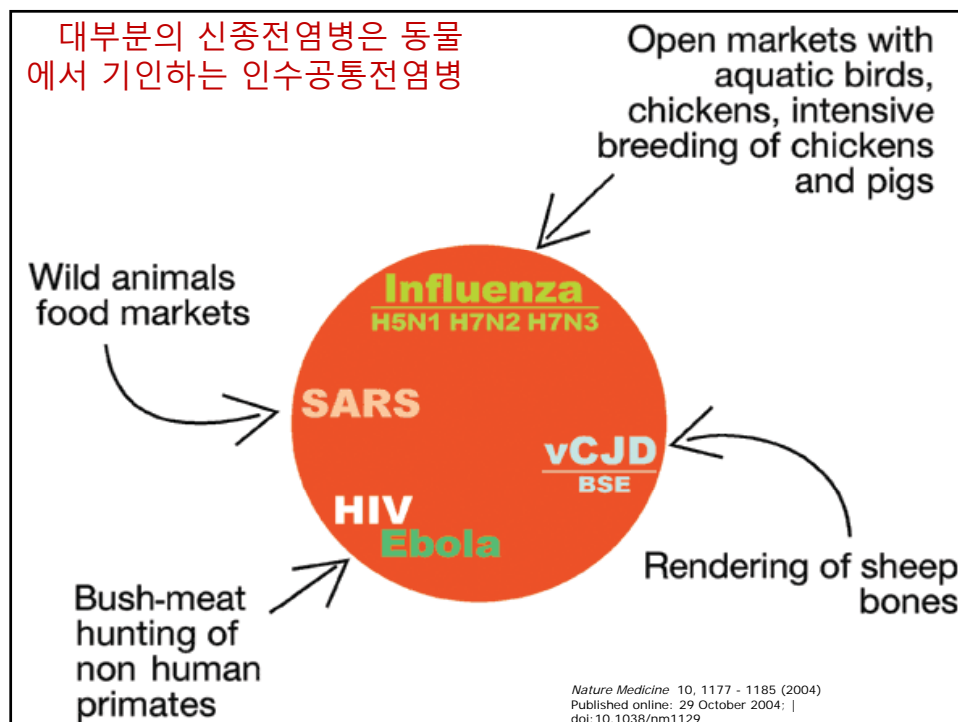


## 신종인플루엔자 현황 및 대응방안

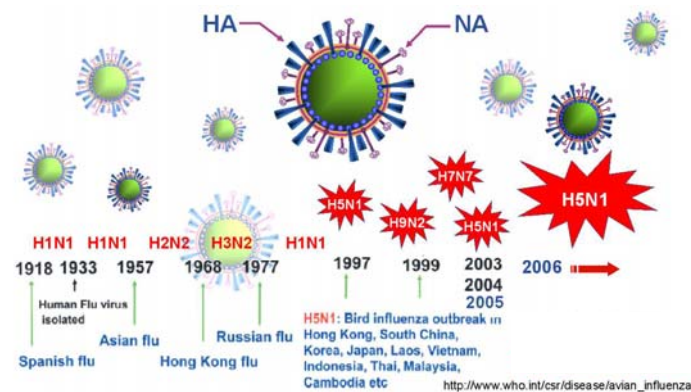
천병철 (고려의대 예방의학교실),



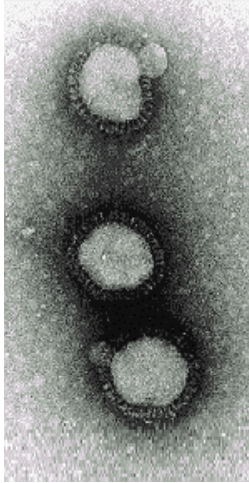
## 내 용

- I. 인플루엔자의 생태적 특성과 신종인플루엔자의 대유행(pandemic)
- II. 조류인플루엔자(AI)와 신종인플루엔자
- III. 인플루엔자 대유행(PI) 대비 및 대응방안

### I. 인플루엔자의 생태적 특성과 신종인플루엔자의 대유행(pandemic)



## 인플루엔자 바이러스의 특성



### Influenza types : A, B, C

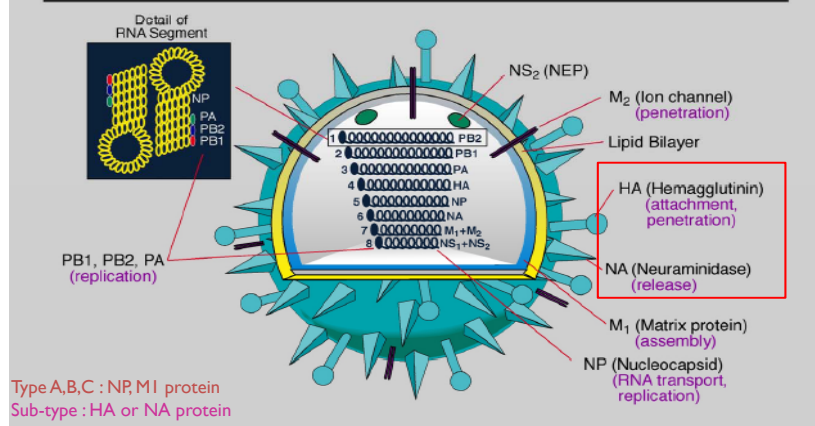
- 사람에게 유행을 일으키는 바이러스는 A, B형임.
- Influenza A(H1N1), A(H3N2)와 influenza B 균주가 Influenza 백신에 포함되어 있음.
- 항원 대변이와 대유행은 Influenza type A 가 일으킴.

### Influenza Virus



## 인플루엔자 바이러스의 구조적 특징

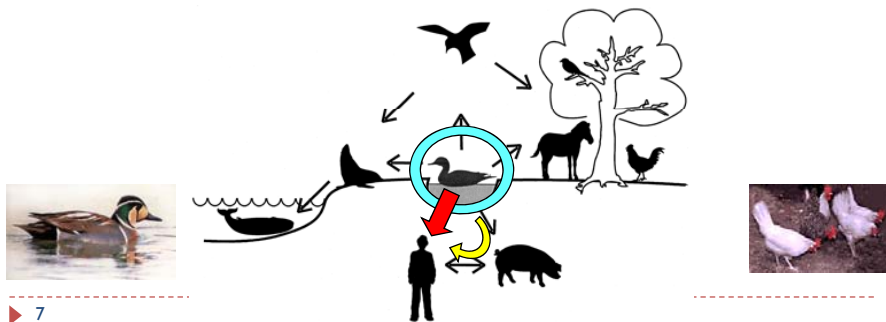
### Proteins and RNA's of Influenza A Virus



6

## Influenza A Virus의 생태적 특성

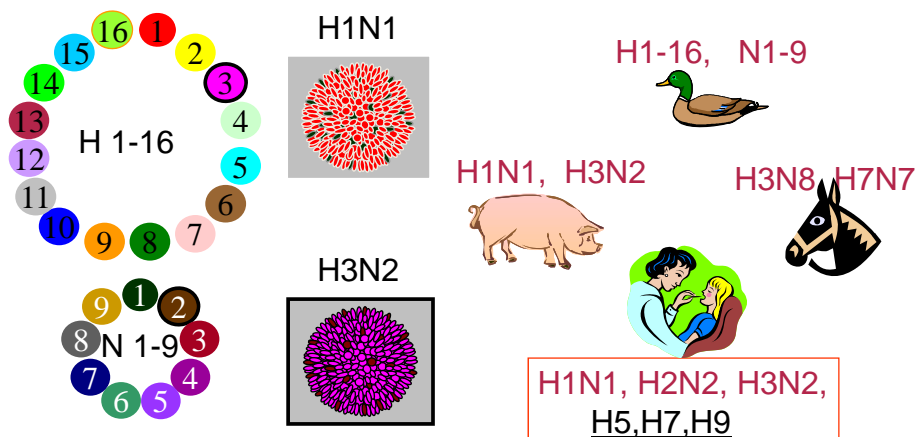
- ▶ 사람을 포함한 다양한 숙주에서 분리 : 돼지, 말, 고래, 조류 등
- ▶ 야생 수생조류(Wild waterfowl) (주로 오리 종류, 갈매기 등) : 주 자연 숙주
- ▶ 바이러스는 새로운 숙주 사이로 전파 (예, 사람과 돼지 사이 혹은 닭과 사람 사이 등등)



▶ 7

## Influenza A Virus의 유형

- Avian influenza : 15 HA (H1-15) and 9 NA(N1-9) subtypes
- Human influenza : 3 HA (H1, H2, H3) and 2 NA (N1, N2)



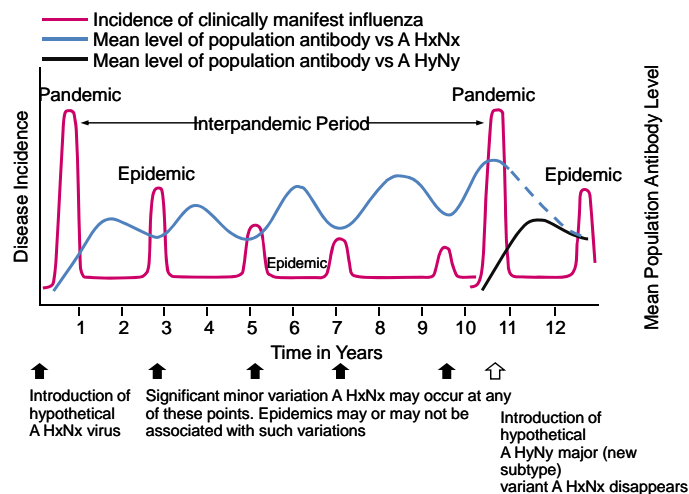
▶ 8

## A형 인플루엔자 바이러스의 항원변이

- 인플루엔자 바이러스의 독특한 특징
- HA 와 NA 가 주기적으로 변화함
- Influenza의 지속적인 유행 발생의 원천
- **항원 대변이(Shift)** 유전자의 큰 변화, **새로운 아형(subtype)**
  - “**대유행 pandemics**”
  - 새로운 유형은 동물이나 조류 바이러스의 유전자 획득을 통해 만들어짐 (유전자 재편성 또는 직접 전파)
  - 예) 1957-1967년 A형 H2N2 유행, 1968년 A형 H3N2이 출현하여 완전 대체
- **항원 소변이(Drift)** 유전자의 작은 변화(점돌연변이), **새로운 바이러스주(strains)** – “**유행 epidemics**”
  - 예) 1997년 A/Wuhan/359/95 (H3N2) 바이러스가 주된 strain이었으나, 1997년 말에 A/Sydney/5/97 (H3N2)가 나타나 1998년의 주된 strain이 됨

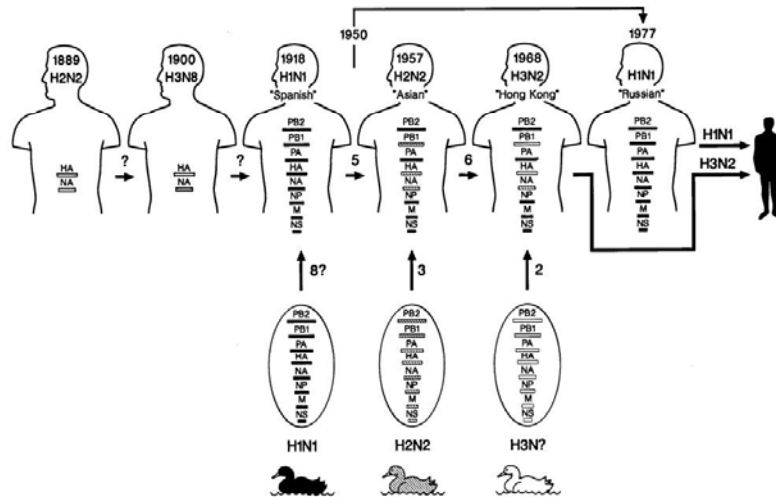


## 인플루엔자 대유행과 유행의 반복



Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. 2000:1829. Modified from Kilbourne ED. Influenza. 1987:274, with permission.

