

소아암 환자에서 2009 대유행 인플루엔자 A(H1N1) 감염의 임상적 고찰 및 계절 인플루엔자와의 비교 분석

삼성서울병원 소아청소년과*, 성균관대학교 의과대학 소아과학교실†
최수한* · 유건희*, † · 안강모*, † · 성기웅*, † · 구홍희*, † · 김예진*, †

2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Infections in the Pediatric Cancer Patients and Comparative Analysis with Seasonal Influenza

Soo Han Choi, M.D.*, Keon Hee Yoo, M.D.*, †, Kangmo Ahn, M.D.*, †, Ki Woong Sung, M.D.*, †
Hong Hoe Koo, M.D.*, † and Yae Jean Kim, M.D.*, †

Department of Pediatrics*, Samsung Medical Center, Seoul, Korea
Department of Pediatrics†, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: This study was performed to compare the clinical characteristics of 2009 pandemic influenza A(H1N1) [A(H1N1)pdm09] and seasonal influenza A infection in the pediatric cancer patients.

Methods: A retrospective review was performed in the pediatric cancer patients who had confirmed A(H1N1)pdm09 infection at Samsung Medical Center from August 2009 to February 2010. For the comparison, the medical records of pediatric cancer patients with seasonal influenza A from January 2000 to May 2009 were reviewed retrospectively.

Results: Eighty-two A(H1N1)pdm09 infections were confirmed in the pediatric cancer patients. Ten patients (12.2%) developed complicated clinical course by lower respiratory infections or extrapulmonary infections; 4 pneumonia, 1 bronchitis, 1 pericarditis with pneumonia, 1 encephalitis with pneumonia, 2 meningitis and 1 pericarditis. Three patients received mechanical ventilator and ICU care. Three pediatric cancer patients (3.7%) died. The risk factors related to complicated A(H1N1)pdm09 infections were date of infection (44–45th week 2009) and nosocomial infection. When comparing with previous seasonal influenza A infections, more prompt and aggressive antiviral therapy was given in A(H1N1)pdm09 infections.

Conclusion: The A(H1N1)pdm09 infections caused a various clinical manifestations including fatal cases in pediatric cancer patient during pandemic season. There was no significant difference in clinical course between influenza A(H1N1)pdm09 and seasonal influenza A infections except the antiviral treatment strategy. (Korean J Pediatr Infect Dis 2012;19:61–70)

Key Words : 2009 pandemic Influenza A(H1N1), A(H1N1)pdm09, Seasonal influenza, Child, Cancer

서 론

2009 대유행 인플루엔자 A(H1N1) 바이러스는 2009년 4월에 처음으로 보고된¹⁾ 이후 전 세계적으로 빠르게 확산되었고, 2009년 6월 11일 세계보건기구(WHO)는

범세계적 대유행인 단계 6을 선포하였다²⁾. 미국 질병관리본부 자료에 따르면 2009년 4월부터 2010년 4월까지 약 4,300만에서 8,900만 명의 2009 대유행 인플루엔자 A(H1N1) 바이러스 감염 환자가 발생하였고 약 8,870에서 18,300명이 사망한 것으로 추정되었다. 이중 18세 미만의 소아 환자는 약 1,400만에서 2,800만 명으로, 약 910에서 1,880명이 사망한 것으로 추정된다³⁾. 우리나라에서는 2010년 1월 31일까지 740,835명의 환자가 확진 되었고 225명이 사망한 것으로 보고되었다⁴⁾.

2009 대유행 인플루엔자의 증상은 계절 인플루엔자와

접수: 2011년 12월 28일, 수정: 2012년 2월 7일
승인: 2012년 2월 16일
책임저자: 김예진, 삼성서울병원 소아청소년과
Tel: 02)3410-3539, Fax: 02)3410-0043
E-mail: yaejeankim@skku.edu

일반적으로 유사하나 18세 미만의 소아나 65세 이상의 노인 환자, 비만, 만성 폐질환, 심장 질환 등의 기저 질환을 가지고 있는 환자, 임신부, 면역 기능 저하 환자 등에서 심각한 증상과 합병증이 발생한 것으로 보고되었다⁵⁻⁹⁾. 2009 대유행 인플루엔자 A(H1N1) 감염이 있었던 성인 혈액종양 환자에서 심각한 합병증을 보였다는 몇몇 연구가 있으나^{10, 11)}, 일부 연구에서는 경미한 증상을 보였다고 보고되었다¹²⁾. 그러나 인플루엔자 바이러스 감염과 합병증의 위험 대상인 소아암 환자에서 2009 대유행 인플루엔자 A(H1N1) 감염의 양상과 경과 등에 대한 연구는 부족한 실정이다.

본 연구에서는 소아암 환자에서 2009 대유행 인플루엔자 A(H1N1) 감염의 특성을 분석하고 이전의 계절 인플루엔자 감염의 위험인자, 임상적 양상 및 경과에 대하여 비교 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

본 연구에서는 2009 대유행 인플루엔자 A(H1N1) 바이러스의 명칭을 2011년 10월 18일 세계보건기구에서 표준화한 “A(H1N1)pdm09”로 표기 하였다¹³⁾.

