

## 전국 표본감시 체계로 조사된 1997~1998년 국내에서 발생한 인플루엔자 유행 양상

국립보건원 호흡기계바이러스과, 연세대학교 의과대학 소아과학교실\*

이주연 · 박종원 · 안정배 · 신구철 · 김지희 · 김석현 · 박 찬 · 손영모\*

### National Surveillance of Influenza Outbreak during Winter of 1997 and 1998 in Korea

Joo Yeon Lee, Jong Won Park, Jeong Bae Ahn, Gu Choul Shin, Jee Hee Kim, M.D.,  
Seok Hyun Kim, M.D., Chan Park, Ph.D. and Young Mo Sohn, M.D.\*

Laboratory of Respiratory Viruses, Department of Virology, National Institute of Health,  
Department of Pediatrics\*, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

**Background :** Influenza is a pandemic disease because of the frequent antigenic variation. There is an international influenza network by WHO, but no national surveillance system has been established in Korea. The purpose of this study was to understand the influenza epidemiology by examining the incidence of influenza-like illness (ILI) and the subtype of isolated viruses in Korea during the winter of 1997 and 1998.

**Methods :** The consultation rates and clinical features of ILI were based on the weekly reports by 71 sentinel physicians (SP) from October 1997 to March 1998. Throat swabs from patients with ILI were collected and inoculated to Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) cells. Isolates were identified by hemagglutination (HA), indirect immunofluorescence assay (IFA) and confirmed by hemagglutination inhibition (HI), and restriction fragment length polymorphism (RFLP).

**Results :** The incidence of ILI and virus isolation peaked in December 1997 and decreased to the base-

line in February 1998. Influenza occurred mostly in 1- to 5-years old children and systemic symptoms were the main clinical features. One-hundred and thirty two influenza viruses among 2,071 specimens were isolated. The major subtype of isolates was A/H3N2 (A/Sydney/05/97). A/H1N1 subtype was isolated at low levels (4 strains), whereas B and A/H5N1 were not. RFLP for M gene was compatible with those bands of A/H3N2 and A/H1N1.

**Conclusion :** Influenza epidemiology was studied on the basis of a nationwide surveillance system during 1997 and 1998. The incidence of ILI and virus isolation peaked in December 1997 and predominant strains of isolates were closely related to A/H3N2. To establish a more effective system, it is necessary to increase the number of participating SP and laboratories.

**Key Words :** Influenza virus, Surveillance, Influenza-like illness

## 서 론

인플루엔자는 전염력이 매우 강하여 특히 면역체계가 불완전한 어린이나 노약자를 중심으로 빈번한 유행을 일으키며

접수 : 1998년 10월 19일, 승인 : 1998년 11월 28일  
교신저자 : 박 찬. 국립보건원 호흡기계바이러스과  
Tel : (02)380-1501, Fax : (02)389-2014  
E-mail : Resvirus@netsgo.com

폐렴 등의 합병증이 유발될 경우 사망에 이를 수 있는 호흡기계 질환으로<sup>1)</sup> 유행을 예측하지 못할 경우 개인의 건강 피해뿐만 아니라 국가적으로도 사회 경제적인 손실이 초래된다.

인플루엔자바이러스는 유전적으로 불안정하여 항원변이조류 독감바이러스인 A/H5N1아형의 인체 감염이 확인되고가 자주 발생하는데 이로인해 세계적인 대유행(pandemic)이 일어나게 되며<sup>2, 3)</sup> 특히 1997년 5월부터 12월까지 홍콩에서는

사망자도 발생하였다<sup>4, 5)</sup>. 세계보건기구를 포함하여 관련 연구기관에서는 인플루엔자의 세계적인 유행 가능성 때문에 인플루엔자 발생 추이를 감시하기 위하여 전 세계적인 감시망을 운영하고 있다. 국내에서는 1971년 국립보건원 호흡기 계바이러스과에 WHO 지정 인플루엔자센타가 설치된 이후 인플루엔자 관리가 이뤄지고 있으나 의료기관과의 협조체제 미비와 실험실 진단요원의 부족, 표본 의사에 의한 전국적인 감시 체계 부재 및 자료 부족, 지역적인 제한 등으로 인플루엔자 유행을 조기에 감지하고 신속히 대처하기 위한 체계가 갖춰지지 못하여 예방 활동에 대한 자료의 대부분을 외국에 의존하고 있는 실정이다.

