

대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 재감염 3례

김태석¹·강명호¹·임경리¹·오원섭¹·천성빈²·유숙원³·이길수⁴, 이승준¹
강원대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 응급의학과학교실², 진단검사의학교실³, 흉부외과학교실⁴

Three Reinfection Cases of the Pandemic Influenza (H1N1 2009)

Infection with influenza virus results in acquisition of immunity, preventing reinfection with the homologous virus. Although reinfection following primary infection is rare, its incidence depends on immunity of human body, antigenic diversity of influenza virus, and the presence of outbreak in the community. During the pandemic influenza (H1N1 2009), a child and two women were reinfected by H1N1 influenza virus several weeks after the primary infection, and they were successfully treated again by oseltamivir. This case series will provide additional information on diagnosis, treatment, and prevention of the pandemic influenza (H1N1 2009).

Key Words: Pandemic influenza (H1N1 2009), Reinfection, Immunity

Tae Suk Kim¹, Kang Myung Ho¹, Kyung Ree Yim¹, Won Sup Oh¹, Sung Bin Chon², Sook-Won Ryu³, Kilsoo Yie⁴, and Seung-Joon Lee¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Emergency Medicine, ³Laboratory Medicine and ⁴Cardiothoracic Surgery, Kangwon National University College of Medicine, Chuncheon, Korea

서론

인플루엔자에 감염된 후 인체는 획득면역을 형성하여 동일한 인플루엔자바이러스에 대한 재감염을 방지한다[1, 2]. 따라서 인플루엔자바이러스에 감염된 후 재감염의 빈도는 일반적으로 낮다. 그러나 한 연구결과에 의하면, 1957년 아시아독감(H2N2) 대유행 당시 이 인플루엔자바이러스에 의한 재감염 빈도가 상대적으로 높았을 것으로 추측된다[3]. 2009년 10월 미국에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 유행시기에 한 소아에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 재감염 사례가 처음으로 보고된 이래, 최근 칠레에서도 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 재감염 3례가 보고되었다[3]. 한 연구에 따르면 국내에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)은 44주(10월 25일-31일)에 유행의 정점에 도달하였고[4], 2009년 11월 국내에서 처음으로 생후 24개월 여아에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 재감염의 가능성이 제시되었으나 아직까지 문헌으로 보고 되지 않았다.

저자들은 평소에 건강하던 소아 및 젊은 성인에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 재감염 3례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

증례 1

생후 14개월 남아가 1일전부터 발생한 발열을 주소로 2009년 11월 9일에 내원하였

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

Submitted: April 18, 2010

Revised: June 9, 2010

Accepted: June 10, 2010

Correspondence to Won Sup Oh, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kangwon National University Hospital, Kangwon National University College of Medicine, 26 Kanwondaehak-gil, Chuncheon 200-947, Korea

Tel: +82-33-258-2456, Fax: +82-33-258-9471

E-mail: wsoh@kangwon.ac.kr

www.icjournal.org

다. 내원 10일전 발열, 기침, 인후통이 발생하여 인근 병원에서 감기약을 처방을 받고 발열이 소실되었으나 내원 1일전부터 발열이 다시 발생하여 본원 신종플루클리닉을 통하여 격리병동으로 입원하였다. 입원 당시 체온 39.1℃이었고, 신체검사 상 인후 발적이 관찰되었고 양측 하부폐야에서 거친 호흡음이 관찰되었다. 환자의 과거력 상 특이 소견은 없었으나, 내원 2일전 환자의 어머니도 비슷한 증상으로 인근 병원에서 시행한 실시간 역전사 중합효소연쇄반응검사에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)로 확진되어 oseltamivir (75 mg 1일 2회 5일간)를 복용 중이었다. 환자 아버지의 검사결과는 음성이었다. 환자는 입원 후 시행한 실시간 역전사 중합효소연쇄반응검사(AccuPower® New Influenza A (H1N1) Real-time RT-PCR kit; Bioneer, Daejeon, Korea)에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)로 확진되었고 단순 흉부방사선검사에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 따라서 oseltamivir (30 mg 1일 2회 5일간) 및 해열제를 투여하였고 입원 3일째 발열이 소실되어 입원 6일째 퇴원하였다.

