

## 2004년 상반기에 부산 지역 소아에서 유행한 독감에서 Oseltamivir의 치료 효과

메리놀병원 소아과, 부산광역시 보건환경연구원\*

박수경 · 최소영 · 김성미 · 김길현 · 정진화 · 최임정 · 조경순\*

### Clinical Effects of Oseltamivir in Children with Influenza in Busan, in the First Half of 2004

Soo Kyoung Park, M.D., So Young Choi, M.D., Sung Mi Kim, M.D., Gil Heun Kim, M.D.  
Jin Hwa Jung, M.D., Im Jung Choi, M.D. and Kyung Soon Cho, Ph.D.\*

Department of Pediatrics, Maryknoll Hospital, Institute of Health & Environment\*, Busan, Korea

**Purpose :** Although influenza is one of the most important causes of acute respiratory tract infections in children, effective antiviral therapies are not common and there are only a few clinical studies on treatment of influenza in children. We evaluated the efficacy of oseltamivir in the treatment of naturally aquired influenza in children during the first half of 2004 in Busan.

**Methods :** From January 2004 to June 2004, throat swabs and nasal washes were performed and cultured for the isolation of influenza virus and tested by rapid antigen detection test(QuickVue influenza test) in children with suspected influenza infections. The children who responded positively to the QuickVue influenza test, we divided into two groups : an oseltamivir treatment group and a control group. We compared their clinical symptoms(including fever duration) and diagnosis. The medical records of patients with influenza virus infection were reviewed retrospectively.

**Results :** A total of 621 individuals were suspected of influenza infection. Influenza viruses were isolated in 79(17.2 percent) out of 621 patients examined. QuickVue influenza tests were positive in 181 cases. The treatment group(83 individuals) received oseltamivir twice daily for 5 days, and the control group(99 individuals) were administered only symptom relief medicine. There was no differences between the two groups in clinical diagnosis and symptoms. Oseltamivir treatment reduced the fever duration and other respiratory symptoms. There were no adverse events associated with oseltamivir treatment.

**Conclusion :** Our data suggest that oral oseltamivir treatment reduces the fever duration and other respiratory symptoms of acute influenza without side effects in children. (Korean J Pediatr 2005;48: 976-985)

**Key Words :** Influenza, Children, Antigen, Test, Oseltamivir

### 서 론

인플루엔자는 급성 바이러스성 호흡기 감염증으로서 이환된 환자는 갑작스런 발열, 기침, 근육통, 비출혈, 두통, 전신 쇠약 등의 증상을 보인다. 폐렴, 모세기관지염, 크룹, 중이염, 부비동염과 같은 호흡기 합병증이 흔하고, 뇌증, 근염, 심근염, 심낭염과

같은 신경계, 순화기, 근육계 합병증도 초래하므로 어린 소아나 노인, 기저 질환자, 면역결핍환자에서는 치명적일 수 있다<sup>1,2</sup>. 미국에서 연간 인플루엔자 합병증으로 인한 입원과 사망은 각각 15만명, 2만명에 이른다<sup>3</sup>. 인플루엔자의 전파는 바이러스에 감염된 환자가 기침이나 재채기를 할 때 분비되는 호흡기 비말을 통해서 사람에서 사람으로 전파된다. 소아는 항체가 형성되어 있지 않아 높은 감염률을 보이고<sup>1</sup> 전염 기간도 더 길어 증상 시작 후 7일까지도 전염력이 있으며 아주 어린 아이에서는 증상 발현 전에도 바이러스 분비기간이 더 길기 때문에 인플루엔자 유행에 있어 소아의 역할은 중요하다<sup>1,2</sup>. 따라서, 소아에서 인플루엔자에 대한 치료와 예방이 중요하며, 예방 접종과 적절한 항바이러스

접수 : 2004년 11월 24일, 승인 : 2005년 6월 20일

책임저자 : 김성미, 메리놀병원 소아과

Correspondence : Sung Mi Kim, M.D.

Tel : 051)461-2298 Fax : 051)464-9115

E-mail : ksm7090@hanmail.net

스제의 사용으로 인플루엔자를 효과적으로 감소시킬 수 있다<sup>4)</sup>. Oseltamivir는 청소년과 성인에서 인플루엔자 A, B의 치료와 예방에, 그리고 1세 이상의 소아에서 인플루엔자의 치료에 사용하도록 승인 받은 약물이다.

Oseltamivir는 인플루엔자 A, B 바이러스의 복제에 필수적인 neuraminidase glycoprotein의 효과적이고 선택적인 억제제인 oseltamivir carboxylate의 전구 약물(prodrug)로서 oseltamivir 그 자체는 neuraminidase에 대한 억제 효과를 보이지는 않지만 간의 carboxylesterase에 의해 빠르게 oseltamivir carboxylate로 대사되어 효과를 나타낸다. Couch<sup>4)</sup>와 Nicholson 등<sup>5)</sup>의 임상 연구에서 건강한 성인과 자연 획득된 열성 인플루엔자 환자에서 oseltamivir는 인플루엔자 증상의 중증도와 기간을 약 40%까지 의미 있게 감소시킨다고 하였다. Oseltamivir의 가장 흔한 부작용은 위장관계 증상으로서 일시적이고 경미한 구토와 구역이 흔하고 이는 음식과 동시에 섭취하였을 때 경감될 수 있다<sup>6)</sup>.

인플루엔자는 국내 소아 급성 호흡기 감염증의 주요 원인이며, 매년 인플루엔자 유사 질환 환자가 발생하고 있으나 국내에서의 인플루엔자 치료는 주로 증상 조절에 의존하는 경우가 많고 또한 어린 연령에서 사용 가능한 경구 oseltamivir에 대한 연구도 미미한 실정이다. 따라서 본 저자들은 2004년 1월부터 6월까지의 상반기 동안 메리놀병원 외래 및 응급실을 방문한 인플루엔자 환아들에 있어서 경구 oseltamivir의 효과에 대하여 연구하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2004년 1월부터 2004년 6월까지 6개월 동안 부산 메리놀병원 소아과 및 응급실을 방문한 인플루엔자 의심 환아들에서 인후도찰물 및 콧물을 채취하여 항바이러스 요법여부를 신속하게 결정할 수 있게 하기 위하여 신속 항원 검사법(rapid antigen test)인 QuickVue 인플루엔자 테스트(Quidel Corp, San Diego, California, U.S.A.)를 시행하였고 동일한 검체를 바이러스 배양을 위해 부산광역시 보건환경연구원으로 보내었다. 신속 항원 검사법 결과 양성으로 판명이 난 경우는 즉시 항바이러스제인 oseltamivir를 하루 2번씩 5일간 사용하였고 이 경우 항바이러스제 사용에 따른 인플루엔자 바이러스의 배출 감소 여부를 확인하기 위하여 항바이러스제 복용 후 3일째 인후도찰물 및 콧물을 이용한 바이러스 배양을 다시 시행하였다. 인플루엔자가 의심되는 증상으로는 37.8°C 이상의 체온과 적어도 한가지의 호흡기 증상 즉, 기침, 인후통, 콧물 또는 비출혈과 1가지 이상의 전신 증상(두통, 몸살, 근육통, 오한, 피로)이 있을 때로 정의하였고<sup>7)</sup> 인플루엔자의 확진은 인후도찰물 및 콧물을 이용한 바이러스 배양으로 하였으며 바이러스 배양은 부산광역시 보건환경연구원에서 시행하였다.

