

## What's hot?

## 인플루엔자

계명대학교 동산의료원 감염내과

류 성 열

## Influenza

Seong Yeol Ryu

*Department of infectious disease, Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, Korea*

Influenza causes variable epidemics annually and imposes public health problems and socioeconomic burden. They cause epidemic acute respiratory disease, characterized by fever, cough and systemic symptoms. The annual epidemics of seasonal influenza can affect any age group and result in serious illness or death, particularly in high risk populations such as adults > 65 years old, children < 2 years old and those with chronic medical condition at any age. Three types (A, B, and C) are recognized as well as many subtypes within the type A. New influenza A virus subtypes sporadically emerge in humans to cause widespread disease or pandemics. Antiviral therapy with oseltamivir or zanamivir is available and shorten the duration of illness and reduce the rate of complications. Influenza vaccines are effective in the prevention of influenza illness, although improved vaccines are needed. (Korean J Med 2017;92:494-498)

**Keywords:** Influenza; Epidemics; Vaccines

## 서 론

인플루엔자(influenza)는 인플루엔자바이러스에 의해 유발되는 급성 발열성 질환으로 매년 찾아오는 호흡기바이러스 질환이다. 세계적으로 발생하는 계절 인플루엔자로 매년 인구의 5-15%가 감염되며 약 10억명의 환자가 발생하고 이 중 25-50만명이 사망한다. 건강인에서는 수일간 앓고 회복되는 경우가 대부분이지만 노약자나 만성 질환자들에서는 폐렴 등의 합병증을 유발하여 입원 치료 또는 사망에 이르게 하는 질환이다.

## 본 론

## 원인균

인플루엔자바이러스는 Orthomyxoviridae과에 속하는 RNA 바이러스로, 항원형에 따라 A, B, C형(type)으로 분류된다. 인플루엔자 바이러스 A형은 표면의 헤마글루티닌(hemagglutinin)과 뉴라미니다제(neuraminidase) 항원에 따라 아형으로 세분화되는데 지금까지 16가지 H 아형과 9가지 N 아형이 보고되어 있다.

Correspondence to Seong Yeol Ryu, M.D.

Department of Infectious Disease, Keimyung University Dongsan Medical Center, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea  
Tel: +82-53-250-7915, Fax: +82-53-250-7434, E-mail: 121rsy@dsmc.or.kr

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 역학

인플루엔자의 유행은 발생 범위와 정도는 매우 다양하지만 거의 매년 발생한다. 항원 소변이(antigenic drift)는 인플루엔자 A형과 B형에서 거의 매년 일어나며 점 돌연변이로 발생하고 계절 인플루엔자 유행의 원인이 된다. 가장 광범위하고 심한 유행인 대변이(antigenic shift)는 유전자 재조합과정에서 일어나는데 인플루엔자바이러스 A형에 의해서만 일어나며 전세계에 걸친 대유행과 관련되고 약 10-40년을 주기로 발생한다[1]. 국내에서는 1997년 인플루엔자 표본감시체계가 도입되어 운영되고 있는데, 2015-2016 절기 표본감시 현황을 살펴보면 인플루엔자 A(H1N1)형 582주(44.1%), A(H3N2)형 62주(4.7%), B형 675주(51%)가 검출되었고, 항바이러스제 내성 감시 결과를 보면 뉴라미니다제 억제제(neuraminidase inhibitor)인 zanamivir, oseltamivir, peramivir에 대하여 인플루엔자 A형과 B형 모두 감수성으로 확인되었으나, M2 억제제인 amantadine에 대해서는 인플루엔자 A형 모두 내성으로 확인되었다[2].

## 임상 소견

인플루엔자는 잠복기가 보통 2일(1-5일)이며, 전형적인 증상은 갑작스러운 고열, 두통, 오한, 근육통 등의 전신 증상과 마른 기침, 인후통 등의 호흡기 증상이다. 전신 증상을 주로 호소하는 것이 인플루엔자와 다른 호흡기 바이러스 감염을 감별하는 중요한 감별점이 된다. 임상 양상은 개인에 따라 차이가 심해 무증상에서부터 심한 원발성바이러스 폐렴 그리고 사망에 이르기까지 다양하다. 단순 인플루엔자에서 급성 증상은 대개 1주 내에 거의 회복되지만 기침은 2주 이상 지속될 수 있다[3]. 인플루엔자형에 따라 임상 양상에도 다소 차이가 있는데 소아에서 인플루엔자 B형에 감염된 경우 고열, 객담 배출, 설사, 오심/구토, 근육통 동반율이 인플루엔자 A형에 감염된 경우보다 더 높았으나 성인에서는 임상 양상과 예후가 동일하였다[4].

