

## II 조류인플루엔자 A/H7N9

정영주<sup>1,2</sup>, 최상호<sup>3</sup>

<sup>1</sup>울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과 및 만성기도폐쇄성질환 임상연구센터, <sup>2</sup>서울아산병원 건강증진센터, <sup>3</sup>울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과

중심 단어: 인플루엔자, 조류인플루엔자, H7N9

Corresponding author: Sang-Ho Choi, M.D.

Department of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olymphic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3304, Fax: +82-2-3010-6970, E-mail: sangho@amc.seoul.kr

### 1. 인플루엔자의 일반적인 특성

인플루엔자는 겨울철에 유행하는 급성 호흡기바이러스 감염으로 매년 인구의 10% 정도가 감염된다. 인플루엔자 바이러스는 orthomyxovirus과에 속하는 single chain, spiral RNA virus로, 항원 형에 따라 A, B, C형으로 분류되며 각각의 숙주, 역학과 임상양상에 차이가 있다. A형 인플루엔자는 사람뿐만 아니라 돼지, 조류에도 감염되며, 유행(epidemic)과 대유행(pandemic)을 일으킨다<sup>1</sup>. B형 인플루엔자는 주로 사람 감염을 일으키고 항원 변이가 적어 대유행과 관련성은 낮으나 종종 중증질환을 일으키기도 한다<sup>2</sup>. C형 인플루엔자는 사람 및 돼지에서 발견되는데 대부분 경증 질환을 일으키고, 유·소아 호흡기 질환의 원인이기도 하다<sup>3,4</sup>.

A형 인플루엔자 바이러스는 표면항원인 hemagglutinin (HA)와 neuraminidase (NA)에 의해 아형(subtype)이 결정된다. HA는 바이러스가 숙주세포에 부착하는 데 중요한 역할을 하는데 H1~H16까지 알려져 있다. NA는 감염된 세포로부터 증식된 바이러스가 유리되어 새로운 세포를 감염시킬 수 있도록 숙주세포의 수용체와 바이러스 입자간의 결합을 끊어주는 역할을 하며, N1~N9의 9가지 NA가 발견되었다. 인플루엔자 바이러스는 종(species) 특이성이 있어서 사람에서는 세 가지 HA (H1, H2, H3)와 두 가지(N1, N2)를 가진 바이러스가 주로 감염을 일으킨다<sup>1</sup>.

인플루엔자는 항원변이를 통하여 매년 크고 작은 새로운 유행을 일으킨다. 항원변이에는 기존의 HA, NA 유전자의 점상 돌연변이로 근소한 항원변이가 발생하는 항원 소변이(antigenic drift)와, 새로운 HA 또는 NA를 획득하여 기존에 계절성 유행을 일으키던 아형과 전혀 다른 아형이 되는 것을 항원 대변이(antigenic shift; 예) H3N2 → H2N2)가 있다. 항원 소변이는 A, B형 인플루엔자를 중심으로 거의 매년 일어나기 때문에 계절 인플루엔자유행(seasonal epidemic)의 원인이 된다. 항원 대변이는 A형 인플루엔자에서 일어난다. 새로운 아형의 바이러스가 출현하여 지속적인 사람간 감염(sustained human to human transmission)이 가능하게 되면 일반인구에서 면역성이 없으므로 전세계에 걸친 대규모의 유행, 즉 인플루엔자 대유행이 일어나게 된다<sup>1</sup>.

