

소아 입원환자에서의 A형 및 B형 인플루엔자 임상 비교

정승원¹ · 이준희¹ · 강진한¹ · 이학성² · 최재원² · 마상혁² · 이재원³

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실¹, 창원파티마병원 소아과학교실², 한국과학기술원³

Clinical Comparison of Influenza A and B Virus Infection in Hospitalized Children

Seungwon Jung¹, Joon Hee Lee¹, Jin Han Kang¹, Hak Sung Lee², Jae Won Choi², Sang Hyuk Ma², Jaywon Lee³

¹Department of Pediatrics, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, ²Department of Pediatrics, Changwon Fatima Hospital, Changwon, ³Korea Advanced Institute of Science and Technology, Seoul, the Republic of Korea

Purpose: The objective of this study was to compare the clinical characteristics of influenza A and B infections and analyze the effect of oseltamivir in hospitalized children.

Methods: We investigated children under the age of 15, who were diagnosed with influenza A/H1N1, A/H3N2, or B from January to April 2014. The subjects were admitted to the Changwon Fatima Hospital and diagnosed using a rapid antigen test from nasopharyngeal swabs. The medical records of the patients were retrospectively reviewed.

Results: A total of 302 pediatric patients with influenza were enrolled. Influenza B infection was the most common type (n=187, 61.9%), followed by A/H3N2 (n=100, 33.1%) and A/H1N1 (n=15, 5.0%). Compared to patients diagnosed with influenza A, patients diagnosed with influenza B were older ($P=0.005$), and the duration of fever was significantly longer ($P=0.001$). A total of 161 patients (53.3%) had been vaccinated against influenza during the season, before admission. Among the patients infected with A/H3N2 and B, the duration of fever was shorter in oseltamivir recipients compared to oseltamivir non-recipients ($P=0.026$ and $P=0.004$, respectively).

Conclusions: There were significant differences between influenza A and B groups in terms of age, demographics, and clinical course. Although the effectiveness of oseltamivir on influenza differs according to the type of influenza, our data provides evidence that oseltamivir is beneficial for both A and B infections.

Key Words: Influenza, human; Oseltamivir

접수: 2016년 9월 2일

수정: 2016년 10월 21일

승인: 2016년 10월 25일

책임저자: 마상혁

창원파티마병원 소아청소년과

Tel: 055)270-1223, Fax: 055)265-7766

E-mail: pedma@naver.com

서론

인플루엔자는 전 세계, 특히 온대 기후 지역에서 거의 매년 전 연령층에 걸쳐 유행하여 급성 호흡기 질환을 일으키는 바이러스로, 유행이 시작되면 2-3주 이내에 인구의 약 10%-20%가 감염될 정도로 전염성이 매우 높다¹⁾. 특히 노인과 소아 연령층에서는 인플루엔자로 인한 입원 환자의 비율이 높으며 호흡기 질환으로 인한 사망률 증가에도 기여한다²⁾.

사람에서는 주로 A형과 B형 인플루엔자가 유행하는데

변이를 통해 새로운 바이러스주가 출현할 경우 유행률과 사망률이 크게 증가하게 되므로, 세계보건기구를 비롯한 각 나라의 관계 부서에서는 인플루엔자 감시체계를 운영하여 유행에 대비하고 있다.

A형 인플루엔자는 일반적으로 폐렴과 같이 위중한 합병증 및 사망률의 빈도가 B형 인플루엔자에 비해 높은 것으로 알려져 있다^{3,4)}. 반면 B형 인플루엔자의 경우 A형보다 병원성이 약하고 임상적으로도 보다 경미한 경과를 보인다는 연구 결과도 있다⁵⁾. 그러나 이러한 연구들은 대개 성인을 대상으로 이루어져, 기저 질환이나 고령 환자의 비율 등 다른 요인을 배제한다면 A 및 B형 인플루엔자 사이에 유의한 임상 양상의 차이는 크지 않다는 보고들도 있다⁶⁾.

인플루엔자의 예방 및 치료제로 oseltamivir가 널리 쓰이고 있으며 특히 2012년 미국 식품의약처가 1세 미만의 영아에게서도 사용을 승인함으로써 소아 연령층에서의 사용 범위가 더욱 확대되었다. Oseltamivir는 neuraminidase 억제제의 하나로 A형 및 B형 인플루엔자에서 모두 치료 효과는 있으나, B형 인플루엔자 감염의 경우 A형 감염에 비해 임상적 효용성이 떨어진다는 보고들이 있었으며 특히 5세 이하의 어린 소아에서는 B형 인플루엔자 감염의 oseltamivir 감수성이 뚜렷이 낮아진다는 보고가 있었다⁷⁻⁹⁾. 국내에서 B형 인플루엔자에 대한 oseltamivir의 효용성 평가에 대한 연구는 매우 드물었는데, B형 인플루엔자 감염 소아 환자들을 대상으로 한 Youn 등¹⁰⁾의 보고를 보면 oseltamivir 투약군과 비투약군 사이에 임상적 양상의 유의한 차이는 없었다.