## Influenza A : 항원의 대변이



▶ II

## 신종인플루엔자의 대유행(Pandemic Influenza)



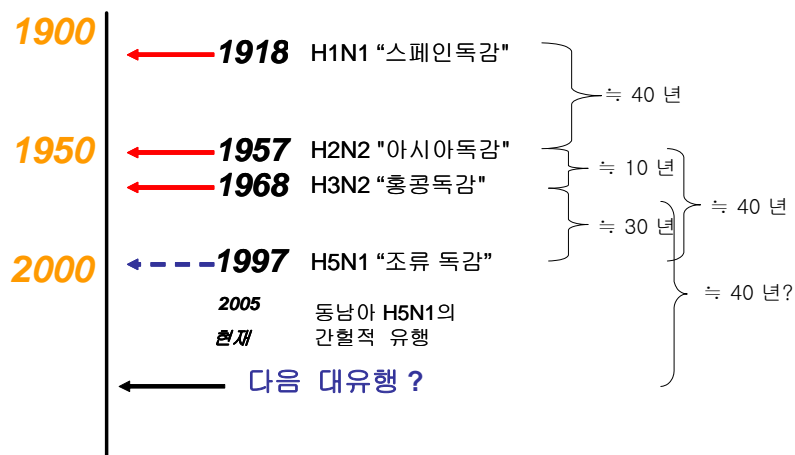
▶

## 인플루엔자 대유행 역사

- ▶ 412 BC, 히포크라테스가 독감 유행을 첫 기록
- ▶ 1580, 대유행의 첫 기록
- ▶ 1580-1900, 28회의 대유행
- ▶ 지난 300년간 10회의 대유행 : 10-49년 간격(평균 24년)
- ▶ 18세기, 3회 대유행(1729-30, 1732-33, 1781-82)
- ▶ 19세기, 3회 대유행(1830-31, 1833-34, 1889-90)
- ▶ 20세기, 3회 대유행(1918 Spain H1N1, 1957 Asia H2N2, 1968 Hong Kong H3N2)



## Influenza Pandemics in 20<sup>th</sup> Century



## “스페인 독감” A(H1N1): 1918 -20



Emergency hospital during influenza epidemic, Camp Funston, Kansas

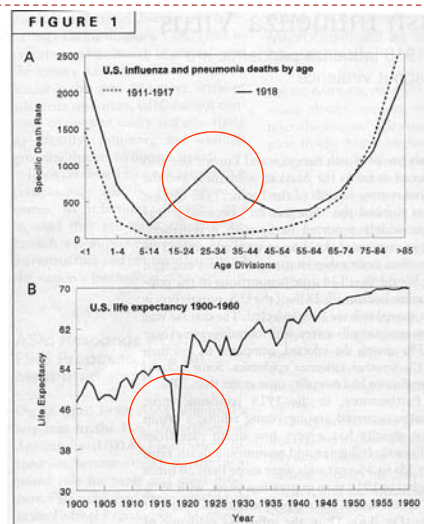
▶ <https://nmhm.washingtondc.museum/collections/archives/agalleries/1918flu/1918flu.html>

- 세계적으로 5천만명 사망 (2천만-8천만명) (당시 인구 20억)
- 사망자가 제일 많은 곳은 아시아대륙(인도 에서만 1천만명 이상 사망)
- 젊은 연령의 사망률이 특히 높았다.

## 1918년 스페인 인플루엔자 대유행시 사망률, 평균수명, 미국

연령별 사망률

연도별 평균수명







Public gathering places were ordered closed by the leaders of many major cities.



A nationwide casket shortage was evidence of a mounting death toll.



## 국내 “스페인 인플루엔자” 대유행 기록

1918년 10월부터 유행하기 시작한 소위 “서반아 감기”는 경성, 인천, 대구, 평양, 원산, 개성 등지의 시가지에 만연했고, 이로 인해 관공서의 업무가 마비되는 곳이 있었으며, 각 학교가 휴교하고 회사들의 업무에 차질을 가져왔으며, 이때가 추수때인데, 환자가 날로 증가하고 병은 쉽게 종식되지 않아 들의 익은 벼를 거두지 못하고 초상 치루느라고 정신을 차리지 못하여 조선 전도의 민심이 흉흉했다.

경무 총감부 조사에 의하면, 이 감기로 인해 일본인 159,916명의 환자가 발생하여 1,297명이 사망했고, 조선인은 7,422,113명(37%)의 환자와 그 중 139,128명(0.7%)이 사망했으며, 지나인 기타를 합치면 7,588,390명의 환자가 발생하여, 140,518명이 사망했다.

[매일신보에 나타난 3.1 운동 직전의 사회상황]

## 1957-8년 아시아 독감, 1968-9년 홍콩 독감



- 아시아독감(H2N2),  
홍콩독감(H3N2)
- 사망자 1 백만명 이상
- 주 희생자: 노인, 만성질환자

▶ 19

## 1957-1958년 아시아 인플루엔자 대유행의 국내 기록 - 조선일보, 1957년 9월 8일



### 전국독감환자 277만명

"독감 이환율"

전국	17.3%
대도시	62%
지방도시	26%
읍면	1.78%
면	1.56%

### 전국 10개소 166,900명 조사

서울 64%,	안양 2%
음성 0.4%,	유성 1.5%
광주 1.4%,	개정 8.3%
춘천 3.7%,	달성 1.1%
제주 0.4%	

▶

### Based on Previous Pandemics...

특성	1918년 (스페인 독감)	1957년 (아시아 독감)	1968년 (홍콩독감)
인플루엔자 바이러스	A (H1N1)	A(H2N2)	A(H3N1)
발병률	25-40%	25%	25%
사망률	1-5%	0.03-0.37%	>0.03%
주된 피해인구집단	65세 미만의 젊은 연령 (W형 사망률 곡선)	노인 및 소아 (U형 사망률 곡선)	노인 및 소아 (U형 사망률 곡선)
유행기간 중 유행 (wave)의 수	3개의 유행	2개의 유행	4년 동안 매 겨울마다 유행
주 유행곡선과 시기	두 번째 유행 (9월-10월)	첫 번째 유행 (10월)	매년 겨울

▶ 21

### 과거 인플루엔자 대유행의 교훈

- ▶ 대유행은 예측 불가능하며, 사망률, 중증도 및 전파 양상이 매우 다양함.
- ▶ 짧은 기간 동안 입원 등 치료를 요하는 환자와 의료수요의 급증
- ▶ 전세계로의 신속한 전파
- ▶ 막대한 경제적 손실과 사회 하부구조에 중대한 위협
- ▶ 바이러스의 병독성과 젊은 성인과 같은 연령군에서 중증 질환의 발생이 대유행의 전체적인 영향을 결정.
- ▶ 대부분의 대유행이 오리 및 돼지와 밀접하게 생활하는 환경의 인구가 밀집된 아시아의 일부지역에서 시작하였음.

▶

## 신종 독감 대유행이 미칠 영향

- ▶ 정확한 대유행 영향은 예측 불가능
- ▶ 질병 부담과 사회적 영향은 바이러스의 전파특성과 독성, 역학적 특성, 그리고 그 사회의 대비정도에 따라 크게 달라질 것임.
- ▶ 과거에 비해 좋아진 점 : 의학의 발전, 예방접종의 기술 개발, 항바이러스 제재의 사용 등이 입원률과 사망률 등을 낮추고, 사회 붕괴 수준을 낮출 수 있을 것임
- ▶ 과거에 비해 나빠진 점 : 노인인구의 증가, 도시화로 인한 인구밀집도 증가, 교통의 발달로 인한 전파속도의 증가, 국제적 교류와 여행의 증가로 유행 및 전파 가능성의 증가

▶ 23

## 신종 인플루엔자 대유행의 영향 예측

국가* (추산연도)	인구 수	사망자 수	입원자 수	외래방문자 수
미국	2억 6천만명	2004년: 89,000 - 207,000 2005년 :209,000-1,903,000	2004년 : 314,000 - 733,000 2005년 :865,000 -9,900,000	2004년 : 1천 8백만-4천 2백만명 2005년: 4천 5백만명
캐나다(2004)*	3천2백만명	24,600 - 58,230	79,400 - 138,000	4백 7십만-5백만명
영국(2005)**	6천만명	53,700 - 354,600	인구 십만당 500명 - 3,000명	인구 십만당 1만명-5만명
싱가폴(2005)†	3백만명	894 - 3,245	3,075 - 13,702	41만 4천 -77만 5천명
호주(2005)‡	2천만명	13,000 - 44,000	57,900 - 148,000	2백 6십만 -7백 5십만명
일본(2005)‡‡	1억 3천만명	170,000 - 640,000	530,000 - 2,000,000	1천3백만-2천5백만명

▶ 24

## 우리나라 신종 독감 대유행의 영향 모델링 결과 (유행기간 8주동안)

결과	발병률 20 %	발병률 30 %
사망자 수	36,396 (15,636, 46,733)	54,594 (0.11%) (23,454, 70,100)
입원환자 수	157,061 (46,880, 174,804)	235,592 (0.48%) (74,066, 262,006)
외래방문환자 수*	5,893,612 (2,735,841, 10,165,001)	8,840,418 (18.2%) (4,103,762, 15,247,502)