### 2. 인플루엔자의 대유행(Pandemic Influenza)

20세기에 인류는 4회의 인플루엔자 대유행을 겪었는데, 이중 가장 피해가 컸던 1918년 A/H1N1 스페인 독감(Spanish flu) 대유행 때는 세계적으로 약 4,000~5,000만 명이 목숨을 잃었다. 이후 항원 대변이를 통해 1957년 A/H2N2 아시아 대유행 및 1968년 A/H3N2 홍콩 대유행이 있었다. 1977년에는 A/H1N1가 다시 출현하여 러시아

독감 대유행이 있었고, 1968년에 출현한 A/H3N2, B형과 함께 계절 인플루엔자의 주요 원인 바이러스가 되었다<sup>1,5,6</sup>. 2009년 유라시아 돼지 인플루엔자 A/H1N1 바이러스와 기존의 3종 유전자 재편성(triple reassortant) 돼지 인플루엔자 바이러스 간에 유전자 재편성이 일어난 4중 재편성(quadruple reassortant) 바이러스인 2009 influenza A/H1N1이 출현하여 인플루엔자 대유행을 일으켰다<sup>7,8</sup>.

2009년 4월 24일 멕시코와 미국에서 처음 확인된 돼지유래 신종 인플루엔자 A/H1N1 바이러스에 의한 사람감염 유행은 항공여행객을 통하여 4~6주 만에 전 세계 모든 대륙에 전파되었으며, 국제보건기구(World Health Organization, WHO)는 2009년 6월 11일에 21세기 최초의 인플루엔자 대유행을 선언하였다<sup>6,8</sup>. 우리나라에서도 2009년 전국적으로 적어도 76만 명의 확진 환자가 발생하였고, 2010년 10월말까지 270명(0.03%)의 환자가 사망하였다<sup>9</sup>. 이후 2009 influenza A/H1N1, A/H3N2, B는 계절 인플루엔자의 원인으로 정착하였다<sup>10</sup>.

### 3. 조류인플루엔자의 사람감염

조류인플루엔자는 A형 인플루엔자 바이러스에 의해 발생하는 조류의 감염성 질환이다. 야생오리와 같은 철새들이 자연에 존재하는 가장 흔한 병원소이지만, 철새들은 증상이 없는 보균상태로 존재하거나 경한 증상만이 있는 경우가 대부분이다. 따라서, 철새의 이동경로를 따라 장거리 전파가 가능하며, 이를 통해 닭과 오리, 칠면조 같은 가금류(家禽類)들에게 감염을 일으키는 것으로 추정된다<sup>11</sup>.

조류에서는 모든 종류의 HA와 NA가 발견됨으로 이론적으로 모든 종류의 아형 조합이 가능하다. 조류를 감염시키는 인플루엔자 바이러스는 경미한 증상을 일으키는 종도 있고 치명적인 질병을 일으키는 것도 있다. 후자의 경우를 고병원성 조류 인플루엔자(high pathogenic avian influenza, HPAI)라고 하며, H5 또는 H7을 포함하는 아형의 A형 인플루엔자 바이러스가 원인이 된다<sup>12</sup>.

조류인플루엔자는 일반적으로 사람에게 감염을 일으키지 못한다. 이는 일반적으로 사람을 숙주로 하는 인플루엔자 바이러스의 HA는 인체내의 호흡기 상피세포에 연결된  $\alpha$  2,6-galactose를 포함하는 sialic acid receptor에 결합하는 반면, 조류 인플루엔자 바이러스 HA는 조류의 상피세포 내  $\alpha$  2,3-galactose를 포함하는 sialic acid receptor에 주로 결합하기 하기 때문이다<sup>13,14</sup>.

지금까지 조류에서 대규모 유행을 일으킨 바이러스는 H5N1, H7N7, H9N2 등이 있다. 1997년 5월 홍콩의 3세 소년이 H5N1에 감염된 닭으로부터 다른 중간매개 포유류 없이 직접 감염되었다. 환자로부터 분리된 바이러스는 당시 닭에서 유행한 HPAI로 조류 인플루엔자 바이러스가 다른 포유류에 대한 사전적응 과정 없이 조류-인간 종간의 벽(species barrier)을 넘어 호흡기 감염이 된 첫 사례였다. 당시 총 18명의 환자가 H5N1에 감염되었고 6명이 사망하였다<sup>15,16</sup>. 1999년 3월 홍콩에서 가벼운 인플루엔자 증상을 보인 두 명의 여자 어린이로부터 인플루엔자 A/H9N2 바이러스가 분리되었다<sup>17</sup>. 2003년 2월 네덜란드의 양계농장에서 고병원성 조류인플루엔자인 A/H7N7이 유행하였는데 사람에게 전파되어 89명의 환자가 발생하였다. 대부분은 바이러스성 결막염이었으나, 1명은 급성 호흡부전으로 사망하였다. 이 환자가 지금까지 H7 인플루엔자 감염으로 사망한 유일한 증례였다<sup>18</sup>.

