

특 집

신종 인플루엔자 대유행 개관

김우주

고려대학교 의과대학 감염내과

Overview of Pandemic Influenza

Woo-Joo Kim

Division Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Korea University Medical College

Influenza virus has a unique characteristics of annual epidemics of acute respiratory disease with attack rate of 10%-30% of the population. It is also the classical emerging infectious disease causing global pandemics when new antigenic shift occur. This antigenic shift is the key to its ability to evoke periodic pandemics, and it has caused at least 3 pandemics in 20th century. I reviewed these 3 pandemics in their natural courses and the epidemiology of the recent emerging influenza A viruses, especially the H5

and H7 subtypes. I described the epidemics of these viruses in human population and why we should be prepared to these viruses.

J Prev Med Public Health 2005;38(4):373-378

Key words : Influenza, Influenza virus, Pandemic, emerging infectious diseases, zoonosis, epidemiology

서론

인플루엔자는 바이러스의 빈번한 항원 변이로 매년 유행하며, 특히 10-40년 주기로 발생하는 인플루엔자 대유행(pandemic)은 인류에게 큰 피해를 끼쳐왔다 [1]. 인플루엔자는 조류와 사람에서 발생하는 인수 공통전염병으로서, 인플루엔자 바이러스의 자연계 숙주인 철따라 이동하는 물새(migratory waterfowl)로부터 새로운 바이러스가 사람에게 유입되고 있어 계속 문제가 되고 있다. 특히 돼지와 같은 중간 숙주에서 조류와 사람 A형 인플루엔자 바이러스의 유전자 재배열에 의해 신종 바이러스가 출현하는 것이 인플루엔자 대유행의 원인이 되는 것으로 추정되었으며, 1957년 아시아 A형 인플루엔자와 1968년 홍콩 A형 인플루엔자의 대유행의 발생기전으로 제시되고 있다 [2]. 1997년 홍콩에서 조류 인플루엔자 A/H5N1 바이러스가 중간 매개숙주의 경우 없이 종간벽(species barrier)을 뚫고 사람에게 직접 감염되는 것이 입증됨으로써, 조류로부터 직접적인 사람

감염이 신종 인플루엔자 바이러스 출현의 기전으로 대두되게 되었다. 연이어 1999년 홍콩에서 조류 인플루엔자 A/H9N2와 2003년 네델란드에서 조류 인플루엔자 A/H7N7가 사람에게 직접 전파되어 감염된 사례가 발생하였다. 2003년 말부터 동아시아 각국의 가금류 농장에서 시작된 고병원성 조류 인플루엔자 A/H5N1의 대규모 유행이 베트남, 태국, 캄보디아, 인도네시아 및 중국에서는 사람으로 직접 감염전파가 되어 최소한 130명의 감염자에 67명의 사망자가 발생하였다 [3]. 조류 인플루엔자의 유행을 관리하기 위해서 1억 마리 이상의 가금류가 폐사 또는 도살되어 농업 분야에 심대한 경제적 타격을 초래하게 되었다. 이미 조류인플루엔자 A/H5N1은 동아시아의 가금류에서 유행이 풍토병화되었고, 지속적인 사람 감염사례와 사망자가 생기는 등 조만간 근절이 어려울 것으로 예상되고 있으며, 향후 예상되는 신종 인플루엔자 대유행의 가장 유력한 후보로 여겨지고 있다. 세계보건기구와 인플루엔자 전문가들은 신종인플루

엔자에 의한 대유행은 필연적이며, 언제 닥칠 것인가만이 관건으로 각국이 철저히 고 실제적인 대유행 준비를 서두르도록 권장하고 있다.

본고에서는 인플루엔자 바이러스의 특성, 인플루엔자 대유행의 역사, 신종인플루엔자로서 다음 대유행의 가장 유력한 후보인 조류 인플루엔자를 고찰하여 대유행 대책 수립에의 의미를 생각해보고자 한다.

본론

1. 인플루엔자 바이러스의 분류 및 생태학

Orthomyxoviridae family에 속하는 인플루엔자 바이러스는 nucleoprotein(NP)과 matrix (M1) 단백질 항원성 차이에 근거하여 A, B, C형으로 분류된다 [1]. A 및 B형 인플루엔자 바이러스가 사람에서 의미 있는 임상 질환을 일으키는 유행의 원인이 된다. 특히 A형 인플루엔자 바이러스는 두 가지 표면 당단백인 hemagglutinin (HA)과 neuraminidase (NA)의 항원성 차이에 따라

16가지 HA 아형(subtype), 9가지 NA 아형으로 분류된다. HA는 virion이 세포 표면 sialyloligosaccharides에 부착되도록 하며, 혈구응집 능력에 기여한다. 특히 HA는 감염에 대한 방어에 중요한 바이러스 중화 항체를 유발한다. NA는 sialidase로서 세포와 virion 표면 sialic acid를 제거하여 virion aggregation을 예방한다. NA에 대한 항체 역시 숙주를 방어하는데 중요하다.

