

기관지폐이형성증을 가진 미숙아 환아에서 하기도 호흡기 감염의 임상 양상

이나현, 김세진, 최희정

계명대학교 의과대학 소아과학교실

Clinical characteristics of lower respiratory infections in preterm children with bronchopulmonary dysplasia

Na Hyun Lee, Se Jin Kim, Hee Joung Choi

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: We evaluated the clinical characteristics of lower respiratory infections of preterm children with bronchopulmonary dysplasia (BPD) and compared them between those with and without lower respiratory infections that of preterm patients without BPD.

Methods: This study enrolled preterm patients under 2 years old, who admitted with acute lower respiratory infection from March 2014 to May 2016. The patients were divided into 2 groups according to BPD, and we retrospectively reviewed their medical records.

Results: A total of 71 patients (106 cases) were enrolled; the BPD group consisted of 29 patients (54 cases) and the control group 42 patients (52 cases). Compared to the patients in the control group, those in the BPD group were older ($P=0.001$), had lower gestational age and birth weight ($P<0.001$), and showed more frequent readmission in hospital ($P=0.017$). The most common causative virus was human rhinovirus (hRV) in the BPD group, whereas respiratory syncytial virus (RSV) in the control group. The patients in the BPD group showed a higher incidence of tachypnea, decreased aeration, and chest retraction ($P<0.001$, $P=0.009$, and $P=0.026$, respectively), a higher respiratory symptom score ($P=0.011$), a longer duration of cough and wheezy sounds ($P=0.004$ and $P=0.009$, respectively), and higher incidence and longer duration of treatment with oxygen, and mechanical ventilator support ($P=0.016$ and $P=0.017$, respectively) than those in the control group. In the BPD group, the patients with RSV showed a higher incidence of tachypnea and rales ($P=0.033$ and $P=0.033$, respectively) than those with hRV.

Conclusion: The preterm children with BPD may have more severe clinical manifestations than those without. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:92-98)

Keywords: Bronchopulmonary dysplasia, Prematurity, Respiratory infection

서 론

신생아 집중치료 기술의 발전으로 점점 낮은 주수의 미숙아들이 생존하게 되면서, 생존 미숙아들이 동반하게 되는 합병증을 예방하고 치료하는 것이 중요시되고 있다. 그 중, 기관지폐이형성증 (bronchopulmonary dysplasia)은 장기간의 산소 및 인공호흡기 치료가 필요한 만성 폐 질환으로 1967년 Northway 등¹에 의해 처음 기술되었다.

기관지폐이형성증은 재태 연령이 어릴수록, 출생 체중이 적을수록

많은 빈도로 발생되며, 특히 출생 체중 1,000 g 미만, 재태 연령 24-26주 이하의 미숙아에서 위험도가 증가된다.² 국내 전국적인 조사에 따르면 1,500 g 미만의 극소 저체중아에서 기관지폐이형성증의 발생 빈도는 18% 정도이고,³ 국내 단일기관의 연구에서는 재태 연령 25-26주 미숙아에서 41.7%로 발생하는 것으로 나타났다.⁴

기관지폐이형성증은 미숙아들이 신생아기에 사망하거나 신생아실 입원 기간을 연장시키는 주된 원인이 되고, 퇴원 이후 영아기에 지속적인 폐기능 저하, 성장발달 부전, 신경발달 지연 등의 문제를 유발한다.⁵ 이후 성장하면서 호흡기 합병증은 감소하여 정상적

Correspondence to: Hee Joung Choi <http://orcid.org/0000-0002-7119-4194>
Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea
Tel: +82-53-250-7524, Fax: +82-53-250-7783, E-mail: joung756@dsmc.or.kr
Received: July 29, 2016 Revised: October 22, 2016 Accepted: October 23, 2016

© 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/>).

인 생활을 하지만, 작은 기도의 기능 이상은 청소년기와 성인이 될 때까지 지속되며, 이는 제한된 폐기능검사 결과와 영상학적 검사의 이상소견으로 확인할 수 있다.⁵

영아에서 하기도 호흡기 감염을 일으키는 여러 원인 중, 호흡기 세포융합바이러스는 가장 흔하면서도 위중한 경과를 가진다고 알려져 있다. 특히 미숙아 병력을 가졌거나, 기관지폐이형성증 혹은 선천성 심기형을 가진 환아에서 그 위험도가 증가된다.⁶ 2000년대 부터 미숙아를 대상으로 호흡기세포융합바이러스에 대한 단일항 체인 palivizumab (Synagis; MedImmune LLC, Gaithersburg, MD, USA)의 예방요법이 시행되면서 미숙아들의 호흡기세포융합 바이러스의 감염 빈도가 많이 감소되었으나,⁷ 여전히 높은 빈도의 기계 보조 호흡 치료나 사망률을 보인다.^{8,9} 또한 호흡기세포융합 바이러스 외 라이노바이러스, 보카바이러스, 메타뉴모바이러스나 파라인플루엔자바이러스 등의 감염으로 인한 하기도 감염도 미숙아에서 무시할 수 없는 빈도로 발생되고 있다.¹⁰

이에 저자들은 미숙아의 palivizumab 예방요법이 보편화된 현실점에서, 생후 2년 이내에 하기도 호흡기 감염으로 입원한 기관지 폐이형성증을 가진 미숙아들의 호흡기 감염의 임상양상을 살펴보고, 기관지폐이형성증이 없는 미숙아들과 그 차이를 비교해보았다.