본 연구에서는 단일 기관에서 인플루엔자로 진단받고 입원한 15세 이하의 소아 환자들을 대상으로 하여, 소아에서 A형과 B형 인플루엔자 분포 및 임상 양상과 검사 소견을 조사하였으며 각 감염군의 특징 및 경과에 차이가 있는지 알아보았다. 또한 oseltamivir 효용성을 알아보고, 특히 반복적으로 유행하고 있는 B형 인플루엔자에서의 치료 효과 여부를 검토하고자 하였다

방법

1. 대상 및 자료 수집

2014년 1월부터 2014년 4월까지 창원파티마병원에 급성 호흡기 증상으로 입원한 15세 이하의 소아청소년과 환자 가운데 인플루엔자 신속항원검사 양성으로 보고된 환자들을 대상으로 하였다. 환자의 성별, 연령, 기저 질환 및 당해 인플루엔자 예방접종 유무를 조사하였으며, 발열 기

간과 입원 기간 및 동반되는 임상 증상, 혈액학적 검사 소견, 합병증의 유무 및 oseltamivir 투약 여부를 의무기록을 통해 후향적으로 조사하였다. 발열 기간은 입원 전 발열 시작일부터를 기준으로 하여 12시간 단위로 계산하였다.

발열 48시간 이내에 인플루엔자 항원검사에서 양성 결과를 보이면 oseltamivir를 5일간 경구 투약하였는데, 투약 용량은 미국 질병통제예방센터 가이드라인에 따라 1세 미만에서 3 mg/kg, 1세 이상이면서 체중 15 kg 이하인 경우 30 mg, 16 - 23 kg에서는 45 mg, 24 - 40 kg에서는 60 mg, 40 kg 이상에서는 75 mg씩 하루 2회 투여하였다. 다만 생후 1개월 미만 신생아의 경우에는 유럽의약청의 기준을 적용하여 2 mg/kg을 하루 2회 투여하였다. 각 감염 환자군에서 oseltamivir를 투여받은 환자들만을 대상으로, 약물 투여 후 정상 체온으로 회복하기까지의 기간을 12시간 단위로 측정하여 비교하였다. 정상 체온 회복 여부는 6시간 이상 간격을 두고 2회 연속 측정하였을 때 해열제 투약 없이 고막 체온계로 37.8℃ 미만인 경우를 기준으로 하였다.

2. 인플루엔자 바이러스 신속항원검사

비인두 면봉 채취법(nasopharyngeal swab)을 시행하여, 면봉을 삽입해 돌리면서 분비물이 묻어나올 정도로 채취하였다. 채취한 검체는 바이러스 수송배지(BD Universal viral transport, BD Diagnostics, Sparks Glencoe, MD, USA)에 담아 검사실로 즉시 운송하였으며, SD BIOLINE Influenza Ag A/B/A (H1N1/2009) (Standard Diagnostics, Yongin, Korea)를 사용하여 신속항원검사를 시행하였다.

3. 자료 분석

A/H1N1형, A/H3N2형 및 B형 인플루엔자 감염 환자군을 대상으로 수집된 자료인 가운데 연령, 발열 기간, 검사실 소견과 같은 계량형 자료는 Kruskal-Wallis 검정을 이용하여 비교하였으며, 사후분석 및 두 군 간의 비교 분석에는 Mann-Whitney U 검정과 독립 표본 T 검정을 이용하였다.

임상 증상의 범주형 자료 분석에는 Fisher의 정확 검정과 Pearson 카이제곱 분석과 Fisher의 정확 검정법을 이용하였으며, 각 환자군을 oseltamivir 투약군과 비투약군으로 나누어 독립 표본 T 검정을 이용하여 재원 기간 및 발열 기간과 같은 임상적 경과에 통계학적으로 유의한 차이가 있는지 분석하였다. 통계 분석은 모두 IBM SPSS version 24.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하여 수행하였고 각 분석에서 유의 수준은 $P < 0.05$ 로 정하였다.

결과

1. 인플루엔자 검출 결과

조사 기간 중 소아청소년과에 입원하여 인플루엔자 신속항원검사 양성을 보인 환자는 생후 3개월부터 15세까지 총 302명이었다. 이 가운데 A/H1N1형 인플루엔자 감염자는 15명(5%), A/H3N2형 인플루엔자 감염자는 100명(33.1%)이었으며, B형 인플루엔자 감염자가 187명(61.9%)으로 가장 높은 검출률을 보였다.

각 아형에 속하는 환자들의 연령 분포는 Fig. 1과 같다. A/H1N1형 인플루엔자 감염 환자군에서는 24개월(만 2세) 미만인 8명(53.3%)으로 가장 많았으며, 13세 이상의 청소년 환자는 없었다. A/H3N2형 인플루엔자 감염 환자군에서도 역시 24개월 미만인 환자가 51명(51%)으로 가장 많았으며, 뒤이어 24개월에서 6세 사이의 학령 전기 환자가 25명(25%)으로 많았다. 반면 B형 인플루엔자 감염 환자군에서는 24개월에서 6세 사이의 학령 전기 환자가 97명(51.9%)으로 가장 많았으며 24개월 미만인 환자가 41명(21.9%)으로 그 뒤를 이어, 호발 연령층의 뚜렷한 차이를 보였다($P=0.005$).

