

2004 상반기 부산 지역에서 유행한 인플루엔자의 임상 역학적 분석 및 인플루엔자 진단에 있어서의 신속 항원 검사법

최소영 · 이나영 · 김성미 · 김길현 · 정진화 · 최임정 · 조경순*

메리놀병원 소아과, 부산광역시 보건 환경연구원*

= Abstract =

Clinical Analysis of Influenza in Children and Rapid Antigen
Detection Test on First Half of the Year 2004 in Busan

So Young Choi, M.D., Na Young Lee, 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, P.D.*

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

Purpose : Although influenza is one of the most important cause of acute respiratory tract infections in children, virus isolation is not popular and there are only a few clinical studies on influenza and diagnostic methods. We evaluated the epidemiological and clinical features of influenza in children and rapid antigen detection test(QuickVue influenza test) on fist half of the year 2004 in Busan.

Methods : From January 2004 to June 2004, throat swab and nasal secretion were obtained 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 medical records of patients with influenza virus infection were reviewed retrospectively.

Results : Influenza viruses were isolated in 79(17.2%) out of 621 patients examined. Influenza virus was isolated mainly from March to April 2004. The ratio of male and female with influenza virus infection was 1.2 : 1 with median age of 4 years 6month. The most common clinical diagnosis of influenza virus infection was bronchitis. There was no difference between influenza A and B infection in clinical diagnosis and symptoms. All patients recovered without severe complication. The sensitivity obtained for rapid antigen detection test (QuickVue influenza test) was 93.6% and the specificity was 80.2%, the positive predictive value 40.8%, the negative predictive value 98.8%.

Conclusion : With rapid antigen detection test, it is possible early detection of influenza in children. reduction in use of antimicrobial agent and early use of antiviral agent.

Key Words : Influenza in children, Rapid antigen detection yest(QuickVue influenza test)

책임저자 : 김성미, 부산 메리놀 병원 소아과

Tel : 051)461-2298, Fax : 051)464-9115, E-mail : ksm7090@hanmail.net

서 론

인플루엔자는 매년 겨울 유행을 일으키며 소아의 건강에 중대한 영향을 끼치는 질병이다. 인플루엔자는 전 연령에서 발생하나 성인이나 노인층보다 학동기 연령에서 가장 많은 감염을 일으키고 있다. 다행히 인플루엔자에 연간 사망률 중 소아 연령이 차지하는 비율은 낮지만¹⁾ 인플루엔자에 의한 입원율과 외래 진료는 증가하고 있는 실정이다^{2, 3)}. 인플루엔자로 인한 입원율은 기저 질환이 있는 어린 소아에서는 100,000명당 500명 정도이며 1세 이하의 유아에서는 65세 이상의 노인들과 비슷하다¹⁾. 또한 소아에서 인플루엔자는 이차적인 세균 감염과 인플루엔자와 세균성 감염을 구분하지 못함으로써 항생제 처방을 증가시키고 이런 이유로 U. S. Public Health Service와 미국 소아과학회에서는 6개월에 23개월 사이의 소아에서 인플루엔자 예방접종을 권장하고 있다.

인플루엔자의 진단법 중에서 임상 진단은 정확하지 않은데 그 이유로는 인플루엔자 유행 시기에 소아들은 고열, 기침, 두통, 근육통 등이 나타나며⁴⁾ 이것은 진단에 특이적이지 않고 또한 고열만 동반한 호흡기 증상이 경미한 환아에서는 임상 진단이 특히 어렵기 때문이다^{5~8)}. 인플루엔자는 종종 respiratory syncytial virus와 같은 다른 호흡기 바이러스와 유행 시기가 같기 때문에 다른 바이러스 감염과의 구분이 어렵다^{9~12)}.

인플루엔자의 검사실 진단은 바이러스 분리, 바이러스 항원의 검출, 인플루엔자 특이 항체에 대한 혈청학적 진단법이 있다. 인플루엔자 바이러스의 배양은 전문적인 검사실이 있어야 하고 결과 도출까지 장기간의 시간이 걸리며, 혈청학적 검사는 급성기와 회복기의 혈청을 필요로 하여 일상적인 검사 방법에는 적합하지 않다. 최근 7개의 신속 항원 검사법이 상업적으로 많이 이용되고 있으나¹³⁾ 국내에서의 사용 경험은 부족한 실정이다.

인플루엔자는 국내 소아 급성 호흡기 감염증의 주요 원인이며, 매년 인플루엔자 유사 질환 환아가 발생하고 있으나, 국내에서의 인플루엔자의 진단은 임상 진단에 의존하는 경우가 많고 또한 바이러스 배양으로 확진된 환아에 대한 임상 연구도 부족할 실정이다. 따라서 본 저자들은 2004년 1월에서 6월 까지 상반기 동안 메리놀병원 소아과 외래, 입원

및 응급실 방문 환자 중 임상적으로 인플루엔자 바이러스 감염이 의심되는 환아를 대상으로 신속 항원 검사법 중 FDA와 Clinical Laboratory Improvements Academy of 1998에서 승인을 얻은 QuickVue influenza test(San Diego, CA)를 시행하여 신속 항원 진단법의 유용성을 평가하고 인플루엔자 바이러스가 배양된 급성 호흡기 감염 환자의 임상 양상 및 유행에 관하여 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2004년 1월부터 2004년 6월까지 6개월 동안 부산 메리놀병원 소아과 및 응급실을 방문한 인플루엔자 의심 환아를 대상으로 인후 도찰물 및 콧물을 채취하여 QuickVue 인플루엔자 테스트를 시행하고 검체를 부산광역시 보건 환경 연구원으로 보내어 인플루엔자 바이러스를 배양하였다. 인플루엔자 의심 환아는 인플루엔자 유행 시기에 연장아의 경우는 39℃ 이상의 고열, 두통, 근육통, 기침, 콧물, 인두통 등이 나타나는 경우와 어린 영아에서는 39~40℃ 이상의 갑작스런 고열과 호흡기 증상 외에 구토, 복통, 설사 등과 같은 위장관계 증상 및 보챔 등이 동반이 되는 경우로 하였다. 합병증이 동반되지 않은 전형적인 인플루엔자의 증상이나 발열만 동반한 경우를 인플루엔자, 지속적 기침과 비루, 방사선 소견상 부비동 현탁이 있는 경우를 부비동염, 쉰 소리(hoarseness)와 개가 짖는 듯한 기침, 협착음(stridor)이 있으면 크룹, 기침과 거친 수포음이 있으나 후두 협착이나 천명이 없는 경우를 기관지염, 호기시 천명이 들리면 모세기관지염, 청진상 수포음이나 방사선 검사에서 폐침윤이 보이면 폐렴 등으로 진단하였다¹⁴⁾.

