

## 2009 신종 인플루엔자 A (H1N1) 폐렴 환자에서 아토피 소견이 폐렴의 중증도에 미치는 영향

대구 파티마병원 소아청소년과, 강임주 소아청소년과 의원\*

김종희 · 김현정 · 강임주\*

### The Influence of Atopic Findings on Severity of Pneumonia in Children with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Infection

Jong Hee Kim, M.D., Hyun Jeong Kim, M.D., and Im Ju Kang, M.D.\*

Department of Pediatrics, Fatima Hospital, Daegu, Korea

Im Ju Kang Pediatric Clinic, Daegu, Korea\*

**Purpose :** Atopic findings may be associated with severity of pneumonia in 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection, which could suggest a possible association between atopic findings and the severity of viral infections. Thus, we studied association between atopic findings and severity of disease in children with H1N1 influenza infection.

**Methods :** A retrospective study was performed in 74 children admitted in a single tertiary institute and confirmed as H1N1 patients by reverse transcriptase (RT) – polymerase chain reaction (PCR). They were divided into 2 groups according to the severity of pneumonia. We evaluated whether the atopic finding is risk factor between the two groups.

**Results :** Children with severe pneumonia had higher percentages of serum eosinophilia (88% vs 40%,  $P<0.001$ ), asthma (65% vs 35%,  $P=0.011$ ), allergic rhinitis (71% vs 40%,  $P=0.009$ ), and IgE level ( $P=0.007$ ). We found positive correlations between aeroallergen sensitizations and severity of pneumonia (82% vs 53%,  $P=0.007$ ).

**Conclusion :** Among patients with H1N1 pneumonia, asthma and atopic findings are risk factors for severity of pneumonia. (Korean J Pediatr Infect Dis 2011;18:182–192)

**Key Words :** 2009 Pandemic influenza A (H1N1), Pneumonia, Atopy, Allergic disease

## 서 론

2009년 대유행을 일으킨 신종 인플루엔자 A (H1N1)는 북미 돼지 인플루엔자 바이러스에 유라시아 돼지 인플루엔자 바이러스의 유전자가 재편성되어 있는 새로운 형태의 바이러스로 사람 간 지속적인 감염을 일으켰다<sup>1)</sup>. 돼지 유래 신종 인플루엔자 A (H1N1)는 60세 미만의 연령군에서는 이에 대한 면역원성이 거의 없음이 확

인되어 대유행이 될 수 있음이 예상되었다<sup>3)</sup>. 2009년 4월 멕시코에서<sup>4)</sup> 확진환자가 처음 보고된 이후 6주 만에 세계 모든 대륙으로 전파되었으며 이후 연쇄적으로 여러 나라에서 대유행을 일으켰다. 국내에서도 2009년 5월 멕시코를 다녀온 51세 여자 환자가 처음으로 확진되었고<sup>5)</sup>, 이후 전 세계적으로 환자 수가 급격하게 증가하여 2009년 6월에는 세계 보건 기구(World Health Organization, WHO)에서 신종 인플루엔자 경보 기준을 전 세계 대유행 단계로 선포하였다<sup>6)</sup>. 신종 인플루엔자 A (H1N1) 대유행의 가장 뚜렷한 인구학적 특징은 남녀 차이는 없지만 대부분의 환자가 소아와 젊은 성인에서 발생한다는 점이다<sup>7)</sup>. H1N1 감염 시 임상 양상은 대부분 열을 동반한 가벼운 상기도감염 증상으로 지나가게 되

접수 : 2011년 6월 20일, 수정 : 2011년 8월 13일,

승인 : 2011년 9월 9일

책임저자: 강임주, 강임주 소아청소년과 의원

Tel : 053)794-7511, Fax : 053)954-7471

E-Mail : imjukang@hanmail.net

만, 일부에서는 환자가 가진 기저질환이 악화되거나 심한 폐렴, 급성 호흡 부전으로 인해 사망까지 초래할 수 있는 질환이다<sup>8)</sup>. 입원 및 사망을 초래할 수 있는 고위험군은 천식을 포함한 만성 호흡기질환, 심혈관질환, 간 및 신장질환, 근골격계 질환, 혈액 및 대사이상질환, 면역억제질환, 병적인 비만 등과 관련이 있고<sup>9)</sup>, 미국 질병통제예방센터(CDC, Centers for Disease Control and Prevention)의 보고에 따르면 H1N1 감염 시 폐렴이 입원의 가장 흔한 원인이고 입원환자 중 천식이 가장 흔한 기저질환으로 보고된 바 있다<sup>10)</sup>. 따라서 저자들은 H1N1 감염에 의한 폐렴 환자에서 천식을 포함한 아토피 소견이 폐렴의 중증도에 미치는 영향을 알고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 및 분류

2009년 10월부터 2010년 3월까지 약 6개월간 발열, 기침, 호흡곤란, 빈호흡, 저산소증 등의 호흡기 증상과 함께 흉부 방사선 사진상 폐침윤이 있고 청진상 수포음을 가진 폐렴으로 본원 소아청소년과로 입원한 환자 중 H1N1 감염으로 확진된 환자 74명을 대상으로 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 대상 환자를 중증 폐렴군과 비중증 폐렴군으로 분류하여 각 군에서 천식병력을 포함한 아토피 소견 및 검사실 소견 등을 비교하였다. 검사실 소견은 입원 첫날 시행한 검사 결과이다.

### 2. 방 법

#### 1) 2009 신종 인플루엔자 A (H1N1)의 진단

신종 인플루엔자 A (H1N1)의 확진 검사는 입원 당일 비인두 분비물에서 면봉채취법을 통해 샘플을 채취하고 역전사 중합 효소 연쇄 반응(TaqMan<sup>®</sup> influenza A assay sets, Applied Biosystems, Fostercity, USA)을 이용하여 분석하였다.

