

인플루엔자 바이러스에 의한 소아 급성 호흡기 감염증의 유행 및 임상 양상

한림대학교 의과대학 소아과학교실, 임상병리학교실*

권민경 · 김미란[†] · 박은영 · 이건희 · 윤혜선 · 김광남 · 이규만*

Clinical Analysis of Acute Respiratory Tract Infections by Influenza Virus in Children

Min Kyoung Kwon, M.D., Mi Ran Kim, M.D., Eun Young Park, M.D.
Kon Hee Lee, M.D., Hae Sun Yoon, M.D.
Kwang Nam Kim, M.D. and Kyu Man Lee, M.D.*

Department of Pediatrics, Department of Clinical Pathology,
College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea*

Purpose : Although influenza virus is one of the most important causes of acute respiratory tract infections(ARTIs) in children, virus isolation is not popular and there are only a few clinical studies on influenza in Korea. We evaluated the epidemiologic and clinical features of ARTIs by influenza virus in children.

Methods : From February 1995 to August 2001, nasopharyngeal aspirations were obtained and cultured for the isolation of influenza virus in children admitted with ARTIs. The medical records of patients with influenza virus infection were reviewed retrospectively.

Results : Respiratory viruses were isolated in 997(22.0%) out of 4,533 patients examined, and influenza virus was isolated in 164 cases(3.6%). Influenza virus was isolated year after year mainly from December to April of next year. The ratio of male and female was 1.9:1 with a median age of 15 months. The most common clinical diagnosis of influenza virus infection was pneumonia, and fever and cough developed in most patients. There was no difference between influenza A and B infection in clinical diagnoses and symptoms. All patients recovered without receiving antiviral treatment except for one patient diagnosed with pneumonia who had underlying disease of Down syndrome with ventricular septal defect.

Conclusion : ARTIs caused by influenza virus developed every winter and spring during the period of study. Because fatal complication can develop in the high risk group, prevention, early diagnosis and proper management of influenza should be emphasized. (*J Korean Pediatr Soc 2002;45:1519-1527*)

Key Words : Influenza virus, Acute respiratory tract infections, Children

[†]현주소 : 김미란 서울 소아과

본 연구 논문은 2001년 제51차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표하였음.

접수 : 2002년 8월 6일, 승인 : 2002년 9월 24일

책임저자 : 김광남, 한림의대 한강성심병원 소아과

Tel : 02)2639-5200 Fax : 02)2637-1006

E-mail : rheumatol@hanmail.net

서 론

인플루엔자 바이러스는 온대 지방에서 매년 추운 계절에 유행을 일으키며^{1,2)}, 급속히 진행되는 호흡기

질환을 일으킨다. 노인이나 심폐질환을 가진 환자에서는 치명적일 수 있으며, 항체가 형성되지 않은 소아에서는 높은 감염률을 보인다¹⁾.

인플루엔자는 고열, 오한, 두통, 근육통, 인두통, 마른 기침, 콧물, 전신 쇠약 등의 주 증상들이 갑작스럽게 나타나 3-5일간 지속되고, 기침과 전신 쇠약 등은 발열이 사라진 후에도 1-2주간 더 지속될 수 있다. 이러한 전형적인 증상 외에도 소아에서는 복통, 구토, 설사 등의 복부 증상이 동반되는 경우(약 40%)가 흔하고, 노인에서는 혼수와 같은 신경 증상이 동반될 수 있다^{2,3)}. 인플루엔자의 합병증은 폐렴, 모세기관지염, 크룹, 중이염, 부비동염, 이하선염 등의 호흡기 합병증이 흔하며, 열성 경련, 라이 증후군(Reye's syndrome), 뇌염, 길리안 바레 증후군(Guillain-Barré syndrome) 등의 신경계 합병증, 심근염, 심막염, 부정맥 등의 순환기 합병증, 근염, 횡문근 용해 등의 근육계 합병증, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 빈혈 등의 혈액 소견 이상 및 이차성 세균 감염에 의한 수막구균성 질환, 독성 속 증후군 등이 있을 수 있으며, 인플루엔자 혹은 그 합병증으로 인한 사망률은 인플루엔자 바이러스의 유행 기간에 증가한다^{3,4)}.

국내에서의 인플루엔자 바이러스는 respiratory syncytial virus(RSV), 파라인플루엔자 바이러스(parainfluenza virus), 아데노 바이러스(adenovirus)와 함께 소아기 급성 호흡기 감염증의 주요 원인 바이러스이며, 매년 인플루엔자 유사 질환 환아가 발생하고 있으나, 아직 바이러스 배양이 보편화되지 못하여 임상 진단에 의존하는 경우가 많고, 확진된 환자의 임상 연구도 부족한 형편이다. 저자들은 인플루엔자 바이러스가 배양된 급성 호흡기 감염 환아에서 6년 6개월에 걸친 유행 및 임상 양상을 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1995년 2월부터 2001년 8월까지 6년 6개월 동안 한림대학교 한강성심병원, 강남성심병원, 동산성심병원 소아과에 급성 호흡기 감염으로 입원한 환아를 대상으로 비인두 흡입물을 채취하여 호흡기 바이러스를 배양하였고, 이 중 인플루엔자 바이러스가 배양된 환아들의 의무 기록을 후향적으로 분석하였다. 각각의 임상 진단은 보편적인 정의에 따랐으며, 합병증이 동

반되지 않은 전형적인 인플루엔자의 증상이나 발열만 동반한 경우를 인플루엔자, 지속적 기침과 비루, 방사선 소견상 부비동 혼탁이 있는 경우를 부비동염, 사성(hoarseness)과 개가 짓는 듯한 기침, 협착음(stridor)이 있으면 크룹, 기침과 거친 수포음이 있으나 후두 협착이나 천명이 없는 경우를 기관기관지염, 호기시 천명이 들리면 모세기관지염, 청진상 수포음이나 방사선 검사에서 폐침윤이 보이면 폐렴 등으로 진단하였다⁵⁾.

