

소아에서 2009 신종 인플루엔자 A (H1N1) 중증 폐렴과 스테로이드 치료

대구파티마병원 소아과학교실, 창원파티마병원 소아과학교실*, 가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실†
손유락 · 김종희 · 마상혁* · 이경일† · 강진한†

Severe Pneumonia Caused by 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus in Children and Corticosteroid Treatment

Yu Rak Sohn, M.D., Jong Hee Kim, M.D., Sang Hyuk Ma, M.D.*, Kyung Yil, Lee, M.D.†, and Jin Han Kang, M.D.†

Department of Pediatrics, Daegu, Fatima Hospital, Daegu, Republic of Korea

Department of Pediatrics*, Changwon Fatima Hospital, Changwon, Republic of Korea

Department of Pediatrics†, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Republic of Korea

Purpose: The effect of corticosteroid on severe pneumonia caused by 2009 pandemic influenza (H1N1) A virus is controversial. This study was aimed to present the effects of early, short-term corticosteroid treatment for severe pneumonia with this virus infection.

Methods: A retrospective analysis was performed on severe pneumonia patients (37 patients) who had severe respiratory distress at presentation requiring oxygen therapy and received intravenous methylprednisolone (MP, 8–10 mg/kg, divided in 4 doses/day for 2–3 days) with oseltamivir. The clinical and laboratory characteristics of the patients were evaluated through the medical records and chest radiographic findings.

Results: The mean age and male-to-female ratio of the patients were 6.5±2.9 years of age, and 3.4:1 (male 29 patients), respectively. The 5–9 aged group was predominant among the age groups (25 patients, 67.6%). Duration of fever prior to admission was 1.4±0.6 days and dyspnea developed within 24 h after beginning of respiratory symptoms in all patients. All patients were previously healthy and received oseltamivir within 48 h. Thirteen patients (35.1%) developed dyspnea during oseltamivir treatment. Following MP infusion, all 37 patients including 13 progressive pneumonia patients during oseltamivir treatment showed an immediate halt in the progression of pneumonic infiltration with rapid clinical improvement. There were no side-effects following steroid use.

Conclusion: For severe pneumonia patients, early corticosteroid treatment halted clinical exacerbation, and possibly prevented progression to acute respiratory distress syndrome. Further controlled clinical studies are needed for the role of corticosteroids and antivirals on severely affected patients with influenza virus infections. (*Korean J Pediatr Infect Dis* 2011; 18:193–200)

Key Words: H1N1 influenza virus, Corticosteroid, Pneumonia, Children

서 론

2009 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스(신종 인플루엔자 바이러스)는 북아메리카의 돼지 인플루엔자 바이러스, 유라시아의 돼지 인플루엔자 바이러스, 인간 인플루엔자 바이러스 및 조류 인플루엔자 바이러스의 서로 다

접수: 2011년 10월 1일, 수정: 2011년 10월 16일,
승인: 2011년 10월 17일
책임저자: 마상혁, 창원파티마병원 소아청소년과
Tel: 055)270-1000, Fax: 055)265-7766
E-Mail: pedma@naver.com

른 유전자가 재조합된 새로운 바이러스로, 이 바이러스에 대해 대부분의 소아 연령층을 포함한 상당수의 사람들이 면역력이 없어 21세기에 들어 첫 번째 세계적인 대유행 (pandemic)을 가져왔다^{1, 2)}. 신종 인플루엔자 바이러스가 2009년 2월, 멕시코에서 환자에서 처음 분리된 이후 사람간의 감염으로 4-6주 만에 모든 대륙에 전파되었으며 WHO는 2009년 6월에 인플루엔자 대유행 경고 6단계를 공표하였다^{3, 4)}. 이후 국내에서도 2009년 5월 첫 확진 환자가 보고된 후, 10월 중순까지 인플루엔자 유사환자들의 빈도가 유행주의보 기준을 초과하였으며, 10월 중순에 이르러서는 신종 인플루엔자에 이환된 환자가 학동기 아동을 중심으로 폭발적으로 발생하였다^{5, 6)}.