인플루엔자 바이러스는 사람, 돼지, 말, 해양 포유류 및 조류를 포함한 다양한 동물에서 발견되어져 왔다. 특히 A형 인플루엔자 바이러스의 모든 16가지 HA(1-16) 및 9가지 NA(1-9) 아형은 수상 조류잡단, 특히 오리, 해안조류, 갈매기등에서 발견되고 있다[1]. 사람에서 널리 유행되고 있는 바이러스 아형은 3가지 HA (H1, H2, H3)와 2가지 NA (N1, N2) 아형에 국한되어 있다. 물새(waterfowl)에서 인플루엔자 바이러스는 주로 장관에서 증식하여 고농도의 바이러스를 대변내로 배설한다. 따라서 수상 조류 중에서 인플루엔자 바이러스가 전파되는 주기전은 대변을 통하여 오염된 물-구강간 경로를 통하여 전파되는 것이다. 조류 인플루엔자 바이러스는 돼지, 말 및 해양 포유류에도 전파되어 왔다. 이들 인플루엔자 바이러스의 계통발생학 연구결과 바이러스 유전자의 종특이 계승(species-specific lineage)과 종간벽을 넘는 유전자가 밝혀졌다.

사람과 사람이외 영장류는 실험실적으로 조류 바이러스에 감염될 수 있지만, 이들 숙주에서는 바이러스가 제한적으로 증식되므로 조류 인플루엔자 바이러스는 자연계에서 사람에게 직접 전파되지 않는다는 사실을 뒷받침한다. 이상의 소견은 인플루엔자 바이러스에 감염된 물새는 드물게 발병 증후를 나타내는 것과 함께 인플루엔자 바이러스가 야생 수상 조류에서 진화확적인 평형을 이루어 그 자신이 최종적인 자연계 병원소가 된 것을 시사하고 있다.

2. 인플루엔자 대유행의 역사와 출현기전

인플루엔자 대유행은 새로운 항원 아형

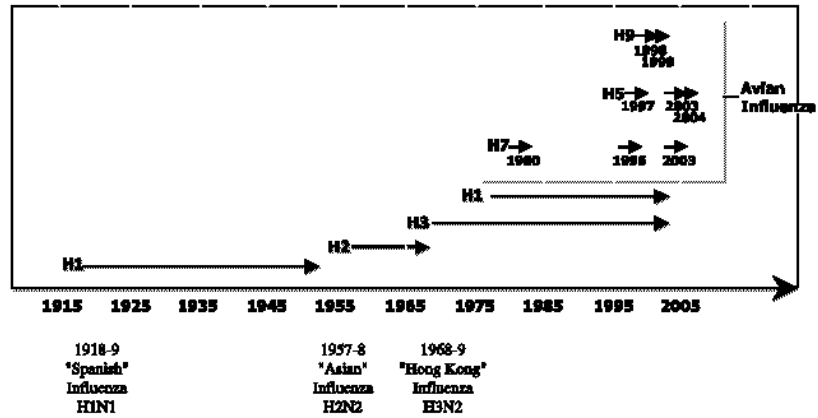


Figure 1. Emergence of new influenza A virus subtypes in humans.

을 획득한 인플루엔자 바이러스에 의한 질환의 전세계적 유행으로 정의되는데, 면역성이 없는 인구집단에서 높은 이환율과 사망률을 초래한다. 20세기에 인플루엔자 대유행은 3회 발생되었다 (Figure 1). 1918년 스페인인플루엔자 H1N1 대유행은 1차 세계대전과 겹치면서 4-5천만명의 희생자를 초래하여, 인류 역사상 가장 큰 재앙의 하나로 기록되고 있다. 사망자의 50%가 20-40세 사이의 젊은 연령군에서 발생된 특징이 있다. 1957년 아시아 인플루엔자 H2N2 대유행과 1968년 홍콩 인플루엔자 H3N2 대유행은 비교적 약하여 약 1-2백만명의 사망자를 기록하였다. 1977년 러시아 인플루엔자 H1N1 유행은 1950년 대의 H1N1 바이러스가 재출현한 것으로 30세 이상에서는 면역성이 있었으며, 따라서 대유행으로 여기지 않고 있다. 현재는 A형 H3N2와 H1N1, B형 인플루엔자 바이러스가 동시에 유행하고 있다. 지난 세기에 발생한 대유행의 주기는 11-39년의 간격으로 발생되었으며, 마지막 대유행이후 37년이 경과한 현재 대유행이 임박해 있는

