

급성세기관지염에서 전신 스테로이드제 치료에 따른 임상 양상

서효림, 안지영, 최봉석

경북대학교 의학전문대학원 소아과학교실

Systemic steroid treatment of acute bronchiolitis: A retrospective study

Hyo Rim Suh, Ji Young Ahn, Bong Seok Choi

Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: Previous studies have reported that clinical efficacy of steroid therapy for acute bronchiolitis is controversial. However, since it is still frequently used in clinical practice, we sought to re-evaluate its effectiveness.

Methods: This study included 277 children with acute bronchiolitis who were admitted to Kyungpook National University Children's Hospital from March 2013 to July 2016. Erythrocyte sedimentation rates, C-reactive protein (CRP) levels, and viral polymerase chain reaction testing results were obtained, and respiratory rate (RR) was measured periodically. Forty-eight patients were treated with an intravenous (IV) steroid (17.3%, IV group) and 19 patients were treated with a per oral (PO) steroid medication (6.9%, PO group). The remaining 210 patients were steroid-free patients (74.2%, nonsteroid group).

Results: RR and CRP levels were higher in the IV group, along with a longer hospitalization period and duration of wheezing. The rate of change from the fastest initial RR to the mean RR on the first treatment day was greatest in the IV group; this finding was statistically significant after controlling for initial RR (16.06% in the IV group, 3.94% in the PO group, 4.90% in the nonsteroid group; $P < 0.01$).


Conclusion: There was a trend of IV steroid treatment toward more severe bronchiolitis. A significant reduction in RR on the first day of steroid treatment was observed in IV steroid-treated patients. IV steroid therapy may play a positive role in initial RR stabilization for severe bronchiolitis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:326-330)

Keywords: Bronchiolitis, Steroid, Child

서론

급성세기관지염은 1세 미만 소아의 가장 흔한 하기도 감염으로 콧물, 기침, 천명과 호흡곤란을 특징으로 한다.¹ 급성세기관지염의 가장 주된 원인 바이러스는 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus)이고 이는 국내 연구에서도 같은 결과를 보였다.²⁻⁴ 대부분의 환자들은 양호한 경과를 보이지만, 일부는 입원 치료가 필요할 정도로 호흡곤란이나 저산소증을 동반하게 된다.⁵ 에피네프린(epinephrine), 기관지 확장제의 흡입, 항생제, 면역글로불린, 스테로이드, 리바비린(ribavirin), 산소 등 다양한 치료법이 급성세기관지염에 적용되고 있는데, 미국, 영국, 호주에서는 세기관지염의 치

료지침을 시행하고 있는 것에 비해 국내에는 아직 지침서가 마련 되어있지 않다.⁶⁻⁹ 2006년 인천 지역에서 인천의 소아과 전문의를 대상으로 설문지를 통해 조사한 급성세기관지염의 치료 실태에 따르면 흡입 기관지 확장제는 90%, 스테로이드는 93%에서 사용되고 있었다.¹⁰ 진료지침에서 스테로이드의 사용을 권고하지 않는 다른 국가에서 보다 국내에서의 전신 스테로이드 사용이 상대적으로 더 많았다.¹⁰ 국내에서 세기관지염에 스테로이드를 사용하는 비율은 높으나, 현재까지 세기관지염에서의 스테로이드 치료의 효과에 대한 연구들은 그 결과가 대부분 부정적이었다.¹¹⁻¹⁴ 특히 동물 연구와 병리 생리학 이론에서 코르티코스테로이드(corticosteroid)의 항염 증 작용이 세기관지염의 증상을 완화시킬 수 있다는 것과는 달리,

Correspondence to: Bong Seok Choi  <https://orcid.org/0000-0002-2129-7232>
Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine,
680 Gukchaebosang-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea
Tel: +82-53-200-5704, Fax: +82-53-425-6683, E-mail: bschoi@knu.ac.kr
Received: April 19, 2017 Revised: July 13, 2017 Accepted: July 19, 2017

© 2017 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
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

대부분의 임상적 연구에서는 이를 입증하지 못하였다.^{12,15-17}

이에 이 연구에서는 세기관지염에서 스테로이드가 증상 호전에 어떤 효과가 있는지 비교해보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