2. 바이러스 배양 및 간접 면역형광검사

입원 직후 비강에서 비인두 흡입물을 채취하여 veal infusion broth(veal infusion broth 분말 15 g, gelatin 3.0 g을 600 mL의 증류수에 녹여 멸균한 후 gentamicin 50 µg/mL, amphotericin B 2.5 µg/mL, penicillin 340 U/mL 농도로 첨가)가 들어 있는 튜브에 넣어 즉시 운반하여 배양검사를 시행하였고 지연될 경우(24시간 이내)에는 4°C의 냉장고나 -70°C의 냉동고에 보관하였다.

검체를 진탕기로 혼합하고 3,000 G로 30분간 원심 분리한 후 상층액 0.2 mL를 단층 배양 중인 Madin-Darby canine kidney(MDCK) 세포, human epidermoid carcinoma(HEp-2) 세포, monkey kidney(LLC-MK2) 세포에 접종하였다. HEp-2 세포는 RSV와 아데노 바이러스를 배양하기 위하여 사용하였고, LLC-MK2 세포는 파라인플루엔자 바이러스, MDCK 세포는 인플루엔자 바이러스 배양에 사용되었다. MDCK 세포는 10% Eagle's minimum essential medium에서 단층 세포가 형성될 때까지 배양하였다. 단층 세포는 인산완충식염수(phosphate-buffered saline, PBS)로 2회 행군 후, 우태아 혈청이 포함되지 않은 Eagle's minimum essential medium에 N-tosyl-L-phenylalanine chloromethylketone-trypsin (0.2 µg/mL, type XIII, Sigma)을 첨가하여 접종 전에 배지를 교체하였다. 접종된 세포는 36°C, 5%의 이산화탄소 환경에서 10일간, 2-3일 간격으로 배지를 교체하면서 배양하였고, 세포를 매일 관찰하여 세포병변효과(cytopathic effect)를 확인하였다.

세포병변효과가 보일 때면 그 즉시 간접 면역형광염색 검사를 시행하였으나, 보이지 않으면 배양 10일에 인플루엔자 바이러스에 대한 간접 면역형광염색 검사를 시행하였다. 배양된 세포를 긁어내어 600 G로 30분간 원심분리 후 침전된 세포를 Teflon으로 코팅

된 슬라이드에 도말하여 아세톤으로 고정하였고, 인플루엔자 A 바이러스 단클론성 항체(cat. No. MAB 8251, Chemicon International Inc., U.S.A.)와 인플루엔자 B 바이러스 단클론성 항체(cat. No. MAB 8661, Chemicon International Inc., U.S.A.)로 37°C에서 30분간 염색하였다. 인산완충식염수로 3회 씻어낸 후 fluorescein isothiocyanate-conjugated rabbit antibody against mouse IgG(Cappel, cat. no. 1211-0081, West Chester, Pa., U.S.A.)로 30분간 염색하여 면역형광 현미경에서 관찰하였다.

3. 병력 고찰

비인두 흡입물에서 인플루엔자 바이러스가 배양된 환아들의 병력을 후향적으로 고찰하여 성별, 연령, 기저질환, 다른 호흡기 바이러스와의 중복 감염, 임상 진단, 임상 양상, 검사 소견, 방사선 소견, 치료 및 경과에 대하여 분석하였다.

4. 통계 분석

통계 분석은 SPSS(version 8.0 windows)를 이용하여 실시하였다. A형과 B형의 연령 분포의 비교에는 Mann-Whitney U test를 적용하여 유의성을 검정하였고, 발열 기간 및 정도와 기침 기간의 비교에는 Student's t-test로 분석하였다. 유의수준 α 는 0.05로 하였으며 P값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 바이러스 배양 결과

연구 기간 중 총 4,533명의 급성 호흡기 감염증 환자의 비인두 흡입물을 채취하여 바이러스 배양 검사를 시행한 결과 997명(22.0%)에서 호흡기 바이러스가 배양되었고, 이 중 RSV 바이러스가 515례(11.4%), 파라인플루엔자 바이러스가 191례(4.2%), 인플루엔자 바이러스가 164례(3.6%), 아데노 바이러스가 135례(3.0%)에서 분리되었다. 인플루엔자 바이러스가 분리된 환아들 중 A형 인플루엔자(이하 A형)가 117례(71.3%), B형 인플루엔자(이하 B형)가 47례(28.7%)였고, A형과 B형이 중복 감염된 환아는 1명이었으며, 그 외 호흡기 바이러스와 중복 감염된 환아는 10명으로 RSV 4명, 파라인플루엔자 바이러스 4명, 아데노

바이러스 2명이었다. 인플루엔자 바이러스가 배양된 총 163명의 환아 중 34명의 의무기록은 마이크로 필름으로 보관되어 자세한 임상 양상 및 검사 결과를 확인할 수 없었거나 일부가 소실되어 129명에서만 의무 기록의 고찰이 가능하였다.