▶ 25

## 인플루엔자 대유행시 초과사망, 입원 및 외래로 인한 비용

단위: 1,000 원

연령	초과사망으로 인한 비용	입원으로 인한 비용 (직간접비)	외래로 인한 비용 (직간접비)	합계
0-19세	1,837,190,612	24,774,692	29,455,820	1,891,421,124
20-64세	15,022,696,440	414,052,528	1,117,330,716	16,554,079,684
65세이상	1,757,081,947	198,061,459	461,570,758	2,416,714,1634
합계	18,616,968,999	636,888,679	1,608,357,294	20,862,214,971

(발병률 30%, 할인율 3% 적용시)

약 20조 8,622억원  
(8조 2천억원-26조 5천억원)

▶ 26

## 대유행의 경제적 피해 예측

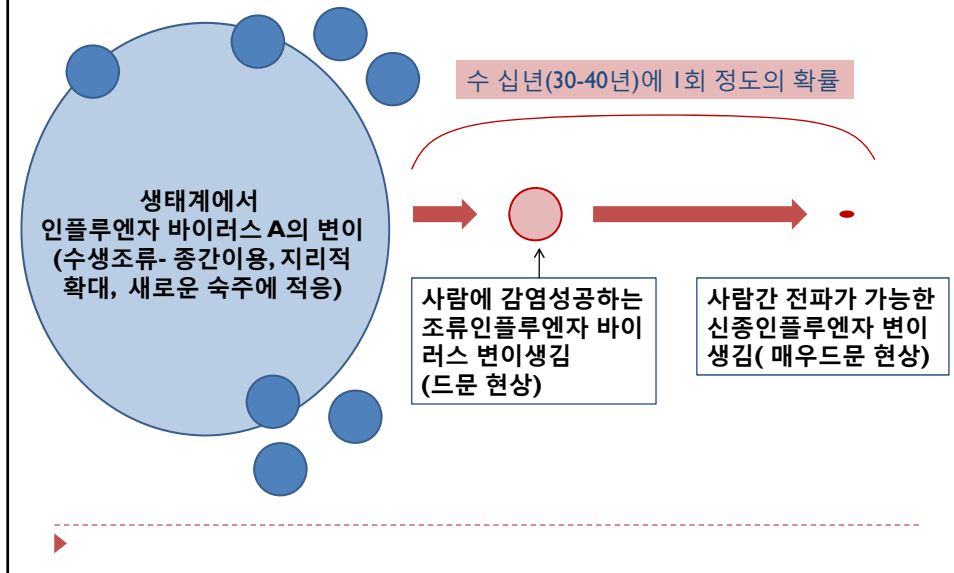
국가	GDP 변화 (%)
중국	- 8.7
아세안	- 7.1
한국	- 6.7
일본	- 6.1
미국	- 3.5
유럽연합	- 3.7
캐나다	- 3.0

Australian commodities. 13:352, 2006

## < I.인플루엔자 생태적 특성과 신종인플루엔자의 대유행> 요약

- ▶ 인플루엔자 바이러스는 내재적으로 매우 효과적으로 항원의 변화를 일으키는 특성이 있다.
- ▶ 인플루엔자 바이러스 A는 숙주의 범위가 넓고, 쉽게 적응하기 때문에 100년에 2-3회의 대유행을 야기한다.
- ▶ 인플루엔자 대유행(PI)은 역사적으로 인류가 반복해서 맞고 있는 주기적인 보건학적 문제이다.
- ▶ 인플루엔자 대유행은 불가피한 특성이 있다(inevitable).
- ▶ 인플루엔자 대유행은 전세계적인 막대한 인명피해와 경제적 손실을 야기하나, 지역적 피해의 차이는 매우 크다.

## II. 조류인플루엔자(AI)와 신종인플루엔자



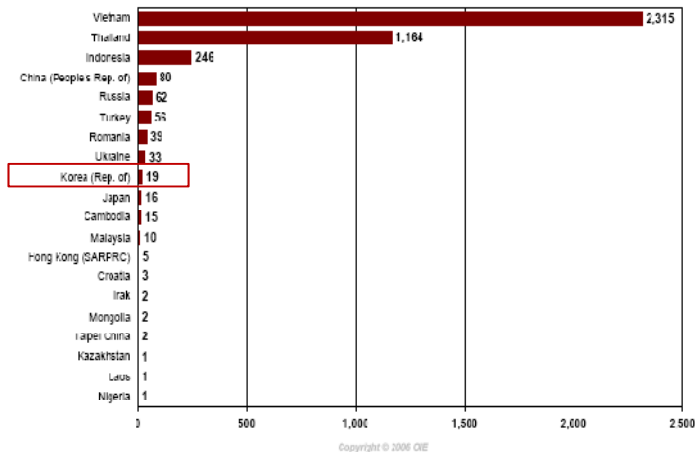
### 사람에서 조류인플루엔자의 발생 현황(1997-2008. 9)

연도	아형	국가	환자 수	사망자수 (사망율)	임상양상
1997	H5N1	홍콩	18	6 (33%)	폐렴
1999	H9N2	홍콩	2	0	인플루엔자양 질환
2002	H7N2	버지니아, 미국	1	0	혈 청 검 사 에 서 감염증거
2003	H5N1	홍콩	2	1 (50%)	폐렴
2003	H7N7	네덜란드	89	1 (1%)	88 : 결막염, 경증 호흡기증상 1(수의 사) : 폐렴, ARDS
2003	H9N2	홍콩	1	0	인플루엔자양 질환
2003	H7N2	뉴욕, 미국	1	0	
2004	H7N3	캐나다	2	0	결막염, 경증 호흡기증상
2004	H10N7	이집트	2	0	
2003-2008.9.	H5N1	베트남, 태국, 캄보디아, 인도네시아, 중국, 터키, 이라크, 아제르바이잔, 지부티, 이집트, 나이지리아, 라오스, 미얀마, 파키스탄, 방글라데시 (15개국)	387	245 (63%)	중증 폐렴

## AI(H5N1)의 현재 행보는?

### 1. 가금류에서 유행의 확대

Outbreaks of Avian influenza (type H5)  
(as of 08 February 2006)



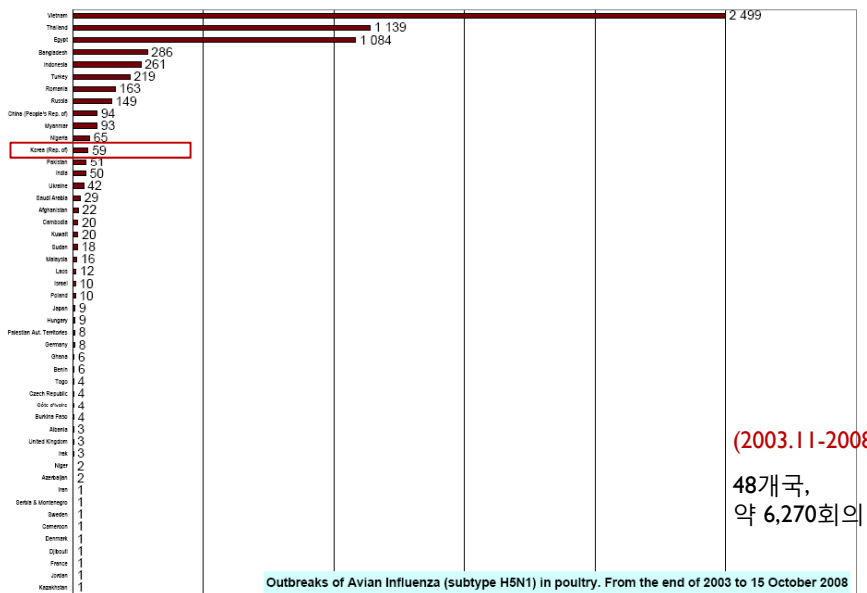
(2003.11-2006.2)

20개국,  
약 4,070회의 유행

<Source : OIE>

## AI(H5N1)의 현재 행보는?

### 1. 가금류에서 유행의 확대 : Yes !



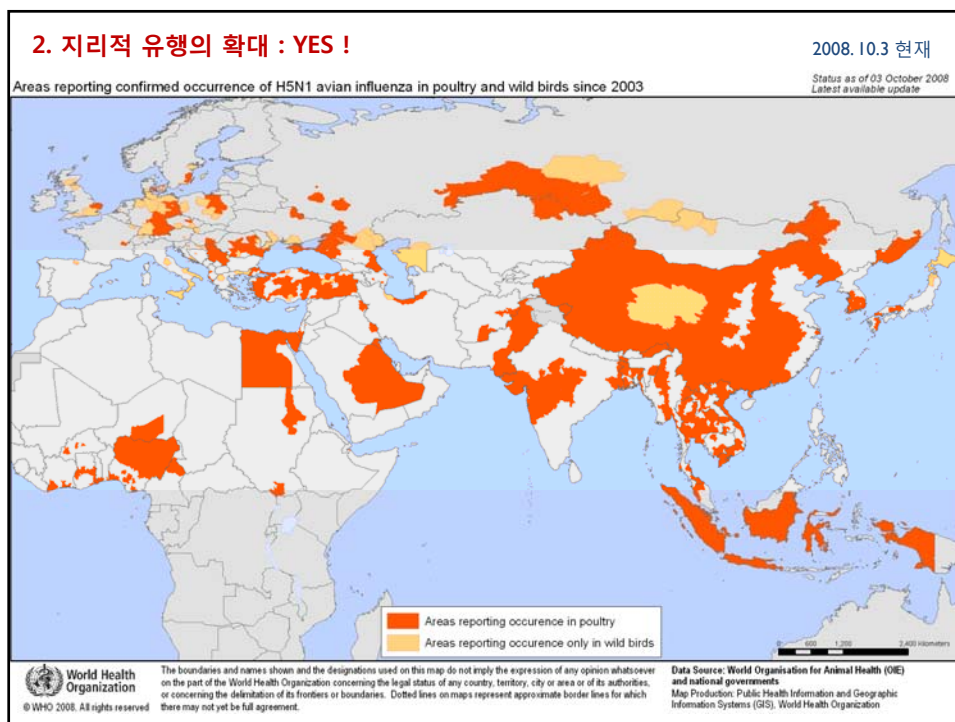
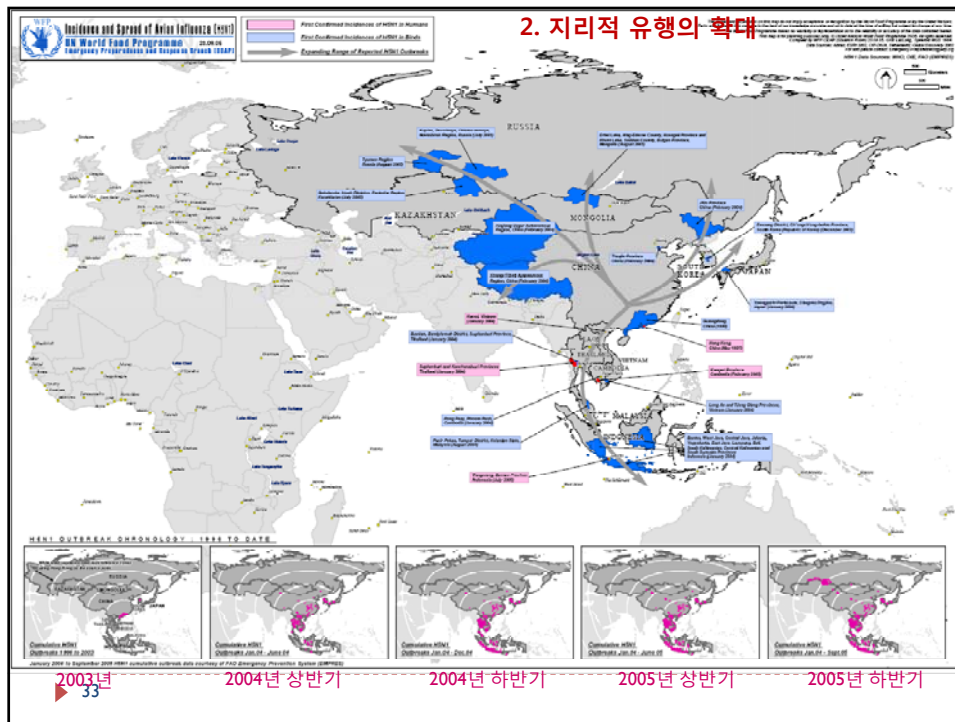
(2003.11-2008.10)

