medical records were reviewed retrospectively and clinical findings were analyzed: social history, underlying disease, initial symptoms, and clinical course. Comparative analysis of initial symptoms was performed by time to presentation and age groups: 15-29 years, 30-49 years, 50-59 years, and more than 60 years. In addition, we described fatal cases of pandemic influenza (H1N1 2009).

Results: From 2 May 2009 to 31 March 2010, total number of laboratory-confirmed cases of pandemic influenza (H1N1 2009) was 7,888. The most cases (1,632) developed at epidemic week 46, 2009. The median age of patients was 13 years and more than half of patients (55.4%) were less than 15 years. The median time to presentation was 1 day from onset of symptom. Clinical symptoms were cough (86.9%), sore throat (69.4%), myalgia (63.3%), chill (60.6%), rhinorrhea (57.7%), headache (57.6%), nausea or vomiting (27.4%), and diarrhea (9.3%). Fever was noted more frequently at 15-29 years group than ≥30 years group. Antiviral agent was administered to 274 patients (77.8%): 267 cases with oseltamivir and 7 cases with zanamivir. The median time to administration was 2 days and mean time to defervescence was 3 days. Cough was the most persistent symptom: initial visit (94.1%), on third day (82.4%), and on sixth day (52.9%) by the serial follow up at the same patients. Case fatality rate was 0.05%, and all fatal cases occurred in patients aged ≥50 years.

Conclusions: Children and adolescents were the most affected group. Clinical symptoms were similar to seasonal influenza. Gastrointestinal symptoms were relatively common, and cough was the most long-lasting symptom.

Key Words: Influenza, Pandemic, H1N1, Epidemiology, Symptom

Ji Yun Noh, Sun Young Yim, Jung Yeon Heo, Won Suk Choi, Joon Young Song, Hee Jin Cheong and Woo Joo Kim

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: April 19 2010

Accepted: April 22 2010

Corresponding author: Hee Jin Cheong, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, 97 Gurodong-gil, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea

Tel: +82-2-2626-3050, Fax: +82-2-2626-1105

E-mail: heejinmd@medimail.co.kr

www.icjournal.org

서론

2009년 4월 15일과 17일 미국에서 새로운 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스에 의한 감염이 각각 10세 남아와 9세 여아에서 공식적으로 확인되면서 21세기의 첫 인플루엔자 대유행이 시작되었다(1). 국내에서는 2009년 5월 2일 멕시코를 다녀온 51세 여자 환자가 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 첫 환자로 확진된 이래, 해외 여행객 및 입국한 외국인, 확진 환자와 접촉한 적이 있는 사람에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)가 발생하기 시작하였고 이어 지역 사회 집단 발생을 거치면서 환자가 폭발적으로 증가하였다(2).

대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 가장 주목할 만한 특징은 젊은 연령층에서 다수의 환자가 발생하고, 계절 인플루엔자와 비교하여 젊은 연령층에서 입원률과 사망률이 높다는 점이다(3). 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 임상 증상은 계절 인플루엔자와 비슷하지만 설사나 구토 등의 위장관 증상이 20-35%까지도 동반 된다는 것이 다르며 중증 환자 중 체질량지수(BMI) 30 이상의 비만 환자가 많은 것으로 보고되었다(1, 4). 국내에서는 주간 인플루엔자 의사환자 비율이 44.96까지 증가하는 폭발적 발생이 있었으나(5), 아직 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 역학 및 임상상을 종합적으로 정리한 문헌이 없어 국내에서 발생한 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 이해를 위해 환자의 역학, 임상적 특징을 조사하였다.

재료 및 방법

국내 첫 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 확진 환자가 발생한 2009년 5월 2일부터 2010년 3월 31일까지 고려대학교 구로병원에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)로 확진된 환자의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)는 인플루엔자 유사질환 증상으로 내원한 환자의 입인두 또는 코인두에서 면봉 도찰법으로 검체를 채취하여 real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)을 시행하여 확진하였다(6). 시기별 확진 환자 발생 분포 및 연령별, 성별 분포를 조사하였으며, 이 중 15세 이상의 환자를 대상으로 연령별, 성별 비율을 유지한 채 10%의 환자를 무작위로 선정하여 임상상을 조사하였다. 연령별 임상상은 15세 이상의 환자를 15-29세, 30-49세, 50-59세와 60세 이상, 각각 청년, 장년, 중년, 노년층으로 구분하여 비교 분석하였다. 또한 15세 이상의 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 환자 중에 첫 내원 후 3일째와 6일째에 모두 추적 방문한 34명을 대상으로 임상 경과를 살펴 보았다. 추가적으로 고려대학교 구로병원의 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)로 인한 사망 사례를 기술하였다. 통계 분석은 SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)을 이용하였고 P value 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결과