이에 국립보건원 호흡기계바이러스과에서는 1997년도부터 전국적인 표본의사 감시체계와 실험실 진단 체계 구축을 포함한 국가적 차원의 인플루엔자 예방 프로그램 구축을 시도하고 있다. 본 저자들은 1997년 10월부터 1998년 3월까지 전국의 표본 의사로부터 인플루엔자 유사환자(ILI) 발생 현황을 모니터링하여 국내 인플루엔자 발생 현황을 조사하였고 국내 7개 지역에서 인플루엔자 유사환자 가검물로부터 인플루엔자바이러스 분리와 아형 분석을 실시하여 유행 양상을 조사하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

인플루엔자 유사환자 발생 현황은 1997년 10월부터 1998년 3월까지 전국의 표본의사를 방문한 환자중 환례를 보이는 내원자를 대상으로 하였고 인플루엔자바이러스 분리는 1997년 10월부터 1998년 4월까지 서울, 부산, 광주, 대구, 대전, 경기, 강원지역의 감시 지정병원의 ILI 환자로부터 인후가검물을 채취하여 실시하였다.

### 2. 인플루엔자 유사환자 감시체계

표본 의사 감시망 구축을 위하여 1997년 8월부터 7개 대도시(서울, 부산, 대구, 대전, 광주, 인천, 울산)와 9개 지방(경기, 강원, 충남, 충북, 전남, 전북, 경남, 경북, 제주)에서 표본 의사를 모집하여 1997년 10월 3주부터 1998년 3월 1주까지 주간 별로 인플루엔자 유사환자 발생 현황 신고서를 보고받고 이들로부터 채취한 가검물로 바이러스 검사를 시행하였다. 동일한 환례의 정의를 적용하기 위해서 ILI 표본감시에 사용하는 외국의 증례 정의(37.8℃이상의 발열, 기침, 인후통의 증상을 가진 내원자)를 참조하였다<sup>6)</sup>. 신고내용은 1주간의 총 내원 환자수, 인플루엔자 유사환자의 수, 연

령, 간단한 임상증상으로 구성하였다. 환자의 주요 증상은 위장증상(복통, 설사, 구토 중 하나라도 증상이 있는 경우), 전신증상(두통, 오심, 근육통중 하나라도 증상이 있는 경우), 신경증상(경련, 의식저하중 하나라도 증상이 있는 경우)으로 분류하였다.

## 2. 인플루엔자바이러스 분리

### 1) 검체 채취 및 처리

검체 채취를 위한 바이러스 수송배지는 1% bovine serum albumin, 100  $\mu$ g/ml gentamicin이 첨가된 EMEM(Eagle's minimum essential medium, GibcoBRL, N.Y., U.S.A.)이나 commercial product(Cellmatics<sup>®</sup>, Difco, Detroit, U.S.A.)를 이용하였다.

검체 채취는 멸균된 면봉을 이용하여 환자의 인후도찰물(throat swab)을 채취하여 바이러스 수송배지에 옮긴 후 즉시 실험에 이용하거나 -70℃에 보관한 후 다시 사용하였다.

검체 처리는 인후가검물에 최종 농도가 각각 250  $\mu$ g/mL 및 100  $\mu$ g/mL이 되도록 gentamicin과 nystatin을 첨가하여 4℃에서 1시간 방치한후 2000 rpm에서 20분간 원심분리하여 상층액을 제거하여 접종 가검물로 이용하였다.

## 3. 바이러스 배양

MDCK(ATCC CCL34) 세포주를 10% fetal bovine serum이 첨가된 EMEM에서 증식시켜 사용하였으며 인플루엔자바이러스의 분리 시에는 단세포층이 형성된 24well 배양용기에 접종 가검물을 0.2 mL씩 이중 접종하고 유지배지를 0.5 mL씩 첨가한 후 5% CO<sub>2</sub>, 34℃로 조정된 CO<sub>2</sub> incubator에서 배양하면서 세포병변효과(cytopathic effect)를 관찰하였다.

## 4. 간접면역형광법

간접면역형광검사는 가검물 접종 배양후 세포병변이 나타난(세포병변이 나타나지 않은 경우에는 접종 10일째) 각 well의 세포 및 배양액을 회수하여 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 침전물을 PBS(phosphate buffered saline)용액으로 3회 세척 후 슬라이드에 도말하고 아세톤에 고정한후 단클론항체(Chemicon International Inc., MAB 8251와 8661)를 반응시킨 다음, FITC-conjugated antimouse immunoglobulin으로 염색하여 반응시켰다. 각 단계마다 반응 후 PBS 용액으로 3회 세척하고 마지막으로 증류수에 5분간 세척한 후 실온에서 건조시켜 형광현미경으로 400배하에서 검경하였다.

## 5. 혈구응집억제시험법에 의한 바이러스 아형 분석

분리된 바이러스는 WHO Collaborating Center of Influenza에서 분양받은 표준 항원과 표준 항혈청을 이용하여 권장된 방법에 따라 동정 실험을 하였다<sup>7)</sup>.