### 2. 경구 oseltamivir 치료

2004년 상반기 메리놀병원 외래 및 응급실을 방문한 인플루엔자 의심되는 환아는 621명이었으며 그 중 QuickVue 인플루엔자 테스트에서 양성인 환아는 181명이었다. 181명의 환아 중에서 2004년 3월 13일부터 4월 15일까지는 항바이러스제인 oseltamivir를 사용하였고(83/181명) 이를 치료군으로 설정하였으며, 2004년 1월 1일부터 3월 12일까지와 2004년 4월 16일부터 6월 15일까지의 기간 동안에는 oseltamivir를 사용하지 않았고(98/181명) 이를 대조군으로 설정하였다. 이와 같은 군 분류가 이루어진 이유는 본원에서 2004년 3월 13일부터 oseltamivir를 소아의 인플루엔자 치료에 도입하였으며 6월 15일 이후부터는 약제의 생산이 중단되어 사용할 수 없었기 때문이었다.

경구 oseltamivir 사용 방법 및 용량으로는 QuickVue 인플루엔자 테스트 결과가 양성인 경우는 결과 확인 즉시 항바이러스제인 oseltamivir를 하루 2번씩 5일간 사용하였다. 1세 이상인 환아들을 대상으로 체중 15 kg 이하에서는 25 mg, 16-23 kg에서는 37.5 mg, 24-40 kg에서는 55 mg, 40 kg 이상에서는 75 mg을 하루 2번 복용하여 총 5일간 사용하였다.

### 3. QuickVue 인플루엔자 테스트

QuickVue 인플루엔자 테스트는 신속항원검사법의 일종으로 인플루엔자 A, B 바이러스의 항원에 특이적인 단일 항체를 이용하여 인플루엔자 바이러스를 검출한다. 시약의 구성은 테스트 strip, 노란 뚜껑의 플라스틱 튜브, 회색 뚜껑의 유리관, 멸균된 면봉으로 구성되며 검사 방법으로는 다음과 같다. 먼저 유리관에서 회색 마개를 제거한 후 시험관 꽃이에 유리관을 세운 후 노란 플라스틱 튜브의 마개를 돌려서 제거하고 시약을 유리관내로 짜 넣은 후 부드럽게 흔들어 유리관 내의 내용물을 녹인다. 인후도찰물 및 콧물을 도찰한 멸균 면봉을 유리관에 넣어 면봉의 끝을 유리관의 바닥과 벽에 댄 채 좌우로 3번 돌린다. 면봉의 끝을 유리관 내부에 댄 채 면봉을 검체가 잘 풀리도록 상하로 3회 돌리면서 빼낸 후 사용한 면봉은 버린다. 테스트 strip을 포장에서 꺼내어 화살표가 아래쪽으로 향한 상태로 유리관에 담근 후 10분이 지난 뒤 결과를 판독한다. 판정은 푸른색의 대조선이 나타나는 것은 strip 내로의 충분한 모세관 현상과 strip의 기능이 완벽함을 나타내며 만약 10분이 지나도 푸른 대조선이 안 나타나면 검사 결과에 문제가 있는 것으로 간주한다. 푸른 대조선과 붉은색 또는 분홍색의 검사선이 함께 나타나면 양성, 푸른 대조선만 나타나면 음성으로 판독한다.

### 4. 바이러스 검사 방법

#### 1) 바이러스 배양 시료 및 전처리

채취한 인후도찰물 및 콧물은 바이러스 수송용배지(virus transport medium, Difco, Livonia, U.S.A)에 넣어 냉장온도를 유지하면서 부산광역시 보건환경연구원으로 운반하여 바이러스 분리에 사용하였다. 바이러스 분리를 위한 검체는 인후도찰물에

penicillin(5 units/mL)/streptomycin(5 µg/mL) 및 nystatin 1,000 units/mL을 첨가한 후 4°C에서 15분 간격으로 흔들여주면서 1시간 방치하고 원심분리(한일 원심분리기, HM-160, 한일 과학 산업, 인천, 한국)한 다음 상층액을 접종 가검물로 사용하였다.

**2) 세포주**

국립보건연구원 호흡기바이러스과로부터 분양받은 Mardin-Darby canine kidney(MDCK) 세포주를 penicillin(0.05 units/mL)/streptomycin(0.05 µg/mL)과 10% 우태아혈청이 첨가된 Minimum essential medium(MEM)을 기본배지로 하여 5% CO<sub>2</sub> 농도를 유지하면서 37°C로 조정된 CO<sub>2</sub> 배양기에서 배양하였다.

**3) 바이러스의 분리**

검체를 전처리하기 위하여 실험실로 옮긴 인후도찰물에 penicillin(5 units/mL)/streptomycin(5 µg/mL) 및 nystatin(1,000 units/mL)을 첨가하여 4°C에서 1시간 방치한 후, 500×g으로 20분간 저온 원심분리하여 상층액을 접종 가검물로 사용하였다. 바이러스의 분리를 위해 미리 준비해 둔 24-well 배양용기에 단층배양 시켜 놓은 MDCK 세포주에 3-well 당 각 well에 접종용 배양액 0.5 mL를 넣은 후 전처리 된 가검물 0.3 mL씩 다중접종하고 5% CO<sub>2</sub>, 34°C로 조정된 CO<sub>2</sub> 배양기에서 10일간 배양하면서 매일 도립현미경하에서 세포병변효과(cytopathic effect, CPE)를 관찰하였다. 세포병변효과를 나타내는 검체는 2-3회 연속계대배양하여 역가를 증가시킨 후 바이러스를 분리하여 동정하기 위한 배양액 및 감염세포를 확보하였다. MDCK 세포에 CPE가 나타나는 검체는 11일간 발육시킨 계태아의 장노막과 양막에 가검물을 각각 0.2 mL씩 접종하여 34°C에서 3일간 배양한 후 계태아를 4°C 냉장고에 하루 동안 넣어 둔 다음 양막액과 요막액을 채취하여 인플루엔자바이러스 항원액으로 사용하였다.