이 연구는 2013년 3월부터 2016년 7월까지 경북대학교 어린이병원의 응급실 또는 외래를 방문하여 세기관지염으로 진단되어 입원한 환아를 대상으로 하였다. 급성세기관지염은 3세 이하의 소아에서 청진 시 천명음이 들리면서 기침, 빈호흡, 흉부 함몰, 호흡곤란 중 한 가지 이상의 증상을 동반하고 타 질환이 배제된 경우로 정의하였다. 변형된 천식 예측 인자에 따르면 3세 이하의 1년 동안 4회 이상의 천명이 빈번한 환아의 경우 천식의 고위험군으로 분류하고 있다. 천명이 있어 급성세기관지염으로 진단된 환자 중 천식의 가능성이 있는 환아를 배제하기 위해 환아의 연령을 3세 이하로 제한하고 그 중 1년 동안 4회 이상의 천명의 병력이 있는 경우를 대상에서 제외하였다.¹⁸ 세균감염을 동반한 경우를 제외하기 위해 배양검사가 양성인 환아를 제외하였으며 만성폐질환이나 기질성 폐질환을 배제하기 위해 입원 기간이 2주를 초과한 환자도 제외하였다.

2. 방법

대상 환아의 의무기록을 후향적으로 조사하여 전체 환아를 정맥 스테로이드 사용군과 경구 스테로이드 사용군, 스테로이드 비사용군으로 분류하였다. 이 때 정맥 및 경구 스테로이드 사용군은 입원 첫날부터 스테로이드를 사용한 환아를 대상으로 하였으며 스테로이드 비사용군은 보존적인 치료를 시행하였다. 각 군 간의 입원 기간, 입원 후 열, 호흡 증상의 지속 기간과 검사 결과를 비교하였고 호흡 증상은 흉부 함몰과 천명, 호흡 수로 구분하였다. 특히 입원 당시 및 입원 중에 측정된 호흡 수를 조사하였는데, 치료 첫날의 평균 호흡 수는 8시간마다 호흡 수를 측정하여 최소 1번에서 최대 3번까지의 평균치로 산출하였다. 세 군에서 입원 당시 가장 빨랐던 호흡 수와 치료 첫날의 평균 호흡 수 사이의 변화율을 측정하였고 이 때 치료 첫날과 다음날은 자정을 기준으로 하였다. 입원하여 시행한 검사 항목은 말초혈액의 백혈구 수(white blood cell, WBC), 중성구 수(neutrophil count), 림프구 수(lymphocyte count), 호산구 수(eosinophil count) 및 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-반응단백질(C-reactive protein, CRP), multiplex real-time polymerase chain reaction detection test (16종) 이하 바이러스 PCR 검사)이었다. 정맥 스테로이드는 항염증 용량으로 dexamethasone (Daewon Pharm. Co., Seoul, Korea) 0.1 mg/kg로 사용하였고 경구 스테로이드는 prednisolone (PRD suspension; Hanlim Pharm. Co., Seoul, Korea)을 1 mg/kg/day로 사용하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 PASW Statistics ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 정맥 스테로이드 사용군, 경구 스테로이드 사용군, 스테로이드 비사용군에서 치료 첫날의 호흡 수, CRP, 입원 기간, 입원 후 천명의 지속 기간, 치료 전과 치료 첫날의 호흡 수의 변화율을 analysis of variance를 이용하여 비교하였으며 analysis of covariance를 이용하여 초기 호흡 수로 보정하여 비교하였다. 이 때 *P*값이 0.05 미만일 때 통계학적인 의미가 있다고 하였다.