2009년 8월부터 2010년 2월까지 삼성서울병원에서 A(H1N1)pdm09 감염을 확진 받은 18세 이하의 소아암의 병력이 있거나 현재 치료 중인 소아암 환자 82명을 대상으로 하였다. 소아암 환자에는 혈액암, 고형 종양 뿐만 아니라 재생 불량성 빈혈로 조혈모세포이식을 받은 환자도 포함하였다. 또한 이전의 계절 인플루엔자와 A(H1N1)pdm09 감염 양상 비교를 위해 2000년 1월부터 2009년 5월까지 인플루엔자 A 바이러스 감염이 확진되었던 35명의 소아암 환자를 조사하였다.

인플루엔자 발생 비교를 위해 인플루엔자 유행 기간은 질병관리본부에서 발표한 인플루엔자 표본감시자료를 기초로 선정하였으며 유행판단기준은 질병관리본부에서 제시한 인플루엔자 의사환자분율이 2.6/1,000명을 초과하

는 시점으로 정하였다¹⁴⁾.

2. 방 법

1) 바이러스 검출

A(H1N1)pdm09 바이러스 검사는 환자의 비인두에서 면봉채취 하거나 흡입하여 채취한 호흡기 검체, 흉막 삼출액, 심낭 삼출액, 뇌척수액 등으로 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응법(real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction, Roche Diagnostics, IN, US)을 시행하였다. 계절 인플루엔자 A 바이러스 검사는 비인두 호흡기 검체로 2000년 1월부터 2008년 10월까지 인플루엔자 바이러스 신속 항원 진단 검사법(SD Inc. Yongin, Korea)과 바이러스 배양검사를 시행하였고 2008년 11월 이후에는 다중 중합효소 연쇄반응법(multiplex polymerase chain reaction: Seeplex[®] RV6 Detection, Seegene, Seoul, Korea)을 이용하였다.

2) 바이러스 감염의 분류 및 정의

호흡기 감염은 상기도 감염증과 하기도 감염증으로 구분하였다. 상기도 감염증은 상기도에서 채취한 검체에서 바이러스가 확인되고 폐렴의 영상 소견 또는 임상적 증거가 없는 경우로 정의하였다. 하기도 감염증은 호흡기 검체에서 바이러스가 확인되고 폐침윤의 영상 소견, 폐야의 나옴 청진, 호흡 부전, 저산소증 등의 하기도 감염증의 소견이 있는 경우로 정의하였다. 호흡기 외 감염증은 폐 이외의 장기를 침범한 경우로 그에 합당한 증상과 징후를 가지며 해당 장기의 체액에서 바이러스가 검출되는 경우로 정의하였다. 뇌염은 의식상태의 변화 혹은 성격의 변화를 보이면서 발열, 경련, 국소 신경학적 징후, 뇌척수액의 세포의 증가(>5 white blood cells/mm³), 뇌염에 합당한 비정상 뇌파 소견 혹은 신경 영상의학적 검사의 이상 소견이 보이는 경우로 정의하였다. 심막염은 심낭 삼출액 소견을 보이고 심낭 삼출액에서 바이러스가 검출되는 경우로 하였다. 하기도 감염증 또는 호흡기 외 감염증은 합병된 감염증으로 정의하였다.

병원 내 감염은 입원 48시간 이후 증상이 발생하여 시행한 검사에서 양성으로 진단된 경우로 정의하였다¹⁵⁾. 인

플루엔자 바이러스 감염 확진 후 연속적으로 바이러스 검사를 2회 이상 시행하였던 41명의 A(H1N1)pdm09 환자와 10명의 계절 인플루엔자 환자를 대상으로 바이러스 배출 지속 기간(duration of viral shedding)을 조사하였고, 첫 번째 바이러스 검사 양성일로부터 첫 번째 바이러스 검사 음성 전일까지로 정의하였다.

3) 역학적 및 임상적 특징 분석

바이러스 감염이 확진된 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하여 임상 진단명, 진단 시 연령 및 성별, 환자의 현재 치료 상태, 임상 증상, 혈액 검사 소견, 입원 유무, 치료 및 경과를 분석하였다.

환자군에 따른 분석은 다음과 같이 구분하여 시행하였다: (1) 소아암 환자에서 A(H1N1)pdm09 바이러스에 의한 단순 상기도 감염증 환자군과 합병된 바이러스 감염증 환자군의 비교 (2) 소아암 환자에서 A(H1N1)pdm09 감염 환자군과 2000년 1월부터 2009년 5월까지 기간 동안 계절 인플루엔자 A 감염 환자군을 비교 분석하였다.