것으로 여겨진다. 대유행을 초래하는 신종인플루엔자 바이러스의 출현기전으로는 유전자 재배열(genetic reassortment)과 조류로부터 사람으로의 직접 감염전파(direct transmission)가 있다. 인플루엔자 바이러스는 8개의 RNA 분절로 이루어져 있기 때문에 중복 감염시 유전자 재조합이 일어나기가 용이하다. 1957년 아시아 및 1968년 홍콩 인플루엔자 대유행은 돼지가 “혼합용기(mixing vessel)”의 역할을 하여 사람과 조류 바이러스가 동시 감염되면서 유전자 재배열에 의한 신종바이러스가 출현한 때문으로 생각되고 있다. 돼지의 기관(trachea) 상피세포는 사람 인플루엔자 바이러스(SA 2, 6Gal linkage)와 조류 인플루엔자 바이러스 (SA 2, 3Gal linkage)에서 발견되는 주요 부착특이성을 인지하는 세포 표면 sialic acid (SA) 수용체(receptor)를 동시에 발현하는 특성을 가지고 있는 것이 이를 잘 설명해 준다 [1]. 예를 들어, 1957년 아시아 인플루엔자 H2N2 바이러스는 과거부터 유행하고 있었던 인플루엔자 H1N1 바이러스와 비교하였을 때, 조류

Table 1. Avian influenza infections in humans (1997-2005.11.17)

Year	Country	Subtype	Cases	Deaths	Mortality
1997	Hong Kong/China	H5N1	18	6	0.33
1999	Hong Kong/China	H9N2	7	0	0
2003	Hong Kong/China	H5N1	2	1	0.5
2003	Netherland	H7N7	84	1	0.01
2003	Hong Kong/China	H9N2	1	0	0
2003	New York/USA	H7N2	1	0	0
2004	Canada	H7N3	2	0	0
2004-2005	Thailand	H5N1	21	13	0.62
2004-2005	Vietnam	H5N1	92	42	0.46
2005-	Cambodia	H5N1	4	4	1.0
2005-	Indonesia	H5N1	11	7	0.64
2005-	China	H5N1	2	1	0.5

로부터 유래된 3개의 새로운 유전자 절편 (PB1, HA, NA)을 가지고 있다. 1968년 홍콩 인플루엔자 H3N2 바이러스는 인플루엔자 H2N2 바이러스와 새로운 PB1과 H3-HA 유전자를 제공한 조류 H3 아형 바이러스의 유전자 재배열 결과이다 [4].

또 다른 전파기전으로는 조류로부터 사람에게로 인플루엔자 바이러스의 직접적인 전파로서 최근 Taubenberger 등 [5]의 연구보고에 1918년 스페인 인플루엔자 바이러스 H1N1은 조류인플루엔자 바이러스에서 유래된 것으로 조류로부터 사람의 직접감염에 의한 것을 증명하였다. 홍콩에서의 1997년과 1999년에 각각 발생된 A/H5N1 및 A/H9N2, 2003년 네덜란드에서 A/H7N7 및 2003-2005년 아시아 각국에서 유행중인 A/H5N1 조류 인플루엔자 바이러스에 의한 사람 감염 유행도 조류로부터 직접 감염 전파에 의한 것이다.

3. 사람에서 조류 인플루엔자의 유행

1997년 홍콩에서 조류 인플루엔자 A/H5N1가 처음으로 직접 사람감염을 일으켜 18명 환자와 6명의 사망자를 낸 이래, 여러 가지 아형의 조류인플루엔자가 사람에서 유행하였다 (Table 1). H5N1, H9N2, H7N7, H7N2 및 H7N3 등 사람에서 유행한 여러 가지 아형의 조류인플루엔자중에서 사람에게 치명적인 것은 H5 및 H7 아형 조류바이러스이다. 특히 H5N1 조류인플루엔자는 고병원성으로서 닭에서는 1~2일 내 100%의 폐사를 초래한다. H5N1 조류인플루엔자의 사람감염은 2003년 말부터 2년여 동안 동아시아 각국에서 계속 유행되면서 다가올 대유행의 가장 유력한 후보로서 여겨지고 있다. H5N1과 H7N7의 사람 감염사례를 고찰해보고자 한다.