대상 및 방법

1. 대상 및 방법

2014년 3월부터 2016년 5월까지 계명대학교 동산의료원에 하기도 호흡기 감염으로 입원한 2세 미만의 환아 중, 재태 연령 37주 미만의 미숙아 병력을 가진 환아를 대상으로 하였다. 대상 환아들의 과거력을 통해 기관지폐이형성증으로 진단된 기관지폐이형성증군과 그렇지 않은 대조군으로 나누었고, 기관지폐이형성증의 진단은 생후 재태 연령 36주인 시기나 생후 28일 이후, 혹은 퇴원할 때까지 산소의 사용이 필요했던 경우로 진단하였다.¹¹ 호흡기 기형이나 신경학적인 문제로 인해 지속적인 산소 사용이 필요했던 환아는 제외하였다. 하기도 호흡기 감염은 퇴원할 때 진단명이 폐렴과 세기관지염인 경우를 포함하였고, 청진에서 수포음이 들리거나 흉부 방사선 사진에서 폐 침윤을 보이면 폐렴으로, 청진에서 호기성 천명이 주된 소견이면 세기관지염으로 진단하였다.

대상 환아들의 의무기록을 후향적으로 검토하였고, 과거 출생력 과 호흡기 질환의 입원력, 형제의 유무, 가족의 병력을 조사하였다. 또한 입원할 때 나이, 몸무게, 임상 증상, 이학적 검사 소견, 입원 중 치료 방법 및 치료에 따른 경과, 그리고 입원 당일 시행한 혈액검사 소견, 비인두 분비물을 이용한 호흡기 바이러스 역전사 중합효소 연쇄반응검사(respiratory virus reverse transcriptase polymerase chain reaction) 및 흉부 방사선 소견 등을 분석하였다. 의무기록을 통해 수집한 활력징후와 이학적 소견을 바탕으로 (1) 호흡 수, (2) 천

명의 정도, (3) 청색증의 정도, (4)보조 호흡근의 사용 정도를 확인하였고, Pavón 등¹²이 제시한 Modified Tal's clinical score에 따라 위의 4가지 항목에 각각 0-3점으로 점수를 매긴 후 합산하여 임상 증상 중증도를 평가하였다. 환아의 임상 양상에 따라서 수액 공급, 항생제 사용, 산소 공급, 기관지확장제 흡입 치료 등이 이루어졌고, 이러한 치료 이후에도 호흡음이 호전되지 않거나 초기 증상 중증도 점수가 6점 이상으로 임상 양상이 중증도 이상일 때 선택적으로 전신 스테로이드를 사용하였다.¹³

이번 연구는 계명대학교 동산병원 임상연구윤리위원회의 심의를 통과하였다(승인번호: 2015-05-042).

2. 통계 분석

조사된 자료의 값은 빈도(백분율) 또는 중앙값(범위)로 표기하였고, 혈액검사 수치는 중앙값(사분범위)로 표기하였다. 결과치의 통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 각 군 간의 비교는 Mann-Whitney test를 사용하였고, 혈액검사 수치는 나이를 보정한 공분산분석(analysis of variance)을 시행하였다. *P*값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자군의 분포 및 특징

대상 기간 동안 하기도 호흡기 감염으로 입원한 미숙아는 모두 71명(106예)이었다. 이들의 연령의 중앙값은 7개월(범위, 1-23개월)이었고, 몸무게의 중앙값은 6.4 kg (범위, 2.2-11.0 kg)이었으며, 남녀비는 1.5:1로 남아가 많았다. 전체 71명 중 기관지폐이형성증군은 29명으로 40.8%이었고, 대조군은 42명이었다. 이 중 2번 이상 반복하여 입원한 경우는 기관지폐이형성증군에서 14명(48.3%)로 대조군의 9명(21.4%)보다 유의하게 많았다(*P*=0.017) (Fig. 1). 기관지폐이형성증군 29명 중 7명은 2번, 4명은 3번, 2명은 4번, 1명은 5번의 반복 입원을 보여 총 하기도 호흡기 감염의 입원은 54예였고, 대조군 42명 중 8명은 2번, 1명은 3번의 반복 입원을 보여 총 입원은 52예였다. 두 군 간 입원 횟수를 비교하면 기관지폐이형성증군에서는 중앙값 1회(범위, 1-5회)였고, 대조군에서는 중앙값 1회(범위, 1-3회)로 기관지 폐이형성증군에서 유의하게 많았다(*P*=0.007). 주 진단이 폐렴인 경우는 25예, 세기관지염인 경우는 81예였고, 기관지폐이형성증군에서는 폐렴 11예와 세기관지염 43예, 대조군에서는 폐렴 14예와 세기관지염 38예였다. 기관지폐이형성증군의 연령의 중앙값은 9개월(범위, 1-23개월)로 대조군의 연령의 중앙값인 5개월(범위, 1-20개월)보다 유의하게 많았고(*P*=0.001), 두 군 간 남녀 비와 체중은 차이를 보이지 않았다. 반복 입원을 제외한 처음 입원할 때의 연령도 기관지폐이형성증군이 중앙값 7개월(범위, 1-22개월)로 대조군의

중양값 4개월(범위, 1–20개월)보다 유의하게 많았고($P=0.007$), 처음 입원할 때의 체중은 두 군 간 차이를 보이지 않았다(Table 1).