#### 2) 중증 폐렴군의 정의

2005년 WHO의 폐렴의 중증도 분류에 따라 폐렴 환자 중 빈호흡이 있으며 호흡곤란, 흉부함몰, 그렁거림(grunting), 중심청색증, 수유나 음수 불가, 경련, 의식저하, 기면이 있거나 산소포화도의 감소( $SpO_2 < 94\%$  in room air)가 있는 경우로 정의하였으며 상기 증상이나 징후가 없는 경우를 비중증군으로 정의하였다. 빈호흡 정의는 2005 WHO 기준에 따라 1-5세는 분당 40회, 5세 이상은 분당 30회 이상으로 정의하였으며 흉부 방사선 사진상 폐침윤은 영상의학과 전문의의 판독을 참고하였다. 폐침윤의 정도에 따라 기관지성 폐렴, 분절성 폐렴, 대엽성 폐렴으로 구분하였다.

#### 3) 체질량지수(BMI, body mass index)

내원 당시 환자의 신장과 체중을 측정하여 체질량 지수( $kg/m^2$ )를 산출한 후 이를 2007년 한국 소아청소년 표준 성장도표 중 체질량지수의 성장도표 백분위 수에 대입하여 95 백분위수 초과인 경우를 비만으로 분류하였다.

#### 4) 항원감작

Pharmacia UniCAP system을 이용하여 집먼지진드기(*D.pteronyss*, *D.farinae*), Cat fur, Dog hair, Ragweed, Alternaria, Egg white, Soybean 등 8종의 흡입 및 음식 항원에 대한 특이 IgE를 검사하여 1가지 이상의 항원에 양성일 때 아토피 소견 양성으로 정의하였다.

#### 5) 아토피 질환의 정의

기관지 천식은 7세 이상은 1년간 3회 이상 반복되는 기침, 천명, 호흡곤란 등의 특징적인 천식 증상을 나타내며 기관지 확장제 투여 후 15% 이상의 FEV1 상승을 나타내거나 메타콜린에 의한 기관지 유발시험에 양성반응을 나타낸 환자로 정의하였다. 7세 미만에서는 적어도 3회 이상의 반복되는 천명 증상을 가지며 기관지 확장제에 반응하는 경우로 정의하였다<sup>11)</sup>. 알레르기 비염은 2001년 Allergic Rhinitis and Impact on Asthma (ARIA) 지침에 따라 만성 비폐색을 야기할 수 있는 다른 질환이 없이 비루, 재채기, 코막힘과 가려움증 등의 증상이 주당 4일 이상 그리고 4주 이상 지속하는 지속성 비염증상을

가진 경우로 정의하였다<sup>12)</sup>. 아토피 피부염은 심한 소양증을 동반하며 홍반과 인설 등의 특징적인 임상소견을 가진 환자 중 Hanifin & Rajka의 진단기준에 따라 주 증상 3가지, 부 증상 3가지 이상을 만족하면 아토피 피부염으로 진단하였다<sup>13)</sup>.

## 6) 통계방법

통계분석은 SPSS for windows (version 17.0, Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 두 군 간의 평균값의 비교는 independent samples t-test를 이용하여 분석하였고 각 값은 평균값±표준편차로 표시하였다. 두 군간의 빈도 비교는 Chi-square를 이용하여 유의성을 검정하였고  $P<0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 보았다. 중증 폐렴과 위험요인의 관계는 연령 보정을 위해 logistic regression analysis를 이용하여 분석하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 특징 및 기저 질환

총 74명의 대상 환자 중 비중증 폐렴군이 40례(54.1

%), 중증 폐렴군이 34례(45.9%)로 나타났으며, 성별로는 남아가 54례(73.0%), 여아가 20례(27.0%)로 나타나 남아가 약 3/4을 차지하였다. 폐렴의 중증도에 남녀비는 양 군에서 의미 있는 차이가 없는 것으로 나타났다. 각 연령별 중증 폐렴의 빈도는 2세 이하, 2-5세, 6-12세, 12세 이상의 각각의 연령별에서 두 군 간의 의미 있는 차이가 없는 것으로 나타났다. 기저 질환으로 천식과 비만(BMI>95%), 만성 폐질환의 경우 중증 폐렴군에서 의미 있게 높게 나타났으며( $P=0.011$ ,  $P=0.010$ ,  $P=0.026$ ), 신경 근육 질환, 심질환, 악성종양의 관해기는 두 군 간의 의미 있는 차이가 없는 것으로 나타났으나 표본의 수가 적어 연구의 한계가 있었다( $P=0.462$ ,  $P=0.867$ ,  $P=0.462$ ) (Table 1).

### 2. 대상 환자의 증상과 징후

증상에서 발열과 기침이 환자의 90% 이상에서 나타나 가장 흔히 볼 수 있었고, 구토나 설사, 비루, 호흡곤란 순으로 증상이 나타났다. 발열, 기침, 구토나 설사, 비루는 양 군에서 의미 있는 차이가 없는 것으로 나타났다. 대상 환자의 징후로는 천명이 55.4%에서 나타났으며 중

**Table 1.** Characteristics and Preexisting Conditions in Patients with Pneumonia due to 2009 Influenza A (H1N1) Infection