3. 통계분석

각 군간의 비교를 위하여 비연속형 변수에 대해서는 Fisher's exact 검정과 Global Chi-square 검정을 시행하였고, 연속형 변수에 대해서는 Mann-Whitney U 검정을 시행하였다. A(H1N1)pdm09 합병된 감염증의 위험인자 분석은 다변수 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 자료 분석을 위한 통계 처리는 SPSS Statistics 19 (IBM corporation, NY, US)과 GraphPad InStat version 3.06 (GraphPad Software, San Diego, CA, US)를 이용하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 연구 대상의 특성 및 역학

연구 대상 환자들의 특성을 Table 1에 정리 비교하였다. 2009년 8월부터 2010년 2월까지 총 9,092명의 소아

환자에서 10,164건의 A(H1N1)pdm09 바이러스 검사가 시행되었고 45.7%인 4,154명이 A(H1N1)pdm09 감염으로 확진 되었다. 소아암의 병력이 있었거나 현재 항암 치료 중인 371명의 환자들에서 794건의 바이러스 검사가 시행되었고 82명(22.1%)이 A(H1N1)pdm09 감염으로 확진 되었다. 확진된 환자 중 남자는 49명(59.8%), 연령의 중간값은 8.7세이었고 5세 이상 12세 이하의 환자가 48.8%로 가장 높은 비율을 차지하였다. 인플루엔자 대유행은 2009년 34주부터 2010년 10주까지였다. 연구 기간 중 2009년 43주에서 46주까지 4주 동안 가장 많은 환자들이 발생하였고 57명(69.5%)의 환자가 이 기간에 발생하였다. 주간 발생률 살펴보았을 때 2009년 44주차(10월 25-31일)에 가장 많은 소아 환자가 발생하였고 소아암 환자군에서도 31명(37.8%)으로 가장 많이 발생하였다(Fig. 1).

2000년 1월부터 2009년 5월까지 계절 인플루엔자 A를 진단받은 소아암 환자는 모두 35명이었고 남자가 20명(28.6%)이었다. 환자의 연령 중간값은 5.1세이었고, 5세 이상 12세 이하의 비율이 37.1% (13명)로 가장 많았다. 연구 기간 동안 13차례의 계절 인플루엔자 유행이 있었다. 계절 인플루엔자 A의 유행은 2003-2004년부터 2008-2009년까지 매 절기마다 주로 50주에서 4주에 걸쳐 관찰되었다. 계절 인플루엔자 유행 기간에 발생한 환자는 모두 27명(77.1%)이었고, 전체의 51.4% (18명)의 환자가 2008년 50주에서 2009년 5주에 발생한 환자들이었다.

2. A(H1N1)pdm09 감염 소아암 환자의 임상적 특성

82명의 소아암 환자에서 A(H1N1)pdm09 감염 당시 호소하였던 증상은 발열(93.9%), 기침(63.4%), 콧물(25.6%), 인후통(11.0%), 두통(7.3%) 순서로 흔하였다. 2명의 환자에서 소화기 증상을 보였고 1명의 환자에서 경련과 의식의 변화가 동반되었다. 42명(51.2%)의 환자가 A(H1N1)pdm09 감염으로 입원하거나 감염 당시 입원 중인 상태였다. 16명의 환자는 발열을 동반한 호흡기 감소증으로 입원하였고 이들 환자 중 11명은 발열 외

Table 1. Characteristics of Pediatric Cancer Patients with A(H1N1)pdm09 and Seasonal Influenza A Infection

	A(H1N1)pdm09 N=82	Seasonal influenza A N=35	P value
Sex, Male (%)	49 (59.8)	20 (57.1)	0.839
Age, median, years (range)	8.7 (0.4–18.9)	5.1 (1.1–17.5)	0.068
Age group (%)			0.098
<6 mo	2 (2.4)	0 (0.0)	
6–23 mo	9 (11.0)	7 (20.0)	
2–4 years	16 (19.5)	10 (28.6)	
5–12 years	31 (37.8)	13 (37.1)	
13–18 years	24 (29.3)	5 (14.3)	
Cancer type (%)			0.312
Hematologic malignancy	47 (57.3)	16 (45.7)	
Solid tumor	35 (42.7)	19 (54.3)	
HCT recipients (%)	24 (29.3)	7 (20.0)	0.365
Allogeneic	15	5	
Autologous	9	2	
Time from HCT to infection, median, days (range)	397 (21–3,916)	85 (4–1,061)	0.158
Cancer treatment status (%)			0.008
On therapy	51 (62.2)	31 (88.6)	
Chemotherapy	41	25	
Within 1 year after HCT	7	5	
Management of chronic GVHD	3	1	
Newly diagnosed with cancer	5 (6.1)	0 (0.0)	
Off therapy	26 (31.7)	4 (11.4)	
Time after treatment off			
<12 mo	2	3	
12–23 mo	6	1	
2–4 years	10	0	
≥5 years	8	0	

Abbreviations: HCT, hematopoietic cell transplant; GVHD, graft versus host disease