1. 발생 현황

2009년 5월 2일부터 2010년 3월 31일까지 고려대학교 구로병원의 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 확진 환자 수는 총 7,888명이었다. 2009년 31주차인 7월 29일 첫 환자가 확진된 이후 43주부터 환자 수가 급격히 증가하여 46주에는 주 당 확진 환자 수가 1,632명으로 가장 많았다. 이후 50주까지 환자 수가 급격히 감소하였고 50주 이후에는 완만하게 감소하여 2010년 13주차에는 주 당 환자 수가 8명으로 집계되었다(Fig. 1). 환자의 연령은 0세부터 89세까지 분포하였으며 중앙값은 13세였다. 연령대별 비율은 0-9세 3,213명(40.7%), 10-19세 2,162명(27.4%), 20-29세 1,157명(14.7%), 30-39세 746명(9.5%), 40-49세 229명(2.9%), 50-59세 264명(3.3%), 60-69세 74명(0.9%), 70-79세 35명(0.4%), 80세 이상 8명(0.1%)으로, 19세 이하의 환자가 전체의 68.1%를 차지하였다. 15세를 기준으로 구분하였을 때에는 15세 이상 환자가 3,518명(44.6%), 15세 미만의 환자가 4,370명(55.4%)으로 소아 환자가 반 이상을 차지하였다. 남, 여 비율은 남자가 4,200명(53.2%), 여자가 3,688명(46.8%)으로 남자가 더 많았는데, 0-9세, 10-19세와 30-39세 연령대에서는 남자 환자가 많았으나 나머지 연령대에서는 여자 환자가 더 많았다(Fig. 2). 기간 내 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 격리 병실에 입원한 환자는 총 320명으로, 이 중 확진 환자는 280명이었고(본원 확진 251명, 타 병원 확진 29명) 40명(12.5%)은 입원 당시 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)가 의심되어 격리 병실에 입원하였으나 확진 검사 결과는 음성이었다. 전체 환자 대비 입원 환자의 비율은 3.2%(251/7,888)이었다.

2. 임상적 특성

1) 환자의 특성 및 임상 양상

15세 이상 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 환자 352명의 특성을

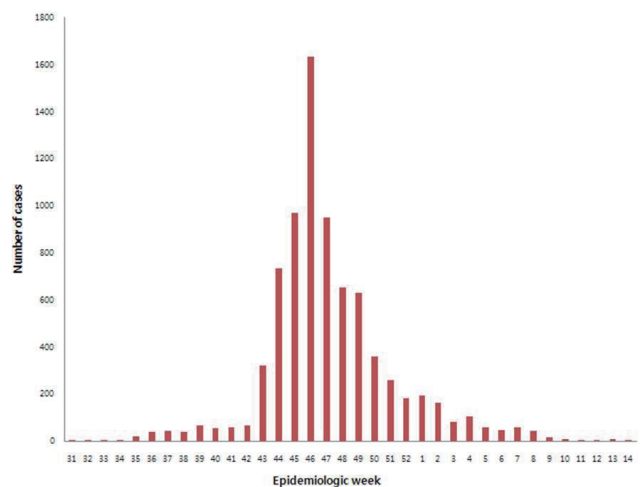


Figure 1. Epidemiologic curve of laboratory-confirmed cases of pandemic influenza (H1N1 2009) reported in Korea University Guro Hospital from epidemiologic weeks 31, 2009 to 14, 2010 (n=7,888) is presented.

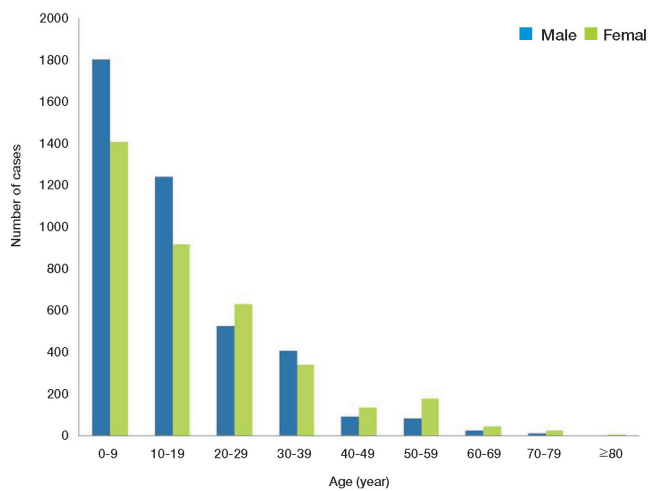


Figure 2. Number of laboratory-confirmed cases of pandemic influenza (H1N1 2009) in Korea University Guro Hospital by age and sex from epidemiologic weeks 31, 2009 to 14, 2010 (n=7,888) is shown.