48개국,  
약 6,270회의 유행

Outbreaks of Avian Influenza (subtype H5N1) in poultry. From the end of 2003 to 15 October 2008







<Source : OIE>





### 3. 숙주 범위의 확대 : YES !

## Expanding Host Range of H5N1

<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Field H5N1 virus infection:</b><ul style="list-style-type: none"><li>▪ Poultry</li><li>▪ Wild birds (&gt;60 species)</li><li>▪ Humans</li><li>▪ Pigs</li><li>▪ Leopards</li><li>▪ Tigers</li><li>▪ Domestic dogs</li><li>▪ Owston's palm civet</li><li>▪ Stone marten</li><li>▪ Mink</li><li>▪ ...</li></ul></li></ul>	  	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Experimental H5N1 virus infection</b><ul style="list-style-type: none"><li>▪ Domestic cat</li><li>▪ Ferret</li><li>▪ Mice</li><li>▪ Macaque</li></ul></li><li>▪ <b>Other carnivore species at risk?</b><ul style="list-style-type: none"><li>▪ Fox</li><li>▪ Mustelids</li><li>▪ Phocids</li></ul></li></ul>	  
---	---	---	--

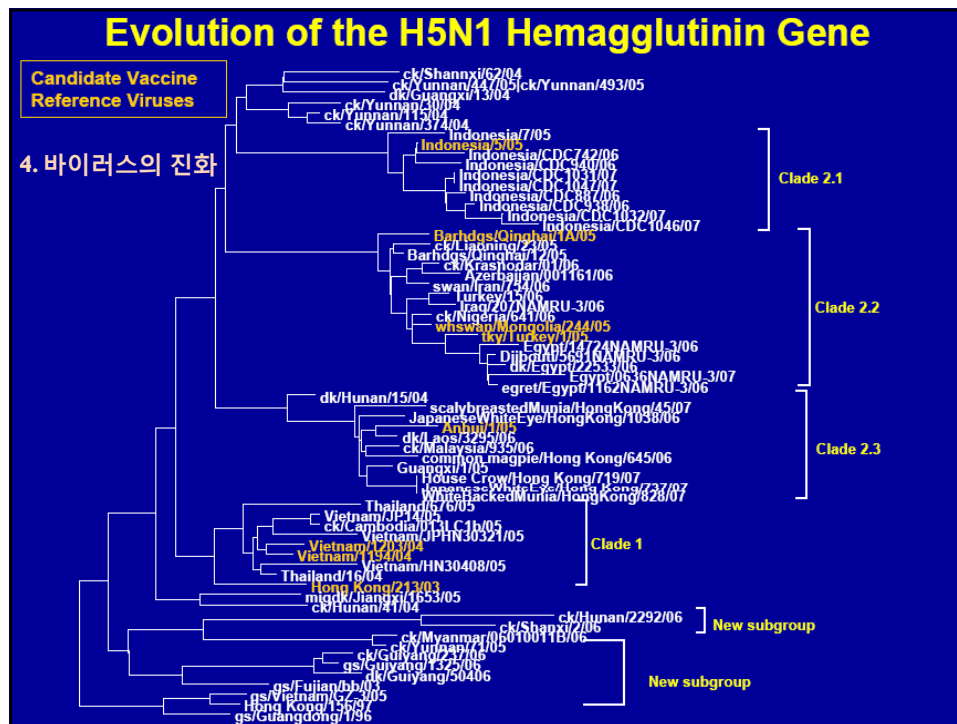
► Osterhaus, Changing animal ecology, 2008 May

### 3. 숙주 범위의 확대

Influenza A (H5N1) virus fatal for tigers and leopards

(J.Keawcharoen et al., EID, 2004)





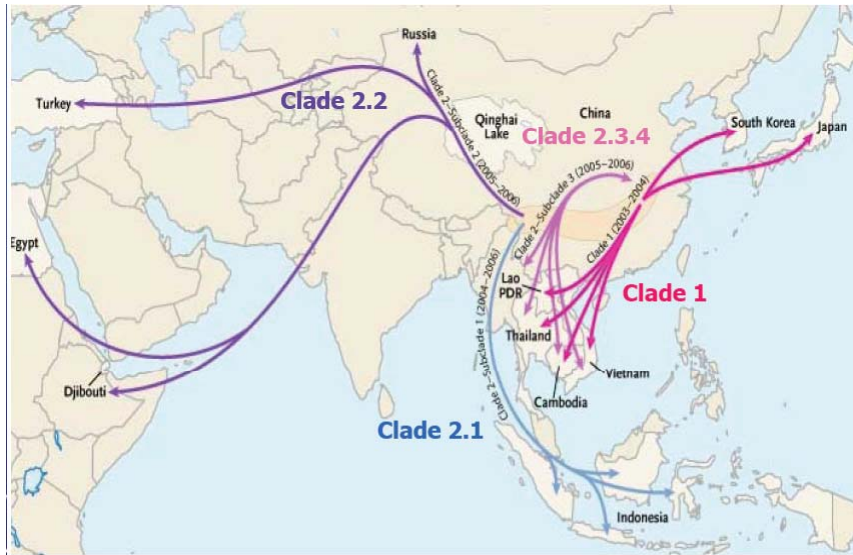
### Total Human H5N1 cases by clade(2003-08)

Country	Cases	Deaths	Clades
Azerbaijan	8	5	2.2
Cambodia	7	7	1
China	30	22	7 (1 case), 2.2 (1 case), 2.3.4 (28 cases)
Djibouti	1	0	2.2
Egypt	50	20	2.2
Indonesia	133	108	2.1.2 (~15 cases), 2.1.3 (~117 cases)
Iraq	3	2	2.2
Laos	2	2	2.3.4
Myanmar	1	0	2.3.4
Nigeria	1	1	2.2
Pakistan	3	1	2.2
Thailand	25	17	1
Turkey	12	4	2.2
Viet Nam	106	52	1 (~93 cases), 2.3.4 (~13 cases)
Total	382	241	

Total cases/deaths by clade			
Cases	Deaths	Fatality	Clade
94 (+/-)	68 (+/-)	72.3 %	Clade 1
15 (+/-)	13 (+/-)	81.3 %	Clade 2.1.2
117 (+/-)	94 (+/-)	80.3 %	Clade 2.1.3
77 (+/-)	33 (+/-)	42.9 %	Clade 2.2
74 (+/-)	29 (+/-)	39.2 %	Clade 2.3.4
1	1	100.0 %	Clade 7

