신종 인플루엔자 A (H1N1)의 진단과 치료

Review

위성현, 김우주^{1,*}가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, ¹고려대학교 의과대학 내과학교실

Diagnosis and Management of Novel Influenza A (H1N1)

Seong Heon Wie, Woo Joo Kim^{1,*}Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, ¹Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Since the World Health Organization has officially declared a global influenza pandemic, the number of human cases of pandemic influenza A (H1N1) in 2009 has been increasing in many countries. Especially from mid-October, the number of domestic cases of influenza A (H1N1) has been exponentially increasing, with the number of confirmed cases reaching over 100,000. The clinical symptoms of novel influenza A (H1N1) include fever, cough, sore throat, runny nose, myalgia, headache, chills and fatigue. Nucleic acid amplification tests, including real time RT-PCR assay specific for 2009 novel influenza A (H1N1) can be used in the patients with suspected influenza. Antiviral treatment by using neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir) is recommended by Centers for Disease Control and Prevention for treatment of novel influenza A (H1N1) disease. Personal and public efforts to control the outbreak of novel influenza A (H1N1) disease are required. Vaccination against pandemic H1N1 is important for personal health, but also to build community-level immunity to novel influenza A.

Keywords: Novel Influenza A (H1N1); Oseltamivir; Zanamivir

서론

2009년 4월 17일 미국 캘리포니아에서 신종 인플루엔자 A형 (H1N1) 바이러스에 감염된 소아가 발견되고, 4월 24일 미국 정부가 돼지에서 유래된 신종 인플루엔자가 시작되었음을 공표하였으며 동시에 멕시코에서 854명의 의심환자와 59명의 사망자를 발표해 전 세계를 공포에 떨게 하였다. 4월 25일 세계보건기구(WHO)는 긴급회의 후 신종 인플루엔자에 의한 대유행 가능성을 경고하면서 ‘국제적인 공중 보건 위기 상황’

을 선포하였고 4월 27일과 29일에 평소 유지해오던 대유행 경보 수준 3단계를 각각 4단계와 5단계로 급박하게 격상시켰다. 초기에 멕시코와 미국 등 북미 지역에서만 국한되어 유행하던 신종 인플루엔자가 유럽, 아시아 및 오세아니아 대륙에 전파되면서 WHO는 6월 11일에 금세기 최초의 인플루엔자 대유행을 선언하였다.¹⁻³⁾

2009년 10월 11일까지 WHO는 전 세계적으로 399,232명이 신종 인플루엔자로 확진되었고 4,735명 이상의 사망자가 발생한 것으로 보고하였다. 물론 많은 국가들에서 환자수의 집계를 중단한 상태이므로 발생 환자수와 사망자는 이보다 더 많을 것으로 추정하고 있다. 2009년 10월 WHO 보고에 따르면 북반구 온대 기후지역에 있는 많은 나라에서 인플루엔자 증상을 보이는 비율이 이전의 가을이나 초겨울에 증가하는 비율보다 더 많이 증가하고 있다. 국내에서도 8월 중순에서 10월 중순까지 인플루엔자 유사환자 비율이 유행 주의보 기준을 훨씬 초과하고 있으며, 10월 중순 이후는 신종 인플루엔자 확진 환자가 학생들을 중심으로 급격하게 증가하고 있다.

Received: November 2, 2009, Accepted: November 5, 2009

*Corresponding Author: Woo Joo Kim

Tel: 02-2626-3051, Fax: 02-2626-1105

E-mail: wjkim@korea.ac.kr

Korean Journal of Family Medicine

Copyrights © 2009 by The Korean Academy of Family Medicine

현재까지 분석된 대유행 신종 H1N1 인플루엔자 바이러스는 항원형이나 유전학적으로 A/California/7/2009-like pandemic H1N1 2009 virus와 유사한 것으로 보고되어 있다. 미국 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention)는 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스를 북미의 돼지, 사람 및 조류 인플루엔자 바이러스와 유라시아 돼지 인플루엔자 바이러스의 유전자들이 혼합된 4종 재편성 바이러스로 보고하였다. 급성 신종 인플루엔자 바이러스는 인류가 경험하지 못한 바이러스이면서 사람 간에 효과적인 감염전파 능력을 가지고 있으며 일부에서는 사망을 초래하고 있다. 그러므로 신종 인플루엔자의 신속한 진단, 치료 및 예방을 위한 노력이 매우 중요하다.