가. 1997년 홍콩에서 조류인플루엔자 A/H5N1 유행

1997년 5월 홍콩에서 건강하던 3세 남아가 발열, 인후통, 기침 등으로 병원에 입원하여 증상 발생 약 10일 만에 급성호흡부전과 라이증후군으로 사망하면서, 나중에 조류 인플루엔자 바이러스 A/HongKong/156/97/H5N1가 원인으로 증명되었다. 이후 11월에 5명, 12월에 15명 등 총 18명이

확진되어 6명이 사망하는 33%의 높은 사망률을 기록하였다. 조류인플루엔자 바이러스의 사람에의 직접감염은 초유의 사례로서, 즉시 세계보건기구등에서는 인플루엔자 대유행을 우려하였으나 12월말에 약 130만 수의 감염이 의심되는 가금류를 도살한 이후 유행은 종식되었다 [6,7]. 1997년 홍콩에서 확진된 조류 인플루엔자 A/H5N1 감염환자의 임상적 특징을 살펴보면, 평균 연령은 9세(1세~60세)이고 남녀 비는 1.4대 1 이었다. 내원시 주증상은 발열이었으며, 초기의 임상증상은 다른 인플루엔자 바이러스에 의한 증상과 차이가 없었으나, 인플루엔자 H5N1 감염은 H3N2나 H1N1에 의한 감염보다 합병증 발생이 현저히 많았다. 일반적인 인플루엔자 유행에서 폐렴은 대개 심혈관계질환, 호흡기계질환 등 고위험 환자군들에서 주로 발생했으나, 홍콩 H5N1 유행에서 이러한 양상을 보이지 않았다. 그외 복통, 구토, 설사 등의 소화기 증상, 간기능 악화, 급성 심부전, 혈구감소증 등이 현저하게 나타났다. 연령에 따른 임상상이 구분되는 특징을 보였는데, 내원 시에 폐렴의 양상을 보였던 7명 모두가 13세 이상이었던 반면, 5세 이하의 소아들의 증상은 대개 경미한 양상을 보였다. 병의 중증도와 관계된 인자로는 고연령, 내원전 증상의 기간이 길었던 경우, 폐렴, 백혈구 감소증, 림프구 감소증이 동반된 경우 등으로 중환자실 치료나 호흡보조치료 등의 심한 임상 양상을 보였다 [6,7]. 조류 인플루엔자 H5N1의 사람 대 사람감염 전파여부를 알기위한 감염 환자 또는 가금류와 접촉자들에 대한 혈청 역학조사를 실시한 결과, 직접 접촉자의 1%에서 만이 항체 양성으로 나와, 사람에서 사람으로의 전파는 거의 일어나지 않는 것으로 생각되었다. 사람에서 분리된 A/HongKong/156/97/H5N1와 닭에서 유행하는 조류 바이러스 A/chicken/HongKong/258/97에 대한 염기서열을 비교분석하였을 때, HA1서열에서는 3개의 아미노산만이 달랐으며, HA의 receptor 결합부위의 아미노산은 차이가 없었다. NA서열의 특징인 57개의 nucleotide 결손이 두 바이러스 모두 함께 관찰되었다. HA과 NA 이외의

다른 여섯 개의 유전자에서는 염기서열이 90~95%에서 대부분 일치율을 보여 두 바이러스가 유전학적으로 매우 밀접한 관련성이 있는 것을 의미하였다. 이것으로 미루어보아 인플루엔자 H5N1이 감염된 닭에서 환아에게 다른 포유동물의 중간 매개동물 없이 직접 감염되었다는 것을 알 수 있었다. 즉 HK97이 다른 포유류에 대한 사전 적응과정 없이 조류-사람 종간의 벽을 넘었다는 것이다. 만약 사람 인플루엔자 H5N1이 유행중인 시기에 다른 사람 인플루엔자가 함께 유행했다면 사람이 바이러스 유전자 재배열의 혼합용기(mixing vessel)가 될 수도 있었다는 점이 우려되었다. HK97의 HA 유전자는 1996년 중국 광둥성에서 폐사된 거위(goose)에서 처음 분리된 H5N1(A/goose/Guangdong/1/96)에서 유래된 것으로 규명되었다.

나. 2003년 홍콩에서 조류인플루엔자 A/H5N1 감염

2003년 2월 중순 중국 홍콩에서 조류 인플루엔자 H5N1의 사람 감염사례가 두번째로 발생되었다. 중국 본토 복건성을 여행하고 귀국한 홍콩 거주 일가족 중 2명이 H5N1 감염자로 확인되었다. 첫 환자는 9세 소년으로 홍콩 병원에 입원하였다가 회복되었으며, 두 번째 환자는 소년의 33세 아버지로서 사망하였다. 2명의 비인두 흡인물에서 인플루엔자 A/H5N1이 분리되었다. 가족 중 다른 구성원들이 호흡기 증상을 나타내었으며, 소년의 8세된 여동생이 중국 체류 중에 사망하였다. 가족 구성원의 호흡기 증상과 소년 사망한 원인은 밝혀지지 않았다. 이들 가족으로부터 H5N1 인플루엔자 감염이 중국 본토 또는 홍콩의 접촉자 또는 의료진으로 전파되었다는 증거는 없었다. 1997년부터 2001년까지 기간동안 동일한 HA 유형의 조류인플루엔자 A/H5N1 바이러스가 동남부 중국의 닭, 오리, 야생 조류에서 계속 순환되어 왔다.

