

인플루엔자

고려대학교 의과대학 내과

김 우 주

서 론

인플루엔자는 역사적으로 오래전부터 세계적으로 발생되어 왔으며, 인류에게 수많은 사망자를 초래해왔다. 매년 거의 어김없이 계절적으로 유행하며, 수십년마다 전세계적으로 발생하는 대유행 (pandemic)은 인류에게 커다란 위협이 되고 있다. 인플루엔자는 건강인에서는 대수롭지 않게 여겨질 수도 있으나, 특히 노약자등 고위험군에서는 치명적인 합병증을 초래하므로 간과할 수 없는 감염병이다. 지난 수십년간 인플루엔자 백신 접종이 효과적으로 사용되어 왔음에도, 노인인구 및 만성병 환자의 증가에 따라 인플루엔자의 관리에 더욱 중요해지고 있다. 더군다나 1997년 홍콩에서 발생된 H5N1 조류독감의 인체 감염예와 같이 신종 인플루엔자 바이러스에 의한 대유행 발생 우려가 높아짐에 따라 전세계적으로 각나라들이 인플루엔자 대유행에 대비한 대책 마련에 나서고 있다. 최근 인플루엔자의 새로운 치료제로서 neuraminidase 억제제가 개발 시판되었고, 좀더 효과적인 약독화 생백신이 개발되어 조만간 사용될 예정으로 인플루엔자의 관리에 새로운 전기를 마련하고 있다. 우리나라에서도 인플루엔자의 공중보건학적 관리의 중요성이 대두됨에 따라 1997년부터 전국적인 인플루엔자 감시체계를 시작하였고, 2000년에는 제 3종 법정전염병으로 지정하여 국가적으로 관리에 나서게 되었다. 본 강좌에서는 인플루엔자의 역학, 진단 및 관리에 있어서 최근의 진전된 내용을 중심으로 고찰해보고자 한다.

원인 바이러스

인플루엔자 바이러스는 Orthomyxovirus 과에 속하는 단쇄, 나선형 RNA 바이러스로, 핵산의 구성에 따라 A, B, C형으로 분류된다. A형 인플루엔자 바이러스는 표면 항원인 hemmaglutinin (H)과 neuraminidase (N)에 의해서 아형 (subtype)이 결정된다. H은 바이러스가

체세포에 부착하는 역할을 하며 15 가지 아형 (H1-H15)이 있고, N는 바이러스가 세포내 침투하는 역할을 하며 9가지 아형 (N1-N9)이 있다. 이 중에서 세가지 H(H1, H2, H3)과 두가지 N (N1, N2)가 사람에서 발생하는 인플루엔자 유행 및 대유행을 초래한다. A형 인플루엔자는 중등증 내지 중증 경과를 나타내고 모든 연령에서 발생한다. A형 인플루엔자는 사람뿐만 아니라 돼지 및 조류에도 감염시킨다. B형 인플루엔자는 A형보다 경한 증상을 나타내며, 주로 아이들에서 발생된다. B형 인플루엔자는 A형 보다 항원변화가 적으며, 면역학적으로 안정하다. B형 인플루엔자는 오직 사람만 감염시키며, Reye 증후군의 발생과 관련이 있다. C형 인플루엔자는 대부분이 증상이 없으므로 사람에서 감염에 보고는 거의 없으며, 유행적 발생과의 연관도 없다.

인플루엔자 바이러스는 항원변이라는 독특한 특징을 가지고 있는데, 크고 작은 항원변이는 거의 매년 일어나며 이러한 항원변이를 통하여 계속적으로 인플루엔자의 유행이 초래된다. 항원변이에는 항원 대변이 (antigenic shift)와 항원 소변이 (antigenic drift)의 2가지가 있으며, 인플루엔자 바이러스 표면의 H과 N가 중요하게 관여한다. 특히 H이 중요한데 H에 대한 항체가 감염을 중화하는 방어 역할을 하기 때문이다. 항원 대변이는 H 또는 N의 변화에 의해 항원이 기존의 것과 전혀 다른 새로운 H나 N로 바뀌는 것이다. 예를 들면 H3가 H2로, N1이 N2로 새롭게 바뀌는 것 등이다. 이런 항원의 대변이는 대유행 (pandemic)과 관련이 있다. 항원 대변이는 A형 인플루엔자에서 주로 일어나는데, 서로 형이 다른 바이러스가 한 개체 내에서 이중감염이 일어나 유전자 재조합을 일으켜 새로운 신형 바이러스가 생기고 이에 대한 면역력이 없는 사람들에게서 대유행을 일으키는 것으로 생각된다. 항원 소변이는 A형 및 B형 인플루엔자에서 발생하며, 한가지 인플루엔자 아형에서 약간의 항원변화가 생기는 것으로 H이나 N를 지령하고 있는 RNA에서

점상 돌연변이가 발생해서 하나 또는 몇 개의 아미노산의 변화에 의해 초래된다. 이러한 항원 소변이는 거의 매년 일어나게 되며, 인플루엔자 유행 (epidemic)의 원인이 된다.

역 하

1. 인플루엔자 유행 (epidemic)의 특징

인플루엔자는 전염성이 대단히 높은 급성 호흡기 감염으로 오래전부터 인류에게 커다란 위협이었다. 항원 대변이를 통해 약 10년에서 40년마다 인플루엔자 대유행이 발생하고 대유행 사이에 소변이로 인해 매년 또는 2~3년마다 소유행이 발생한다. 북반구에서 인플루엔자 유행은 늦가을에서 시작되어 초봄까지 이어진다. 남반구에서 유행은 북반구에서보다 6개월전 또는 후에 시작된다. 산발적인 유행이 가족, 학교 및 고립된 지역사회에서 발생될 수 있다. 지역적인 유행은 특징적인 양상으로 나타나는데, 유행은 갑자기 시작되어 2-3주에 걸쳐 정점을 이루며 5-6주간 지속된다. 높은 감염력, 짧은 잠복기, 비인두 분비물중 바이러스의 대량 분비, 바이러스 분비의 기간등이 인플루엔자 유행의 폭발적인 성격을 특징지운다. 일반적으로 먼저 소아에서 급성호흡기질환의 발생이 증가하는 것이 첫 신호이며, 경우에 따라 시설에서 수용 중인 환자들에서 급성 열성 호흡기질환의 증가가 먼저 나타날 수도 있다. 이후에 성인에서 인플루엔자 의사환자 (influenza-like illness)가 증가하게되고, 다음으로 폐렴, 만성 심폐질환 환자의 증상악화, 입원환자의 증가가 따른다. 또 노년층에서 폐질환과 인플루엔자에 의한 사망률이 증가하게 된다. 이런 유행기에는 약 10~20%의 발병률을 보이고 특히 일부 연령층이나 취약층에서는 약 40~50%의 발병률이 나타날 수 있다.

1977년 러시아 독감 (H1N1)의 대유행 이후 현재까지 전세계적으로 A형 H3N2와 H1N1, B형 세가지 아형 (subtype)의 바이러스가 매년 유행하며, 때로 동시에 출현하지만, 대개 한가지 아형이 주류를 이루게 된다. A형 인플루엔자는 거의 매년 계절적으로, 특히 북반구에서는 겨울철에 발생한다. 인플루엔자는 온대지방에서는 11월부터 3월까지 유행하며, 열대지방에서는 연중 발생한다. 반면 B형 인플루엔자는 덜 빈번하게 유행을 일으킨다. 매 유행을 일으키는 인플루엔자의 아형은 매우 중요한 의미를 갖는데 예를 들면 인플루엔자 A형 H3N2는 A형

H1N1보다 심한 임상상을 나타내며, 인플루엔자 B형은 병독성에 있어서 중간정도를 나타낸다.

인플루엔자는 바이러스가 변이를 일으킴으로써 매년 겨울철에 유행하여 국민 다수가 이환되므로써 개개인의 피해가 심각할 뿐만 아니라, 국가적으로도 막대한 경제적 손실을 초래하고 있다. 인플루엔자의 유행은 특히 만성 심폐질환을 앓고 있는 노약자나 소아에서 폐렴 등의 치명적인 합병증을 초래하거나 만성적인 기저질환의 악화를 유발하여 사망할 수 있으며, 건강인에서도 심한 증상으로 인하여 사회 경제적 활동이 저하된다. 인플루엔자는 주기적인 유행을 통해 높은 사망률과 유병률을 유발하며, 인플루엔자 유행시에 지역사회에서 폐렴의 증가, 인플루엔자 유사질환에 의한 입원의 증가, 사망률의 증가 등이 수반된다. 인플루엔자 유행으로 약 5~6일간의 활동 제한과 평균 약 3일간의 학교 결석 또는 직장 결근을 유발하게 된다. 따라서 이로 인한 피해는 국가적으로 볼 때 큰 손실이다. 인플루엔자 유행시 발병률은 소아에서 높은 반면, 중증 경과 및 사망률은 65세 이상 노인 및 만성적인 내과질환을 갖고 있는 고위험군에서 가장 높다. 천식이나 만성 호흡기 질환, 만성 대사질환자, 신기능 장애환자, 혈액소생증, 면역 결핍증 환자 등에서 특히 유병률과 사망률이 높다.

2. 인플루엔자 유행의 사회경제적 영향

인플루엔자가 유행하면 인구의 10-20%가 감염되며, 환자의 1%가 입원을 필요로 하고, 입원환자의 8%가 사망하는 등 이환율과 사망률이 증가하는 것으로 알려져 있다. 변이가 심한 바이러스 주가 유행하는 경우 감염자가 40%정도에 달하며 막대한 사회 경제적 손실을 초래한다. 미국의 경우 인플루엔자에 의하여 적어도 일년에 10억 달러가 손실되고 있고, 실제 손실은 연간 30-50억 달러로 추정된다고 한다. 사망률의 증가는 인플루엔자의 유행에 수반된다. 사망률의 증가는 인플루엔자 및 폐렴 뿐만아니라 인플루엔자에 의해 악화되는 심폐 및 기타 만성 질환에 의한다. 인플루엔자 유행시에 급성 질환이 급격히 증가하여 외래나 응급실로 내원하는 환자가 증가하고 폐렴이나 다른 합병증으로 입원하는 환자가 증가한다. 특히 노인과 기저질환이 있는 사람들은 고위험군에 속한다. 미국에서 1972년과 1995년 사이에 발생한 인플루엔자 유행에 대한 연구 결과, 이중 5회 유행에서 약 2만명 이상의 인플루엔자 관련 사망이 관찰되었다.