1997년 홍콩에서 A/H5N1 조류인플루엔자 바이러스가 사람 감염을 초래한 이후, 2003년부터 2013년 현재까지 동남아시아 지역을 중심으로 중동 및 아프리카까지 확산되어, 현재까지 15개국에서 628명의 감염과 374명의 사망자가 발생하였다<sup>19</sup>. 이러한 나라들은 이미 H5N1이 가금류에 토착화 되었거나 도착단계로 진행하고 있는 지역으로, 제한된 범위에서 사람-사람간 전파가 일어나는 것으로 보인다. 또한, 중증 환자와 매우 밀접하게 장기간 보호장비 없이 접촉하였던 사람에서만 이차환자가 발생한 것으로 보아 현재까지 H5N1의 사람-사람간 전파는 쉽게 일어나지는 않고 있는 것으로 보인다<sup>20</sup>.

### 4. 조류인플루엔자 A/H7N9

2013년 2월부터 원인 미상의 급성호흡부전 및 치명적인 경과를 보이는 환자 발생이 중국의 중국 질병관리본부에

보고되었고, 3월 31일 중국 질병관리본부는 상하이(上海)에 거주하는 남성 2명과 안후이성(安徽省) 여성 1명이 새로운 인플루엔자 A/H7N9에 감염되었고 남성 2명이 사망하였다고 발표했다<sup>21-23</sup>. 2013년 5월 9일까지 총 131명의 환자가 확인되었고 이 중 32명이 사망하였다<sup>24</sup>.

### 1) 역학적 특성

2013년 4월 17일까지 중국에서 H7N9으로 확진된 82명의 환자의 특성을 분석한 연구에 의하면<sup>25</sup>, H7N9 감염의 연령범위는 2세에서 89세이고 나이의 중간 값은 63세였다. 이 중 73%가 남자였다. 기저질환이 76%에서 동반되어 있었고 48%에서 5세 미만 또는 65세 이상으로 합병증이 발병이 높은 연령이었다. 이전의 H7 인플루엔자는 경증 혹은 중등증의 질환을 일으키고 사망이 1명이었던데 비해 이번 H7N9은 21% (17/82)의 사망률을 보여 기존의 H7보다는 독성이 강하다고 판단된다<sup>25</sup>. 현재 중환자실에서 치료 중인 환자도 상당수 있기 때문에 사망률은 늘어날 전망이다.

현재 H7N9은 중국의 10개 지역에서 역학적인 관련성이 없이 산발적으로 발생하고 있다<sup>24</sup>. H5N1의 경우와는 달리 동물에서의 대규모 폐사는 아직까지 보고가 없다. 확인된 환자의 77%가 살아있는 가금류와 돼지 등에 노출력이 있는 점을 고려하면, H7N9 바이러스 감염은 실제로 무증상이거나 혹은 경미한 질환을 보이는 가금류나 돼지에서 직접 또는 가까운 접촉으로 전파되거나 감염된 가금류나 돼지 등에 오염된 환경에 노출되어 발생했을 가능성이 높다<sup>25</sup>. Chen 등<sup>26</sup>은 4명의 환자에서 분리된 H7N9 바이러스와 이들이 방문했던 시장의 닭의 배설물에서 분리된 H7N9 바이러스의 염기서열 비교를 통해 이러한 추정을 뒷받침하는 결과를 발표하였다. HA의 경우 99.4%, NA의 경우 99.7%의 염기서열이 서로 일치하였다.