결 과

2013년 3월부터 2016년 7월까지의 연구 기간 동안 세기관지염으로 진단된 환아는 총 459명으로 그 중 지난 1년간 4회 이상의 천명을 보인 경우, 입원 기간이 2주를 초과한 경우 및 세균배양검사가 양성인 경우를 제외한 환아는 모두 277명이었다. 대상 환자 중 남아는 179명(63.3%), 여아는 98명(34.6%)으로 평균 연령은 0.8 ± 0.7 세, 평균 입원 기간은 3.6 ± 2.5 일이었다. 입원 당시 흉부 함몰을 동반한 환아는 44명(15.5%)이었고 입원 후 천명이 소실되기까지 평균 2.5 ± 1.7 일이 걸렸다. 67명(24.2%)에서 스테로이드 투여를 하였으며 그 중 정맥 스테로이드 사용군은 48명(17.3%), 경구 스테로이드 사용군은 19명(6.9%)이었다. 스테로이드를 사용하지 않은 환아는 210명(74.2%)이었다. 입원 시 시행한 혈액검사에서 ESR은 평균 12.6 ± 13.3 mm/hr, CRP는 평균 1.0 ± 1.6 mg/dL였다. WBC는 평균 $11.3 \pm 6.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이며 neutrophils $39.1\% \pm 20.0\%$, lymphocytes $48.3\% \pm 18.6\%$, eosinophils $1.8\% \pm 1.9\%$ 였다. CRP는 정맥 스테로이드 환자군에서는 평균 1.4 ± 1.6 mg/dL, 경구 스테로이드 환자군에서 평균 0.5 ± 0.7 mg/dL, 스테로이드 비사용군에서 평균 1.0 ± 1.6 mg/dL로, 경구군보다 정맥 스테로이드 환자군에서 통계학적으로 유의하게 증가되어 있었다($P < 0.01$) (Fig. 1A). 반면에 각 군에서 ESR, WBC, eosinophil count는 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 1).

대상 환자 중 37.1%인 103명에서 바이러스 PCR 검사를 시행하였고 이 중 72명(69.9%)에서 바이러스가 검출되었다. 검출된 바이러스 중 45.8%가 호흡기 세포융합 바이러스로 가장 많았으며 세 군 간에 유의한 차이는 없었다(Fig. 2).

정맥 스테로이드 사용군의 입원 기간은 5.6 ± 2.4 일로 경구 스테로이드 사용군의 입원 기간이 3.2 ± 3.0 일인 것에 비해 통계학적으로 유의하게 길었으며($P < 0.01$), 스테로이드 비사용군의 입원 기간인 3.1 ± 2.2 일에 비교해서도 통계학적으로 유의하게 길었다($P < 0.01$) (Fig. 1B).

입원 후 천명이 소실되기까지 정맥 스테로이드 환자군은 4.5 ± 2.3 일이 걸렸으나 경구 스테로이드 환자군과 스테로이드 비사용군에서는 각각 2.3 ± 1.3 일, 2.1 ± 1.3 일이 걸려, 정맥 스테로이드 환자