2. 인플루엔자 바이러스 분리 시기

인플루엔자 바이러스는 매년 분리되었으며, 1995년 2월부터 3월까지 2례(B형 2례), 1995년 11월부터 1996년 6월까지 10례(A형 9례, B형 1례), 1996년 12월부터 1997년 6월까지 58례(A형 43례, B형 15례), 1997년 11월부터 1998년 4월까지 14례(A형 14례), 1998년 12월부터 1999년 4월까지 17례(A형 14례, B형 3례), 1999년 12월부터 2000년 4월까지 46례(A형 20례, B형 26례), 2000년 12월부터 2001년 8월까지 17례(A형 17례)이었다(Fig. 1). A형은 매년 분리되었고 B형은 1997년과 2000년 겨울에 시작된 유행에서는 분리되지 않았다.

3. 환아의 특성

의무 기록 고찰이 가능했던 129명 중 남아가 85(65.9%)명, 여아가 44명(34.1%)으로 남녀 성비는 1.9:1로 남아가 더 많았다. 인플루엔자 바이러스가 분리된 전체 환아들의 중앙 연령은 15개월(17일-8년 7개월)이었고(Table 1), A형의 중앙 연령은 13개월(17일-7년 1개월), B형의 중앙 연령은 17개월(3개월-8년 7개월)로 A형과 B형간의 차이는 없었다($P=0.11$). 이 중 12개월 미만이 51명(39.5%), 24개월 미만이 86명(66.7%)으로 어린 영유아가 대부분을 차지하였다.

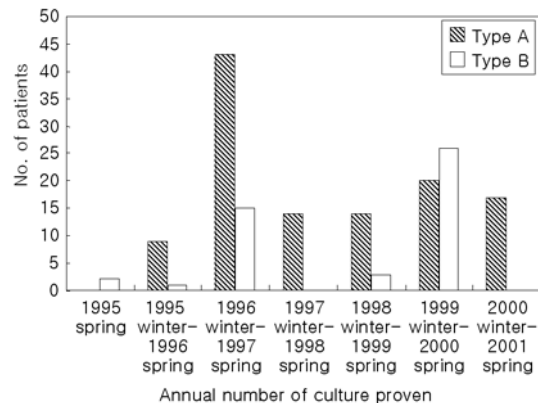


Fig. 1. Annual number of culture proven influenza virus infections in infants and children.

Table 1. Age Distribution of the Children with Acute Respiratory Tract Infections by Influenza Virus

Age(year)	Influenza A	Influenza B	Total(%)
<1	39	12	51(39.5)
1-2	25	10	35(27.5)
2-3	9	6	15(11.6)
3-4	7	4	11(8.5)
4-5	6	1	7(5.4)
5-6	3	4	7(5.4)
6-7	0	1	1(0.8)
7-8	1	0	1(0.8)
≥8	0	1	1(0.8)
Total(%)	90(69.8)	39(30.2)	129(100.0)

심한 인플루엔자 감염을 일으킬 수 있는 기저 질환을 가진 환아는 25명(19.4%)이었으며, 이 중 천식 15명, 기관지 폐 이형성증 미숙아 4명, 선천성 심장 질환 2명, 위식도역류 1명, 심실 중격 결손을 동반한 다운 증후군 1명, 기타 염색체 이상(9p del) 1명, 신경섬유종증 1명 등이었다.

4. 임상 진단

임상 진단은 폐렴이 47례(36.4%)로 가장 많았고, 크룹 30례(23.3%), 세기관지염 19례(14.7%), 기관지관지염 17례(13.2%), 합병증을 동반하지 않은 인플루엔자 17례(13.2%), 중이염 12례(9.3%), 천식 악화 12례(9.3%), 부비동염 7례(5.4%), 열성 경련 6례(4.7%) 순이었으며(Table 2), 두 가지 이상의 진단을 가진 예도 흔하였다. 폐렴은 일차성 폐렴과 이차성 세균성 폐렴을 구분하지 못하였으며, 항체 검사상 마이코플라스마 폐렴으로 진단(항체가 ≥1:160)된 환아는 5명이었다. A형과 B형간의 임상 진단의 차이는 B형에서 크룹이 더 많았다(P=0.04).

5. 임상 양상 및 검사 소견

인플루엔자 감염의 가장 흔한 임상 증상은 기침과 발열로 거의 모든 환자에서 나타났다. 발열은 125명(96.9%)의 환자에서 나타나, 평균 6.0±4.27일(A형 6.41±4.58일, B형 5.1±3.33일, P=0.09)간 있었고, 평균 최고 온도는 38.8±0.73℃(A형 38.8±0.78℃, B형 38.6±0.58℃, P=0.12)이었다. 기침은 126명(97.7%)에서 평균 21.8±14.4일(A형 23.3±14.9일, B형 18.0±12.6일, P=0.09)간 지속되었다. 그 외 흔한 증상은 가

Table 2. Clinical Diagnoses of Acute Respiratory Tract Infections by Influenza Virus in Children

Diagnosis*	No. of patients		Total(%) (n=129)
	Influenza A	Influenza B	
Pneumonia	36	11	47(36.4)
Croup	16	14	30(23.3)
Bronchiolitis	13	6	19(14.7)
Influenza	11	6	17(13.2)
Tracheobronchitis	13	4	17(13.2)
Acute otitis media	9	3	12(9.3)
Aggravation of asthma	10	2	12(9.3)
Sinusitis	4	3	7(5.4)
Febrile seizure	4	2	6(4.7)

*There were two or more diagnoses in one patients

래 102명(79.1%), 비루 86명(66.7%), 식욕부진 60명(46.5%), 구토 40명(31.0%) 순으로 나타났다. 임상 증상에서 A형과 B형간의 통계적 차이는 없었으나, A형이 B형보다 더 심한 경향을 보였다. 진찰 소견으로는 인두 발적 91명(70.5%), 편도 비대 41명(31.8%), 고막 충혈 16명(12.4%), 수포음 46명(35.7%), 천명 34명(26.4%), 건성 수포음 32명(24.8%), 협착음 18명(14.0%), 흉곽 함몰이 14명(10.9%)에서 동반되었고, 경부 강직, 간 비대, 결막 충혈을 동반한 경우도 있었다(Table 3).