기관지폐이형성증군의 재태 주수(중양값, 27.2주)와 출생 체중(중양값, 1,000 g)은 대조군(중양값, 31.4주, 1,700 g)에 비해 유의하게 적었고($P<0.001$), 신생아 집중치료실 입원 기간(중양값, 92일)은 대조군(중양값, 32일)에 비해 유의하게 길었다($P<0.001$). Palivi-

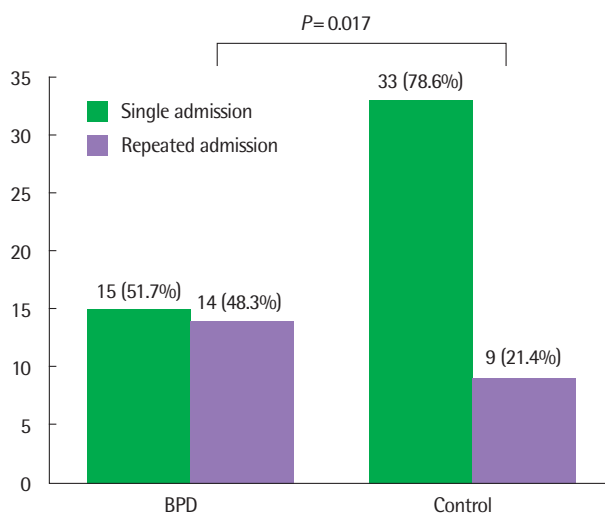


Fig. 1. Proportion of repeated admission between groups. The proportion of repeated admission of bronchopulmonary dysplasia (BPD) group was significantly higher than control group.

Table 1. Comparison of clinical manifestations of patients

Variable	BPD (n=54)	Control (n=52)	P-value
Final diagnosis			
Pneumonia	11	14	
Bronchiolitis	43	38	
No. of hospitalization	1 (1–5)	1 (1–3)	0.007
Age (mo)	9 (1–23)	5 (1–20)	0.001
Sex, male:female	1.5:1	1.4:1	0.076
Weight (kg)	7.0 (2.3–10.2)	6.1 (2.2–11.0)	0.674
Age at first hospitalization (mo)	7 (1–22)	4 (1–20)	0.007
Weight at first hospitalization (kg)	6.4 (2.3–9.4)	6.1 (2.2–10.9)	0.842
Gestational age (wk)	27.2 (23.4–36.5)	31.4 (27.0–36.3)	<0.001
Birth weight (g)	1,000 (620–2,100)	1,700 (900–3,000)	<0.001
NICU admission duration (day)	92 (44–209)	32 (5–89)	<0.001
Period from NICU discharge to first hospitalization (mo)	3 (1–14)	3 (1–19)	0.953
Palivizumab prophylaxis	42 (77.8)	13 (25.0)	<0.001
Previous LRTI history	32 (59.3)	15 (28.8)	0.002
Combined congenital anomalies	32 (59.3)	21 (40.4)	0.052
Older siblings	25 (46.3)	38 (73.1)	0.005
Family history of allergic disease	0 (0)	2 (3.8)	0.146

Values are presented as number, number (%), or median (range).

BPD, bronchopulmonary dysplasia; NICU, neonatal intensive care unit; LRTI, lower respiratory tract infection.

zumab 예방요법을 받은 경우는 기관지폐이형성증군에서 42예(77.8%)로 대조군(13예, 25.0%)에 비해 유의하게 많았고($P<0.001$), 호흡기 감염으로 입원했던 과거 병력도 기관지폐이형성증군에서 32예(59.3%)로 대조군(15예, 28.8%)에 비해 유의하게 많았다($P=0.002$). 나이 많은 형제를 가진 경우는 대조군에서 38예(73.1%)로 기관지폐이형성증군(25예, 46.3%)보다 유의하게 많았다($P=0.005$). 동반 기형으로는 심실중격결손, 심방중격결손, 동맥관개존증을 포함하는 선천성 심장병, 수신증, 구개열, 손가락 합지증, 곤봉발이 있었고, 그 빈도는 두 군 간 차이를 보이지 않았다. 또한 알레르기비염과 알레르기 천식의 가족력도 두 군 간 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2. 임상 양상 및 검사 소견