다. 2003년 네덜란드에서 조류 인플루엔자 A/H7N7 유행

2003년초 유럽에서 사람에서 가장 규모가 큰 조류 인플루엔자 A/H7N7이 유행하

Table 2 Cumulative number of confirmed human cases of Avian Influenza A(H5N1) reported to WHO (2005. 11. 17.)

Date of onset	Indonesia		VietNam		Thailand		Cambodia		China		Total	
	Cases	Deaths	Cases	Deaths	Cases	Deaths	Cases	Deaths	Cases	Deaths	Cases	Deaths
26.12.03-10.03.04	23	16	12	8	0	0	0	0	0	0	35	24
19.07.04-08.10.04	4	4	5	4	0	0	0	0	0	0	9	8
01.6.12.04 to date	65	22	4	1	4	4	11	7	2	1	86	35
Total	92	42	21	13	4	4	11	7	2	1	130	67

였다 [8]. 고병원 조류 인플루엔자 A/H7N7가 2003년 2월부터 네덜란드의 양계농장에서 유행이 시작되었다. 주변국가인 벨기에의 양계농장까지 파급되었다. 3월 31일 조사결과, 255명이 임상 증상을 나타내었으며, 그 중 169명은 결막염을, 34명은 결막염과 인플루엔자양 질환을 나타내는 기타 증상이 있었다. H7N7 양성은 66명에서 확인되었으며, 결막염 환자의 35%에서 나타났다. 네덜란드에서 H7N7 바이러스 감염의 유행이 있는 양계농장을 방문했던 57세 수의사가 급성 호흡압박증후군으로 사망하였다. 사망자로부터 A/H7N7 인플루엔자 바이러스가 분리되었다. 2명의 양계장 근로자의 가족 3명이 또한 경증의 호흡기질환에 걸려, 사람-사람간 전파의 가능성을 시사하였다. 사망한 수의사의 접촉자 추적등 집중적인 역학조사 결과, 결막염이외의 중증 질환의 다른 사람에로의 전파는 발견되지 않았다. WHO는 H7N7에 의한 사망은 독립적인 1명에 국한되었고, 조류 인플루엔자 H7N7 바이러스는 사람-사람간 전파가 효율적이지 못한 것으로 결론지었다. 네덜란드에서도 인플루엔자 A/H7N7 유행의 근절을 위해 감염된 가금류를 대량 도살하여 유행을 효과적으로 종식시킬 수 있었다.

라. 2003-2005년 아시아에서 조류인플루엔자 A/H5N1 유행

2003년 12월 중순 한국에서 처음 보고한 가금류(닭, 오리) 농장에서의 고병원성 조류인플루엔자 A/H5N1의 유행은 이후 아시아 9개국(한국, 일본, 베트남, 태국, 중국, 인도네시아, 라오스, 캄보디아, 말레이시아)의 가금류에서 광범위하게 유행하였다. 공식적으로 발표된 적은 없지만 그러한 바이러스가 2003년 7월에 베트남, 태국 및 인도네시아에 처음 출현한 것으로 추

정된다.

지난 2년간 조류인플루엔자 H5N1의 유행은 역사상 유례가 없이 규모가 큰 것으로 1억 마리 이상의 가금류가 폐사 또는 도살되므로 써 이 지역의 농축산업에 막대한 경제적 타격을 입히고 있다. 고병원성 조류인플루엔자 A/H5N1의 유행은 대부분의 국가에서 조류(주로 닭)에 국한되어 발생되고 있으나, 사람에의 직접 감염전파가 발생되어 2005년 11월 17일까지 베트남, 태국, 캄보디아, 인도네시아 및 중국에서 130명 환자에 67명의 사망자(치명률 52%)가 발생되었다 [3](Table 2).

조류인플루엔자에 이환된 사람은 대부분 발병 1주일 이내에 병든 가금류와 밀접한 접촉을 한 병력이 있었다. 병든 가금류를 움켜쥐거나, 투계를 다루는 것, 가금류와 장난치는 것, 특히 무증상 오리와 노는 것, 불충분하게 조리된 가금류를 섭취하는 것이 감염과 관련되었으며, 반면에 가금류의 대량 도살에 참여하는 것은 별관련이 없었다 [9].