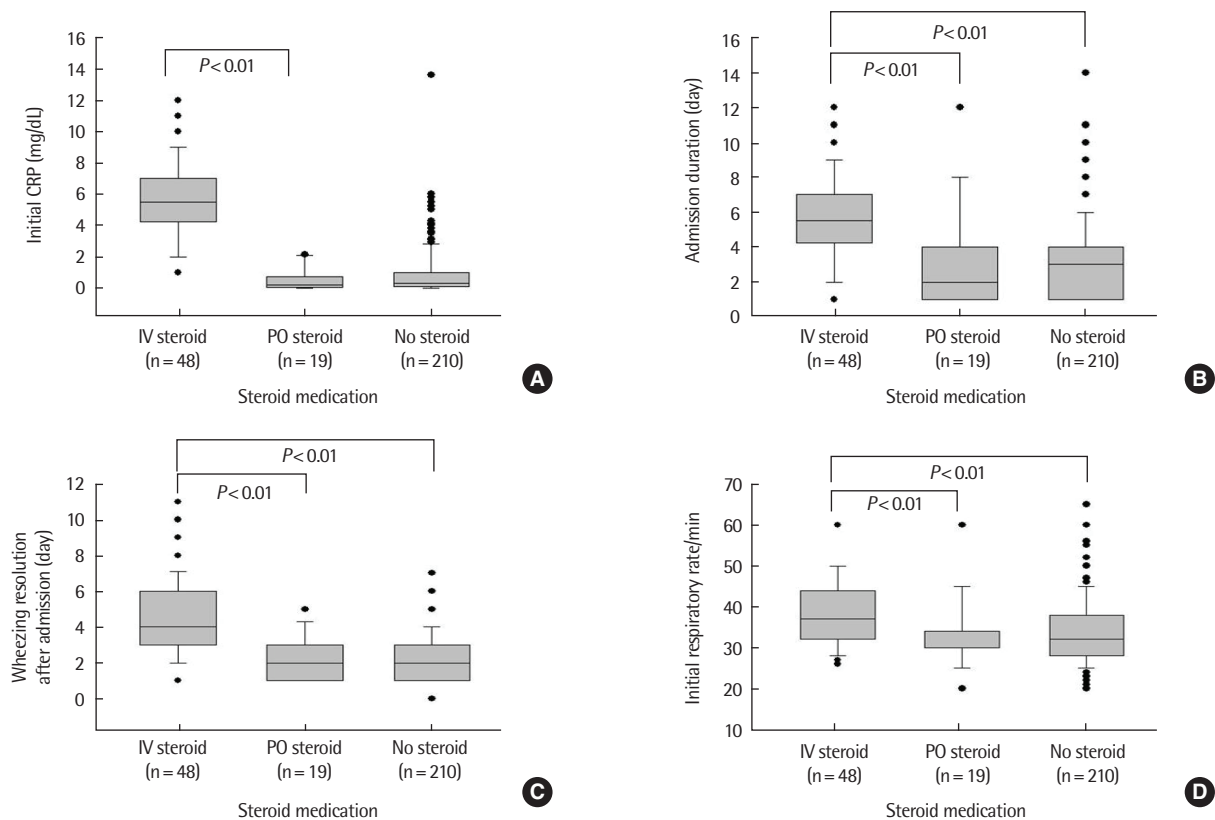


Fig. 1. (A) The mean value of initial CRP in the IV steroid group was higher than PO steroid group. (B) The mean duration of admission in the group of IV steroid was longer than other 2 groups. (C) The mean time of wheezing resolution after admission in IV steroid group was longer than other 2 groups. (D) The mean of initial respiratory rate in the first day of therapy in IV steroid group was faster than other 2 groups. CRP, C-reactive protein; IV, intravenous; PO, per oral.

Table 1. Characteristics of the subjects

Characteristic	Total	IV steroid	PO steroid	No steroid	P-value
No. of subjects	277 (100)	48 (17.3)	19 (6.9)	210 (74.2)	
Sex, male:female	179:98	33:15	14:5	132:78	0.52
Age (yr)	0.8±0.7	0.7±0.6	0.7±0.4	0.8±0.8	0.31
Admission duration (day)	3.6±2.5	5.6±2.4	3.2±3.0	3.1±2.2	<0.001*
Wheezing resolution after admission (day)	2.5±1.7	4.5±2.3	2.3±1.3	2.1±1.3	<0.001*
Chest retraction	44 (1.5)	20 (41.7)	3 (15.8)	21 (10)	<0.001*
Laboratory findings					
ESR (mm/hr)	12.6±13.3	11.8±9.6	9.1±7.0	13.2±14.5	0.46
CRP (mg/dL)	1.0±1.6	1.4±1.6	0.5±0.7	1.0±1.6	0.11
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	11.3±6.2	11.9±5.3	10.8±4.1	11.2±6.6	0.77
Neutrophils (%)	39.1±20.0	48.6±21.1	28.1±14.0	37.8±19.3	<0.001*
Lymphocytes (%)	48.3±18.6	39.6±18.6	58.1±12.6	49.6±18.4	<0.001*
Eosinophils (%)	1.8±1.9	1.8±1.8	1.5±1.3	1.9±1.1	0.74

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

ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cell.

*P<0.05, statistically significant.

군에서 유의하게 천명이 소실되기까지 더 오래 걸렸다($P<0.01$) (Fig. 1C).

스테로이드 치료 첫날의 호흡 수는 정맥군에서 평균 46.8 ± 11.8

회/min였고 경구군에서는 평균 34.8 ± 10.6 회/min였으며 스테로이드 비사용군에서 평균 35.8 ± 9.5 회/min였다. 통계학적으로 유의하게 정맥군에서 다른 두 군에 비해 치료 첫날의 호흡 수가 빨랐다

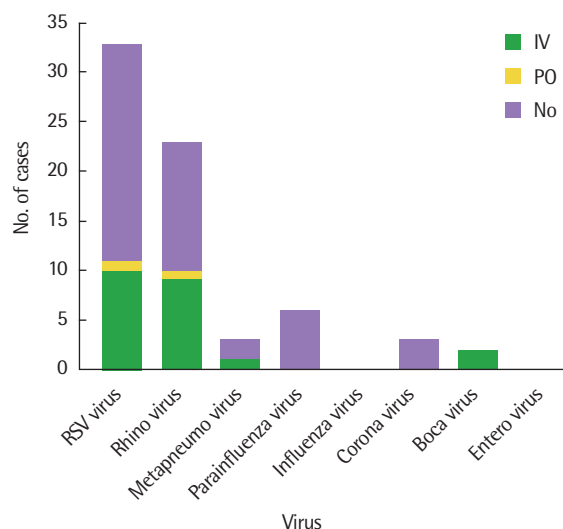


Fig. 2. The result of multiplex real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) detection test (n=103) shows respiratory syncytial virus (RSV) is the most common in any group. IV, intravenous; PO, per oral.