입원 전 발열의 기간은 두 군 간 차이를 보이지 않았지만, 기침의 기간은 기관지폐이형성증군에서 대조군에 비해 유의하게 길었다($P=0.004$). 진찰 소견에서 수포음과 천명음의 빈도, 입원 중 수포음이 호전되는 기간, 무호흡의 빈도는 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 천명음이 호전되는 기간은 기관지폐이형성증군에서 대조군보다 유의하게 길었고($P=0.009$), 빈호흡, 호흡음 감소와 흉부함몰의 빈도도 기관지폐이형성증군에서 대조군보다 유의하게 많았다($P<0.001$, $P=0.009$, $P=0.026$). 기관지폐이형성증군의 증상 중증도 점수의 중양값은 4.5점(범위, 1–11점)으로 대조군의 증상 중증도 점수의 중양값 3.0점(범위, 1–10점)보다 유의하게 높았다($P=0.011$). 흉부 X-선 검사에서 과팽창, 대엽성 혹은 소엽성 폐 침윤, 간질성 폐 침윤을 보이는 경우 비정상적으로 판단하였고, 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

Table 2. Comparison of clinical manifestations of patients

Variable	BPD (n=54)	Control (n=52)	P-value
Duration of fever prior to admission (day)	0 (0–7)	0 (0–4)	0.746
Duration of cough prior to admission (day)	3 (0–21)	4 (0–21)	0.004
Rale	42 (77.8)	39 (75.0)	0.736
Duration until rale subside (day)	3 (0–17)	2 (0–10)	0.188
Wheezing	43 (79.6)	35 (67.3)	0.150
Duration until wheezing subside (day)	3 (0–17)	2 (0–8)	0.009
Tachypnea	43 (79.6)	21 (40.4)	<0.001
Decreased aeration	43 (79.6)	29 (55.8)	0.009
Chest retraction	21 (38.9)	10 (19.2)	0.026
Apnea	3 (5.6)	2 (3.8)	0.678
Respiratory symptom score	4.5 (1–11)	3 (1–10)	0.011
Abnormal chest radiography	43 (79.6)	40 (76.9)	0.735
Hyperinflation	17	10	
Lobar/lobular infiltration	6	3	
Interstitial infiltration	34	36	

Values are presented as median (range), number (%), or number.

BPD, bronchopulmonary dysplasia.

혈액검사 소견을 나이로 보정하여 비교해보면, 기관지폐이형성증군에서 대조군보다 산소포화도가 유의하게 높았다($P=0.001$). 또한 대조군에서 기관지폐이형성증군보다 PaCO_2 와 적혈구 침강

Table 3. Comparison of laboratory findings of patients

Variable	BPD (n=54)	Control (n=52)	P-value*
White blood cell count ($\times 10^9/\text{L}$)	12.01 (8.98–15.63)	10.485 (8.6–13.515)	0.864
Neutrophil proportion (%)	49 (34–60)	33 (20–51)	0.066
Lymphocyte proportion (%)	36 (26–50)	49 (32–61)	0.072
Eosinophil proportion (%)	7 (5–10)	9 (6–11)	0.193
Hemoglobin (g/dL)	12.9 (12.2–13.7)	11.7 (10.7–12.7)	0.102
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	368 (285–460)	435 (335–508)	0.155
Oxygen saturation (%)	96 (93–98)	98 (96–100)	0.001
pH	7.32 (7.28–7.37)	7.32 (7.29–7.35)	0.080
PaCO_2	43.8 (38.6–54.0)	45.1 (37.4–51.1)	0.011
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)	5 (2–17)	8 (3–20)	0.037
C-reactive protein (mg/dL)	0.25 (0.04–1.24)	0.34 (0.04–0.86)	0.918
Procalcitonin	0.09 (0.08–0.14)	0.09 (0.08–0.11)	0.512

Values are presented as median (interquartile range).

BPD, bronchopulmonary dysplasia.

*Analyzed by analysis of variance, adjusted for age.

속도가 유의하게 높았다($P=0.011$, $P=0.037$). 그 외, 혈액검사 결과에서는 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

호흡기 바이러스 역전사 중합효소 연쇄반응검사 결과에서 하나 이상의 바이러스가 검출된 경우는 모두 64예(60.4%)였고, 호흡기 세포융합바이러스가 46.6%로 가장 많은 빈도를 보였다. 각 군의 원인 바이러스를 살펴보면, 기관지폐이형성증군에서는 라이노바이러스가 38%로 가장 많았고, 호흡기세포융합바이러스가 32% (A형, 9%; B형, 23%)로 두 번째로 많았다. 대조군에서는 호흡기세포융합바이러스가 58% (A형, 48%; B형, 10%)로 가장 많았고, 라이노바이러스가 18%로 두 번째로 많았다(Fig. 2A). 전체 환자에서 palivizumab 예방요법을 받은 환아와 받지 않은 환아로 나누어 바이러스 빈도를 살펴보면, palivizumab 예방요법을 받은 군의 호흡기세포융합바이러스의 빈도는 35%로 예방요법을 받지 않은 군의 56%보다 더 적었다. 반면 라이노바이러스는 palivizumab 예방요법을 받은 군에서 38%로 예방요법을 받지 않은 군의 20%보다 더 많았다(Fig. 2B). 또한 두 군에서 각각 palivizumab 예방요법을 받은 환아와 받지 않은 환아로 나누어 바이러스 빈도를 살펴보면, 기관지폐이형성증군에서는 예방요법을 받은 군에서 받지 않은 군보다 호흡기세포융합바이러스(33% vs. 28%)와 라이노바이러스(41% vs.