신종 인플루엔자 바이러스에 감염된 대부분의 환자에서는 폐 침범 소견 없이 경한 상기도 증상만을 일으키나 일부에서는 심한 폐렴이 진행되어 급성 호흡부전 증후군 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)을 초래해 사망에 이를 수 있다⁷⁾. 중증 폐렴으로 진행한 환자에 대한 집중 치료실 입원과 인공호흡기 치료를 포함해, 고용량의 항바이러스제 및 복합 항바이러스제 치료 등이 시도되고 있으나 아직 만족할 만한 치료 방법은 없는 실정이다⁷⁻⁹⁾. 인플루엔자 바이러스 감염에서 중증 폐렴이 나타나는 기전에 대해서는 많은 연구 결과에도 불구하고 아직 명확히 알려져 있지 않다. 최근 많은 임상 및 동물 실험 연구 결과에서 바이러스에 감염된 숙주의 과잉 면역 반응이 이러한 폐 병변에 관여한다는 사실이 밝혀지고 있다¹⁰⁻¹⁴⁾. 이러한 연구 결과들의 하나로, 최근 스테로이드 치료가 신종 인플루엔자 중증 폐렴에 이환된 소아 및 성인 환자에 대해 많은 도움이 되었다는 보고가 발표되고 있다¹⁴⁻²⁰⁾.

이에 저자들은 2009년 신종 인플루엔자 대유행시 본원에 폐렴으로 입원한 환자들 중 호흡곤란을 보여 중증 폐렴으로 진행하여 조기에 스테로이드 치료를 하였던 37명의 임상적 특성과 검사실 소견을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

2009년 10월 1일부터 12월 31일까지 창원 파티마병원에 기침과 발열 등으로 입원한 환자 중 입원시 및 입원 중 빈호흡이 있어 산소의 투여가 필요하였던 호흡곤란 환자들에서 임상양상이 악화되는 즉시 조기 스테로이드 치료를 받은 환자 37명을 대상으로 하였다. 환자들은 모두 방사선 검사에서 폐렴이 확인되었으며, 실시간 역전사효소 중합반응(real time reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR, TaqMan influenza A assay sets, Applied Biosystems, Fostercity, USA) 검사와 신속항원검사(Rapid antigen test, SD Bioline Influenza Antigen Test[®], SD)를 받았으며, 모두 RT-PCR에서 양성을 보였다. 대상 환자들의 의무기록과 방사선 소견을 후향적으로 분석하였다.

결 과

1. 환자들의 임상적 특성

대상 환자 37명의 평균 연령은 6.5±2.9세(2-16세)이었고, 남아 29명, 여아 8명으로 남아에서 많았다(남녀비=3.4:1). 연령 분포는 0-4세가 8명, 5-9세 25명, 10세 이상 4명으로 5-9세의 환자들이 많았다. 입원시 모든 환자들이 발열, 기침 및 호흡곤란을 보였다. 입원 전 평균 발열일은 1.4±0.6일(4시간-3일)이었으며, 입원시 호흡곤란을 보인 환자들에서 발열과 기침을 보인 후 호흡곤란이 발생하기까지 걸린 시간이 평균 9.6±3.5시간(1-24시간)이었다. 대상 환자 37명 중 13명(35.1%)은 항바이러스제(oseltamivir)를 투여 받은 중 호흡곤란이 심해져서 스테로이드 치료를 받았다. 대상 환자 모두 평소 건강하던 환자들로 중증 인플루엔자의 위험성이 있다고 알려진 기저 질환을 갖고 있는 환자는 없었다. 단지 한 명이 과거력에서 기관지 천식의 병력이 있었으나 발병 당시 유지 치료는 받고 있지 않았다. 폐렴과 동

반된 질환으로 중이염(3명), 위장관 출혈(1명), 급성 두드러기(1명), 혈청학적 마이코플라즈마 항체 양성(3명), 요로감염(1명)이 있었다. 조사된 37명의 환자들에서 모두 인플루엔자 백신의 접종력은 없었으며, 5명에서 가족 내 신종 인플루엔자 환자와 접촉한 일이 있었다(Table 1).