2009년 12월 10일 3일간의 발열, 기침, 콧물을 주소로 본원 응급실에 다시 방문하였고, 당시 시행한 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 실시간 역전사 중합효소연쇄반응검사에서 양성으로 나와 격리병동으로 재입원하였다. 재입원 당시 체온 38.2℃이었고, 신체검사 상 특이 소견은 관찰되지 않았다. 증상 발현 3일전에 사람들이 많이 붐비는 백화점을 방문한 이외에 특이한 노출력은 없었으며 재입원 당시 환자의 부모는 특별한 증상이 없었고 실시간 역전사 중합효소연쇄반응검사에서 모두 음성반응이었다. 재입원 당시 시행한 단순흉부방사선검사에서 특이 소견은 관찰되지 않았고 oseltamivir (30 mg 1일 2회 5일간) 및 해열제를 투여하고 재입원 3일째 발열이 소실되어 입원 6일째 퇴원하였다. 퇴원 후 7일째 시행한 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 실시간 역전사 중합효소연쇄반응검사는 음성이었다(Table 1).

증례 2

33세 여자가 1일전에 발생한 발열을 주소로 2009년 11월 11일에 내원하였다. 내원 1일전 발열, 콧물, 인후통 및 기침이 발생하여 인근 의원에서 감기약을 복용하였고 검사를 위하여 본원 신종플루클리닉에 내원하였다. 내원 당시 체온 37.1℃이었고, 신체검사 상에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 직업은 주부이었고 과거력 상 특이 병력은 없었으나 내원 4일전 딸이 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)로 확진되었다. 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 실시간 역전사 중합효소연쇄반응검사 양성이어서 oseltamivir (75 mg 1일 2회 5일간) 및 해열제를 투여하였고 3일 후 발열이 소실되었다. 환자는 퇴원 후 기침이 지속되어 2009년 11월 19일에 본원 신종플루클리닉을 다시 방문하였고 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 실시간 역전사 중합효소연쇄반응검사 음성으로 나왔고 대중요법 후 기침이 호전되었다.

2009년 12월 2일 발열, 콧물, 인후통 및 기침이 다시 생겨 본원 신종플루클리닉에 내원하였다. 내원 당시 체온 38.1℃이었고, 신체검사 상에서 우측 편도비대가 관찰되었다. 최근 남편의 직장동료가 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)로 확진되었으나 남편은 특별한 증상이 없어서 검사를 시행하지 않았다. 실시간 역전사 중합효소연쇄반응검사에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 양성 이어서 oseltamivir (75 mg 1일 2회 5일간) 및 해열제를 투여하였고 2일 후 발열이 소실되었다(Table 1).

증례 3

20세 여자가 2일전부터 발생한 발열을 주소로 2009년 11월 19일에 내원하였다. 내원 2일전부터 발열, 기침, 근육통이 발생하여 본원 신종플루클리닉을 방문하였다. 내원 당시 체온 38.4℃이었고, 신체검사 상에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 직업은 대학생이었고 과거력이나

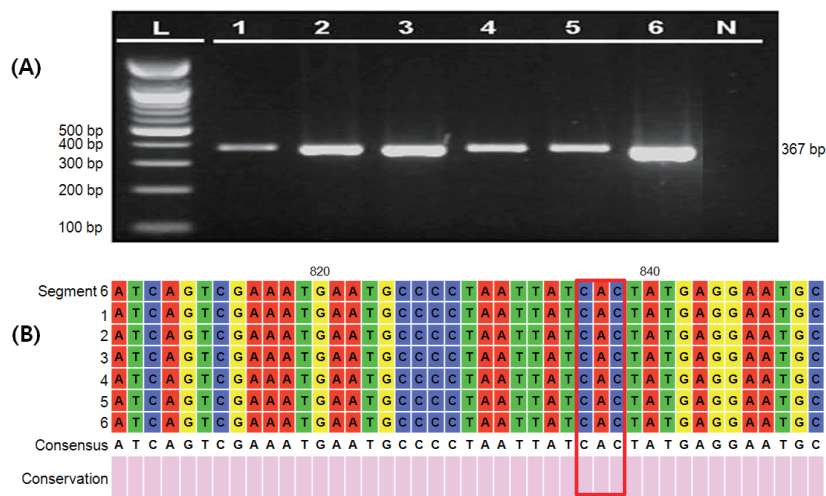


Figure 1. (A) Electrophoresis of PCR products of cDNA after neuraminidase gene sequencing from the 2009 H1N1 influenza virus RNA. (B) Alignment results of genome segment 6 of the 2009 H1N1 influenza virus.