	Non-severe Pneumonia (n=40)	Severe Pneumonia (n=34)	Total (n=74)	P value*
number of cases (%)				
Cases of studied subjects	40 (54.1)	34 (45.9)	74 (100.0)	
Age, yr				
<2	2 ( 5.0)	0 ( 0)	2 ( 2.7)	0.186
2-5	18 (45.0)	12 (35.3)	30 ( 40.5)	0.397
6-12	19 (47.5)	21 (61.8)	40 ( 54.1)	0.220
>12	1 ( 2.5)	1 ( 2.9)	2 ( 2.7)	0.907
Sex, male	27 ( 67.5)	27 (79.4)	54 ( 73.0)	0.250
BMI, kg/m <sup>2</sup> (Mean±SD)	16.6±1.8	17.8±2.3	17.1±2.1	0.019
Preexisting conditions				
Asthma	14 (35.0)	22 (64.7)	36 ( 48.6)	0.011
Obesity (BMI>95%)	2 ( 5.0)	9 (26.5)	11 ( 14.9)	0.010
Chronic lung disease	1 ( 2.5)	6 (17.6)	7 ( 9.5)	0.026
Neuromuscular disease	1 ( 2.5)	2 (5.9)	3 ( 4.1)	0.462
Heart disease	2 ( 5.0)	2 (5.9)	4 ( 5.4)	0.867
Malignancy in remission	1 ( 2.5)	2 (5.9)	3 ( 4.1)	0.462

\*P values represent the relationship between non-severe pneumonia & severe pneumonia in each parameter.  
Abbreviation : BMI, body mass index

증군에서 의미 있게 높게 나타났다( $P<0.001$ ). 피부 발적은 두 군 간의 의미 있는 차이가 없는 것으로 나타났다 (Table 2).

### 3. 대상 환자의 방사선학적 소견

기관지 폐렴이 가장 흔한 방사선학적 소견으로 나타났으나 두 군 간의 의미 있는 차이가 없는 것으로 나타났고 ( $P=0.844$ ), 분절성 폐렴이나 대엽성 폐렴, 폐기종이나 종격동기종, 흉막 삼출은 중증 폐렴군에서 의미 있게 높게 나타났다( $P=0.002$ ,  $P=0.026$ ,  $P=0.026$ ,  $P=0.000$ ) (Table 3).

### 4. 대상 환자의 비정상 검사학적 소견

대상 환자의 비정상 검사 소견으로 빈혈(Hgb  $<10.0$  g/dL), 림프구 감소증( $<1,000/\text{mm}^3$ )은 중증 폐렴군에서

의미 있게 높게 나타났으나( $P=0.013$ ,  $P<0.001$ ), 백혈구의 감소와 증가는 두 군 간 의미 있는 차이가 없는 것으로 나타났다( $P=0.099$ ,  $P=0.138$ ). C-반응단백질, 크레아틴인산활성효소(CPK)의 증가( $>240$  IU/L), d-Dimer의 증가( $>500$  ug/L)는 중증군에서 의미 있게 높게 나타났다( $P=0.002$ ,  $P=0.001$ ,  $P=0.003$ ). 글루탐민옥살초산전이효소(AST)의 증가( $>2$ 배, U/L), 글루탐피루브산전이효소(ALT)의 증가( $>2$ 배, U/L), 젖산탈수소효소(LDH)의 증가( $>350$  IU/L)는 두 군 간 의미 있는 차이가 없는 것으로 나타났다( $P=0.347$ ,  $P=0.987$ ,  $P=0.332$ ). 동맥혈 가스분석 소견에서 동맥혈탄산가스 분압( $\text{PaCO}_2$ )은 두 군간 의미 있는 차이가 없는 것으로 나타났으나( $P=0.771$ ), 동맥혈산소분압( $\text{PaO}_2$ )의 감소와  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 의 감소는 폐렴의 중증도와 관련이 있는 것으로 나타났다( $P<0.001$ ,  $P<0.001$ ) (Table 4).

**Table 2.** Symptoms and Signs in Patients with Pneumonia due to 2009 Influenza A (H1N1) Infection

	Non-severe pneumonia (n=40)	Severe pneumonia (n=34)	Total (n=74)	P value *
number of cases (%)				
Fever ( $\geq 38^\circ\text{C}$ )	36 (90.0)	34 (100.0)	70 (94.6)	0.058
Cough	36 (90.0)	33 ( 97.1)	69 (93.2)	0.228
Vomit/Diarrhea	22 (55.0)	23 ( 67.6)	45 (60.8)	0.661
Rhinorrhea	23 (57.5)	15 ( 44.1)	38 (51.4)	0.251
Dyspnea	5 (12.5)	32 ( 94.1)	37 (50.0)	0.000
Sore throat	9 (22.5)	5 ( 14.7)	14 (18.9)	0.394
Headache	7 (17.5)	4 ( 11.8)	11 (14.9)	0.489
Myalgia or Arthralgia	6 (15.0)	6 ( 17.6)	9 (12.2)	0.758
Wheezing	17 (42.5)	24 ( 70.6)	41 (55.4)	0.015
Skin rash	6 (15.0)	7 ( 20.6)	13 (17.6)	0.529

\*P values represent the relationship between non-severe pneumonia & severe pneumonia in each parameter.

**Table 3.** Radiologic Findings in Patients with Pneumonia due to 2009 Influenza A (H1N1) Infection

	Non-severe pneumonia (n=40)	Severe pneumonia (n=34)	Total (n=74)	P value *
number of cases (%)				
Bronchopneumonia	15 (37.5)	12 (35.3)	27 (36.5)	0.844
Segmental or lobar pneumonia	5 (12.5)	15 (44.1)	20 (27.0)	0.002
Multi-lobar pneumonia	0 ( 0)	5 (14.7)	5 ( 6.8)	0.012
Emphysema or pneumomediastinum	0 ( 0)	4 (11.8)	4 ( 5.4)	0.026
Pleural effusion	3 ( 7.5)	19 (55.9)	22 (29.7)	0.000

\*P values represent the relationship between non-severe pneumonia & severe pneumonia in each parameter.