본 실험에서는 A/H3N2, A/H1N1, B/Beijing/184/93, B/Guangdong/08/93의 4가지 표준항원 및 항혈청을 사용하여 혈구응집시험(HA)과 혈구응집억제시험(HI)을 실시하여 바이러스의 형(type)과 아형(subtype)을 확인하였다. 특히, 일부 의심환자의 분리주에 대해서는 A/H5N1 표준 항혈청(A/Tern/South Africa/61)과의 반응 시험을 실시하여 국내에서의 홍콩 조류 독감바이러스 발생여부도 조사하였다.

또한, 바이러스 분리주중 일부는 WHO Collaborating Center of Influenza(CDC, USA와 NIID, Japan)에 송부하여 분리주의 아형을 재확인하였다.

## 6. RFLP에 의한 분리주의 아형 분석

인플루엔자A형으로 의심되지만 HA 역가가 낮아서 HI 방법으로 아형분석을 할 수 없는 분리주는 RFLP 방법을 이용하였다<sup>8)</sup>. 바이러스 배양액을 원심분리하여 얻은 침전물을 RNeasy total RNA Kit(Qiagen, USA)를 이용하여 RNA를 추출한 후 이 RNA 2  $\mu$ L를 이용하여 20  $\mu$ L의 반응용액(5 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM Tris-HCl pH8.3, 50 mM KCl, 1 mM each dNTP, 1 U/ $\mu$ L RNase inhibitor, 2.5 U/ $\mu$ L reverse transcriptase, 750 mM downstream primer)을 만들고 42°C에서 40분, 99°C에서 5분, 5°C에서 5분동안 처리하여 cDNA를 제조하였다. 이 cDNA를 이용하여 최종 50  $\mu$ L가 되도록 outer primer를 이용하여 PCR 반응용액을 만든후 94°C 1분, 37°C 1분, 72°C 1분 30cycle 후 72°C 5분 조건으로 1차 PCR을 실시하고 inner primer를 이용하여 94°C 1분 50°C 1분 72°C 45초 25cycle 후 72°C 5분 조건에서 2차 PCR을 실시하였다. PCR primer는 인플루엔자 A 바이러스의 유전자 중에서 gene shift 없이 염기서열이 잘 보존되어 있는 matrix gene(segment 7)중의 conserved region에서 택하였다. 이후 M 유전자에 효과적일 것으로 추정되는 제한효소인 MseI를 처리하여 전기영동으로 확인하였다.

## 결 과

### 1. 인플루엔자 표본 의사 감시망 구성

인플루엔자 유사환자 발생을 파악하기 위한 표본 의사 감시망에 참여한 의사는 모두 71명이었다. 이들의 지역적인

분포는 7개 대도시(서울, 부산, 대구, 대전, 광주, 인천, 울산)와 9개 지방(경기, 강원, 충남, 충북, 전남, 전북, 경남, 경북, 제주)으로 의사들의 69%가 대도시에서 근무하고 있었으며 진료과목은 내과 31명, 소아과 16명, 가정의학과 9명, 예방의학 및 이비인후과를 포함한 기타 전공자가 15명이었으며 연령분포는 30대에서 70대까지 다양했다.

표본 감시가 시행된 후 표본의사의 70%가 1회 이상 활동에 참여했으며 1주 단위 보고에서의 참여율은 30~50%를 유지했다.

### 2. 인플루엔자 유사환자(ILI) 발생 추이

인플루엔자 유사환자 발생 상황은 10만명의 내원환자당 유사환자 발생 수(consultation rate)로 나타내었다. 조사 기간 동안 전국 71명의 표본의사로부터 보고 받은 총 내원환자는 188,601명으로 인플루엔자 유사환자 발생은 1997년 10월 이후부터 점차 증가하기 시작해 12월 3주에 최고치를 나타냈고 이후 감소하기 시작해 1998년 2월에는 1997년 10월 수준으로 낮아졌다. 발생이 가장 높았던 시기는 1997년 12월 3주로서 10만명의 내원환자당 인플루엔자 유사환자가 7,365명이었으며 가장 낮았던 시기는 1998년 2월 3주로서 10만명의 내원환자당 인플루엔자 유사환자가 1,319명이었다(Figure 1). 지역적으로는 대전에서 가장 많은 인플루엔자 유사환자(10만명당 20,148명)가 신고되었고 충남에서 가장 적은 환자(10만명당 978명)가 신고되었다.

ILI의 연령별 분포를 보면 1~5세까지의 어린이가 27.1%로 가장 많았으며 6~10세이하의 어린이도 17.9%로서 전체의 45%가 10세 이하의 소아였고 65세 이상의 노년층은 3.4%를 차지하였으며 이중 남자가 49%, 여자가 51%를 차지하였다.