1, first episode of case 1; 2, second episode of case 1; 3, first episode of case 2; 4, second episode of case 2; 5, first episode of case 3; 6, second episode of case 3; L, 100 bp ladder; N, negative control. Red-lined box indicates H275Y mutation site, which is conserved in all samples of 3 cases.

Table 1. Summary of Three Reinfection Cases of the 2009 H1N1 Influenza

Characteristics	Case 1	Case 2	Case 3
Demography			
Sex	Male	Female	Female
Age	14 months	32 years	20 years
Occupation	-	Housewife	University student
Residence	Chuncheon	Chuncheon	Chuncheon
History of influenza vaccination	None	None	None
History of overseas travel	None	None	None
First episode			
Onset of influenza-like illness	2009. 11. 8.	2009. 11. 10.	2009. 11. 17.
Main symptom among influenza-like illness	Fever	History of fever	Fever
History of close contact with confirmed case	Yes (mother)	Yes (daughter)	No
Date of real-time RT-PCR	2009. 11. 9.	2009. 11. 11.	2009. 11. 19.
Ct value of real-time RT-PCR	32.82	36.76	34.44
Initiation date of antiviral therapy	2009. 11. 9.	2009. 11. 11.	2009. 11. 19.
Regimen of antiviral therapy	Oseltamivir 30 mg bid for 5 days	Oseltamivir 75 mg bid for 5 days	Oseltamivir 75 mg bid for 5 days
Interval from fever onset to defervescence	3 days	3 days	3 days
Second episode			
Onset of influenza-like illness	2009. 12. 8.	2009. 12. 2.	2009. 12. 24.
Main symptom among influenza-like illness	Fever	Fever	Fever
History of close contact with confirmed case	No	No	Yes (mother)
Date of real-time RT-PCR	2009. 12. 10.	2009. 12. 2.	2009. 12. 24.
Ct value of real-time RT-PCR	38.21	39.43	36.58
Initiation date of antiviral therapy	2009. 12. 10.	2009. 12. 2.	2009. 12. 24.
Regimen of antiviral therapy	Oseltamivir 30 mg bid for 5 days	Oseltamivir 75 mg bid for 5 days	Oseltamivir 75 mg bid for 5 days
Interval from fever onset to defervescence	3 days	2 days	2 days

RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction; Ct value, cycle threshold value (cutoff value, 42.00).

접촉력 상 특이 사항은 없었다. 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 실시간 역전사 중합효소연쇄반응검사 양성이어서 oseltamivir (75 mg 1일 2회 5일간) 및 해열제를 투여하였고 3일 후 발열이 소실되었다.

2009년 12월 24일 발열, 기침, 근육통, 두통이 다시 발생하여 인근 의원을 방문하여 감기약을 복용하고 증상이 다소 호전되었다. 하지만 환자의 어머니가 비슷한 증상으로 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 실시간 역전사 중합효소연쇄반응검사를 시행하여 양성이어서 환자는 검사를 위하여 본원 신종플루클리닉을 다시 방문하였다. 내원 당시 체온 38.9℃이었고, 신체검사 상에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 단순 흉부방사선검사에서 특이 소견은 관찰되지 않았고, 다시 시행한 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 실시간 역전사 중합효소연쇄반응검사 양성이어서 oseltamivir (75 mg 1일 2회 5일간) 및 해열제를 다시 투여하고 2일째 발열이 소실되었다(Table 1).

Oseltamivir내성 유전자 검출

세 증례에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 초감염 및 재감염 당시에 채취하여 -70℃로 냉동보관한 비인후도말검체로부터 각각 RNA를 추출한 후 neuramidase gene sequencing을 시행하였다. RevertAid First Strand cDNA Synthesis kit (Fermentas, Burlington, ON, Canada)를 이용하여 cDNA를 합성하였다. 합성된 cDNA로

SFluA-resi-F3 (5'-GCTTGGTCAGCAAGTGCTTGT-3') 및 SFluA-resi-Ri (5'-TCGAGCCATGCCAGTTATCC-3') 시발자를 이용하여 중합효소연쇄반응을 시행하여 얻어진 증폭산물을 전기영동하였다 (Fig. 1A). 그 후 Expin Gel SV kit (GeneAll biotechnology, Seoul, Korea)를 이용하여 gel extraction을 한 후 direct sequencing을 시행하였고, CLC Free Workbench 3.0 Alignment program (CLC bio, Aarhus, Denmark)을 이용하여 oseltamivir내성 유전자의 유무를 알아보았는데 6개의 모든 검체에서 H275Y 변이는 발견되지 않았고 (Fig. 1B), I223V 변이도 발견되지 않았다.

