호흡기세포융합바이러스 아형에 따른 임상 양상 및 중증도에 영향을 미치는 인자에 대한 분석

위판혁, 김한솔, 정진아

동아대학교병원 소아청소년과

Analysis of factors affecting clinical feature and disease severity according to the subtypes of respiratory syncytial virus

Pan-Hyeok Wi, Han-Sol Kim, Jin-A Jung

Department of Pediatrics, Donga-A University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the most common causes of respiratory tract infections, especially in patients aged < 3 years. There are 2 antigenically different RSV subtypes, A and B. This study aimed to assess if the RSV subtype is independently associated with increased disease severity.

Methods: We retrospectively collected data from the medical records of children hospitalized with RSV infection, aged < 3 years at Dong-A University Hospital between September, 2014 and December, 2018.

Results: RSV A and RSV B infections were observed in 111 and 66 cases, respectively. Pneumonia was most commonly observed, followed by bronchiolitis in both subtypes. There were no significant differences between the groups regarding birth weight, gestational age, and incidence of having siblings. The duration of admission, duration of fever, and severity index were similar between the groups. The incidence of high fever (> 39°C) was slightly higher in the RSV B group (13.6%) than in the RSV A group (11.7%), although the difference was not statistically significant. Laboratory findings, including the neutrophil-lymphocyte ratio, were similar between the groups. The incidence of systemic steroid therapy was higher in the RSV A group (12.6%) than in the RSV B (3.0%) group ($P=0.03$). Patients aged < 12 months, the incidences of oxygen therapy ($P=0.03$) and systemic steroid therapy ($P=0.04$) were higher in the RSV A group, suggesting that patients aged < 12 months with RSV A infection may have clinically more severe disease.

Conclusion: We recommend intensive monitoring if RSV A infection is detected in young children under 12 months. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:213-219)

Keywords: Respiratory syncytial virus, Disease severity, Risk factors

서론

호흡기세포융합바이러스(respiratory syncytial virus, RSV)는 소아 호흡기감염의 가장 흔한 원인이다.¹ 질병관리본부에 따르면 RSV 감염은 국내에서 10월-3월에 호발하며, 지역사회 내에 RSV가 널리 존재하기 때문에 실제로 2세경에는 거의 모든 소아가 감염을 경험한다.² 잠복기는 2-8일(평균 5일)이며, RSV 감염의 임상적 증상은 경한 상부 호흡기 증상에서부터 심각한 모세기관지염까지 매우 다양하다.³ RSV 호흡기 감염의 중증도를 결정하는 인자는 아직

명확히 밝혀진 것은 없지만 숙주와 바이러스 인자에 의해 결정되는 것으로 생각되며, 발병 시 나이, 조산아, 저체중 출생아, 선천 심 폐질환 및 신생아기 호흡기질환 유무 등이 RSV 감염의 주요 숙주 위험 인자로 알려져 있다.^{4,5} 하지만, RSV 감염은 건강한 소아들에게도 심각한 호흡기 증상을 일으키는 것으로 알려져 있으며⁶ 이에 반해 바이러스의 부하정도, 바이러스 아형과 같은 RSV 감염의 중증도를 결정하는 바이러스 인자에 대해서는 명확히 밝혀진 바가 없다. RSV는 크게 A형과 B형의 두 가지 아군이 있다. 이 아군의 차이는 glycoprotein 단백질의 다양성에 기인하며 두 아군 내에서도 여

Correspondence to: Jin-A Jung <https://orcid.org/0000-0002-4243-6983>
Department of Pediatrics, Donga-A University College of Medicine, 32 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: +82-51-240-5124, Fax: +82-51-242-2765, E-mail: dnl23@naver.com
Received: March 17, 2020 Revised: June 17, 2020 Accepted: June 18, 2020