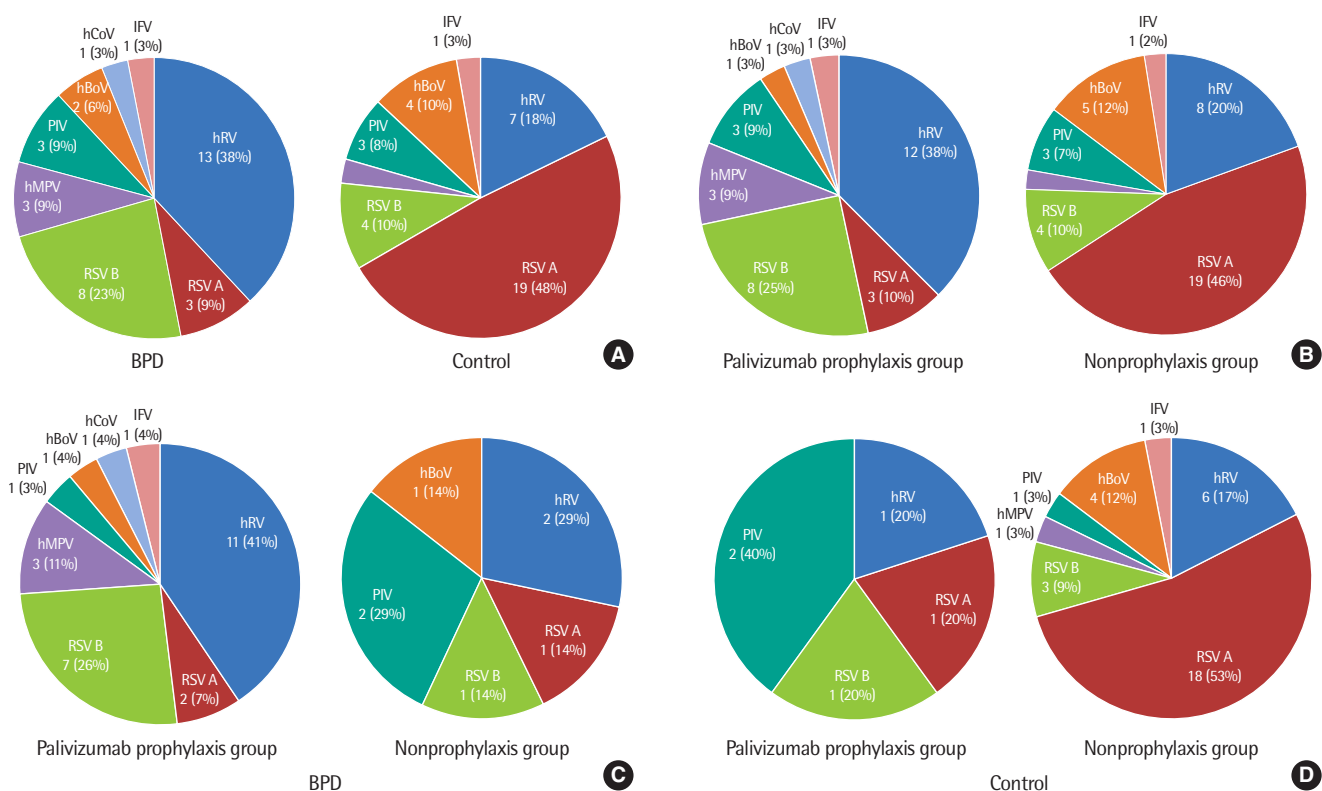


Fig. 2. The causing viruses of lower respiratory tract infection according to bronchopulmonary dysplasia (BPD; A) and palivizumab prophylaxis in total group (B), BPD group (C) and control group (D). The most common causing virus was human rhinovirus (hRV) in BPD group, whereas respiratory syncytial virus (RSV) in control group. hMPV, human metapneumonvirus; PIV, parainfluenza virus; hBoV, human bocavirus; hCoV, human coronavirus; IFV, influenza virus.

Table 4. Comparison of in-hospital course of patients

Variable	BPD (n=54)	Control (n=52)	P-value
Treatment			
Oxygen supply	22 (40.7)	10 (19.2)	0.016
Duration of oxygen use (day)	0 (0–59)	0 (0–5)	0.006
Duration of antibiotics use (day)	5 (0–17)	4 (2–9)	0.014
Steroid use	28 (51.9)	23 (44.2)	0.432
Duration of steroid use (day)	0.5 (0–12)	0 (0–8)	0.085
Intravenous immunoglobulin use	4 (7.4)	4 (7.7)	0.956
Ventilator care	10 (18.5)	2 (3.8)	0.017
Duration of ventilator care (day)	0 (0–54)	0 (0–2)	0.013
Admission duration (day)	6 (2–59)	5 (2–13)	0.138

Values are presented as number (%) or median (range).

BPD, bronchopulmonary dysplasia.