Table 1. Demographic Data of Patients (≥15 years old) with Laboratory-confirmed Pandemic Influenza (H1N1 2009)

	Value
Age, median years (range)	27 (15-89)
Body mass index (kg/m ²), mean±SD	22.5±3.4
Body temperature (°C), mean±SD	37.8±0.8
Medical condition, No. (%)	
Cardiovascular disease	4 (1.1)
Chronic pulmonary disease	6 (1.7)
Diabetes	6 (1.7)
Chronic renal disease	3 (0.9)
Chronic liver disease	5 (1.4)
Immunosuppressive therapy	2 (0.6)
Solid cancer	2 (0.6)
Hematologic malignancy	1 (0.3)
Others*	3 (0.9)
Pregnancy, No. (%)	5 (1.4)
Medical personnel, No. (%)	5 (1.4)
LTCF residency, No. (%)	1 (0.3)
Contact with infected patient of pandemic influenza (H1N1 2009) or patient with ILI, No. (%)	67 (21.8)
Seasonal influenza vaccination in 2008-2009 season, No. (%)	27 (9.0)

SD, Standard deviation; LTCF, long-term care facility; ILI, influenza-like illness
*neuromuscular disease and seizure

Table 1에 나타내었다. 평균 BMI는 22.5±3.4 kg/m²이었고 내원 시 평균 고막 체온은 37.8±0.8°C였다. 증상 발생 후 병원을 방문하기까지 걸린 평균 시간은 1.8±1.4일, 중앙값은 1일(최소 0, 최대 13일)이었다. 만성 질환을 갖고 있는 환자의 비율은 전체적으로 1% 내외로, 만성 폐질환과 당뇨병이 각각 1.7%이었다. 총 352명의 환자 중 임신부는 5명(1.4%)이었고 의료직 종사자가 5명이었다. 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 확진 환자 및 의심 환자와의 접촉이 확인된 경우는 67명(21.8%)이었다. 299명의 환자 중 27명(9%)이 2008-2009 절기에 계절 인플루엔자 예방 접종을 한 것으로 나타났다.

Table 2. Clinical Manifestation of Patients (≥15 years old) with Laboratory-confirmed

	Time to presentation*		Total
	≤48 hours	>48 hours	
Initial symptom and sign, No. (%)			
Fever (≥37.8°C, use of antipyretics within 12 hr) [†]	187 (73.0)	39 (59.1)	231 (67.3)
Headache	154 (60.2)	39 (56.5)	197 (57.6)
Myalgia	168 (65.4)	44 (63.8)	217 (63.3)
Fatigue	128 (50.0)	40 (58.0)	168 (49.1)
Chill	167 (65.0)	40 (58.0)	208 (60.6)
Rhinorrhea	155 (60.3)	40 (58.0)	198 (57.7)
Nasal stiffness	112 (43.6)	39 (56.5)	152 (44.3)
Sore throat	185 (72.0)	48 (69.6)	238 (69.4)
Cough	224 (87.2)	63 (91.3)	298 (86.9)
Shortness of breath	62 (24.1)	18 (26.1)	81 (23.6)
Nausea/vomiting	71 (27.6)	23 (33.3)	94 (27.4)
Diarrhea [†]	20 (7.8)	12 (17.4)	32 (9.3)
Chest pain	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.9)
Dyspnea	1 (0.4)	2 (2.9)	3 (0.9)
Cyanosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hemoptysis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mental change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*Missing data was excluded, [†]P<0.05

대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 환자의 초기 임상상을 Table 2에 정리하였다. 내원 당시 측정된 고막 체온이 37.8°C이상인 경우는 186명(54.2%)이었고, 내원 12시간 이내에 해열제를 복용한 환자 45명까지 발열 환자로 간주하면 총 발열 환자는 231명(67.3%)이었다. 내원 시 임상 증상은 기침(86.9%)이 가장 많았으며 이어서 인후통(69.4%), 근육통(63.3%), 오한(60.6%), 콧물(57.7%), 두통(57.6%) 순으로 나타났다. 오심 및 구토는 94명(27.4%)의 환자가 호소하였으며 설사는 32명(9.3%)에서 나타났다. 각각 3명(0.9%)의 환자가 위험 징후인 흉통과 호흡 곤란을 호소하였다. 증상 발현 48시간 이내에 내원한 환자와 48시간 이후에 내원한 환자로 나누어 임상상을 비교한 결과, 48시간 이내에 내원한 환자에서 발열 환자가 더 많았고($P=0.027$) 48시간 이후에 내원한 환자에서 설사 증세를 보이는 경우가 더 많았다($P=0.017$). 호흡음은 90.7% (243/268)의 환자에서 정상이었으며, 소수의 환자에서 진찰상 거친 호흡음(16명), 수포음(6명), 천명(2명)이 들리거나 호흡음이 감소(1명)되었던 경우가 있었고 거친 호흡음과 건성 수포음이 같이 들린 환자가 1명 있었다.