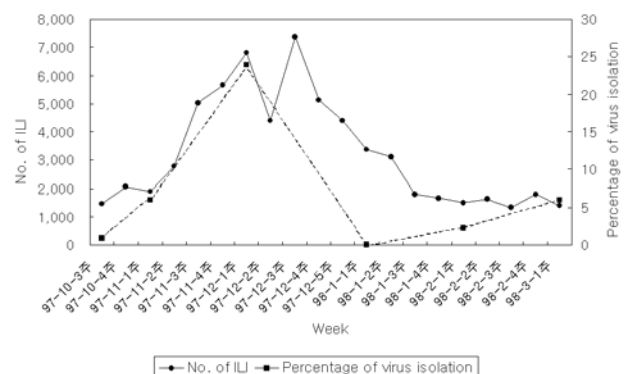


Figure 1. Weekly consultation rate for influenza-like illness from October 1997 to March 1998.

### 3. 인플루엔자 유사환자(ILI) 임상증상

조사 기간 동안 신고된 인플루엔자 유사환자 중 각 증상을 가진 환자의 비율은 전신증상이 64.2%, 위장증상이 17.6%, 신경증상이 0.6%로 두통, 오심, 근육통 증세를 보이는 전신증상 환자가 가장 많았으며 시간이 경과함에 따라 신경증상 환자는 없었고 위장증상 발현자의 비율은 감소하며 전신증상 발현자의 비율이 높아지는 것으로 나타났다.

### 4. 인플루엔자바이러스 분리 양상

1997년 10월부터 1998년 4월까지 서울을 비롯한 부산, 대구, 광주, 대전, 경기, 강원지역의 ILI 환자 가검물 총 2071건으로부터 132개의(6.4%) 인플루엔자바이러스를 분리하였으며 132개 분리주는 모두 인플루엔자 A형(H3N2: 128주, H1N1: 4주)으로서 B형은 분리되지 않았다(Table 1).

이 기간동안 인플루엔자바이러스가 처음 분리된 시기는 11월 24일이며 이것은 부산지역에서 채취된 검체(11월1일)로서 A/H3N2아형이고 A/H1N1아형은 1998년 3월에 부산지역에서 처음 분리되었다. 월별 분리 양상은 1997년 11월 마지막 주부터 증가하기 시작하여 12월 중순에 최고치를 나타냈으며 1998년 1월, 2월에는 감소하다가 3월, 4월에는 증가하였다. 지역적으로는 서울 35주(분리율; 23.5%), 부산 15주(분리율; 2%), 광주 48주(분리율; 32.4%), 대구 8주(분리율; 1.5%), 경기 1주(분리율; 25%), 강원 25주(분리율; 4.6%)의 분리양상을 보였다(Figure 2).

바이러스가 분리된 환자 연령은 1~5세까지의 어린이가 29.5%로 가장 많았으며 6~10세 이하의 어린이도 25.9%로서 대부분이 10세 이하였고(63.4%) 11세 이상은 36.6%였으며(Figure 3) 이중 남자가 66%, 여자가 34%를 차지하였다.

Table 1. Patterns of Influenza Virus Isolates from October 1997 to April 1998

Months	No. of specimens	No. of isolates			Percentage of isolation(%)
		A/H3N2	A/H1N1	B	
1997. 10	117	1	0	0	0.9
11	638	38	0	0	6.0
12	247	59	0	0	23.9
1998. 1	201	0	0	0	0
2	278	5	1	0	2.2
3	266	13	3	0	6.0
4	324	12	0	0	3.7
Total	2071	128	4	0	6.4

### 5. 혈구응집억제시험을 이용한 분리주의 아형 분석

혈구응집억제시험을 이용하여 132개 분리주에 대한 아형을 분석한 결과 A/H3N2아형이 128주, A/H1N1아형이 4주였으며 B형은 분리되지 않았다. 특히, 조류 독감바이러스인 A/H5N1아형의 국내 발생여부를 알아보기 위해 일부 분리주를 대상으로 혈구응집억제시험을 실시하였으나 분리되지 않았다.

또한 WHO Collaborating Center of Influenza(CDC, USA와 NIID, Japan)에 송부된 인플루엔자바이러스 분리주 중 54주가 A/Sydney/05/97(H3N2) 유사주로 확인되었으며. 이외에 A/Johannesburg/33/94(H3N2), A/Saga/128/97(H3N2) 유사주도 확인되었다(Table 2, 3).

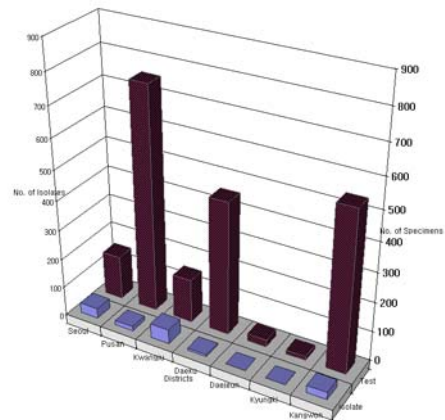


Figure 2. District occurrence of Influenza virus from October 1997 to April 1998.