## 5. 대상 환자의 아토피 병력 및 아토피 검사 소견

부모의 아토피 병력에서 기관지 천식과 알레르기 비염은 대상 환자의 폐렴의 중증도에 의미 있는 차이가 있는 것으로 나타났으나( $P=0.020$ ,  $P=0.025$ ), 부모의 아토피 피부염은 두 군 간 의미 있는 차이가 없는 것으로 나타났다( $P=0.320$ ). 환자의 아토피 과거력에서도 기관지 천식과 알레르기 비염은 두 군 간 의미 있는 차이가 있는 것으로 나타났으나( $P=0.011$ ,  $P=0.009$ ), 아토피 피부염은 두 군 간 의미 있는 차이가 없는 것으로 나타났다( $P=0.496$ ). 호산구의 증가( $>4\%$ ), log IgE의 증가도 두 군 간 의미 있는 차이를 보였다( $P=0.007$ ). 항원 감작에서 음식 항원 감작은 폐렴의 중증도와 관련이 없는 것으로 나타났으나( $P=0.140$ ), 흡입 항원 감작은 두 군 간 의미 있는 차이가 있는 것으로 나타났다( $P=0.007$ ) (Table 5).

## 6. 2009 신종 인플루엔자 A (H1N1) 폐렴 환자에서 폐렴의 중증도의 위험인자

2009 신종 인플루엔자 A (H1N1) 폐렴 환자에서 부모의 기관지 천식은 OR 5.8 (95%CI; 1.1–29.8,  $P=$

0.033), adjusted OR 4.5 (95% CI; 0.7–29.0,  $P=0.109$ ), 알레르기 비염은 OR 3.0 (95% CI; 1.1–7.8,  $P=0.028$ ), adjusted OR 3.3 (95% CI; 1.2–9.1,  $P=0.028$ )로 각각 의미 있는 위험인자로 나타났고, 환자의 기관지 천식은 OR 3.4 (95% CI; 1.3–8.9,  $P=0.012$ ), adjusted OR 4.7 (95% CI; 1.6–13.9,  $P=0.012$ ), 알레르기 비염은 OR 3.6 (95% CI; 1.4–9.5,  $P=0.010$ ), adjusted OR 4.7 (95% CI; 1.5–15.0,  $P=0.009$ )로 각각 의미 있는 위험 인자로 나타났다. 아토피 피부염은 부모의 병력은 OR 2.1 (95% CI; 0.5–9.6,  $P=0.328$ ), adjusted OR 1.5 (95% CI; 0.2–9.7,  $P=0.649$ ), 환자의 병력은 OR 1.4 (95% CI; 0.5–3.4,  $P=0.496$ ), adjusted OR 1.5 (95% CI; 0.5–4.1,  $P=0.474$ )로 모두 폐렴의 중증도에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 항원 감작에서 음식 항원 감작은 OR 2.1 (95% CI; 0.8–5.9,  $P=0.143$ ), adjusted OR 2.6 (95% CI; 0.8–7.9,  $P=0.100$ )으로 의미가 없었으나, 흡입 항원에 대한 감작은 OR 4.2 (95% CI; 1.4–12.4,  $P=0.009$ ), adjusted OR 5.0 (95% CI; 1.4–17.8,  $P=0.013$ )으로 의미 있는 위험 인자로 나타났다 (Table 6).

**Table 4.** Abnormal Laboratory Findings in Patients with Pneumonia due to H1N1 infection.

	Non-severe pneumonia (n=40)	Severe pneumonia (n=34)	Total (n=74)	P value *
number of cases (%)				
Anemia (Hgb <10.0 g/dL)	1 ( 2.5)	7 (20.6)	8 (10.8)	0.013
Leukopenia (<5000/mm <sup>3</sup> )	18 (45.0)	9 (26.5)	27 (36.5)	0.099
Leukocytosis (>11,000/mm <sup>3</sup> )	7 (17.5)	15 (44.1)	22 (29.7)	0.138
Lymphopenia (<1,000/mm <sup>3</sup> )	12 (30.0)	28 (82.4)	40 (54.1)	<0.001
CRP, mg/dL (Mean±SD)	2.3±3.5	5.0±3.5	3.6±3.7	0.002
SGOT (2 times, U/L)	5 (12.5)	7 (20.6)	12 (16.2)	0.347
SGPT (2 times, U/L)	7 (17.5)	6 (17.6)	13 (17.6)	0.987
CPK (>240 IU/L)	4 (10.0)	15 (44.1)	19 (25.7)	0.001
sLDH (>350 IU/L)	35 (87.5)	32 (94.1)	67 (90.5)	0.332
d-Dimer (>500 ug/L)	3 ( 7.5)	12 (35.3)	15 (20.3)	0.003
ABGA, mmHg (Mean±SD)				
PaCO <sub>2</sub>	37.9±7.1	38.4±6.9	38.1±6.9	0.771
Initial PaO <sub>2</sub>	94.2±4.5	73.8±11.6	84.8±13.2	<0.001
Initial PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	438.9±32.0	221.8±103.4	339.1±131.3	<0.001

\* P values represent the relationship between non-severe pneumonia & severe pneumonia in each parameter.

**Table 5.** Atopic History and Laboratory Findings in Patients with Pneumonia due to 2009 Influenza A (H1N1) Infection

	Non-severe pneumonia (n=40)	Severe pneumonia (n=34)	Total (n=74)	P value *
number of cases (%)				
Parental history				
BA	2 ( 5.0)	8 (23.5)	10 (13.5)	0.020
AR	11 (27.5)	18 (52.9)	29 (39.2)	0.025
AD	3 ( 7.5)	5 (14.7)	8 (10.8)	0.320
Past history				
BA	14 (35.0)	22 (64.7)	36 (48.6)	0.011
AR	16 (40.0)	24 (70.6)	40 (54.1)	0.009
AD	18 (45.0)	18 (52.9)	36 (48.6)	0.496
Eosinophilia (>4%)	16 (40.0)	30 (88.2)	46 (62.2)	0.000
Log IgE (Mean±SD)	2.4±0.7	2.7±0.5	2.5±0.6	0.007
Antigen sensitization				
Foods	9 (22.5)	13 (38.2)	22 (39.7)	0.140
Inhalants	21 (52.5)	28 (82.4)	49 (66.2)	0.007