($P < 0.01$) (Fig. 1D).

치료 전 가장 빠른 호흡 수와 치료 첫날의 평균 호흡 수의 변화율은 정맥 스테로이드 사용군에서 $16.0\% \pm 11.6\%$ 로, 경구 스테로이드 사용군에서 $3.9\% \pm 8.5\%$, 스테로이드 비사용군에서 $4.9\% \pm 7.0\%$ 에 비해 정맥 스테로이드 사용군에서 높았으며 초기 호흡 수로 보정한 이후에도 정맥 스테로이드 사용군에서 유의하게 높았다 ($P < 0.01$) (Fig. 3).

고 찰

이 연구의 결과, 본원에 입원한 소아 급성세기관지염 환자에서 검출된 바이러스 중 호흡기세포융합바이러스가 가장 많았으며 이는 국내의 연구뿐만 아니라 미국 학회의 보고에서도 동일한 결과를 확인할 수 있었다.²⁻⁴

대상 환자 총 277명 중 67명인 24.2%의 환자에서 주사 또는 경구 스테로이드를 사용하였다. 1998년에 유럽과 미국의 41개 소아병원을 중심으로 조사한 연구에서 전신 스테로이드 사용률이 17.3%인 것과 2001년부터 2003년까지 미국의 30개 소아병원에서의 전신 스테로이드 사용률 조사 결과 25%인 것에 비교하면 적지 않은 비율이었다.^{12,19} 2006년 국내 인천에서 소아과의를 대상으로 한 설문 조사를 보면, 93%에서 간헐적으로라도 스테로이드를 사용하고 있어 국내에서의 스테로이드의 사용률이 높다는 것을 알 수 있다.¹⁰

세기관지염에서 스테로이드 치료에 대한 연구가 다양하게 이루어졌는데, 2000년 전신 스테로이드와 위약을 쓴 환자군을 meta-analysis로 비교한 연구에서 스테로이드 사용군에서 평균적 입원 기간과 증상의 지속 기간이 더 짧아져 스테로이드 치료에 대해 긍

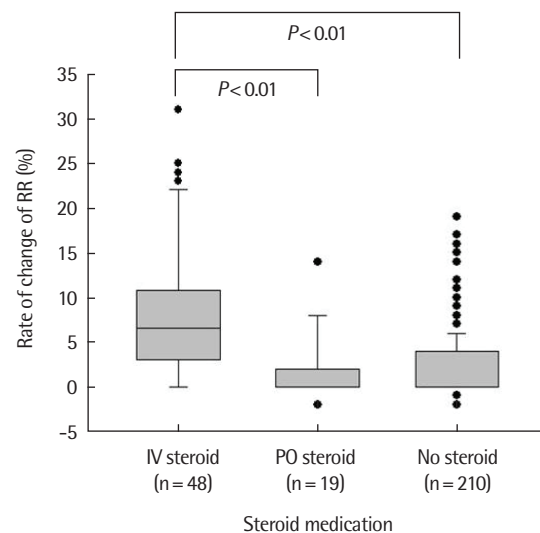


Fig. 3. The rate of change of respiratory rate (RR) between the fastest RR before treatment and the mean RR of first day of treatment was higher in intravenous (IV) steroid group than other 2 groups. PO, per oral.

정적인 연구 결과를 확인하였다.¹² 이 연구에서는 이 결과와 다르게 스테로이드 사용군에서 입원 기간과 천명의 지속 기간이 오히려 더 길었는데, 이는 이 연구가 후향적 연구로 스테로이드 사용군의 상대적으로 높은 중증도에 기인한 것으로 보인다. 이 연구에서 경구 또는 정맥으로 전신 스테로이드를 사용한 것과 달리 스테로이드 흡입 치료에 대한 몇몇 연구가 보고되었는데, 2007년에 2살 이하의 소아에서 스테로이드 흡입 치료 효과를 연구한 무작위 위약 대조 시험에서는 스테로이드 흡입 치료가 치료 기간이나 추적 관찰 기간에 영향을 주지 않는다는 결과를 확인할 수 있었다.¹³ 2014년 전신 및 흡입 스테로이드 치료와 위약을 비교한 연구에서는 전체 입원 기간과 그 외 임상 양상에 차이가 없으나 고용량의 덱사메타손 (dexamethasone)과 에피네프린(epinephrine)을 병행하여 흡입하였을 때 중증도의 세기관지염 환자의 입원율은 낮춘다고 보고하였다.²⁰