H7N9 감염에 있어 가장 중요한 관심사는 대유행의 필수조건인 지속적 사람간 감염(sustained human to human transmission)이 발생하고 있는가이다. H7N9 감염자 82명과 긴밀한 접촉을 한 1,689명 중 1,251명에 대한 1주일의 추적관찰이 종료되었는데 H7N9 감염자는 한 명도 발견되지 않았다. 즉, 아직까지 H7N9에 의한 지속적 사람간 감염의 증거는 없다. 하지만, H7N9 추정 환자와 밀접한 접촉을 했던 두 가족에서 3명의 H7N9 확진 환자가 발생하였다. 즉, 제한적이고 비지속적인 사람-사람간 전염(limited nonsustained human to human transmission)의 가능성은 있다고 하겠다<sup>25,27</sup>. H5N1의 경우에도 동일한 가금류에 노출된 이후 발생한 가족간 감염사례 혹은 제한된 범위의 사람-사람간 감염이 확인된 바 있다<sup>20</sup>.

### 2) H7N9 바이러스의 유래

환자들에서 분리된 H7N9 조류인플루엔자 바이러스의 염기서열분석 결과 H7N9 바이러스의 8개의 유전자 분절(gene segment) 중 HA 유전자는 2011년도에 중국의 저장성(浙江省) 야생 오리에서 분리된 H7N3 (ZJ12) 바이러스와 매우 유사했고, NA 유전자는 우리나라의 야생 철새에서 분리된 H7N9 (KO14) 바이러스와 매우 유사했다. 나머지 6개의 유전자분절(PB2, PB1, PA, NP, M, NS)은 2012년 중국 북경의 철새에서 분리된 H9N2 (BJ16) 바이러스와 유사했다<sup>23,28,29</sup>. 즉, 현재까지의 분석으로는 여러 종류의 조류인플루엔자 바이러스들의 유전자가 재조합되어서 이번 H7N9 바이러스가 출현한 것으로 추정된다<sup>23,28,29</sup>.

### 3) H7N9 바이러스의 유전학적 특징

앞에서 언급한 것처럼 인플루엔자 감염은 HA가 숙주의 상피세포에 결합함으로써 가능하다. H7N9 바이러스 염기서열 분석에서 사람의  $\alpha$ 2,6-galactose를 포함하는 sialic acid receptor의 결합력을 증가시키는 것으로 알려진 변이들(Gln226Leu, Gly186Val, Thr160Ala, Ser138A)이 발견되었다<sup>23,26-29</sup>. 그 외에도, 포유류에서 조류인플루엔자의 증식 및 전파를 증가시키는 것으로 알려진 여러 유전자 변이(PB2 유전자의 Glu627Lys, NA 유전자의 69-72 deletion, M1 유전자의 Asn30Asp, NS1 유전자의 Pro42Ser)가 함께 발견되었다<sup>23,26,28</sup>. 이러한 유전적 변이들의 조합이 H7N9 조류인플루엔자 바이러스의 사람감염을 가능하게 한 원인으로 추정된다<sup>23,26-29</sup>. H7N9 바이러스의 경우 동물의 집단폐사가 발견되지 않았는데, 이는 조류 인플루엔자 감염의 고병원성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 HA 유전자 부위(cleavage site)의 삽입변이가 거의 없기 때문인 것 같다<sup>23,26,28</sup>. 항바이러스제의 내성과 관련된 변이의 경우, amanta-

dine이나 rimantadine에 대한 내성과 관련된 변이(M2 유전자의 Ser31 Asn)가 발견되었으나, neuraminidase inhibitor (oseltamivir, zanamivir)에 대한 내성 유전자 변이(Arg294Lys)는 한 명의 상하이의 환자에서 분리된 바이러스에서만 발견되었다<sup>23,26,28</sup>.