© 2020 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

러 항원형과 유전형이 존재한다.³ 앞선 몇몇 연구들에서는 바이러스 부하 정도와 RSV 아형에 따른 질병의 임상적 경과 및 중증도의 차이에 대한 연관성에 대해 연구하였다. 한 연구에서는 48명의 RSV 감염 환자를 대상으로 심박 수, 호흡 수, 천명음 유무, 산소포화도를 통해 질병의 중증도를 평가하였고, RSV A군에서 임상적 중증도가 높다고 보고하였다.⁷ 또 다른 연구에서도 RSV A군에서 기계환기 치료를 받은 비율과 심각성지수(severity index)가 높다고 밝히고 있다.⁸ 하지만 바이러스 아형과 질병의 중증도 사이에 연관성이 없다는 결과를 보여주는 연구도 있다.⁹ 이 연구에서는 RSV 감염으로 입원한 소아환자들에서 RSV 아형과 질병의 중증도 및 임상 경과와의 연관성을 확인하고, 중증도와 관련된 위험 인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2014년 9월부터 2018년 12월까지 동아대학교병원 소아청소년과에 급성호흡기감염으로 입원한 소아 환자들 중 RSV 양성으로 확진된 환자는 300명이었다(Fig. 1). 이들 중 모체로부터 이행한 중화항체가 높은 수준으로 존재하는 생후 1개월 미만 신생아 37명, 유병률이 낮으며 재감염이 흔하고 증상이 경미한 3세 이상 소아 18명, RSV A와 B 모두 양성으로 확인된 3명, 그리고 검사 후 추적 관찰에 실패한 1명을 제외한 241명 중 동시 감염을 제외한 RSV 단독감염인 177명의 환아들을 대상으로 연구를 시행하였다. 12개월 이하의 RSV A 단독감염에서 78명, RSV B 단독감염에서 45명으로 총 대상 환자의 약 70%를 차지하였기에, 12개월 이하 환아들을 대상으로도 추가적인 통계 분석을 시행하였다.

2. 방법

대상 환자들은 의무기록을 통해 나이, 성별, 재태 주 수, 출생 체중, 신생아 시기 호흡기질환 유무, 주 진단명, 동시 감염 유무, 형제의 호흡기감염 증상 유무, 가족의 아토피질환 과거력(기관지 천식, 알레르기비염, 아토피피부염) 유무를 후향적으로 조사하였다. 또한, 입원 전 호흡기 증상의 기간, 입원 기간, 38°C 이상의 발열 및 39°C 이상의 고열 발생 유무와 발열 기간, 입원 당시 호흡 수, 경피적 산소포화도, 심각성지수에 대하여도 조사하였다. 입원 후 산소 치료 또는 인공호흡기 치료, 전신적 스테로이드 사용 유무 및 기간에 대해서도 조사하였으며, 입원 당일 시행한 혈액검사를 통해 중성구 수(neutrophil count), 총 림프구 수(total lymphocyte count), 총 호산구 수(total eosinophil count), C 반응 단백(C-reactive protein, CRP), 혈청 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT), 혈청 아스파르테이트 아미노전이효소(aspartateaminotransferase, AST), 정맥혈 가스분석에서의 이산화탄소 농도를 조사하였다.

발열은 액와체온으로 38°C 이상으로 정의하였다. 내원 직후 경피적 산소포화도, 호흡 수를 조사하였으며 산소 치료는 수면이나 활동 시 산소포화도(SaO₂) 90% 이하이거나, 산소포화도 90% 이상이지만 호흡곤란, 빈호흡이 지속되는 경우 시행하였고, 기계환기는 산소 치료에도 불구하고 산소포화도가 90% 이상 유지되지 않거나 빈호흡, 가슴 뒤통감이 지속되는 경우 시행하였을 것으로 판단하였다. 또한 전신 스테로이드(주사 또는 경구)는 흡입용 기관지확장제 사용에도 불구하고 천명음이 지속되거나, 호흡곤란, 빈호흡이 지속되는 경우 사용하였을 것으로 조사하였다. 심각성지수는 심박 수, 호흡 수, 천명음 유무, 피부청색증 및 수유 가능 여부 경피적 산소포화도를 확인하여 점수화하였다.¹⁰

주 진단명은 흉부 호흡음 청진상 천명음이 청진되고 흉부 x-선상 폐의 과팽창과 측면 사진에서 흉곽 전후경의 증가를 보이는 경우 세기관지염으로, 흉부 청진에서 악설음이 들리고 흉부 x-선상 폐 실질의 침윤이 보이면 폐렴으로 분류하였다. 흡기 시 협착음이 들리고 경경거리는 기침을 하는 경우 크루프, 청진 및 흉부 x-선상 정상이면서 기침 증상이 있는 경우 기관지염으로 분류하였으며 이외의 임상적 양상은 기타로 분류하였다. 입원 후 24시간 이내에 비인두 분비물 검체를 채취하였고, 검사는 소아청소년과에 근무하는 담당의사가 시행하였으며 검체는 채취 후 즉시 검사실로 이송하였다. Advansure Respiratory Virus Real-time PCR kit (LG life sciences, Seoul, Korea)를 사용하여 RSV A, B, rhinovirus A/B/C, influenza virus A, B, parainfluenza virus 1, 2, 3, human metapneumovirus, coronavirus 229E, OC43, NL63, adenovirus, bocavirus를 확인하였다.¹¹