그리고 6회 유행중에는 4만명 이상이 사망하였다. 인플루엔자 또는 폐렴에 의한 사망의 90% 이상이 65세 이상 노인층에서 발생되었다. 주요 유행중에 병원 입원율은 2-5배 증가되었다. 양노원에서 발병율은 최고 60%, 사망률은 30%까지 높았다. 인플루엔자의 심한 유행으로 인한 비용은 약 120억 달러로 추정되었다.

인플루엔자 대유행은 높은 사망률과 유행율을 동반한 전 세계적인 인플루엔자의 유행을 일컬으며 인플루엔자 바이러스가 항원 대변이를 일으켜 일반 인구에서 면역성이 없는 새로운 아형의 바이러스의 출현에 의해 발생하게 된다. 지난 20세기에 1918년 (A/H1N1), 1957년 (A/H2N2), 1968년 (A/H3N2), 1977년 (A/H1N1)에 네번의 인플루엔자 대유행으로 인해 인류는 많은 피해를 입었는데, 1918년 세계적으로 유행했던 스페인 독감은 2,000만 명 이상의 사망자를 초래하프로서 인플루엔자가 큰 재앙이 될 수 있음을 나타내는 대표적인 예로 아직까지 인구에 회자되고 있다. 1957년 A형 H2N2에 의한 아시아 독감으로 약 100만 명이 사망했고, 1968년 A형 H3N2에 의한 홍콩 독감으로 약 70만 명이 사망했으며, 1977년에는 1918년에 대유행을 일으켰던 A형 H1N1이 다시 나타나 러시아 독감을 유발한 바 있다. 이런 대유행은 대개 예측이 어렵고 전형적인 유행양상에서 벗어난 모습을 보이며, 대유행이 일어나는 시기도 평소의 유행시기와는 달리 여름에 시작될 수 있으며 모든 연령층에서 높은 발병률을 유발하고, 사망률도 증가하게 된다. 특히 지난 1997년 홍콩에서의 조류 인플루엔자 바이러스 A형 H5N1에 의한 인체감염예의 유행은 신종 인플루엔자의 대유행에 대한 우려를 일게 하며, 경각심을 고취 시키기에 충분하였다.

3. 조류 인플루엔자 (H5N1, H9N2)의 유행

1997년 홍콩에서 A형 H5N1 조류 인플루엔자 바이러스에 감염된 18명이 확인되었으며, 6명이 사망한 바 있다. H5N1 감염증의 특징은 높은 사망률과 함께 성인에서 현저한 위장관 증상의 출현, 높은 합병증 (급성 호흡 곤란증후군, 간기능 장애, 전혈구 감소증, 신부전, 폐출혈)의 발생 등이었다. 초기의 임상증상은 다른 인플루엔자 바이러스에 의한 증상과는 차이가 없었으나, 인플루엔자 H5N1 감염은 H3N2나 H1N1에 의한 감염보다 합병증 발생이 현저히 많았다. 인플루엔자 H5N1이 감염된

닭에서 환아에게 다른 중간 매개 포유동물 없이 직접 감염되었다는 것을 알 수 있었다. 즉 HK97이 다른 포유류에 대한 사전 적응과정없이 조류-인간 종간의 벽을 넘었다는 것이다. 12월에 인플루엔자 H5N1에 의한 환자가 증가하는 추세를 보이자 홍콩정부는 12월 29일부터 약 1,300만 수의 감염이 의심되는 닭을 도살하였고, 이후 더 이상의 추가 발생은 없었다.

1999년 3월 홍콩에서 두 명의 소아로부터 비전형적인 A형인플루엔자 바이러스가 분리되었으며, 인플루엔자 H9N2 바이러스로 분리결과를 보고하였다. 이는 인플루엔자 H9N2에 의한 최초의 인체감염으로 이후 중국본토에서 5례가 더 보고되었으나 확진되지는 않았다. 인플루엔자 H9N2는 H5N1처럼 조류 인플루엔자 바이러스로서, 그러나 H5N1처럼 가금류에서 높은 사망을 보이지는 않으며 또 인플루엔자 H9N2에 감염된 두 명의 소아도 모두 완쾌되었다. 인플루엔자 H9N2 바이러스의 유전자 분석결과 인간 인플루엔자 바이러스와의 재조합없이 조류로부터 인간에게 직접 감염을 유발했음을 알 수 있었다. 이런 결과들을 미루어 가금류가 주 감염원이며, 조류로부터 사람에게의 직접전파가 인플루엔자 H9N2의 주된 전파경로인 것으로 나타났다. 지역사회에서 인플루엔자 H9N2의 전파는 거의 없는 것으로 생각된다. 따라서 당장 인플루엔자 H9N2가 공중보건학상 큰 문제를 야기하지는 않을 것으로 생각된다.

1968년에 출현한 새로운 인플루엔자 바이러스인 A형 H3N2 이래 지난 세기 마지막으로 발생한 홍콩 독감 이후 현재까지 약 30여년이 경과하였으며, 향후 신형 인플루엔자의 출현이 임박했다는 것을 알 수 있다. 과거 대유행을 살펴보면 대개 10~40년을 주기로 새로운 바이러스가 나타났는데 일단 시기적으로 새로운 바이러스가 출현하기에 무르익었다는 것, 최근에는 바이러스의 전파속도가 전보다 늦어진 양상을 보이는데 이는 바이러스의 항원 소변이가 적어지는 것을 의미하며 이러한 상황 등은 전에 바이러스의 대변이를 유발시켰던 상황들과 유사한 양상을 보이는 것이다. 게다가 지난 1997년 홍콩에서의 조류 인플루엔자 유행의 발생은 우려하던 대유행에 대한 경각심을 불러일으키기에 충분했다. 이를 통해 조류 인플루엔자 바이러스가 인간에게 직접 감염을 일으켜 중병을 일으킬 수 있다는 것, 인플루엔자 대유행이 중국에서 일어날 확률이 높다는 것을 알 수 있었다. 또한, 사람이 조류와 인간 인플루엔자에 대한

mixing vessel이 될 수 있으므로, 사람과 동물에서의 보다 철저한 표본감시가 필요하다는 것 등을 시사한다.

국내 인플루엔자 발생 현황

우리나라는 평방 킬로미터당 476명이 사는 인구밀도가 매우 높은 나라중의 하나이며, 국민의 78.5%가 도시 지역에 집중하여 살고 있는 바, 이러한 인구 밀집 환경은 인플루엔자 바이러스 전파에 이상적인 조건이 되고 있다. 전체 인구중 65세 이상 노인이 차지하는 비율이 1960년 2.9%에서 1999년 7%로 계속 증가되는 추세를 나타내고 있다. 결론적으로 우리나라는 높은 인구 밀도, 노인인구 및 만성질환 환자의 증가로 인플루엔자로 인한 이병을 및 사망률이 증가될 위험성이 있다.

국내에서는 1997년부터 국립보건원 호흡기바이러스과를 중심으로 전국 인플루엔자 감시체계가 시작되어 인플루엔자의 발생 현황 자료가 축적되어 왔다. 1997년부터 1999년 절기까지는 70여 민간 감시기관이 참여하였고, 2000-2001년 절기부터는 전국적으로 보건소 및 민간의료기관 622여곳과 17개 시도 보건환경연구원이 참여하는 KISS(Korean Influenza Surveillance Scheme, KISS)로 확대 개편되었다. KISS는 임상감시체계와 실험실 감시체계로 구성되며, 임상감시체계는 의료기관 내 원환자중 인플루엔자 의사 환자 (influenza-like illness,

ILI)의 분율을 감시하여 인플루엔자 유행의 조기 포착과 신속한 방역 대비체제 수립을 목적으로 한다. 실험실 감시체계는 ILI 환자로부터 인플루엔자 바이러스를 분리하여, 유행주의 형 및 아형을 분석하여, 예방 백신의 효능을 예측하고, 조류 독감 바이러스등 변종 바이러스형의 출현을 탐지하고자 한다.

1. 외래 내원환자중 인플루엔자 의사환자 (ILI) 발생현황

ILI의 정의는 발열 (37.8℃ 이상), 기침 및 인후통을 가진 환자로 하여 표본의사들이 주간단위로 전체 진료 환자수와 ILI 환자수를 보고하였다. ILI 환자의 발생분율이 약 10월경부터 증가하기 시작하여 12월말부터 1월초에 정점을 이루었다가 감소하는 추세를 보였다 (그림 1). 대개 12월 3, 4주에서 다음해 1월 1, 2주 쯤에 인플루엔자 환자의 발생이 최고조를 이룬다. 이는 북반구의 여러 나라에서와 같은 유행으로 4-6주간 환자 발생이 폭발적으로 나타나는 경향에 일치하는 소견이다.