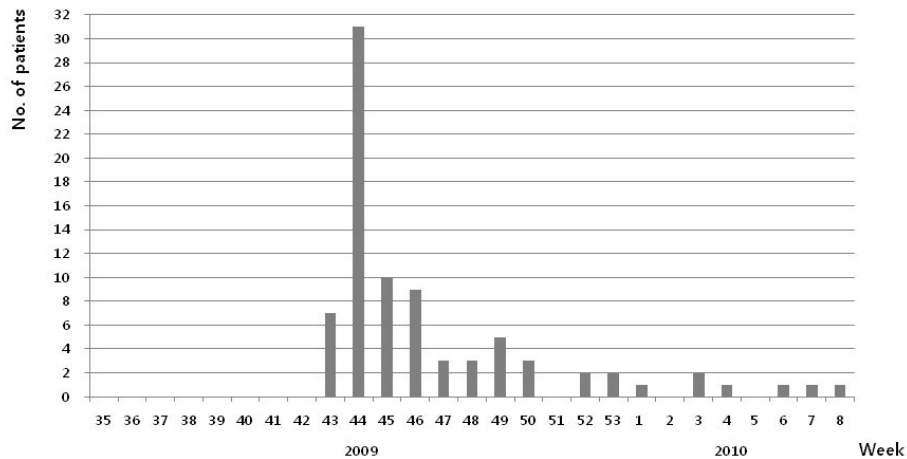


Fig. 1. Weekly occurrence of A(H1N1)pdm09 infections in pediatric cancer patients. Most A(H1N1)pdm09 infections developed in 43-46th week 2009.

다른 증상은 동반되지 않았다. 입원 환자 중 병원 내 감염 비율은 23.8% (10/42명)이었다. 82명의 환자 모두에게 증상 발현 48시간 이내에 항바이러스제가 투여되었다. 79명(96.3%)의 환자에서 oseltamivir가, 2명(2.4%)의 환자에서 zanamivir가, 1명(1.2%)의 환자에서는 oseltamivir 투여 중 심한 구토로 인하여 zanamivir로 변경되어 투여되었다. Oseltamivir가 투여된 환자 중 6명(7.5%)은 통상적 용량의 2배가 투여되었고, 42.5% (34명)의 환자에서 7일 이상(최대 23일) 투여되었다.

10명의 환자에서 하기도 감염 또는 호흡기 외 감염이 발생하였다. 4명의 환자에서 폐렴, 1명의 환자에서 기관지염, 1명의 환자에서 폐렴과 심막염, 1명의 환자에서 상기도 감염이 동반되지 않은 심막염, 1명의 환자에서 폐렴과 뇌염, 그리고 2명의 환자에서 뇌수막염 소견을 보였다. 이들 환자 중 4명이 산소보조요법이 필요하였고 그 중 3명의 환자가 중환자실 치료를 받았다. 2명의 환자가 급성 호흡곤란증후군으로 진행하였다. 합병된 감염증이 동반된 10명의 환자 중 5명의 바이러스 배출 지속 기간의 중간값은 6일(5-23일)이었다. 3명의 환자(폐렴 1명, 기관지염 1명, 상기도 감염이 동반되지 않은 심막염 1명)는 바이러스 추적검사를 시행하지 않았고 나머지 2명은 인플루엔자 바이러스 감염 후 시행한 추적검사에서 각각 16일, 20일째까지 양성 소견이었고 각각 감염 후 23일, 22일째에 사망하였다. 4명의 환자에서 A(H1N1)pdm09 감염으로 인하여 항암치료가 지연되었다(7-21일). 3명의 환자가 A(H1N1)pdm09 감염 6주 이내 사망하였다. 2명의 환자는 A(H1N1)pdm09 바이러스 배출이 지속되면서 폐렴 및 다기관부전증으로 인한 A(H1N1)pdm09 감염 기여 사망이었다. 1명의 환자는 A(H1N1)pdm09 바이러스에 의한 폐렴은 호전되었으나 침습성 아스페르길루증으로 A(H1N1)pdm09 감염 후 42일째에 사망하였다.

3. 소아암 환자에서 A(H1N1)pdm09 합병된 감염증의 영향 인자

상기도 감염증만 있었던 72명의 환자군과 하기도 감염증 또는 호흡기 외 감염증이 있었던 10명의 환자군을 비

교 분석하였다(Table 2). 환자의 성별, 연령의 중간값, 조혈모세포이식 환자의 비율에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 합병된 감염증을 가진 환자군에서 빈호흡을 호소한 환자의 비율이 유의하게 높았으나 그 이외 두 군 간에서 유의한 차이를 보이는 증상은 없었다. 두 환자군에서 각각 31.9%와 40%의 림프구 감소증 소견을 보였으나 유의한 차이는 없었다.

합병된 감염증에 영향을 주는 인자를 찾기 위해 다변량 로지스틱 회귀분석을 하였다. A(H1N1)pdm09 감염의 시점이 전국적으로 환자가 가장 많이 발생하였던 2009년 44-45주차인 경우와 병원 내 감염으로 발생한 경우에서 합병된 감염증과 유의한 관련성을 보여주었다(Table 3).