29%) 모두 더 많은 빈도를 보였다(Fig. 2C). 대조군에서는 예방요법을 받은 군에서 받지 않은 군보다 호흡기세포융합바이러스는 더 적은 빈도를 보였고(40% vs. 62%), 라이노바이러스는 비슷한 빈도를 보였고(20% vs. 17%) (Fig. 2D).

3. 치료 및 입원 경과

산소 치료가 필요했던 경우는 기관지폐이형성증군에서 40.7%로 대조군의 19.2%에 비해 유의하게 많았고($P=0.016$), 산소의 사용 기간도 기관지폐이형성증군에서 대조군에 비해 유의하게 길었다($P=0.006$). 항생제 치료는 전체 환자에서 이루어졌고, 항생제 사용 기간 또한 기관지폐이형성증군에서 대조군에 비해 유의하게 길었다($P=0.014$). 전신성 스테로이드 치료는 기관지폐이형성증군에서 대조군보다 더 많은 빈도로, 더 길게 시행되었으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 기계 보조 호흡이 필요했던 경우는 기관지폐이형성증군에서 18.5%로 대조군의 3.8%보다 유의하게 더 많았고($P=0.017$), 기계 보조 호흡의 사용 기간도 기관지폐이형성증군에서 대조군에 비해 유의하게 길었다($P=0.012$). 전체 환자의 입원 기간은 중앙값 5일(범위, 2–59일)이었고, 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

4. 기관지폐이형성증군의 임상 양상 분석

기관지폐이형성증군에서 palivizumab 예방요법을 받은 경우는 23명(42예)였고, 받지 않은 경우는 6명(12예)였다. 이들 사이에서 임상 양상을 비교해보았으나, 입원 횟수와 호흡기 증상의 정도, 치료 경과 등 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.

또 기관지폐이형성증군에서 주 원인 바이러스인 호흡기세포융합바이러스와 라이노바이러스 양성군으로 나누어 임상 양상의 차이를 확인해보았다. 바이러스의 중복감염을 제외하면, 호흡기세포융합바이러스 양성군은 9예, 라이노바이러스 양성군은 10예였다. 호흡기세포융합바이러스 양성군에서 라이노바이러스 양성군보다

빈호흡의 빈도($P=0.033$)와 수포음의 빈도($P=0.033$)가 유의하게 많았고, 그 외에는 유의한 차이를 보이지 않았다.

고찰

저자들은 이번 연구를 통하여 하기도 호흡기 감염으로 입원한 2세 미만의 미숙아들 중에서 기관지폐이형성증을 가진 경우 palivizumab 예방요법이 많이 시행됨에도 불구하고, 기관지폐이형성증을 가지지 않는 경우에 비해 하기도 감염이 더 자주 반복되고, 증상 중증도가 더 높으며, 산소나 기계 호흡 보조와 같은 적극적인 치료가 더 많이 필요한 것을 보아 더 중한 임상 경과를 가짐을 알 수 있었다.

과거 기관지폐이형성증의 병리 기전은 재태 연령 34주 이전에 발생하는 폐 손상으로 알려져 있었지만, 1990년대 이후부터는 재태 연령 24–26주에 이루어지는 후기 세관기의 폐 발달 정지로 설명하고 있다.^{2,5} 이렇게 발달되지 않은 폐포와 비정상적인 혈관의 형성은 출생 후 폐포의 수 감소와 폐혈관의 수 감소, 그리고 실제적인 가스 교환 면적의 감소를 초래한다. 그리고 영구적인 폐 구조 변화로 인해 반복된 호흡기 감염과 호흡기 합병증을 동반하게 되는데, 주로 2세 이전에 천식과 같은 기도과민성 질환, 폐렴, 그리고 호흡기세포융합바이러스 감염으로 재입원하는 빈도가 높다.⁵ 극소 저체중 출생아를 대상으로 한 연구에 따르면, 기관지폐이형성증 영아의 50%에서 생후 1년에, 37%에서 생후 2년째에 하기도 질환으로 재입원하게 된다고 한다.¹⁴ 이번 연구에서는 신생아 집중치료실 퇴원 이후 하기도 감염으로 입원한 미숙아에서 기관지폐이형성증을 가진 경우 그렇지 않은 미숙아에 비해 2번 이상 반복하여 입원한 경우와 입원 횟수가 유의하게 많음을 확인하였다.

극소 미숙아에서 이전 세기관지염의 병력이 반복 입원의 위험 인자가 되며, 그 위험도가 8배 증가된다고 한다.¹⁰ 특히 미숙아에서 호흡기세포융합바이러스로 인한 재입원에 관한 연구에서 나이 많은 형제가 있는 경우 2.68배, 기관지폐이형성증을 가진 경우 2.95배로 위험도가 증가한다고 한다.¹⁵ 이번 연구에서도 반복 입원이 많았던 기관지폐이형성증군에서 대조군보다 이전 호흡기 감염의 병력이 많았다. 또 호흡기세포융합바이러스의 빈도가 높은 대조군에서 기관지폐이형성증군보다 나이 많은 형제를 가진 경우가 더 많았다.