연령대에 따른 임상 증상의 차이를 비교해보았을 때 기침은 모든 연령대에서 공통적으로 가장 흔한 증상이었다(Table 3). 근육통($P=0.031$)이 연령과 관계 있는 증상으로 나타났으며 연령이 많아질수록 근육통을 호소하는 경우가 많았다($P=0.045$). 내원 시 체온이 37.8°C 이상인 환자와 체온은 37.8°C 미만이나 내원 12시간 이내에 해열제를 복용한 사람을 발열 환자로 간주하여 비교했을 때 15-29세, 30-49세, 50-59세, 60세 이상 환자군 간의 유의한 차이는 없었으나, 15-29세와 30세 이상의 환자군을 비교해보면, 29세 이하의 환자에서 내원 시 발열을 동반한 경우가 더 많았다(72.2% vs. 59.5%, $P=0.015$).

2) 검사실 소견

헤모글로빈, 백혈구 수와 혈소판 수는 26명의 환자에서 검사하였고, 각각의 평균값은 헤모글로빈 13.3 ± 2.2 g/dL (정상 12.0–16.0), 백혈구

Table 3. Comparison of Initial Symptoms of Pandemic Influenza (H1N1 2009) by Age Groups

	15-29 years	30-49 years	50-59 years	≥60 years	P
Fever*, No.(%)	153/212 (72.2)	52/95 (54.7)	19/26 (73.1)	7/10 (70.0)	0.21
Headache	118/214 (55.1)	56/93 (60.2)	16/25 (64.0)	7/10 (70.0)	0.61
Myalgia	124/215 (57.7)	70/93 (75.3)	16/25 (64.0)	7/10 (70.0)	<0.05
Fatigue	95/214 (44.4)	51/93 (54.8)	16/25 (64.0)	6/10 (60.0)	0.12
Chill	126/215 (58.6)	64/93 (68.8)	13/25 (52.0)	5/10 (50.0)	0.24
Rhinorrhea	128/215 (59.5)	53/93 (57.0)	12/25 (48.0)	5/10 (50.0)	0.68
Nasal stiffness	97/215 (45.1)	41/93 (44.1)	11/25 (44.0)	3/10 (30.0)	0.83
Sore throat	147/215 (68.4)	68/93 (73.1)	16/25 (64.0)	7/10 (70.0)	0.79
Cough	185/215 (86.0)	81/93 (87.1)	23/25 (92.0)	9/10 (90.0)	0.93 [†]
Shortness of breath	56/215 (26.0)	17/93 (18.3)	5/25 (20.0)	3/10 (30.0)	0.46
Nausea/vomiting	60/215 (27.9)	25/93 (26.9)	5/25 (20.0)	4/10 (40.0)	0.67
Diarrhea	17/215 (7.9)	12/93 (12.9)	3/25 (12.0)	0/10 (0.0)	0.40 [†]

*: $\geq 37.8^\circ\text{C}$, use of antipyretics within 12 hr

[†]: by Fisher's exact test

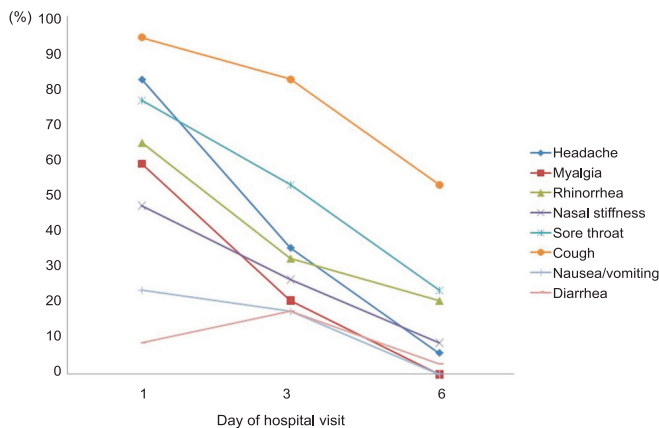


Figure 3. This graph shows progress of clinical symptoms of patients with pandemic influenza (H1N1 2009). Cough is a lasting symptom: 52.9% until day 6. Patients complain diarrhea more at day 3 than initial visit (8.8% vs. 17.6%). Data of day 6 include symptoms of day 6±1 of hospital visit.

$5,965.4 \pm 2,023.7/\text{mm}^3$ (정상 4,500–11,000), 혈소판 $210,080 \pm 3,380/\text{mm}^3$ (정상 150,000–440,000) 이었다. C-reactive protein은 21명의 환자에서 검사하였으며 평균값은 12.0 ± 13.5 mg/L (정상 0–5) 이었다. Lactate dehydrogenase (LDH)와 creatine phosphokinase (CPK)는 각각 8명, 7명의 환자에서 검사하였고, 평균값은 370.4 ± 71.6 IU/L (정상 0–480), 128.9 ± 117.9 IU/L (정상 58–348) 이었다. 가래 세균배양 검사는 352명 중에서 8명(2.3%)의 환자에서 시행하였으며, 배양 결과 7명에서는 병원균이 자라지 않았고 1명에서 *Klebsiella pneumoniae*가 동정되었다. 흉부 방사선 검사는 53건(15.1%)에서 시행되었으며, 88.7%인 47건이 정상이었다. 간유리 음영(2건), 기관지 주변 침윤(2건), 단일엽을 침범한 폐렴(1건), 다엽을 침범한 폐렴(1건) 소견을 보이는 경우가 총 6건(11.3%)에서 관찰되었다.