#### 4. 바이러스의 빠른 진화와 확대 : YES !

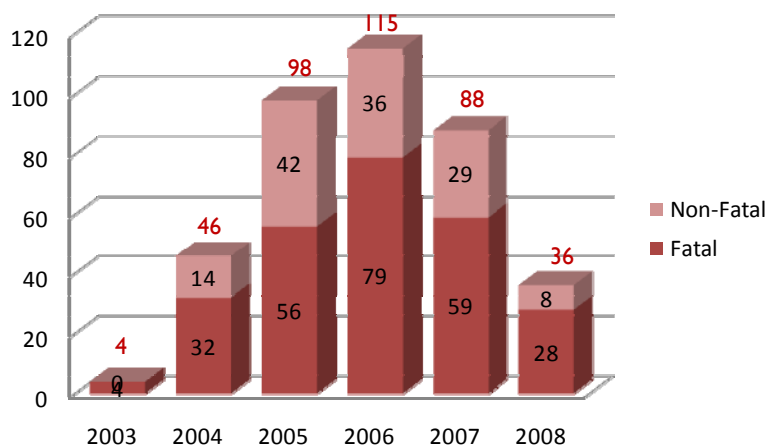
##### Spread of influenza H5NI Viruses



► Webster RG et al. NEJM 2006;355:2174-7

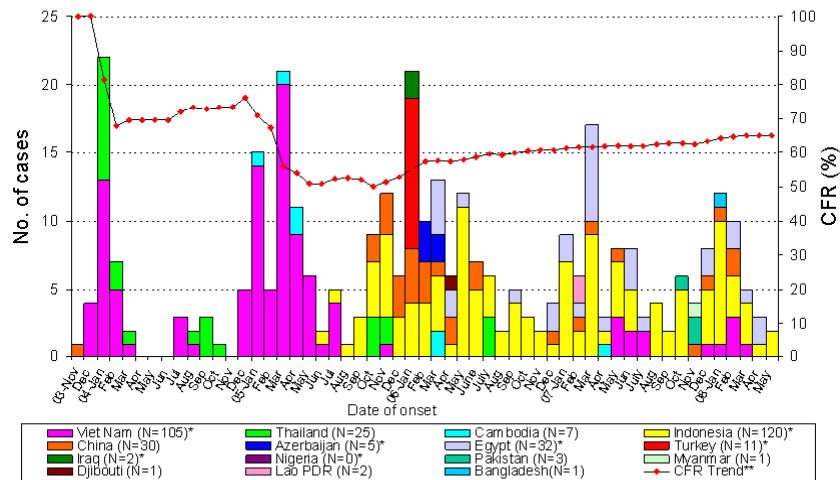
#### 5. H5NI 감염의 역학적 변화

##### H5NI cases 2003 – Sep 2008 year by year



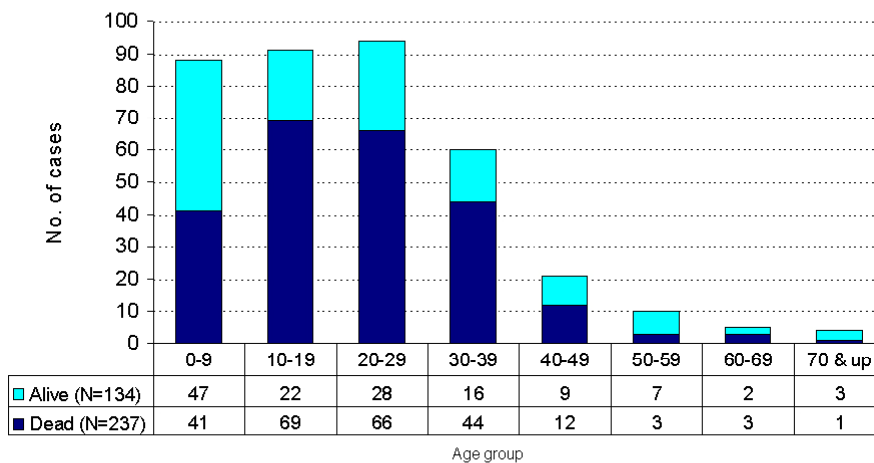
►

## Human Avian Influenza A (H5N1) Cases by Onset Date and Country (n=347) (as of 19 June 2008)



## Human Avian Influenza A (H5N1) Cases by Age Group and Outcome

### 5. H5N1 감염의 역학적 변화 (n=373) (as of 19 June 2008)



As of 19 June 2008, total of 385 cases were reported officially to WHO  
 The 12 cases in Turkey were excluded.

#### 5. H5N1 감염의 역학적 변화 : Not so much !

### Epidemiology of H5N1 cases, What's New\* ?

- ▶ Infrequent, sporadic cases among previously healthy children, young adults
- ▶ WHO review 256 confirmed H5N1 cases; (2002-2006)
  - **Median age : 18 yrs** (range 3 months -75 yrs)
  - 89% of cases <40 yrs old
  - **Median duration from onset to admission: 4 days**
  - **Mortality highest in cases aged 10-19 yrs(76%)**
  - Mortality lowest in cases aged >50 years(40%)
  - Median duration from illness onset to death: 9 days(range 2-31 days)
- ▶ Limited data available since 2006

▶ \*Tim Yyekei, Clinical Observations of H5N1. May 2008 ;WHO, WER 2007;82:42-48

### H5N1 Virus Transmission

- ▶ **Avian to Human**
  - Most H5N1 cases had direct contact with sick or dead poultry in the week before illness onset
  - Touching, slaughtering, burying, **preparing for consumption**, playing with dead poultry parts, holding cock-fighting roosters
  - **A few cases ingested uncooked duck blood in Vietnam**
  - Some cases de-feathered dead wild swans in Azerbaijan
- ▶ **Environmental exposures**
  - Visiting a live poultry market (Hong Kong)
- ▶ **Sources of infection for some cases: unknown**

▶ WER 2006;81:83-8; MMWR 2006;55(suppl):3-6; EID 2007; NEJM 2008



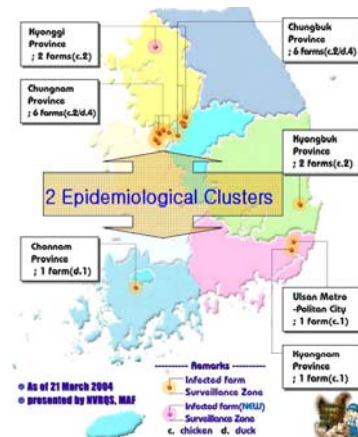
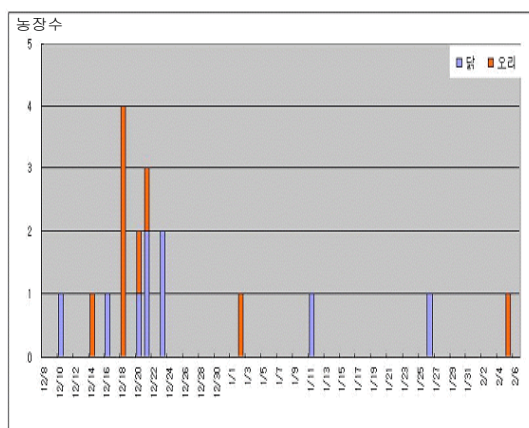
## H5N1 Case Clusters

- ▶ **Clusters of 2 or more epidemiologically-linked H5N1 cases have occurred**
  - >25 % of all H5N1 cases have occurred in clusters
  - Most clusters: 2-3 cases
  - Largest cluster : 8 (7 confirmed, 1 probable)
- ▶ **Zoonotic transmission for most cluster cases**
- ▶ **Limited, non sustained human-to-human transmission likely occurred or cannot be ruled out**
  - At least 5 countries
  - **2 clusters with probable 3<sup>rd</sup> generation transmission**
- ▶ Most clusters : among blood-related family members

▶ WER 2006;81:83-8; MMWR 2006;55(suppl):3-6; EID 2007; NEJM 2008

### 6. 우리나라 가금류 HPAI 유행요약

#### 2003-2004년 유행 (A/H5N1)



'03.12.12. 충북 음성 '04. 3. 4 경기 양주 : 7개 시도 19개 농장, 529만 마리 살처분.  
 혈청검사로 4명+5명에서 무증상 감염이 확인됨(2/17 & 9/15/2006)



## 2006-2007년

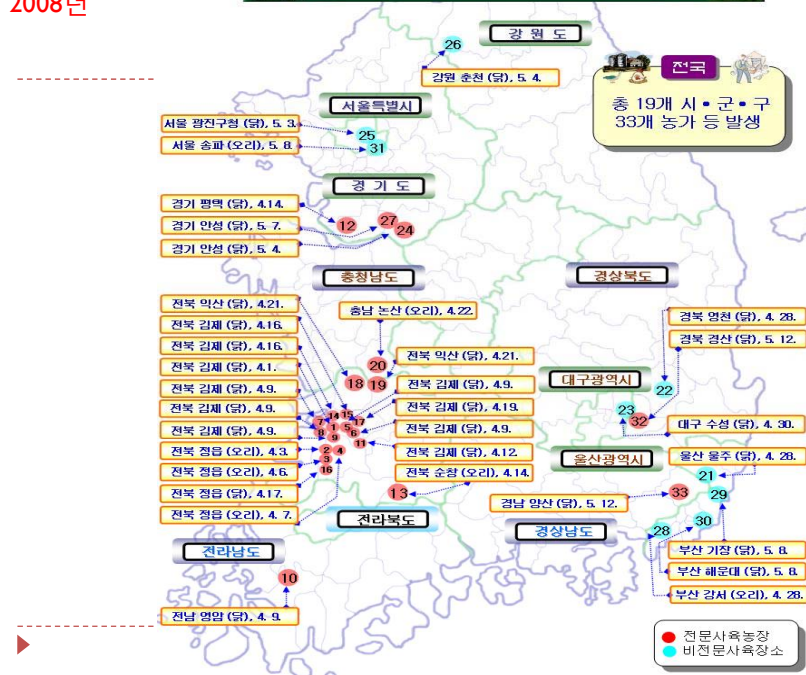


- ▶ 2006.11.19 - 전북 익산시 함열읍
- ▶ 2006.11.27 - 전북 익산시 황등면
- ▶ 2006.12.11 - 전북 김제시 공덕면
- ▶ 2006.12.21 - 충남 아산시 탕정면
  - ▶ 종오리 농장
  - ▶ 풍세천, 미호천의 야생조류(청둥오리)
- ▶ 2007.1.20 - 충남 천안시 풍세면
- ▶ 2007.2.10 - 경기 안성시 일죽면
- ▶ 2007.3.8 - 충남 천안시 동면

가금류 및 야생조류 모두 중국 칭하이주 (clade 2.2) : 유럽 등지에서 사람감염

## 2008년

### 고병원성 조류인플루엔자 발생현황





## 2008 HPAI 유행의 특징

- '08년 발생은 '03, '06년도와 달리 단기간에 전국적으로 확산
- 시기적으로 특별대책기간(11월~2월)이 지난 봄(4월)에 발생
- 과거에는 오리의 폐사율이 매우 낮았으나 금년에는 높아졌음
- 토종닭의 경우 '03년도는 19건 중 1건, '06년도는 없었으나, 금년에는 전체 발생 33건 중 12건으로 36% 차지
- 재래시장을 통한 가든, 도시지역 소규모 사육시설에서도 발생

'03/'04년	'06/'07년	'08년
<ul style="list-style-type: none"> <li>• '03.12.10~'04.3.20 (102일간)</li> <li>10개 시·군에서 19건 발생</li> <li>※ 총 신고 56건중 19건 양성</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• '06.11.22~'07.3.6 (104일간)</li> <li>5개 시·군에서 7건 발생</li> <li>※ 총 신고 24건중 7건 양성</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• '08.4.1~5.12(42일간)</li> <li>19개 시·군·구에서 33건 발생</li> <li>※ 총 신고 68건중 42건 양성</li> </ul>

▶ 국립수의학과학검역원. 2008년 2/4분기 중앙예찰협의회 자료. 2008

## 2008 HPAI 유행의 확산경로

- ▶ **전문 닭·오리 사육농장 발생형태**
  - 동일 회사 사료차량, 출하 유통업자, 닭 수송차량 등을 통해 전파
  - 전북 김제. 정읍지역에서 최초 발생한 이후 발생한 전남 영암, 충남 논산, 경기 평택. 안성, 경북 경산, 경남 양산 지역(23건, 전체 발생의 70% 차지)
- ▶ **소규모 사육 가든식당·가정·동물사 등 발생형태**
  - 재래시장에서 오염된 닭·오리 등을 구입하거나 영세수집상을 통하여 전파
  - 경기 안성, 울산 울주, 경북 영천, 대구 수성, 서울 광진·송파, 강원 춘천, 부산 강서·해운대·기장 지역(10건, 전체 발생의 30% 차지)
- ▶ 금년 4월경 전남·북 지역에서 **감염된 오리(증상이 나타나기 전) 재래시장 또는 재래시장에서 가든식당으로 팔려나가는 과정 중 토종닭이나 꿩에게 옮겨진 것으로 추정**