**4) 바이러스의 확인동정**

기니아피그 심장에서 혈액을 채취하여 항응고제인 Alsever's solution(Sigma, U.S.A)을 사용한 다음, 혈구응집시험(hemagglutination test, HA test)용 인산완충액(phosphate buffered saline; PBS, pH 7.2)으로 혈구를 3번 세척하여 적혈구가 1% 농도가 되도록 희석하였다. 96 well 배양판에 바이러스 배양액을 1번 well에 100 µL 넣고 2번 well부터 12번 well까지 PBS 50 µL을 넣어 1번 well의 50 µL를 취하여 2번 well에 넣어 2배 단계 희석한 후 12번 well을 음성대조군으로 두고 1% 기니아피그 적혈구를 모든 well에 50 µL을 넣었다. 배양판을 진탕시켜 실온에서 1시간 정치시킨 후 응집이 일어나는 최종 well의 희석배수 혈구응집의 HA 역가를 판독하였다. 1:8 이상의 역가를 나타내는 검체에 대하여 2-3회 연속 계대배양하여 역가가 높은 바이러스 항원을 준비하였다. 바이러스의 동정은 FITC-conjugated anti-mouse immunoglobulin을 사용한 간접면역형광법(indirect fluorescent antibody test, IFA)으로 동정하고 형태학적 특성은 4% uranyl acetate에 약 1분간 negative stain한 다

음, 전자현미경(JEM 1200 EX2, JEOL, TEM)으로 80KV (×120K)에서 관찰하였다. 그 후 국립보건연구원 호흡기바이러스과에 의뢰하여 혈구응집억제시험(hemagglutination inhibition test, HI test)으로 아형과 항원특성을 검사한 후 일부는 미국 CDC(centers for disease control and prevention)의 세계보건기구 인플루엔자 센터에 검체를 송부하여 재확인하였다.

**5. 병력 고찰 및 통계 분석**

본 연구는 2004년 1월부터 2004년 6월까지의 자료를 후향적으로 조사하였으며 인플루엔자 감염이 의심되고 QuickVue 인플루엔자 테스트가 양성으로 나온 181명의 환아들의 환아들의 성별, 연령, 임상진단, 임상 양상, 이학적 소견, 발열 기간, 치료 경과, 인플루엔자 바이러스 배양 유무 및 경구 oseltamivir 사용 여부에 대하여 의무기록을 고찰하였다.

통계 분석은 oseltamivir를 사용한 군과 사용하지 않은 군간의 연령, 성비, 임상증상 및 진단, 발열기간에 대해 비교하였고, SAS v8.1을 사용하여 분석하였다. 연령과 발열기간은 Wilcoxon rank sum test를 사용하여 분석하였고, 성비, 임상증상 및 진단은  $\chi^2$ -test와 Fisher's exact test로 분석하였다. P value가 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

**결 과**

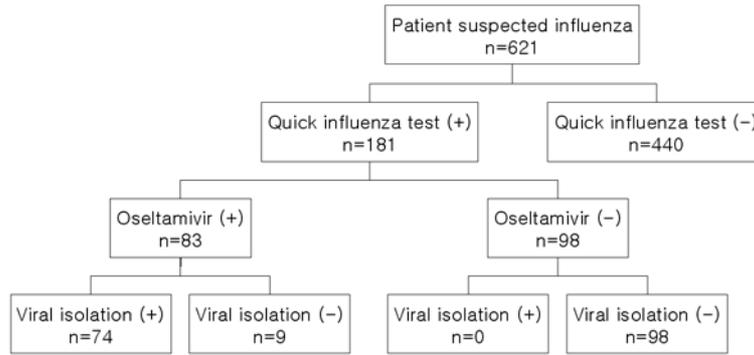
**1. 환아의 특성**

2004년 1월부터 6월까지 6개월 동안 메리놀병원 소아과 외래 및 응급실을 방문한 인플루엔자 의심 환아 중 QuickVue 인플루엔자 테스트 양성은 총 181명으로 그 중 83명은 oseltamivir를 사용하였고 98명은 oseltamivir를 사용하지 않았다(Fig. 1).

Oseltamivir를 사용한 환아 83명에서 남녀 비는 남아가 46명(55.4%), 여아는 37명(44.6%)으로 1.2:1로 나타났으며 평균 연령은 4세 7개월(12개월-16세)이었고 oseltamivir를 사용하지 않은 환아 98명 중에서의 남녀비는 남아가 55명(56.1%), 여아는 43명(44.9%)으로 1.3:1이었고, 평균 연령은 4세 9개월(2개월-13세)이었다. 두 군간에 남녀 비와 연령에 있어서 의미있는 차이는 없었다(Table 1).

**2. 임상 양상 및 이학적 소견**

Oseltamivir를 사용한 환아의 임상진단은 기관지염이 28례(33.7%), 폐렴이 21례(25.3%), 합병증을 동반하지 않은 인플루엔자 15례(18.1%), 급성 중이염 15례(18.1%), 크룹 6례(7.2%), 천식악화 3례(3.6%), 부비동염 3례(3.6%) 순으로 나타났고 oseltamivir를 사용하지 않은 환아에서는 기관지염이 35례(35.3%), 폐렴이 23례(23.2%), 합병증을 동반하지 않은 인플루엔자 18례(18.7%), 급성 중이염 17례(17.3%), 크룹 6례(6.0%), 부비동염 6례(6.0%), 천식악화 5례(5.0%) 순으로 나타나 두 군간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 2).



**Fig. 1.** The oseltamivir treatment group and no treatment group in the Quick influenza test positive and the results of viral isolation in the two groups.