말초 혈액 검사에서 백혈구 수 증가(≥12,000×10³/mm³)는 37명(28.7%), C-반응 단백 양성(≥8 mg/L)은 55명(42.6%), 적혈구 침강 속도 증가(≥10 mm/시간)는 78명(60.5%), aspartate aminotransferase (AST) 증가(≥55 U/L)는 30명(23.3%), alanine aminotransferase(ALT) 증가(≥45 U/L)는 12명(9.3%), lactate dehydrogenase(LDH) 증가(≥500 U/L)는 74명(57.4%)에서 나타났다(Table 4). 다핵 백혈구 우성(≥50%)인 환아가 50명(38.8%)이었고 백혈구 수가 매우 증가(≥20,000×10³/mm³)한 환아도 4명(3.1%)이었데, 이는 입원 당일에 혈액을 검사하였으므로 급성기 소견이 우세한 점과 이차성 세균 감염 등의 합병증을 고려해 볼 수 있다. 반면, 백혈구 감소증(<4,000×10³/mm³)을 보인 환아도 7명(5.4%)이었다.

흉부 방사선 검사에서는 정상인 환아가 64명(54.2%)으로 가장 많았고, 폐문 주위 침윤 26명(22.1%), 폐경화 14명(11.9%), 과팽창 11명(9.3%), 무기폐 6명

Table 3. Clinical Manifestations of Acute Respiratory Tract Infections by Influenza Virus in Children

Symptom	No. of patients n=129(%)	Sign	No. of patients n=129(%)
Cough	126(97.7)	Throat injection	91(70.5)
Fever	125(96.9)	Rale	46(35.7)
Sputum	102(79.1)	PTH	41(31.8)
Rhinorrhea	86(66.7)	Wheezing	34(26.4)
Anorexia	60(46.5)	Rhonchi	32(24.8)
Vomiting	40(31.0)	Stridor	18(14.0)
Dyspnea	30(23.3)	TM injection	16(12.4)
Hoarseness	25(19.4)	Chest retraction	14(10.9)
Diarrhea	16(12.4)	Neck stiffness	2(1.6)
Sore throat	6(4.7)	Hepatomegaly	1(0.8)
Seizure	6(4.7)	Conjunctival injection	1(0.8)
Abdominal pain	5(3.9)		

Abbreviations : PTH, palatine tonsillar hypertrophy; TM, tympanic membrane

Table 4. Laboratory Findings of Acute Respiratory Tract Infections by Influenza Virus in Children

Laboratory findings	No. of patients		Total(%) (n=129)
	Influenza A	Influenza B	
Leukocytosis($\geq 12,000 \times 10^3/\text{mm}^3$)	22	15	37(28.7)
Leukocytopenia($< 4,000 \times 10^3/\text{mm}^3$)	6	1	7(5.4)
Segment dominant($\geq 50\%$)	50	22	72(55.8)
Lymphocyte dominant($\geq 50\%$)	23	8	31(24.0)
Increased ESR(≥ 10 mm/hr)	57	21	78(60.5)
Increased CRP(≥ 8 mg/L)	39	16	55(42.5)
Increased AST(≥ 55 U/L)	24	6	30(23.3)
Increased ALT(≥ 45 U/L)	11	1	12(9.3)
Increased LDH(≥ 500 U/L)	52	22	74(57.4)

Abbreviations : ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase

(5.1%), 하인두 확장 6명(5.1%) 순으로 나타났다.

6. 임상 경과 및 예후

평균 입원 기간은 6.8±3.95일(A형 7.1±3.10일, B형 6.2±2.51일)로 A형과 B형간의 차이는 없었다(P=0.09). 항바이러스제로 치료 받은 예는 없었고, 입원 당시 고열로 세균 감염을 배제할 수 없어 대부분의 환자에서 초기 항생제 치료를 받았다. 크룹으로 진단된 A형 감염아 2명이 기관내 삽관을 시행 받은 후 회복되었고, A형에 감염된 심실 중격 결손을 동반한 다운 증후군 환자 1명은 기계환기 요법을 받았으나 사망하였다. 그 외의 환자들은 모두 회복되어 퇴원하였다.

고 찰

인플루엔자 바이러스는 orthomyxoviridae에 속하는 single stranded RNA 바이러스로서 두 가지의 당단백 표면 항원인 hemagglutinin(HA)과 neuraminidase(NA)을 가지고 있으며, 항원성에 따라 인플루엔자 A, B, C형으로 분류된다. A형과 B형이 주로 유행을 일으키는데, A형은 HA(H1-H15)와 NA(N1-N9)의 특성에 따라 몇 가지 아형(예, H1N1, H3N2, H5N1... 등)으로 분류되며, C형은 산발적으로 급성 상기도 감염을 유발할 수 있다^{1, 6)}. 인플루엔자 바이러스의 특징인 항원 변이는 주로 HA와 NA에서 일어나며 중화 항체의 표적인 HA에서 더 흔하다⁶⁾. 인플루

엔자 A 바이러스는 HA와 NA 아형이 바뀌는 대변이 (antigenic shift)와 동일한 아형 내에서 점 돌연변이에 의해 항원성이 변하는 소변이(antigenic drift)에 의해 유행하며, B형에서의 변이는 A형보다 드물다^{1, 2, 6)}. 인플루엔자 A 바이러스의 대유행은 1580년에 처음으로 기술되었고 이후 10-40년 주기로 31회의 대유행이 있었으며, 1918년 유행시기에는 전 세계적으로 2천 1백만명 이상, 북미 대륙에서 54만 9천명이 사망하였다⁶⁾. 현재는 전 세계적으로 인플루엔자 A형 중 아형 H1N1, H3N2와 인플루엔자 B형이 유행하고 있다^{1, 7, 8)}.