고찰

대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 재감염 세 증례는 소아 또는 젊은 연령층에서 발생하였으며 초감염 후 21-32일 사이에 재감염되었다. 증례 1과 2는 초감염 당시 증례 3은 재감염 당시 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 확진자와 밀접한 접촉이 있었다. 세 증례 모두에서 초감염과 재감염은 모두 증상발현 감염이었고, 증상발현 후 48시간 이내에 oseltamivir를 투여하였으며, oseltamivir 투여 후 2-3일 이내 모두 합병증이 없이 호전되었다.

일반적으로 인플루엔자바이러스 초감염 후에 전신적 혹은 국소적 항체반응 및 세포독성 T-세포반응 등과 같은 획득면역이 형성된다[1,

2]. 전신적 항체반응으로 인플루엔자바이러스 HA 및 NA 외피당단백질과 M 및 NP의 구조단백질 등에 대한 항체가 형성되고, 이중에서 HA에 대한 항체가 면역반응에 있어서 가장 중요한 작용을 하며, 이러한 항체반응은 초감염 2주 이내부터 시작되어 4-7주에 최고에 도달한 후 천천히 감소하게 된다. 이러한 체액면역을 획득함으로써 동일한 인플루엔자바이러스에 의한 재감염은 예방되는 것으로 알려져 있다. 반면에 세포독성 T-세포반응은 초감염 후에 발생하며 14일 후에 최고에 도달하는데, 주로 인플루엔자바이러스 감염 후 회복에 관여한다.

최근 미국과 칠레에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 재감염 사례들이 보고되었고[4], 문헌 상으로 아직 보고되지 않았지만 국내에도 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 재감염 사례가 드물지 않을 것으로 추측된다. 2009년 8월말부터 2009년 12월 중순까지 급성열성호흡기증상으로 본원에 내원하여 시행하여 실시간 역전사 중합효소연쇄반응검사서에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)로 확진된 5,169례 중 3례(0.06%)에서 재감염을 확인하였다. 그러나 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 초감염 당시 본원을 방문하였다가 재감염 때에는 본원을 다시 방문하지 않았을 가능성을 고려한다면 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 재감염 사례는 확인한 3례 보다 더 많을 것으로 추정한다. 또한 신속항원검사 또는 역전사 중합효소연쇄반응법과 같은 인플루엔자 검사법의 발달 및 광범위한 적용이 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 재감염의 사례보고를 증가시키는 이유 중의 하나라고 생각된다.

인플루엔자바이러스 감염 후에 바이러스의 배출기간이나 실시간 역전사 중합효소연쇄반응검사가 양성인 기간은 환자의 면역상태나 항바이러스제의 사용유무 등에 따라 다르다. 한 메타분석에 의하면 자원에게 인플루엔자바이러스를 접종한 후 평균 바이러스의 배출기간은 4.8일이었고 인플루엔자바이러스 형이나 아형에 따라 다르지 않았으며 최대 9일까지 인플루엔자바이러스가 배출되었고 소아나 면역저하환자에서는 더 오랜 기간동안 바이러스가 배출되었다[6]. 또한 무작위 대조군시험들에 의하면 인플루엔자바이러스에 감염된 후 증상지속기간 및 바이러스 배출 기간은 oseltamivir를 투여한 군에서 위약군보다 유의하게 짧았다[7-9]. 최근 한 관찰연구에 의하면 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 감염 후 실시간 역전사 중합효소연쇄반응이 양성인 기간은 증상발현 후 평균 6일이었고 최대 17일까지 양성으로 나왔다[10]. 따라서 본 증례들에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 초감염 증상발현 후 48시간 이내에 oseltamivir를 투여하였고, 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 초감염의 증상발현부터 재감염의 증상발현까지 기간이 22-36일이었으며, 초감염 및 재감염 모두에서 급성열성호흡기증상이 동반되었던 점을 고려한다면 각 증례의 두 번째 증상발현은 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 재감염에 의한 것으로 보는 것이 타당 하겠다.