## 합병증

인플루엔자의 합병증은 65세 이상 장년층, 임산부, 2세 미만 소아와 심폐질환, 당뇨병, 신기능 이상 및 면역 저하와 같은 특정 만성 질환을 가지고 있는 환자에서 주로 나타난다[5].

## 폐 합병증

### 폐렴

인플루엔자의 가장 중요하고 흔한 합병증은 폐렴이다. 1차 인플루엔자바이러스 폐렴, 2차 세균성 폐렴 또는 혼합형 바이러스와 세균 폐렴 등이 발생할 수 있는데 대부분 2차 세균성 폐렴으로 나타난다. 인플루엔자바이러스에 의한 원발성 폐렴은 드물게 발생하지만 사망률이 높고[6], 2차 세균성 폐렴은 급성 인플루엔자 감염의 합병증으로 발생한다. 2차 세균성 폐렴이 발생한 환자는 상태가 2-3일 동안 호전되다가 기침, 화농성 객담의 생성, 경화와 같은 방사선학적 소견을 포함한 세균성 폐렴의 임상 징후 및 증상과 함께 열이 다시 발생한다. 가장 흔한 원인균은 폐렴구균(*Streptococcus pneumoniae*)과 포도상구균(*Staphylococcus aureus*)이다.

### 기타 폐 합병증

인플루엔자와 관련된 기타 폐 합병증으로는 만성 폐쇄성 폐질환의 급성 악화 및 만성 기관지염과 천식의 악화 등의 합병증이 흔히 관찰된다. 소아에서 인플루엔자 감염이 크로스로 나타날 수 있다[7].

## 폐 외 합병증

드물지만 인플루엔자 감염 후 심근염, 심낭염, 근육염, 횡문근융해증 등이 발생할 수 있고, 뇌염, 횡단 척수염 및 길랑-바레증후군을 포함한 중추신경계 질환이 인플루엔자를 앓는 동안 발생할 수 있다[8].

## 진단

진단법에는 임상적 진단과 실험실적 진단이 있다. 유행시에는 임상적으로 진단할 수 있으며, 필요시 확진을 위해 실험실적 진단을 시행한다.

### 임상적 진단

인플루엔자의 임상적 진단은 지역사회에 인플루엔자가 유행하는 동안 37.8도 이상의 발열과 기침, 인후통 등 호흡기 또는 전신 증상을 보이는 특징적인 환자에서 의심할 수 있다. 인플루엔자가 유행하는 시기에는 전형적 증상을 보이는 경우 이외에도 발열과 함께 가지고 있는 호흡기 질환이 악화되는 경우, 노인에서 호흡기 질환이 새롭게 발생하거나 악화되는 경우, 발열이나 저체온증이 있는 중증 상태인 경우, 입원 환자에서 입원 후 발열이나 호흡기 질환이 새로 생긴 경

우는 인플루엔자를 의심해 보아야 한다.

### 실험실적 진단

실험실적 진단법은 인플루엔자바이러스 분리, 바이러스 핵산의 입증(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR), 바이러스 항원의 검출, 배양 검사, 혈청 검사 등이 있으며 개별 환자의 치료, 감염 관리에 중요한 역할을 한다. 바이러스 핵산의 입증과 바이러스 항원의 검출은 빨리 결과를 확인하여야 하는 임상 상황에서 많이 이용되며, 배양 검사나 혈청 검사는 바이러스 주의 특징이나 항체가를 파악하는 역학 연구에서 주로 사용된다.