\*P values represent the relationship between non-severe pneumonia & severe pneumonia in each parameter.  
Abbreviations : BA, bronchial asthma; AR, allergic rhinitis; AD, atopic dermatitis

**Table 6.** The Association between Severe Pneumonia and Atopic Findings

Variables	Severe pneumonia			Adjusted to Age		
	Odd Ratio	95% CI	P value	Odd ratio	95% CI	P value
Parental history						
Asthma	5.846	1.148–29.773	0.033	4.548	0.712–29.035	0.109
Allergic rhinitis	2.966	1.128–7.801	0.028	3.275	1.184–9.058	0.022
Atopic dermatitis	2.126	0.469–9.642	0.328	1.535	0.243–9.706	0.649
Past history						
Asthma	3.405	1.307–8.870	0.012	4.671	1.572–13.876	0.006
Allergic rhinitis	3.600	1.362–9.514	0.010	4.678	1.461–14.982	0.009
Atopic dermatitis	1.375	0.549–3.441	0.496	1.456	0.520–4.078	0.474
Antigen sensitization						
Foods	2.132	0.773–5.881	0.143	2.565	0.836–7.875	0.100
Inhalants	4.222	1.444–12.411	0.009	4.992	1.402–17.769	0.013

## 고 찰

2009 신종 인플루엔자 A (H1N1)는 발열성 호흡기 질환으로 기침, 인후통, 콧물, 두통, 근육통 등의 계절성 인플루엔자와 거의 유사한 증상을 보이나 감염된 환자의 8–32 %에서는 발열 증상 없이 경한 증상만을 나타내는 경우가 있다<sup>14)</sup>. 계절성 인플루엔자와 비교하여 신종 인플루엔자 A (H1N1)는 모세기관지와 같은 하기도에서 더

욱 광범위한 복제가 이루어지고<sup>15)</sup>, 흉부 방사선 사진에서 폐렴 소견이 더 많이 나타나는 것으로 보고되었다<sup>16)</sup>. 또한 신종 인플루엔자 A (H1N1)는 계절성 인플루엔자보다 구토, 오심, 설사와 같은 위장관 증상이 더 많이 동반된다<sup>14)</sup>. 본 연구에서도 대상 환자의 임상 증상에서 발열과 기침 다음으로 구토, 설사가 많이 동반되었다. 신종 인플루엔자 A (H1N1)는 계절성 인플루엔자와 비교하여 65세 이상의 노인층의 입원이 상대적으로 적은 것으로 보고되고 있으며 소아에서는 비교적 높은 연령대에서

입원하는 경우가 많은 것으로 보고되고 있다<sup>2, 17)</sup>. 저자들의 연구에서 신중 인플루엔자로 입원한 환자의 평균 연령은 6세로 계절성 인플루엔자에 비해 비교적 높은 연령대에서 발병하였다<sup>18)</sup>. 각 연령별 중증 폐렴의 빈도는 두 군 간 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 본 연구에서 남녀성비는 2.7:1로 남아에서 두 배 이상 많았으며 이는 다른 국내 연구나 계절성 인플루엔자의 경우와 비슷하였고<sup>2, 18)</sup>, 두 군 간 남녀성비의 차이는 폐렴의 중증도와 관련성을 찾을 수 없었다.

신중 인플루엔자 A (H1N1) 폐렴 환자에서 흉부 방사선학적 소견은 기관지 폐렴이 가장 많았으며 두 군 간 유의한 차이는 보이지 않았다. 중증 폐렴군에서 가장 많이 관찰된 소견은 분절성이나 대엽성 폐렴이었으며 폐기종과 종격동기종, 흉막 삼출 소견도 보였다. 다른 연구에서도 신중 인플루엔자 A (H1N1) 감염의 방사선학적 소견으로 양측성, 대칭성을 보이는 다발성의 폐경화와 젓빛 유리음영(ground-glass attenuation)이 폐 하부와 중심구역으로 분포를 보인다는 보고를 하였다<sup>19, 20)</sup>. 이는 일반적인 인플루엔자 바이러스 감염이 주로 상기도를 침범하고, 폐침윤이 보이는 경우 간질성 폐침윤이 주된 소견으로 젓빛유리음영과 일부 폐경화가 혼재되는 것과는 다소 다른 영상 소견이다<sup>21)</sup>.

신중 인플루엔자 A (H1N1)의 중증도와 합병증의 위험 인자로 5세 미만, 임신, 만성 심혈관 질환, 만성 폐질환, 대사성 질환, 신경학적 질환, 면역 저하, BMI 40 이상의 비만, 혈색소병증, 만성 신질환, 만성 간질환, 소아에서 아스피린 복용, 흡연력이 보고되었다<sup>14)</sup>. 본 연구에서 대상 환자들의 기저질환은 천식, 비만, 만성 폐질환, 신경근육병, 심질환, 관해기의 악성 종양 순서로 많이 있었다.

성인에서 비만 환자에서 신중 인플루엔자로 인한 중증 감염이나 사망사례, 또는 중환자실 치료가 더 많았다는 보고가 있으며<sup>17)</sup>, 본 연구에서도 비만은 중증 폐렴군에서 유의하게 많이 관찰되었다. 중증 폐렴의 위험인자로 비만은 OR=6.8로 의미 있는 위험 인자로 나타났다. 동물 실험에서 비만인 경우 자연 살해 세포(natural killer cell)의 수, 인플루엔자 특이 기억 T 세포의 수, interferon

(IFN)- $\gamma$ 의 생산이 모두 감소되어 있다는 보고가 있다<sup>22, 23)</sup>. 그리고 비만인 사람들의 폐기능에서 기능 잔기 용량과 호기량이 감소되어 있어 이로 인한 환기-관류 불균형으로 인해 쉽게 호흡 부전이 올 수 있다는 연구 결과도 있다<sup>24, 25)</sup>.