2. 검사실 소견

혈액검사에서는 백혈구 수는 평균 $12,300 \pm 6,100/\text{mm}^3$ ($4,200-26,300/\text{mm}^3$) 이었으며, 호중구 분획은 $84 \pm 11\%$ ($39.2\%-95.0\%$), 림프구 분획은 $8.5 \pm 6.1\%$ ($2.5-48.6\%$)로, 32명(86.5%)에서 림프구 감소증 소견($< 1,500/\text{mm}^3$)을 보였다. C-반응 단백(C-reactive protein, CRP) 값은 $4.1 \pm 3.5 \text{ mg/dL}$ ($0.12-13.5 \text{ mg/dL}$)를 보였다(Table 2). 입원시 시행한 인플루엔자 신속 항원 검사에서 21명(56.8%)이 양성이었고 전 환자에서 RT-PCR은 양성을 보였다.

3. 방사선 소견

환자들의 흉부 방사선 폐렴 양상은 소엽성/대엽성 폐렴이 22례(59%)로 가장 많았으며, 기관지 폐렴이 12례(32%)에서, 간질성 폐렴이 3례(9%)에서 나타났다(Table 1).

4. 치료와 임상 경과

환자들은 항바이러스제(oseltamivir)를 미국 질병관리본부에서 권장하는 체중 당 용량으로 5일간 투여받았으며, 대상 환자 모두가 발열 48시간 이내에 투여받았다. 모든 환자에 대해 호흡 곤란이 있어 산소를 투여하였으며 산소 치료 기간은 평균 1.7 ± 0.7 일(1-3일)로 대부분 스테로이드 투여 후 단기간에 호흡곤란 증상은 호전되었다. 항바이러스제와 함께 8명에서는 3세대 세팔로스포린계 항생제, 29명에서는 오그멘틴(amoxicillin/calvulate)을 투여하였으며, 이 중 3명에 대해 마크로라이드계 항생제를 같이 사용하였다. 스테로이드 치료로는 모든 환자에 대해 정맥용 메틸프레드니솔론을 체중 당 8-10 mg/일 용량으로 하루에 4회 나누어 정맥으로 투여하였고, 호

흡곤란이 없어진 후 바로 스테로이드 투여를 중지하였다. 평균 투여일은 1.9 ± 0.5 일(1-3일)이었다. 정맥용 메틸프레드니솔론을 사용함에도 폐렴이 빠르게 진행하고 호흡곤란이 지속되었던 1명의 환자에서 정맥용 면역글로블린(2 g/kg)을 12시간 후 같이 투여하였다. RT-PCR 양성이 나오기 전에 조기 항바이러스제와 스테로이드를

Table 1. Clinical Characteristics of Severe Pneumonia Patients Treated with Corticosteroid (n=37)

Clinical characteristics	
Age (years)	
Mean \pm SD	6.4 \pm 1.5
Distribution	n (%)
0-4	8 (21.6)
5-9	25 (67.6)
>10	4 (10.8)
Male/female	29/8
Duration of fever (days)	
Before admission	1.4 \pm 0.6
Total	3.3 \pm 0.8
Hospitalization (days)	5.7 \pm 2.3
Oxygen supply (days)	1.6 \pm 0.7
Pneumonia patterns	n (%)
Segmental/lobar	22 (59.5)
Bronchopneumonia	12 (32.4)
Interstitial, diffuse	3 (8.1)
Progression	n (%)
Pneumonia development during Os Tx	13 (35.1)
ARDS	0 (0)

Abbreviations : Os, oseltamivir; ARDS, acute respiratory distress syndrome

Table 2. Laboratory Findings of Admitted Patients in this Study

Parameters	Mean	Range
Hemoglobin (g/dL)	13.4 \pm 0.4	11.6-15.3
White blood cells ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	12.3 \pm 5.0	4.2-26.6
Neutrophil (%)	83.9 \pm 11.2	39.2-95.0
Lymphocyte (%)	8.5 \pm 4.9	2.5-48.6
C-reactive protein (mg/dL)	4.1 \pm 3.4	0.1-13.5
AST (IU/L)	30.3 \pm 13.1	14-75
ALT (IU/L)	14.8 \pm 5.7	8-33

Abbreviations : WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine aminotransferase

치료를 받은 환자는 24명이었다. 환자들의 입원 기간은 5.7 ± 2.3 일(3-10일)이었으며, 이러한 치료에 반응하지 않고 폐렴이 ARDS로 진행된 환자는 없었고, 모든 환자들이 합병증 없이 퇴원하였다. 퇴원 후 폐렴의 후유증으로 재입원한 환자는 없었다(Table 1).