4. A(H1N1)pdm09와 계절 인플루엔자 A 감염의 비교 분석

두 환자군에서 연령의 중간값은 계절 인플루엔자 A 감염군에서 5.1세로 A(H1N1)pdm09 감염군의 8.7세 보다 낮았으나 통계학적 유의성은 없었다. 두 군간 환자의 성별, 조혈모세포이식 환자, 림프구 감소증, 병원 내 감염 비율에는 유의한 차이는 없었다. 바이러스 배출 지속 기간의 중간값은 각각 9일(4-27일)과 7일(3-28일)로 유의한 차이는 없었다. 계절 인플루엔자 A 감염 환자들 중 합병된 감염증을 보였던 환자는 2명으로 모두 폐렴이었고 호흡기 외 감염은 없었다. 항바이러스제 치료 전략을 비교했을 때 두 환자군에서 매우 유의한 차이를 보였다. 계절 인플루엔자 A 감염 환자군에서 항바이러스제는 오직 34.3% (12명)의 환자에게만 투여되었으며 6명의 환자들은 증상 발현 48시간 이후에 투여되었다. 합병된 감염증, 산소 보조 요법, 기계환기요법 치료의 비율, 인플루엔자 감염 기여 사망률이 A(H1N1)pdm09 감염에서 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4).

고 찰

본 연구는 인플루엔자 바이러스에 감염된 소아암 환자들의 역학적 특성 및 임상 경과를 조사하였고, 특징적

Table 2. Comparisons of Clinical Characteristics between Uncomplicated and Complicated Group in Pediatric Cancer Patients with A(H1N1)pdm09 Infections

	Uncomplicated (N=72)	Complicated* (N=10)	P value
Sex, male (%)	43 (59.7)	6 (60)	1.000
Age, median, years (range)	9 (0.3–18.9)	6.8 (1.1–18.0)	0.788
Hematologic malignancy (%)	41 (56.9)	6 (60)	1.000
HCT recipients (%)	21 (29.2)	3 (30)	1.000
Clinical symptoms			
Fever	68 (94.4)	9 (90)	0.487
Cough	45 (62.5)	7 (70)	0.739
Rhinorrhea	16 (22.2)	5 (50)	0.114
Sore throat	6 (8.3)	3 (30)	0.075
Short of breath	0 (0.0)	4 (40)	<0.001
Wheezing	0 (0.0)	1 (10)	0.122
Myalgia	1 (1.4)	1 (10)	0.230
Headache	5 (6.9)	1 (10)	0.554
Vomiting	1 (1.4)	0 (0.0)	1.000
Diarrhea	1 (1.4)	0 (0.0)	1.000
Altered mental status/seizure	0 (0.0)	1 (10)	0.122
Infection date, 44–45th week 2009 (%)	32 (44.4)	8 (80)	0.046
Nosocomial infection (%)	6 (8.3)	4 (40)	0.017
Viral shedding, median, days	7 (3–28)	6 (5–23)	0.801
Leukocyte count, median (/mm ³)	2,320 (80–10,820)	3,845 (40–22,960)	0.261
Neutrophil count, median (/mm ³)	1,110 (0–6,820)	3,075 (0–18,370)	0.233
Lymphocyte count, median (/mm ³)	460 (50–4,110)	945 (10–5,890)	0.382
Lymphopenia (<500/mm ³) (%)	23 (31.9)	4 (40)	0.723
Corticosteroid treatment [†] (%)	5 (6.9)	3 (30)	0.054
Immunosuppressive treatment [†] (%)	33 (45.8)	4 (40)	1.000
Need for oxygen therapy (%)	0 (0.0)	4 (40)	<0.001
Need for ICU care (%)	0 (0.0)	3 (30)	0.001
Need for mechanical ventilator care (%)	0 (0.0)	3 (30)	0.001
Mortality [‡] (%)	0 (0.0)	3 (30)	0.001

*Lower respiratory tract infections or extrapulmonary infections

[†]Within 2 weeks before A(H1N1)pdm09 infections[‡]Overall death at 6 weeks

Abbreviation: HCT, hematopoietic cell transplant

Table 3. Factors Related to Complicated* A(H1N1)pdm09 Infections, by Multivariable Analyses

	Odds ratio	95% CI	P value
Infection date, 44–45th week 2009	7.27	1.15–45.92	0.035
Nosocomial infection	10.70	1.54–74.27	0.017
Corticosteroid treatment [†]	5.31	0.64–44.00	0.122

*Lower respiratory tract infections or extrapulmonary infections

[†]Within 2 weeks before infection

Abbreviation: CI, confidence interval

로 A(H1N1)pdm에 감염된 환자군과 이전의 계절 인플루엔자 A에 감염된 환자군을 비교 분석 하였다. 두 환자

군에서 의미 있는 임상 특성의 차이는 없었으나 A(H1N1)pdm09 감염에서는 대유행이라는 정황상 검사의 빈도와

Table 4. Comparison between Two Groups of Pediatric Cancer Patients with A(H1N1)pdm09 and Seasonal Influenza A Infection