중증 폐렴군은 비중증 폐렴군에 비해 천식이 동반된 경우가 유의하게 많았는데 이는 다른 연구들과도 유사한 결과이다<sup>2)</sup>. 신중 인플루엔자 A (H1N1) 감염으로 인한 폐렴 환자에서 천식이 폐렴의 중증도에 영향을 미치는 것으로 생각된다. 여러 연구에서 천식이 신중 인플루엔자 A (H1N1) 감염 환자에서 호흡기 증상의 악화를 유발할 수 있는 인자로 보고되고 있으나 그 발병기전에 대해서는 아직까지 명확히 밝혀지지 않았다<sup>16)</sup>. 다른 원인으로 인한 폐렴에서 아토피 소견이 폐렴의 중증도에 미치는 영향에 대해서 연구한 결과가 많지 않으나 *Mycoplasma* 감염에 의한 폐렴 환자에서 천명은 정상아에서도 나타날 수 있으나 기도 과민 반응이 있는 경우 천명의 정도가 더 심하게 나타날 수 있다는 중증 폐렴과의 관계에 관하여 언급한 연구 결과가 있다<sup>26)</sup>. 저자들의 연구에서 알레르기 비염의 과거력이 있는 환자들이 중증 폐렴군에서 유의하게 많이 관찰되었다. 현재까지 신중 인플루엔자 A (H1N1)와 알레르기 비염의 관련성에 대한 연구 결과가 보고된 바 없었으나 알레르기 비염 환자에서도 천식과 같이 기관지 과민성이 증가되어 있으며<sup>27, 28)</sup>, 비염의 치료로 기관지 과민성이 호전되었고 이를 바탕으로 비염과 기관지 염증이 서로 관련성이 있을 것이라 제시한 연구도 있다<sup>29)</sup>. 천식 환자보다는 약하지만 알레르기 비염 환자에서도 하기도 구조의 재형성(remodeling)이 일어난다는 논의가 있었다<sup>30)</sup>. 저자들은 이런 알레르기 비염의 특성으로 인해 신중 인플루엔자 A (H1N1) 환자에서 비염이 폐렴의 중증도와 관련이 있고 의미 있는 위험인자가 될 것이라 추측을 하지만 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 아토피 피부염이 있는 환아는 자연 살해 세포의 활동이 저하되어 있는 것으로 알려졌고<sup>31, 32)</sup>, 이러한 아토피 피부염 환아들의 선천성 면역 이상과 신중 인플루엔자 A (H1N1)의 하기도 침범을 더욱

잘하는 특징으로 인해 중증 천식 발작이 더 많이 유발될 것으로 추측된다<sup>16)</sup>. 본 연구에서는 중증 폐렴의 위험인자로 아토피 가족력과 과거력 상에서 천식과 알레르기 비염은 각각 상당한 관련이 있는 것으로 나타났지만 아토피 피부염은 관련이 없는 것으로 나타났다.

림프구 감소증이 양 군 모두에서 나타났고, 중증 폐렴군에서 더 의미 있게 많은 수에서 나타났다. 신종 인플루엔자 A (H1N1) 감염에서 림프구 감소증에 대해서 여러 연구에서 보고된 바 있다<sup>33, 34)</sup>. H1N1 감염에서 중증의 임상 경과를 보이는 경우 림프구의 감소가 더 많이 관찰되고<sup>4, 35)</sup>, 림프구 감소의 정도와 질환의 중증도와 관련이 있으며 oseltamivir의 치료 후에도 림프구 감소가 호전되지 않는다면 좋지 않은 예후를 시사한다는 연구도 있다<sup>36)</sup>. 인플루엔자 감염 시 증가된 IFN- $\gamma$ 가 포식 작용(phagocytosis) 억제와 관련이 있고 이는 2차 세균 감염을 유발하고<sup>37)</sup>, T세포의 감소로 IFN- $\gamma$ 는 Pro-apoptotic 활성도를 가지게 된다는 동물 실험 결과가 있다<sup>38)</sup>. 이를 바탕으로 인플루엔자 감염에서 IFN- $\gamma$ 의 증가로 인해 림프구의 감소가 일어날 것으로 보는 연구도 있다<sup>39)</sup>. 호산구 증가증은 양 군 모두에서 관찰할 수 있었고, 중증 폐렴군에서 더 의미 있게 높게 나타났다. 최근 Terai 등은 신종 인플루엔자 A (H1N1) 환자의 호산구 증가증에 관한 연구를 보고하였다<sup>40)</sup>. 예상과는 달리 알레르기 기저 질환이 없는 신종 인플루엔자 A (H1N1) 폐렴 환자에서도 호산구 증가증이 저명하게 관찰되었고 호산구의 주 조절인자인 IL (interleukin)-5의 증가가 그 원인일 것이라는 연구 결과다. IL-5의 증가는 신종 인플루엔자 A (H1N1) 환자에서 하기도 감염이 있는 경우 발병 첫 24시간 이내에 83%에서 관찰되었으나 하기도 감염이 없는 신종 인플루엔자 A (H1N1) 감염 환자에서는 IL-5의 증가를 볼 수 없었다. 이로 인해 신종 인플루엔자 A (H1N1) 폐렴 환자에서 호산구 증가증이 특징적으로 나타날 것이라는 주장을 하였다. Takano 등에 의해서도 H1N1 폐렴 환자가 폐렴이 없는 H1N1 감염 환자보다 IL-5가 의미 있게 증가되어 있다고 보고한 바 있다<sup>41)</sup>. 이런 연구로 볼 때 신종 인플루엔자 A (H1N1) 폐렴 환

자에서 호산구 증가증은 아토피 소견과는 서로 독립적인 관계를 가질 것으로 생각된다.