3. 통계 분석

연구 결과의 통계 분석 처리는 STATA ver. 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA)을 이용하였으며 신뢰구간은 95%로 하였다. 분석자료는 연속변수의 경우 평균 ± 표준편차로, 비연속변수는 빈도(%)로 표시하였다. RSV 아형에 따라 연속변수는 Student *t*-test를 실시하였고 비연속변수는 chi-square test를 실시하여 통계적 유의성을 평가하였다. 통계적 유의 수준은 0.05로 설정하였다. 또한 대상 환아들 중 12개월 이하 환아들에서는 산소 치료와 연관된 위험 인자를 분석하기 위해 multiple logistic regression analysis를 추가적으로 시행하였다.

결 과

1. 대상 환자군의 특징

연구 기간 동안 RSV 감염은 매년 확인되었으며, 2014년, 2016년, 2018년도에는 RSV A 감염이, 2015년, 2017년도에는 RSV B 감염이 우세하게 확인되었다(Fig. 1).

Fig. 1. Distribution of respiratory syncytial virus (RSV) infections during 5 years.

RSV 감염 환자 241명 중 RSV A 감염 환자는 155명, RSV B 감염 환자는 86명으로, 이 중 RSV A 단독감염은 111명, 복합감염은 44명이었고, RSV B 단독감염은 66명, 복합감염은 20명이었다.

RSV 단독감염군(177명)의 평균 연령은 RSV A군에서 9.7 ± 9.3 개월, RSV B군에서 10.2 ± 10.0 개월이었으며 두 군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다($P = 0.73$). 12개월 미만의 환자들에서의 평균 연령 또한 RSV A군에서 4.5 ± 3.7 개월, RSV B군에서 4.1 ± 2.9 개월로 차이를 보이지 않았다. 출생 시 평균 재태 주 수는 RSV A군에서 37.9 ± 3.3 주였으며, 37주 미만 미숙아는 17명으로 그 중 30주 미만은 7명(9%), 30–37주 미만 출생은 10명(10.6%)이었다. RSV B군에서 평균 재태 주 수는 37.4 ± 3.7 주였으며($P = 0.36$), 37주 미만 미숙아는 13명으로 그 중 30주 미만은 6명(6.3%), 30–37주 미만은 7명(9%)으로 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다. 출생 시 체중은 RSV A군에서 $2,989.7 \pm 718.9$ g, RSV B군에서 $2,976.9 \pm 778.9$ g으로($P = 0.91$) 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

과거 호흡기질환의 유무는 RSV A군에서 신생아 호흡곤란증후군(10명), 기관지폐이형성증(7명), 신생아 일과성호흡곤란증후군(3명), 태변흡입증후군(1명), 기흉(3명) 순이었으며, RSV B군에서는 신생아 호흡곤란증후군(9명), 기관지폐이형성증(3명), 기흉(2명), 신생아 일과성호흡곤란증후군(1명) 순이었으며 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

주 진단명은 두 군에서 모두 폐렴, 세기관지염, 기관지염, 크루프 순이었으며 유의한 차이는 없었다($P = 0.51$). 가족의 아토피질환력에서는 RSV A군에서는 3예(allergic rhinitis [AR] 2예, atopic dermatitis 1예), RSV B군에서는 1예(AR 1예)로 두 군에서 차이는 보이지 않았다($P = 0.61$) (Table 1).

2. 임상적 특징

입원 전 증상 발현 기간은 RSV A군에서 4.3 ± 2.7 일, RSV B군에서는 4.2 ± 3.5 일이었으며($P = 0.90$) 총 입원 기간은 RSV A군에서 6.4 ± 2.8 일, RSV B군에서 6.9 ± 3.8 일($P = 0.31$)로 두 군 간에 차이는 없었다. 입원 당시 38°C 이상 발열이 있었던 환자는 RSV A군에