	A(H1N1)pdm09 N=82	Seasonal influenza A N=35	P value
Leukocyte count (/mm ³)	2,660 (30–22,960)	3,010 (30–20,120)	0.361
Neutrophil count (/mm ³)	1,325 (0–18,370)	1,530 (0–15,890)	0.200
Lymphocyte count (/mm ³)	470 (30–5,890)	717 (17–2,912)	0.571
Lymphopenia (<500/mm ³) (%)	27 (32.9)	14 (40.0)	0.528
Corticosteroid treatment	8 (9.8)	5 (14.3)	0.526
Hospitalization (%)	42 (51.2)	11 (31.4)	0.068
Nosocomial infection (%)	10 (12.2)	5 (14.3)	0.768
Viral shedding, median, days	7 (3–28)	9 (4–27)	0.156
Complicated cases (%)	10 (12.2)	2 (5.7)	0.506
Lower respiratory tract infections	7	2	
Extrapulmonary infections	4	0	
Need for oxygen therapy (%)	4 (4.9)	0	0.315
Need for mechanical ventilator care (%)	3 (3.7)	0	0.553
Antiviral therapy (%)	82 (100)	12 (34.3)	<0.001
≤48 hours*	82	6	
>48 hours*	0	6	
Mortality (%)	3 (3.7)	1 (2.9)	1.000
Influenza infection attributable (%)	2 (2.4)	0 (0)	1.000

*Time between the onset of symptoms and initiation of antiviral treatment
Abbreviation: HCT, hematopoietic cell transplant

치료 전략의 결정이 과거의 계절 인플루엔자와 상이함을 알 수 있었다.

본 연구 대상 환자 371명 중 22.1%인 82명의 환자가 A(H1N1)pdm09 감염을 진단 받았다. 대다수인 72명(87.8%)의 환자가 단순 상기도 감염증의 임상 경과를 가졌으나 12.2% (10명)의 환자에서는 하기도 감염증 또는 호흡기 외 감염증이 있었고, 3명의 환자에서 기계환기요법 치료가 필요하였다. A(H1N1)pdm09 감염 6주 이내의 사망률은 3.7% (3명)이었다. 이는 현재까지 보고된 다른 연구들과 유사한 결과를 보여주고 있다.

Kang 등¹⁶⁾이 보고한 우리나라 소아암 환자에서의 A(H1N1)pdm09 감염 연구를 살펴보면, 2009년 9월부터 2010년 2월까지 영남지역 528명의 소아암 환자 중 5.1%인 27명이 확진 되었고 그 중 11명(40.7%)이 하기도 감염을 보였으나 A(H1N1)pdm09와 관련된 사망은 없었다. Cost 등¹⁷⁾은 218명의 소아암 환자와 조혈모세포이식 환자 중에서 30명(13.8%)의 A(H1N1)pdm09 감염을 진단하고 분석하였다. 10명(33%)의 환자가 입원하였고

대다수의 입원 이유는 발열을 동반한 호중구 감소증이였다. 이는 본 연구에서도 유사한 양상을 보였는데 42명의 입원 환자 중에서 16명(38.1%)이 발열성 호중구 감소증으로 입원하였다. Cost 등의 연구에서는 3명의 환자가 중환자실 치료가 필요하였고, 1명(3.3%)의 환자가 A(H1N1)pdm09 감염과 관련된 급성호흡곤란증후군 및 다기관부전증으로 사망하여 대다수의 환자들이 경한 경과를 보였지만 심각한 합병증을 유발할 수 있음을 시사하였다. Rihani 등¹⁰⁾은 15명의 소아 환자를 포함한 조혈모세포이식 환자에서의 A(H1N1)pdm09 감염에 관한 연구에서 총 39명의 환자 중 8명(21%)에서 하기도 감염증이 발생하였고 2명(5.1%)의 사망이 있었다고 보고하였다.

암환자나 조혈모세포이식 환자에서 A(H1N1)pdm09 감염의 합병증이나 사망률과 관련된 위험인자에 대해서 명확히 정립된 것은 없으나 림프구 감소증이 유의한 것으로 많은 연구에서 보고하고 있다^{10, 12, 18, 19)}. 본 연구에서 합병된 감염증이 있었던 환자에서 림프구 감소증 소견을 보였으나 통계적 유의성의 없었다.

본 연구에서는 A(H1N1)pdm09에 의한 합병된 감염과 관련된 인자로 전국적으로 감염 발생률이 가장 높았던 2009년 44주-45주차(인플루엔자 의사환자분을 각각 41.73/1,000명과 44.96/1,000명)에 감염된 경우(OR 7.27, 95% CI 1.15-45.92)와 병원 내 감염(OR 10.7, 95% CI 1.54-74.27)인 경우 통계학적 유의성을 보였다. 2009년 44주와 45주는 전체적으로 뿐만 아니라 소아암 환자에서도 가장 많은 환자들이 발생한 시기로 높은 발생률이 합병된 감염과 연관이 있는 것으로 사료된다. 병원 내 감염으로 A(H1N1)pdm09 감염이 발생한 경우에는 입원 치료가 필요한 기저질환의 중증도나 치료 상태와 관련된 것으로 사료된다. 하지만 단일 기관의 적은 환자수에서 얻은 결과이며 현재까지 이와 유사한 결과를 보인 다른 연구들이 없어 추후 다른 연구들과의 비교 분석이 필요할 것이다.