**Table 1.** Age Distribution of the Children with Influenza Infection

Age(year)	Oseltamivir treatment n(%)	Control n(%)
<1	0	2( 2.0)
1	6( 7.2)	5( 5.1)
2	20( 24.0)	21( 21.4)
3	16( 19.3)	18( 18.3)
4	10( 12.0)	12( 12.2)
5	7( 8.4)	6( 6.1)
6	11( 13.3)	15( 15.3)
7	9( 10.8)	12( 12.2)
≥8	4( 4.8)	7( 7.1)
Total	83(100.0)	98(100.0)

\*Values are number(%)

**Table 2.** Clinical Diagnosis of the Children with Influenza Infection

Diagnosis*	Oseltamivir treatment n=83	Control n=98	P value
Pneumonia	21(25.3)	21(21.4)	0.7688
Croup	6( 7.2)	6( 6.0)	0.7630
Influenza	80(96.3)	95(95.9)	0.8340
Bronchitis	28(33.7)	35(35.3)	0.8530
Acute otitis media	15(18.1)	20(20.2)	0.6959
Aggravation of asthma	3( 3.6)	5( 5.0)	0.4724
Sinusitis	3( 3.6)	7( 7.0)	0.3476
Febrile seizure	2( 2.4)	3( 3.0)	0.7914

\*There were two or more diagnosis in one patient  
Values are number(%)

Oseltamivir를 사용한 환자에서 가장 흔한 임상 증상은 발열로 83명(100%)에서 나타났고 기침이 74례(89.1%), 콧물 73례(87.3%), 인두통 51명(61.4%), 두통 39명(46.9%), 오한 25례(30.1%), 근육통 38명(45.7%), 복통 19명(22.8%), 설사 15명(18.1%), 구토 9명(10.8%), 사성 6명(7.2%), 경련 3명(2.4%)에서

**Table 3.** Symptoms of Children with Influenza Infection

Symptom*	Oseltamivir treatment n=83	Control n=98	P value
Fever	83(100.0)	98(100.0)	
Chilling	25( 30.1)	33( 33.3)	0.6148
Cough	74( 89.1)	88( 89.7)	0.9135
Rhinorrhea	73( 87.9)	88( 89.7)	0.7068
Headache	39( 46.9)	46( 46.4)	0.7780
Myalgia	38( 45.7)	45( 45.4)	0.9946
Sore throat	51( 61.4)	61( 61.6)	0.7930
Abdominal pain	19( 22.8)	23( 23.2)	0.9380
Diarrhea	15( 18.1)	20( 20.2)	0.7205
Vomiting	9( 10.8)	13( 13.1)	0.7021
Hoarseness	6( 7.2)	6( 6.0)	0.7630
Seizure	2( 2.4)	3( 3.0)	0.7914

\*There were two or more diagnosis in one patient  
Values are number(%)

나타났으며 oseltamivir를 사용하지 않은 환자에서도 가장 흔한 임상 증상은 발열로 98명(100%)에서 나타났고 그 외 기침 88명(89.7%), 콧물 88명(89.7%), 인두통 61명(61.6%), 두통 46명(46.4%), 오한 33명(33.3%), 근육통 45명(45.4%), 설사 20명(20.0%), 구토 13명(13.1%), 사성 6명(6.0%), 경련 3명(3.0%)으로 나타났다(Table 3).

Oseltamivir를 사용한 환자의 경우 진찰 소견상 이후 발적이 73례(87.8%), 건성 수포음 27례(32.5%), 수포음 20례(24.0%), 고막 충혈 15례(18.0%), 천명 3례(3.6%), 경부 강직 5례(6.0%), 결막 충혈 5례(6.0%) 순으로 나타났다. Oseltamivir를 사용하지 않은 환자의 경우 이학적 검사상 이후 발적이 87례(87.8%), 건성 수포음 33례(33.2%), 수포음 20례(20.2%), 고막 충혈 20례(20.2%), 천명 6례(6.0%), 경부 강직 5례(5.0%), 결막 충혈 5례(5.0%) 순으로 나타났다. 두 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 4).

**Table 4.** Signs of Children with Influenza Infection

Sign*	Oseltamivir treatment n=83	Control n=93	P value
Throat injection	73(87.9)	87(87.8)	0.6899
Rale	20(24.0)	20(20.2)	0.5461
Rhonchi	27(32.5)	33(33.2)	0.8773
Wheezing	3( 3.6)	6( 6.0)	0.5109
Stridor	8( 9.6)	5( 5.0)	0.7283
TM injection	15(18.0)	20(20.2)	0.7317
neck stiffness	5( 6.0)	5( 5.0)	0.7843
Conjunctival injection	5( 6.0)	5( 5.0)	0.7843

\*There were two or more signs in one patient  
Values are number(%)

### 3. Oseltamivir 복용 후 인플루엔자 바이러스 배양

QuickVue 인플루엔자 테스트 양성 181례 중 74례(40.8%)에서 인플루엔자 바이러스가 배양되었고 인플루엔자 바이러스가 분리된 환아들 중 Influenza A/Fuzian/412/2002(H3N2)형 62례(82.2%), Influenza B/Homkong/330/2001형이 12례(17.7%)였다. 인플루엔자 바이러스가 배양된 환아 74명은 모두 oseltamivir 사용군에 속하였다(Fig. 2).

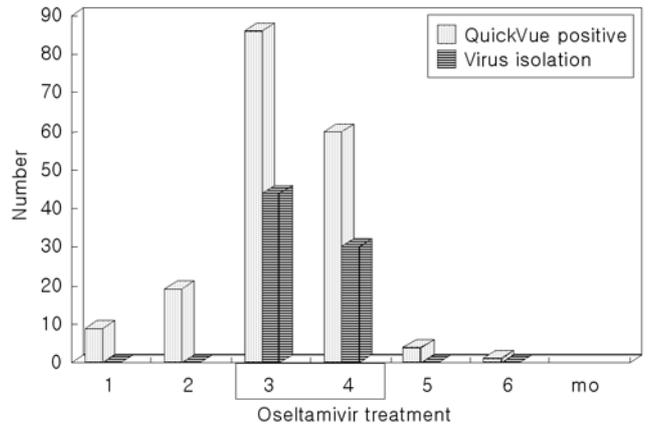
### 4. 발열 기간과 oseltamivir 복용 후 부작용

QuickVue 인플루엔자 테스트 양성이었던 총 181명의 환자의 평균 발열 기간은 4.8일이었고 oseltamivir를 사용한 환아들의 평균 발열 기간은 4.3일, oseltamivir를 사용하지 않은 환아의 평균 발열 기간은 5.2일로 나타났으며 oseltamivir 사용군에서 의미있게 감소함을 알 수 있었다(P value : 0.0002). 모든 환아에서 특별한 문제없이 모두 회복되어 양호한 경과를 보였다. Oseltamivir를 사용한 환아들은 발열 기간 4-5일이 39명(46%)으로 가장 많았고 oseltamivir를 사용하지 않았던 98명의 환아들의 경우에는 발열기간 5-6일이 43명(43.8%)으로 가장 많은 부분을 차지하였다. 또한 oseltamivir 사용 후 평균 발열 일수는 1.4일로 나타났다(Fig. 3). 인플루엔자 바이러스 감염으로 인해 위장관계 증상, 구토, 구역, 복통을 호소하는 환아는 있었으나 oseltamivir 사용 후 상기 증상이 악화되거나 새로운 위장관계 증상이 나타난 경우는 없었고, 약물을 중단한 경우도 없었다.