인플루엔자바이러스에 감염된 후 획득면역이 불완전하게 형성되거나 항원변이에 의해 획득면역을 회피하거나 항바이러스제내성 바이러스의 출현 등에 의하여 인플루엔자 재감염 혹은 재발이 발생할 수 있다[10, 11]. 본 증례들에서 초감염 및 재감염 당시에 채취한 각각의 검체들을 이용하여 NA gene sequencing을 시행한 결과 인플루엔자바이러스 segment 4 gene에서 H275Y 및 I223V 변이가 발견되지 않았

다. 또한 앞서 결과를 제시하지 않았지만 증례 2와 3의 초감염 및 재감염 당시에 채취한 각각의 검체들을 이용하여 HA gene sequencing을 시행한 후 BLAST program을 이용하여 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스 segment 4 gene (GenBank No. GU369673.1)과 비교하였을 때 98-100%로 일치하였다. 본 증례들에서 혈액검체를 사전에 확보하지 못하여 항체가를 측정하지 못하였지만, 초감염과 재감염 사이의 기간이 22-36일이었고 초감염 및 재감염이 발생했던 시기가 국내 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 유행의 정점 혹은 정점 직후인 점을 고려한다면 초감염 후 면역형성이 불완전한 시기에 재감염이 발생하였을 가능성이 높다[5]. 칠레에서 발생한 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 재감염 사례들도 초감염과 재감염 사이의 기간이 14-20일로 본 증례들과 비슷한 경우라고 생각된다[4]. 일반적으로 인플루엔자 재감염의 빈도는 인체의 면역형성, 인플루엔자바이러스의 항원변이, 지역사회 유행 등에 의해서 결정된다[3, 11, 12]. 따라서 지역사회에 인플루엔자의 대유행이 있는 경우에는 재감염 사례도 증가할 것으로 보인다.

결론적으로, 본 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 재감염 3례는 소아나 젊은 성인에서 초감염 후 22-36일째에 발생하였으며 oseltamivir를 다시 투여한 후 회복되었던 사례들로, 초감염 후 획득면역이 불완전한 시점이나 면역형성이 불완전한 사람들에서 재감염이 되었던 것으로 판단된다. 따라서 인플루엔자 대유행 시 초감염에서 회복된 경우라도 급성열성호흡기증상을 다시 호소하는 경우에 재감염의 가능성을 고려해야 하겠다.

감사의 글

본 연구는 2010년도 강원대학교 학술연구구성비의 재정지원(과제번호: C1007258-01-01(120100335))을 받아 수행하였음.

참고문헌

1. Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective-Emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med* 2009;361:279-85.
2. Treanor JJ. Influenza virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone; 2005;2060-85.
3. Sonoguchi T, Sakoh M, Kunita N, Satsuta K, Noriki H, Fukumi H. Reinfection with influenza A (H2N2, H3N2, and H1N1) viruses in soldiers and students in Japan. *J Infect Dis* 1986;153:33-40.
4. Perez CM, Ferres M, Labarca JA. Pandemic (H1N1) 2009 reinfection, Chile. *Emerg Infect Dis* 2010;16:156-7.
5. Kim BN, Kwak YG, Moon CS, Kim YS, Kim ES, Bae IG, Yeom JS, Lee CS and Hur JA. Trend in Age Distribution of Visitors to Flu-clinics during the Pandemic Influenza (H1N1 2009). *Infect Chemother* 2010;42:90-4.

6. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, Valleron AJ. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:775-85.
7. Aoki FY, Boivin G. Influenza virus shedding: excretion patterns and effects of antiviral treatment. *J Clin Virol* 2009;44:255-61.
8. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P, Mills RG. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000;283:1016-24.
9. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, Rode A, Kinnersley N, Ward P. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000;355:1845-50.
10. Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu HZ, Chen YS, Liang ZA, Liang L, Zhang SJ, Zhang B, Gu L, Lu LH, Wang DY, Wang C; National Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Clinical Investigation Group of China. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009;361:2507-17.
11. Gomes MG, White LJ, Medley GF. Infection, reinfection, and vaccination under suboptimal immune protection: epidemiological perspectives. *J Theor Biol* 2004;228:539-49.
12. Gökaydin D, Oliveira-Martins JB, Gordo I, Gomes MG. The reinfection threshold regulates pathogen diversity: the case of influenza. *J R Soc Interface* 2007;4:137-42.