2. 인플루엔자 감염 환자의 임상 양상과 검사실 소견

총 환자 302명 가운데 1명만을 제외하고 모두 38°C 이상의 발열을 보였다. 발열 기간은 입원 전 발열 시작일을 기준으로 계산하였는데 A/H1N1형, A/H3N2형 및 B형 인플루엔자 감염 환자군에서의 평균 발열 기간은 각각 3.9, 3.5, 4.8일로 B형 인플루엔자 감염 환자군에서 유의하게 길었으며($P=0.001$), 평균 재원 기간 역시 각각 2.6, 2.8, 3.4일로 B형 인플루엔자 감염 환자군에서 가장 길게 나타

났다($P<0.001$).

동반 증상으로는 기침과 콧물이 각각 296명(98.0%), 281명(93.0%)으로 감염형과 무관하게 주요 증상으로 나타났다(Table 1). 신경학적 증상으로 경련을 보인 환자는 총 4명(1.3%)이었으나, 모두 5분 이내의 단순 열성경련 형태로 자발적 호전을 보였으며, 입원 기간 중에는 재발하지 않았다. 설사(24명, 7.9%)는 다른 증상과 마찬가지로 세 감염 환자군에서 유사하게 나타났다.

인후통과 복통, 두통과 같이 주관적으로 호소하는 증상의 경우 명확한 의사 표현이 어려운 24개월 미만 환아들을 제외한 202명만을 조사 대상으로 하였다(Table 2). 인후통은 81명(40.1%)으로 비교적 흔히 동반되었으며, 두통의 경우(55명, 27.2%)도 일부 환자에서 호소하였다. 이러한 증상 발현율은 각 감염형과 무관하게 나타났으나, 복통의 경우 B형 인플루엔자 감염군 중 44명(30.1%)에서 동반되어, A/H1N1형(1명, 14.3%) 및 A/H3N2형(5명, 10.2%)에 비해 유의하게 높은 증상 발현율을 보였다($P=0.013$).

진단 시 흉부 방사선 사진에서 이상 음영을 보였던 경우는 총 30명(9.9%)으로 세 군에서 유의한 빈도 차이는 없었으며, 혈액검사에서 말초혈액 백혈구 수 및 혈소판 수, 혈청 내 알라닌아미노기전달효소(alanine transaminase [AST]) 및 아스파르트산아미노기전달효소(aspartate aminotransferase [ALT]), C-반응단백(C-reactive protein [CRP]) 또한 세 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

3. 인플루엔자 감염 환자의 백신 접종 기왕력

세 군 간의 해당 절기 인플루엔자 백신 접종 여부를 입원

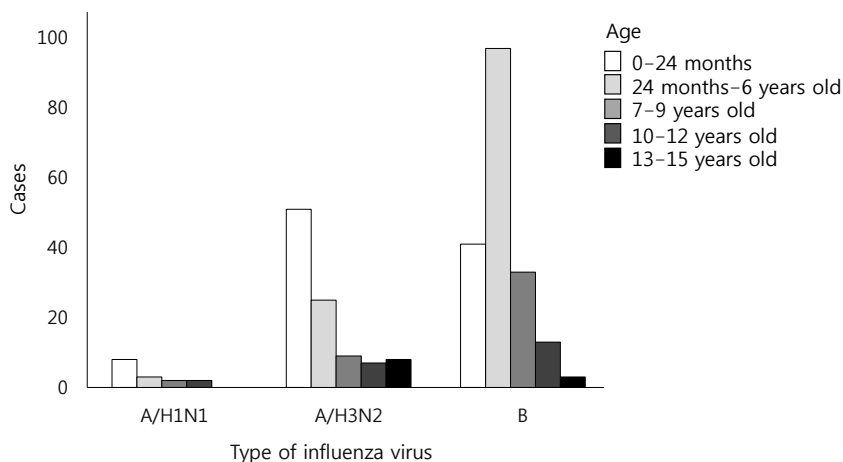


Fig. 1. The number of children according to the age group.