진단

1. 임상 소견

신종 인플루엔자의 잠복기, 감염경로 및 초기 임상 증상은 계절인플루엔자와 별 차이가 없는 것으로 알려지고 있다. 신종 인플루엔자의 잠복기는 계절 인플루엔자와 비슷한 1-7일로 알려져 있고, 대부분 감염자와 접촉 후 1-4일 이내에 발병한다.

임상 증상은 계절 인플루엔자와 마찬가지로 발열(90% 이상), 기침(90% 내외), 인후통(60-70%), 콧물, 두통 및 근육통(60% 내외) 등이 나타나며, 설사와 구토 등 위장관 증상이 환자의 10-25%에서 발생한다.

신종 인플루엔자는 열이 없는 경증의 상부 호흡기 감염증에서, 원발성 바이러스성 폐렴, 이차성 세균성 폐렴 및 생명을 위협할 수 있는 중증의 폐렴 등 다양한 임상 양상을 보일 수 있다. 대부분의 경우는 경증으로 나타나 항바이러스제 투약 없이도 7일 이내에 자연 치유되지만 2-5% 정도는 입원을 요하는 것으로 알려져 있다.^{4,5)}

호흡부전을 보이는 폐렴이나 다발성장기부전의 소견을 보이는 경우에 입원이 필요하며, 증상 시작 후 3일 이상 고열이 지속되거나 호흡 곤란, 객혈, 흉통 등이 동반되는 경우들이 중증을 시사할 수 있는 임상 소견들이다. 입원 환자의 검사실 소견으로는 혈중 LDH 증가, 신부전, 림프구 감소증, 백혈구 감소증 또는 백혈구 증가증, CPK 증가 등이 있고 흉부 X-선 소견으로는 양측성, 다발성 침윤이 대표적인 소견이다.

입원 또는 사망자에 관한 논문 등을 분석하였을 때, 65세 이상 성인, 만성 폐질환, 심혈관질환, 당뇨병, 만성 신질환, 만성 간질환, 면역결핍질환, 5세 미만 소아, 임신부 등이 합병증

Table 1. Groups at high risk for complications of novel influenza A (H1N1).

Adults $\geq$ 65 y of age
Children < 5 y (especially children younger than 2 y old)
Pregnant women
People who have chronic medical conditions
Blood disorder (including sickle cell disease)
Cancer
Chronic liver disease
Chronic lung disease (including asthma or chronic obstructive pulmonary disease)
Chronic metabolic disorder (including diabetes mellitus)
Chronic renal disease
Heart disease (excluding hypertension)
Immunosuppressed state (HIV, transplantation, immunosuppressive therapy)
Neurological disorders (epilepsy, cerebral palsy, brain or spinal cord injuries)
Neuromuscular disorders (muscular dystrophy and multiple sclerosis)

발생의 가능성이 높은 고위험군으로 분류되고 있다(Table 1).⁶⁻⁸⁾

2. 실험실적 진단

발열 및 기침, 인후통 등 호흡기 증상만으로는 신종 인플루엔자와 계절 인플루엔자의 감별이 어려우므로 신종 인플루엔자 감염이 의심되는 경우는 실험실적 진단을 실시해야 확인할 수 있다. 임상적인 증상이 경미한 경우에는 반드시 실험실적 검사가 필요하지는 않지만, 신종 인플루엔자 의증으로 입원하는 환자, 치료나 감염 관리 및 접촉자 관리를 위하여 확진이 필요한 경우, 신종 인플루엔자 감염이 의심되는 급성 질환으로 사망한 환자의 경우는 실험실적 검사가 필요하다.^{8,9)} 그러나 실험실적 확진 검사 실시의 필요성은 신종 인플루엔자의 지역사회 유행 상황에 따라 달라질 수 있는데, 유행 초기에는 모든 의심 환자나 추정 환자를 대상으로 확진 검사를 시행하지만, 지역사회에서 지속적으로 발생하고 환자수가 증가하는 경우에는 의료 자원의 효율적 이용을 위하여 고위험군 환자나 입원한 중증 환자들에 대해서만 주로 시행할 수도 있다. 급성 열성호흡기 질환자에서 real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR), conventional RT-PCR, 바이러스 배양 등을 통해 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 감