2. 인플루엔자 절기중 첫 인플루엔자 바이러스 분리

인플루엔자 감시체계가 처음 시작된 1997-1998년 절기에 인플루엔자 바이러스 분리의 첫 보고는 1997년 12월 22일 대구에서 분리된 A형 바이러스였고, 1998-1999

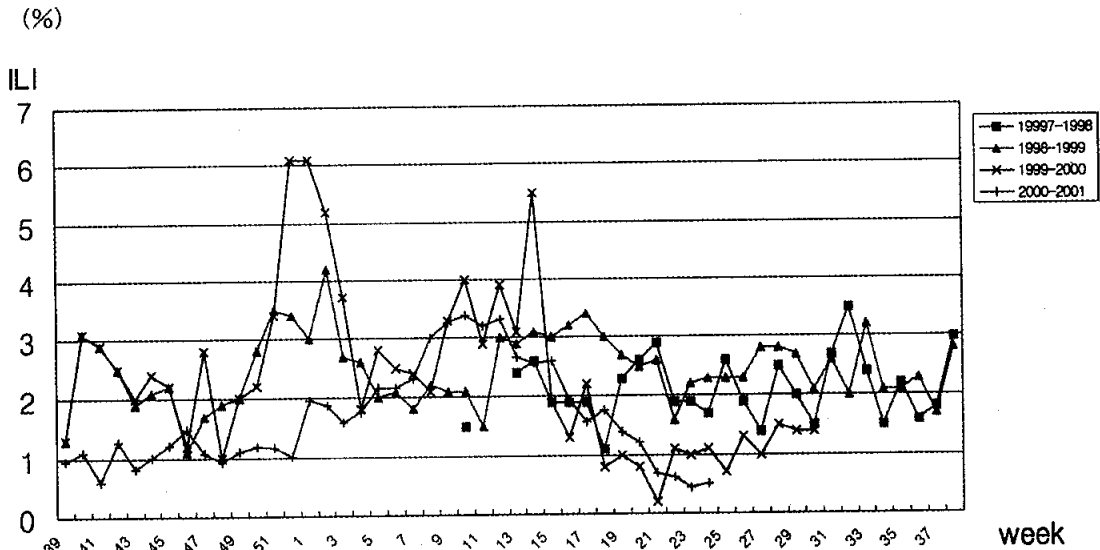


Figure 1. 주별 인플루엔자 의사환자 발생분율 (1997년 - 2001년 절기)

년 절기에는 1998년 11월 3일 부산에서, 1999-2000년 절기에도 1999년 10월 14일 부산에서 A형 바이러스가 분리되었다. 각 절기 첫 분리주는 미국 CDC에 있는 WHO 인플루엔자 센터에 보내어 확인한 결과 3절기 모두 Influenza A(H3N2)/Sydney/05/97주로 확인되었다.

3. 인플루엔자 바이러스 분리 결과 (그림 2, 3, 4)

인플루엔자 바이러스 분리 현황을 보면, 1996-1997년에 A/H3N2가 4주 분리되었다. 1997-1998년 절기에 2,071건의 검체로부터 132주 (6.4%)의 인플루엔자 바이러스를 분리하였으며, A/H3N2 128주, A/H1N1 4주 분리되었다. 1998-1999년 절기에는 A/H3N2 110주, A/H1N1 154주, B 4주가 분리되었으며, 유행 초기에는 A/H3N2가 분리되기 시작하여 이후 A/H1N1이 우세하게 분리되어 전년과는 다른 양상을 보였다. 1999-2000년 절기에는 A/H3N2 194주, A/H1N1 2주, B 32주가 분리되어 B형이 증가된 양상을 나타내었고, 전년과 마찬가지로 유행 초기에는 A/H3N2가 주로 분리되

기 시작하였고, 이후 A/H1N1이 주로 분리되었다. 2000-2001년 절기에는 2000-2001절기에 2001년 24주차까지 A/H3N2 102건, A/H1N1 10건이 분리되었으며, B형은 분리되지 않았다. 반면 2000-2001절기에 미국이나 유럽, 일본에서는 A/H1N1, B형이 우세하게 분리되었다. 지난 4년간 국내에서는 인플루엔자 A/H3N2, A/H1N1, B형이 동시에 유행 분리되는 양상을 보였고, 1998-1999년 절기를 제외하고는 A/H3N2가 주된 유행주로 분리되었다. 인플루엔자 바이러스 배양 양성율은 1997-1998년 6.4%, 1998-1999년 51.1%, 1999-2000년 24.7%로 점차 증가후 안정적인 추세를 나타내고 있다.

1997년 이래 국내 유행 인플루엔자 바이러스주와 WHO 권장 인플루엔자 백신포함 바이러스주를 비교하였을 때 (표 1), 유행주도 A/Sydney/5/97 (H3N2)-유사주로 1997-1998년 절기를 제외하고는 WHO에서 권장한 백신주와 일치하였다.

이상 3년간의 국내 인플루엔자 감시결과, 인플루엔자는 해마다 유행하며 주로 12월, 1월에 가장 많이 발생되고, 인플루엔자 A형 H3N2, A형 H1N1, B형이 동시에 유행되고 있는 양상을 보였고, 1998-1999년 절기를 제외하고는 A/H3N2가 주된 유행주로 분리되었다.

임상상 및 합병증

인플루엔자는 감염된 환자의 호흡기로부터 분무 (aerosol) 또는 도말 (droplet) 전파에 의해 감염된다. 드물지만 직접 접촉에 의해서도 전파된다. 바이러스는 기관 및 기관지 호흡기 상피세포에 부착되고 침투하여 증식되고 체세포를 파괴하여 증상을 초래한다. 잠복기는

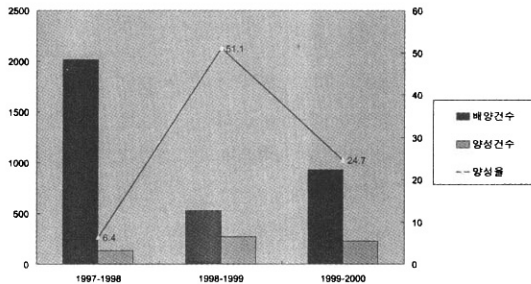


Figure 2. 인플루엔자 바이러스 배양건수, 양성건수 및 양성율(1997-2000절기)

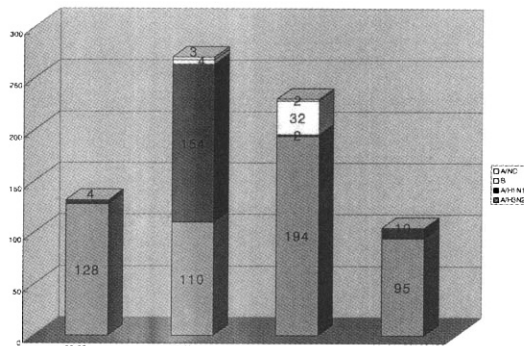


Figure 3. 분리된 인플루엔자 바이러스 아형별 분포 (1997-2001절기)

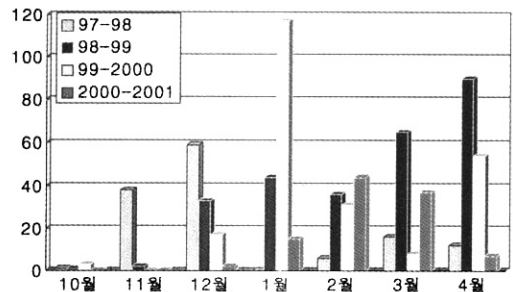


Figure 4. 월별 인플루엔자 바이러스 분리건수(1997-2001절기)

Table 1. 인플루엔자 바이러스의 국내 유행주와 WHO 권장 백신주 비교 (1997-2001 절기)

절기	국내 유행 분리주	WHO 권장 백신주
1997-1998	A/Sydney/05/97(H3N2)-like A/Johannesburg/33/94(H3N2)-like A/Saga/128/97(H3N2)-like	A/Wuhan/359/95(H3N2)-like A/Bayern/7/95(H1N1)-like B/Beijing/184/93-like
1998-1999	A/Sydney/5/97(H3N2)-like A/Beijing/262/95(H1N1)-like B/Beijing/184/93-like	A/Sydney/5/97(H3N2)-like A/Beijing/262/95(H1N1)-like B/Beijing/184/93-like
1999-2000	A/Sydney/5/97(H3N2)-like A/Beijing/262/95(H1N1)-like B/Beijing/184/93-like	A/Sydney/5/97(H3N2)-like A/Beijing/262/95(H1N1)-like B/Beijing/184/93-like or B/Shangdong/7/97-like
2000-2001	A/Moscow/10/99(H3N2)-like A/New Caledonia/20/99(H1N1)-like	A/Moscow/10/99(H3N2)-like A/New Caledonia/20/99(H1N1)-like B/Beijing/184/93-like
2001-2002		A/Moscow/10/99(H3N2)-like A/New Caledonia/20/99(H1N1)-like B/Sichuan/379/99-like

보통 2일 (1-5일)이며, 인플루엔자 증상의 심한 정도는 항원적으로 유사한 바이러스에 대한 과거 면역학적 경험의 존재여부와 관련이 있다. 전염성은 증상 시작 1-2 일전부터 시작하여 4-5일간 가장 높다. 바이러스혈증은 생기지 않으며, 바이러스는 5-10일간 호흡기 분비물로 배출된다. 일반적으로 감염된 사람들의 약 50%만이 인플루엔자의 전형적인 증상들을 나타낸다. 전형적인 증상은 갑작스런 고열 (38-40℃), 마른 기침, 인후통, 콧물이 있으면서 두통, 근육통, 피로감 등이다. 무증상에서부터 심한 원발성 바이러스성 폐렴, 그리고 사망을 초래한다. 전신증상과 열은 보통 2-3일 지속되며, 5일 이상 되는 경우는 드물다. 급성 증상은 2-4일간 지속되나 기침과 권태는 2주까지 갈 수 있다. 기타 증상으로 비루 (rhinorrhea), 두통, 홍골하 작열감, 안구증상 (안통 및 광과민 안통)들이 있다. 인플루엔자의 주요증상들은 모든 연령층에서 공통적이지만, 나이에 따라 증상 또는 증후가 다르게 나타나기도 한다. 특히 유아 및 소아에서는 비특이적 열성질환, 또는 다른 호흡기 바이러스 (parainfluenza virus, respiratory syncytial virus)에 의한 크룹, 모세기관지염, 기관지염 등 호흡기 질환의 양태로 나타난다. 오심, 구토, 설사 및 복통등 위장관 증상이 소아에서 빈번하다. 때로 열성 경련이 첫증후로 나타나기도 한

다. 유아에서 인플루엔자의 증상이 세균성 패혈증과 유사하게 나타날 수 있다. Aspirin 또는 acetaminophen에 의해서 증상이 경감이 되며, 그러나 aspirin은 유아, 소아 및 청소년들에서는 인플루엔자 감염후 Reye 증후군의 위험 때문에 사용되어져서는 안된다. 회복은 보통 빠르며 일부에서는 수주동안 우울증과 쇠약감 (기력 또는 에너지의 소실)을 호소할 수 있다.