Table 1. Demographics of study subjects

Variable	RSV A (N = 111)	RSV B (N = 66)	P-value
Age (mo)	9.7 ± 9.3	10.2 ± 10.0	0.73
Sex, male:female	63:48	39:27	0.76
Gestational age (wk)	37.9 ± 3.3	37.4 ± 3.7	0.36
< 30	7 (6.3)	6 (9.0)	
30–36 ⁶	10 (9.0)	7 (10.6)	
Birth weight (g)	$2,989.7 \pm 718.9$	$2,976.9 \pm 778.9$	0.91
Past history			
RDS	10 (9.0)	9 (13.6)	0.34
BPD	7 (6.3)	3 (4.6)	0.62
TTN	3 (2.7)	1 (1.5)	0.61
MAS	1 (0.9)	0 (0)	0.44
Pneumothorax	3 (2.7)	2 (3.0)	0.90
Respiratory infection	19 (17.1)	12 (18.2)	0.86
Diagnosis			0.51
Pneumonia	51 (45.9)	27 (40.9)	
Bronchiolitis	35 (31.5)	18 (27.3)	
Bronchitis	18 (16.2)	17 (25.8)	
Croup	2 (1.8)	3 (4.6)	
Miscellaneous	5 (4.5)	1 (1.5)	
Having siblings	60 (54.6)	39 (59.1)	0.56
Family history of atopy	3 (2.7)	1 (1.5)	0.61

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%).

RSV, respiratory syncytial virus; RDS, respiratory distress syndrome; BPD, bronchopulmonary dysplasia; TTN, transient tachypnea of newborn; MAS, meconium aspiration syndrome.

서 65명(58.6%), RSV B군에서 41명(62.1%)이었으며($P = 0.64$), 39°C 이상의 고열 발생 유무는 RSV A군에서 13명(11.7%), RSV B군에서 9명(13.6%)이었다($P = 0.71$).

호흡 수는 RSV A군에서 2.0 ± 2.4 일, RSV B군에서 2.1 ± 2.4 일이었으며 모두 두 군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다($P = 0.88$) (Table 2). RSV A군에서 33.6 ± 8.9 회/분, RSV B군에서 33.0 ± 7.5 회/분으로 두 군 간에 차이를 보이지 않았다($P = 0.67$). 입원 당시 경피적 산소포화도는 RSV A군에서 $97.0\% \pm 3.2\%$, RSV B군에서 $97.4\% \pm 1.7\%$ 로 유의한 차이는 없었다($P = 0.28$).

심각성지수는 RSV A군에서 6.3 ± 1.2 , RSV B군에서 6.2 ± 0.8 ($P = 0.47$)로 유의한 차이가 없었다(Table 2). 심각성지수 8점 초과 의 중등증 이상의 환자는 RSV A군에서 11명(9.9%), RSV B군에서 3명(4.6%)로 RSV A군에서 많았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P = 0.20$). 하지만 12개월 미만 환자들을 대상으로 한 경우 심각성지수는 RSV A군에서 6.7 ± 1.2 , RSV B군에서 6.5 ± 0.7 로 차이를 보이지 않았으나, 8점 초과인 환자는 RSV A군에서 5명(4.5%), RSV B군에서 0명으로 RSV A군에서 통계학적으로 유의하게 더 많았다($P = 0.05$) (Fig. 2).

Table 2. Clinical manifestations and laboratory findings of study subjects

Variable	RSV A (N=111)	RSV B (N=66)	P-value
Duration of symptoms before admission (day)	4.3±2.7	4.2±3.5	0.90
Duration of admission (day)	6.4±2.8	6.9±3.8	0.31
Fever			
≥ 38°C	65 (58.6)	41 (62.1)	0.64
≥ 39°C	13 (11.7)	9 (13.6)	0.71
Duration of fever (day)	2.0±2.4	2.1±2.4	0.88
Respiratory rate (breaths/min)	33.6±8.9	33.0±7.5	0.67
SpO ₂ at admission (%)	97.0±3.2	97.4±1.7	0.28
Severity index	6.3±1.2	6.2±0.8	0.47
> Score 8	11 (9.9)	3 (4.6)	0.20
Ventilator care	4 (3.6)	3 (4.6)	0.76
Duration of ventilator care (day)	6.3±3.3	8.3±3.1	0.43
Neutrophil count (/mm ³)	3,164.7±1,932.8	3,132.5±2,844.8	0.95
Total eosinophil count (/mm ³)	181.0±237.1	163.8±177.9	0.61
CRP (mg/dL)	0.9±1.2	0.9±1.4	0.85
SGOT (U/L)	57.0±46.1	69.0±74.1	0.19
SGPT (U/L)	39.1±49.5	40.1±66.3	0.87
pCO ₂ (mmHg)	38.2±9.5	38.8±7.9	0.68

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

RSV, respiratory syncytial virus; SaO₂, arterial oxygen saturation; CRP, C-reactive protein; SGOT, serum glutamic oxaloacetic transaminase; SGPT, serum glutamic pyruvic transaminase; pCO₂, partial pressure of carbon dioxide.