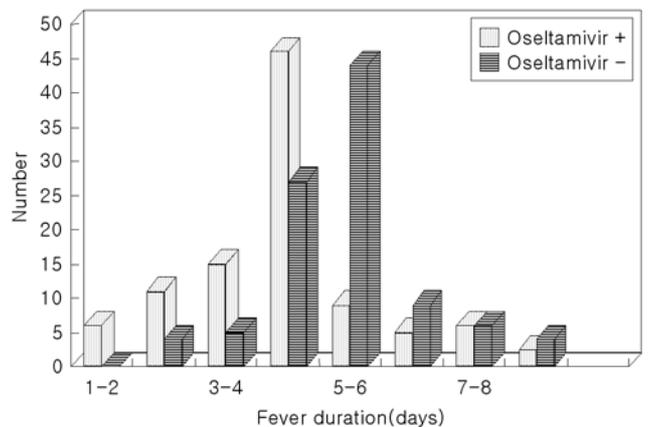
### 5. Oseltamivir 사용 후 바이러스 재배양되었던 환아들의 특징

Oseltamivir를 사용한 83명 중 인플루엔자 바이러스가 배양되었던 총 74명의 환아는 oseltamivir를 사용하고 난 3일 후에 바이러스 재배양을 시행한 결과 70명에서는 바이러스가 배양되지 않았으나 4명에서는 인플루엔자 바이러스가 재배양되었다.

인플루엔자 바이러스가 재배양된 4명의 환아는 남아가 3명, 여아가 1명이었으며 평균 연령은 3세 6개월(1-5세)로 나타났다. 임상 진단으로는 폐렴이 1례, 기관지염이 2례, 합병증을 동반하



**Fig. 2.** Monthly distribution of patients with QuickVue test positive and with culture proven influenza virus infections.

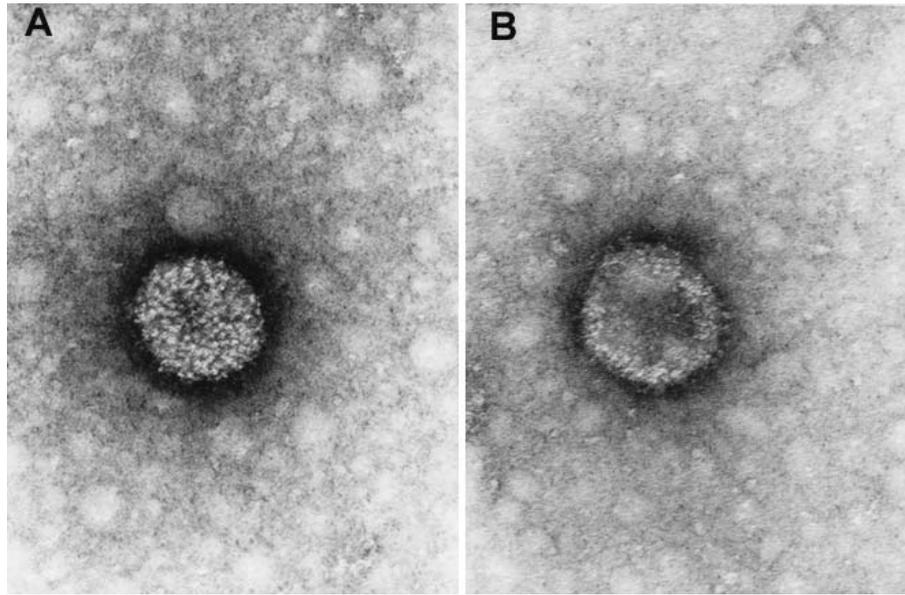


**Fig. 3.** Fever duration of acute respiratory tract infections by influenza virus in children(Oseltamivir + vs Oseltamivir -).

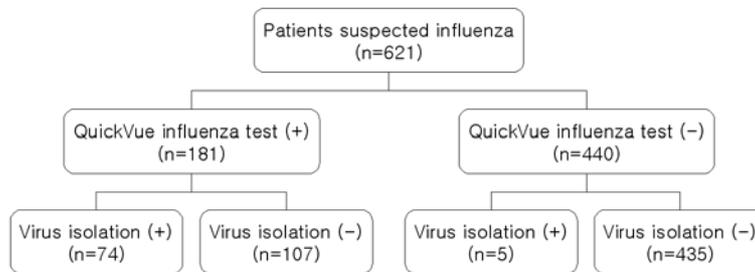
지 않은 인플루엔자 2례로 나타났다. 임상 증상으로는 4례 모두에서 발열, 기침이 동반되었고, 3례에서 콧물, 2례에서 인두통, 근육통에 나타났고 1례에서 두통이 동반되었다. 이학적 검사 상 3례에서 건성 수포음, 1례에서 수포음, 2례에서 인후발적, 1례에서 결막 충혈이 관찰되었고 발열 기간은 각각 3일, 4일, 4.5일, 8일이었고 평균 4.9일로 나타났다. 바이러스 동정 결과 Influenza A/Fuzian/412/2002(H3N2)형이 3례, Influenza B/Homkong/330/2001형이 1례에서 보고되었고 특별한 문제없이 모두 회복되었고 oseltamivir를 사용한 후 바이러스 배양에서 음성을 보였던 환아들과 임상 증상, 진단과 이학적 소견상에 의미있는 차이는 없었다.

### 6. 인플루엔자 바이러스의 전자현미경적 관찰

환자의 인후도찰물을 전처리하여 세포주에 단층 배양한 결과 MDCK 세포에서 뚜렷한 병변 효과를 나타낸 인플루엔자 의심 바이러스주를 연속적으로 2-3회 계대배양하여 역가를 높인 후 4% uranyl acetate에 약 1분간 negative stain한 다음, 전자현



**Fig. 4.** Transmission electron micrographs of isolated virus. (A) Influenza A virus (H3N1), (B) Influenza B virus. This 100 nm sized virus is stained by 4% uranyl acetate(JEM 1200 EX2, JEOL, TEM) 80KV(×120 K).