인플루엔자의 가장 흔한 합병증은 폐렴이며, 대부분이 2차 세균성 폐렴 (즉, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, 또는 *Staphylococcus aureus*)이다. 인플루엔자 바이러스 폐렴은 드문 합병증으로 사망률이 높다. Reye 증후군은 어린이에서만 발생하는 합병증으로 기본적으로 B형 인플루엔자 바이러스 (또는 수두 포진 바이러스)와 관련이 있으며, 심한 구토증 및 정신 혼미의 증상으로 나타나서 뇌부종으로 인한 혼수로 발전된다. 기타 합병증들로 심근염, 만성 기관지염 및 기타 만성 폐질환의 악화등이 있다. 사망은 1000명중 0.5-1명이며, 대부분이 65세 이상의 연령에서 발생된다.

인플루엔자의 실험실 진단

인플루엔자의 임상적 진단은 지역사회에 인플루엔자가 유행하는 동안 내원한 환자가 특징적인 임상소견을

나타내는 경우 의심할 수가 있다. 인플루엔자의 확진은 실험실 검사로 내려지며, 개별 환자의 치료, 감염관리에 중요한 역할을 하며, 아울러 공중보건학적으로 중요한 수단이 된다. 인플루엔자의 정확한 진단은 고위험군 환자에서 항-인플루엔자 치료제가 적시에 투여되므로 합병증 발생의 위험을 줄일 수 있다. 또한 불필요하게 항생제가 남용되는 것을 줄일 수 있으며, 병원 (특히 양로원등)내에서 인플루엔자의 유행시 조기 진단으로 전파차단을 효과적으로 수행하는 데 도움이 된다.

실험실적 진단법은 인플루엔자 바이러스 분리, 바이러스 항원 (단백)의 검출, 바이러스 핵산의 입증, 혈청학적 검사등 4가지로 대별될 수 있다. 검체로는 혈청학적 검사 이외에는 비인두 및 인후 도찰물, 비강 흡인물등이 사용된다. 임상 검체의 적절한 채취 및 처리가 양성진단의 확율을 높이는데 매우 중요하다. 어떤 검사법을 선택할지는 원하는 정보의 성격에 따라 달라진다. 항원 검사 (antigen detection) 또는 직접면역형광 검사 (DIF)등은 항바이러스제 치료 결정과 감염관리를 위한 신속한 진단이 생명인 일차 진료의 또는 병원내에서 매우 유용한 검사법이다. 이러한 검사법들은 신속하고 편리한 반면 인플루엔자 바이러스주를 분리할 수 없으므로 항원의 성격이 규명되지 않는 단점이 있다.

1. 바이러스 분리

바이러스 분리는 인플루엔자 실험실진단의 표준방법이다. 바이러스는 발병 3일 이내에 인후 및 비인두 도말로부터 분리할 수 있다. 배양은 바이러스 증식이 용이한 세포 배양 또는 계대 양막 또는 요막강 (amniotic or allantoic sac)에 접종하며, 통상 양성 배양결과보고는

2-10일, 음성 결과는 10-21일이 소요된다. 몇몇 검사실에서는 신속배양법 (Shell vial culture)을 사용하는데 임상 검체를 단세포층에 놓고 원심분리를 한 후 면역형광법으로 바이러스 항원을 염색한다. 신속 배양법도 검사 결과까지의 시간은 단축시켰으나, 임상에서 항바이러스 요법을 결정하는 데에 도움이 되지 못한다. 결과적으로 바이러스 배양은 시간이 많이 걸리므로 국소적인 유행의 원인을 규명하기 위해서 필수적이지만, 진료실에서 개별 환자들의 항바이러스제 투약 치료여부를 결정하는데 별 도움이 되지 않는다. 또한 바이러스 분리는 바이러스주의 항원 및 유전적 특성 규명이 백신 생산에 포함되는 바이러스주들을 선택하는데 중요한 기초가 되므로 매우 중요하다.

2. 신속 항원 검사법 (rapid antigen test, 표 2)

인플루엔자 바이러스 단백질의 검사법은 최근 많은 발전이 있었으며, 새로운 진단키트는 신속하고 편리한 장점이 있다. 이러한 상품화된 진단시약들은 배양 또는 PCR에 비하여 예민도가 낮으나, 실제 진료실에서 환자로부터 직접 검체를 채취하여 30분 이내에 진단하므로써 항바이러스 요법여부를 결정할 수 있는 장점이 있다. Directigen Flu A[®] (Becton Dickenson)는 오직 A형 인플루엔자 바이러스만을 검출하는데 비하여, FLU OLA[®] (Biostar), QuickView[®] (Quidel) 및 ZstatFlu[®] (ZymeTx)는 A 및 B형 인플루엔자 바이러스를 모두 검출할 수 있다. 신속 항원 진단법은 바이러스 항원 특성 규명이 안되고, 가격이 비싼 것이 단점이지만 간편 신속한 장점으로 사용이 늘어날 추세이다.

Table 2. 진료실에서 사용가능한 인플루엔자의 신속 항원 검사법

상품명	바이러스형	검출 방법	시간/단계	예민도	특이도
Directigen Flu A [®] (Becton Dickenson)	A	Enzyme immunoassay (immunomembrane filter assay)	15분/8단계	67-96%	88-97%
ZstatFlu [®] (ZymeTx)	A, B	Colorimetric neuraminidase enzyme assay	30분/4단계	62%	99%
FLU OLA [®] (Biostar)	A, B	Optical EIA	17분/7단계	62-88%	52-90%
QuickView [®] (Quidel)	A, B	Enzyme immunoassay	15분/5단계	73-81%	96-99%

Cox: Lancet, 354(9186):1277-1282, 1999.

3. 바이러스 핵산의 검출

임상검체로부터 인플루엔자 바이러스 핵산 (RNA)의 검출은 특이 oligonucleotide primer를 이용한 reverse transcription PCR을 시행하므로써 가능하다. 인플루엔자 바이러스의 형 및 아형에 특이한 primer도 사용할 수 있으며, 기타 호흡기 바이러스 (예, respiratory syncytial virus)등을 포함한 multiplex PCR로서 동시에 감별 진단이 가능하다. PCR은 예민도가 매우 높은 검사법으로서, 실험실내에서 검체간 교차 오염을 주의하여야 한다.

4. 혈청학적 검사

인플루엔자의 혈청학적 진단은 급성기와 회복기 혈청간 인플루엔자 특이 IgG 항체가 4배 이상 유의하게 증가되는 것으로 한다. Hemagglutination inhibition (HI), EIA, complement fixation 또는 neutralization 검사법등이 있으며, 가장 중요한 것은 HI 검사로서 바이러스가 사람 또는 닭의 적혈구와 응집하고, 특이 항체로 응집이 억제되는 것을 관찰하는 것이다. 발병 5일 이내 급성기 혈청, 10-21일 후 회복기 혈청의 두번 채취의 번거로움이 혈청학적 진단법의 약점이 되고 있다. 인플루엔자 항체 검사법은 환자의 치료 결정에는 쓰이지 않으며, 인플루엔자의 혈청역학적 연구, 백신의 면역원성 연구 및 전국적인 유행 감시사업의 수단으로써 유용하다.

인플루엔자의 관리 및 예방

1. 인플루엔자 백신 (표 3, 4, 5)

인플루엔자에 대한 가장 효과적인 예방책은 매년 예방접종을 받는 것이다. 인플루엔자 백신은 불활화 전세포 (inactivated whole virus) 백신으로부터 시작하여 최근 개선된 분편 (split virus) 백신 및 아단위 (subunit virus) 백신에 이르기까지 오랜 역사를 가지고 있다. 인플루엔자 백신에 포함되는 바이러스주는 다가오는 절기에 유행을 일으킬 것으로 예측되는 새로운 바이러스주들과 항원적으로 일치되는 것들로 매년 갱신된다. 매년 2월말에 WHO에서는 그해 겨울철에 유행할 것으로 예상되는 A형 H3N2, A형 H1N1 및 B형 바이러스 3가지를 백신 후보주로 발표한다. 분편백신은 부작용이 적으므로 소아들에서 사용이 추천된다. 인플루엔자 불활화 백신의

Table 3. 인플루엔자 백신의 연례 접종 대상

인플루엔자로 인한 합병증의 위험이 높은 사람(고위험군)
50세 이상
양로원 수용자
만성 호흡기 또는 심혈관 질환이 있는 성인 또는 소아 (천식 포함)
만성 대사질환, 신기능 장애, 혈액소병증, 또는 면역억제상태 (HIV 감염 포함)
장기간 aspirin 투여를 받는 소아 (Reye 증후군의 위험) (6개월-18세)
인플루엔자 유행기(12월 - 3월)에 임신의 제 2 또는 3 주산기에 포함되는 여성
고위험군 사람에게 인플루엔자를 전파시킬 우려가 있는 사람
의료인
장기 요양원 근무자
고위험 환자들이 거주하는 시정 근무자
고위험 환자를 가정간호하는 사람
고위험 환자가 있는 가정의 가족 (소아 포함)
백신 접종이 고려되는 사람
인플루엔자 바이러스가 유행하는 지역을 여행하는 고위험군 사람
중요한 공공업무에 종사하는 사람
수용시설 (예, 기숙사)에 있는 학생 또는 기타 사람
인플루엔자에 걸리는 위험을 피하고자 하는 사람

약점은 점막 IgA 항체와 세포매개면역반응의 유도가 낮으며, 노인에서 면역원성과 효과가 낮다는 것이다. 한랭 적응 약독화 비강 백신 (cold-adapted, attenuated, live intranasal vaccine)은 지난 20년간 개발되어 왔는데 특히 러시아에서 성인 백신 접종에 사용되어져 왔다. 백신의 예방효과는 2회 접종 소아에서 A형 인플루엔자 (H3N2)에 대해 96%, B형 인플루엔자에 대해서 91%이다. 건강 성인에서 약독화 인플루엔자 백신은 발열성 상기도질환, 발열성 호흡기 질환으로 인한 결근일수, 병의원 진찰횟수 및 항생제 사용등을 감소시켰다. 비강투여 생백신의 장점은 점막면역 반응 (인면역 및 세포매개면역에 더하여) 유도, 투여의 편리성 및 적절성등이다. 생바이러스 백신은 사백신에 비하여 장기간 지속되는 광범위 면역반응을 유도할 수 있다. 현재까지 FDA 공인은 받지 못하였으나, 수년 이내에 소아들에서 사용되어질 수 있을 것이다.