2. QuickVue 인플루엔자 테스트(San Diego, CA)

QuickVue 인플루엔자 테스트는 신속 항원 검사법(Rapid Antigen test)의 일종으로 인플루엔자 A, B 바이러스의 항원에 특이적인 단일 항체를 이용하여 인플루엔자 바이러스를 검출한다. 시약의 구성은 테스트 strip, 노란 뚜껑의 플라스틱 튜브, 회색 뚜

경의 유리관, 멸균된 면봉으로 구성되며 검사 방법으로는 다음과 같다. 먼저 유리관에서 회색 마개를 제거한 후 작은 상자에 유리관을 세운 후 노란 플라스틱 튜브의 마개를 돌려서 제거하고 내용물을 유리관내로 짜 넣은 후 부드럽게 흔들어 유리관 내의 내용물을 녹인다. 이후 도찰물 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 control line이 나타나는 것은 strip 내로의 충분한 모세관 현상과 strip의 기능상이 완벽함을 나타내며 만약 10분이 지나도 푸른 control line이 안 나타나면 검사 결과에 문제가 있는 것으로 간주한다. 푸른 control line과 붉은색 또는 분홍색의 line이 함께 나타나면 양성, 푸른 control line만 나타나면 음성으로 판독한다.

3. 바이러스 배양 및 전처리

임상적으로 인플루엔자 바이러스 감염이 의심되는 환아들은 이후 도찰물 및 콧물에서 바이러스 배양을 하였다. 바이러스의 분리를 위해 각 환아에서 이후 도찰물, 콧물을 면봉으로 채취하여 얻은 이후 도찰물 및 콧물은 바이러스 수송용배지(virus transport medium, Difco, U.S.A.)에 넣어 냉장온도를 유지하면서 부산광역시보건환경연구원으로 운반하여 바이러스 분리에 사용하였다. 바이러스 분리를 위한 검체는 이후도찰물에 penicillin 5 units/mL, streptomycin 5 µg/mL 및 nystatin 1,000 units/mL을 첨가한 후 4°C에서 15분 간격으로 흔들어 주면서 1시간 방치하고 원심분리(500 rpm 20분, 4°C)한 다음 상층액을 접종 가검물로 사용하였다. 세포주는 국립보건연구원 호흡기계 바이러스과로부터 분양받은 Mardin-Darby canine kidney(MDCK) 세포주를 penicillin 0.05 units/mL, streptomycin 0.05 µg/mL과 10% 우태아혈청이 첨가된 minimum essential medium (MEM)을 기본배지로 하여 5% CO₂ 농도를 유지하면서 34°C로 조정된 CO₂ 배양기에서 배양하였다.

바이러스의 분리는 검체를 전 처리하기 위하여 실험실로 옮긴 이후도찰물 및 콧물에 penicillin 5 units/mL, streptomycin 5 µg/mL 및 nystatin 1,000 units/mL을 첨가하여 4°C에서 1시간 방치한 후, 500 rpm(한일 원심분리기, HM-160)으로 20분간 저온 원심 분리하여 상층액을 접종 가검물로 사용하였다. 바이러스의 분리를 위해 미리 준비해 둔 24웰 배양용기에 단층배양 시켜 놓은 MDCK 세포주에 3웰 당 각 웰에 접종용 배양액 0.5 mL를 넣은 후 전 처리 된 가검물 0.3 mL씩 다중접종하고 5% CO₂, 34°C로 조정된 CO₂ 배양기에서 10일간 배양하면서 매일 현미경하에서 세포병변효과(cytopathic effect, CPE)를 관찰하였다. 세포병변효과를 나타내는 검체는 2~3회 연속계대 배양하여 역가를 증가시킨 후 바이러스를 분리하여 동정하기 위한 배양액 및 감염세포를 확보하였다. MDCK 세포에 CPE가 나타나는 검체는 11일간 발육시킨 계태아의 장 노막과 양막에 가검물을 각각 0.2 mL씩 접종하여 34°C에서 3일간 배양한 후 계태아를 4°C 냉장고에 하루동안 넣어 둔 다음 양막액과 요막액을 채취하여 인플루엔자바이러스 항원액으로 사용하였다. 혈구 응집 시험 및 바이러스의 동정은 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, pH7.2)으로 혈구를 3번 세척하여 적혈구가 1% 농도가 되도록 희석하였다. 96웰 배양판에 바이러스 배양액을 1번 웰에 100 µL 넣고 2번 웰부터 12번 웰까지 PBS 50 µL을 넣어 1번 웰의 50 µL를 취하여 2번 웰에 넣어 2배 단계 희석한 후 12번 웰을 음성대조군으로 두고 1% 기니아 피그 적혈구를 모든 웰에 50 µL을 넣었다. 배양판을 진탕시켜 실온에서 1시간 정치시킨 후 응집이 일어나는 최종 well의 희석배수 혈구응집의 HA 역가를 판독하였다. 1:8 이상의 역가를 나타내는 검체에 1대하여 2~3회 연속 단계배양하여 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

다음, 전자현미경(TEM, JEM EX2, JEOL, Japan)으로 80 KV(×120 K)에서 관찰하였다. 그 후 국립보건연구원 호흡기 바이러스과에 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.