인플루엔자 바이러스는 전 세계적인 유행을 보여 온대지방에서는 추운 계절(북반구는 11-3월, 남반구는 4-9월)에 유행하고, 열대 및 아열대 지방에서는 연중 발생하여 여름, 특히 우기에 절정을 이룬다. 또한 남반구와 북반구의 유행 바이러스가 일치하지 않는 경우가 많아서 매년 2차례 감시 보고를 시행하고 있다²⁾. 본 연구에서도 인플루엔자 바이러스는 매년 분리되었는데, 연구 기간이 길지 않아 단정짓기는 어려우나 3-4년을 주기로 환자가 많이 발생하였으며, A형의 유행이 먼저 시작되고 B형이 유행의 후반에 발생하였다.

이전의 국내 보고들에서 인플루엔자 바이러스의 분리 시기는 11월부터 다음해 4월까지로 보고되었고⁹⁻¹²⁾, 본 연구에서도 대부분 이와 일치하는 결과를 보였다. 그러나, 1995년과 1996년 시작된 유행에서는 6월까지 오랜 기간 동안 인플루엔자 바이러스가 분리되었는데, 같은 시기의 다른 국내 보고에서도 이와 같은 결과를 보였다¹³⁻¹⁵⁾. B형 인플루엔자 바이러스는 매년 분리되지는 않았으나, 1996-1997년, 1999-2000년 유행에서 많은 환자가 발생하여 각각 15명(25.9%), 26명(56.5%)이었고, 이 시기에는 A형과 B형 모두 많이 분리되었으며, 유행 기간도 길었다. 이 등¹⁰⁾의 보고에서도 1996-1997년 유행 시기에 B형이 많이 분리되었으며, 40례(40.8%)로 본 연구보다 더 높은 비율을 차지하였다. 인플루엔자 유행이 3개월 이상 오래 지속되는 경우는 대부분 항원성이 다른 두 종류 이상의 인플루엔자 바이러스가 같이 유행하기 때문이다¹⁶⁾. 1997년과 2000년에 시작된 유행에서는 B형이 분리되지 않았고 전반적으로 인플루엔자 바이러스 분리가 적었다. 국내의 체계적인 인플루엔자 감시 체계는 1997년에 처음으로 시작되었고, 2000년 전국적으로 보건소 및 민간 의료기관이 참여한 인플루엔자 표본

감시체계(Korean Influenza Surveillance Scheme, KISS)가 구성되어 2000년 9월부터 표본 감시를 시행하였는데, 2000-2001 절기 인플루엔자 표본감시 결과에서 A/H3N2, A/H1N1이 분리되었고 B형은 분리되지 않아 본 연구 결과와 일치하였다⁷⁾.

환아들의 남녀 성비는 대부분 남아에서 더 많았고⁹⁻¹⁵⁾, 본 연구에서도 1.9:1로 남아가 더 많았다. 인플루엔자 바이러스가 분리된 전체 환아들의 중앙 연령은 15개월(17일-8년 7개월)이었고, A형은 13개월(17일-7년 1개월), B형은 17개월(3개월-8년 7개월)이었으며, 연령 분포는 전체 환자 중 39.5%가 1세 미만(A형의 43.3%, B형의 30.8%), 66.7%가 2세 미만(A형의 71.1%, B형의 56.4%), 78.2%가 3세 미만(A형의 81.1%, B형의 71.8%)으로 낮은 연령이 많았다. 외래 환자를 포함한 이 등¹⁰⁾의 보고에서는 1세 미만이 36%(A형의 52%, B형의 12.5%), 3세 미만이 56%(A형의 67.2%, B형의 40%)였고, 입원한 하기도 감염 환아를 대상으로 한 이 등⁹⁾의 연구에서는 A형의 84%, B형의 45.5%가 6세 미만이라고 보고하였으며, 중앙 연령은 9개월로 본 연구보다 낮았다. 하기도 감염으로 입원한 환아들을 대상으로한 다른 연구에서도 5세 이하가 76.3%로 높은 비율을 차지하였다¹⁵⁾. 또한 본 연구에서와 같이 A형이 B형보다 더 어린 연령에서 호발한다는 보고가 많다^{9, 10)}. 인플루엔자 바이러스는 주로 인플루엔자를 일으키며 전 연령층에 유행하고 있으나, 본 연구에서는 증상이 심하거나 합병증을 동반하여 입원 치료가 필요했던 환아들을 대상으로 하였으므로 연령분포가 낮은 것으로 생각된다. 인플루엔자 바이러스에 의한 입원과 사망의 위험이 높은 고위험군은 65세 이상의 노인, 12개월 이하의 영아, 심폐 기저 질환을 가진 성인 및 소아들이며, 주로 폐렴 등의 심폐질환이나 다른 만성 질환의 악화에 기인한다³⁾. 본 연구에서도 심실 중격 결손을 동반한 다운 증후군 환아가 A형에 의해 폐렴으로 사망하였다.