염이 확인되면 신종 인플루엔자 A (H1N1)으로 확진할 수 있다. 바이러스 배양을 통해서도 확진이 가능하지만 적어도 2-3일의 시간이 소요되기 때문에 신속한 진단을 위해서는 주로 real-time RT-PCR이 확진검사법으로 이용되고 있다.

확진 검사를 실시하기 위해서는 구강인두, 비인두, 비강 등에서 채취된 상부호흡기검체가 필요하다. 증상이 발생한 후 빠른 시간 내에 도말이나 흡인을 통해 검체를 채취해야 한다. 기관폐포세척술(BAL)이나 객담도 검체로 이용될 수 있고 기관 삽관된 상태에서는 기관흡인으로 채취될 수 있다. 채취된 검체는 무균 상태의 수송배지에 넣어 4°C로 유지하여 가급적 24시간 이내에 검사실로 보낸다.^{9,10)}

인플루엔자 바이러스에 대한 신속항원검사는 30분 이내에 결과를 확인할 수 있어 계절인플루엔자의 진단에 유용하게 사용되고 있다. 그러나 신종인플루엔자에 대한 신속항원검사의 민감도는 9.6-51%로 계절인플루엔자의 70-80%에 비해 낮게 보고되고 있어 확진검사로 사용될 수 없다.^{11,12)}

치료

1. 항바이러스제 치료

인플루엔자 치료에 효과적인 항바이러스제로는 neuraminidase 억제제인 oseltamivir와 zanamivir, M2 단백질을 억제하는 amantadine과 rimantadine 등이 있다. 신종 인플루엔자 바이러스는 amantadine과 rimantadine에 대해서 내성을 보여, 효과적인 항바이러스제로는 oseltamivir와 zanamivir가 권장되고 있다. 2008년과 2009년의 계절 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스가 oseltamivir에 대해 내성을 보이는 경우가 많았지만, 대유행 신종 인플루엔자 A (H1N1)의 경우는 oseltamivir에 감수성을 보이고 있다. 그러나 2009년 8월에 신종 인플루엔자 A (H1N1)에서 oseltamivir 내성 바이러스주가 보고되었고, 2009년 가을과 겨울에 유행할 계절 인플루엔자와의 재편성에 따라 oseltamivir 내성의 획득 가능성을 배제할 수 없는 상황이다.^{13,14)} 특히, 바이러스 증식 기간이 길고 바이러스 배출량이 많은 면역저하환자나 소아의 경우는 내성이 더 쉽게 유도될 수 있다.

신종 인플루엔자 환자에 대한 neuraminidase 억제제의 투여 효과를 연구한 객관적인 연구 결과는 아직까지 보고되지 않았다. 따라서 계절 인플루엔자에 대한 neuraminidase 억제제의 치료 효과를 신종 인플루엔자 환자에게 적용하고 있다. 인플루엔자의 임상 증상이 시작되고 36-48시간 이내에 oseltamivir를 투여하면 증상 기간을 1-2일 단축시키고, 세균성 폐렴 등 하부 호흡기 감염을 감소시키는 것으로 보고되어