3. 치료 및 임상적 중증도의 비교

산소 치료를 시행한 경우는 RSV A군에서 13명(11.7%), RSV B군에서 3명(4.6%) ($P=0.20$)이었지만, 12개월 미만 환아들을 대상으로 하였을 경우 RSV A군에서 10명(12.8%), RSV B군에서 1명(2.2%)으로 RSV A군에서 통계학적으로 유의하게 많았다 ($P=0.03$) (Fig. 3). 산소 치료를 시행한 기간은 RSV A군에서 4.3 ± 3.7 일, RSV B군에서 8.0 ± 4.0 일로 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다 ($P=0.25$). 기계환기가 필요한 경우는 RSV A군에서 4명(3.6%), RSV B군에서 3명(4.6%) ($P=0.76$)이었으며, 기계환기를 시행한 기간은 RSV A군에서 6.3 ± 3.3 일, RSV B군에서 8.3 ± 3.1 일이었었다 ($P=0.43$) (Table 2).

스테로이드를 사용한 경우는 RSV A군에서 14명(12.6%), RSV B군에서 2명(3.0%)으로 RSV A군에서 유의하게 많았으며 ($P=0.03$), 12개월 미만 환아들에서도 RSV A군에서 10명(12.8%), RSV B군에서 1명(2.2%)으로 RSV A군에서 통계학적으로 유의하게 많았다 ($P=0.05$) (Fig. 4). 하지만 스테로이드를 사용한 기간은 RSV A군에서 4.4 ± 1.8 일, RSV B군에서 5.5 ± 0.7 일로 ($P=0.19$) 두 군 간에 차이는 없었다(data not shown).

4. 혈액학적 검사 결과 비교

중성구 수치는 RSV A군에서 $3,164.7 \pm 1,932.8/\text{mm}^3$, RSV B군에

Fig. 2. Numbers of severity index over score 8 according to the respiratory syncytial virus (RSV) subtypes. **Fig. 3.** Numbers of oxygen therapy according to the respiratory syncytial virus (RSV) subtypes. **Fig. 4.** Incidence of steroid therapy according to the respiratory syncytial virus (RSV) subtypes.

서 $3,132.5 \pm 2,844.8/\text{mm}^3$ ($P=0.95$)로 두 군 간에 차이는 없었다 (Table 3). 총 림프구 수치는 RSV A군에서 $6,381.8 \pm 2,458.1/\text{mm}^3$, RSV B군에서 $5,483.0 \pm 2,424.3/\text{mm}^3$ 로 RSV A군에서 유의하게 높았으며 ($P=0.05$), 12개월 미만 환아들을 대상으로 한 경우에서도

Table 3. The risk factors related to oxygen therapy under 12 months old

Variable	Odds ratio	SE	Wald	P-value
RSV type A	9.6	1.118	4.078	0.95
Neutrophil	1.0	0.000	4.572	0.05
Lymphocyte	1.0	0.000	8.554	0.61
PCO ₂	1.2	0.062	7.208	0.85

SE, standard error; RSV, respiratory syncytial virus; pCO₂, partial pressure of carbon dioxide.

RSV A군에서 5,671/mm³, RSV B군에서 4,890/mm³로 RSV A군에서 유의하게 더 높았다($P=0.04$) (Fig. 5).

총 호산구 수치는 RSV A군에서 $181.0 \pm 237.1/\text{mm}^3$, RSV B군에서 $163.8 \pm 177.9/\text{mm}^3$ 로 두 군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다($P=0.61$). CRP는 RSV A군에서 0.9 ± 1.2 , RSV B군에서 0.9 ± 1.4 로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. ALT는 RSV A군에서 $57.0 \pm 46.1(\text{U/L})$, RSV B군에서 $69.0 \pm 74.1(\text{U/L})$ 로 RSV B군에서 높았으나 통계학적으로 유의하지는 않았다($P=0.19$). AST는 RSV A군에서 39.1 ± 49.5 , RSV B군에서 40.1 ± 66.3 로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다($P=0.87$). 정맥혈 가스 분석에서 이산화탄소 농도는 RSV A군에서 $38.2 \pm 9.5 \text{ mmHg}$, RSV B군에서는 $38.8 \pm 7.9 \text{ mmHg}$ ($P=0.68$)로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

5. 12개월 이하 영아에서 산소 치료와 관련된 위험 인자 분석

산소 치료와 관련된 위험 인자를 분석한 결과 RSV A군이 RSV B군보다 산소 치료를 시행하는 경우가 9.6배 더 높았다(Table 3).