Table 1. Clinical and Laboratory Characteristics according to Type of Influenza

Type of influenza	A/H1N1 (n=15)	A/H3N2 (n=100)	B (n=187)	P-value
Duration of admission (day)	2.6±1.0	2.8±1.1	3.4±1.3	<0.001
Duration of fever (day)	3.9±1.4	3.5±1.4	4.8±1.6	0.001
Duration of fever after oseltamivir administration (day)*	1.7±0.9*	1.8±0.8*	2.2±1.1*	0.027
Duration of fever in non-oseltamivir recipients (day) [†]	-	4.0±1.8 [†]	5.4±1.5 [†]	0.001
Fever	15 (100.0)	100 (100.0)	186 (99.5)	0.735
Cough	15 (100.0)	100 (100.0)	181 (97.3)	0.208
Coryza	15 (100.0)	95 (95.0)	171 (91.9)	0.349
Diarrhea	2 (13.3)	5 (5.0)	17 (9.1)	0.347
White blood cells (/mm ³)*	6,631.3±2,233	6,175±2,642	5,998±2,947	0.385
Platelet (/mm ³)*	236,200±58,200	221,700±73,700	200,800±56,700	0.112
Alanine transaminase (IU/L)*	32.1±9.2	31.3±13.0	33.4±12.8	0.261
Alanine aminotransferase (IU/L)*	19.7±9.3	106.9±15.3	15.9±6.8	0.167
C-reactive protein (mg/dL)*	0.97±1.03	1.16±1.19	0.81±1.11	0.283
Infiltration on X-ray	2 (13.3)	11 (11.0)	17 (9.1)	0.791
Vaccination against influenza	5 (33.3)	54 (54.0)	102 (54.5)	0.552
Previous intrafamilial exposure	6 (40.0)	46 (54.0)	63 (33.6)	0.122

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

*The sample population for the duration of fever after oseltamivir administration (day) are 14, 70, and 130 for A/H1N1, A/H3N2, and B, respectively.

[†]The sample population for the duration of fever in non-oseltamivir recipients (day) are 30 and 57 for A/H3N2 and B, respectively.

시 보호자에게 문진하여 확인하였다. 그 결과, A/H1N1 바이러스 감염 환자 15명 중 5명(33.3%), A/H3N2형 인플루엔자 감염 환자 100명 중 54명(54%), B형 인플루엔자 감염 환자 187명 중 102명(54.5%) 등 총 161명(53.3%)이 발병 전 인플루엔자 백신을 접종받았다(Table 1).

4. 가족 구성원 내 인플루엔자 감염

입원한 환자 중 최근 2주 이내 가족 구성원 가운데 인플루엔자 확진을 받았거나, 유사 증상(38℃ 이상의 발열 및 급성 호흡기 증상)을 보인 선행 감염자 여부를 조사하였다. A/H1N1형과 A/H3N2형 두 감염군에서 가족 구성원 내 선행 감염자가 있다고 응답한 비율은 각각 40% (6/15명), 46% (46/100명)로, 그렇지 않다고 응답한 비율과 근소한 차이를 보였다. 그러나 B형 감염군에서는 63명(33.7%)에서만 가족 구성원 내 선행 감염자가 있다고 응답하여, 그렇지 않다고 응답한 비율(124명, 66.3%)의 절반에 그쳤다.

24개월 미만의 환자들만을 대상으로 분석하였을 때, 가족 구성원 내 선행 감염자가 있었던 비율은 A/H1N1, A/H3N2, B형에서 각각 37.5% (3/8명), 49.0% (25/51명), 48.7% (20/41명)로, 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($P=0.825$). 그러나 B형 인플루엔자 감염군의 최고 호발 연령군인 24개월-6세 연령군을 분석하였을 때, 가

Table 2. Presentation of Subjective Symptoms according to Type of Influenza in Children Aged ≥24 Months

Type of influenza	A/H1N1 (n=7)	A/H3N2 (n=49)	B (n=146)	P-value
Sore throat	4 (57.1)	26 (53.1)	51 (35.0)	0.052
Headache	1 (14.3)	19 (38.8)	35 (24.0)	0.097
Abdominal pain	1 (14.3)	5 (10.2)	44 (30.1)	0.013

Values are presented as number (%).

족 구성원 내 선행 감염자가 있었던 환자들은 A/H1N1, A/H3N2, B형에서 각각 66.7% (2/3명), 52% (13/25명), 29.9% (29/97명)로, B형 인플루엔자 감염군에서 유의하게 낮은 비율로 나타났다($P=0.04$) (Fig. 2).

5. 임상 경과와 치료 결과

A/H1N1형 감염 환자군에서는 15명 중 1명을 제외하고 모두 oseltamivir 치료를 받아 투약군과 대조군 간의 비교 분석이 불가하였다. 이에 총 100명 중 70명(70%)이 oseltamivir를 투여받은 A/H3N2형 감염 환자군과 187명 중 130명(74.8%)이 투여받은 B형 감염 환자군을 대상으로 하여, 각 감염형 환자군 내에서 oseltamivir 투약군과 대조군 간의 임상 경과를 비교하였다.

총 재원 일수는 A/H3N2형군(2.8±1.1일 vs. 2.9±1.2일, $P=0.681$) 및 B형군(3.2±1.3일 vs. 3.7±1.4일, $P=0.059$) 모두에서 oseltamivir를 투여받은 환자들

기간을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다. 그러나 A/H3N2형군(3.21±1.14일 vs. 4.0±1.7일, P=0.026) 및 B형군(4.5±1.5일 vs. 5.3±1.4일, P=0.004) 모두에서 oseltamivir를 투여받은 환자들의 총 발열 기간이 비투약군에 비해 유의하게 짧은 것으로 나타났다.