Table 4. 연령층에 따른 인플루엔자 백신 접종량

연령층	백신 형태	용량	접종 횟수	접종 방법
6-35개월	분편 백신	0.25 mL	1* 또는 2	근육주사
3-8세	분편 백신	0.5 mL	1* 또는 2	근육주사
9-12세	분편 백신	0.5 mL	1	근육주사
12세 이상	전세포 또는 분편 백신	0.5 mL	1	근육주사

* 지난 인플루엔자 절기에 소아가 인플루엔자 백신 접종을 받았다면, 오직 1회 접종

Table 5. 인플루엔자 백신의 효과

대상 및 변수	백신 접종자에서 감소율 (percent)
65세 이상	
급성 및 만성 호흡기 질환으로 인한 입원	32
폐렴 및 인플루엔자로 인한 입원	39
울혈성 심부전으로 인한 입원	27
모든 원인으로 인한 사망	50
18 - 64세	
상부 호흡기 질환	25
상부 호흡기 질환으로 인한 병원 방문	44
상부 호흡기 질환으로 인한 결근일	43
모든 질환으로 인한 결근일	36

인플루엔자 유행시 이환율과 사망률이 증가하는데 인플루엔자 백신접종으로 이를 감소시킬 수 있고 비용-효과 면에서도 우수하다는 것이 여러 연구들에서 명확히 증명된 바 있다. 인플루엔자 백신은 발병을 완벽히 예방하지는 못하지만 임상 증상 및 경과의 완화, 입원을 및 사망의 위험을 낮추는 효과가 있다. 병원직원들의 예방접종은 결근율을 낮추며, 특히 양로병원에서는 입원환자들의 사망률을 낮춘다.

인플루엔자 백신은 특히 고위험군에서 사망이나 이환을 감소시키며 비용-효과면에서 우수함이 잘 알려져 있다. 현재 사용되는 백신은 불활화 백신 (inactivated vaccine)으로 예방효과는 70-90%정도로 예상하며, 나이와 기저 질환 유무, 유행 주와 백신 주의 일치도 여부에 따라 다르다. 인플루엔자 백신의 효능은 백신주와 유행주의 유사성, 나이, 및 피접종자의 면역기능 (건강상태)에 따라 다르게 된다. 백신은 건강한 젊은 성인에서 백신주가 유행주와 유사하다면, 90% 이상에서 감염을 예방하는 효과가 있다. 요양원에 입원해 있는 노인에서 인플루엔자 임상증상의 방어율은 30-40%으로 나타났으나

합병증을 막는 정도는 더 높고 특히 사망을 줄이는 효과는 더 높게 나타났다. 노인층에서 백신은 입원을 예방하는데 50-60%에서 효과가 있고, 사망을 예방하는데 80% 효과적이다. 인플루엔자 예방접종은 인플루엔자에 의한 합병증 (입원, 사망)을 줄이는 것이 제 1 목적이며, 65세 이상의 노인, 나이에 관계없이 만성 기저질환이 있거나 아스피린을 상복하는 6개월에서 18세사이의 어린이 1차 대상이 되며 또한 이런 환자들에게 인플루엔자 바이러스를 전파시킬 위험도가 높은 의료인과 환자 가족이 포함된다.

인플루엔자는 온대지역에서 12월부터 3월 사이에 가장 많이 발생된다. 백신은 유행전 2-4개월 사이에 맞아야 가장 효과적이다. 매년 9월에 접종이 시작되어야 하며, 매년 정기적으로 내원하는 사람들에 대하여 접종되어야 한다. 백신접종이 권장되는 고위험군에 대한 백신접종운동이 10월부터 11월 중순까지 시행되어야 한다. 백신은 인플루엔자가 시작된 시기 또는 그 이후까지도 접종되어야 한다. 대부분의 인플루엔자 예방접종이 12월까지 완료되지만 (특히, 고위험군), 인플루엔자 절기내내 접종이 되어야 한다. 9세 이상에서는 매년 인플루엔자 백신 1회 접종을 하면 된다. 6개월에서 9세 사이 소아는 처음으로 인플루엔자 백신을 접종 받는 경우 1개월 간격으로 2회 접종받아야 된다. 소아에서는 발열을 일으킬 가능성이 낮은 분편백신 (split vaccine)만이 접종되어야 한다. 불활화 백신은 근육주사로 투여되어야하며, 피내, 피하, 국소 또는 점막으로 투여되어서는 안된다.

임산부가 인플루엔자에 걸린 경우 심박수, 심박출량, 산소 소비량증가, 폐활량 감소, 면역기능 변화등으로 인플루엔자의 중증 합병증이 발생될 위험성이 증가된다. 임신 2기 또는 3기에 있는 임산부가 비임산부에 비하여 인플루엔자관련 합병증으로 병원에 입원할 가능성이 4배 이상 증가된다. 미국예방접종심의위원회(ACIP)는 인플루엔자 절기에 임신 14주 이상인 여자는 백신을 맞도

록 권고하였다. 그러므로 12월부터 3월 사이에 임신중인 사람은 인플루엔자 백신 접종이 적용이 된다. 고위험군 환자와 접촉이 있는 사람들도 예방접종의 적용이 된다. 의료기관종사자, 양로원 근무자, 고위험군 환자의 동거 가족등이 해당된다. 이들은 좀더 젊고 건강하므로 예방접종으로 노인보다 보호를 받을 수 있다. 모든 의료기관 종사자들은 매년 인플루엔자 백신 접종을 받아야 된다. 대상으로는 의사, 간호사, 기타 병원직원, 외래에서 고위험 환자를 접촉하는 사람, 고위험 환자들을 접촉하는 사람 (가정 방문간호사, 자원 봉사자, 간병인)등이 된다. 여태까지의 자료로는 HIV 감염자는 인플루엔자에 걸리면 장기간 증상이 지속되며, 인플루엔자로 인한 합병증의 위험이 높다. HIV 감염자의 다수가 인플루엔자 백신 접종후 예방이 가능한 충분한 항체가에 도달된다. 그러므로 많은 HIV 감염자가 인플루엔자 백신 접종으로 이득을 본다. 필수적인 공공 서비스 종사자, 학교 또는 대학교기관에 있는 사람, 학생들도 인플루엔자 절기중 인플루엔자에 걸려 중요한 일을 방해받는 것을 최소화하기 위해 예방접종의 적용이 된다. 외국 여행자도 필요하다면 접종받아야 된다. 외국여행중 인플루엔자에 걸릴 위험은 여행계절, 여행수단 및 여행지등에 따라 다르다. 열대지역에서는 연중 인플루엔자가 발생된다. 남반구에서 인플루엔자는 4월부터 9월에 유행기간이다. 누구든지 인플루엔자에 걸리길 원하지 않는 사람들도 접종의 대상이 된다.

인플루엔자 백신접종후 국소반응이 가장 빈번한 부작용으로, 접종부위의 동통, 발적, 경결등이 있다. 이러한 국소부작용은 일시적이며, 1-2일간 지속된다. 국소반응은 피접종자의 10-20%에서 관찰된다. 비특이적 전신반응으로 발열, 오한, 쇠약감 및 근육통등으로 피접종자의 1% 이하에서 관찰된다. 접종후 6-12시간경에 출현하여 1-2일 동안 지속된다. 최근 연구에 의하면, 전신증상은 위약 접종군에 비하여 백신접종군이 더 빈번한 것은 아닌 것으로 밝혀졌다. 드물게 즉시형 과민반응 (일종의 알러지 반응으로 혈관부종, 알러지성 천식, 또는 전신성 아나필락시)이 인플루엔자 백신 접종후 나타날 수 있다. 이러한 반응은 백신 성분중 일부, 특히 egg protein에 의한 것으로 생각된다. 현재 사용중인 인플루엔자 백신은 오직 소량의 egg protein을 함유하고 있으나, 이 protein이 중증 egg allergy 환자에서 즉시형 과민 반응을 초래할 수 있다. 1976년 swine influenza vaccine과 달리 이

후에 다른 바이러스주들로 만들어진 인플루엔자 백신은 Guillain-Barre syndrome (GBS)의 증가된 빈도와 밀접한 관련이 없다. 1976년 swine influenza vaccine을 접종 받은 사람들 중에서 GBS의 발생율이 기본 발생율에 비하여 10만 접종당 1회 미만의 증가가 있었다. 일반 인구들중에서 GBS 발생율이 매우 낮지만, GBS의 병력이 있는 사람은 병력이 없었던 사람보다 백신접종 여부와 관계없이 추후에 GBS가 발생할 위험성이 높다. 그러므로 인플루엔자 백신 접종후 우연히 GBS가 발생할 위험성은 GBS의 과거력이 없었던 사람보다 GBS 병력이 있었던 사람에서 높다. 인플루엔자 백신 접종이 GBS의 재발과 인과 관계가 있는지는 확실하지 않다. 그러므로 과거 인플루엔자 백신 접종후 6주 이내에 GBS가 발생했던 병력이 있었던 사람은 추후 인플루엔자 백신 접종을 피하여야 된다.

인플루엔자 백신 접종후 중증 알러지 반응력이 있었던 사람, 또는 백신 성분 (예, 계란)에 대해 중증 알러지 반응이 있었던 사람은 인플루엔자 백신 접종을 피하여야 한다. 중증증 내지 중증의 급성질환을 앓고 있는 사람은 증상이 호전될 때까지 인플루엔자 백신 접종을 피하여야 한다. 임신 또는 수유가 인플루엔자 백신 접종의 금기사항은 아니다.

특기할만한 사항은 미국예방접종심의위원회 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)에서는 2000-2001 인플루엔자 절기부터 50-64세 성인도 인플루엔자 백신의 1차 접종의 대상으로 추가하였다는 점이다. 왜냐하면 이들 연령층중의 상당수 (24%-32%)가 인플루엔자에 이환시 입원 또는 사망에 이를 위험이 높은 만성적인 기저질환을 한가지 이상 갖고 있기 때문이다. 백신 접종을 향상을 위해서도 기저질환 존재에 따른 고위험군을 대상으로 하는 것보다 나이를 기준으로 접종대상을 삼는 것이 더욱 효과적이다. 따라서 50-64세 연령층 모두를 대상으로 백신을 접종하는 것이 동일 연령층의 고위험군에서 백신 접종율을 높이는 효과적인 전략이다.