**Fig. 5.** The results of QuickVue influenza test and virus isolation in patients suspected influenza virus infection.

**Table 5.** Dosage Recommendations for the Treatment of Influenza with Oseltamivir for 5 Days Based on Bodyweight and Age in Children Aged 1-18 Years

Bodyweight range(kg)	Age	Oseltamivir dose(mg)
≤15	1-3	30 mg bid
16-23	4-7	45 mg bid
24-40	8-12	60 mg bid
>40	>13	75 mg bid

\*bid=twice daily

미경(JEM 1200 EX2, JEOL, TEM)으로 80KV(×120 K)에서 관찰한 결과 인플루엔자 A형과 B형(Fig. 4) 모두 구형을 나타내었다.

### 고 찰

인플루엔자 감염은 RNA orthomyxoviruses에 속하는 single

stranded RNA 바이러스인 인플루엔자 바이러스에 의해 발생하며 인플루엔자 바이러스는 항원성에 따라 A, B, C 형으로 분류된다<sup>8)</sup>. 인플루엔자 바이러스는 두 가지의 당단백 표면 항원인 hemagglutinin(HA)과 neuraminidase(NA)를 가지고 있는데, HA는 바이러스가 세포에 침투시 바이러스의 부착을 용이하게 하며, NA는 세포에서 증식한 바이러스의 방출을 용이하게 한다<sup>8-10)</sup>. HA(H1-H15)와 NA(N1-N9)의 특성에 따라 몇 가지 아형으로 분류되는데, 사람에서는 주로 세 가지 HA(H1, H2, H3)와 두 가지 NA(N1, N2)에 의해 인플루엔자 유행이 일어나게 된다. 전형적인 증상으로는 갑작스러운 발열과 마른기침, 인후통, 근육통이 특징적이며 혼한 감기와는 달리 권태감, 피곤 등의 증상이 며칠 동안 지속된다. 가장 혼한 합병증은 폐렴이며, 인플루엔자 폐렴이나 이차적인 세균성 폐렴이 발생한다. 때문에 노년층이나 만성 질환자는 기저 질환 악화와 합병증으로 사망하기도 한다. 뇌증, transverse myelitis, 근염, 심근염, 심낭염도 올 수 있으며, 소아에서 아스피린 사용으로 인플루엔자 감염 후 라이 증후



채취 후 냉장 보관까지의 기간동안 바이러스 생존율을 높이기 위해 검체 채취 즉시, 아이스박스에 담아 운반하였으며, 보건 환경 연구원의 도움을 얻어 일주일에 1회 검체 수거에서 2회의 빈도로 늘려 검체 채취로부터 배양까지의 시간을 단축시켰다. 이 점이 본 연구에서 1, 2월에 바이러스 배양률이 낮고 3, 4월에 높았던 원인으로 생각된다. 바이러스가 분리되었던 3, 4월은 oseltamivir를 사용하였던 기간이어서 인플루엔자 양성인 환아들은 모두 oseltamivir를 투여받은 것으로 나타나 인플루엔자 바이러스가 모두 치료군에서 분리되었다. 대조군 기간인 1, 2월에는 인플루엔자 바이러스 분리되지 않았고 5, 6월에는 인플루엔자 유행이 점차 줄어들면서 QuickVue 양성인 환아도 5명으로 감소하였고 보건 환경연구원의 검체 수거 및 수송이 3, 4월 만큼 효과적으로 이루어지지 않아 바이러스가 분리되지 않았던 것으로 생각된다. 결과적으로, 본 연구에서는 대조군에서 인플루엔자가 배양되지 않아서 치료군과 대조군간에 바이러스 배양 상태에서 oseltamivir의 치료 효과를 비교 할 수밖에 없었다. 이 점이 본 연구에서 제한점으로 생각된다. QuickVue 인플루엔자 테스트 결과 양성이었던 181명의 환아 중 oseltamivir를 사용한 군과 사용하지 않은 군간의 남녀비, 평균연령에 차이는 없었고, 두 군간에 임상진단과 진찰 소견에서도 의미있는 차이는 없었다. QuickVue 인플루엔자 테스트 결과 양성이었던 총 181명의 환아 중 oseltamivir를 사용하였던 83명의 환아들의 경우 발열 기간 4-5일이 가장 많았고, 평균 발열 일수는 4.3일로 나타났으며 oseltamivir를 사용하지 않았던 98명의 환아들의 경우에는 발열 기간 5-6일이 가장 많고 평균 발열 일수는 5.2일로 나타나 oseltamivir를 사용한 군에서 발열기간 및 평균 발열 일수의 의미 있는 감소를 확인할 수 있었고( $P$  value : 0.0002), oseltamivir 사용후 평균 발열기간은 1.4일로 항바이러스제 복용후 대부분에서 2일 이내에 해열이 되는 것을 관찰할 수 있었다. 이는 Mita-mura 등<sup>30)</sup>이 신속 항원 검사법을 이용하여 인플루엔자로 진단된 환아들을 대상으로 시행한 연구에서 oseltamivir 치료시작 후 평균 발열기간이 1.7일로 보고된 것과 일치하는 결과이다. Oo 등<sup>32)</sup>의 연구에 따르면 oseltamivir 사용시 임상 증상의 중증도와 기간을 40%까지 감소시킬 수 있다고 하였으며, Whittley 등<sup>33)</sup>의 연구에 의하면 인플루엔자가 의심이 되는 1세 이상의 소아에서 증상 발생 48시간 이내에 oseltamivir를 사용하였을 때 기침, 콧물, 및 발열의 기간이 감소하였고, 새로 진단된 급성 중이염의 빈도를 44%까지 감소시키며 또한 항생제 사용을 감소시킨다고 하였다. Lin 등<sup>7)</sup>에 의하면, oseltamivir 사용군에서 대조군에 비해 발열 기간이 46.8시간 감소하고, 정상 생활로 복귀하는데 걸리는 시간이 대조군에서 11일인 반면, oseltamivir 사용군에서는 6일이라고 하였다. 이런 항바이러스제는 인플루엔자 바이러스의 증식이 감염 2일 후에 정점에 달하기 때문에 인플루엔자 발현 후 48시간 내에 사용하는 것을 권하고 있고<sup>34)</sup> 빨리 투여할 수록 치료효과를 증진시킬 수 있다고 한다<sup>35)</sup>. Treanor 등<sup>3)</sup>에 따르면 oseltamivir를 증상 발현 36시간 내 투여하였을

때 병일을 30%까지 감소시키며, Nicholson 등<sup>4)</sup>은 24시간 내에 oseltamivir 투여시 37%의 병일 감소를 가져온다고 하였다. 본 연구에서는 oseltamivir 사용시점을 QuickVue test 양성 확인 즉시로 하여 증상 발현 후 시간이 48시간 이상 경과한 경우도 있었으나, 항바이러스제를 사용한 환아에서 사용하지 않았던 환아보다 평균 발열 기간이 짧음을 알 수 있었다. 또한, 기침이나 콧물의 감소 등도 임상적으로 확인할 수는 있었으나, 정량적인 의료 기록이 미비해서 정확한 비교를 할 수는 없었다. oseltamivir 사용시 부작용으로 위장관계 증상이 가장 흔히 발생하는데, 본 연구 기간 동안에는 인플루엔자 감염으로 인해 구토나, 구역, 복통을 호소하는 경우는 있었지만, 약물 투여로 인해 이들 증상이 악화되거나, 그로 인해 약물을 중단한 경우는 1례도 없었다. 인플루엔자 바이러스가 배양되었던 79명 중 74명에서 QuickVue 인플루엔자 테스트가 양성이었고 74명 모두에서 항바이러스제를 사용하였다. 그중 70명(93.3%)에서 항바이러스제 복용 3일 후 바이러스 배양에서 음성으로 나타나, 항바이러스제 사용 후 바이러스 배출이 현저히 감소함을 알 수 있었다.