▶

## 신종인플루엔자가 대유행(Pandemic influenza)을 일으키는 조건

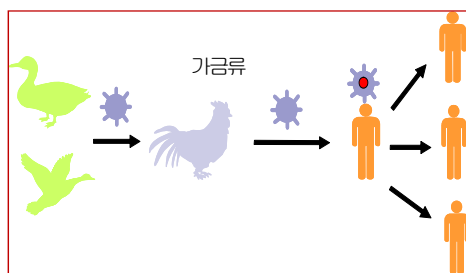
1. 항원의 대변이 : 전 세계의 인구는 대부분 새로운 항원에 면역이 없다
2. 사람에게 감염되어 질병을 야기하는 능력
3. **사람에서 사람으로 효율적으로 전파하는 능력**



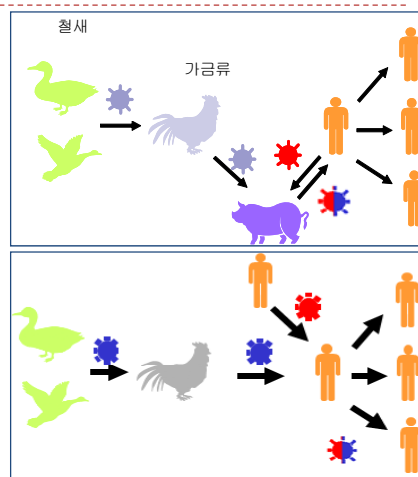
**높은 이환률과 사망률을 가진 신종  
인플루엔자의 전세계적 대유행(PI)**

▶ 51

## 신종인플루엔자로 사람에게 적응하는 기전 (사람간 전염 력의 획득 기전)



유전자 적응 변이(Adapted mutation)



유전자 재배열 (Reassortment)

▶ 52

## <II. 조류인플루엔자와 신종인플루엔자> 요약

1. 최근 여러 조류인플루엔자 바이러스 A가 사람에게 감염을 일으키고 있음(H5N1, H7N7, H9N2, H7N2 등 -이들은 모두 PI의 후보가 될 수 있음)
2. H5N1은 유행규모나 피해에서 유래없이 크며, 한 번 발생하면 반복하여 발생하고, 지역적 확산과 중간 확산을 지속하고 있어 가장 강력한 PI의 후보임.
3. H5N1의 사람간 전파는 현재 제한적이나 간헐적 클러스터의 보고는 지속되고 있음.
4. 우리나라의 상황도 다른 나라와 크게 다르지 않으며, 2008년의 유행에서 보듯이 변화무쌍한 바이러스의 특성상 완벽한 대비는 거의 불가능함.

## III. 신종인플루엔자 대유행 대비 및 대응계획

WHO	WHO 단계 정의			NSC
대유행 간기	1	인체감염을 유발할 새로운 바이러스가 없거나 동물에 존재하더라도 인체 감염 및 질병 위험성은 낮은 수준		관심
	2	동물에서 새로운 바이러스가 존재, 인체감염의 위험이 높아지나 인체감염은 없는 상태	A B	
대유행 경보기	3	인체감염이 발생하고 사람간 감염이 발생하지만 극히 제한적으로 발생하는 단계	A B	주의
	4	제한적인 소규모 환자 집락 발생, 바이러스가 대유행을 일으킬 만큼 충분히 감염력을 획득하지 못한 단계	A B	경계
	5	제한적인 규모의 환자 집락 발생, 제4단계보다 바이러스가 인체에 적응이 좀더 되었지만 대유행을 일으킬 만큼 충분히 감염력을 획득하지 못한 단계	A	주의
			B	경계
대유행	6	인플루엔자 대유행이 발생, 확산되는 단계	A	심각
			B	

## Pandemic Preparedness Checklists (WHO, 2005)

### • 비상사태에 대비한 준비

- Pandemic committee를 구성하여 진행하고 있는가?
- 행정(명령)체계의 확립
- 위해도 평가
- 커뮤니케이션
- 법적인 문제에 대한 검토
- 윤리적인 문제에 대한 검토

### • 감시

- 대유행사이의 조기발견
- 대유행전 강화된 감시체계
- 대유행시 감시체계

### • 유행발견과 환자관리

- 지역 검사실의 능력과 한계
- 표준검사실의 능력과 한계
- 역학조사와 접촉자 관리
- 임상환자관리

### • 유행확산의 저지

- 공중보건조치
- 예방접종 프로그램
- 치료 및 예방방법으로의 항바이러스제의 사용

### • 사회필수기능의 유지

- 보건의료서비스 계획
- 사회 필수기능의 유지계획
- 사회복구 계획

### • 연구

- 연구와 평가사업

### • 계획의 적용 및 피드백

- 대유행준비계획의 적용 및 점검

▶ 55

## The Global Context of Pandemic Preparedness

### ▶ International Health Regulation (2005)

Member countries must:

- Notify WHO of any potential Public Health Event of International concern (PHEIC)
- Enhance their events management-especially alert and response actions
- Meet minimum core capacities – notably in surveillance, response, and at points of entry

### ▶ 58<sup>th</sup> World Health Assembly Resolution (2005)

▶

## 우리나라의 PI 대비 현황 1

### ✓ 신종인플루엔자 대비 계획 수립

- 신종인플루엔자 대유행대비 기본계획('04.2)
- 신종인플루엔자 대유행대비 · 대응계획 수립('06.8)
- 신종전염병 대비 세부매뉴얼 마련('07.12)



### ✓ 신종인플루엔자 대유행 대비 물자비축 및 시설 확충('08.12기준)

- 항바이러스제 : 240만명분(인구 5%)
- 개인보호장비 (level D) : 60만 set
- 국가지정 격리병상 완공 : 200 병상
- BL3 급 생물안전 실험실 : 10개소



▶ KCDC. 공중보건위기대응팀. AI 및 PI 대응대비 국가대응체계 현황 및 개선방안

## 우리나라의 PI 대비 현황2

### ✓ 모의훈련 실시 등을 통해 대응태세 점검

- 전염병위기대응통합연습 훈련명 '처용' )실시('06.10)
- 을지연습시 ' 07 전염병위기대응통합연습 정부부처 합동훈련, '07.8)

### ✓ 전염병 감시,대응을 위한 대외협력 강화

- 한중일 보건장관 포럼('07.4) 및 전염병 관련 기관 회의 ('7.11)
- 미국 국토안보부 및 일본 노동후생성 방문('07.12)(국무조정실 합동)



▶ KCDC. 공중보건위기대응팀. AI 및 PI 대응대비 국가대응체계 현황 및 개선방안

## Pandemic influenza preparedness in the Asia-Pacific region

Richard Coker, Sandra Mounier-Jack

Lancet 2006;368:886-889

- 8개 국가 계획을 표준화된 도구로 평가
- 각 계획의 실행 책임주체가 명료하지 않음.
- 자원배분의 구체적 우선순위가 없음.
- WHO의 단계와 다른 단계나 반응, 필수사회기능유지에 대한 계획 없음
- 법적인 고려, 커뮤니케이션 전략이 없음 등등

## Progress and shortcomings in European national strategic plans for pandemic influenza

Sandra Mounier-Jack,<sup>a</sup> Ria Jas<sup>a</sup> & Richard Coker<sup>a</sup>

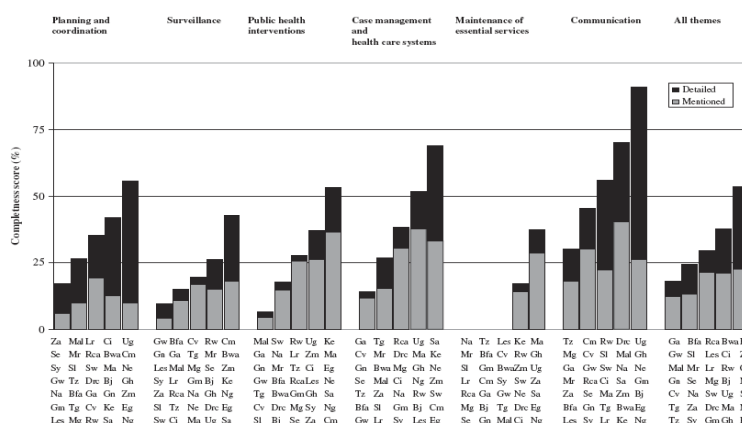
WHO Bulletin 2007;85:923-929

- 전반적 완성도는 54% 정도였음 : 감시와 커뮤니케이션은 합격점
- 모든 국가가 PI가 외부에서 시작하는 것으로 간주
- EU 국가간 협조에 대한 내용은 없음
- 항바이러스제 분배계획
- 백신에 대한 계획이 구체적이지 않음
- 환자관리에 대한 계획이 구체적이지 않음 등

## Pandemic influenza preparedness in Africa is a profound challenge for an already distressed region: analysis of national preparedness plans

Giuseppina Ortu, Sandra Mounier-Jack and Richard Coker\*

< Health Policy & Planning 2008;23:161-169 >



## 신종인플루엔자 유행 대비 및 대응 방안

- ▶ 감시(예찰, Surveillance)
- ▶ 진단(Diagnosis)
- ▶ 항바이러스제(Antiviral drugs)
- ▶ 백신(Vaccines)
- ▶ 의료서비스전략(Hospital action plan)
- ▶ 공중보건전략(Public health interventions)
- ▶ 커뮤니케이션(Risk Communication)
- ▶ 필수 사회기능의 유지(Essential social service)
- ▶ 지속적 경제활동(Business continuity plan)

▶ 61

## 항바이러스제 Antiviral drugs

- ▶ 타미플루(Osetamivir)가 현재 WHO에서 권장하는 치료제
- ▶ 예방효과도 있기 때문에 필요 시 단기간 처방가능
- ▶ 대유행시 백신이 나오기까지 가장 현실적인 대응방안



▶ 62

### 각국의 인구대비 항바이러스제 비축상황 및 계획, 2006년 3월

나라별	비축량	비축계획	인구대비 %
Australia total population: 20million	3.5million course(Tamiflu)		18
	3.95million course(Relenza)		20
Canada total population: 33million	35million pill(Tamiflu)		11
		(2005.8.25) 40 million pill (Tamiflu) holding plan	12
France total population :61million	(2006)14million courses(Tamiflu)		23
Hong Kong total population:7million	0.27million course stockpiled(Tamiflu)		4
		plan to reach 1.8million course in 2007	26
	300,000 doses stockpiled(Relenza)		4
		plan to reach 2million course in 2007	29
Japan total population: 127million	20million doses(Tamiflu)		16
		(2005.11.14) 25million doses(Tamiflu) plan	20
Netherlands total population: 16million	220,000 doses stockpil(Tamiflu)		1
		5million doses(Tamiflu) order 총 5,220,000	33
New Zealand total population: 4million		835,000 doses(Tamiflu) order by year-end	21
Singapore total population: 3million	350,000 courses(Tamiflu)		12