인플루엔자의 합병증은 호흡기계, 신경계, 심혈관계, 근육계 등에 나타날 수 있으며, 이차적인 세균 감염과 관련된 합병증이 있을 수 있다. 이 중 가장 흔한 합병증이 호흡기계 합병증으로 폐렴이 가장 흔하며, 일차적인 바이러스성 폐렴과 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* 등에 의한 이차적인 세균성 폐렴이 있을 수 있다. 바이러스성 폐렴과 세균성 폐렴은 원인균 및 임상 경과 등으로 감별할 수 있으

나 모든 환자에서 감별이 가능한 것은 아니다. 근염과 아스피린에 의한 라이 증후군은 A형보다 B형에서 흔히 나타나며^{1, 4)}, 크룹은 A형에서 B형보다 3배 이상 많았다는 보고¹⁷⁾가 있다.

인플루엔자 바이러스가 분리된 환자들의 임상 진단명은 폐렴이 가장 많았고, 크룹, 세기관지염, 기관기관지염, 인플루엔자, 중이염, 천식악화, 부비동염, 열성 경련 순이었다(Table 3). 어린 영유아에서는 객담배양 검사가 어려웠기 때문에 일차성 바이러스성 폐렴과 이차성 세균성 폐렴의 감별이 명확하지 않아 두 가지를 구분하지 않고 폐렴으로 분류하였다. 이 중 5명(A형 2명, B형 3명)에서 1회의 혈청학적 검사에 의한 마이코플라즈마 폐렴이 진단되었다. 외래 환자를 포함한 이 등¹⁰⁾의 연구에서는 폐렴 40.8%, 상기도 감염 22.3%, 크룹 및 후두염 21.3%, 모세기관지염 7.4%, 기관기관지염 1.1%로 나타나 본 연구와 유사하였으나, 폐렴이 A형 보다 B형에서 더 많이 진단되어 본 연구와 차이가 있었고, 외래 환자를 포함하였으므로 합병증을 동반하지 않는 인플루엔자의 빈도가 더 높았다. 하기도 감염증으로 입원한 환아들을 대상으로 한 나 등¹⁵⁾의 연구에서는 폐렴 73.3%, 모세기관지염 14.4%, 크룹 8.2%, 기관기관지염 4.1%로 진단되었고 하기도 감염증에만 국한되었기 때문에 폐렴의 빈도가 높은 것으로 생각된다. 이전의 본원에서 이루어진 연구¹⁴⁾에서는 폐렴 32.4%, 세기관지염 26.5%, 크룹 23.5%, 기관기관지염 17.6%로 나타나 이 등⁹⁾의 연구와 유사하였으나 크룹이 세기관지염보다 많았던 본 연구 결과와는 달랐다. 이전의 연구 결과¹⁷⁾와는 달리 본 연구에서는 A형 보다 B형에서 크룹이 흔하였는데, 특히 B형의 유행이 많았던 1999-2000년의 유행 시기에 크룹 환자가 많았다.

Putto 등¹⁸⁾은 발열 지속 기간이 A형 환자에서 4.8 ± 2.2 일, B형 환자에서 5.1 ± 2.8 일로 보고하여 본 연구보다 짧았고, 본 연구와는 달리 B형에서 더 길었다고 보고하였다. 나 등¹¹⁾은 5-6일간의 발열을 보인 환자(27.2%)가 1-2일간의 발열을 보인 환자(32.1%)보다 적다고 보고하여 본 연구와 다른 결과를 보였다. 본 연구에서 A형과 B형에 감염된 환아들 간의 발열 정도와 기간, 기침 기간 및 입원 기간은 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았으나(각각 $P=0.12$, $P=0.09$, $P=0.09$, $P=0.09$) A형이 B형보다 더 심한 경향을 보였다. 또한 구토(31.0%)와 설사(12.4%) 등의 위

장관 증상이 흔하여 이전의 보고들^{1, 2, 6)}과 일치하였다.

본 연구 기간동안 10명의 환아에서 다른 호흡기 바이러스인 RSV(4명), 파라인플루엔자 바이러스(4명), 아데노 바이러스(2명)와 중복 감염이 있었고, 이들은 발열이나 기침 등의 임상 증상이 오래 지속되었다. 인플루엔자 바이러스 감염의 합병증으로 이차적 세균성 감염의 위험이 증가한다는 보고들^{1, 2, 4)}이 있으며, 본 연구에서도 α -hemolytic Streptococcus 균혈증이 있었으나 임상 양상의 차이는 없었다.

말초 혈액 내 백혈구 수와 다핵구 비율의 증가 및 적혈구 침강속도와 C-반응 단백질의 증가는 급성기 반응 혹은 이차적 세균성 감염에 의한 것으로 생각된다. 본 연구에서 creatinine phosphokinase 검사는 시행하지 않았으나, LDH의 증가(57.4%)와 AST의 증가(23.3%)가 ALT의 증가(9.3%)에 비해 현저한 것으로 보아 인플루엔자에 의한 근염 발생의 가능성을 배제할 수 없었다.

본 연구에서는 입원 후 24시간 이내에 바이러스 배양을 시행하였으나, 세포 병변 효과를 보이지 않는 경우에는 10일 이상 진단이 지연되어 대부분의 환자에서 항생제를 사용하였다. 확진된 후 항생제 사용을 중단하였으나, 일부 환자에서는 이차성 세균 감염이 의심되어 항생제 사용을 지속하였다. 이차적 세균성 감염에 의한 합병증을 동반하지 않은 인플루엔자 바이러스 감염 환자에서는 확진과 동시에 항생제 사용을 중단하여 항생제 오남용의 부작용을 줄여 나가야겠다. 이를 위해서는 바이러스 배양보다 더 빠른 진단 방법이 필요하며, 현재까지 여러 방법들이 기술되어졌으나, 미국 식품 의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서는 QuickVue Influenza Test만을 인정하고 있다²⁰⁾.