Palivizumab은 호흡기세포융합바이러스 F 단백질과 결합하는 재조합 단일 클론 중화항체로 호흡기세포융합바이러스 유행 계절이 시작할 때 (1) 생후 6개월 이하의 재태 연령 32주 미만의 미숙아, (2) 최근 6개월 이내에 기관지폐이형성증 치료가 필요했던 2세 미만의 소아, (3) 혈류역학적으로 유의한 선천성 심장 질환이 있는 1세 미만의 소아(울혈성 심부전을 조절하기 위한 약물 치료를 하고 있는 영아, 중등도 이상의 폐동맥 고혈압을 가진 영아, 청색증 심장병을 가진 영아)에서 추천되며, 전해 9월부터 다음해 3월의 기간 동안 한달 간격으로 5회 주사한다.¹⁶ 미숙아에서 palivizumab을 이용한 예방

요법이 시행되면서 호흡기세포융합바이러스 감염의 빈도는 현저히 감소되었으나,⁷ 기관지폐이형성증을 가진 미국아의 경우에는 호흡기세포융합바이러스 감염으로 인한 입원 위험도가 여전히 높다.^{8,9,17} 국내의 다기관 연구에 따르면, palivizumab을 맞은 기관지폐이형성증 환자들에서 기관지폐이형성증이 아닌 환자들에 비해 호흡기 질환의 입원율이 높았고, 기계호흡 기간, 산소 투여 기간, 중환자실 입원 기간이 의미 있게 높았다.¹⁸ 하지만 두 군 사이에서 호흡기세포융합바이러스의 양성률은 차이를 보이지 않았고, 이는 호흡기세포융합바이러스 외 다른 호흡기 바이러스로 인한 하기도 감염의 임상 양상도 기관지폐이형성증 환자들에서 더 위중함을 나타내는 것이다. 이번 연구에서도 호흡기세포융합바이러스를 포함한 전체 하기도 감염의 임상 양상과 경과를 살펴보고, 기관지폐이형성증을 가진 미국아에서 빈호흡, 호흡음 감소와 흉부 함몰을 더 많이 보이며, 증상 중증도 점수가 더 높음을 알 수 있었다. 또한 입원 전 기침의 기간이 더 길고, 천명음이 호전되는데 시간이 더 오래 걸리고, 산소 치료와 기계 보조 호흡이 더 많이 필요함을 알 수 있었다.

많은 연구에서 palivizumab 예방요법 이후 호흡기세포융합바이러스로 인한 입원이 감소함을 보고하였는데, 미국, 영국, 캐나다에서 시행된 대규모 연구에서는 palivizumab 예방요법 이후 호흡기세포융합바이러스로 인한 입원율이 기관지폐이형성증을 가지지 않은 미국아에서는 78% 감소되었고, 기관지폐이형성증을 가진 미국아에서는 39% 감소되었다고 한다.¹⁹ 또한 스페인에서 시행된 연구에서는 palivizumab 예방요법 이후 호흡기세포융합바이러스로 인한 입원을 감소와 함께 다른 호흡기 바이러스에 의한 입원율도 유의하게 감소함을 보고하였는데, 이는 호흡기세포융합바이러스의 감염 이후 동시 감염될 수 있는 다른 바이러스의 이환율도 감소되기 때문으로 설명하고 있다.^{20,21} 미국아의 호흡기 감염을 일으키는 바이러스에 관한 연구에서 호흡기세포융합바이러스 외에도 라이노바이러스, 파라인플루엔자바이러스, 보카바이러스, 메타뉴모바이러스의 순서로 많은 빈도를 보였고, palivizumab 예방요법을 받은 미국아에서는 라이노바이러스가 호흡기세포융합바이러스보다 더 많이 검출되었음을 보고하였다.¹⁰ 반면 아르헨티나의 연구에서는 palivizumab 예방요법을 받지 않은 극소저체중출생아에서 호흡기세포융합바이러스보다 라이노바이러스가 더 많은 빈도를 보인다고 하였고, 기관지폐이형성증을 가질 경우 라이노바이러스로 인한 입원의 위험도가 증가된다고 하였다.²² 이번 연구에서는 하기도 감염으로 입원한 미국아에서 호흡기 바이러스의 빈도를 살펴보고, palivizumab 예방요법을 받은 환자에서 예방요법을 받지 않은 환자보다 호흡기세포융합바이러스의 빈도가 더 적었고(35% vs. 56%), 라이노바이러스의 빈도는 더 많음을 알 수 있었다(38% vs. 20%). 하지만 palivizumab 예방요법을 받은 기관지폐이형성증 군에서는 예방요법을 받지 않은 기관지폐이형성증군보다 호흡기세포융합바이러스의 빈도가 오히려 더 많았고(33% vs. 28%), 라이노

바이러스의 빈도는 더 큰 차이로 많아(41% vs. 29%), 결과적으로 전체 기관지폐이형성증군에서는 라이노바이러스가, 대조군에서는 호흡기세포융합바이러스가 가장 많은 빈도를 보였다. 또한 기관지폐이형성증을 가진 환자에서는 B형 호흡기세포융합바이러스가 더 많은 반면, 대조군에서는 A형 호흡기세포융합바이러스가 더 많은 빈도를 보였다. 이러한 결과는 이번 연구가 출생한 전체 미국아가 아닌 하기도 감염으로 입원한 미국아만을 대상으로 하였기 때문으로 생각하며, 기관지폐이형성증군에서 palivizumab 예방요법을 받지 않은 경우가 7예, 대조군에서 palivizumab 예방요법을 받은 경우가 5예로 그 수가 적어, 통계학적으로 큰 의미를 두기는 힘들 것으로 생각한다.