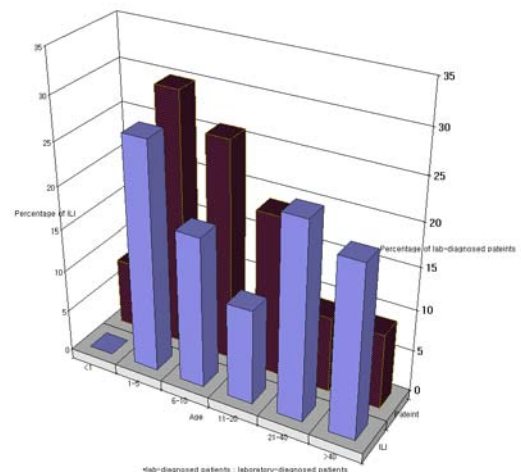


Figure 3. Age distribution of ILI and patients with influenza virus in specimens.

## 6. RFLP에 의한 분리주 아형 분석

RFLP 분석을 실시하기 위해 표준주로 이용한 A/Beijing/353/89 (H3N2), A/Yamagata/120/86 (H1N1), B/Beijing/184/

**Table 2. Hemagglutination Inhibition Reactions of Influenza H3 Virus Isolated during 1997~1998**

Antisera	HI Titer				
	JOH/33	WUH	N/933	S.A./1147	SYD/05
Reference antigens					
A/Johannesburg/33/94	640	10	20	5	5
A/Wuhan/359/95	40	640	640	320	40
A/Nanchang/933/95	20	640	640	160	20
A/South Africa/1147/96	20	640	320	320	40
A/Sydney/05/97	5	80	80	40	640
Isolates					
A/Seoul/17/98	5	20	80	40	1280
A/Pusan/10/98	1280	20	80	10	5
A/Pusan/09/98	5	20	80	40	1280
A/Kwangju/118/97	40	160	320	320	5120
A/Daegu/83/97	5	80	160	80	2560

JOH/33 : A/Johannesburg/33/94 WUH : A/Wuhan/359/95  
N/933 : A/Nanchang/933/95  
S.A./1147 : A/South Africa/1147/96  
SYD/05 : A/Sydney/05/97

**Table 3. Hemagglutination Inhibition Reactions of Influenza H3 Viruses Isolated during 1997~1998**

Antisera	HI Titer				
	AK/1	WUH/359	S.A./1147	SAG/128	SYD/05
Reference antigens					
A/Akita/1/94	320	160	40	10	10
A/Wuhan/359/95	80	640	160	20	20
A/South Africa/1147/96	80	640	320	20	20
A/Saga/128/97	20	80	160	1280	640
A/Sydney/05/97	10	80	40	640	640
Isolates					
A/Seoul/18/98	10	640	640	320	320
A/Seoul/67/97	10	80	80	1280	1280
A/Daegu/80/97	20	40	160	1280	1280
A/Kwangju/20/98	10	160	80	160	160
A/Kwangju/26/98	10	80	80	1280	1280

AK/1 : A/Akita/1/94 WUH/359 : A/Wuhan/359/95  
S.A./1147 : A/S.Africa/1147/96 SAG/128 : A/Saga/128/97  
SYD/05 : A/Sydney/05/97

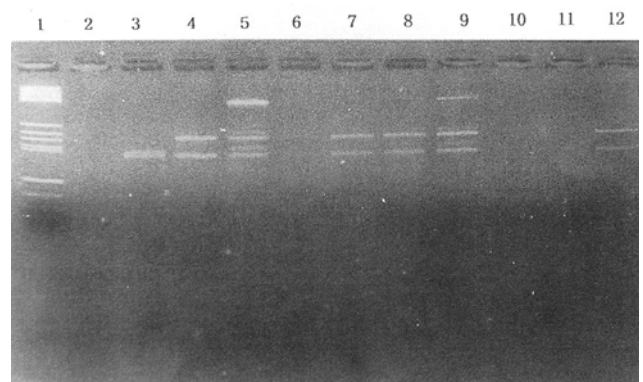
93, 그리고 일부 분리주의 PCR 생성물에 *MseI* 효소를 처리한 결과 A/H3N2아형은 217 bp 및 166 bp의 band가, A/H1N1아형은 194 bp에서 주된 크기의 band가 관찰되었고 6개 분리주의 전기영동상 형태(pattern)는 A/H3N2아형으로 확인되었다(Figure 4).

## 고찰

인플루엔자 감염은 겨울철동안에 집중적으로 발생하고 비말, 간접 및 직접 접촉 등에 의해 전염되며 유행이 시작되면 2~3주 내에 정점을 이루고 5~6주간 지속되는 것으로 알려져 있으며<sup>9)</sup> 임상증상은 갑작스런 두통, 오한, 마른 기침으로 시작하여 발열, 근육통, 쇠약, 흉골하의 압박감과 통증, 기침 등의 증상이 있고 이중 고열이 특징적이다<sup>10, 11)</sup>.