인플루엔자 예방 접종 대상은 심한 합병증을 일으킬 수 있는 고 위험군과 고 위험군에게 전파시킬 가능성이 높은 환자의 가족과 의료진, 요양 기관 근무자들로 확대되었다^{1-4, 6, 20, 21-24)}. 인플루엔자 바이러스의 유행은 주로 건강한 소아와 청소년에서 발생하여 유행 후반기에 전 연령으로 전파되므로, 예방 접종은 영유아나 노인을 대상으로 하는 것보다 학동 전기 및 학동기 아동과 청소년에게 우선적으로 실시하는 것이 효과적이라는 주장도 있다²⁵⁾. 본 연구에서는 예방 접종력을 파악할 수 있는 예가 적었기 때문에 예방 접종을 시행하지 않은 환아에서 인플루엔자 바이러스에

의한 호흡기 감염이 더 많이 발생하고 임상 양상이 심했는지는 알 수 없었다. 본 연구에서 인플루엔자의 유행은 11월에 시작하였으므로, 매년 9월부터 11월 중순까지 예방 접종을 완료하는 것이 효과적이라고 생각된다. 그러나 유행이 시작 된 후에라도 유행의 지속적 확산을 막기 위해 접종을 계속하여야 한다³⁾.

결론적으로 인플루엔자 바이러스는 매년 겨울 유행하는 소아 호흡기 감염의 중요한 원인 바이러스로서, 환자의 연령이 어릴수록 증상이 심하거나 심한 합병증을 동반할 수 있고, 심호흡계의 기저 질환이나 만성 질환을 갖고 있는 고 위험군에서는 치명적일 수 있으므로 조기 진단과 적절한 치료가 필수적이다. 또한 예방이 가능한 질환이므로 고 위험군에서는 백신 접종을 권장하여야 하며 건강한 소아와 성인도 백신 접종을 선택할 수 있다. 향후 입원하지 않은 소아나 청소년 및 성인에서의 역학 연구와 백신 효과에 대한 재검토, 심한 합병증 예방을 위한 항바이러스제 사용의 효과 등에 대한 연구들이 필요하다고 사료된다.

요 약

목적 : 국내에서도 매년 인플루엔자 바이러스가 소아 급성 호흡기 감염증의 주요 원인 바이러스로 분리되며, 매년 인플루엔자 유사 질환 환자가 발생하고 있으나, 아직 바이러스 배양이 보편화되지 못하고 진단까지 많은 시간이 필요하여 임상 진단에 의존하는 경우가 많고 확진된 환자의 임상 연구도 부족하다. 따라서 인플루엔자 바이러스가 배양된 급성 호흡기 감염 환자에서 그 유행 및 임상 양상을 분석하였다.

방법 : 1995년 2월부터 2001년 8월까지 한림대학교 한강성심병원, 강남성심병원, 동산성심병원 소아과에 급성 호흡기 감염으로 입원한 환아들을 대상으로 비인두 흡인물을 채취하여 인플루엔자 바이러스가 분리된 환아들의 의무 기록을 후향적으로 분석하였다.

결 과 :

1) 호흡기 바이러스 배양 검사를 시행한 4,533명의 비인두 흡입물 중 997명에서 호흡기 바이러스가 배양되었고, 인플루엔자 바이러스는 164례(3.6%)로 A형이 117례(71.3%), B형이 47례(28.7%)였으며, A형과 B형이 중복 감염된 예도 1례 있었다. 다른 호흡기 바이러스와 중복 감염은 10명이었으며, RSV 4명, 파라인플루엔자 바이러스 4명, 아데노 바이러스 2명이었다. 이

중 129명(A형 90명, B형 39명)의 의무 기록 고찰이 가능하였다.

2) 바이러스 분리 시기는 1995년 2월부터 3월까지 2례(B형 2례), 1995년 11월부터 1996년 6월까지 10례(A형 9례, B형 1례), 1996년 12월부터 1997년 6월까지 58례(A형 43례, B형 15례), 1997년 11월부터 1998년 4월까지 14례(A형 14례), 1998년 12월부터 1999년 4월까지 17례(A형 14례, B형 3례), 1999년 12월부터 2000년 4월까지 46례(A형 20례, B형 26례), 2000년 12월부터 2001년 4월까지 17례(A형 17례)이었다.

3) 남아 85(65.9%)명, 여아 44명(34.1%)이었고, 연령 분포는 17일부터 8년 7개월까지로 중앙 연령은 15개월(A형 13개월, B형 17개월)이었다. 12개월 미만의 영아가 51명(39.5%), 2세 미만의 영유아가 86명(66.7%)으로 대부분을 차지하였다.

4) 기저 질환을 가진 환아는 25명(19.4%)이었으며, 천식 15명, 기관지 폐이형성증을 동반한 미숙아 4명, 선천성 심장 질환 2명 등이었다.

5) 임상 진단은 폐렴 47례(36.4%), 크룹 30례(23.3%), 세기관지염 19례(14.7%), 기관기관지염 17례(13.2%), 합병증을 동반하지 않은 인플루엔자 17례(13.2%), 중이염 12례(9.3%), 천식 악화 12례(9.3%), 부비동염 7례(5.4%), 열성 경련 6례(4.7%) 순이었다.