있다. 계절 인플루엔자에 대한 oseltamivir의 임상 효과에 관한 연구 결과를 바탕으로 할 때, 신종 인플루엔자에서도 증상 시작 2일 이내에 oseltamivir 등의 neuraminidase 억제제를 투여하면 이환기간을 단축시키고, 폐렴 등 합병증 발생이 감소할 것으로 예상하고 있다. 또한 일부 연구에서는 인플루엔자의 임상 증상이 시작되고 48시간 이후에 내원한 중증 환자에서도 항바이러스제 투여가 효과있다고 보고하고 있어 증상 시작 2일 이후의 중증 인플루엔자나 폐렴 환자에 대해서도 항바이러스제가 투여될 수 있다.^{7,9)}

신종 인플루엔자 의심 환자나 확진 환자에는 neuraminidase 억제제가 투여될 수 있지만, 모든 신종 인플루엔자 환자에서 항바이러스제 치료가 필요한 것은 아니다. 지역사회에서 신종 인플루엔자 환자가 급격히 증가하는 경우는 역학적 특성, 공중보건대책의 목표, 및 국가의 항바이러스제 비축량에 따라 환자 발생 상황에 대응할 수 있는 적절한 치료 기준을 적용해야 한다. 일반적으로는 경증 환자에 대해서는 투약 없이 7일간의 자택 격리가 권장되고 고위험군에 한하여 항바이러스제가 투여될 수도 있지만, 발생 상황에 따라서는 인플루

Table 2. Neuraminidase inhibitors for the treatment and prevention of influenza.

Agent, group	Treatment (5 days)	Prevention (10 days)
Oseltamivir (Tamiflu)		
Adults	75 mg capsule twice daily	75 mg capsule once daily
Children (≥ 12 mo)		
15 kg or less	30 mg twice daily	30 mg once per d
15-23 kg	45 mg twice daily	45 mg once per d
24-40 kg	60 mg twice daily	60 mg once per d
> 40 kg	75 mg twice daily	75 mg once per d
Infants (< 12 mo)		
< 3 mo	12 mg twice daily	*
3-5 mo	20 mg twice daily	20 mg once per d
6-11 mo	25 mg twice daily	25 mg once per d
Zanamivir (Relenza)		
Adults	10 mg inhalations twice daily	10 mg inhalations once daily
Childrens	10 mg inhalations twice daily (≥ 7 y or older)	10 mg inhalations once daily (≥ 5 y or older)

*Not recommended unless situation judged critical.

엔자 의심 환자들에게 확진 검사 없이 경험적으로 항바이러스제의 투여가 권장될 수도 있는데, 공중보건대책의 목표에 따라 발생 상황이나 의료 자원 등을 참고하여 신중하게 결정되어야 할 것이다.⁹⁾ 국내의 경우도 4월 말 멕시코를 여행하고 귀국한 51세 여자가 신종 인플루엔자 A (H1N1) 감염으로 확진되었다. 8월 15일 첫 사망자가 발생한 이후 고위험군, 중증 환자 위주로 항바이러스제 투여 정책을 유지하였으나, 10월 말 이후 사망 환자들이 속출하고 감염자들이 폭발적으로 발생하면서 항바이러스제를 적극적으로 투여하도록 투여 기준이 일부 완화되었다.

신종 인플루엔자에 사용될 수 있는 항바이러스제로 oseltamivir는 경구로 복용하고, zanamivir는 별도의 기구를 이용하여 흡입하는데 용법과 용량은 Table 2와 같다. 1세 미만에서 oseltamivir의 치료 및 예방목적 투여는 신종 인플루엔자의 유행발생에 의해 한시적으로 승인되어 시행되고 있다. Oseltamivir는 복용자의 2-10%에서 일시적인 오심, 구토, 복통 및 설사 등의 위장관 부작용이 있을 수 있는데, 이는 음식과 함께 복용하면서 감소될 수 있다. Oseltamivir는 신장으로 배설되므로 사구체여과율이 30 mL/minutes 미만인 신기능저하 환자에서는 감량하여 투여하거나 zanamivir의 투여가 권고되고 있다. Zanamivir는 신부전 환자에서 감량할 필요는 없지만, 5세 이하 소아 또는 노인에서는 흡입 기구 사용이 익숙하지 않아 투약이 어려울 수 있다. 또한 천식 등 기관지 과민성이 있는 환자에서는 흡입용 zanamivir가 기관지 수축을 초래할 수 있으므로 속효성 기관지확장제를 준비하고 zanamivir를 투여해야 한다.^{7,9)}