### 각국의 인구대비 항바이러스제 비축상황 및 계획, 2006년 3월

나라별	비축량	비축계획	인구대비 %
S. Korea total population: 49million	700,000 courses(Tamiflu)		1
		900,000 by Jan. 06(Tamiflu) plan	2
Taiwan total population: 23million	230,000 doses(Tamiflu)		1
		700,000 additional plan (Tamiflu) 총 930,000	40
Thailand total population: 64million	700,000 courses(Tamiflu)		1
		3 million planed by 2007(Tamiflu)	5
USA total population :296million		(2005) 132.7million plan(Tamiflu)	45
UK total population: 60million	14.6million courses(Tamiflu)		24
		(2005.3.2) 15.5 million courses(Tamiflu) buy plan	26

<http://newsfromrussia.com/world/2005/11/14/67618.html>  
[http://mediresource.sympatico.ca/channel\\_health\\_news\\_detail.asp?channel\\_id=175&menu\\_item\\_id=0&news\\_id=8250](http://mediresource.sympatico.ca/channel_health_news_detail.asp?channel_id=175&menu_item_id=0&news_id=8250)  
<http://www.usnews.com/usnews/health/articles/051028/28flu.htm>  
<http://www.flu.org.cn/news/2005396711.htm>  
<http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/influenza/panflu/news/june1705pandemic.htm>  
[http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/5520D2F897B24D25CA2570AE007E54D2/\\$File/dept121005.pdf](http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/5520D2F897B24D25CA2570AE007E54D2/$File/dept121005.pdf)  
<http://www.abc.net.au/worldtoday/content/2005/s1314327.htm>





## 우리나라 항바이러스제 소요량

- 치료에 따른 소요량은 817만명분(인구의 약 17%), 대유행의 극복과 관련된 사회필수기능종사자들의 예방투약까지 필요시 107,7만명분(22%)의 타미플루가 소요될 것으로 예측됨
- 국내 거주 외국인(2005년 12월 현재 485,000여명)을 고려할 경우, 치료우선 순위에 따른 83,000여명분의 타미플루가 추가로 필요할 것으로 추산함

▶ 65 천병철(2006). 신종인플루엔자 대비책 대응 강화방안 개발

대유행시 우리나라 항바이러스제 투여우선 순위

순위	대상군	형태	추계 대상자 수(천명)	Tamiflu 누적소요량 (1,000 cap)
1	입원환자(고위험군, 비고위험군)	치료	236	2,121
2	병의원 종사 의료인(입원환자, 중환자, 응급실, 외래)	치료	148	3,450
3	고위험군 외래환자	치료	1,150	13,794
4	역학조사, 격리, 검역 담당자, 필수 보건행정요원, 필수 행정서비스요원	치료	272	16,238
5	119 구급대, 소방근무자, 경찰요원	치료	40	16,591
6	수도공급, 전기공급, 언론관련 종사자, 교통 및 통신 종사자	치료	69	17,208
7	65세 이상 외래환자	치료	1,249	28,448
8	기타 비위험군 외래환자	치료	5,915	81,685
9	의료인 : 응급실, 중환자실, 병실 종사자	예방	86	85,271
10	의료인 : 외래 종사자	예방	188	90,542
11	시설요양자	노출후 예방	27	90,727
12	역학조사, 격리, 검역 담당자, 필수 보건행정요원, 필수 행정서비스요원	예방	648	99,803
13	119 구급대, 소방대, 경찰요원	예방	98	102,678
14	수도공급, 전기공급, 언론, 교통 및 통신 종사자	예방	170	107,700
15	고위험군 일반인	예방	4,253	233,742

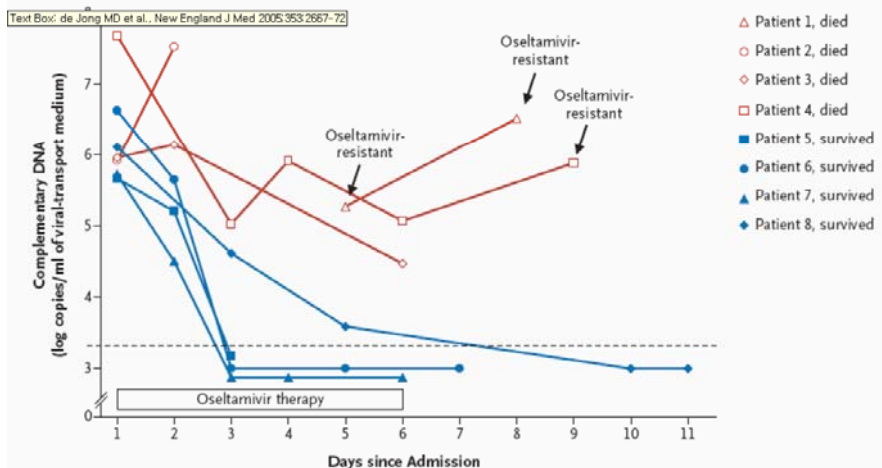
▶ 66 천병철(2006). 신종인플루엔자 대비책 대응 강화방안 개발

## 항바이러스제 요약

- ▶ 비축량의 절대적 부족
- ▶ 투여우선순위에 대한 문제
- ▶ 비상상황에서 비축약의 보급 및 투여, 부작용, 내성문제
- ▶ 비상시 타미플루의 국내 생산문제
- ▶ 항바이러스제 국내 개발 관련

▶ 67

## Oseltamivir resistance H5N1 virus

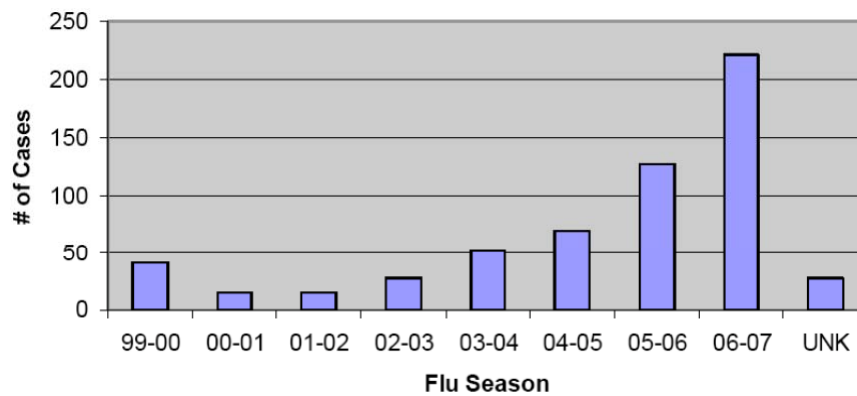


**Figure 3. Influenza A (H5N1) Viral RNA Load in Throat Swabs from Eight Patients.**

Blue lines represent patients who survived influenza A (H5N1) virus infection, and red lines represent patients who died. The dashed horizontal line denotes the limit of detection of the RT-PCR assay. The arrows indicate the specimens from which oseltamivir-resistant influenza A (H5N1) variants were isolated. No virus was isolated from any other specimen besides samples obtained at admission. *de Jong MD et al., NEJM 2005;353:2667-72*

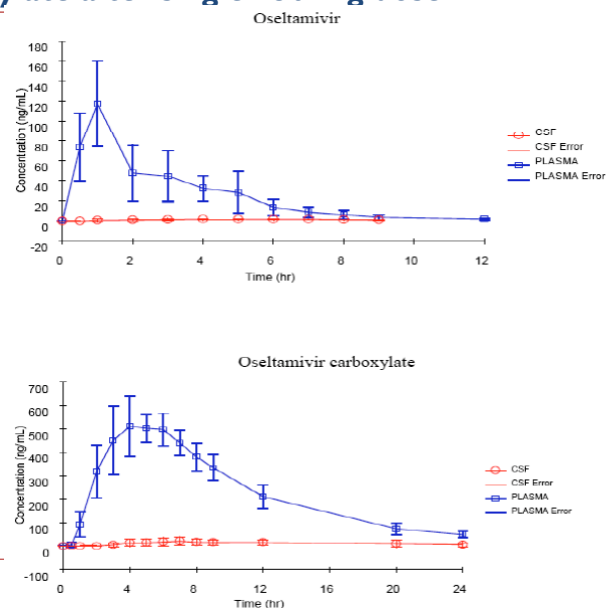
## Neuraminidase Inhibitors and Neuropsychiatric Complications

### Oseltamivir Cases of Neuropsychiatric Events per Flu Season, All ages (N=596)



► Rothstein. FDA briefing Pediatric Adv. Commit. Nov 2007

### CSF and Serum conc. Of oseltamivir and oseltamivir carboxylate after single 150 mg dose



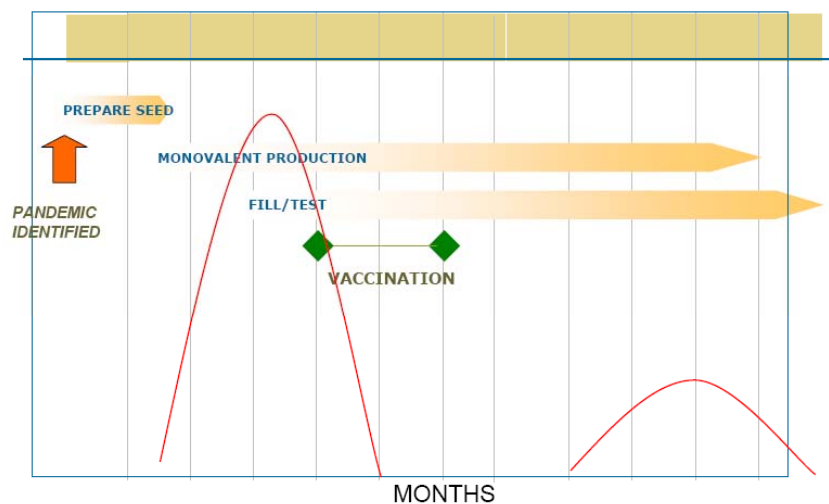
## 현재 개발중인 항바이러스제들

Agent	Target	Sponsor	Route	Development Phase
Zanamivir	Neuraminidase	GSK	IV	Phase 1, 2a **
Peramivir	Neuraminidase	BioCryst	IV, IM	Phase 2
CS8958	Neuraminidase	Sankyo, Biota	Topical	Phase 1
T-705	RNA Polymerase	Toyama	Oral	Pending
DAS181	HA receptor	NexBio	Topical	Phase 1