본 연구에서 바이러스가 배양되었던 총 74명의 환아는 oseltamivir를 사용하고 난 3일 후에 바이러스 재배양을 시행한 결과 70명에서는 바이러스가 배양되지 않았으나 4명에서는 인플루엔자 바이러스가 재배양 되어 oseltamivir에 resistance를 보였는데 이들 4명의 연령, 임상 증상과 진단, 발열 기간이 나머지 70명과 차이가 없었고 약물 순응도도 좋은 편이었다. 이들 4명에서 oseltamivir를 사용한 후 발열 기간은 평균 1.3일로, 재배양 음성이었던 환아와 마찬가지로 2일 이내에 해열이 되었고 모두 특별한 문제없이 회복되었다. Oseltamivir가 이들 환아에서 동정된 바이러스에 어떠한 영향을 미쳤는지에 대해 유적학적인 검사가 필요할 것으로 생각된다. 인플루엔자에 대한 새로운 항바이러스제의 치료는 저항 바이러스의 출현의 가능성이 있다. oseltamivir에 내성을 가지는 바이러스는 amantadine이나 rimantadine의 경우보다 출현 빈도가 낮지만, 이전보다 내성의 빈도가 증가하고 있어 충분한 자료가 필요하다<sup>36)</sup>. Amantadine과 rimantadine의 경우, 인플루엔자 A 바이러스의 M2 단백질의 이온 채널 활성을 억제함으로써 약리 작용을 나타내는데, 저항 바이러스는 여전히 정상적인 활성을 가져 전염성과 병원성을 그대로 보유하고 있는 것이 이미 증명된 바 있다. 반면, oseltamivir carboxylate는 NA의 active site에 특정적으로 결합함으로써 돌연변이가 발생한 경우에도 효소 활성이 저하되어 전염력을 약화시킨다<sup>37)</sup>. 인플루엔자 바이러스가 oseltamivir에 노출된 후 가장 흔히 발생하는 돌연변이는 인플루엔자 N2 NA에서 292 position에 있는 아미노산기인 lysine이 arginine으로 치환된 것으로 R292K NA라고 하며, 그 외 N1에서 H274Y 돌연변이나 E119M 돌연변이가 있다. 돌연변이 neuraminidase는 oseltamivir에 대한 감수성이 300배나 떨어지기는 하지만, 바이러스의 감염성, 복제능력, 병원성에 있어서는 상당한 감소를 가져오게 되어 임상적으로도 전염력이 떨어지게 된다<sup>38)</sup>. 따라서, 인플루엔자 A에만

효과가 있고 억제 내성이 많은 amantadine보다 인플루엔자 A, B에 모두 효과가 있고 내성이 적으며, 또한 내성이 생기는 경우에도 전염력을 약화시키는 oseltamivir가 인플루엔자 치료에 더 효과적이어서 선호되고 있다. 본 연구에서는 신속 항원 검사법 결과 양성이었던 환자를 대상으로 치료군과 대조군으로 나누어 oseltamivir의 임상 효과를 비교하였는데 두 군간의 바이러스 배양결과에 차이가 있었던 점이 본 논문의 한계로 생각되며 앞으로는 좀 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 이중 맹검 임상 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한, oseltamivir 사용 후 인플루엔자 바이러스의 배출 감소 여부를 확인하기 위하여 시행한 재배양 결과상 양성이었던 환자들에서 약물 내성에 대한 조사가 이루어져야 할 것으로 사료된다. 인플루엔자 바이러스는 매년 겨울과 봄에 유행하는 소아 호흡기 감염의 중요한 원인 바이러스로서, 환자의 연령이 어릴수록 증상이 심하거나 심한 합병증을 동반할 수 있으므로 진단과 적절한 치료가 필수적이다. 소아에서 인플루엔자의 치료로 neuraminidase 억제제인 경구 oseltamivir를 사용함으로써 인플루엔자의 발열기간을 감소시키고 이차적인 합병증의 빈도를 감소시킬 수 있다.

**요 약**

**목적** : 인플루엔자는 소아 호흡기 질환의 중요한 원인이 되고 있으며, 심각한 합병증과 사망률을 가진다. 예방 및 치료를 위해 효과적인 항바이러스제 치료가 필요하지만 소아에서 항바이러스제 치료는 일반적이지 않으며, 그에 대한 자료도 부족한 실정이다. 본 연구에서는 neuraminidase의 억제제로서 인플루엔자 A와 B 바이러스에 모두 효과를 가지는 경구 oseltamivir의 효과에 대해 연구함으로써 앞으로 소아의 인플루엔자 치료에 있어서의 도움을 제공하려 한다.

**방법** : 2004년 1월부터 6월까지 부산 메리놀병원 외래, 입원 및 응급실 방문 환자 중 인플루엔자 바이러스 감염이 의심이 되는 환자 621명에서 인후도찰물 및 콧물을 채취하여 인플루엔자 바이러스 배양을 실시하였고, QuickVue test를 시행하였다. QuickVue test에 양성을 보인 181명의 환자들을 oseltamivir를 사용한 군과 사용하지 않은 군으로 나누었고, 이들의 임상 양상과 진단을 비교함으로써 oseltamivir의 치료 효과에 대하여 후향적으로 조사, 분석하였다.