저자들은 이번 연구에서 기관지폐이형성증을 가진 환자에서 palivizumab 예방요법의 여부에 따라 임상 양상을 비교해보았으나, 대상 환자 수가 적어서인지 유의한 차이를 확인 할 수 없었다. 또 이전 연구에서 잘 다루어지지 않았던, 기관지폐이형성증을 가진 환자에서 호흡기세포융합바이러스와 라이노바이러스 감염 사이에 임상 양상의 차이를 확인해보았고, 호흡기세포융합바이러스 양성군에서 라이노바이러스 양성군보다 빈호흡의 빈도와 수포음의 빈도가 유의하게 많음을 확인하였다.

이번 연구의 제한점으로는 (1) 일개 대학병원에서 시행된 후향적 연구로 의무기록을 통한 정보의 수집이 완벽하지 못하였고, (2) 대상 환자 수가 적어 기관지폐이형성증군을 가진 환자에서 호흡기세포융합바이러스와 라이노바이러스 외 다른 바이러스 감염의 임상 양상을 비교하지 못하였다. (3) 또한 짧은 연구 기간으로 인해 기관지폐이형성증을 가진 환자가 2세 이후 성장하면서 변화하는 호흡기 감염의 임상 양상을 살펴볼 수 못하였다. 향후 기관지폐이형성증을 가진 환자들에서 호흡기세포융합바이러스 외에 여러 바이러스로 인한 하기도 감염의 임상 양상을 살펴보는 연구가 필요할 것으로 생각하며, 또한 기관지폐이형성증 환자들의 호흡기 감염에 대한 장기 추적도 이루어져야 할 것이다.

REFERENCES

1. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
2. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:179-84.
3. Choi CW, Kim BI, Kim EK, Song ES, Lee JJ. Incidence of bronchopulmonary dysplasia in Korea. *J Korean Med Sci* 2012;27:914-21.
4. Kim JK, Chang YS, Sung S, Ahn SY, Yoo HS, Park WS. Trends in Survival and Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants at 23-26 Weeks Gestation. *J Korean Med Sci* 2016;31:423-9.
5. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:219-26.
6. Aujard Y, Fauroux B. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in infants. *Respir Med* 2002;96 Suppl B:S9-14.

7. Grimaldi M, Gouyon B, Michaut F, Huet F, Gouyon JB; Burgundy Perinatal Network. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: epidemiologic variations associated with the initiation of palivizumab in severely premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1081-5.
8. Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis* 2009;9:106.
9. Resch B, Pasnocht A, Gusenleitner W, Müller W. Rehospitalisations for respiratory disease and respiratory syncytial virus infection in preterm infants of 29-36 weeks gestational age. *J Infect* 2005;50:397-403.
10. García-García ML, González-Carrasco E, Quevedo S, Muñoz C, Sánchez-Escudero V, Pozo F, et al. Clinical and virological characteristics of early and moderate preterm infants readmitted with viral respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:693-9.
11. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
12. Pavón D, Castro-Rodríguez JA, Rubilar L, Girardi G. Relation between pulse oximetry and clinical score in children with acute wheezing less than 24 months of age. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:423-7.
13. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983;71:13-8.
14. Furman L, Baley J, Borawski-Clark E, Aucott S, Hack M. Hospitalization as a measure of morbidity among very low birth weight infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 1996;128:447-52.
15. Lee JH, Kim CS, Chang YS, Choi JH; Committee on Data Collection and Statistical Analysis of the Korean Society of Neonatology. Respiratory syncytial virus related readmission in preterm infants less than 34 weeks' gestation following discharge from a neonatal intensive care unit in Korea. *J Korean Med Sci* 2015;30 Suppl 1:S104-10.
16. Lee HJ, editor. Immunoprophylaxis for respiratory syncytial virus. In: Korean Pediatric Society. Immunization guideline. 7th ed. Seoul: Korean Pediatric Society, 2012:231-3.
17. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, Cotero A, Doménech E, Figueras-Aloy J, et al. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study. *IRIS Study Group. Pediatr Infect Dis J* 2000;19:592-7.
18. Park HW, Lee BS, Kim AR, Yoon HS, Kim BI, Song ES, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in infants born at less than thirty-five weeks of gestational age. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:e99-104.
19. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics* 1998;102(3 Pt 1):531-7.
20. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J; IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:823-7.
21. Hervás D, Reina J, Yañez A, del Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:1975-81.
22. Miller EK, Bugna J, Libster R, Shepherd BE, Scalzo PM, Acosta PL, et al. Human rhinoviruses in severe respiratory disease in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2012;129:e60-7.