고 찰

이 연구를 통해 저자들은 RSV 감염에 있어서 RSV 아형과 질병의 중증도 및 임상 경과 차이에 대한 연관성을 확인하고자 하였다. 앞선 연구들에서는 RSV A 감염 시 중증도가 상승한다는 보고에서부터 RSV의 아형과 질병의 임상적 중증도 사이에는 차이가 없다는 연구까지 RSV의 아형과 질병의 심각도 사이의 연관성에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다.⁷⁹ 한 연구에서는 RSV A와 B 두 군의 분자유전학적 특징을 살펴보면서 표현되는 임상 증상의 차이 및 중증도 차이를 살펴본 여러 논문을 소개 하고 있다.¹² 3년간 RSV 감염 소아 1,589명을 대상으로 RSV A와 B 감염 시 중증도를 비교한 연구에서는 RSV A군에서 중환자실 입원 및 기계환기 치료를 받은 경우가 더 많았다고 보고 하였고¹³ 반면 다른 연구에서는 444명의 RSV 감염 소아들을 대상으로 한 RSV 아형과 중증도 차이 연구에서 RSV A와 B 두 군 사이에 차이가 없다고 보고하였다.¹⁴

이 연구에서는 객관적으로 중증도를 알아볼 수 있는 심각성지수를 측정하였으나, 두 군 사이에서 차이가 없었다. 하지만 심각성 지수가 8점 초과인 중등증-중증 환자의 경우 통계학적으로 유의

Fig. 5. Total lymphocyte count according to the respiratory syncytial virus (RSV) subtypes.

한 차이는 없었으나 RSV A군에서 더 많은 경향을 보였다. 또한 RSV A군에서 전신스테로이드를 사용한 경우가 통계학적으로 유의하게 많았다($P=0.03$). 이는 RSV A군에서 임상적 증상이 더 심각하게 나타나는 경향이 있음을 보여준다고 할 수 있다.

RSV A군과 B군에서 산소 치료 및 기계환기를 시행한 경우와 기간에 있어서 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 하지만 12개월 이하 환자들만 대상으로 한 경우 RSV A군에서 산소 요구도가 의미 있게 높았기에, 연령이 어린 소아에서 RSV A 감염이 좀 더 심각한 증상을 유발할 수 있다고 생각한다. 12년(2005–2017년) 간 총 359명의 RSV 단독감염이 확인된 12개월 이하 환아를 대상으로 RSV 아형에 따른 임상적 중증도를 비교한 연구에서도 RSV A 감염 시 가슴 뒹덩김, 빈호흡 등 임상 증상이 더욱 심하였으며 중환자실 치료를 받은 경우가 더 많았다고 보고하고 있다.¹⁵

12개월 미만의 영유아는 상기도에서 물리적으로 바이러스를 걸러주는 방어체계 및 감염 시 발현되는 면역시스템이 미숙하며, 기도 의 안지름이 매우 좁고 기도 저항이 크기 때문에 염증반응으로 인해 부종 발생 시 임상 증상이 더욱 심하게 발현될 수 있고, 또한 폐의 탄성 부족으로 인해 호흡 운동의 지속성에 불리한 점이 많다.¹⁶

바이러스 감염 시 림프구성 면역반응이 중요한 역할을 하며, RSV 감염에서 또한 유사한 면역 기전이 작용하는 것으로 알려져 있다. RSV 감염의 중증도를 예측하는 지표에 대한 한 연구에서는 RSV 아형에 따라 바이러스 부하가 조절되어 감염의 중증도가 영향을 받을 가능성이 있으며, 또한 RSV 아형을 결정하는 glycoprotein의 차이로 인해 바이러스감염에 대한 Th1/Th2 면역시스템의 활성화에 영향을 줌으로써 임상 증상의 차이를 나타낼 수 있다고 밝히고 있다.¹⁷ 다른 한 연구에서는 RSV 감염 시 CD4⁺ T cell의 수가 감소하며 이는 질병의 중증도와 연관이 있다고 이야기 하고 있다.¹⁸ RSV 급성감염과 림프구의 세포자멸사와의 관계를 살펴본 연구에서는 RSV 감염으로 인한 모세기관지염 환아들에서 혈액 내 림프구 수치가 감소하였다고 보고하고 있으며,¹⁹ 6개월 이하의 환아