- 바이러스 핵산의 검출(RT-PCR): 민감도와 특이도가 가장 높은 검사이며, 최소 2-6시간 후에 결과를 알 수 있어 확진 검사로 사용할 수 있다. 또 기타 호흡기 바이러스를 포함한 multiplex PCR로서 동시에 감별 진단이 가능하다.
- 신속 바이러스 항원의 검출: 인플루엔자바이러스의 단백을 검출하는 방법으로 민감도가 낮은 단점이 있으나 저렴한 비용과 검사 후 10-30분 이내에 신속하게 결과를 확인할 수 있는 장점 때문에 가장 많이 사용되는 검사법이다.
- 배양 검사: 배양은 바이러스 증식이 용이한 세포 배양이나 계대 양막 또는 요막강에 접종하여 배양하는 것으로 양성 결과는 2-10일, 음성 결과는 10-21일이 소요된다. 바이러스 배양은 시간이 많이 걸리므로 역학 연구나 항바이러스제 내성 연구 등을 위해서는 필수적이지만 진료실에서 환자들의 항바이러스제 투약 여부를 결정하는데 별 도움이 되지 않는다.
- 혈청 검사: 인플루엔자의 혈청학적 진단은 급성기와 회복기 혈청간 인플루엔자 특이 IgG 항체가 4배 이상 유의하게 증가되는 것으로 한다. 두 번 채취해야 하는 번거로움이 약점이 되고 있어 환자의 진료에는 많이 쓰이지 않고 혈청학적 연구, 백신의 면역원성 연구 등에 유용하게 이용되고 있다[9].

### 검체 채취

성인과 소아는 비인두 흡인이나 비인두 도말이 선호되며 구인두 검체와 객담은 분리율이 떨어진다[10].

### 치료

합병증이 없는 단순 인플루엔자에서는 안정 및 수분 섭취를 하고 필요에 따라 두통, 근육통, 및 열을 해소하기 위한 아세트아미노펜을 이용한 대증치료가 고려된다. 인플루엔자 환자 중 입원한 환자, 중증 인플루엔자이거나 합병증을 동반하고 있는 환자, 임상 경과가 악화되어가는 환자, 중증으로 진행하거나 합병증 발생의 위험이 높은 고위험군 환자(2세

미만 소아, 65세 이상 노인, 호흡기 질환자, 심혈관 질환자, 신장 질환자, 간 질환자, 대사 질환자, 이상혈색소 환자, 신경계 질환자, 악성종양 환자), 면역억제제를 복용 중이거나 HIV 감염인과 같은 면역 저하자, 임신부를 포함한 출산 2주 이내인 산모, 장기간 아스피린을 투여 중인 소아, 비만자, 장기 요양시설 거주자에 대해서는 질병 기간 단축과 증상 완화를 목적으로 항바이러스제 투여를 권장한다[11]. 인플루엔자 A형에 M2 억제제인 adamantane (amantadine, rimantadine), 인플루엔자 A형과 B형에 뉴라미니다제 억제제인 zanamivir, oseltamivir, peramivir 등이 치료에 이용되고 있다. Amantadine, rimantadine, oseltamivir는 경구 투여하며, zanamivir는 건조 분말 제제로 경구 흡입하고, peramivir는 정맥주사로 투여한다. Zanamivir는 천식 환자에서 기관지 수축을 악화시킬 수 있으며, oseltamivir는 오심과 구토를 일으킬 수 있으나 음식과 같이 복용하면 빈도를 줄일 수 있다. 또한 oseltamivir는 소아에서 신경정신계 부작용과 관련이 있다는 일부 보고도 있다. 건강한 성인 인플루엔자 환자에 대한 임상연구 결과 oseltamivir나 zanamivir를 사용하는 경우 증상의 지속 기간이 약 1일 가량 단축되는 결과를 보였[12]. 또 zanamivir나 oseltamivir 투여가 심각한 인플루엔자 합병증을 예방하는 데 효과적이라는 보고도 있는데 10개의 임상 자료를 분석한 결과에 의하면 실험실적으로 확진된 인플루엔자 환자가 oseltamivir를 복용하는 경우 위약을 복용한 환자에 비해 폐렴 발생 위험을 50% 가량 낮추었다[13]. Peramivir는 정맥주사로 성인에서 A형 또는 B형 인플루엔자의 치료에 사용할 수 있도록 허가되어 있으며 oseltamivir의 효능과 비교해보면 열을 빨리 떨어뜨리는 장점은 있지만 메타분석에서 명확한 결론을 이끌어 내지 못하였다[14]. 또 최근에 oseltamivir 내성 H1N1pdm09 바이러스 집단이 발견되고, 증상 발현 48시간 이후에 내원시 뉴라미니다제 억제제의 효과가 제한되는 단점에 따른 인플루엔자 치료제 개발에 대한 요구가 있어 새로운 인플루엔자 치료제가 개발되어 임상 연구 중에 있다. Nitazoxanide, Fludase는 숙주의 구성 성분들을 목표로 하고, Favipiravir, S-033188 같은 약제들은 바이러스의 polymerase 복합체의 구성 성분들을 목표로 하며 단일 클론 항체들은 헤마글루티닌 분자의 줄기 부분을 목표로 하여 바이러스 증식을 억제하여 효과를 나타낸다. 동물실험과 생체 외 연구에서 oseltamivir와 새로 개발된 많은 항바이러스제와의 상승 효과가 있는 것으로 알려져 향후 병합요법이 인플루엔자 환자의 예후를 개선시킬 것으로 기대하고 있다[15]. 항생제는 2차