\*\* Clinical development unclear

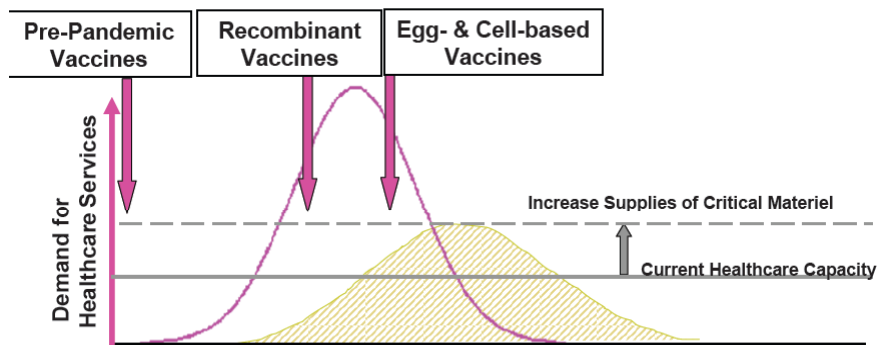


## Pandemic Vaccine Strategies

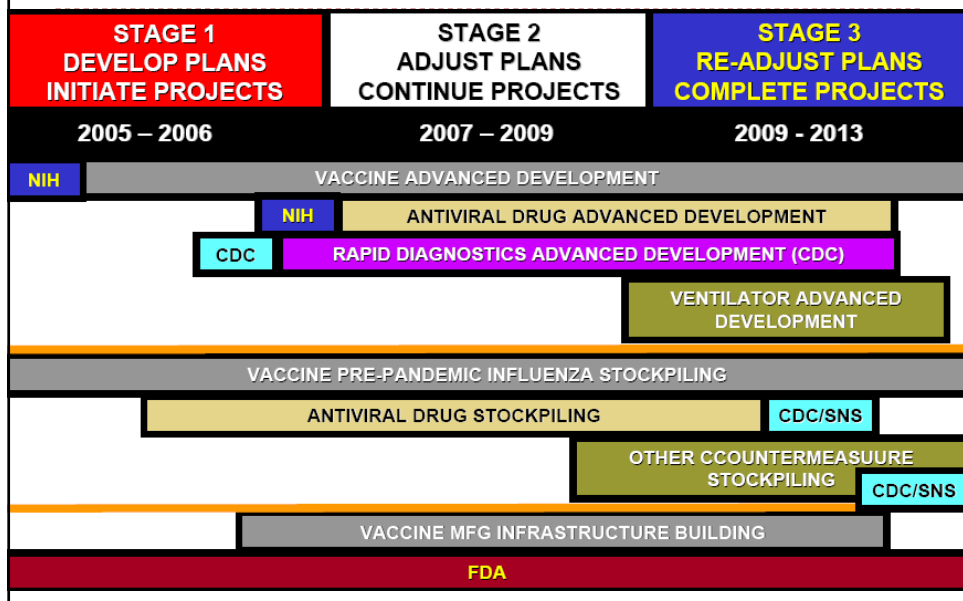


## Gap closure between Supply and Demand

- Reduce Demand — **Pre-pandemic Vaccines**, Community Mitigation, Antivirals, Vaccines, Masks
- Increase Capacity—Ventilators, Oxygen, Antivirals, **Pandemic Vaccines**, Masks



## Pandemic Preparedness Strategy: USA



## 대유행 백신 사용가능시 우선순위 (우리나라)

구 분	투 약 근 거	세 부 내 용
의료인 및 초동 대응요원	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 의료인은 감염의 최고 위험집단이며 환자에게 전파시킬 수 있음</li> <li>· 의료인은 필수 서비스 제공인력임</li> <li>· 건강한 의료인은 사망률 감소를 위한 환자의 치료에 필수적임</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 의료인(병원종사자)</li> <li>· 1차 대응요원(환자관리, 격리, 역학조사, 검역)</li> <li>· 요양시설종사자</li> <li>· 119구급대</li> </ul>
필수서비스 유지 인력	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 필수 서비스 유지</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 경찰, 소방공무원, 전력 및 수도 공급 인력</li> <li>· 통신 및 언론 종사자, 교통 및 수송 인력</li> <li>· 필수행정요원(지방직 공무원 포함), 군대</li> <li>· 장의사 및 장제서비스종사자</li> </ul>
고 위 험 집 단	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 환자발생과 사망 감소</li> <li>· 환자발생감소로 의료서비스 요구감소</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 요양시설 수용자, 기저질환자(심폐질환등), 임신부, 6-23개월 유아</li> </ul>
기 타	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 전파를 일으키는 주요 집단으로 전파차단</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 건강한 2-18세 청소년 및 소아</li> <li>· 건강한 성인</li> </ul>

▶ 75 천병철(2006). 신종인플루엔자 대비책 대응 강화방안 개발

## Vaccine – provisional priority groups(UK)

- ▶ Health care workers most at risk
- ▶ Clinical risk groups
- ▶ Institutional settings
- ▶ General population

▶ 76

## Vaccine :Advanced development, USA

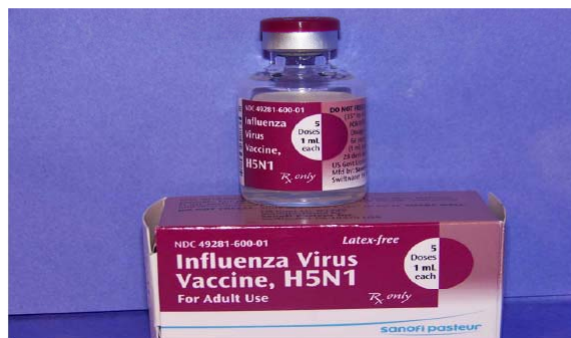
- **Five Projects** (9 contracts - \$1.5 B; 2 grants - \$11 M)

Projects	Contract Awards	Industry Partners	Expected Results
Cell-based	\$1.3 B (2005-06)	sanofi pasteur Novartis GlaxoSmithKline MedImmune Solvay DynPort/Baxter	Expand domestic flu vaccine mfg. Provide 475 M doses pandemic vaccine by 2011
Antigen-sparing	\$133 M (2007)	Novartis GlaxoSmithKline IOMAI	Reduce amount of vaccine antigen needed BARDA Mix-N-Match Studies
Next Generation: Recombinant	RFP Oct. 07	Contract awards expected in FY08	Diversify flu vaccine Reduce mfg. time
Intl. Vaccine Develop.	\$11 M (2005-06)	VABIOTECH WHO	Facilitate flu vaccine development & mfg. cap. In developing countries

► Robinson R. BARDA Influenza Medical Countermeasures, May 18, 2008

## H5N1 vaccine for Human

- H5N1 vaccine – first avian influenza vaccine for humans licensed (Apr. 2007) & #1 medical breakthrough in 2007 (Time, Dec. 2007)



- New oil-in-water emulsion used as adjuvants provide multifold antigen-sparing effects and elicit cross-clade reactive antibodies

► Robinson R. BARDA Influenza Medical Countermeasures, May 18, 2008

## Vaccines: Stockpile Acquisition

- **Four Projects** (6 contracts, \$925 M)
- **First H5N1 vaccine** licensed (Apr. '07) to sanofi pasteur.

Projects	Contracts	Industry Partners	Results
H5N1 Vaccine 2004	\$21M	sanofi pasteur	Acquired 0.47 M doses @ 90 ug/dose of pre-pandemic stockpile (H5N1 Clade 1)
H5N1 Vaccine 2005	\$243 M	sanofi pasteur Novartis	Acquired 7.1 M doses @ 90 ug/dose of pre-pandemic stockpile (H5N1 Clade 1)
H5N1 Vaccine 2006	\$241 M	sanofi pasteur Novartis GlaxoSmithKline	Acquired 7.4 M doses @ 90 ug/dose of pre-pandemic stockpile (H5N1 Clade 1 & 2.1)
H5N1 Vaccine 2007	\$420 M	sanofi pasteur Novartis GlaxoSmithKline	Acquired 11.2 M doses of pre-pandemic stockpile (H5N1 clade 2)

► Robinson R. BARDA Influenza Medical Countermeasures, May 18, 2008

## H5N1 vaccine stockpile, USA



► Robinson R. BARDA Influenza Medical Countermeasures, May 18, 2008



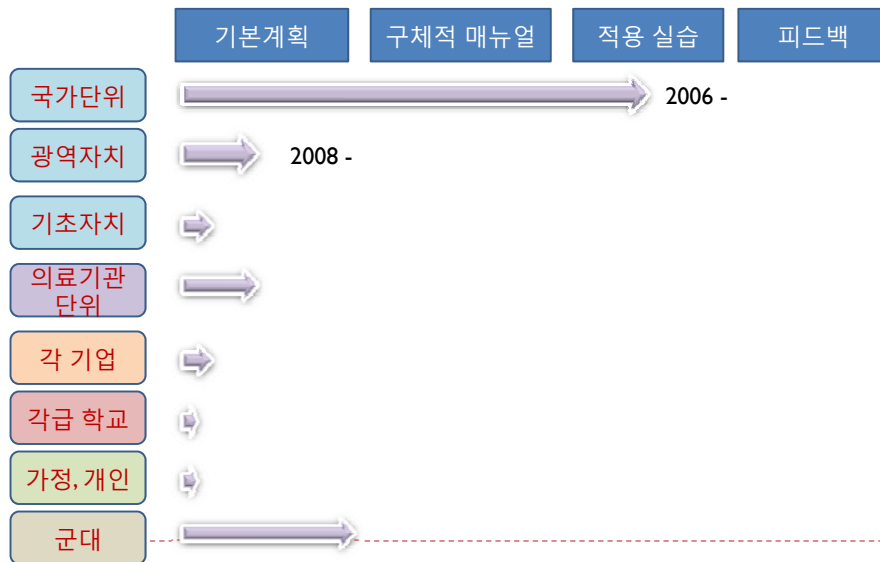
## 우리나라 백신 관련 연구개발 전략



## 대유행백신 요약

- ▶ 인플루엔자 백신 및 대유행백신, 대유행전 백신 등에서 우리나라는 이제 시작단계
- ▶ 백신은 국가적으로 전략적인 목적으로 키워나가야 함
- ▶ 백신개발에 대한 기술과 생산설비는 국가 생존 산업 중의 하나로 간주해야 함.

## PI 대비 및 대응요소 평가 : 주체 단위별



### < III. 신종인플루엔자 대유행 대비 및 대응계획 > 요약

- ▶ 세계적으로 준비된 국가와 준비안된 국가로 나뉜다. 격차가 커서 대유행시 피해정도에 반영될 것이다.
- ▶ 우리나라는 국가단위의 대비계획에서 짧은 기간동안 다른 나라에서 장기간 해온 대비 및 대응계획에 도달하고 있다.
- ▶ 지자체, 의료기관, 군대, 민간회사, 가정 및 개인 단위로 구체적인 대비 및 대응계획이 필요하다.
- ▶ 항바이러스제, 백신 등에 대한 적극적인 투자로 하부구조를 확보할 필요가 있다.
- ▶ 현재 대비계획에 윤리적인 문제가 충분히 고려되어 있지 않다(우선순위결정, 군중모임의 금지 등등)