#### 4) H7N9 조류인플루엔자의 진단

H7N9의 진단은 기존의 인플루엔자와 동일하게 감염이 의심 또는 추정되는 경우 확진을 위한 실험실검사를 하게 된다. 확진 검사를 위해 상부호흡기 검체가 채취되어 사용된다. 검체는 비인두 도말/흡인 또는 비강 세척/흡인 검체가 가급적 증상 시작초기에 채취되어야 한다<sup>17</sup>. 조류인플루엔자 바이러스의 확진은 real-time RT-PCR 검사와 바이러스 세포배양을 통해 이루어지는데<sup>15</sup>, WHO는 H7N9 바이러스 진단을 위한 real-time RT-PCR 지침서를 발표하였다<sup>30</sup>.

#### 5) H7N9 조류인플루엔자의 치료

인플루엔자 치료에 효과적인 항바이러스제는 크게 2가지로 M2 억제제(amantadine, rimantadine)와 neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir)이다. 앞에서 언급한 것처럼, 이번에 분리된 H7N9 조류인플루엔자 바이러스는 M2 억제제에 대해서는 내성으로 생각되고, 대부분의 경우 neuraminidase inhibitors에는 감수성을 보인다<sup>19</sup>. 일반적으로 인플루엔자에 대한 항바이러스제는 발병 초기에 투여 시 효과가 있는 것으로 알려져 있다<sup>31</sup>. H7N9 바이러스 감염에 의한 초기 사례들의 경우는 항바이러스제 투여까지 7~8일이 소요되었다<sup>23</sup>. 폐렴 발병 후의 항바이러스제 투여가 질병경과를 바꾸는 데 도움이 될지는 불확실하다.

#### 6) 예방

인플루엔자의 예방에는 백신 접종이 최선의 방법이지만 최근 중국에서 H7N9형 조류인플루엔자 백신개발에 착수했다고 발표했고 백신 생산에 최소 6~8개월이 소요됨으로 현 시점에서 사용가능하지 않다<sup>32</sup>.

일반적인 호흡기 감염 예방수칙 등 생활수칙을 지키는 것이 중요하다. 조류독감 바이러스는 열에 약해 섭씨 75도 이상에서 5분만 가열해도 사멸하기 때문에 충분히 가열 조리를 한 경우는 감염가능성이 거의 없다. 직접 생고기를 요리하는 것은 자제하는 것이 좋다<sup>33</sup>.

WHO는 사람 간에 전파될 가능성은 낮다고 보고 중국으로의 여행 제한을 권고하고 있지는 않다. 하지만 중국 현지에서 가급적 가금류 농장, 전통시장 등의 방문은 피하는 것이 바람직하겠다<sup>33</sup>.

### 참 고 문 헌

- Cheong HJ. Influenza. Infectious diseases, 1st ed. Seoul: Koonja; 2007. p. 757-74.
- Paddock CD, Liu L, Denison AM, Bartlett JH, Holman RC, DeLeon-Carnes M, et al. Myocardial injury and bacterial pneumonia contribute to the pathogenesis of fatal influenza B virus infection. J Infect Dis 2012;205:895-905.
- Gouarin S, Vabret A, Dina J, Petitjean J, Brouard J, Cuvillon-Nimal D, et al. Study of influenza C virus infection in France. J Med Virol 2008;80:1441-6.
- Matsuzaki Y, Katsushima N, Nagai Y, Shoji M, Itagaki T, Sakamoto M, et al. Clinical features of influenza C virus infection in children. J Infect Dis 2006;193:1229-35.
- Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective--Emergence of influenza A (H1N1) viruses. N Engl J Med 2009;361:279-85.
- Lee CS. The diagnosis and treatment of Influenza. J Korean Med Assoc 2010;53:43-51.
- Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009;360:2605-15.
- Kim WJ. Novel influenza A/H1N1 pandemic:current status and prospects. J Korean Med Assoc 2009;52:787-94.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Analysis of reported pandemic influenza (A/H1N1 2009) virus infections in Korea, from April 2009 through August 2010, Sep 24, 2010. <http://www.cdc.go.kr/CDC/con->