세균성 폐렴이나 급성 화농성 중이염, 부비동염과 같은 급성 인플루엔자의 세균 합병증이 발생하면 사용되어야 한다. 만약 세균성 폐렴의 원인이 호흡기 분비물의 검사로도 불분명할 때에는 이런 상황에서 가장 빈번한 세균 병원균(*S. pneumoniae*, *S. aureus* 및 *H. influenza*) 등에 항균력을 보이는 ampicillin/sulbactam이나 amoxicillin/clavulanate, 3세대 cephalosporin, 호흡기계 quinolone 등의 항생제를 1차 약제로 투여하여야 한다[16].

## 예방

인플루엔자에 대한 백신 접종이 인플루엔자 예방에 대한 가장 효과적인 예방 조치이다. 현재 사용 중인 백신은 불활성화 전세포 백신부터 분편 백신, 아단위 백신, 약독화된 생 백신에 이르기까지 다양하다. 과거에 계절 인플루엔자 예방 목적으로 사용하였던 백신은 인플루엔자 A/H3N2, A/H1N1, B 등 3가지 인플루엔자 바이러스 항원을 포함하는 3가 백신이었으나 1980년대 후반부터 전 세계적으로 두 가지 계통의 B형 인플루엔자바이러스가 동시에 유행하고 있고 어떤 계통의 B형 인플루엔자바이러스가 유행할 것인지 예측하는 것이 쉽지 않다. 따라서 2가지 계통의 B형 인플루엔자바이러스를 포함하는 4가 백신이 미국에서 허가되었고 미국 질병관리본부에서는 2013-2014 절기부터 4가 백신을 우선적으로 접종할 것을 권장하고 있어 현재 국내에서도 많이 접종되고 있다. 백신 바이러스와 현재 유행하는 바이러스가 잘 일치된다면 연령에 따라 차이는 있으나 불활성화 백신 접종으로 48%의 인플루엔자 예방 효과를 기대할 수 있다 [17]. 인플루엔자 백신 접종 후 가장 흔한 부작용은 국소 반응으로, 접종 부위의 압통, 발적이 발생할 수 있으나 대부분은 일시적이다. 피접종자의 1-5%에서 백신 접종 후 8-24시간에 미열과 경미한 전신 증상이 관찰된다. 감염학회에서는 연령 또는 기저 질환 때문에 인플루엔자 합병증의 발생 위험이 높은 사람과 그들에게 인플루엔자 바이러스를 전파시킬 위험도가 높은 의료인과 환자 가족에게 우선적으로 인플루엔자 백신의 접종을 권장하나 모든 6개월 이상의 소아와 성인이 접종 대상이 된다(Table 1). 우리나라 인플루엔자 감시체계에 의하면 인플루엔자의 유행은 12-1월이나 늦게는 3-5월 사이에 발생하므로 국내 인플루엔자 백신의 적절한 접종 시기는 매년 10월부터 12월이다. 비강 분무로 투여되는 생약독화 인플루엔자 백신이 5-49세 사이의 건강한 사람에서 허가되어 사용되었으나 2015-2016 절기에는 소아에서

**Table 1. Indication of influenza vaccine**

- All persons > 50 years old
- Pregnant women
- All children from birth to < 5 years
- Residents of nursing homes and other long-term care facilities
- Children and adolescents (6 months to 18 years old) who are receiving long-term aspirin therapy and who might be at risk for Reye's syndrome after influenza virus infection
- Persons who have immunosuppression (including that caused by medications or by HIV infection)
- Adults and children who have chronic pulmonary (including asthma) or cardiovascular (except isolated hypertension), renal, hepatic, neurologic, hematologic or metabolic disorders (including diabetes mellitus)

생백신의 효과가 불충분한 것으로 밝혀져 미국 예방접종자문위원회에서는 2016-2017 절기에는 생백신 사용을 잠정적으로 금할 것을 권유하고 있다[17].