4. 병력 고찰

인플루엔자 바이러스 감염이 의심이 되는 환자의 발병 시기, QuickVue 인플루엔자 테스트의 결과 및 인플루엔자 바이러스 배양 결과에 대하여 병력 고찰 하였고 그 중 인플루엔자 바이러스가 배양된 환자들의 발병 시기, 성별, 연령, 임상진단, 임상 양상, 검사 소견, 인플루엔자 예방 접종 유무, QuickVue 인플루엔자 테스트 결과 및 치료 경과에 대하여 분석하였다.

결 과

1. 바이러스 배양 결과 및 신속 항원 검사법 (QuickVue 인플루엔자 테스트)

연구 기간 중 621명의 인플루엔자 의심 환자의 인후 도찰물 및 콧물을 채취하여 QuickVue 인플루엔자 테스트(San Diego, CA) 및 바이러스 배양 검사를 시행한 결과 총 621명 중 QuickVue 인플루엔자 테스트 양성은 181례(29.1%), 인플루엔자 바이러스 배양 양성은 79례(12.7%) 이었다. QuickVue 인플루엔자 테스트 양성 181례 중 74례(40.8%)에서 인플루엔자 바이러스가 배양되었고 QuickVue 인플

루엔자 테스트 음성 440례 중 5례(1.1%)에서 인플루엔자 바이러스가 검출되어 예민도 93.6%, 특이도 80.2%, 양성 예측도 40.8% 음성 예측도 98.8%로 나타났다(Fig. 1). 인플루엔자 바이러스의 검체에 따른 배양률은 콧물에서 78.0%(61례/79례), 비인후도찰물에서 82.0%(63례/79례)로 나타났다. 인플루엔자 바이러스가 분리된 환아들 중 influenza A/Fuzian/412/2002(H3N2)형이 65례(82.2%), influenza B/Honkong/330/2001형이 14례(17.7%)였다.

2. 인플루엔자 의심 환아의 발병 시기

인플루엔자 의심 환아 621명의 발병 월별 분포는 2004년 1월 32례(5.1%), 2월 67례(10.8%), 3월 298례(47.9%), 4월 204례(32.8%), 5월 14례(2.2%), 6월 6례(0.9%)로 3, 4월까지 집중적으로 발생하였다. 이중 인플루엔자 바이러스가 분리된 79명의 발병 월별 분포는 3월 49명(62.0%), 4월 30명(37.9%)이었다(Fig. 2).

3. 환아의 특성

인플루엔자 바이러스가 분리된 총 79명 중 남아가 44명(55.6%), 여아가 35명(44.3%)으로 남녀 성비는 1.2 : 1로 남아가 더 많았다. 인플루엔자 바이러스가 분리된 전체 환아들의 중앙 연령은 4년 6개월(11개월~16세)이었고, A형의 중앙 연령은 4세 7개월(11개월~16세), B형의 중앙 연령은 5세 9개월(13개월~14세)로 A형이 B형보다 중앙 연령이 낮았다. 이 중 2~3세 사이가 17례(21.5%)로 가장 많은 부분을 차지하였으나 전반적으로 2세에서 8세 사이의 고른 분포를 보이고 있었다(Table 1).

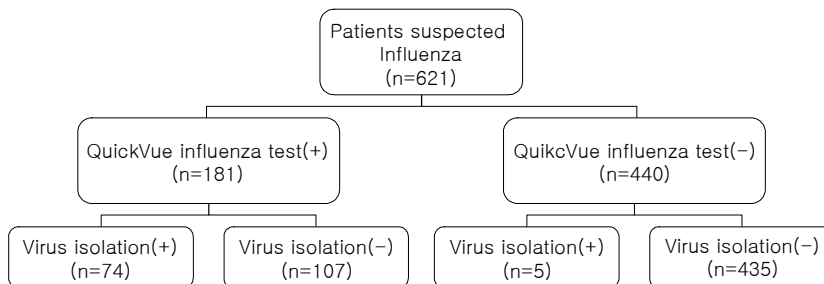


Fig. 1. The results of QuickVue influenza test and virus isolation in patients suspected influenza virus infection.

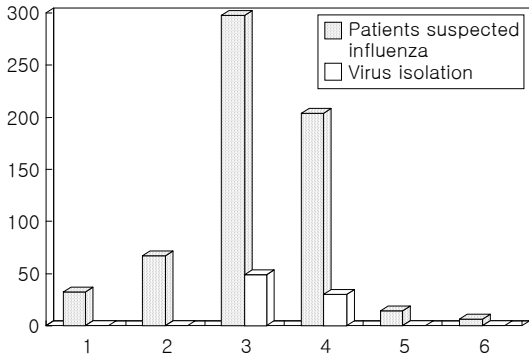


Fig. 2. Monthly distribution of patients with suspected influenza and of the children with influenza virus isolation.

4. 임상 진단

인플루엔자 바이러스가 분리된 총 79명에서 임상 진단은 기관지염이 27례(34.1%)로 가장 많았고, 폐렴 21례(25.3%), 합병증을 동반하지 않은 인플루엔자 18례(22.7%), 급성 중이염 14례(17.7%), 크룹 5례(6.3%), 천식악화 3례(3.7%), 부비동염 1례(1.2%), 열성 경련 1례(1.2%)의 순서였으며(Table 2), 두 가지 이상의 진단을 가진 예도 흔하였다. 폐렴은 일차성 폐렴과 이차성 세균성 폐렴을 구분하지 못하였다.