3) 치료 및 경과

항바이러스제를 투여한 환자는 총 352명 중 274명(77.8%)으로, 267명이 oseltamivir를, 7명이 zanamivir를 처방받았다. 증상 발현일로부터 항바이러스제 투약까지 걸린 시간의 평균은 1.9 ± 1.7 일이었고 중앙값은 2일(최소 0, 최대 13일)이었다. 항바이러스제와 항생제가 동시에 투여된 예는 총 32예였고, 투여된 항생제는 amoxicillin/clavulanate 15건, 3세대 cephalosporin 10건, 3세대 cephalosporin과 macrolide 1건, levofloxacin 4건, 그리고 2세대 cephalosporin이 2건이었다.

증상 발현 시점을 기준으로 몇 일 후에 열이 떨어졌는가에 관한 기록은 67명의 환자에서 확인이 가능하였고, 평균 3.0 ± 1.9 일 후에 열이 떨어진 것으로 나타났다. 항바이러스제 투약군과 비투약군으로 나누어 비교하여보면 항바이러스제 투약군(n=59)에서는 증상 발현 후 평균 2.9 ± 1.8 일 후에 열이 떨어졌고 항바이러스제 비투약군(n=8)에서는 평균 3.4 ± 2.8 일 후에 열이 떨어졌다($P=0.75$).

대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 확진 환자 중 첫 내원 후 3일째와 6일째 모두 추적 방문한 34명(남자 16명, 여자 18명)의 평균 연령은 30.2 ± 12.5 세였고 첫 내원 시 평균 체온은 $37.9 \pm 0.8^\circ\text{C}$ 였다. 첫 내원 후 6일이 경과한 시점에서 기침은 52.9%의 환자가 호소하여 가장 오래 지속되는 증상이었다. 인후통, 콧물도 약 30%의 환자에서 첫 내원 후 6일째 방문 시까지 남아있는 주 증상이었다(Fig. 3). 설사는 첫 내원일 8.8%, 첫 내원 후 3일째 방문 시 17.6%, 6일째 방문 시 2.9%의 환자가 호소하

Table 4. Characteristics of Fatal Cases of Pandemic Influenza (H1N1 2009) in Korea University Guro Hospital

Sex/Age	Medical condition	Initial manifestation	Time to presentation*	Initial body temperature	Influenza rapid antigen test	Other microbiologic findings	Antiviral agent	Time to administration of antiviral agent*	Time to death*	Major complication
F/58	DM, HTN, ESRD	Cough, sputum, rhinorrhea, myalgia	1 day	37.4°C	Type A	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (sputum)	Oseltamivir	2 days	6 days	Suspected encephalopathy
F/52	HTN	Poor oral intake	2 days	36.2°C	Type A	-	-	-	2 days	Myocarditis
F/77	DM, HTN, multiple myeloma	Fever	-	37.8°C	-	MRSA (sputum)	Oseltamivir, amantadine, ribavirin	4 days	16 days	Respiratory failure
F/53	Lung cancer, Chemotherapy	Fever, cough, sputum	4 days	36.5°C	Negative	<i>Streptococcus oralis</i> (blood)	Oseltamivir	4 days	6 days	Respiratory failure

DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; ESRD, end-stage renal disease; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

*: from symptom onset

였다. 첫 내원일, 첫 내원 후 3일째 방문 및 첫 내원 후 6일째 방문 시 환자들이 호소한 다른 증상의 빈도는 다음과 같다: 두통 82.4%, 35.3%, 5.9%; 근육통 58.8%, 20.6%, 0.0%; 콧물 64.7%, 32.4%, 20.6%; 코막힘 47.1%, 26.5%, 8.8%; 인후통 76.5%, 52.9%, 23.5%; 기침 94.1%, 82.4%, 52.9%; 오심/구토 23.5%, 17.6%, 0.0%. 34명 중 oseltamivir를 복용한 사람은 23명(67.6%)이었다.