이 연구에서는 내원 시 호흡 수 및 CRP값은 경구 스테로이드군과 비스테로이드군에 비해 정맥 스테로이드군에서 유의하게 높았으며, 입원 기간과 천명 소실기간도 유의하게 길었다. 이를 통해 중증의 환자에서 정맥 스테로이드제가 투여되었던 경우가 많은 것을 알 수 있었다. 이 연구에서는 환자의 임상 양상의 호전 여부를 치료 전과 후의 호흡 수로 비교하였다. 입원 전 또는 입원 당일 중 치료 전 가장 빠른 호흡 수를 치료 첫날의 평균 호흡 수와 비교하였을 때 정맥 스테로이드 사용군에서 변화율이 가장 컸다. 이는 중증도의 세기관지염을 앓는 환자군에서 초기 정맥 스테로이드 사용이 임상 양상 호전에 효과가 있다고 생각해 볼 수 있다.

이 연구는 의무기록을 통한 후향적 연구로 연구 대상 환자들의 중증도가 동일하지 않다는 제한점이 있으며 이로 인해 입원 기간,

천명 지속 기간, 초기 호흡 수 등은 오히려 스테로이드 치료군에서 더 길었던 것으로 생각된다. 이러한 중증도의 차이에도 불구하고 초기 호흡 수의 감소율은 정맥 스테로이드 사용군에서 유의하게 높았으며 이는 초기 호흡 수로 보정한 이후에도 유의하였다. 따라서 추후 동일한 중증도의 환자를 대상으로 무작위적인 전향적 연구를 통해 좀 더 명확한 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각한다. 영아의 경우 보채거나 울 때 호흡 수를 정확하게 측정하기 어렵다는 제한점이 있으며 세기관지염의 중증도 임상 지표를 좀 더 다양하게 체계화하여 스테로이드의 효과를 비교해 볼 필요가 있다.

이 연구에서는 급성세기관지염에서 전신적 스테로이드 치료가 초기 호흡 수 감소에 기여하는 것을 확인하였으며 추후 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Wright A. The Tucson children's respiratory study. II: lower respiratory tract illness in the first year of life. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:686.
2. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009;360:588-98.
3. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1545-55.
4. Kim HJ, Kim JH, Kang IJ. Association of respiratory viral infection and atopy with severity of acute bronchiolitis in infants. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2011;21:302-12.
5. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999;282:1440-6.
6. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadoski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134:e1474-502.
7. Castro-Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP. Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children. *Paediatr Respir Rev* 2015;16:267-75.
8. Baumer JH. SIGN guideline on bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007;92:ep149-51.
9. Turner T, Wilkinson F, Harris C, Mazza D; Health for Kids Guideline Development Group. Evidence based guideline for the management of bronchiolitis. *Aust Fam Physician* 2008;37(6 Spec No):6-13.
10. Kim JS, In DK, Sun YH, Hong HJ, Cho KH, Son DW, et al. Current management of acute bronchiolitis in Incheon. *Pediatr Allergy and Respir Dis* 2006;16:150-61.
11. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004878.
12. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000;105:E44.
13. Blom DJ, Ermers M, Bont L, van Woensel JB, Van Aalderen WM. WITHDRAWN: inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD004881.
14. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, Milne A, Johnson D, Plint A, et al. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d1714.
15. Bunch C, Hoffman R. Prednisone drugdex drug evaluation. *Micromedex Healthcare Ser* 1998;100.
16. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. Stamford (CT): Appleton & Lange, 1998.
17. Thomas LH, Stott EJ, Collins AP, Crouch S, Jebbett J. Infection of gnotobiotic calves with a bovine and human isolate of respiratory syncytial virus. Modification of the response by dexamethasone. *Arch Virol* 1984;79:67-77.
18. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1282-7.
19. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group. *Eur J Pediatr* 1998;157:215-20.
20. Fernandes RM, Hartling L. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *JAMA* 2014;311:87-8.