야생동물에로 감염전파는 태국의 동물원의 호랑이와 표범에게 감염된 생닭을 먹이로 주어 발생하였으며 [10], 실험적인 상황에서 집에서 기르는 고양이에게도 일어났다 [11]. A형 인플루엔자(H5N1)의 사람 대 사람감염이 몇차례의 가족내 군집 발생에서 제기되어 왔다 [12]. 태국에서 명백한 어린이 대 어머니 감염전파의 사례가 있었다 [13]. 베트남과 태국에서 혈청학적 조사에서 접촉자에서 무증상 감염의 증거는 발견되지 않았다. 최근 환자의 접촉자에 대한 RT-PCR 검사를 이용한 강화된 감시에서 경증 환자의 발견, 나이가 든 성인에서 감염예, 북부 베트남에서 가족중에 환자의 군집 발생의 환자수 및 기간의 증가 소견이 나타났다. 이러한 결과는 지역적으로 바이러스가 사람에 적응해나

가고 있다는 것을 의미하는 소견으로 생각된다. 현재까지 의료인에 대한 병원내 감염의 위험은 적절한 격리조치가 사용되지 않은 상태에서조차도 낮은 것으로 생각된다.

조류인플루엔자 H5N1에 이환된 사람은 대부분 과거에 건강했던 어린이 또는 성인이었다. 잠복기는 사람 인플루엔자의 경우보다 길어서 노출후 2-4일내에 발병하였다. 최근 보고에 의하면 최대 8일까지 긴 경우도 있다. 가족중에 군집 발생한 경우, 환자 대 환자간 발병간격은 일반적으로 2-5일이었다. 조류인플루엔자의 초기 증상으로 고열(전형적인 경우 38 °C 이상)과 하부호흡기증상을 동반한 인플루엔자양 질환을 나타낸다 [9]. 설사, 구토, 복통, 늑막통, 코 및 잇몸 출혈이 일부 환자의 초기 경과에서 보고된 바 있다. 혈액 또는 염증이 없는 물설사가 사람인플루엔자에서 보다 더욱 빈번하게 발생된다. 하부호흡기 증상은 질환의 초기에 발생되며, 호흡곤란이 발병후 5일(범위, 1-16일)째에 발생된다. 호흡압박증, 빈호흡, 흡기시 나음이 빈번하다. 객담 양상은 다양하며, 간혹 혈액성이다. 거의 모든 환자가 임상적으로는 폐렴을 갖고 있다. 흉부 방사선검사에서 폐렴 양상은 다양하며, 발열 시작후 7일(범위, 3-17일)째에 나타났다 [15]. 이러한 폐소견은 주로 원발성 바이러스폐렴이며, 보통 입원시에 세균성 이차감염이 없이 나타난다. 심부전의 증가가 있는 다장기부전과 심장확장 및 supraventricular tachyarrhythmia를 포함한 심부전이 빈번하게 수반되었다 [12]. 기타 합병증으로 인공호흡기관련폐렴, 폐출혈, 기흉, 범혈구 감소증, 라이증후군, 균혈증이 입증되지 않은 패혈증 증후군을 포함한다. 대부분의 환자는 발병 후 평균 9 또는 10일 사이(범위, 6-30일)에 진행되는 호흡부전에 의하여 사망한다 [12,14]. 흔한 검사실 소견은 백혈구감소증, 특히 림프구감소증; 경증 내지 중등도의 혈소판감소증; 약간 또는 중등도의 aminotransferase 상승 등이다.

조류인플루엔자 H5N1로 입원한 대부분의 입원환자는 입원후 48시간이내에 인공호흡기 보조를 필요로 한다 [12,14]. 또한

다장기부전과 때때로 저혈압에 대한 치료가 필요하다. 광범위 항생제의 경험적 치료와 함께, 비록 이런 치료의 효과가 적극적으로 입증된 바는 없지만, 항바이러스제 단독 또는 코르티코스테로이드 병합 치료가 대부분의 환자에서 사용되고 있다. 항바이러스제의 초기투여는 유익한 것으로 보이지만, 질병경과의 후기에는 전체 사망률의 감소에 별 영향이 없다 [12,14]. 생존자에서 일반적으로 oseltamivir 투여 시작 후 2, 3일내에 배양가능한 바이러스가 사라지지만, 사망자에서는 oseltamivir의 조기투여에도 인두에서 바이러스 부하 감소 없이 임상적인 경과가 진행되는 것으로 밝혀졌다. 동남아시아에서 유행하고 있는 H5N1 바이러스는 M2억제제(amantadine, rimantadine)에 대해 내성이며, neuraminidase 억제제(oseltamivir, zanamivir)에는 감수성을 나타낸다.