2. 항바이러스제

인플루엔자 치료제 (표 6)로서 M2 억제제인 amantadine, rimantadine이 현재까지 사용되어왔으며, 약제 자체의 부작용 및 내성 발현등 단점으로 말미암아 널리 사용되지는 못하였다. 최근 전혀 새로운 작용기전의 인

플루엔자 치료제로서 neuraminidase 억제제인 zanamivir과 oseltamivir가 개발되어 유럽 및 미국등지에서 인플루엔자 환자의 치료에 사용되기 시작하였다. Neuraminidase 억제제는 인플루엔자 예방효과도 있어서 인플루엔자 백신의 보조제로서 필요한 경우에 유용하게 사용될 것으로 기대된다. 그러나 어디까지나 항바이러스제는 인플루엔자 백신의 대체제가 아닌 보조제로만 사용되어야 한다.

1) M2 억제제

Amantadine과 rimantadine은 A형 인플루엔자 바이러스에만 특이하게 작용하는 약제로서 바이러스 증식에 필수적인 세포막 단백질 M2 단백 이온통로의 기능을 억제하여 바이러스 탈외피 (uncoating)를 방해하여 작용하므로 M2 억제제로 분류된다. 그러므로 M2 단백질 없는 B형 인플루엔자 바이러스에는 효과가 없다. Amantadine과 rimantadine 모두 증상 시작 48시간 이내에 투약시 인플루엔자에 의한 발열 및 기타 전신증상의 기간을 약 1일 단축시킬 수 있다. M2 억제제는 A형 인플루엔자 바이러스에 의한 발병을 예방하는데 70%-90%의 효과가 있다. M2 억제제의 예방요법은 고위험군 환자 또는 병원근무자들에서 인플루엔자 유행중에 백신 접종후 항체가 형성되기 전까지 2주 동안 보조치료제로서, 양로원 및 집에서 고위험군을 간호하고 있는 백신 미접종자에서 감염의 전파를 막기 위해서, 면역저하환자들에서 백신 접종후 항체 형성이 충분하지 못할 것으로 예견될 때, 인플루엔자 백신 접종이 금기사항인 고위험 환자군에서 사용될 수 있다.

M2 억제제에 의한 부작용으로 중추신경계 (신경증, 불안, 집중력 장애, 두통등) 및 위장관계 증상(오심 및 식욕부진)이 있는데, 보통 경하며, 투약 중단후 곧 소실

된다. 중추신경계 부작용은 rimantadine보다 amantadine 복용자에서 발생율이 더욱 높다. 중증 부작용 (예, 행동장애, 혼미, 환각, 경련등)도 나타날 수 있는데, 특히 신부전, 경련성 질환, 정신질환 환자, 노인에서 예방적으로 200mg/일 투여하는 경우들에서 더욱 빈번히 나타날 수 있다. 노인환자, 신장 또는 간장기능 부전 환자에서 투여량은 적절히 감량 조절되어야 한다.

M2 억제제는 치료시작 2-3일 이내에 약제 내성 인플루엔자 바이러스가 감수성 바이러스를 치환할 정도로 내성이 손쉽게 획득되는 단점이 있다. 내성의 신속한 출현은 M2의 transmembrane portion에 아미노산 치환과 관련이 있다. 약제 내성 바이러스는 치료를 위해 투여한 환자들중 약 1/3에서 출현한다. Amantadine 내성 바이러스는 rimantadine에 대해서도 교차 내성을 나타내며, 반대의 경우도 마찬가지이다. 자연계에 순환하고 있는 A형 인플루엔자 바이러스중 내성 빈도는 분리주의 1% 이하로 매우 낮다.

2) Neuraminidase 억제제

가. 개발의 역사 및 화학구조 (그림 5)

1980년대 Coleman등이 인플루엔자 바이러스 neuraminidase의 결정구조와 neuraminic acid와의 복합체를 규명하였고, 1993년 von Itzstein등이 4-guadinino-Neu5Ac2en (GG167, zanamivir)가 시험관내와 생체내에서 인플루엔자 바이러스 neuraminidase를 강력히 억제하는 것을 밝혀냈다. 1994년에 처음으로 임상 연구가 시작된 zanamivir (Relenza[®])는 1999년에 호주, 영국, 미국 등지에서 시판허가를 받았다. 두 번째 약제인 oseltamivir (GS4104, Tamiflu[®])는 1997년에 Kim등에 의해 발견되었으며, 스위스, 캐나다, 미국 등지에서 시판허가를 받았다. 세 번째인 RWJ-270201은 1999년에 임상 연구에 들

Table 6. 인플루엔자 예방 또는 치료에 사용되는 항바이러스제

항바이러스제	상품명	인플루엔자형	FDA 승인		사용 연령	비용* (달러)
			예방	치료		
Amantadine	Symmetrel	A	Yes	Yes	1세 이상	9.83
Rimantadine	Flumadine	A	Yes	Yes	예방, 1세 이상 치료, 18세 이상	18.87
Zanamivir	Relenza	A, B	Pending	Yes	7세 이상	44.4
Oseltamivir	Tamiflu	A, B	Yes	Yes	예방, 13세 이상 치료, 1세 이상	53.0

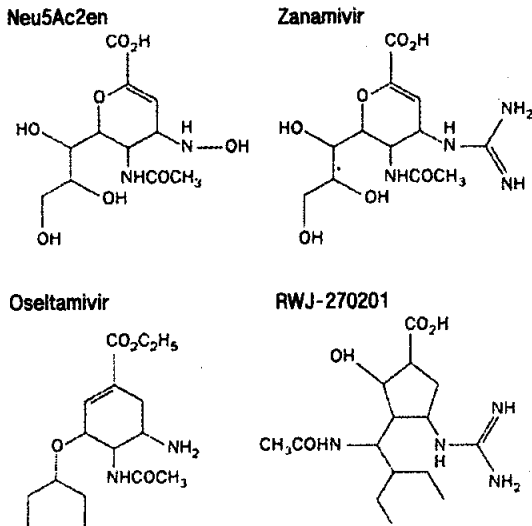


Figure 5. Neuraminidase 억제제의 화학구조

어가게 되었다.

Neuraminidase가 인플루엔자 바이러스 증식에 있어 중요한 역할을 함에 따라 특이 억제제의 개발에 연구가 집중되어 왔다. 결정학적 (crystallographic) 연구 결과 neuraminidase의 활성 부위는 인플루엔자 A 및 B 바이러스 모두에 안정적으로 존재하므로 화학요법의 목표로

서 적합하다는 것이 밝혀졌다. Neu5Ac2en(DANA)은 neuraminic acid의 탈수 유도체 (dehydrated derivative)로서 neuraminidase 효소 작용시에 개재하게 된다. Neu5Ac2en와 효소활성부위를 구성하는 amino acid residue와의 상호작용을 증가시키기 위하여 4번째 탄소원자에 hydroxyl기가 guanidinyl기로 치환된 것이 zanamivir (4-guanidino-2,4-dideoxy-2,3-dehydro-N-acetyl-neuraminic acid)이다. Cyclohexane ring과 지용성 측쇄를 포함한 polar glycerol로 치환된 것이 oseltamivir이다. RWJ-270201은 guadininyl group과 지용성 측쇄를 갖고 있는 cyclopentane 유도체이다. 이상 neuraminidase 억제제는 효소활성부위에 각각 다르게 작용하며, 이러한 차이는 항바이러스 활성, 내성의 출현에 영향을 끼치지만, 세약제 모두 강력하고도 선택적인 인플루엔자 neuraminidase 억제제이다.

나. 작용기전 (그림 6)

인플루엔자 바이러스 표면 당단백 (glycoproteins)인 hemagglutinin (H)와 neuraminidase (N)는 말단에 neuraminic acid residue를 포함한 수용체와 결합한다. H은 세포 수용체와 결합하여, 바이러스 침투를 시작하며, 바이러스와 세포의 막사이에 융합 (fusion)을 조장한

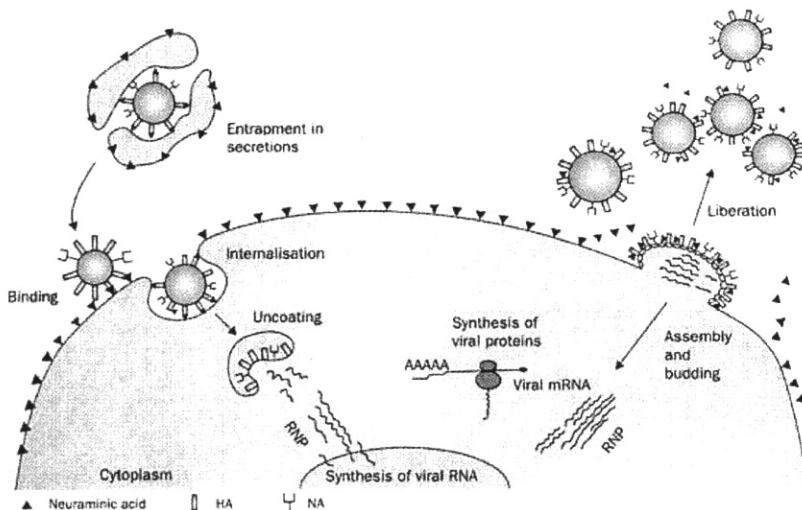


Figure 6. 인플루엔자 바이러스의 생활환과 neuraminidase(NA) 억제제의 작용기전
바이러스는 hemagglutinin(HA)이 말단 neuraminic acid residues를 갖고 있는 수용체에 부착한 다음 숙주세포내로 침투, 바이러스 RNA의 전사, 바이러스 단백질의 해독, 바이러스 RNA의 증식 및 구성성분을 거친다. NA 억제제는 NA의 잘 보존된 활성부위와 결합, 감염된 세포로부터 바이러스 방출되어 주변세포로 감염전파되는 것을 억제한다.