고 찰

인플루엔자는 바이러스의 항원 소변이(antigenic drift)에 의해 매해 겨울철에 유행하며 이 경우 인구의 약 10%만 감염된다. 한편 pandemic 인플루엔자는 바이러스 항원의 대변이(antigenic shift)에 의한 것으로 10-40년 주기로 유행하며 인구의 30-50%가 감염되므로 인명 및 사회 경제적 피해가 크다⁴⁾. 2009년의 신종 인플루엔자의 경우 1968년 홍콩 인플루엔자 이후 40년 만에 발생한 대유행으로, 새로운 진단법(RT-PCR)과 함께 인플루엔자의 임상적 특징과 새로운 치료 시도를 포함하여 임상적 연구에 많은 자료를 제공해 주었다. 2009 신종 인플루엔자 대유행을 통해 저자들은 많은 것을 배울 수가 있었는데, 그 중 하나로 단기간에 많은 폐렴 환자들을 치료한 경험을 하였고 가벼운 임상양상을 보이는 환자, 호흡곤란이 없는 폐렴 환자, 소엽성, 대엽성 폐렴의 양상을 보이면서 호흡곤란이 동반이 되는 등의 급격한 진행을 보이는 다양한 환자들이 있었다. 계절 인플루엔자를 포함한 바이러스성 폐렴은 대부분 5세 미만의 소아에서 호발하며 임상 증상이 세균성 폐렴에 비해 경미한 것으로 알려져 있다. 2009 신종 인플루엔자 바이러스 폐렴은 소아 전 연령층에서 발생하며 증상 시작 후 빠른 시일(대부분 2일 이내)에 폐병변이 나타난다²¹⁾. 또한 폐렴이 다양한 폐야에서 관찰되고, 폐렴 양상도 세균성 폐렴과 같은 대엽성 폐렴 형태를 포함해 다양하게 나타난다^{14, 21)}. 또한 이전에 건강했던 폐렴환자의 일부에서 급성 호흡부전 증후군(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)으로 진행하여 사망에 이를 수 있음은 잘 알려져 있다^{7, 22)}.

신종 바이러스에 감염된 환자들은 대부분 폐렴이 동반

되지 않으며 일부 폐렴을 보이는 환자들도 대부분 호흡곤란을 동반하지는 않는 상태로 회복된다. 국내의 한 역학적 연구에 의하면 폐렴의 발생률은 감염된 환자의 약 3%로(80명/2,971명), 이번 대상 환자들과 같이 호흡곤란을 보이는 중증 폐렴 환자군은 0.6% (17명/2,971명)로 보고되었다²¹⁾. 이번 연구 대상 환자들은 폐렴 환자들 중 호흡곤란을 보여 산소투여가 필요하였던 환자군이다. 따라서 이 환자군은 심한 폐렴을 보인 경우로 이들 환자 중 일부는 ARDS로 진행할 수 있음을 예측할 수 있다. 그러나 이 환자들에 대한 조기 스테로이드 치료로 연구자들은 비교적 많은 중증 폐렴 환자군(37명)을 경험했음에도 불구하고 폐렴이 악화되어 ARDS로 진행되는 증례는 관찰할 수 없었다.