또한 항바이러스제가 인플루엔자에 대한 화학적 예방 목적으로 사용될 수 있다. Oseltamivir (75 mg/일, 경구) 또는 zanamivir (10 mg/일, 흡입)를 이용한 화학예방은 예방접종을 받지 못한 고위험군 환자 또는 백신을 이미 접종 받았으나 유행 바이러스의 항원 변이 때문에 상대적으로 효과가 떨어지는 상황, 인플루엔자 백신 접종이 금기사항인 고위험 환자군에서 사용이 가능하며 인플루엔자 유행 시기에 요양원에서 항바이러스제를 투여하여 92% 이상의 환자에서 인플루엔자의 합병증 발생을 감소시켰다[18].

## 결론

인플루엔자는 인플루엔자바이러스 감염에 의한 급성 열성 호흡기 질환으로 주로 겨울철에 유행하고 갑작스러운 발열과 기침, 전신 통증 등의 임상 양상을 보인다. 대부분 후유증 없이 회복되지만 고위험군 환자에서는 중증 합병증이 발생하거나 사망할 수도 있다. 또 인플루엔자는 단기간에 많은 환자가 발생하는 유행을 일으킬 수 있고 지역사회에서는 인플루엔자 유행으로 사회경제적인 피해가 발생할 수 있으므로 인플루엔자 고위험군에게는 반드시 예방접종을 권고해야 하겠다.

**중심 단어:** 인플루엔자; 유행병; 예방접종

## REFERENCES

1. Treanor JJ. Influenza virus. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Vol. 2. Philadelphia: Elsevier, 2014:2000-2024.
2. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Influenza control guideline [Internet]. Osong (KR): Korea Centers for Disease Control and Prevention, c2017 [cited 2017 Sep 29]. Available from: <http://www.cdc.go.kr/CDC/contents/CdcKrContentLink.jsp?fid=51>.
3. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992;7:26-37.
4. Hong KW, Cheong HJ, Song JY, Noh JY, Yang TU, Kim WJ. Clinical manifestations of influenza A and B in children and adults at a tertiary hospital in Korea during the 2011-2012 season. *Jpn J Infect Dis* 2015;68:20-26.
5. Tompson WW, Shary DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333-1340.
6. Ho YC, Wang JL, Wang JT, et al. Prognostic factors for fatal adult influenza pneumonia. *J Infect* 2009;58:439-445.
7. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza; Bautista E, Chotpitayasunondh T, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;362:1708-1719.
8. Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in Houston, Texas. *Pediatrics* 2004;114:e626-e633.
9. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children-diagnosis, treatment, chemoprophylaxis and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1003-1032.
10. Schmid ML, Kudesia G, Wake S, Read RC. Prospective comparative study of culture specimens and methods in diagnosing influenza in adults. *BMJ* 1998;316:275.
11. Choi WS, Lee J, Lee HY, et al. Clinical Practice Guideline for Antiviral Treatment and Chemoprophylaxis of Seasonal influenza. *Infect Chemother* 2012;44:233-249.
12. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999;341:1336-1343.
13. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667-1672.
14. Lee J, Park JH, Jwa H, Kim YH. Comparison of efficacy of intravenous peramivir and oral oseltamivir for the treatment of influenza: systemic review and meta-analysis. *Yonsei Med J* 2017;58:778-785.
15. Koszalka P, Tilmanis D, Hurt AC. Influenza antivirals currently in late-phase clinical trial. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11:240-246.
16. Choi WS, Baek JH, Seo YB, et al. Severe influenza treatment guideline. *Korean J Intern Med* 2014;29:132-147.
17. Jackson ML, Chung JR, Jackson LA, et al. Influenza vaccine effectiveness in the United States during the 2015-2016 Season. *N Engl J Med* 2017;377:534-543.
18. Hayden FG, Pavia AT. Antiviral management of seasonal and pandemic influenza. *J Infect Dis* 2006;194 Suppl 2:S119-S126.