가금과 사람에서 분리된 조류인플루엔자 H5N1 바이러스의 계통 발생학 연구결과, 두가지 유전형(genotype)이 유행하는 것으로 밝혀졌다. 베트남, 태국, 캄보디아에서 분리된 바이러스는 Z 유전형으로서 2002년 11월 홍콩의 야생 수상 철새에서도 분리된 바 있다. 2003년 홍콩의 조류인플루엔자 H5N1에 감염된 사람에서 분리된 것은 NA 'stalk' region에 결손이 없어 Z+ 유전형으로 분류되었다. 반면에 2004년 한국과 일본에서 분리된 바이러스는 V 유전형에 해당되었다. 따라서 2003-2005년 아시아에서 조류인플루엔자 유행은 적어도 두가지 H5N1 유전형 Z와 V에 의한 것으로 생각된다. 이상의 결과를 종합하면, 아마도 중국 남부의 토착 오리와 가금이 H5N1 바이러스의 생성과 유지에 중심적인 역할을 하며, 야생 철새가 광범위한 확산에 기

여하는 것으로 추정된다. 중국 남부에서는 사회적, 농업적 관습상 사람과 가금류, 돼지 등이 밀접하게 생활하기 때문에 인플루엔자 바이러스의 직접적인 전파 또는 바이러스 유전자의 재배열이 다른 곳에서 보다 용이하게 일어날 것으로 생각된다. 실제로 1957년의 H2N2, 1968년의 H3N2 인플루엔자 바이러스가 중국 남부에서 출현함으로써, 오래 전부터 이 지역은 인플루엔자 대유행의 진원지(epicenter)로 여겨져 왔다.

4. 조류인플루엔자 H5N1에 의한 대유행의 전망

2003년 말부터 시작된 동아시아의 조류인플루엔자 H5N1은 인류가 거의 대부분 면역성이 없는 새로운 인플루엔자 바이러스이며, 실제 조류로부터 사람에 직접감염전파를 초래하여 발병과 함께 다수의 사망자를 초래하고 있다. 따라서 조류인플루엔자 H5N1은 다가올 인플루엔자 대유행에 가장 근접해있으며, 마지막 단계인 효과적인 사람 대 사람 감염전파능력을 획득하기만 하면 대유행이 시작될 것이다. 효과적인 사람 대 사람 감염전파능력의 획득은 조류인플루엔자 H5N1이 유전자 변이가 계속되면서 적응변이(adapted mutation)에 의하거나 사람에서 조류인플루엔자와 사람인플루엔자 바이러스가 동시 감염되어 새로운 유전자 재배열(Reassortment) 신종 바이러스가 출현에 의한 것으로 생각된다 (Figure 2).

동남아시아에서는 조류 및 야생동물에 조류인플루엔자 H5N1이 토착화되어 있어 근절이 불가능한 상황이며, 경제수준, 위생수준 및 보건관리체계가 열악하여 더욱 관리가 어려워지고 있다. 2005년 중순

부터는 중국 청해성, 티베트의 철새에서 조류인플루엔자 H5N1이 발견되고, 이어서 몽골, 러시아, 카자흐스탄을 거쳐 최근에는 터키, 루마니아 및 크로아티아 등 동유럽, 중국 본토의 5개성에서 조류인플루엔자의 발생이 확인되는 등 겨울철 철새의 이동과 맞물려 확산 일로에 있다. 철새의 이동경로를 따라 인도아대륙과 아프리카 대륙까지 조류인플루엔자 H5N1이 파급되면 가공할 대유행이 예측되고 있다. 최근에는 동남아시아에서만 발생되던 사람 감염 및 사망에 중국에서도 발견되는 등 대유행의 기회가 증대되고 있다. 조류인플루엔자 H5N1에 감염된 환자수의 증가에 비례하여 대유행의 위험성은 증가될 것이다. 세계보건기구는 대유행이 임박하였으며, 대비의 시간이 많지 않음을 경고하고 있다. 대유행에 의한 세계적인 인명피해는 최선의 경우 2-7.4백만명, 1918년 스페인 인플루엔자와 같은 최악의 경우 1-1.5억명이 될 것으로 추산하고 있다.