들을 대상으로 한 다른 연구에서는 RSV 감염 시 림프구 수치가 낮을수록 임상적 중증도가 증가하였다고 보고하였다.²⁰ 반면 이 연구에서는 임상적 중증도가 더 높은 경향이 있는 것으로 확인된 RSV A군에서 림프구 수치가 유의하게 더 높았는데, 이는 이 연구에서 바이러스 부하 정도가 고려되지 않았으며, 대상 환자의 출산력, 과거력 및 나이에 따라 면역 발달 상태에 차이를 일으킬 수 있는 요인들이 배제되지 않았기에 나타난 결과로 생각된다. RSV 감염은 호흡기 상피세포뿐만 아니라 면역세포의 기능에도 영향을 주어 질병의 임상 경과에 차이를 나타낸다고 보여지며 이러한 점들을 보완하여 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

질병의 중증도를 나타내는 중요한 지표로써 발열 기간 및 입원 기간, 산소 치료 기간과 기계환기 치료 여부를 확인하였으며 이 연구에서는 RSV A군과 B군에서 유의한 차이가 없음을 확인하였다. 이는 퇴원을 결정하는 객관적 기준이 있으나, 환자의 상태에 대한 임상적의 주관적 판단이 작용할 수 있어 다소 차이가 날 수 있다는 제한점이 있다.

아미노기 전이효소(transaminase)의 상승 정도는 RSV 감염의 중증도를 예측하는 지표로 사용될 수 있다는 연구들이 있다. 한 연구에서는 RSV 양성 305명을 대상으로 입원 초기 ALT, AST 수치를 검사하였으며, ALT, AST 상승이 있었던 군에서 기계환기를 시행한 경우가 많았으며 입원 기간 또한 길었다고 보고 하였다.²¹ 또 다른 연구에서는 RSV로 인한 하부 호흡기감염 환자들 중 소아 중환자실에 입원한 55명을 대상으로 ALT, AST 수치를 검사하였고, 수치가 높은 군에서 기계환기 치료를 받은 기간이 더 길었다고 보고 하였다.²² 이 연구에서는 두 군 간에 측정된 ALT, AST 결과상 수치의 증가는 거의 없었으며, 두 군 사이에도 유의한 차이는 보이지 않았다. 이는 ALT, AST 상승의 원인이 RSV 감염 자체로 인한 간염의 결과라고 볼 수 있으며, RSV 아형과 간의 허혈성 손상 정도와는 관련이 적음을 보여준다.

3세 미만에서 호발하는 RSV 감염에 의한 세기관지염은 천명을 유발시킴으로 인해 천식과 연관되어 관심받고 있다.²³ 천명의 정도는 질병의 중증도를 나타내는 지표로써 RSV 감염으로 인한 면역기전들에 의하여 발생하는 기도 좁아짐과 관련이 있다.^{24,25} 이 연구에서 모세기관지염은 RSV A군에서 35명(31.5%), RSV B군에서 18명(27.3%)으로 RSV A군에서 더 많았으나 통계적으로 유의하지는 않았다($P=0.42$). 저자들은 또한 RSV 아형과 알레르기 유무와의 연관성을 비교하기 위하여 총 호산구 수치와 가족들의 아토피 과거력을 비교하였다. 총 호산구 수치는 RSV A군에서 높았으나 통계학적으로 유의하지는 않았으며($P=0.61$), 두 군 간에 총 IgE 수치는 차이가 없었다(data not shown). 또한, 아토피질환 과거력 또한 두 군 간에 유의미한 차이는 보이지 않았다. RSV 감염과 알레르기 염증 반응과의 관련성을 확인하기 위해서는 추가적으로 항원특이 IgE 등에 대한 검사가 필요할 것으로 생각한다.

이 연구의 제한점으로는 단일기관에서 후향적 의무기록 조사를 통해 이루어 졌으며 RSV 백신접종 여부 및 바이러스 부하 정도를 반영하지 않았다는 것이다. 한 연구에서는 RSV 감염 영아들 중 산소 치료 및 기계환기를 시행한 대상들에서 바이러스 부하 정도가 더 높게 측정되었다고 보고하고 있다.²⁶ RSV 백신접종을 한 경우 바이러스 부하 정도가 낮았을 가능성이 있으며 이 연구에서 이를 반영하지 못한 한계가 있다. 또한 질병의 중증도를 반영하는 산소 치료 여부 및 기계환기 치료 여부, 입원 기간은 임상적의 주관적인 판단에 따라 결정되었다는 한계가 있으며, 영유아의 경우 보채거나 울 때 심박 수, 호흡 수를 정확하게 측정하기 어렵다는 제한점이 있다.