인플루엔자바이러스는 1930년에 처음 분리된 이후 현재 인체에서는 A/H3N2, A/H1N1아형과 B형 바이러스가 유행하는 것으로 알려져 있다. 인플루엔자바이러스의 지속적인 HA 유전자 변이는 항원성 변이를 유도하고 이에 따라 숙주의 기존 획득 면역 기능이 제 역할을 하지못함으로써 대유행(pandemic)을 일으키게 된다<sup>7)</sup>.

인플루엔자는 유행시기에 급성 호흡기질환, 합병증 등을 일으켜 이로 인한 사망률을 증가시키고 여러 지역에서 질병을 유발하기 때문에 질병의 역학적 이해가 중요성을 더해가고 있다. 유행감시에 바이러스 분리가 가장 적절한 지표이긴 하지만 그 범위와 정도를 가늠하기는 어려우므로 표본의 사에 의한 ILI 발생 보고 체계가 시기적으로 적절한 정보를



**Figure 4.** RFLP of M gene RT-PCR products of influenza virus.

Lane 1 : Marker V,  
Lane 2 : Influenza B/Beijing/184/93,  
Lane 3 : Influenza A/Yamagata120/86 (A/H1N1),  
Lane 4 : Influenza A/Beijing/353/89 (A/H3N2)  
Lane 5, 6, 7, 8, 9, 12 : isolated virus (A/H3N2),  
Lane 10, 11 : no virus.

제공하고 인플루엔자 유행 감시를 뒷받침하는 것으로 알려져 있으며<sup>12)</sup> 이미 영국, 미국, 프랑스 등 여러 선진국에서는 감염병 전산망을 통한 체계인 CDSC(Communicable Disease Surveillance Center)<sup>13)</sup>, CDC(Center for Disease Control), INSERM(National Institute of Health and Medical Research)<sup>14)</sup>을 중심으로 운영하고 있다. 우리나라에도 전염병 예방감시 체계가 있지만 현재의 감시 체계로는 급성 호흡기 질환에 대한 신속한 대처 방안 및 유행 감시를 실시하기 부적합하기 때문에 검사실이나 병원 감시 체계를 통한 관리 대책 수립이 필요하다.

1997~1998년 겨울동안 인플루엔자바이러스는 1997년 10월부터 분리되기 시작하여 북미와 아시아 일부 지역에서는 1998년 1월에 전국적인 유행 양상을 보였고 유럽지역은 1998년 1월말과 2월초에 분리율이 증가했으며 A/H3N2아형, A/H1N1아형, B형 바이러스가 모두 발생한 것으로 나타났다. A/H3N2아형의 경우 처음에는 현재 1997/98 백신주와 항원적으로 유사한 A/Wuhan/359/95가 우세했으나 점차적으로 A/Wuhan/359/95의 antigenic variant인 A/Sydney/05/97 유사주가 분리되어 1998/99 season의 인플루엔자 백신주로 채택되었다. A/H1N1아형은 1997/98 백신주인 A/Bayern/7/95 유사주가 분리되었으나 중국과 일부 다른 나라에서는 A/Beijing/262/95 유사주가 분리되었고 B형은 B/Beijing/184/93 유사주가 분리된 것으로 보고되었다. 특히, 지금까지는 조류에서만 발견되었던 조류 독감바이러스인 A/H5N1아형이 1997년 5월 홍콩에서 발생하여 12월까지 18명의 감염된 것으로 확인되었으나 우리나라를 비롯한 다른 국가에서는 보고되지 않았다<sup>5)</sup>.

일본의 경우 61개의 National Influenza Center가 있으며 우리나라와 비교시 인플루엔자 발생 체계가 잘 확립되어 있어 1997년 12월 첫째 주에 A/H3N2아형(A/Wuhan/359/95 유사주)이 처음 분리된 이후 1998년 3월까지 A/H3, A/H1, B형을 포함한 총 4964주의 인플루엔자바이러스가 분리된 것으로 보고되었다.

인플루엔자 진단시 가장 정확한 방법은 바이러스 분리이나 오랜 시간을 요하기 때문에 RT(reverse transcription)-PCR을 이용한 분자생물학적인 진단법이 연구되기 시작했다<sup>15)</sup>. 그중 인플루엔자바이러스 유전자중 M유전자는 virion내에서 가장 많은 단백으로 nucleocapsid를 형성하고 있으며 자연계에서 gene shift가 거의 없는 것으로 알려져 있어<sup>16, 17)</sup> 이 유전자의 염기서열중 아형에 특이적인 부위에 대한 RT-PCR과 RFLP를 진단에 이용함으로써 인플루엔자바이러스를 조기에 검출하는것이 시도되었으며<sup>8)</sup> 본 실험에서도 MseI 처리

를 했을 때 이와 동일한 결과가 나타났다.