2. 임신부에서 치료

임신부는 계절인플루엔자 감염 후에 합병증의 발생 가능성이 높다고 알려져 있는데, 신종 인플루엔자에도 취약하고 감염 시 사망 사례가 보고되고 있어 고위험군으로 분류되고 있다. 감염된 임신부의 증상은 일반적인 신종 인플루엔자 증상과 큰 차이가 없고 대부분 경미한 경과를 보이지만, 일차성 바이러스성 폐렴이나 이차성 세균성 폐렴들과 같은 합병증의 발생 가능성이 높아 조기 진단과 치료가 요구된다. Neuraminidase 억제제는 “임신 C군” 약제로 분류되고 있고 안정성이 정확하게 확인된 바 없지만, 임신 중 oseltamivir나 zanamivir를 복용한 여성이나 태어난 영아에서 아직까지 이상 반응은 보고되지 않았다. 임신이 oseltamivir나 zanamivir 투여의 금기증은 아니며, 임신부나 태아에 대한 이상 반응이 알려져 있지 않으므로 신종 인플루엔자가 의심되거나 확진된 임신부에서는 투여의 이점과 위험성을 비교하여 신중하게 투여

할 수 있다.^{9,15)}

3. 화학적 예방

신종 인플루엔자 확진 또는 추정 환자의 가정 내 밀접한 접촉자, 적절한 개인 보호 장구를 착용하지 않은 상태에서 접촉한 의료인 혹은 방역요원에 대해서는 화학적 예방요법이 추천된다. 화학적 예방요법에 사용될 수 있는 항바이러스제로 oseltamivir나 zanamivir가 사용될 수 있고 용법과 용량은 Table 2와 같다. 노출 후 화학적 예방요법은 신종 인플루엔자 감염이 확진되거나 의심되는 사람과 밀접하게 접촉한 상황을 근거로 마지막 접촉 이후 10일 동안 시행되어야 한다. 신종 인플루엔자 확진 환자는 대개 증상 발생 1일 전부터 증상 발생 7일까지 감염력이 있다고 알려져 있으므로 이 기간 중에 개인 보호 장구 없이 밀접하게 접촉한 의료인의 경우에 화학적 예방요법이 필요하다. 감염력이 없는 기간에 노출되었거나 집단(학교, 직장)내에서 바이러스에 노출될 가능성이 있는 건강한 성인이나 아이들에게 반드시 예방적 화학요법이 필요한 것은 아니다.^{7,9)}

4. 예방 접종

신종 인플루엔자의 예방을 위한 가장 좋은 해결책은 백신의 개발 및 투여이다. 미국, 일본, 유럽 등의 선진국에서 신종 인플루엔자 백신을 개발하여 투여중이다. 국내의 회사에서도 신종 인플루엔자 백신을 개발하여 임상 시험을 시행하였다. 10월말부터 국내에서도 의료인을 시작으로 백신접종이 진행되고 있고, 초, 중, 고교 학생과 고위험군, 일반인 등에 대한 예방 접종이 성공적으로 진행되어 신종 인플루엔자의 광범위한 유행이 차단될 것을 기대하고 있다.

결론

2009년 6월 11일에 WHO는 금세기 최초의 인플루엔자 대유행을 선언하였고 국내에서도 10월 중순 이후로 신종 인플루엔자 확진 환자가 급격하게 증가하고 있다. 신종인플루엔자의 임상 증상 등은 계절인플루엔자와 큰 차이가 없는 것으로 알려지고 있으며 신속한 진단을 위해서 real-time RT-PCR 방법이 널리 이용되고 있다.