**결과** : 연구기간 동안 621명의 인플루엔자 의심 환자 중 79명(12.7%)에서 인플루엔자 바이러스가 분리되었고, QuickVue 인플루엔자 테스트에 양성을 보인 환자는 181명이었다. QuickVue 인플루엔자 테스트에 양성을 보인 181명 중 83명에서 oseltamivir를 5일간 하루 2회 사용하여 oseltamivir 사용군으로, 98명은 증상 완화제만을 사용하여 oseltamivir 비사용군으로 정하였다. 두 집단간에 임상 증상과 진단은 차이가 없었고, oseltamivir 사용군에서 발열 기간의 의미 있는 감소를 확인할 수 있었다. 본 연구 기간 동안에는 인플루엔자 감염으로 인해 구토나,

구역, 복통을 호소하는 경우는 있었지만, 약물 투여로 인해 이들 증상이 악화되거나, 그로 인해 약물을 중단한 경우는 1례도 없었다.

**결론** : 본 연구 결과를 통해 소아에서 인플루엔자 치료에 oseltamivir를 사용함으로써 부작용 없이 발열 기간과 다른 호흡기 증상을 감소시킬 수 있음을 알 수 있다.

**References**

- 1) Glezen WP. Influenza and hospitalizations in children. *N Engl J Med* 2000;342:1752-3.
- 2) Simonsen L, Fukuda K. The impact of influenza on hospitalization. *J Infect Dis* 2000;181:831-7.
- 3) Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized, controlled trial. *JAMA* 2000;283:1016-24.
- 4) Couch RB. Prevention and treatment of influenza. *N Engl J Med* 2000;343:1778-87.
- 5) Nicholson KG, Aoki FY, Ostelhaus ADME, Trottier S, Carexicz O, Mercier H, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized, controlled trial. *Lancet* 2000;355:1845-50.
- 6) Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999;341:1336-43.
- 7) Lin JT, Yu XZ, Cui DJ, Chen XY, Zhu JH, Wang YZ, et al. A multicenter randomized controlled study of the efficacy and safety of oseltamivir in the treatment of influenza in a high risk population. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2004;27:455-9.
- 8) Bettes R, Mandell GL, Bennet J, Dolin R. Principles and practice of infectious disease. 4th ed. New York: Churchill Livingstone Inc. 1995:1546-67.
- 9) Wrigh P, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000:987-90.
- 10) Vtaková T, Nermut MV, Hay AJ. The NB protein is an integral component of the membrane of influenza B virus. *J Gen Virol* 1996;77:1689-94.
- 11) Choi YH. Prevention and treatment of influenza. *J Korean Med Assoc* 2002;45:1487-95.
- 12) Schmidt AC. Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review. *Drugs* 2004;64:2031-46.
- 13) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). *MMWR* 1998; 48:1-28.
- 14) Hall CB, Dolin R, Gala CL. Children with influenza A infection: treatment with rimantadine. *Pediatrics* 1987;80:275-82.
- 15) Hayden FG, Gwaltney JM Jr, Van de Castle RL, Adams KF, Giodani B. Comparative toxicity of amantadine hydrochloride and rimantadine hydrochloride in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;19:226-33.
- 16) Hayden FG, Belshe RM, Clover RD, May AJ, Oakes MG,

- Soo W. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 1989;321:1696-702.
- 17) Hyden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ, Felming DM, Aoki FY, Nicholson KG, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *N Engl J Med* 1997;337:874-80.
  - 18) MIST. Randomized trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *N Engl J Med* 1998;352:1877-81.
  - 19) Englund JA. Antiviral therapy of influenza. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13:120-8.
  - 20) McClellan K, Perry CM. Oseltamivir: A review of its use in influenza. *Drugs* 2001;61:263-83.
  - 21) Quach C, Newby D, Daoust G, Rubin E, McDonald J. QuickVue influenza test for rapid detection of influenza A and B viruses in a pediatric population. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:925-6.
  - 22) Poehling KA, Griffin MR, Daoust G, Rubin E, McDonald J. QuickVue influenza test for the rapid detection of influenza A and B viruses in a pediatric population. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:925-6.
  - 23) Yamazaki M, Mitamura K, Kimura K. Clinical evaluation of an immunochromatography test for rapid diagnosis of influenza. *Kansenshogaku Zasshi* 2001;75:1047-53.
  - 24) Kawakami C, Shimizu H, Watanabe S. Evaluation of immunochromatography method for rapid detection of influenza A and B viruses in Japanese. *Kansenshogaku Zasshi* 2001;75:792-9.
  - 25) Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:164-77.
  - 26) Doller G, Tjhen KY, Schuy W, Gerth HJ. Rapid diagnosis of influenza virus infections from nasopharyngeal secretions. *Monatsschr Kinderheilkd* 1991;139:287-91.
  - 27) Lee PY, Matchar DB, Clements D, Huber J, Hamilton JD, Peterson ED. Economic analysis of influenza vaccination and antiviral treatment for healthy working adults. *Ann Intern Med* 2002;137:225-31.
  - 28) Muennig PA, Khan K. Cost-effectiveness of vaccination versus treatment of influenza in healthy adolescents and adults. *Clin Infect Dis* 2001;33:1879-85.
  - 29) Smith KJ, Roberts MS. Cost-effectiveness of newer treatment strategies for influenza. *Am J Med* 2002;113:300-7.
  - 30) Mitamura K, Sugaga N, Nirasawa M, Shinjoh M, Takeuchi Y. Effectiveness of oseltamivir treatment against influenza type A and type B infection in children. *Kansenshogaku Zasshi* 2002;76:946-52.
  - 31) Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN. Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Ann Intern Med* 2003;139:321-9.
  - 32) Oo C, Barrett J, Hill G, Mann J, Dorr A, Dutkowski R, et al. Pharmacokinetics and dosage recommendations for an oseltamivir oral suspension for the treatment of influenza in children. *Pediatr Drugs* 2001;3:229-30.
  - 33) Aoki FY. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:123-9.
  - 34) Kashiwagi S. Criteria for the use of antiinfluenza agent. *Nippon Rinsho* 2003;61:1963-6.
  - 35) Kawai N, Iwaki N, Kawashima T, Satoh I, Tsuchimoto T, Shigematsu T, et al. Effectiveness of oseltamivir on influenza and influencing factors: age of patients, type of influenza virus and timing of initial administration. *Kansenshogaku Zasshi* 2003;77:428-9.
  - 36) Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004;364:759-65.
  - 37) Wang MZ, Tai CY, Mendel DB. Mechanism by which mutations at His 274 alter sensitivity of influenza A virus N1 neuraminidase to oseltamivir carboxylate and zanamivir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3809-16.
  - 38) Carr J, Ives J, Kelly L, Lambkin R, Oxford J, Mendel D, et al. Influenza virus carrying neuraminidase with reduced sensitivity to oseltamivir carboxylate has altered properties in vitro and is compromised for infectivity and replicative ability in vivo. *Antivir Res* 2002;54:79-88.