본 연구에서는 호중구 감소증을 동반한 소아암 환자에게 통상적 용량의 oseltamivir를 7일간 투여하였고, 조혈모세포이식 1년 이내의 경우나 기계환기요법이 필요한 경우, 호흡기 외 감염을 동반하는 경우에는 2배 용량의 oseltamivir를 7일 이상 투여하였다. 조혈모세포이식 환자에서 상기도에서 하기도 감염으로 진행되는 데 소요되는 시간의 중간값은 약 7일로 알려져 있으며²⁰⁾ oseltamivir 5일 요법은 후반기 합병증을 예방하기에는 부족할 수 있다. 또한 면역저하자에서는 흔하게 장기간 바이러스가 배출되는 것으로 알려져 있고, 인플루엔자 병증의 진행과 병원 내 감염의 원인이 될 수 있다^{21, 22)}. 대유행 기간 동안 WHO에서 발표한 약물치료 지침에서도 면역저하자 또는 심각한 임상 경과를 보이는 환자에서는 고용량의 oseltamivir를 임상 반응에 따라 통상적인 기간보다 길게 투여할 것을 권유하였다²³⁾. 따라서 본 연구에 포함된 암환자와 조혈모세포이식 환자에서도 통상적인 기간보다 긴 투여기간 또는 고용량 치료가 시행되었다.

A(H1N1)pdm09에 이환된 환자들의 임상 양상에 관한 기존 연구에서 환자들이 보이는 주된 증상은 계절성 인플루엔자와 큰 차이가 없다고 보고하고 있다^{5, 6, 18)}. 하지만 암환자 및 조혈모세포이식 환자에서 직접적인 비교

에 대한 연구는 제한적이다. 성인 조혈모세포이식 환자를 대상으로 한 연구에서 계절 인플루엔자 A 감염과 비교 분석하였을 때 하기도 감염으로의 진행, 저산소증, 기계환기요법의 필요성이 A(H1N1)pdm09 감염에서 더 높았음을 보고하였다¹⁸⁾. 소아암 환자를 대상으로 시행된 한 연구에서 A(H1N1)pdm09 감염 24명과 계절 인플루엔자 A 감염 48명을 비교 분석하였을 때 저산소증, 중환자실 입원 및 기계환기요법의 필요성이 유의하게 높음을 보여주었으나 사망률에는 유의한 차이가 없었다²⁴⁾. 계절 인플루엔자 A 감염 환자군의 수가 적어 분석의 제한점은 있으나 본 연구에서는 A(H1N1)pdm09 감염 환자와 계절 인플루엔자 A 감염 환자를 비교 분석하였을 때 환자들의 특성, 혈액학적 소견, 합병증과 사망률 등에 유의한 차이는 없었다. 하지만 항바이러스제 치료에는 유의한 차이를 보여주었다. 이는 대유행과 관련하여 많은 소아암 환자들이 경미한 증상에도 검사를 시행하고 적극적인 항바이러스제 치료를 받았기 때문이다. 또한 이전의 계절 인플루엔자 유행시기에는 2008-2009절기에 다중 중합효소 연쇄반응법 검사가 도입되기 전까지 신속항원검사와 배양검사만을 사용하였으므로 진단율이 낮았고, 뒤늦게 배양검사에서만 바이러스가 검출된 경우도 있어 항바이러스제 투여 결정이 신속하지 못했던 원인에 기여한 것으로 보인다. 앞서 언급한 Paganini 등²⁴⁾의 연구에서도 A(H1N1)pdm09 환자 모두에서 항바이러스제 치료가 시행되었으나 계절 인플루엔자 A 감염에서 항바이러스제를 투여 받은 환자는 67%이었다.

본 연구는 후향적 연구이므로 연구 대상과 시기 선택에 제한점이 있었다. 소아암 환자에서 계절 인플루엔자 A 감염과 A(H1N1)pdm09 감염 유행의 두 기간 동안 검사 시행 기준, 발생 빈도, 진단의 방법과 치료 전략의 차이가 있었다. 그러나 두 군을 비교하였을 때 임상적인 특성 면에서 현저한 차이는 없었다.

본 연구에서는 2009 인플루엔자 A(H1N1) 대유행 기간 동안 대다수의 소아암 환자들이 경한 임상경과를 보이고 호전되었으나 약 12%의 환자는 하기도 감염증 또는 호흡기 외 감염증 등의 합병된 임상 경과를 가졌음을 확

인하였다. 소아암 환자에서 A(H1N1)pmd09 감염 6주 이내의 사망률은 3.7% 이었고 A(H1N1)pdm09 감염 기여 사망률은 2.4% 이었다. 소아암 환자에서 A(H1N1)pdm 감염은 경증부터 중증까지 다양한 임상 경과를 보였으며 이전의 계절 인플루엔자 A와 비교하였을 때 임상 양상의 유의한 차이는 없었다. 현재까지 소아암 환자에서 A(H1N1)pdm09 감염과 계절 인플루엔자를 비교한 연구는 단일 기관, 적은 환자수를 가지는 소수의 연구 외에는 없어 향후 더 많은 연구와 분석이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적: 본 연구는 단일 기관에서 소아암 환자의 2009 인플루엔자 A(H1N1) [A(H1N1)pdm09] 감염 양상을 조사하고 이전의 계절 인플루엔자 감염과 비교 분석하고자 하였다.