3. 사망 환자 사례

대유행 인플루엔자(H1N1 2009)로 사망 사례는 4건이었다(Table 4). 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 전체 환자 대비 사망률 및 입원 환자 대비 사망률은 각각 0.05% (4/7,888)와 1.4% (4/280)이었다. 사망 환자의 연령은 3명이 50대, 1명이 70대였고, 3명에서 당뇨, 만성 신부전, 다발성 골수종과 폐암 등의 기저 질환이 있었다. 환자들은 각각 증상 시작 후 1일, 2일, 4일째 내원하였으며 원내 감염이 한 건 있었다. 4명 중 2명은 내원 전 발열이 없었고, 항바이러스제는 3명의 환자에서 투여되었으나 나머지 한 환자는 내원 당일 갑자기 사망한 경우였다. 증상 발현 시점으로부터 사망까지 걸린 평균 시간은 7.5일이었고 각각 호흡부전(2명), 심근염(1명), 뇌병증 의증(1명)으로 사망하였다.

고찰

2009년 6월 11일 WHO가 21세기 최초의 인플루엔자 대유행을 선언한 이래 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 환자가 기하급수적으로 발생하면서 7월 16일 WHO는 한정된 보건 의료 인력과 자원을 감염자의 전수 확인에 소모하지 말 것을 권고하며 사실상 감염자 집계를 중단하였다(7). 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 특성상 증상이 경하여 의료기관에 내원하지 않은 환자와 의료기관에 내원하였다라도 확진 검사를 시행하지 않은 환자는 통계에 포함되지 않아, 본 연구 결과가 전체 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 임상상 및 경과를 완전히 반영한다고 보기는 어렵다. 그러나 대유행이 수그러져가는 이 시점에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 임상상을 확진자를 중심으로 정리해볼 필요는 충분히 있으며 이를 통하여 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 특성을 부분적으로나마 이해할 수 있겠다.

고려대학교 구로병원의 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 확진 환자 수는 2009년 46주차에 주 당 1,632명으로 정점을 기록하였으며, 국내 인플루엔자 의사환자 비율은 45주차에 외래 환자 1,000명 당 44.96명으로 최고에 달해 서로 비슷한 양상의 유행 곡선을 보이고 있다(5). 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 환자 연령의 중앙값은 12-17세 사이에 위치하는 것으로 보고되며(8), 대유행 초기에 시행된 연구에 따르면 각각 5-19세, 10-18세의 연령층에서 이환율이 가장 높았다(1, 9). 국내 확진 환자 79명을 대상으로 한 연구에서는 환자 연령의 중앙값이 만 19세이었다(10). 대유행의 초기부터 소강 상태에 이른 2010년 3월 말까지를 대상으로 한 본 연구에서, 확진 환자 7,888명의 연령의 중앙값은 13세였으며 0-9세의 환자가 40.7%로 가장 많았고 19세 이하의 환자가 전체의 68.1%를 차지하여 소아청소년 집단이 대유행 인플루엔자

(H1N1 2009)의 주된 이환층이었음을 확인하였다. 환자의 성비는 남자가 53.2%로 더 많았으나 연령별 성비는 20-29세와 40세 이상에서는 여자에서 더 많았다. 특히 20-29세와 50-59세에서 남자 환자보다 여자 환자가 많았는데, 이 연령대의 여성이 지역사회에서 소아와의 접촉이 많은 것이 하나의 요인이 될 것으로 추정한다. 그러나 20-29세 환자 중 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 확진 또는 의심 환자와 접촉하였던 16명 중 여자 환자 12명의 직업이 대부분 회사원인 것으로 나타나, 향후 초등학교 및 어린이집 교사, 소아의 어머니를 포함한 큰 규모의 지역사회 전파에 관한 연구가 필요하다.

총 352명의 환자 중 내원 당시 측정된 체온이 37.8°C 이상인 경우는 54.2%였으며 체온의 평균값은 37.8°C였다. 내원 시 체온이 37.8°C 미만이었던 환자 157명 중 45명(28.7%)은 해열제를 복용하고 내원한 환자임을 감안하면 실제 발열 환자의 비율은 67.3%였다. 내원 시 증상은 기침이 가장 많았으며 이어 인후통 등의 호흡기 증상이 빈번하였다. 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 임상 양상의 특징 중 하나가 오심, 구토, 설사 등의 위장관 증상이 계절 인플루엔자보다 많다는 점으로, 연구에 따라 20-35% 정도로 보고하였다(1, 4, 9). 미국 군인들을 대상으로 시행한 한 연구에서는 오심 25%, 구토 19%로 나타난 반면 설사는 7%로 보고하였다(11). 본 연구에서는 오심 및 구토는 27.4%, 설사는 9.3%의 환자에서 나타났는데, 증상 발현 48시간 이후에 내원한 환자에서 48시간 이내에 내원한 환자보다 설사가 더 흔하였다($P=0.017$). To 등은 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 환자 9명의 대변 검체 중 4개의 검체에서 RT-PCR 방법으로 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스를 확인하였으며, 이는 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 환자 관리 측면에서 접촉 주의의 중요성을 시사한다(12). 그러나 To 등의 연구에서 대상 환자 중 설사 증상이 있던 사람은 한 명도 없어, 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에서 위장관 증상의 발생 기전에 대해서는 앞으로 더 연구가 필요하다. 30세 이상의 환자들은 내원 시 발열이 없는 경우가 29세 이하보다 유의하게 많았다($P=0.015$). 따라서 임상에는 장년층 이상 환자에서 발열이 없다고 하여 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)를 배제하지 말아야 할 것이다.