- tents/CdcKrContentLink.jsp?fid=31&cid=12517&cty pe=6.
10. Korea Centers for Disease Control and Prevention, Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-2014 northern hemisphere influenza season and analysis of current Korean isolates. Mar 8, 2013. <http://www.cdc.go.kr/CDC/contents/CdcKrContentLink.jsp?fid=31&cid=20366&cty pe=6>.
  11. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, Tsang DN, Que TL, Shortridge KF, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351:467-71.
  12. Wood GW, McCauley JW, Bashiruddin JB, Alexander DJ. Deduced amino acid sequences at the haemagglutinin cleavage site of avian influenza A viruses of H5 and H7 subtypes. *Arch Virol* 1993;130:209-17.
  13. Ito T, Kawaoka Y. Host-range barrier of influenza A viruses. *Vet Microbiol* 2000;74:71-5.
  14. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4620-4.
  15. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998;351:472-7.
  16. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002;34 Suppl 2:S58-64.
  17. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PL, Lai RW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999;354:916-7.
  18. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:1356-61.
  19. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A (H5N1) reported to WHO, assessed May 2, 2013. [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/EN\\_GIP\\_20130426CumulativeNumberH5N1cases.pdf](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20130426CumulativeNumberH5N1cases.pdf).
  20. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus, Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 2008;358:261-73.
  21. National Health and Family Planning Commission, People's Republic of China. Guidelines of case clinical intervention and disease control and prevention of human infection with avian influenza H7N9 virus (in Chinese). <http://www.moh.gov.cn/mohwsyjbg/fkzs/list.shtml>.
  22. World Health Organization. Background and summary of human infection with influenza A(H7N9) virus - as of 5 April 2013. [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/update\\_20130405/en/](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/update_20130405/en/).
  23. Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med* 2013;368:1888-97.
  24. World Health Organization. Number of confirmed human cases of avian influenza A(H7N9) reported to WHO May 9, 2013. [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/influenza\\_h7n9/05\\_ReportWebH7N9Number.pdf](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/05_ReportWebH7N9Number.pdf).
  25. Li Q, Zhou L, Zhou M, Chen Z, Li F, Wu H, et al. Preliminary report: epidemiology of the avian influenza A (H7N9) outbreak in China. *N Engl J Med* 2013. [Epub ahead of print]
  26. Chen Y, Liang W, Yang S, Wu N, Gao H, Sheng J, et al. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome. *Lancet* 2013. [Epub ahead of print]
  27. Uyeki TM, Cox NJ. Global concerns regarding novel influenza A (H7N9) virus infections. *N Engl J Med* 2013;368:1862-4.
  28. Kageyama T, Fujisaki S, Takashita E, Xu H, Yamada S, Uchida Y, et al. Genetic analysis of novel avian A(H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013. *Euro Surveill* 2013;18(15).
  29. Liu D, Shi W, Shi Y, Wang D, Xiao H, Li W, et al. Origin and diversity of novel avian influenza A H7N9 viruses causing human infection: phylogenetic, structural, and coalescent analyses. *Lancet* 2013. [Epub ahead of print]
  30. World Health Organization. Real-time RT-PCR protocol for the detection of avian influenza A (H7N9) virus April 8, 2013. [www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/cnic\\_realtime\\_rt\\_pcr\\_protocol\\_a\\_h7n9.pdf](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/cnic_realtime_rt_pcr_protocol_a_h7n9.pdf).
  31. Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Impact of neuraminidase inhibitor treat-

- ment on outcomes of public health importance during the 2009-2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2013;207:553-63.
32. Mei L, Song PP, Tang Q, Shan K, Tobe RG, Selotlegeng L, et al. Changes in and shortcomings of control strategies, drug stockpiles, and vaccine development during outbreaks of avian influenza A H5N1, H1N1, and H7N9 among humans. *Biosci Trends* 2013;7:64-76.
  33. World Health Organization. Frequently asked questions on human infection caused by the avian influenza A (H7N9) virus. Update as of 30 April 2013. [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/faq\\_H7N9/en/index.html](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/faq_H7N9/en/index.html).