5. 임상 양상 및 검사 소견

인플루엔자 바이러스가 분리된 총 79명에서 인플루엔자 감염의 가장 흔한 임상 증상은 발열과 기침으로 거의 모든 환자에서 나타났다. 발열은 79명(100%)의 환자에서 나타났고 기침은 71명(89.8%)에서 나타났으며 그 외 흔한 증상은 비루 71명(89.8%), 인두통 48명(60.7%), 두통 38명(48.1%), 오한 36명(45.5%), 근육통 30명(37.9%), 소화불량 28명(35.4%), 복통 19명(24.0%), 설사 16명(20.2%), 구토 5명(6.3%), 경련 2명(2.5%) 순으로 나타났다. 진찰 소견으로는 인두 발적 70명(88.6%), 편도 비대 41명(51.8%), 건성 수포음 26명(32.9%), 수포음 8명(10.1%), 고막 충혈 8명(10.1%), 결막 충혈 5명(6.3%), 천명 3명(3.7%), 협착음이 3명(3.7%)에서 동반되었다(Table 3).

말초 혈액 검사에서 백혈구 수 증가($\geq 12,000 \times 10^3/mm^3$)는 15명(18.9%), C-반응 단백 양성(≥ 3.1

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

Age(year)	Influenza A	Influenza B	Total(%)
<1	1	1	2(2.5%)
1~2	6	2	8(10.1%)
2~3	15	2	17(21.5%)
3~4	12	1	13(16.4%)
4~5	8	2	10(12.6%)
5~6	5	0	5(6.3%)
6~7	8	2	10(12.6%)
7~8	7	2	10(12.6%)
>8	3	2	6(7.5%)
Total(%)	65(82.2%)	14(17.7%)	79(100%)

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

Diagnosis*	Influenza A	Influenza B	Total (n=79)
Pneumonia	17	4	21(25.3%)
Croup	4	1	5(6.3%)
Influenza	10	8	18(22.7%)
Bronchitis	20	7	27(34.1%)
Acute otitis media	10	4	14(17.7%)
Aggravation of asthma	2	1	3(3.7%)
Sinusitis	1	0	1(1.1%)
Febrile seizure	0	1	1(1.1%)

*There were two or more diagnosis in one patient

mg/L)은 27명(34.1%), 적혈구 침강 속도 증가(≥ 2 mm/시간)는 46명(58.2%), aspartate aminotransferase (AST) 증가(≥ 55 U/L)는 15명(18.9%), alanine aminotransferase(ALT) 증가(≥ 45 U/L)는 5명(6.3%), lactate dehydrogenase(LDH) 증가(≥ 500 U/L)는 25명(31.6%)에서 나타났다. 다핵 백혈구 우성($\geq 50\%$)인 환아가 36명(45.5%)이었고 백혈구 수가 매우 증가($\geq 20,000 \times 10^3/mm^3$)한 환아도 4명(5.0%)이었다 (Table 4).

Table 3. Clinical Manifestation of the Children with Influenza Virus Infection

Symptom	No. of patient(n=79)	Sign	No. of patient(n=79)
Fever	79(100%)		
Cough	71(89.8%)		
Rhinorrhea	71(89.8%)		
Sore throat	48(60.7%)	Throat injection	70(88.6%)
Headache	38(48.1%)	Rhonchi	26(32.9%)
Chilling	36(45.5%)	Rale	8(10.1%)
Myalgia	30(37.9%)	TM injection	8(10.1%)
Dyspepsia	28(35.4%)	Conjunctival injection	5(6.3%)
Abdominal pain	19(24.0%)	Wheezing	3(3.7%)
Diarrhea	16(20.2%)	Stridor	3(3.7%)
Hoarseness	6(7.5%)		
Vomiting	5(6.3%)		
Seizure	2(2.5%)		

Table 4. Laboratory Findings of the Children with Influenza Virus Infection

Laboratory finding	Influenza A	Influenza B	Total(%) (n=79)
Leukocytosis ($\geq 12,000 \times 10^3/\text{mm}^3$)	10	5	15(18.9)
Leukocytopenia ($< 4,000 \times 10^3/\text{mm}^3$)	18	2	20(25.3)
Segment dominant ($\geq 50\%$)	25	11	36(45.5)
Lymphocyte dominant ($\geq 50\%$)	11	4	15(18.9)
Increased ESR ($\geq 10 \text{ mm/hr}$)	36	10	46(58.2)
Increased CRP ($\geq 3.1 \text{ mg/L}$)	19	8	27(34.1)
Increased AST ($\geq 55 \text{ U/L}$)	12	3	15(18.9)
Increased ALT ($\geq 45 \text{ U/L}$)	5	0	5(6.3)
Increased LDH ($\geq 500 \text{ U/L}$)	24	11	25(31.6)

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

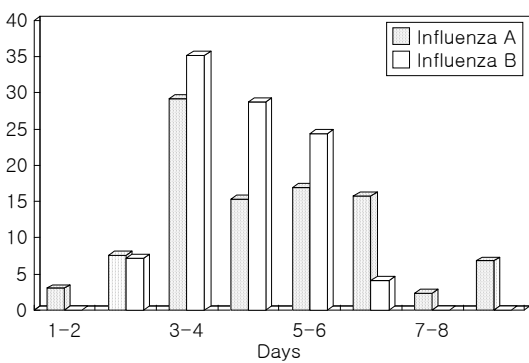


Fig. 3. Fever duration of the children with influenza virus infection.

6. 임상 경과

인플루엔자 바이러스가 분리된 총 79명에서 평균 발열 기간은 4.8 ± 3.95 (A형 5.1 ± 3.10 일, B형 4.8 ± 2.51 일)로 A형과 B형 간에 차이는 없었고 대부분의 환자에서 특별한 문제없이 모두 회복되어 양호한 경과를 보였다(Fig. 3).