다. N는 주변부 oligosaccharide moiety와 말단 neuraminic acid residue를 연결하는 α -ketosidic bond를 절단하여 H에 의해 인지된 수용체를 파괴한다. 이러한 절단은 바이러스가 호흡기의 감염부위로부터 들어가고 나가는 활동을 원활하게 해준다. 호흡기 점액(mucin)은 neuraminic acid residue를 갖고 있으므로, 수용체 파괴는 분비물을 뚫고 바이러스가 호흡기 점막세포내로 침투하는데 중요하다. Progeny virion은 세포 표면으로 빠져 나온다. 세포표면 H 수용체의 절단이 바이러스 배출의 선결요인이다. 바이러스 배출에의 또다른 장애는 새로이 합성된 H 및 N의 oligosaccharide chain의 neuraminic acid residue의 존재이다. 주변에 있는 virion의 H이 이러한 neuraminic acid residue를 인지하여 결합하므로써 progeny virion의 self-aggregation을 초래한다. Virion 배출은 바이러스 표면 당단백과 세포막에 있는 N의 수용체 파괴작용을 필요로 한다. Neuraminidase 억제제의 존재하에서 virion은 감염된 세포막과 바이러스간에 그대로 붙어있게 되며, 따라서 바이러스 전파는 억제된다.

다. 약리역동학적 특성 (표 7), 항바이러스 효과 및 약제 상호작용

Zanamivir의 높은 극성(polar), zwitterionic 성상은 위장관 흡수율을 낮추며, 전신적 투여시 혈청에서 신속히 제거되므로 비말(aerosol)로 흡입투여한다. Zanamivir는 비강 spray 또는 drops, nebulized mists, 또는 현재 상품화된 dry-powder aerosol 형태로 투여가 가능하다. 정상인에서 70%-87%가 구인두(oropharynx)에 침착이 된다. 구강 흡입된 zanamivir의 13-15%는 기관지 분지 및 폐에 침착이 되고, 4%-17%가 전신적으로 흡수

된다. 흡입된 zanamivir는 국소 호흡기 점막에 충분히 인플루엔자 A 및 B 바이러스 neuraminidase를 억제할 수 있을 정도로 충분히 높은 농도를 유지한다. Zanamivir는 2.5-5.1시간의 반감기를 가지며, 변화되지 않은 채 소변으로 배설된다. 흡수되지 않은 약제는 대변으로 배설된다. 혈장 농도는 낮으며, 소변내 배설량을 기초로한 전신적 노출은 투여량의 약 15%로 추정된다. 체내 분포 용적은 세포외 용액(extracellular water)과 유사하다.

Oseltamivir ethyl ester의 생체 이용율은 약 80%이며, 간내 esterase에 의해서 활성화된 활성을 갖고 있는 oseltamivir carboxylate로 신속히 대사된다. 혈장 농도는 약 1시간에 최고농도에 도달되며, 1-3시간의 반감기로 빠르게 감소된다. Oseltamivir carboxylate는 3-4시간에 최고농도, 반감기는 6-10시간이다. 안정적인 상태에서 oseltamivir carboxylate 농도는 노인에서 약 25% 높지만, 내약성은 우수하고 용량 조절은 필요하지 않다. 동물실험에서 호흡기계에 우수한 약제 분포를 나타내지만, 인체에서의 연구결과는 없다. 식사와 함께 oseltamivir를 복용하여 최고혈장농도 또는 생체이용율에 별다른 영향을 끼치는 못하지만, 위장장애의 위험은 감소시킨다. Oseltamivir carboxylate는 신장을 통하여 대사 없이 사구체 여과 및 세뇨관 분비로 소변으로 배출된다. 중증 신부전시 용량 조절이 필요하다. Zanamivir 및 oseltamivir 모두 긴 항바이러스 작용을 갖고 있어, 치료에 있어 1일 2회, 예방에 있어서는 1일 1회로 충분하다.

Neuraminidase 억제제(zanamivir, oseltamivir, RWJ-270201)는 모두 시험관내에서 임상 환자 분리 바이러스와 조류로부터 분리된 A형 인플루엔자 바이러스 모두에 우수한 활성을 나타낸다. 일반적으로 A형 인플루엔자

Table 7. 인플루엔자 치료제의 약리학적 특성

항바이러스제	투여경로	1일 용량			제형	혈중 반감기(시간)		가장 빈번한 부작용
		소아	성인	노인		성인	노인	
Amantadine	경구	5 mg/kg (1-9세)	200 mg	100 mg	정제 및 시럽	15	30	위장관 및 중추 신경계 증상
Rimantadine	경구	5 mg/kg (1-9세)	200 mg	100 mg	정제 및 시럽	30	30	위장관 증상
Zanamivir	경구 흡입	20 mg*	20 mg	20 mg	흡입 분말	NA	NA	무
Oseltamivir	경구	4 mg/kg†	150 mg	150 mg	캡슐	6-10	6-10	위장관 증상

* 7세이상 사용허가, †1세이상 사용허가

바이러스에 비하여 B형 인플루엔자 바이러스에 대한 활성이 낮다. 인플루엔자 바이러스의 sialidase에 대한 억제제는 적어도 백만배 이상의 억제농도를 필요로 하며 세포독성은 알려진 바 없다. 세포배양상 임상분리 바이러스주에 대한 활성은 1,000배 이상 다양하다 (zanamivir의 경우 2 nmol/L ~ 16 μ mol/L). 세 약제 모두 amantadine 및 rimantadine 내성 A형 인플루엔자 바이러스에 대해서도 활성을 나타내었으나, 기타 호흡기바이러스들은 억제하지 못하였다. Zanamivir는 시험관내에서 H5N1 바이러스의 증식을 억제하는데 효과적이었으며, 쥐 감염실험에서 폐조직내 인플루엔자 바이러스의 양을 감소시켜 이병율과 사망률을 감소시켰다. GS4071 (oseltamivir의 활성 대사물질)이 시험관내 및 동물실험에서 H5N1 및 H9N2 인플루엔자 바이러스의 증식을 효과적으로 억제하였다. Neuraminidase 억제제에 대한 자생적인 내성은 발견된 바 없으나, zanamivir 또는 oseltamivir 존재하에서 세포배양에서 인플루엔자 바이러스의 세대 배양시 내성이 유도되며, 내성 변이주가 임상에서 현재 발견되고 있다.

Zanamivir 및 oseltamivir 모두 임상적으로 유의한 약제 상호작용은 나타내지 않는다. 시험관에서 두약제중 어느것도 cytochrome P450 isoenzymes을 억제 또는 유도하지는 않는다. 두약제 모두 혈장 단백결합율은 10% 이하이다. Neuraminidase 억제제 (특히 zanamivir)는 불활화 인플루엔자 백신 접종후 항체반응에 별다른 영향을 끼치지 않는다. 그러므로 인플루엔자 유행 절기중에 뒤늦게 백신접종을 한 경우에 항체 형성전까지의 예방을 위하여 사용될 수 있다. 그러나 oseltamivir, zanamivir 모두 비강내 생-약독화 백신의 증식 및 면역원성을 감소시킬 수 있다.

라. 임상 치료효과 (표 8)

Zanamivir는 건강한 자원자에서 실험적 인플루엔자 A의 예방 및 조기 치료에 효과가 입증되었으며, 실험적 인플루엔자 B에도 우수한 항바이러스 효과를 나타내었다. Zanamivir의 인플루엔자 환자에 대한 치료효과는 많이 연구되었는데 위약 대조군 연구결과 증상시작 48시간 이내에 1회 10mg 씩 1일 2회 투여 5일간 치료가 성인 및 12세 이상 청소년에서 증상 해소까지의 1-2.5일 단축시켰다. 여러 연구결과들을 종합 분석한 결과 발열 환자에서는 1.5일, 50세 이상 성인에서 3일 단축 효과가

있다. 인플루엔자 A 및 B 모두에 효과가 있으며, 평상시 업무로의 복귀도 빨라졌다. 인플루엔자로 확진된 환자에서 zanamivir 치료는 평균 유행기간을 1 - 1.5일간 단축시켰다. 질환의 중증도 점수는 치료와 함께 호전되었으며, 특히 증상 시작 30-36 시간 이내에 치료가 시작된 환자에서 효과가 뚜렷하였다. Zanamivir는 하부호흡기 감염증으로 인한 항생제 사용 빈도를 40% 감소시켰으나, 상부호흡기 합병증에 대한 처방의 빈도를 낮추지는 못하였다. 비강내 zanamivir는 비강내 바이러스 분리를 감소시켰고, 흡입 zanamivir는 인두부 바이러스 분리빈도를 낮추었다.

Oseltamivir를 발열성 인플루엔자 환자에서 증상 시작 1.5일 이내에 경구용으로 1회 75 mg 씩 1일 2회 5일간 투여는 증상기간은 1.2-1.4일간 단축하였으며, 증상의 중증도를 30% 정도 낮추었다. 그리고 정상 활동으로 복귀시간을 단축시켰다. 발열기간, 기침, 보조요법의 필요, 바이러스 분비역가 등을 낮추었다. 치료는 증상 시작 40시간 이내에 시작되어야 한다. Oseltamivir 권장용량은 1일 1회 75mg씩 2회 투여, 5일간이며, creatinine clearance가 30 mL/min이하인 신부전 환자에서 투여용량을 감량하여 1일 1회 75mg, 5일간이다.

5-12세 아동에 있어서 인플루엔자의 치료는 흡입

Table 8. 항바이러스제의 임상 사용의 권장대상

예방
예방접종을 받지않은 고위험군
인플루엔자 유행 시작이후에 백신접종을 받은 고위험군 (9세 이상, 2주간; 8세 이하, 6주간)
백신 바이러스주와 유행 바이러스주가 항원이 일치하지 않는 경우에 백신접종을 받은 고위험군
면역결핍환자
고위험군 사람을 간호하는 백신 미접종자 및 가정내에 고위험군 사람이 있는 가족
원내 인플루엔자 유행중에 고위험군 사람이 있는 장기요양원에 있는 모든 거주자 및 직원 (14일 이상)
가족중 인플루엔자 환자에 노출된 경우에 사용을 고려
백신접종을 받은 고위험군 사람에서 확실한 예방을 확보하기 위하여, 사용을 고려
치료
인플루엔자 절기중 모든 고위험군 사람
심한 인플루엔자에 걸린 사람
증상 기간을 줄이길 원하는 기타 인플루엔자에 걸린 사람에서 사용 고려

zanamivir 투여가 증상해소까지의 시간을 1.25일 단축시켰고, 일상생활로의 복귀시간, 경과의 중증도, 보조 요법 제제의 사용 등을 감소시켰다. 임신부에서 이들 약제의 효능과 안전성은 확립되지 않았다. M2 억제제와 달리 동물실험에서 최기성 (teratogenicity)와 생식독성은 발견되지 않았다. 동물실험에서 zanamivir와 oseltamivir 모두 태반과 모유에 분포하였다. M2 억제제가 최기성의 위험이 있다는 것을 감안하면, 중증 인플루엔자의 합병증의 위험이 증가되었을 때, 특히 임신 2, 3기에 neuraminidase 억제제의 사용이 안전할 것이다. 특히 흡입 zanamivir는 전신적인 노출 위험이 낮으므로 더욱 선호될 것이다.