2009년 신종 인플루엔자 기간 동안 전 세계적으로 많은 의료진이 스테로이드를 사용하였으나 그 결과를 따로 보고한 연구는 거의 없다^{7, 8, 22)}. 한편 중증 신종 인플루엔자 폐렴 환자에 대한 스테로이드 치료 효과에 대한 연구 결과에 대해서는 아직까지 논란 중이며^{20, 23)} 이 연구들의 대상 환자들은 대부분 ARDS로 진행한 성인 환자들을 대상으로 하고 있다. 일부 연구자들은 스테로이드 치료가 폐렴의 중증도와 사망률을 줄일 수 있었다고 보고한 반면^{15, 16)}, 일부 연구자들은 중증 감염환자에 대해 스테로이드 사용이 사망률에 큰 차이가 없다고 보고하고 있으나 스테로이드제 치료가 더 해가 되었다는 결과는 보고되지 않고 있다^{8, 24, 25)}. 본 연구와 같이 인플루엔자 환자들을 대상으로 ARDS가 발생하기 전 초기에 스테로이드를 투여하여 효과를 관찰한 연구는 거의 없다¹⁹⁾. 이번 연구 대상 환자들은 감염 전 모두 건강하였으며 대부분의 환자들이 기관지 천식의 급성 발작과 유사한 급격히 진행되는 호흡곤란을 보였으나 천식 환자는 없었고 방사선 검사상 폐 침윤이 확인된 환자들이었다. 성인들을 대상으로 한 연구에서는 이러한 양상을 보인 성인 폐렴 환자들에 대해 의료진이 천식 발작이 동반 또는 재발된 것으로 간주하여 제외하였을 가능성이 많다. 더 나아가 성인 ARDS 환자군은 정상 면역력이 떨어지는 노인군을 포함한 다양한 연령군, 다양한 기저질환을 갖는 환

자균을 포함하고 있고 사용된 스테로이드 양과 투여 시기 등이 달라, 비록 통계학적으로 대조군과 일치시키는 방법을 이용하더라도 스테로이드 치료 효과를 판정하는데 제한점이 있다^{20, 23}. 발병 초기에 스테로이드제의 투여가 효과적인 이유로는 인플루엔자 바이러스 감염에서 급성 폐 손상의 기전이 전신적 과잉된 면역반응 또는 숙주의 과잉된 면역반응에 의한 고사이토카인증(hypercytokinemia) 등과 연관이 있는 것으로 설명하고 있다^{14, 20}. 인플루엔자 폐렴에서 스테로이드 사용이 바이러스의 증식에 미치는 영향에 대해서는 아직까지 논란 중이며^{26, 27}, 폐명변에서 바이러스 자체가 폐렴을 일으키는지 또는 바이러스 감염 후 생성된 다른 염증 매개물질이 폐렴을 일으키는 지에 대해서도 아직 확실히 밝혀지지 않았다¹⁴.

이번 연구의 중증 폐렴 환자들의 검사실 소견과 성별 및 호발 연령은 국내 다른 지역에서 보고한 결과와 매우 유사하였다. 본 환자들의 백혈구 수 및 분획은 평균 12,300/mm³, 호중구 83.9%, 림프구 8.5%로 나타나, Kil 등의 보고와 거의 일치하였다¹⁹. Rhim 등은 신종 인플루엔자 폐렴 환자들에서 폐렴이 심할수록 백혈구 수의 증가와 림프구 분획이 감소함을 보고하였다²¹. 따라서 세균성 감염의 특징으로 알려진 백혈구 증가증 및 호중구 증가증(neutrophilia)로 해석할 수 있는 검사실 소견과 대엽성 폐렴의 흉부 방사선 소견이 바이러스 감염의 초기에서도 나타날 수 있음을 알 수 있었다. Kil 등¹⁹은 대전 지역에서 초기에 스테로이드를 투여 받은 17명과 투여 받지 않은 15명의 중증 폐렴 환자들에서 남아가 3:1 이상으로 많았고, 대부분 5세 이상이었음을 보고하였는데 이 또한 이번 연구 결과와 유사하였다. 이는 국내에서 무균성 수막염 등 다른 급성 바이러스 질환이 유행시 지역에 따른 차이가 거의 없는 점을 다시 확인할 수 있었다.

신종 인플루엔자 폐렴의 양상에 대한 연구에 의하면 폐렴 양상은 다양하게 나타날 수 있는 것으로 알려져 있다^{21, 28, 29}. 이번 환자들의 흉부 방사선 소견은 한 폐야 또는 양 폐야에 뚜렷한 증가된 음영을 보이는 소엽성 및 대엽성 폐렴 양상이 가장 많았다. 이러한 소견은 중증 폐렴을 보고한 Rhim 등, Kil 등의 보고와 유사하였다^{19, 21}.