고 찰

인플루엔자 바이러스는 Orthomyxoviridae에 속하는 single stranded RNA 바이러스로서 두 가지의 당단백 표면 항원인 hemagglutinin(HA)과 neuraminidase(NA)를 가지고 있으며, 항원성에 따라 인플루엔자 A, B, C형으로 분류된다¹⁵⁾. A형과 B형이 주

Table 5. Rapid Antigen Detection Test(QuickVue Influenza Test) Studies among Children

Author, year	Sensitivity(%)	Specificity(%)	PPV(%)	NPV(%)
Poehling et al., 2002	74.0	98.0	74.0	98.0
Yamazaki et al., 2001	92.6	88.9	94.1	86.2
Kawakami et al., 2001	75.5	93.0	92.5	76.9
Quach et al., 2002	79.2	82.6	49.4	98.0

로 유행을 일으키는데, A형은 HA(H1-H5)와 NA(N1-N9)의 특성에 따라 몇 가지 아형으로 분류되며, C형은 산발적으로 급성 상기도 감염을 유발할 수 있다. 인플루엔자 A 바이러스는 HA와 NA 아형이 바뀌는 대변이(antigenic shift)와 동일한 아형 내에서 점 돌연변이에 의해 항원성이 변하는 소변이(antigenic drift)에 의해 유행하며^{16, 17)}, B형에서의 변이는 A형보다 드물다고 한다. 인플루엔자 바이러스의 지속적인 유전자 변이는 숙주의 기존 획득 면역 기능에 제 역할을 하지 못함으로써 대유행(pandemic)을 일으키게 된다.

인플루엔자의 유행은 해마다 다양하지만 지역에 따라서는 차이가 있다. 북반부에서는 보통 11월에서 다음해 3월까지, 남반구에서는 5월에서 10월까지, 아열대 지역에서는 연중 유행한다. 세계보건기구에는 A형 인플루엔자 유행이 먼저 시작되고 B형이 유행 후반에 발생한다고 보고하였고, 본 연구에서도 A형의 유행이 시작된 후 B형이 유행하기 시작하여 두 가지 형이 같이 유행하였다. 인플루엔자 유행이 3개월 이상 지속되는 경우는 대부분 항원성이 다른 두 종류 이상의 인플루엔자 바이러스가 같이 유행하기 때문이며 본 연구의 경우에도 인플루엔자 A, B 바이러스에 의하여 3개월 이상 유행이 지속되었다^{18~21)}.

이전의 국내 보고들에서 인플루엔자 바이러스의 분리 시기는 11월부터 다음해 4월까지로 보고되었고, 2002~2003 절기 인플루엔자 표본 감시에서는 11월 3째주부터 12월 2째주까지 폭발적인 유행이 있는 뒤 감소하는 양상으로 나타났다. 국내에서 2003년 11월, 12월에 인플루엔자 A/H1N1, A/H3N2, B형의 유행이 보고되었고 본 연구에서는 2004년 상반기 중 3,4월에 인플루엔자 바이러스의 감염이 겨울에 이어 다시 유행하여 겨울 뿐만 아니라 봄에도 유행을 하는 것으로 나타났다. 이러한 결과는

1999년 3, 4월과 2000년도 1~4월에 인플루엔자가 유행하였던 것과 유사한 결과이며 인플루엔자 바이러스의 유행이 겨울에만 국한 된 것이 아니라 봄까지 지속된다는 사실을 알려주며 겨울에만 시행되는 인플루엔자 감시체계가 봄까지 지속되어야 함을 나타내어 주고 있다. 국내의 체계적인 인플루엔자 감시 체계는 1997년에 처음으로 시작되었고 2000년 전염병예방법이 개정되면서 인플루엔자가 제3군 법정전염병(표본감시대상 전염병)으로 지정되었고, 2000년 9월부터 기존에 운영되고 있는 인플루엔자 감시체계가 전국으로 확대되면서 600여개의 민간의료기관과 보건소가 참여하는 새로운 인플루엔자 표본감시체계(Korean Influenza Surveillance Scheme, KISS)로 개편되었다. 2002~2003 절기 인플루엔자 바이러스는 총 622주가 분리되었으며, 분리주의 아형은 모두 A/H3N2로 B형은 분리가 되지 않았으나 2003~2004 절기 인플루엔자 표본 감시 결과에서 A/H1N1, A/H3N2, B형이 분리되었고 본 연구에서는 A/H3N2, B형만이 분리되었다.

인플루엔자 바이러스가 분리된 79명의 환아들의 남녀 성비는 1.2 : 1로 남아가 더 많았고 이것은 이전의 연구와 유사한 양상을 보이고 있다. 환아의 중앙 연령은 4년 6개월(11개월~16세)이었고, A형은 4세 7개월(11개월~16세), B형은 5세 9개월(13개월~14세)이었으며, 연령 분포는 전체 환아의 21.5%가 2~3세 사이, 16.4%가 3~4세 사이, 12.6%가 6~7세 사이, 12.6%가 7~8세 사이로 비교적 고른 연령 분포를 보이고 있다(Table 1). 외래 환자를 포함한 이 등²¹⁾의 보고에서는 1세 미만이 36%(A형의 52%, B형의 12.5%), 3세 미만이 56%(A형의 67.2%, B형의 40%)이었고, 입원한 하기도 감염 환아를 대상으로 한 이 등²²⁾의 연구에서는 A형의 84%, B형의 45.5%가 6세 미만이라고 보고하였으며, 중앙 연령은 9개월로 보고하고 있어 본 연구에

서 보다 연령이 낮은 것으로 나타났다. 또한 하기도 감염으로 입원한 환아들을 대상으로 한 다른 연구에서도 5세 이하가 76.3%로 높은 비율을 차지하고 있다²³⁾. 본 연구에서는 다른 연구에서보다 낮은 연령부터 높은 연령까지 연령 분포가 고르게 나타났는데 그 이유로 증상이 심하거나 합병증을 동반하여 입원치료가 필요했던 환아들만을 대상으로 한 다른 연구와는 달리 본 연구는 인플루엔자가 의심이 되는 외래, 입원, 응급실 방문 환아 모두를 대상으로 하였기 때문이라고 생각된다.