대상 환자들의 항원 감작에서 음식 항원과 달리 흡입 항원에 대한 감작이 있는 환자들이 중증 폐렴군에서 유의하게 많이 관찰되었다. 유아에서 항원 중 특히 흡입 항원 감작이 있는 경우 천식이 오래 지속되며 흡입 항원 기도의 알레르기성 반응에 영향을 줄 것이라는 보고가 있다<sup>42)</sup>. *Alternaria*에 감작된 경우 기도 과민성이 증가하고 천식의 발병과 지속뿐만 아니라 중증도와도 관련이 있다는 연구가 있다<sup>43)</sup>. *Alternaria*와 같은 곰팡이 항원은 면역글로불린E-매개 과민성(IgE-mediated hypersensitivity)을 유발하고 기도의 만성 염증을 유발시킬 수 있다<sup>43)</sup>. 또한 곰팡이가 생산한 단백분해효소(protease)가 Th2 면역 반응을 촉진시켜 기도 상피세포의 손상을 유발하고 이로 인해 기도 과민성을 더욱 증가시킬 수 있다<sup>43)</sup>.

결론적으로 신종 인플루엔자 A (H1N1) 감염에 의한 폐렴 환자에서 천식과 알레르기 비염의 과거력과 가족력, 흡입 항원의 감작을 포함한 아토피 소견이 폐렴의 중증도에 상당한 영향을 미치는 것으로 생각된다.

본 연구의 경우 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 환자의 의무기록을 근거로 한 후향적 연구이므로 누락된 일부 기록이 있어 결과에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각되며, 둘째, 같은 시기 신종 인플루엔자 A(H1N1) 음성으로 판정 받은 폐렴 환자들의 대조군 참여가 이루어지지 않았다는 점, 셋째, 아토피 검사가 가능하였던 입원 환자만을 대상으로 하여 검사가 이루어지지 않은 일부 환자가 대상에서 제외된 점 등은 본 연구에서 제한점이라 생각할 수 있겠다. 향후 이를 보완한 전향적 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

## 요 약

**목 적 :** 신종 인플루엔자 A (H1N1)는 2009년 4월 멕시코, 미국 등에서 확진환자가 처음 보고된 이후, 국내에서도 5월 첫 환자가 보고된 이후 전 세계적으로 급격하



게 증가하였다. 미국의 한 보고에 의하면 폐렴이 입원의 가장 흔한 원인이고 입원환자 중 천식이 가장 흔한 기저 질환으로 보고된 바 있다. 따라서 저자들은 2009 신종 인플루엔자 A (H1N1) 감염에 의한 폐렴 환자에서 천식을 포함한 아토피 소견이 폐렴의 중증도에 미치는 영향을 알고자 본 연구를 시행하였다.

**방 법**: 2009년 10월부터 2010년 3월까지 발열, 기침, 호흡곤란, 빈호흡, 저산소증 등의 호흡기 증상과 함께 흉부 방사선상 폐침윤이 있고 청진상 수포음을 가진 폐렴으로 입원한 환자 중 비인두 분비물 도말을 이용하여 실시간 유전자 증폭검사법(real-time polymerase chain reaction)에 의해 신종 인플루엔자 감염으로 확진된 환자 74명을 대상으로 2005년 WHO의 폐렴의 중증도 분류에 따라 중증군과 비중증군으로 분류, 각 군에서 천식병력을 포함한 아토피 소견 및 검사실 소견 등을 비교하였다. 항원감작은 Pharmacia UniCAP system을 이용 집먼지진드기(*D. pteronyss*, *D. farinae*), Cat fur, Dog hair, Ragweed, Alternaria, Egg white, Soybean 등 8종의 흡입 및 음식 항원에 대한 특이 IgE를 검사하여 1가지 이상의 항원에 양성일 때 아토피 소견 양성으로 하였다.

**결 과**: 대상 환자 74명의 평균 연령은  $5.8 \pm 2.4$ 세로 나타났다, 중증군이 34례(45.9%), 비중증군이 40례(54.1%)를 차지하였고, 남녀 비는 양 군에서 의미 있는 차이가 없었다. 증상은 발열과 기침이 가장 흔하였고, 구토, 설사, 비루, 호흡곤란 순으로 나타났다. 징후로는 천명이 가장 흔하였고 중증군에서 의미 있게 높게 나타났다. 방사선학적 소견으로 기관지 폐렴이 가장 흔하였고 두 군간의 의미 있는 차이는 없었다. 검사학적 소견 중 림프구 감소증( $<1,000/\text{mm}^3$ ), CRP의 증가 및 CPK ( $>240$  U/L), D-dimer ( $>500$  mcg/L)의 증가가 중증 폐렴군에서 각각 의미 있게 높게 나타났다. 비만(BMI  $>95$  percentile)이 중증 폐렴군에서 의미 있게 높게 나타났다. 기관지 천식의 과거력은 36례(48.6%)에서 있었고 입원 당시 천명의 동반은 58례(78.4%)에서 볼 수 있었으며 천식 과거력 및 천명의 동반이 각각 중증 폐렴군에서 각각 의미

있게 높게 나타났다. 혈중 호산구 및 항원 감작 빈도 역시 중증 폐렴군에서 각각 의미 있게 높게 나타났으나, 혈중 IgE의 의미 있는 증가는 볼 수 없었다. 중증 폐렴을 일으킬 위험도, OR (95% CI)는 비만(BMI  $>95$  percentile)이 6.8 (1.4–34.3), 호산구증가증이 11.3 (3.3–38.1), 림프구의 감소가 10.9 (3.6–33.1), 환자의 천식 병력이 3.41 (1.3–8.9), 알레르기 비염 병력이 OR 3.6 (1.4–9.5), 부모의 천식이 OR 5.8 (1.1–29.8), 부모의 알레르기 비염이 OR 3.0 (1.1–7.8), 청진 상 천명음 19.8 (2.5–160.1), 흡입 항원 감작시 4.2 (1.4–12.4)로 나타났다.