6) 발열과 기침은 대부분의 환자에서 있었고, 가래, 비루, 식욕부진, 구토 등이 흔하였으며, 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 A형 인플루엔자에서 더 심한 증상을 보였다. 진찰 소견은 인두 발적 70.5%, 편도 비대 31.8%, 고막 충혈 12.4%, 수포음 35.7%, 천명 26.4%, 건성 수포음 24.8%, 협착음 14.0%, 흉곽 함몰 10.9%이었고, 경부 강직, 간 비대, 결막 충혈을 동반한 경우도 있었다.

7) 말초 혈액 백혈구 수는 37명(28.7%), C-반응 단백질은 55명(42.6%), 적혈구 침강 속도는 78명(60.5%), AST는 30명(23.3%), ALT는 12명(9.3%), LDH는 74명(57.4%)에서 증가되었다.

8) 흉부 방사선 소견은 정상(64명, 54.2%), 폐문 주위 침윤(26명, 22.1%), 폐경화(14명, 11.9%), 과팽창(11명, 9.3%), 무기폐(6명, 5.1%), 하인두 확장(6명, 5.1%) 순이었다.

9) 평균 입원 기간은 6.8 ± 3.95 일(A형 7.1 ± 3.10 일, B형 6.2 ± 2.51 일)이었고, 항바이러스제를 투여한 예는 없었으며, 대부분의 환아에서 항생제 치료를 받았다.

심실 중격 결손을 동반한 다운 증후군 환자 1명이 A 형에 의한 폐렴으로 기계 환기 요법을 받았으나 사망하였고, 그 외의 환아들은 모두 회복되어 퇴원하였다.

결론 : 인플루엔자 바이러스는 매년 겨울 유행이 시작되어 봄까지 지속되었고, 3년을 주기로 환자가 많이 발생하였으며, A형은 매년 분리되나 B형은 매년 분리되지 않았고, A형의 유행 이후에 B형이 유행하였다. 임상 양상은 A형에서 B형보다 더 심한 경향을 보였고, 어린 영유아나 기저 질환을 가진 소아는 심한 합병증이 발생하였기에 인플루엔자 감염의 예방과 조기 진단 및 치료가 중요하다고 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Wright P. Influenza virus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000:987-90.
- 2) Stamboulian D, Bonvehi PE, Nacinovich FM, Cox N. Influenza. Infect Dis Clin North Am 2000;14:141-66.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). MMWR 2001;50:1-46.
- 4) Siberry GK. Complications of influenza infection in children. Pediatr Ann 2000;29:683-90.
- 5) Denny FW, Clyde WA. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. J Pediatr 1986;108:635-46.
- 6) Betts R. Influenza virus. In: Mandell GL, Bennett J, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995:1546-67.
- 7) 국립보건원. 2000-2001 절기 인플루엔자 표본 감시 결과. 감염병발생정보 2001;12:86-90.
- 8) 국립보건원. 2001-2002 절기 인플루엔자 바이러스 분리: 전국. 감염병발생정보 2002;13:5.
- 9) 이환중, 윤보영, 김미란, 윤종구. 소아 급성 하기도 감염의 원인 바이러스 및 이의 유행 양상. 감염 1995;27:319-31.
- 10) 이남용, 기창석, 김수정, 이용화, 정규영, 이상일 등. 1996-1997년 겨울철에 유행한 인플루엔자의 임상역학적 분석 및 원인 바이러스의 분리. 감염 1997;29:

- 263-70.
- 11) 나송이, 홍정연, 최은화, 윤보영, 이환중. 소아의 급성 바이러스성 하기도 감염증의 원인 및 임상상. 소아과 1996;39:1690-8.
- 12) 이주연, 박종원, 안정배, 신구철, 김지희, 김석현 등. 전국 표본 감시 체계로 조사된 1997-1998년 국내에서 발생한 인플루엔자 유행 양상. 감염 1999;31:1-8.
- 13) Kim MR, Lee HR, Lee GM. Epidemiology of acute viral respiratory tract infections in Korean children. J Infect 2000;41:152-8.
- 14) 이길형, 김우경, 김미란, 김덕하, 이혜란, 박종영 등. 인플루엔자 바이러스에 의한 소아 하기도 감염. 소아과 1998;41:1623-31.
- 15) 나송이, 박수은, 박진영, 이환중. 8년간(1990-1998) Influenza virus의 유행양상. 감염 1999;31:210-6.
- 16) Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Peter G, Halsey NA, Marcuse EK, Pickering LK, editors. 1994 Redbook: Report of the committee on infectious diseases. 23rd ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1994:275-83.
- 17) Marx A, Torok TJ, Holman RC, Clarke MJ, Anderson LJ. Pediatric hospitalization for croup (laryngotracheobronchitis): biennial increases associated with human parainfluenza virus 1 epidemics. J Infect Dis 1997;176:1423-7.
- 18) Putto A, Ruuskanen O, Meurman O. Fever in respiratory virus infections. Am J Dis Child 1986;140:1159-63.
- 19) 국립보건원. 인플루엔자. 감염병발생정보 1996;7:111-6.
- 20) Poehling KA, Edwards KM. Prevention, diagnosis, and treatment of influenza: current and future options. Curr Opin Pediatr 2001;13:60-4.
- 21) Centers for Disease Control and Prevention. Update: influenza activity-United States, 2002 season. MMWR 2002;51:77-80, 91.
- 22) Mossad SB. Prophylactic and symptomatic treatment of influenza: current and developing options. Postgrad Med 2001;109:97-105.
- 23) King JC. Influenza vaccines. Pediatr Ann 2000; 29:692-7.
- 24) Wright PF, Ross KB, Thompson J, Karzon DT. Influenza: a infections in young children. N Engl J Med 1977;296:829-34.
- 25) Glezen WP. Emerging infections: pandemic influenza. Epidemiol Rev 1996;18:64-77.