인플루엔자 바이러스가 분리된 환아들의 임상 진단명은 기관지염(34.1%)이 가장 많았고, 폐렴(25.3%), 인플루엔자(22.7%), 급성 중이염(17.7%), 크룹(6.3%), 천식악화(3.7%), 부비동염(1.2%), 열성경련(1.2%) 순이었다. 어린 영아에서는 객담배양 검사가 어려웠기 때문에 일차성 바이러스성 폐렴과 이차성 세균성 폐렴의 감별이 명확하지 않아 두 가지를 구분하지 않고 폐렴으로 분류하였다. 하기도 감염증으로 입원한 환아들을 대상으로 한 나 등²³⁾의 연구에서는 폐렴 73.3%, 모세기관지염 14.4%, 크룹 8.2%, 기관지염 4.1%로 진단되어 본 연구에서 보다 폐렴의 빈도가 높은 것으로 나타났다. Putto 등²⁴⁾은 발열 지속 기간이 A형 환아에서는 4.8 ± 2.2 일, B형 환아에서 5.1 ± 2.8 일로 보고하여 본 연구와 비슷하였고 나 등²³⁾은 5~6일간의 발열을 보인 환아(27.2%)가 1~2일간의 발열을 보인 환아(32.1%)보다 적다고 보고하고 있어 본 연구와는 차이를 나타내었다. 본 연구에서는 발열 지속 기간이 A형 5.1 ± 3.10 일, B형 4.8 ± 2.51 일로 A형과 B형 사이에 큰 차이는 나타나지 않았으며 4~5일간의 발열을 보인 환아(37%)가 가장 많게 나타났다. 백혈구 수와 다핵구 비율의 증가 및 적혈구 침강속도와 C-반응 단백질의 증가는 급성기 반응 혹은 이차적 세균성 감염에 의한 것으로 생각된다. 본 연구에서는 LDH의 증가(31.6%)와 AST의 증가(18.9%)가 ALT의 증가(6.3%)에 비해 현저한 것으로 보아 인플루엔자에 의한 근염 발생의 가능성을 배제 할 수 없었다.

인플루엔자 예방 접종 대상은 심한 합병증을 일으킬 수 있는 고위험군(65세 이상의 노인, 12개월 이하의 영아, 심폐 기저 질환을 가진 성인 및 소아)과 고위험군에게 전파시킬 가능성이 높은 환자

의 가족과 의료진, 요양 기관 종사자들로 확대하여 실시되고 있다. 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 있고, 또한 건강한 성인을 대상으로 접종한 경우가 경제적인 측면에서 효과적이라는 보고도 있다²⁵⁾. 본 연구에서는 인플루엔자 바이러스가 배양된 환아 79명 중 예방 접종력 파악된 69명 중 46명(66.6%)이 백신을 접종하였으나 인플루엔자에 감염되어 예방 접종 효과는 적은 것처럼 보이거나 대상 환아의 수가 충분하지 않아 예방 접종 효과가 떨어진다고 결론을 내리기는 어렵다.

인플루엔자의 진단법 중 바이러스 배양은 가장 널리 사용되는 방법이다. 한 연구에서 바이러스 배양률은 객담에서는 90%, 콧물에서 80%, 비인후 도찰물에서 65%, 인후에서 52%로 보고하고 있고²⁶⁾, 증상 발현 3일 이내에 검체를 채취하는 것이 바이러스 배양 양성률을 높인다고 한다¹⁹⁾. 본 연구에서 인플루엔자 의심 환아 621명 중 79명에서 바이러스가 배양되어 12.7%의 낮은 배양률을 나타내고 또한 신속 항원 검사법(QuickVue influenza test) 양성 환아 181명 중 74명에서 바이러스가 배양되어 40.5%의 낮은 배양률이 나타났다. 그 이유로는 먼저 인플루엔자 의심 환아 중 인플루엔자 바이러스에 의한 감염이 아닌 인플루엔자 유사 환아가 다수 포함되어 있을 가능성이 있다. 또한 검체 채취 및 보관이나 수송과정상의 문제로, 검체 채취 후 즉시 냉장 보관하여야 하나 이것이 잘 시행되지 않았기 때문으로 이것은 앞으로 해결해야 할 문제라고 생각된다. 인플루엔자 바이러스의 검체에 따른 배양률은 콧물에서 78%(61례/79례), 비인후 도찰물에서 82%(63례/79례)로 콧물과 비인후 도찰물 사이에 바이러스 배양률 간에 차이는 없었다.

바이러스 배양은 비용이 비싸고 시간이 오래 걸리므로 신속하고 저렴하며 정확한 새로운 진단법이 필요하다. 인플루엔자의 신속 항원 진단법은 최근 많은 발전이 있었으며 현재 인플루엔자 바이러스 A, B를 진단할 수 있는 7가지의 신속 항원 진단법이 사용되고 있고 이러한 상품화된 진단시약들은

배양 또는 PCR에 비하여 예민도가 낮으나^{27~29)} 실제 진료실에서 환자로부터 직접 검체를 채취하여 30분 이내에 진단함으로써 항바이러스 요법여부를 결정할 수 있는 장점이 있다. 신속 항원 검사법에는 여러 가지가 있으나 본 저자들은 QuickVue 인플루엔자 테스트(San Diego, CA)를 사용하였다. 인플루엔자 진단에 있어서 QuickVue 인플루엔자 테스트는 Quach 등³⁰⁾은 예민도 79.2%, 특이도 82.6%, 양성 예측도 49.4%, 음성 예측도 94.9%, Poehling 등³¹⁾은 예민도 74%, 특이도 98%, 양성 예측도 74% 음성 예측도 98%로 보고하고 있고, Yamazaki 등³²⁾의 연구에서는 예민도 92.6%, 특이도 82.6%, 양성 예측도 49.4% 음성 예측도 86.2%로 보고하고 있고, Kawakami 등³³⁾의 연구에서는 예민도 75.5%, 특이도 93.0%, 양성 예측도 92.5% 음성 예측도 76.9%로 보고하고 있다(Table 5). 본 연구에서는 예민도 93.6%, 특이도 80.2%, 양성 예측도 40.8% 음성 예측도 98.8%로 다른 연구에서보다 예민도와 음성 예측도는 높게 나타나고 특이도와 양성 예측도는 낮게 나타나는 차이를 보이고 있다. 신속 항원 검사법은 인플루엔자 유행 시기에는 양성의 결과가 더 정확하여 인플루엔자 바이러스 감염의 가능성이 높음을 알려주고 반대로 인플루엔자의 비 유행 시기에는 음성의 결과가 더 정확하여 인플루엔자 감염의 가능성을 배제 할 수 있고 만약 신속 항원 검사법에서 양성이나 나타나면 바이러스 배양으로 확진해야 한다는 보고가 있다^{34, 35)}. 신속 항원 검사법의 결과에 따라 의사들은 항생제 사용 여부, 항 바이러스제의 사용 여부, 입원 환자의 경우 격리의 유무, 다른 진단적 검사의 시행 여부에 관해 결정하게 된다³⁶⁾. 본 연구에서 신속 항원 검사법의 예민도는 93.6%로 높게 나타나고 음성 예측도도 98.9%로 높게 나타나 인플루엔자 유행 시기에 신속 항원 검사를 선별 검사로 유용하게 사용할 수 있으며 신속 항원 검사법의 결과에 따라 신속하게 항 바이러스제를 사용하고 입원 환자의 경우 격리시키고, 불필요한 다른 진단적 검사를 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 인플루엔자는 매년 겨울과 봄에 유행하는 소아 호흡기 감염의 중요한 원인으로 소아의 건강상에 많은 영향을 끼치고 있으므로 적절한