결론

1997년 이전에는 A형 인플루엔자 바이러스의 세 가지의 아형, H1, H2, H3만이 사람에서 유행을 일으키는 것으로 알려져 왔다. 그러나 1997년 홍콩에서 조류 인플루엔자 H5N1의 유행이래, H9N2, H7N7의 사람에서의 유행은 과거에 조류에만 국한되었던 A형 인플루엔자 아형이 사람에게 직접 전파되어 대유행을 일으킬 잠재적인 가능성을 갖고 있다는 것을 보여주었다. 특히 2003년 말에 시작된 아시아 각국의 가금류 농장에서 조류 인플루엔자 H5N1의 광범위한 유행이 사람 감염 예와 사망자를 계속 초래하면서, 신종 조류 인플루엔자에 의한 대유행의 출현 가능성이 임박했다는 것을 시사한다. 따라서 사람과 조류에서의 철저한 인플루엔자 감시를 통하여 대유행 초기에 확산 차단과 관리의 중요성이 강조되고 있다. 대유행 초기에는 효과적인 백신이 존재하지 않으므로 neuraminidase 억제제를 이용하여 유행의 확산과 인명피해를 최소화하여야 한다. 대유행 백신은 아무리 서둘러도 6개월이

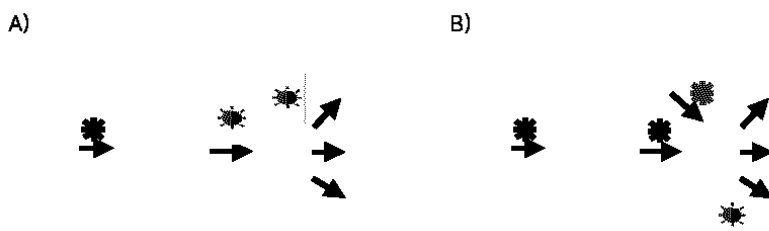


Figure 2 Mechanism of action for the generation of new influenza A virus subtypes with pandemic potential : A. Adapted mutation, B. Genetic reassortment

후에나 사용이 가능할 것이며, 대량 증산해야 되는 난제가 있다. 따라서 각국에서는 인플루엔자 대유행에 대한 대비책을 수립하여야 하며, 인플루엔자 감시체계 확립, 실험실 진단법 개발, 치료제의 비축 및 대유행 백신개발 등을 서둘러야 한다.

참고문헌

- Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev* 200 ;14 :129-149
- Claas ECI. Pandemic influenza is a zoonosis, as it requires introduction of avian-like gene segments in the human population. *Veter Microbiol* 2000 ; 74 :133-139
- World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO. 17 November 2005. (Accessed November 21, 2005, at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_11_17/en/index.html)
- Webster RG. The importance of animal influenza for human disease. *Vaccine* 2002 ; 20 :S16-S20
- Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature*. 2005 ;437(7060) : 889-893
- Subbarao K, Katz J. Avian influenza viruses infecting humans. *Cell Mol Life Sci* 2000 ; 57 :1770-1784
- John S. Tam. Influenza A (H5N1) in Hong Kong: an overview. *Vaccine* 2002 20 ; (Suppl. 2) : S77-S81
- Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, Kuiken T, Rimmelzwaan GF, Schutten M, Van Doornum GJ, Koch G, Bosman A, Koopmans M, Osterhaus AD. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*.101(5) : 1356-1361, 2004
- Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, Lochindarat S, Nguyen TK, Nguyen TH, Tran TH, Nicoll A, Touch S, Yuen KY; Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med*. 2005 ; 353(13) : 1374-1385
- Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, Fouchier RA, Amonsin A, Payungporn S, Noppornparit S, Wattanodom S, Theambooniers A, Tantilertcharoen R, Pattanarangsarn R, Arya N, Ratanakorn P, Osterhaus DM, Poovorawan Y. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis* 2004 ; 10 : 2189-2191
- Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, van Amerongen G, Baars M, Fouchier R, Osterhaus A. Avian H5N1 influenza in cats. *Science* 2004 ; 306 : 241-241
- Hien TT, Liem NT, Dung NT, San LT, Mai PP, MD, Chau NV, Suu PT, Dong VC, Mai LTQ, Thi NT, Khoa DB, Phat LP, Truong NT, Long HT, Tung CV, Giang LT, Tho ND, Nga LH, Tien NTK, San LH, Tuan LV, Dolecek C, Thanh TT, de Jong M, Schultz C, Cheng P, Lim W, Horby P, the World Health Organization International Avian Influenza Investigative Team, and Farrar J. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1179-1188
- Ungchusak K, Auerwarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, Uiprasertkul M, Boonnak K, Pittayawonganon C, Cox NJ, Zaki SR, Thawatsupha P, Chittaganpitch M, Khontong R, Simmernan JM, Chunsutthiwat S. Probable person-to-person transmission of avian influenza (H5N1). *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 333-340
- Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaworakul W, Chunsutthiwat S, Sawanpanyalert P, Kijphati R, Lochindarat S, Srisan P, Suwan P, Osotthanakorn Y, Anantasetagoon T, Kanjanawasri S, Tanupattarachai S, Weerakul J, Chaiwirattana R, Maneerattanaporn M, Poolsavathitkool R, Chokephaibulkit K, Apisarnthanarak A, Dowell SF. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005 ; 11 : 201-209