신종 인플루엔자 바이러스에 효과적인 항바이러스제로는 oseltamivir와 zanamivir가 권장되고 있으며, 치료 및 화학적 예방요법에 이용되고 있다. 신종 인플루엔자의 예방을 위해서는 손씻기와 마스크 착용, 기침 예절 준수 등을 철저히 시행

해야한다. 신종 인플루엔자의 확산을 차단하기 위한 가장 좋은 해결책은 예방 백신의 개발 및 투여이다.

요약

멕시코와 미국 등 북미 지역에서 시작된 신종 인플루엔자가 전 세계로 전파되면서 WHO는 6월 11일에 급세기 최초의 인플루엔자 대유행을 선언하였고, 국내에서도 10월 중순 이후는 신종 인플루엔자 확진 환자가 학생들을 중심으로 급격하게 증가하여 약 100,000명 이상의 확진 환자가 보고되어 있다. 신종인플루엔자의 임상 증상은 계절인플루엔자와 별 차이가 없는 것으로 알려지고 있는데, 발열, 기침, 인후통, 콧물, 두통 및 근육통 등이 나타나며, 설사와 구토 등 위장관 증상이 나타나기도 한다. 잠복기는 계절 인플루엔자와 비슷한 1-7일로 알려져 있고, 대부분 감염자와 접촉 후 1-4일 이내에 발병한다. 급성 열성호흡기질환 환자에서 real-time RT-PCR, conventional RT-PCR, 바이러스 배양 등을 통해 신종 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 병원체 감염이 확인되면 신종 인플루엔자 A (H1N1)으로 확진할 수 있다. 신속한 진단을 위해 주로 real-time RT-PCR이 확진검사법으로 이용되고 있다. 신종 인플루엔자 바이러스에 효과적인 항바이러스제로는 oseltamivir와 zanamivir가 권장되고 있다. 신종 인플루엔자로 진단된 성인 환자의 치료를 위해서는 oseltamivir 75 mg 캡슐을 1일 2회, 5일간 투여할 수 있다. 노출 후 화학적 예방을 위해서는 oseltamivir 75 mg 캡슐을 1일 1회로, 10일간 투여한다. 신종 인플루엔자의 예방을 위한 가장 좋은 해결책은 백신의 개발 및 투여이다.

중심단어: 신종 인플루엔자; Oseltamivir; Zanamivir

REFERENCES

- Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009;324:1557-61.
- Turbelin C, Pelat C, Boelle PY, Levy-Bruhl D, Carrat F, Blanchon T, et al. Early estimates of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus activity in general practice in France: incidence of influenza-like illness and age distribution of reported cases. *Euro Surveill* 2009;14:19341.
- Garske T, Legrand J, Donnelly CA, Ward H, Cauchemez S, Fraser C, et al. Assessing the severity of the novel influenza A/H1N1 pandemic. *BMJ* 2009;339:b2840.
- World Health Organization. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:185-9.
- Kaufman MA, Duke GJ, McGain F, French C, Aboltins C, Lane G, et al. Life-threatening respiratory failure from H1N1 influenza 09 (human swine influenza). *Med J Aust* 2009;191:214-6.
- Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill* 2009;14:19309.
- Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective: emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med* 2009;361:279-86.
- Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008;121:258-64.
- Kim WJ. Epidemiology, clinical manifestations, and management of pandemic novel influenza A (H1N1). *Korean J Med* 2009;77:157-64.
- Carr MJ, Gunson R, Maclean A, Coughlan S, Fitzgerald M, Scully M, et al. Development of a real-time RT-PCR for the detection of swine-lineage influenza A (H1N1) virus infections. *J Clin Virol* 2009;45:196-9.
- Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, Arora S, Bornfreund M, Falk L, et al. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. *J Clin Virol* 2009;45:191-5.
- Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;361:728-9.
- Scalera NM, Mossad SB. The first pandemic of the 21st century: a review of the 2009 pandemic variant influenza A (H1N1) virus. *Postgrad Med* 2009;121:43-7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients-Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:893-6.
- Mangtani P, Mak TK, Pfeifer D. Pandemic H1N1 infection in pregnant women in the USA. *Lancet* 2009;374:429-30.