Oseltamivir 투여군을 대상으로 조사한 투여 후 평균 발열 기간은 A/H1N1형, A/H3N2형 인플루엔자 감염 환자군에서 각각 1.7±0.9, 1.8±0.8일로 유사하였으나 B형 인플루엔자 감염 환자군에서는 2.2±1.1일로, 투약 후 정상 체온 회복 시까지 더 긴 기간이 소요되었다(P=0.027). Oseltamivir를 투여하지 않고 보존적 치료만을 시행했던 A/H3N2형 감염 환자 30명과 B형 인플루엔자 감염 환자 57명, 총 87명을 대상으로 한 조사에서도 역시 B형 인플루엔자 감염 환자에서의 재원 기간(3.6±1.4일 vs. 2.8±1.2일, P=0.008)과 총 발열 기간(5.4±1.5일 vs. 3.6±1.4일, P=0.001) 모두 A/H3N2형에 비해 의미 있게 길었다(Table 1). 최장 입원 기간은 7일이었으며, 모든 환자가 특별한 합병증 없이 완전히 회복되어 퇴원하였다.

고찰

본 연구는 특이 기왕력 없는 2013-2014절기 A형 및 B형 인플루엔자 감염이 확인된 소아 환자들을 대상으로 역학적인 분포를 알아보고, 두 감염군을 비교하여 임상 경과

및 치료 효과에 차이가 있는지를 확인하고자 하였다. 질병관리본부에서 발표한 2013-2014절기 인플루엔자 표본감시결과 보고서에서 유행주의보가 해제된 2014년 5월 1일까지의 인플루엔자 바이러스 검출 결과를 보면 총 2,066주 가운데 A/H1N1형 346주, A/H3N2형 636주, B형 1,084주 순으로 나타났다¹¹⁾. 본 연구에서 분석한 2014년도 1-4월까지의 소아 인플루엔자 입원환자 302명에서의 검출 순서는 A/H1N1형 15명(5%), A/H3N2형 100명(33.1%), B형 187명(61.9%)으로 해당 절기의 전국표본감시결과와 유사한 빈도 순위를 보였다.

환자의 연령 분포는 바이러스의 종류와 아형에 따라 유의한 차이를 보여, A/H1N1형 인플루엔자는 대개 영유아에서 호발하며 청소년 환자가 드물었고 A/H3N2형은 좀더 넓은 연령 범위에 걸쳐 있으나 24개월 미만에서 가장 호발하였다. 반면 B형 인플루엔자 감염의 경우 24개월부터 6세 사이의 학령전 유아동기에서 가장 많이 관찰되었다. 이는 A/H3N2형 인플루엔자 감염 환자군의 평균 발병 연령이 B형 인플루엔자 감염 환자군에 비해 낮고, 영아군에서 유의하게 더 높은 비율로 발생한다는 외국의 문헌 보고들과 유사한 결과이다¹²⁻¹⁴⁾. Fig. 2에 나타난 바와 같이, 24개월에서 6세 사이의 B형 인플루엔자 97명 중 29명, 즉 29.9%에서만 선형하는 가족 감염자가 있었다. 이는 곧 B형 인플루엔자 감염의 전파 경로가 가정 외의 외부 환경임을 시사한다. B형 인플루엔자의 경우 학동기 환아들이 지역 사회의 주요 전파원이라는 것이 익히 알려져 있는데

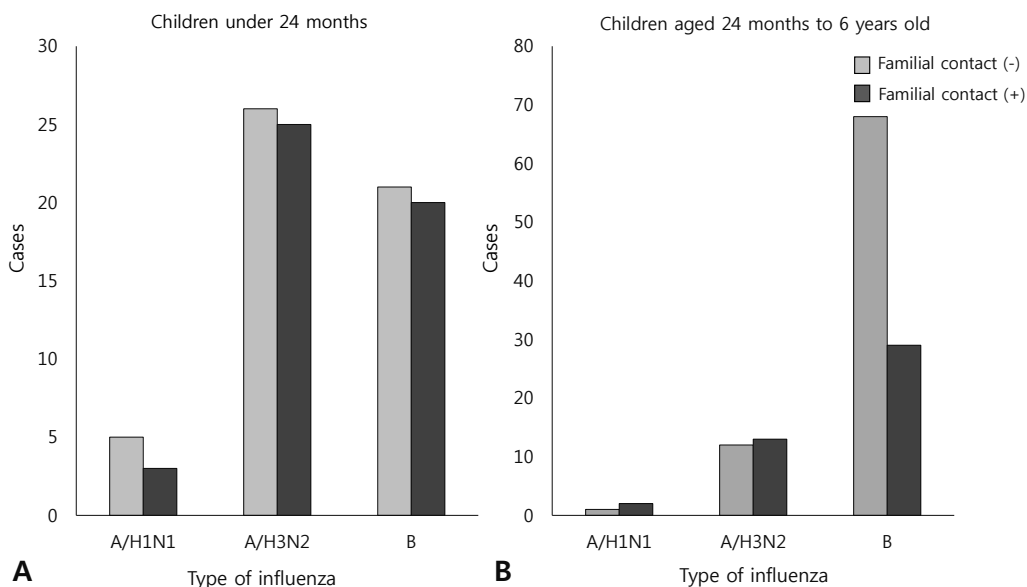


Fig. 2. The number of children with or without familial contacts in (A) children under 24 months, and in (B) 24 months to 6 years old according to the type of influenza.