해열까지 걸리는 시간은 증상 발현 시점으로부터 평균 3.0일이었고 항바이러스제 투약군에서 비투약군 보다 해열까지 걸리는 시간이 빨랐으나 (2.9일 vs. 3.4일) 통계적으로 유의하지는 않았다($P=0.75$). 그러나 인플루엔자의 발열 기간이 불과 수 일에 지나지 않으므로 항바이러스제를 복용한 이후 해열시점을 비교하기 위해서는 일 수보다는 시간의 단위로 비교하여야 좀 더 명확한 차이가 있는지를 알 수 있기 때문에 이는 본 연구의 제한점이라 할 수 있다. Ling 등은 oseltamivir 복용군과 비복용군 간 첫 2일째 해열 여부는 유의한 차이가 없었으며 모든 환자가 4일 후에는 열이 떨어졌음을 보고하였고(13), oseltamivir 복용군과 비복용군에서 증상 호전까지 걸리는 시간이 각각 7일, 8.5일이라는 결과가 있다(11). 그러나 두 연구 모두 대상 환자 수가 적고 본 연구 역시 열이 떨어진 시기에 대한 정확한 기록이 있는 환자 중에서 항바이러스제를 투약하지 않은 사람은 8명에 불과하여, 향후 큰 규모의 비교 연구가 필요하다.

연속적으로 증상 추적이 가능했던 34명의 임상 경과를 비교해보면

두통은 비교적 초기에 호전되는 속도가 가장 빨랐고, 기침이 가장 오래 지속되는 증상이었다. 근육통, 오심, 구토는 첫 내원 후 6일째 방문 시 모두 해소되었으나 호흡기 증상이 비교적 오래 지속되는 것으로 보인다. 특이할 만한 점은 첫 방문 시보다 첫 내원 후 3일째 방문 시 설사를 호소하는 사람이 더 많았다는 점인데, 이들은 모두 첫 방문 때에는 설사가 없었던 사람들이었다. 3일째 방문 시 설사가 있던 6명 중 oseltamivir를 복용한 사람은 3명이었고 나머지 1명은 zanamivir를 사용하였으며 2명은 항바이러스제를 복용하지 않았다. 설사의 원인을 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 증상의 하나 또는 복용한 항바이러스제 등 다른 요인에 의한 것 등으로 생각해볼 수 있으나, 앞서 증상 발현 48시간 이내에 내원한 사람보다 48시간 이후에 내원한 사람에서 설사가 유의하게 더 많았음을 고려해 볼 때, 향후 위장관 증상과 관련한 위장관에서의 바이러스 배출 시기 및 기간에 대한 연구가 필요하다.

본원에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)로 사망한 4명의 환자는 3명이 50대, 1명이 70대였고, 3명이 기저 질환을 가지고 있었다. 4명 중 2명은 내원 전 발열이 없었으며 3명에서 세균 감염이 확인되어 각각 가래에서 *Streptococcus pneumoniae*, MRSA, 혈액에서 *Streptococcus oralis*가 동정되었다. 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)는 고령층에서 사망률이 상대적으로 더 높다고 알려져 있지만, 계절 인플루엔자의 경우 사망자가 노인층에 집중되는 반면 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 경우 비교적 젊은 연령층에서도 사망자가 발생하는 것이 특징이다(3, 4, 14). 영국에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)로 인한 사망자에 대해 연구한 바에 따르면 총 138명 중 65세 이상은 26명이었고 25-44세에서 사망자가 37명, 45-64세에서 29명인 것으로 나타났다(14). 기전이 명확하지는 않으나 비만은 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)로 인한 중증 감염의 위험인자로 판단된다(15). 중증 환자를 대상으로 한 미국과 캐나다의 연구에 따르면 각각 환자의 58%와 33.3%가 BMI 30 이상이였다(4, 16). 본원의 경우 한 환자는 체중이 81 kg이었으나 두 환자의 BMI는 각각 21.4, 20.0이었다. 나머지 한 명의 경우 최근의 기록은 없었고 2004년 측정된 몸무게가 62 kg으로, 외국의 결과에 비해 상대적으로 비만 환자는 적은 것으로 생각되나 서양인에 비해 기본 체구가 작은 면을 고려해 볼 때 좀 더 자료를 수집하여 분석하여야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구결과에서는 0-9세의 소아가 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 가장 많이 이환되었으며 환자의 중앙 연령은 13세였다. 임상 증상은 계절 인플루엔자와 비슷하였으나 오심, 구토, 설사 등의 소화기 증상이 많았고, 기침이 가장 흔하고 오래 지속되는 증상이었다. 발열은 29세 이하 젊은 연령에서 뚜렷하였고 근육통의 호소는 30세 이상 장년층에서 많아 전신 증상에 있어서는 연령대별 차이가 있었음을 확인할 수 있었다. 입원 환자 중 사망자는 1.4%인 것으로 나타났으며 사망자는 모두 50대 이상이었다. 국내 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 특성에 대한 더욱 심도 있는 이해를 위해 여러 기관의 데이터를 통합한 대규모의 연구가 필요하다.