1997년 10월에서 1998년 4월까지 총 2071건 가검물로부터 분리된 인플루엔자바이러스 132주(6.4%)중 128주가 A/H3N2아형(97%)이고, 4주는 A/H1N1아형이며 A/H5N1아형과 B형은 분리되지 않았으며 A/H3N2아형의 42% 이상이 A/Sydney/05/97(H3N2) 유사주였다.

본 연구에서의 표본 의사 감시망은 자원자를 중심으로 운영되었기 때문에 참여 의사의 수, 지역적인 분포, 보고율 등 표본감시 활동에 영향을 미치는 요인이 제한적이고 이에 따른 자료도 미흡하다. 그러나 전국적인 감시망 구축을 목표로 하여 인플루엔자 표본 감시망을 운영한 결과 시기에 따른 인플루엔자 유사환자 발생은 단일봉 분포를 하고 있었으며 1997년 12월 3주에 발생이 가장 높았고 1998년 2월 3주가 가장 낮게 나타났는데 이것은 실험실에서의 바이러스 분리율과 비슷한 양상을 보이고 있다.

바이러스 감염시 작용하는 숙주 요인으로서 숙주의 면역 상태, 나이, 성별, 영양 상태 등 여러 가지 요인이 있으며 그중 나이에 따른 감염 빈도는 바이러스마다 다른 것으로 보고되고 있다<sup>18)</sup>.

본 연구에서의 ILI와 바이러스가 분리된 환자의 연령별 발생 분포는 1~5세 이하의 어린이가 가장 많았고 대부분이 10세 이하의 어린이인 것으로 나타나 항원변이가 심한 인플루엔자바이러스의 경우 이에 대한 노출 경험이 적은 소아일 수록 감염 빈도가 높게 나타나는 것을 알 수 있었다. 또한 일부 바이러스의 경우 호르몬 영향으로 남자가 여자보다 감수성이 더 높은 것으로 보고된 바 있는데<sup>19)</sup> 본 실험에서도 ILI의 경우에는 성별에 따른 차이가 없었으나 바이러스 분리시에는 남자가 여자보다 약 2배나 높은 분리율을 보였다.

본 연구는 서울을 비롯한 7개 대도시와 9개 지역에서의 ILI 발생 추이와 인플루엔자바이러스 분리를 조사하였는데 처음 실시한 지역이 많기 때문에 표본의사의 낮은 보고율, 보고의 정확도와 신뢰도 그리고 가검물 채취시기와 수송상태, 바이러스 배양기술 등의 미흡으로 전국적인 인플루엔자 유행 양상의 정확한 분석 자료로서 완전하지는 않으나 국내에서는 처음으로 실험실과 병원에서의 표본 감시 체계를 실시하였다는데 의미가 있다고 생각된다. 향후 참여 표본 의사와 실험실 수를 늘리고 또한 실험실 진단요원의 전문교육을 확대 실시함으로써 국내 역학자료의 축적과 인플루엔자 유행의 조기 파악으로 효율적인 관리 대책 수립도 가능할 것으로 본다.

## 요 약

**목 적** : 인플루엔자는 전염력이 강한 호흡기 질환으로서 주요 항원변이로 인해 매년 세계적인 유행을 일으키기 때문에 WHO를 중심으로 한 세계적인 감시망이 구축되고 있으나 국내에서는 이에 대한 체계가 미흡한 상태이다. 이에 본 연구에서는 1997~1998년 겨울동안 7개 대도시와 9개 지방에서의 인플루엔자 유사환자 발생과 인플루엔자바이러스 분리를 실시하여 국내에서는 처음으로 전국적인 유행 규모를 파악하고자 하였다.

**방 법** : 인플루엔자 유사환자 발생추이와 임상증상을 조사하기 위해 1997년 10월부터 1998년 3월까지 전국 71명의 표본의사로부터 주간발생신고서를 보고받았다. 인플루엔자 바이러스 분리를 위해 1997년 10월부터 1998년 4월까지 급성호흡기환자의 인후가검물을 채취하여 MDCK 세포에 접종하고 세포병변을 관찰한 후 간접면역형광법과 혈구응집시험을 실시했으며 혈구응집억제시험과 RT-PCR/RFLP를 실시하여 바이러스의 아형을 분석했다.

**결 과** : 인플루엔자 유사환자 발생은 1997년 12월 3주에 가장 높았으며 1998년 2월 3주에 가장 낮은것으로 나타났고 환자의 임상증상은 전신증상이 가장 많았다. 인플루엔자 바이러스 분리율은 1997년 12월 중순이 최고(23.9%)였으며 1998년 1, 2월에는 감소하였다(2% 이하). 인플루엔자 유사환자와 바이러스가 분리된 환자의 연령별 발생 분포는 1~5세 어린이가 제일 많은 것으로 나타났다. 총 2071건의 급성호흡기환자 검체로부터 132주(6.4%)의 인플루엔자바이러스가 분리되었으며 이중 A/H3N2아형이 128주이며 특히 54주가 A/Sydney/05/97 유사주로 확인되었고 A/H1N1아형은 4주이고 B형과 A/H5N1아형은 분리되지 않았다. M 유전자에 대한 RT-PCR/RFLP를 이용한 분석시 A/H3N2 아형은 217bp와 166bp를, A/H1N1아형은 194bp에 해당하는 특이적인 band를 나타냈다.