이번 연구에서 환자들의 방사선 소견이 소엽성 및 대엽성 폐렴으로 세균성 폐렴과 유사한 양상을 보였지만 세균성 폐렴과는 달리 임상적인 호전이 빨리 이루어져서 세균성 폐렴과는 다른 양상으로 보였는데 호흡기 환자에서 입원시의 흉부 방사선 소견 및 검사실 소견으로 세균성 폐렴과 바이러스성 및 비정형 폐렴과의 차이를 볼 수 없다고 보고되고 있다³⁰.

신종 인플루엔자 치료에서 항바이러스제는 발병 초기에 사용하면 빠른 회복에 도움을 줄 수 있는 것으로 알려져 있다. Oseltamivir나 zanamivir의 조기 투여가 발열 및 입원 기간을 줄이고, 바이러스 배출 기간을 줄일 수 있다^{31, 32}. 그러나 항바이러스제가 중증 폐렴으로의 진행과 진행된 중증 폐렴에 효과가 있는지에 대해서는 전향적 대조 임상 연구(controlled clinical studies) 결과가 없어 아직 결론이 나 있지 않다^{8, 9}. 이번 연구에서 초기 oseltamivir 치료 중 약 30%의 환자들이(13명/37명) 호흡곤란을 동반한 중증 폐렴으로 진행하였다. Kil 등¹⁹의 연구에서도 대상 환자 중 상당수의 환자들이 조기 항바이러스제 투여 중임에도 불구하고 중증 폐렴으로 진행하였다. 따라서 향후 항바이러스제의 치료 효과에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

인플루엔자 폐렴을 비롯한 바이러스성 중증 폐렴에서 일차 바이러스 감염 후 발생한 폐손상이 이차적인 세균성 감염을 동반하여 ARDS를 더 악화시키는 것으로 알려져 있다³³. 과거 유행했던 인플루엔자의 경우 중증 폐렴 환자의 10-20%에서 세균성 폐렴이 동반되며, 사망 환자들의 경우 반수 이상에서 *S. pneumoniae*, *S. aureus* 및 *H. influenzae* 등에 의한 세균성 폐렴이 동반된다. 따라서 중증 인플루엔자 폐렴에 대해 적절한 항생제 치료도 함께 시작할 것을 권고한다^{4, 9}. 본 연구에서는 대엽성 폐렴 환자들이 많았고 임상양상이 급격히 진행이 되었지만 호전이 빨리되는 양상을 보여 세균성 폐렴의 임상양상과는 달랐다. 대상 환자 중 반 이상(24명, 65%)이 RT-PCR 검사 결과가 나오기 전에 oseltamivir와 스테로이드로 치료받은 후에 진단을 받았으며 스테로이드 사용 후 증상이 악화되는 환자들은 없었고 전 환자에서 호전이

되었다. 이러한 사실들은 바이러스 감염 초기의 폐손상을 막는 것이 궁극적으로 환자의 예후에 영향을 미치며, ARDS 발생 전 조기 스테로이드 치료의 가능성을 뒷받침한다고 볼 수 있다. 그러나 본 연구는 후향적 연구이고 대조군이 없으므로 연구 결과의 해석에 한계가 있을 것으로 사료된다.

결론적으로, 신중 인플루엔자 바이러스 폐렴 환자들의 일부는 발병 초기에 호흡곤란을 보이는 중증 폐렴으로 빠르게 진행하고 이러한 환자들 중 약 30%는 항바이러스제의 조기 치료 중에도 중증 폐렴으로 진행하였다. 이러한 중증 폐렴을 보인 모든 환자들에 대해, 조기 스테로이드 치료가 임상적 증상 및 방사선 소견의 빠른 호전을 가져왔으며 ARDS로 진행한 환자는 없었다. 따라서 향후 신중 인플루엔자 감염에 의한 중증 폐렴 환자에서 스테로이드제 및 항바이러스제의 대한 효과 판정을 위한 전향적 대조 임상 연구가 필요하다.