¹⁵⁾, 최근 어린이집, 유치원과 같은 가정 외 집단생활시설의 이용률이 높아지면서 이를 통해 본 연구 결과와 같이 어린 학동전기 유아들에서도 B형 인플루엔자의 확산이 이루어지고 있음을 예상할 수 있다

A/H1N1형과 A/H3N2형, B형 인플루엔자 감염 모두 발열을 비롯한 기침, 콧물, 인후통 등이 주 증상으로 발병한다는 점에서 다른 호흡기 바이러스들과 유사하였다. 국내 소아 환자들을 대상으로 이루어진 인플루엔자 바이러스 종류에 따른 임상 증상의 비교 결과들을 살펴보면 A/H1N1형 감염에서 기침이, B형 감염에서는 두통이 의미 있게 많았다는 보고도 있었으며, 또 다른 연구에서는 B형 인플루엔자 감염에서 인후통, 구토가 더 많았다는 보고도 있었다^{16,17)}. 본 연구에서는 여러 가지 증상 가운데 복통이 유일하게 뚜렷한 증상 발현율의 차이를 나타내어 B형 인플루엔자 감염 환자군에서 상대적으로 높은 빈도를 보였는데, 복통뿐 아니라 구토, 설사 등 소화기 증상들의 경우도 역시 인플루엔자 바이러스 종류에 따른 발현 빈도가 연구 결과마다 다양한 차이를 보인다¹⁸⁾. 이러한 결론은 검사 소견에서도 마찬가지로, B형 인플루엔자 감염에서 백혈구 감소증 및 혈소판 감소가 보다 흔하게 동반되며 CRP와 같은 염증반응 지표가 높다는 보고들이 있었던 반면, 국내외 소아 환자들을 대상으로 한 연구에서는 이러한 차이가 의미 있게 나타나지 않았던 경우가 많다^{4,16,17)}. 본 연구에서 입원 당시의 말초혈액 백혈구 및 혈소판 수치는 바이러스 종류에 따른 차이가 없었고 AST, ALT, CRP 등의 생화학적 지표들 역시 유의한 차이를 보이지 않았다. 결과적으로 이번 연구에서는 B형 인플루엔자군에서 보다 복통이 좀 더 흔히 동반되기는 하였으나 그 이외에 증상 및 검사실 소견으로 인플루엔자 바이러스의 종류를 감별할 수는 없었으며, 다른 호흡기 바이러스 감염과도 감별이 어려울 것으로 생각되었다.

반면 임상적인 경과와 비교 결과, 바이러스의 종류에 따른 차이를 확인할 수 있었다. B형 인플루엔자 감염 환자군에서는 재원 기간 및 발열 기간이 A/H1N1형, A/H3N2형에 비해 모두 의미 있게 길어, 바이러스 종류에 따른 임상 경과에 차이가 있음을 확인할 수 있었다. A/H1N1, A/H3N2, B형 인플루엔자 감염 환자 총 251명을 비교 분석한 국외의 연구 결과를 보면 A/H1N1형, A/H3N2형의 경우 자연적인 경과상 발열 및 증상의 호전 기간이 유사한데 비해 B형 인플루엔자 감염 환자에서의 총 발열 기간이 의미 있게 길었으며¹⁹⁾, 검사 전 평균 발열 기간을 조사한 국내 보고에서도 비슷한 결과를 보였다¹⁶⁾. 본 연구에서도 B형 인플루엔자 감염 환자군에서의 재원 기간 및 발열 기간

이 모두 A/H1N1, A/H3N2형에 비해 길었다. 물론 oseltamivir 투여 후, 정상 체온 회복 시까지의 B형 인플루엔자 감염군에서 더 오랜 기간이 소요되었다는 점도 이러한 결과에 영향을 미쳤을 것이다. 그러나 oseltamivir 비투여군 87명에서도 B형 인플루엔자 감염군의 재원 및 발열 기간이 유의하게 길었다는 점을 볼 때, B형 인플루엔자 바이러스 감염은 A/H1N1형 및 A/H3N2형에 비해 특징적으로 긴 발열 기간을 보인다고 생각된다.