이 연구에서는 결론적으로 RSV 감염이 있는 3세 이하 소아에서 중증도를 비교할 수 있는 지표들 중 전신 스테로이드 사용을 제외한 대부분의 지표에서 유의한 차이를 보이지 않았지만, 12개월 이하 영아들의 경우 RSV A군에서 산소 치료의 요구도가 높았기 때문에 임상적으로 중증도가 높으며, 따라서 나이가 어린 소아에서 RSV A형 감염이 확인될 경우 좀더 집중적인 모니터링이 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Yoon GH, Kim YH. The clinical characteristics in infantile bronchiolitis and pneumonia according to respiratory syncytial virus subgroups: experience of single tertiary medical center from 2010 to 2012. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:84-9.
2. Park JS. Acute viral lower respiratory tract infections in children. *Korean J Pediatr* 2009;52:269-76.
3. Garcia-Barreno B, Palomo C, Penas C, Delgado T, Perez-Brena P, Melero JA. Marked differences in the antigenic structure of human respiratory syncytial virus F and G glycoproteins. *J Virol* 1989;63:925-32.
4. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr* 2003;143:112-7.
5. Simoes EAF. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999;354:847-52.
6. Houben ML, Coenjaerts FE, Rossen JW, Belderbos ME, Hofland RW, Kimpen JL, et al. Disease severity and viral load are correlated in infants with primary respiratory syncytial virus infection in the community. *J Med Virol* 2010;82:1266-71.
7. Papadopoulos NG, Gourgiotis D, Javadyan A, Bossios A, Kallergi K, Psarras S, et al. Does respiratory syncytial virus subtype influences the severity of acute bronchiolitis in hospitalized infants? *Respir Med* 2004;98:879-82.
8. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis* 1997;175:814-20.
9. Fodha I, Vabret A, Ghedira L, Seboui H, Chouchane S, Dewar J, et al. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized infants: association between viral load, virus subgroup, and disease severity. *J Med Virol* 2007;79:1951-8.
10. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1285-9.
11. Eem YJ, Bae EY, Lee JH, Jeong DC. Risk factors associated with respira-

- tory virus detection in infants younger than 90 days of age. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2014;21:22-8.
12. Vandini S, Biagi C, Lanari M. Respiratory syncytial virus: the influence of serotype and genotype variability on clinical course of infection. *Int J Mol Sci* 2017;18:1717.
13. Laham FR, Mansbach JM, Piedra PA, Hasegawa K, Sullivan A, Espinola J, et al. Clinical profiles of respiratory syncytial virus subtypes A and B among children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:808-10.
14. Esposito S, Piralla A, Zampiero A, Bianchini S, Dipietro G, Scala A, et al. Characteristics and their clinical relevance of respiratory syncytial virus types and genotypes circulating in northern Italy in five consecutive winter seasons. *PLoS One* 2015;10:e0129369.
15. Midulla F, Nenna R, Scagnolari C, Petrarca L, Frassanito A, Viscido A, et al. How respiratory syncytial virus genotypes influence the clinical course in infants hospitalized for bronchiolitis. *J Infect Dis* 2019;219:526-34.
16. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders, 2015:2044-5.
17. De Vincenzo J. Factors predicting childhood respiratory syncytial virus severity. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:177-83.
18. Raiden S, Sananez I, Remes-Lenicov F, Pandolfi J, Romero C, De Lillo L, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) infects CD4+ T cells: frequency of circulating CD4+ RSV+ T cells as a marker of disease severity in young children. *J Infect Dis* 2017;215:1049-58.
19. Roe M, Bloxham D, White D, Ross-russell R, Tasker R, O'donnell D, et al. Lymphocyte apoptosis in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Immunol* 2004;137:139-45.
20. Larranga C, Ampuero S, Luchsinger V, Carrion F, Aguilar N, Morales P, et al. Impaired immune response in severe human lower tract respiratory infection by respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:867-73.
21. Park YM. Immunological responses in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2007;17:97-100.
22. Smyth RL, Mobbs KJ, O'Hea U, Ashby D, Hart CA. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: disease severity, interleukin-8, and virus genotype. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:339-46.
23. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Kochling A, Hemmis S, Bongartz S, et al. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J* 2002;20:1277-83.
24. Thorburn K, Fulton C, King C, Ramaneswaran D, Alammara A, McNamara PS. Transaminase levels reflect disease severity in children ventilated for respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Sci Rep* 2018;8:339-46.
25. Eisenhut M, Thorburn K, Ahmed T. Transaminase levels in ventilated children with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2004;30:931-4.
26. Buckingham SC, Bush AJ, Devincenzo JP. Nasal quantity of respiratory syncytial virus correlates with disease severity in hospitalized infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:113-7.