예방, 진단, 치료가 필수적이다. 인플루엔자의 진단에는 보편적으로 임상적 진단과 바이러스 배양법이 사용되었으나 신속 항원 진단법을 사용함으로써 간편하고 빠르게 진단하여 항생제의 사용을 줄이고 빠른 시기에 항바이러스제를 사용하고 입원 환자의 경우 격리를 하여 인플루엔자 바이러스의 전파를 감소시키는 효과를 얻을 수 있을 것이다.

요 약

목 적 : 인플루엔자는 매년 전 세계적인 유행을 일으키는 급성 호흡기 질환으로 높은 이환율과 사망률을 보이거나 국내에서는 진단법에 있어 임상 진단에 의존하고 있는 실정이다. 본 저자들은 2004년 상반기 부산 지역에서의 인플루엔자의 역학적 특성과 임상 양상 및 인플루엔자의 진단에 있어서 신속 항원 검사법인 QuickVue 인플루엔자 테스트의 유용성에 대하여 연구하여 인플루엔자 감시 및 진단, 치료에 있어서 기초 자료를 제공하고자 한다.

방 법 : 2004년 1월부터 6월까지 부산 메리놀병원 외래, 입원 및 응급실 방문 환자 중 인플루엔자 바이러스 감염이 의심이 되는 환자의 발병 시기, QuickVue 인플루엔자 테스트의 결과 및 인플루엔자 바이러스 배양 결과와 인플루엔자 바이러스가 배양된 환자들의 발병 시기, 성별, 연령, 임상진단, 임상 양상, 검사 소견, 인플루엔자 예방 접종 유무, QuickVue 인플루엔자 테스트 결과 및 치료 경과에 대하여 후향적으로 조사, 분석하였다.

결 과 :

1) 연구 기간 중 621명의 인플루엔자 의심 환자 중 QuickVue 인플루엔자 테스트 양성 181례(29.1%), 인플루엔자 바이러스 배양 양성 79례(12.7%)이었다.

2) QuickVue 인플루엔자 테스트 양성 181례 중 74례(40.8%)에서 인플루엔자 바이러스가 배양되었고 QuickVue 인플루엔자 테스트 음성 440례 중 5례(1.1%)에서 인플루엔자 바이러스가 배양되었다.

3) 인플루엔자 바이러스가 분리된 환자들 중 A형 인플루엔자가 65례(82.2%), B형 인플루엔자가 14례(17.7%)이었다.

4) 인플루엔자 의심 환자 621명의 발병 월별 분

포는 2004년 1월 32례(5.1%), 2월 67례(10.8%), 3월 298례(47.9%), 4월 204례(32.8%), 5월 14례(2.2%), 6월 6례(0.9%)로 3, 4월까지 집중적으로 발생하였고 인플루엔자 바이러스가 분리된 79명의 발병 월별 분포는 3월 49명(62%), 4월 30명(37.9%)이었다.

5) 인플루엔자 바이러스가 분리된 79명 중 남아가 44명(55.6%), 여아가 35명(44.3%)으로 남녀 성비는 1.2:1로 남아가 더 많았다.

6) 인플루엔자 바이러스가 분리된 79명의 환아들의 중앙연령은 4년 6개월(11개월~16세) 이었고, A형은 4세 7개월(11개월~16세), B형은 5세 9개월(13개월~14세)로 A형이 B형보다 중앙 연령이 낮았다.

7) 인플루엔자 바이러스가 분리된 환아들의 임상 진단은 기관지염이 27례(34.1%)로 가장 많았고, 폐렴 21례(25.3%), 합병증을 동반하지 않은 인플루엔자 18례(22.7%), 급성 중이염 14례(17.7%), 크롭 5례(6.3%), 천식악화 3례(3.7%), 부비동염 1례(1.2%), 열성 경련 1례(1.2%) 순이었으며 2가지 이상의 진단명을 가진 경우도 흔하였다.

8) 인플루엔자 바이러스가 분리된 환아들의 임상 양상으로는 발열이 79명(100%)의 환자에서 나타났고 기침은 71명(89.8%)에서 나타났고 그 외 흔한 증상은 비루 71명(89.8%), 인두통 48명(60.7%), 두통 38명(48.1%), 오한 36명(45.5%), 근육통 30명(37.9%), 소화불량 28명(35.4%), 복통 19명(24.0%), 설사 16명(20.2%), 구토 5명(6.3%), 경련 2명(2.5%) 순으로 나타났다.