요 약

목적: 2009년에 신중 인플루엔자 바이러스에 감염이 되어 본원에 입원한 폐렴 환자들 중 호흡곤란을 보여 중증 폐렴으로 진행한 환자에서 조기에 스테로이드 치료를 하였던 37명의 임상적 특성, 검사실 소견, 치료결과를 보고하고자 한다.

방법: 2009년 10월 1일부터 12월 31일까지 창원 파티마병원에 기침과 발열 등으로 입원한 환자 중 입원 시 및 입원 중 호흡곤란을 보여 조기 스테로이드 치료를 받은 환자 37명을 대상으로 하였다. 환자들은 모두 방사선 검사에서 폐렴이 확인되었고, 신중 인플루엔자 진단을 위하여 실시간 역전사효소 중합반응(RT-PCR) 검사와 신속항원검사를 받았으며, 모두 RT-PCR에서 양성을 보였다. 대상 환자들의 의무기록과 방사선 소견을 후향적으로 분석하였다.

결과: 대상 환자 37명의 평균 연령은 6.5 ± 2.9 세(2-16세)이었고, 남아 29명, 여아 8명(남녀비=3.4:1)이었다. 입원 전 평균 발열일은 1.4 ± 0.6 일(4시간-3일)이었

으며, 발열과 기침을 보인 후 호흡곤란이 발생하기까지 걸린 시간이 평균 9.6 ± 3.5 시간(1-24시간)이었다. 대상 환자 37명 중 13명(35.1%)은 항바이러스제(oseltamivir)를 투여 받는 중 호흡곤란이 심해져서 스테로이드 치료를 받았다. 스테로이드 치료로는 모든 환자에 대해 정맥용 메틸프레드니솔론을 체중(kg) 당 8-10 mg/일 용량으로 하루에 4회 나누어 정맥으로 투여하였고, 호흡곤란이 없어진 후 바로 스테로이드 투여를 중지하였다. 평균 투여일은 1.9 ± 0.5 일(1-3일)이었다. 모든 환자들이 합병증 없이 퇴원하였으며 퇴원 후 폐렴의 후유증으로 재입원한 환자는 없었다.

결론: 신중 인플루엔자 바이러스 폐렴 환자들의 일부는 발병 초기에 호흡곤란을 보이는 중증 폐렴으로 빠르게 진행하였고 조기 스테로이드 치료가 임상적 증상 및 방사선 소견의 빠른 호전을 가져왔다. 따라서 향후 스테로이드제 및 항바이러스제의 중증 폐렴 환자에 대한 효과 판정을 위한 전향적 대조 임상 연구가 필요하다.

References

- 1) Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009;459:931-9.
- 2) Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
- 3) World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva, Switzerland: WHO c2009 [updated 2009 June 11 cited 2009 July 17]. Global Alert and Response; [about 2 screens]. Available from: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/levels_pandemic_alert/en/index.html
- 4) Kim WJ. Novel influenza A/H1N1 pandemic: current status and prospects *J Korean Med Assoc* 2009;52:787-94.
- 5) Korean Center for Disease Control. Epidemiology of early detected Novel Influenza A (H1N1) in Korea, 2009. *Public Health Wkly Rep* 2009;2:689-91.
- 6) Lee HJ, Min SJ, Choi JW, Kang EK. Clinical characteristics of hospitalized pediatric patients with 2009 novel influenza A infection. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2010;