인플루엔자 바이러스는 60세 이상 고령 환자나 비만환자, 기저 질환을 가진 환자들에서는 치명적인 합병증을 일으킬 수 있는데, 특히 성인에서는 일차성 인플루엔자 폐렴이 발생하여 급격한 진행을 보일 수 있으며 소아에서는 이차성 세균성 폐렴 합병증이 성인에서보다 더 흔히 나타날 수 있다²⁰⁾. A형 인플루엔자는 이러한 위중한 합병증 및 사망률 빈도가 B형 인플루엔자에 비해 높은 것으로 알려져 있다^{3,4)}. 하지만 기저 질환이 없이 건강했던 302명의 소아 환자들을 대상으로 진행한 이번 연구에서는 단회성의 열성경련을 제외하고 신경 근육계나 심장 합병증 및 항생제 투약을 요하는 세균성 폐렴이 1건도 관찰되지 않았으며, 모든 환자가 중증 합병증 없이 1주일 이내에 퇴원하였다. 따라서 본 연구만으로 바이러스의 종류와 아형에 따른 감염의 중증도를 비교할 수는 없었다.

경구 oseltamivir의 투약 효과는 성인 뿐 아니라 소아 환자에서도 급성 인플루엔자 감염 시 질병의 이환 기간을 줄이고, 증상을 경감시키거나 합병증 발생을 감소시킨다는 것이 위약군 실험을 통하여 입증된 바 있다^{15,21)}. 다만 B형 인플루엔자의 경우 oseltamivir에 대한 생물학적 감수성이 낮다고 알려져 있고, 이에 따라 임상적인 효용성이 적거나 증명되지 않았다는 보고들이 있었다^{7,22-24)}. 그러나 본 연구에서는 A형뿐 아니라 B형 감염 환자군에서도 표준 용량의 oseltamivir 투여 시 대조군보다 유의하게 짧은 발열 기간을 보였다. 인플루엔자 감염 시 발열 기간에 영향을 주는 독립적 요소는 바이러스의 종류, 항바이러스제 투약 시기, 최고 발열 온도라고 밝힌 Kawai 등⁸⁾의 연구 결과를 보면, 역시 B형 인플루엔자 감염자는 A형에 비해 더 긴 발열 기간을 나타냈다. 동시에 oseltamivir의 조기 투여 또한 발열 기간에 중요한 인자임을 설명하고 있는데, 즉 증상 발현 시기부터 항바이러스제 투여 시점까지의 기간이 짧을수록 발열 기간이 감소한다고 하였다. 특히 B형의 경우 항바이러스제의 효과가 A형에 비해 떨어진다 하더라도 비투약군에 비해 유병 기간의 단축에 의미 있는 효과를 보이며, 치료하지 않으면 발열 기간이 길어질 수 있음을 감안하여, 적응증이 된다면 초기에 oseltamivir를 투여하는

것이 좋겠다고 생각한다.

본 연구에서는 백신 접종을 받은 군과 받지 않은 대조 집단을 설정하여 전향적으로 조사한 것이 아니라, 이미 발병하여 입원한 환자에서의 접종 기왕력을 조사하였기 때문에 해당 절기 인플루엔자 백신의 예방 효과를 평가하기에는 한계가 있었다. 그러나 A/H1N1형, A/H3N2형, B형 인플루엔자 감염군에서 각각 33.3%, 54%, 54.5%의 환자가 해당 절기 백신 접종력이 있다고 응답하여, 향후 접종 시기 및 유행주와 백신주의 불일치 여부를 바탕으로 백신의 효과 판정에 대한 분석이 필요할 것으로 생각되었다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있는데 첫째, 2014년 한 절기의 환자들만을 대상으로 하였으며, 둘째, 종합병원에 입원한 환자들만을 대상으로 하여, 전체 소아 인플루엔자 감염 환자의 특성을 대변했다고 보기는 어렵다. 셋째, 의무기록을 통한 후향적 연구로 진행되어 oseltamivir의 투여 시기와 같이 결과에 영향을 미칠 수 있는 변수를 통제하지 못하였고, 위와 같이 백신 미접종자의 추적 등 대조군의 연구가 어려웠다는 한계가 있다. 그러나 이러한 제한점에도 불구하고, 그동안 많이 연구되지 않았던 소아 환자에서의 인플루엔자 분포와, 그 종류에 따른 임상 양상의 차이를 좀 더 명확히 하였으며, 항바이러스제 투여 근거 마련에 도움이 되었다는 점에서 그 의의가 있다.

결론적으로 인플루엔자는 예방접종이 보편화 되었음에도 매년 대규모 유행하고 있으며, 최근에는 A/H1N1, A/H3N2, B형 인플루엔자 등 3종류의 바이러스가 동시에 유행하는 양상을 보이고 있다. 임상 양상 및 검사실 소견은 비슷하나 발열 기간은 B형 인플루엔자 감염군에서 더 길게 나타났다. 항바이러스제 투여에 따른 효과는 B형에서 다소 낮게 나타났으나 A형과 B형 모두에서 유의한 발열 기간 단축의 효과를 보였다. 백신 접종자와 미접종자 분포가 유사하였으나 본 연구의 경우 접종군 및 대조군을 설정하지 않은 후향적 연구라는 한계점이 있으므로, 추후 접종 방법과 시기를 표준화한 전향적 연구를 통해 백신의 효과를 점검하는 작업이 필요할 것이다.