9) 인플루엔자 바이러스가 분리된 환아들의 진찰 소견으로는 인두 발적 70명(88.6%), 편도 비대 41명(51.8%), 건성 수포음 26명(32.9%), 수포음 8명(10.1%), 고막 충혈 8명(10.1%), 결막 충혈 5명(6.3%), 천명 3명(3.7%), 협착음이 3명(3.7%)에서 동반되었다.

결론: 인플루엔자는 매년 겨울과 봄에 유행하는 소아 호흡기 감염의 중요한 원인으로 소아의 건강상에 많은 영향을 끼치고 있으므로 적절한 예방, 진단, 치료가 필수적이다. 인플루엔자의 진단에는 보편적으로 임상적 진단과 바이러스 배양법이 사용되었으나 신속 항원 진단법을 사용함으로써 간편하고 빠르게 진단하여 항생제의 사용을 줄이고 빠른

시기에 항바이러스제를 사용하고 입원 환아의 경우 격리를 하여 인플루엔자 바이러스의 전파를 감소시키는 효과를 얻을 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Bridge CB, Fukuda K, Uyeki TM. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). MMWR Recomm Rep 2004;53:1-40. Erratum in : MMWR Recomm Rep 2002; 53:743.
- 2) Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. N Engl J Med 2000; 342:225-31.
- 3) Schoenbaum SC. Economic impact of influenza. The individual's perspective. Am J Med 1987; 82:26-30.
- 4) Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. N Engl J Med 2000;342:232-9.
- 5) Dagan R, Hall CB. Influenza A virus infection imitating bacterial sepsis in early infancy. Pediatr Infect Dis 1984;3:218-21.
- 6) Cate TR. Clinical manifestations and consequences of influenza. Am J Med 1987;19:15-9.
- 7) Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. Clin Infect Dis 2000;31:1166-9. Epub 2000 Nov 06.
- 8) Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. Arch Intern Med 2000;160:3243-7.
- 9) Malhotra A, Krilov LR. Influenza and respiratory syncytial virus. Update on infection, management, and prevention. Pediatr Clin North Am 2000;47:353-72.
- 10) Wright PF, Ross KB, Thompson J, Karzon DT. Influenza. A infections in young children. N

- Engl J Med 1997;296:826-34.
- 11) Glezen WP. Emerging infections : pandemic influenza. *Epidemiol Rev* 1996;18:64-76.
 - 12) Siberry GK. Complications of influenza infection in children. *Pediatr Ann* 2000;29:683-90.
 - 13) Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr* 1986;108:635-46.
 - 14) Noyola DE, Demmler GJ. Effect of rapid diagnosis on management of influenza A infections. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:303-7.
 - 15) Bettles R, Mandell GL, Bennet J, Doin R. Orthomyxovirus, Influenza virus. Principles and practice of infectious disease. 4th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995:1546-67.
 - 16) Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years : a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002;185:147-52.
 - 17) Glenzen WP, Paredes A, Taber LH. Influenza in children : relationship to other respiratory agents. *JAMA* 1980;243:1345-9.
 - 18) Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect* 1993; 110:145-60.
 - 19) Nicholson KG. Human influenza. In : Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza*. Oxford, UK : Blackwell, 1998:219-64.
 - 20) Stamboulian D, Bonvehi PE, Nacinovich FM, Cox N. Influenza. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:141-66.
 - 21) 이환중, 윤보영, 김미란, 윤종구. 소아 급성 하기도 감염의 원인 바이러스 및 이의 유행 양상. *감염* 1995;27:319-31.
 - 22) 이남용, 기창석, 김수정, 이용희, 정규영, 이상일 등. 1996~1997년 겨울철에 유행한 인플루엔자의 임상역학적 분석 및 원인 바이러스의 분리. *감염* 1997;29:263-70.
 - 23) 나송이, 홍정연, 최은화, 윤보영, 이환중. 소아의 급성 바이러스성 하기도 감염증의 원인 및 임상상. *소아과* 1996;39:1690-8.
 - 24) Putto A, Ruuskanen O, Meurman O. Fever in respiratory virus infections. *Am J Dis Child* 1986;140:1159-63.
 - 25) Poehling KA, Edwards KM. Prevention, diagnosis, and treatment of influenza : current and future options. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:60-4.
 - 26) Mossad SB. Prophylactic and symptomatic treatment of influenza. Current and developing options. *Postgrad Med*. 2001;109:97-105.
 - 27) van Elden LJ, Nijhuis M, Schipper P, Schuurman R, van Loon AM. Simultaneous detection of influenza viruses A and B using real-time quantitative PCR. *J Clin Microbiol* 2001; 39:196-200.
 - 28) Steininger C, Kundi M, Aberle SW, Aberle JH, Popow-Kraupp T. Effectiveness of reverse transcription-PCR, virus isolation, and enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of influenza A virus infection in different age groups. *J Clin Microbiol* 2002;40:2051-6.
 - 29) Covalciuc KA, Webb KH, Carlson CA. Comparison of four clinical specimen types for detection of influenza A and B viruses by optical immunoassay(FLU OIA test) and cell culture methods. *J Clin Microbiol* 1999;37:3971-4.
 - 30) 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.
 - 31) 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 Laboratory Immunol* 2002;9:925-6.
 - 32) Yamazaki M, Mitamura K, Kimura K, Komiyama O, Nirasawa M, Yamamoto K, et al. Clinical evaluation of an immunochromatography test for rapid diagnosis of influenza. *Kansenshogaku Zasshi* 2001;75:792-9.
 - 33) Kawakami C, Shimizu H, Watanabe S, Saikusa M, Munemura T, Mitamura K, et al. Evaluation of immunochromatography method for rapid detection of influenza A and B viruses in Japanese. *Kansenshogaku Zasshi* 2001:351-9,

676-7.

- 34) 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
 - 35) Doller G, Tjhen KY, Schuy W, Gerth HJ. Rapid diagnosis of influenza virus infections from nasopharyngeal secretions. *Monatsschr Kinderheilkd* 1991;139:287-91.
 - 36) Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department : results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* 2003;112:363-7.
-