방법: 삼성서울병원에서 2009년 8월부터 2010년 2월까지 A(H1N1)pdm09 감염, 2009년 1월부터 2009년 5월까지 계절 인플루엔자 A 감염이 확진된 소아암 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결과: 82명의 소아암 환자에서 A(H1N1)pdm09 감염이 확진되었다. 10명(12.2%)의 환자에서 하기도 감염증 또는 호흡기 외 감염이 발생하였다. 3명(3.7%)의 환자가 사망하였고 그 중 2명은 A(H1N1)pdm09 기여 사망이었다. 합병된 감염증과 관련하여 유의성을 가지는 위험인자는 감염의 시점(2009년 44-45주)과 병원 내 감염이었다. 이전의 계절 인플루엔자 A 감염과 비교하였을 때 임상적 특성에는 유의한 차이가 없었으나 A(H1N1)pdm09 감염에서 적극적인 항바이러스제 치료가 시행되었다.

결론: 소아암 환자에서 A(H1N1)pdm 감염은 경증부터 중증까지 다양한 임상 경과를 보였으며 이전의 계절 인플루엔자와 비교했을 때 임상 양상의 유의한 차이는 없었다.

References

- Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza A (H1N1) infection in two children— Southern California, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:400–2.
- WHO. World now at the start of Pandemic influenza. Available at http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/ [accessed on 27 Nov 2011]
- Available at http://cdc.gov/h1n1flu/estimates_2009_h1n1.htm [accessed on 27 Dec 2011]
- Kim JH, Yoo HS, Lee JS, Lee EG, Park HK, Sung YH, et al. The spread of pandemic H1N1 2009 by age and region and the comparison among monitoring tools. *J Korean Med Sci* 2010;25:1109–12.
- Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, Lau LL, So HC, Fung RO, et al. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med* 2010; 362:2175–84.
- 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.
- Lessler J, Reich NG, Cummings DA, Nair HP, Jordan HT, Thompson N. Outbreak of 2009 pandemic influenza A (H1N1) at a New York City school. *N Engl J Med* 2009;361:2628–36.
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935–44.
- Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez–Gatell H, Alpuche–Aranda C, Hernandez M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009;361:674–9.
- Rihani R, Hayajneh W, Sultan I, Ghatasheh L, Abdel–Rahman F, Hussein N, et al. Infections with the 2009 H1N 1 influenza virus among hematopoietic SCT recipients: a single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1430–6.
- Espinosa–Aguilar L, Green JS, Forrest GN, Ball ED, Maziarz RT, Strasfeld L, et al. Novel H1N1 influenza in hematopoietic stem cell transplantation recipients: two centers' experiences. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17:566–73.

- 12) Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA, Huang CK, Park S, Stiles J, Eagan J, et al. 2009 H1N1 influenza infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Infect* 2010;60:257-63.
- 13) Standardization of terminology of the Pandemic A (H1N1) 2009 Virus. Available at http://who.int/influenza/gisrs_laboratory/terminology_ah1n1pdm09/en/ [accessed on 26 Nov 2011].
- 14) Korea Centers for Disease Control and Prevention. Influenza sentinel surveillance report. Available at <http://www.cdc.go.kr/> [accessed on 26 Nov 2011]
- 15) WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12. Prevention of hospital-acquired infection. Available at <http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/en/whocdsreph200212.pdf> [accessed on 3 Feb 2012]
- 16) Kang SJ, Lee JM, Hah JO, Shim YJ, Lee KS, Shin HJ, et al. Novel influenza A (H1N1) 2009 infection in the pediatric patients with hematologic and oncologic diseases in the Yeungnam region. *Korean J Pediatr* 2011;54:117-22.
- 17) Cost C, Brock E, Adams-Huet B, Siegel JD, Ardura MI. 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplantation patients. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:127-33.
- 18) Choi SM, Boudreault AA, Xie H, Englund JA, Corey L, Boeckh M. Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2011;117:5050-6.
- 19) Seiter K, Nadelman RB, Liu D, Ahmed T, Montecalvo MA. Novel influenza A (H1N1) in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2010;28:e27-9.
- 20) Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1300-6.
- 21) Gooskens J, Jonges M, Claas EC, Meijer A, Kroes AC. Prolonged influenza virus infection during lymphocytopenia and frequent detection of drug-resistant viruses. *J Infect Dis* 2009;199:1435-41.
- 22) Casper C, Englund J, Boeckh M. How I treat influenza in patients with hematologic malignancies. *Blood* 2010;115:1331-42.
- 23) WHO. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. Available at http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en [accessed on 3 Feb 2012]
- 24) Paganini H, Parra A, Ruvinsky S, Viale D, Baumeister E, Bologna R, et al. Clinical features and outcome of 2009 influenza A (H1N1) virus infections in children with malignant diseases: a case-control study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:e5-8.