References

1. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
2. KCDC. Cases of Influenza A (H1N1) infections in South Korea. Available at: http://www.cdc.go.kr/kcdchome/jsp/home/information/had/INFOHAD0001Detail.jsp?menuid=100053&appid=kcdchome&content=/contents/information/had/b/9261_view.html. Accessed 12 April 2010.
3. Kim WJ. Epidemiologic and clinical characteristics of pandemic influenza (1918-2009). *Infect Chemother* 2009;41 Suppl2:S5.
4. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D; California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896-902.
5. KCDC. Influenza sentinel surveillance report. Available at: <http://www.cdc.go.kr/kcdchome/jsp/observation/influenza/out/INFLOUT1200Detail.jsp?menuid=110253&appid=kcdcfinf1&contentid=6286&pageNum=1&tabinx=1&sub=4&img1file=&img2file=&img3file=&html1file=&html2file=&html3file=&othfile=&idn=108581§ion=total&kwd=%ED%86%B5%ED%95%A9%EA%B2%80%EC%83%89%EC%96%B4%EB%A5%BC+%EC%9E%85%EB%A0%A5%ED%95%98%EC%84%B8%EC%9A%94&year=2009&week=45>. Accessed 13 April 2010.
6. World Health Organization. CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A(H1N1). Available at: <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimeptpcr/en/index.html>. Accessed 10 April 2010.
7. World Health Organization. Changes in reporting requirements for pandemic (H1N1) 2009 virus infection. Available at: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_surveillance_20090710/en/index.html. Accessed 10 April 2010.
8. Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc* 2010;85:64-76.
9. Chilean Task Force for study of Pandemic Influenza A (H1N1), Pedroni E, Garcia M, Espinola V, Guerrero A, Gonzalez C, Olea A, Calvo M, Martorell B, Winkler M, Carrasco M, Vergara J, Ulloa J, Carrazana A, Mujica O, Villarroel J, Labrana M, Vargas M, Gonzalez P, Caceres L, Zamorano C, Momberg R, Munoz G, Rocco J, Bosque V, Gallardo A, Elgueta J, Vega J. Outbreak

- of 2009 pandemic influenza A(H1N1), Los Lagos, Chile, April-June 2009. *Euro Surveill* 2010;15.pii:19456.
10. Lee DH, Kim JS, Kim CW, Kim SE, Lee SJ, Park YS. Characteristics of diagnosed novel Influenza A (H1N1) cases in the community sentinel hospital and usefulness of clinical diagnosis. *Korean J Fam Med* 2010;31:115-23.
11. Crum-Cianflone NF, Blair PJ, Faix D, Arnold J, Echols S, Sherman SS, Tueller JE, Warkentien T, Sanguinetti G, Bavaro M, Hale BR. Clinical and epidemiologic characteristics of an outbreak of novel H1N1 (swine origin) influenza A virus among United States military beneficiaries. *Clin Infect Dis* 2009;49:1801-10.
12. To KK, Chan KH, Li IW, Tsang TY, Tse H, Chan JF, Hung IF, Lai ST, Leung CW, Kwan YW, Lau YL, Ng TK, Cheng VC, Peiris JS, Yuen KY. Viral load in patients infected with pandemic H1N1 2009 influenza A virus. *J Med Virol* 2010;82:1-7.
13. Ling LM, Chow AL, Lye DC, Tan AS, Krishnan P, Cui L, Win NN, Chan M, Lim PL, Lee CC, Leo YS. Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Clin Infect Dis* 2010;50:963-9.
14. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves FE, Mytton OT, Pebody RG, Yardley IE. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ* 2009;339:b5213.
15. World Health Organization. Clinical features of severe cases of pandemic influenza. Available at: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_clinical_features_20091016/en/index.html. Accessed 10 April 2010.
16. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, Stelfox T, Bagshaw S, Choong K, Lamontagne F, Turgeon AF, Lapinsky S, Ahern SP, Smith O, Siddiqui F, Jouvett P, Khwaja K, McIntyre L, Menon K, Hutchison J, Hornstein D, Joffe A, Lauzier F, Singh J, Karachi T, Wiebe K, Olafson K, Ramsey C, Sharma S, Dodek P, Meade M, Hall R, Fowler RA; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302:1872-9.