- 30:130-7.
- 7) Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1708-19.
 - 8) Falagas ME, Vouloumanou EK, Baskouta E, Rafailidis PI, Polyzos K, Rello J. Treatment options for 2009 H1N1 influenza: evaluation of the published evidence. *Intern J Antimicrob Agents* 2010;35:421-30.
 - 9) Reddy D. Responding to pandemic (H1N1) 2009 influenza: the role of oseltamivir. *J Antimicrob Chemother* 2010 Apr;65(Suppl 2):ii35-ii40.
 - 10) de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VH, Smith GJ, Chau TN, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med* 2006;12:1203-7.
 - 11) Eichelberger MC. The cotton rat as a model to study influenza pathogenesis and immunity. *Viral Immunol* 2007;20:243-9.
 - 12) La Gruta NL, Kedzierska K, Stambas J, Doherty PC. A question of self-reservation: immunopathology in influenza virus infection. *Immunol Cell Biology* 2007;85: 85-92.
 - 13) To KK, Hung IF, Li IW, Lee KL, Koo CK, Yan WW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2010;50:850-9.
 - 14) Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Hyperimmune cells (T cells) may be responsible for acute lung injury in influenza virus infections: a need for early immune-modulators for severe cases. *Med Hypotheses* 2011;76:64-9.
 - 15) Quispe-Laine AM, Bracco JD, Barberio PA, Campagne CG, Rolfo VE, Umberger R, et al. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med* 2010;36:33-41.
 - 16) Linko R, Pettila V, Ruokonen E, Varpula T, Sari Karlsson S, Tenhunen J, et al. FINN H1N1-study group. Corticosteroid therapy in intensive care unit patients with PCR-confirmed influenza A (H1N1) infection in Finland. *Acta Anesth Scand* (In press).
 - 17) Confalonieri M, Cifaldi R, Dreas L, Viviani M, Biolo M, Gabrielli M. Methylprednisolone infusion for life-threatening H1N1-virus infection. *Ther Adv Respir Dis* 2010;4:233-7.
 - 18) Roberts C, Nirmalan M, O'Shea S. Steroid-sensitive post-viral inflammatory pneumonitis (PVIP). *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1089-90.
 - 19) Kil HR, Lee JH, Lee KY, Rhim JW, Youn YS, Kang JH. Early corticosteroid treatment for severe pneumonia caused by 2009 H1N1 influenza virus. *Critical Care* 2011;15:413.
 - 20) Annane D. Pro: The illegitimate crusade against corticosteroids for severe H1N1 pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1125-6.
 - 21) Rhim JW, Lee KY, Youn YS, Kang JH, Kim JC. Epidemiological and clinical characteristics of childhood pandemic 2009 H1N1 virus infection: An observational cohort study. *BMC infect Dis* 2011;11:225.
 - 22) Bettinger JA, Sauvé LJ, Scheifele DW, Moore D, Vaudry W, Tran D, et al. Pandemic influenza in Canadian children: a summary of hospitalized pediatric cases. *Vaccine* 2010;28:3180-4.
 - 23) Matthay MA, Lia KD. Con: Corticosteroids are not indicated for treatment of acute lung injury from H1N1 viral pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183: 1127-8.
 - 24) Kim SH, Hong SB, Yun SC, Choi WI, Ahn JJ, Lee YJ. Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection: analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1207-14.
 - 25) Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, Thiébaud A, Brochard L. Early corticosteroids in severe Influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1200-6.
 - 26) Witkop CT, Duffy MR, Macias EA, Gibbons TF, Escobar JD, Burwell KN, et al. Novel influenza A (H1N1) outbreak at the US Air Force Academy: epidemiology and viral shedding duration. *Am J Prev Med* 2010;38:121-6.
 - 27) Confalonieri M, D'Agaro P, Campello C. Corticosteroids do not cause harmful increase of viral load in severe H1N1 virus infection. *Intensive Care Med* 2010;36: 1780-1.
 - 28) Aviram G, Bar-Shai A, Sosna J, Rogowski O, Rosen G, Weinstein I, et al. H1N1 influenza: initial chest radiographic findings in helping predict patient outcome. *Radiology* 2010;255:252-9.
 - 29) Choi SH, Kang EY, Kim JS, Kim YK. Radiologic review of an outbreak of the pandemic (H1N1) 2009 Virus Infection at a university hospital in Seoul, Korea. *J Korean Soc Radiol* 2011;64:341-50.
 - 30) Korppi M, Don M, Valent F, Calciani M. The value of clinical features in differentiating between viral, pneu-

mococcal and atypical bacterial pneumonia in children.
Acta Paediatr 2008;97:943-7.

- 31) World Health Organization: Human infection with new influenza A (H1N1) virus: Clinical observations from a school associated outbreak in Kobe, Japan, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:237-48.
- 32) Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1)

- Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.
- 33) Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systemic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2009;37:1594-603.