References

1. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 2003;7:1-170.
2. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333-40.
3. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DE, Arden NH, Schonberger LB. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997;87:1944-50.
4. van den Wijngaard CC, van Asten L, Meijer A, van Pelt W, Nagelkerke NJ, Donker GA, et al. Detection of excess influenza severity: associating respiratory hospitalization and mortality data with reports of influenza-like illness by primary care physicians. *Am J Public Health* 2010;100:2248-54.
5. Kim YH, Kim HS, Cho SH, Seo SH. Influenza B virus causes milder pathogenesis and weaker inflammatory responses in ferrets than influenza A virus. *Viral Immunol* 2009;22:423-30.
6. Wie SH, So BH, Song JY, Cheong HJ, Seo YB, Choi SH, et al. A comparison of the clinical and epidemiological characteristics of adult patients with laboratory-confirmed influenza A or B during the 2011-2012 influenza season in Korea: a multi-center study. *PLoS One* 2013;8:e62685.
7. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127-33.
8. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Satoh I, Kawashima T, Maeda T, et al. Factors influencing the effectiveness of oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza: a multicenter study from Japan of the 2002-2003 influenza season. *Clin Infect Dis* 2005;40:1309-16.
9. Sugaya N, Mitamura K, Yamazaki M, Tamura D, Ichikawa M, Kimura K, et al. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children. *Clin Infect Dis* 2007;44:197-202.
10. Youn SE, Chun JH, Lee KS, Rha YH, Choi SH. Clinical characteristics of influenza B virus in children and the efficacy of oseltamivir: data from two university hospitals. *Korean J Pediatr Infect Dis*. 2014;21:199-206.
11. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Influenza sentinel surveillance report [Internet]. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; c2012 [cited 2016 Dec 28]. Available from: <http://www.cdc.go.kr/CDC/info/CdcKrInfo0402.jsp?menuIds=HOME001-MNU1132-MNU1138-MNU0045&cid=26166>.

12. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003;36:299-305.
13. Hite LK, Glezen WP, Demmler GJ, Munoz FM. Medically attended pediatric influenza during the resurgence of the Victoria lineage of influenza B virus. *Int J Infect Dis* 2007;11:40-7.
14. Daley AJ, Nallusamy R, Isaacs D. Comparison of influenza A and influenza B virus infection in hospitalized children. *J Paediatr Child Health* 2000;36:332-5.
15. Glezen WP, Couch RB, Taber LH, Paredes A, Allison JE, Frank AL, et al. Epidemiologic observations of influenza B virus infections in Houston, Texas, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1980;111:13-22.
16. Kang TG, Kim MJ, Kim BG, An HS, Yun HJ, Choi EJ, et al. Comparisons of clinical features among influenza A (H1N1) and seasonal influenza A and B during 2009 to 2010 at a single institution. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2011;21:269-76.
17. Kim MS, Sung HW, Bae EY, Han SB, Jeong DC, Kang JH. The clinical characteristics of influenza B infection during the 2011-2012 influenza season. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2013;20:89-97.
18. Minodier L, Charrel RN, Ceccaldi PE, van der Werf S, Blanchon T, Hanslik T, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with influenza, clinical significance, and pathophysiology of human influenza viruses in faecal samples: what do we know? *Virol J* 2015;12:215.
19. Hawkes M, Schuh S, Ipp M, Bitnun A, Richardson SE, Parkin PC, et al. Natural history of pandemic H1N1 2009 influenza infection in healthy pediatric outpatients. *Acad Pediatr* 2011;11:66-74.
20. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2010;38(4 Suppl):e91-7.
21. 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. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000;283:1016-24.
22. Lee N, Chan PK, Hui DS, Rainer TH, Wong E, Choi KW, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009;200:492-500.
23. Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, Yamazaki M, Ichikawa M, Kimura K, et al. Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *JAMA* 2007;297:1435-42.
24. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpaa R, Vahlberg T, Ziegler T, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010;51:887-94.

요약

목적: 소아 입원환자에서 A/H1N1, A/H3N2형 및 B형 인플루엔자 감염을 비교하고 항바이러스제의 효용성을 분석하고자 하였다.

방법: 2014년 1월부터 4월까지 창원파티마병원에 인플루엔자 감염으로 입원한 소아 환자들을 후향적으로 분석하였다.

결과: 총 302명 중 인플루엔자 A/H1N1형 15명(5.0%), A/H3N2형 100명(33.1%), B형 187명(61.9%)이었다. A는 24개월 미만, B는 24개월 - 6세 사이 감염자에서 높은 분포를 보였고($P=0.005$). B형 인플루엔자 감염군에서 발열 기간이 유의하게 길었다($P=0.001$). 총 161명(53.3%)가 백신 접종자였으며, 감염 환자군 모두에서 oseltamivir를 복용한 환자들의 발열 기간이 유의하게 더 짧은 것으로 나타났다.

결론: A형과 B형 인플루엔자 환자는 연령 분포 및 임상 경과에 유의한 차이를 보였으며, oseltamivir는 효과의 차이는 있었으나 두 군 모두에서 효용성이 있다.