**결 론** : 1997년~1998년 겨울동안 국내 인플루엔자 유행 양상을 전국적인 표본 감시 체계에 의해 조사한 결과 인플루엔자 유사 환자 발생율과 바이러스 분리율은 12월에 가장 높았고, 유행 바이러스주는 A/Sydney/05/97 유사주였다. 그러나 향후 가검물 채취와 인플루엔자 유사환자 발생 신고수를 증가시키는 등 좀 더 체계적인 인플루엔자 감시 체계가 구성되어야 할 것으로 생각된다.

## 감사의 글

이 연구는 보건복지부의 보건의료기술개발 연구과제의 지원으로 수행되었으며 가검물 채취 및 바이러스 분리에 적극적으로 협조하여 주신 부산보건환경연구원 역학조사과, 광주보건환경연구원 미생물과, 대구보건환경연구원 역학조사과, 대전보건환경연구원 미생물과, 경기보건환경연구원 역학조사과, 강원보건환경연구원 미생물과의 연구원 여러분들과 인플루엔자 유사환자 발생 보고에 참여해주신 표본의사 여러분들께 진심으로 감사를 드립니다.

## 참 고 문 헌

- 1) Sweet C, Smith M: *Pathogenicity of Influenza virus*. *Microbial Rev* 44:303-330, 1980
- 2) Wiely DC, Skehel TT: *The structure and function of the hemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus*. *Ann Rev Biochem* 56:365-394, 1987
- 3) Lamb RA, Choppin PW: *The gene structure and replication of influenza virus*. *Ann Rev Biochem* 52:467-506, 1983
- 4) CDC: *Update: influenza activity -United States, 1997-98 season*. *MMWR* 46:1094-1097, 1997
- 5) WHO: *Influenza activity*. *Weekly Epidemiological Record* 73:56-63, 1998
- 6) US Department of Health and Human Service: *Manual of procedures for the reporting of nationally notifiable diseases to CDC*, 1995
- 7) WHO: *Concepts and procedures for laboratory-based influenza surveillance*, 1982
- 8) 김주성, 박근용, 이민구, 김영선, 안정배, 윤현주, 김도근: 급성 호흡기 바이러스 질환의 진단법 개선에 관한 연구. *국립보건원보* 32:168-181, 1995
- 9) Douglas, RG: *Influenza virus; infectious diseases and medical microbiology* 2nd ed, p783, 1985
- 10) 김현미, 오세호, 조은영, 김기수, 박영서, 문형남, 홍창의, 김영선, 박기덕: 1991년 서울지역 소아에서 유행하는 인플루엔자. *소아과* 36:263-269, 1993
- 11) 국립보건원: 인플루엔자. *감염병발생정보* 7:111-116, 1996
- 12) Curran M, Moser K: *National influenza surveillance* 1996. *Comm Dis Intell* 21:101-105, 1997
- 13) Chakraverty P: *Surveillance of influenza in the United Kingdom*. *Euro J Epidemiol* 10:493-495, 1994
- 14) Costagliola D, Flahault A, Galinec D, Gaminet P, Menares J, Valleron AJ: *A routine tools for detection and assessment of epidemics of influenza like syndromes*

- in France. Am J Public Health* 81:97-99, 1991
- 15) Zhang W, Evans DH: *Detection and identification of human influenza viruses by the polymerase chain reaction. J Virol Methods* 33:165-189, 1991
  - 16) Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y: *Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol Rev* 56:152-179, 1992
  - 17) Ito T, Gorman OT, Kawaoka Y, Bean WJ, Webster RG: *Evolutionary analysis of the Influenza A virus M gene with comparison of the M1 and M2 proteins. J Virol* 65:5491-5498, 1991
  - 18) Hirsch MS, Zisman B, Allison AC: *Macrophages and age-dependent resistance to herpes simplex virus in mice. J Immunol* 104:1160-1165, 1970
  - 19) Wong C, Woodruff JJ, Woodruff JF: *Generation of cytotoxic T lymphocytes during coxsackievirus B3 infection. III. Role of sex. J Immunol* 119:591-597, 1977
  - 20) 이남용, 기창석, 김수정, 이용화, 정규영, 이상일, 김지희: 1996-1997년 겨울철에 유행한 인플루엔자의 임상 역학적 분석 및 원인 바이러스의 분리. *감염* 29:263-270, 1997