인플루엔자 합병증에 걸릴 위험이 높은 고위험군, 즉 노약자, 유아, 면역저하환자 또는 임신부 등에서 neuraminidase 억제제의 치료효과에 대한 연구결과는 아직 많지 않은 실정이다. Amantadine 투여에도 불구하고 지속되었던 인플루엔자의 유행을 종결시켰던 흡입 zanamivir 치료 연구 (1일 10 mg, 14일) 결과가 있다. 노인 양로원에서 장기간 oseltamivir 투여가 인플루엔자양 질환을 92% 감소시켰으며, 별다른 부작용은 없었다. 대부분이 경증 천식인 고위험 환자들을 대상으로 한 zanamivir 투여 연구에서 증상 경감과 항생제 투여를 필요로 하는 합병증의 감소가 관찰되었다. 흡입 zanamivir 연구의 종합분석에서 주요증상의 해소까지의 시간이 2.5일 단축되었으며, 항생제 투여를 필요로 하는 합병증의 발생률이 37% 감소되었다.

마. 예방 효과

건강한 자원자를 대상으로하여 zanamivir를 10mg/일 4주 동안 구강 흡입으로 투여시 발열을 수반한 환자들을 포함하여, 검사실에서 확진된 인플루엔자의 발생률을 유의하게 감소시켰다. 약제의 예방효과는 67%-84%이었고, 특별한 부작용은 없었다. 백신접종을 받지 않은 젊은 성인들에서 4주간 1일 10mg 1회 zanamivir 흡입은 바이러스 양성 인플루엔자 감염의 발생을 31%, 임상적인 인플루엔자 67%, 발열성 인플루엔자 84%씩을 감소시켰다. 건강한 가족 구성원중에 인플루엔자 환자 접촉후 1일 1회 10일간 흡입 zanamivir 예방요법은 인플루엔자 발생률을 79% 감소시켰다. 단기간 비강내 zanamivir 예방요법은 효과가 없었다.

백신 접종을 받지 않은 건강한 젊은 성인들에서 인플

루엔자 계절 시작부터 6주 동안 oseltamivir 75 mg 1회/일 또는 2회/일 투여하였을 때, 실험실적으로 확진된 인플루엔자 발생률을 유의하게 감소시켰으며, 예방효과는 75%이었다. Oseltamivir는 인플루엔자 예방에 효과가 있었으나, 예방효과의 지속기간은 알 수 없었다. 경구용 oseltamivir 1일 75 mg 1회 요법의 6주간 예방요법은 인플루엔자 감염의 위험을 50% 감소시키고, 인플루엔자양 증상을 76%, 발열을 동반한 인플루엔자양 증상을 90%, 바이러스 배양 양성 인플루엔자를 100% 감소시켰다. 노인층, 특히 예방접종을 받은 양로원 수용자들에서 인플루엔자 유행시 1일 75 mg 1회 6주간 투여는 인플루엔자양 질환을 감소시켰다. 1일 1회 oseltamivir 요법은 가족 내 접촉전파의 위험도 감소시켰다. 미국 FDA는 2000년 겨울 oseltamivir를 13세 이상에서의 influenza A 및 B의 예방목적으로 사용을 허가하였다.

바. 부작용 및 내성

Zanamivir 사용후 5%이하에서 사소한 부작용이 관찰되었으며, 위약 대조군에 의한 빈도와 유의한 차이가 없었다. 단지 시판후 조사 (postmarketing surveillance)에서 천식 또는 만성폐쇄성 폐질환의 기저질환을 가지고 있는 환자에서 zanamivir 흡입후 폐기능 장애를 나타내는 환자들이 보고되었다. Zanamivir는 천식 또는 만성폐쇄성폐질환 같은 기도 질환 (airway disease)이 있는 경우 기관수축 (bronchospasm)의 위험성으로 주의하여 사용하도록 한다. 이들 환자에서 zanamivir를 사용해야 하는 경우는 약제 흡입시 속효성 흡입 기관확장제를 가까이 준비하도록 하며, 호흡곤란을 느끼는 즉시 흡입을 중단하도록 한다.

Oseltamivir의 가장 빈번히 관찰되는 부작용은 오심이며, 구토는 덜 빈번히 관찰된다. 이런 증상은 첫 복용후에 일시적으로 나타나며 대부분 계속 복용하면서 1-2일 내에 없어진다. 성인 인플루엔자 환자에서 오심 및 구토의 빈도는 위약 복용군에 비하여 8-10% 더 높게 관찰된다. 위장관 부작용은 노인 및 고위험군 환자에서 별다른 문제가 되지 않으며, 예방적 사용시 빈도는 더욱 낮다. 위장관 부작용의 빈도는 음식과 함께 복용시 감소된다.

결 론

인플루엔자는 매년 유행하면서, 특히 노인을 비롯한 고위험군 환자들에서 높은 이병율과 사망률을 나타낸다.

지난 30여년간 불활화 인플루엔자 백신을 접종하는 것에 인플루엔자 예방 및 관리의 핵심이었다. 그러나 계속적인 인플루엔자의 유행 및 대유행 발생의 우려는 인플루엔자의 예방 및 관리에 있어서 새로운 방법의 개발이 요구되어져 왔다. 지난 수년간 인플루엔자에 있어서 몇 가지 진전이 있었다. 첫째, 최근까지도 신속 정확한 진단법의 부재로 임상자들은 휴식과 대증요법으로만 치료하는 것이 고작이었는데, 의사 진찰실에서 20분 이내에 진단이 가능한 신속 항원 검사법의 개발은 인플루엔자의 특이 항바이러스 요법의 결정과 불필요한 항생제 남용의 기회를 낮추므로써 양질의 치료가 가능하게 되었다. 둘째, 기존의 인플루엔자의 치료 및 예방에 사용되었던 M2 억제제 (amantadine, rimantadine)는 A형 인플루엔자에만 효과적인 좁은 항바이러스 영역, 무시할 수 없는 중추신경계 부작용 및 신속한 내성 출현 등의 약점으로 널리 사용되지 못하였다. Neuraminidase 억제제 (zanamivir와 oseltamivir)는 컴퓨터로 설계되어 합성된, 새로운 계열의 약제로서 넓은 항바이러스 범위(A 및 B형 인플루엔자 바이러스), 우수한 항바이러스 효과, 낮은 부작용, 낮은 내성 출현 등의 장점으로 인플루엔자 치료 및 예방에 선택의 폭을 넓혀주었다. Neuraminidase 억제제가 인플루엔자의 예방에 있어서 백신의 보조제로서 매우 유용할 것으로 생각된다. 셋째, 한랭적응, 약독화 인플루엔자 백신은 우수한 예방효과 및 소아에서의 안전한 사용등의 장점으로 앞으로 유용하게 사용될 것이다. 이상과 같은 인플루엔자의 진단법, 항바이러스제 및 백신의 새로운 개발은 좁게는 진료실에서 개별 환자의 치료수준을 높일 수 있을 뿐만 아니라, 넓게는 인플루엔자의 유행 또는 대유행을 예방 및 관리할 수 있는 수단이 확대 가능하게 되었다.

REFERENCES

- 1) Couch RB. *Influenza: prospects for control. Ann Intern Med* 2000 Dec 19;133(12):992-998
- 2) Couch RB. *Prevention and treatment of influenza. N Engl J Med* 2000 Dec 14;343(24):1778-1787
- 3) Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. *Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. N Engl J Med* 341:1336-1343, 1999
- 4) Gubareva L, Kaiser L, Hayden FG. *Influenza virus neuraminidase inhibitors. Lancet* 355:827-835, 2000
- 5) Douglas RG Jr. *Prophylaxis and treatment of influenza. N Engl J Med* 322:443-450, 1990
- 6) *Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 48(RR-14):1-9, 1999
- 7) Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. *Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. J Infect Dis* 180:254-261, 1999
- 8) The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. *Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. Lancet* 352:1877-1881, 1998
- 9) Schoenbaum SC. *Economic impact of influenza: the individual's perspective. Am J Med* 82(suppl 6A): 26-30, 1987
- 10) Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 47 (RR-6):1-26, 1998
- 11) Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. *Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-and high-risk senior citizens. Arch Intern Med* 158: 1769-1776, 1998
- 12) Nicholson KG. *Use of antivirals in influenza in the elderly: prophylaxis and therapy. Gerontology* 42: 280-289, 1996
- 13) Hayden FG, Treanor JT, Fritz RS, et al. *Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized, controlled trials for prevention and treatment. JAMA* 282:1240-1246, 1999
- 14) Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ, et al. *Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. N Engl J Med* 337: 874-880, 1997
- 15) Nicholson KG. Human influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza. Oxford: Blackwell Science*, 219-264, 1998
- 16) World Health Organization. *Influenza pandemic preparedness plan. The role of WHO and guidelines for national and regional planning. Geneva, Switzerland April 1999*
- 17) Peter A. Patriarca and Nancy J. Cox. *Influenza Pandemic Preparedness Plan for the United States Journal of Infectious Diseases* 176(Suppl 1):S4-7, 1997
- 18) Nancy J. Cox. *Panel Summary of International Pandemic Influenza Plans The Journal of Infectious*

- Diseases 176(Suppl 1):S87-88, 1997*
- 19) Arnold S. Monto *Prospects for Pandemic Influenza Control with Currently Available Vaccines and Antivirals. Journal of Infectious Diseases 176 (Suppl 1):S32-37, 1997*
- 20) Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 49(No. RR-3):1-38, 2000*
-