**결 론**: 신종 인플루엔자 A (H1N1) 감염에 의한 폐렴 환자에서 천식과 알레르기 비염의 과거력과 가족력, 흡입 항원의 감작을 포함한 아토피 소견이 폐렴의 중증도에 상당한 영향을 미치는 것으로 생각된다.

## References

- 1) Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009;325:197–201.
- 2) Lee HJ, Min SJ, Choi JH, Kang EK. Clinical characteristics of hospitalized pediatric patients with 2009 novel influenza A infection. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2010; 20:130–7
- 3) CDC. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:521–4.
- 4) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361: 680–9.
- 5) KCDC. Cases of influenza A (H1N1) infections in South Korea. Available at: [http://www.cdc.go.kr/kcdchome/jsp/home/information/had/INFOHAD0001Detail.jsp?menuid=100053&appid=kcdchome&content=/contents/information/had/b/9261\\_view.html](http://www.cdc.go.kr/kcdchome/jsp/home/information/had/INFOHAD0001Detail.jsp?menuid=100053&appid=kcdchome&content=/contents/information/had/b/9261_view.html). Accessed 12 April 2010.
- 6) WHO. Global alert and response: current WHO phase

- of pandemic alert. Available at: [www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/phase/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html). Accessed September 7, 2009.
- 7) WHO. New influenza A (H1N1) virus: global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84:249-56.
- 8) Halasa NB. Update on the 2009 pandemic influenza A H1N1 in children. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:83-7.
- 9) Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, Sanasuttipun W, Shinde V, Kaewchana S, et al. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PLoS ONE*. 2009;4:e6051.
- 10) CDC. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection-California, April-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:536-41.
- 11) Loftus BG, Price JF. Clinical and immunological characteristics of pre-school asthma. *Clin Allergy* 1986;16: 257-7.
- 12) Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group, World Health Organization (WHO). Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-334.
- 13) Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1980;92:44-7.
- 14) Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, et al. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza WC. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;362:1708-19.
- 15) Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM, Herfst S, Schrauwen EJ, Bestebroer TM, et al. Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza virus in ferrets. *Science* 2009;325:481-3.
- 16) Hasegawa S, Hirano R, Hashimoto K, Haneda Y, Shirabe K, Ichiyama T. Characteristics of atopic children with pandemic H1N1 influenza viral infection: Pandemic H1N1 influenza reveals 'occult' asthma of childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:e119-23.
- 17) Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2010;38:e91-7.
- 18) Kwon MK, Kim MR, Park EY, Lee KH, Yoon HS, Kim KN, et al. Clinical analysis of acute respiratory tract infections by influenza virus in children. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1519-27.
- 19) Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1488-93.
- 20) Lee EY, McAdam AJ, Chaudry G, Fishman MP, Zurakowski D, Boisselle PM. Swine-origin influenza A (H1N1) viral infection in children: initial chest radiographic findings. *Radiology* 2010;254:934-41.
- 21) Tanaka N, Matsumoto T, Kuramitsu T, Nakaki H, Ito K, Uchisako H, et al. High resolution CT findings in community-acquired pneumonia. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20:600-8.
- 22) O'Shea D, Cawood TJ, O'Farrelly C, Lynch L. Natural killer cells in obesity: impaired function and increased susceptibility to the effects of cigarette smoke. *PLoS One* 2010;5:e8660.
- 23) Karlsson EA, Sheridan PA, Beck MA. Diet-induced obesity impairs the T cell memory response to influenza virus infection. *J Immunol* 2010;184:3127-33.
- 24) Baik I, Curhan GC, Rimm EB, Bendich A. A Prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. *Arch Intern Med* 2000;160:3082-8.
- 25) Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005;293:1861-7.
- 26) Berkovich S, Millian SJ, Snyder RD. The association of viral and mycoplasma infections with recurrence of wheezing in the asthmatic child. *Ann Allergy* 1970;28: 43-9.
- 27) Townley RG, Ryo UY, Kolotkin BM, Kang B. Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:429-42.
- 28) Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984;39:912-8.
- 29) Boulet LP, Turcotte H, Boutet M, Montminy L, Laviolette M. Influence of natural antigenic exposure on expiratory flows, methacholine responsiveness, and airway inflammation in mild allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:883-93.
- 30) Chakir J, Laviolette M, Boutet M, Laliberte R, Dube J, Boulet LP. Lower airways remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis. *Lab Invest* 1996;75:735-44.
- 31) Jensen JR, Sand TT, Jorgensen AS, Thestrup-Pederson K. Modulation of natural killer cell activity in patients with atopic dermatitis. *J Clin Dermatol* 1984;82:30-4.

- 32) Kawakami Y, Tomimori Y, Yumoto K, Hasegawa S, Ando T, Tagaya Y, et al. Inhibition of NK cell activity by IL-17 allows vaccinia virus to induce severe skin lesions in a mouse model of eczema vaccinatum. *J Exp Med* 2009;206:1219-25.
- 33) Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu HZ, Chen YS, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009;361:2507-17.
- 34) Cui W, Zhao H, Lu X, Wen Y, Zhou Y, Deng B, et al. Factors associated with death in hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Shenyang, China. *BMC Infect Dis* 2010;10:145.
- 35) Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009;361:674-9.
- 36) Shlomaï A, Nutman A, Kotlovsky T, Schechner V, Carmeli Y, Guzner-Gur H. Predictors of pandemic (H1N1) 2009 virus positivity and adverse outcomes among hospitalized patients with a compatible syndrome. *Isr Med Assoc J* 2010;12:622-7.
- 37) Sun K, Metzger DW. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon-gamma during recovery from influenza infection. *Nat Med* 2008;14:558-64.
- 38) Refaeli Y, Van Parijs L, Alexander SI, Abbas AK. Interferon gamma is required for activation-induced death of T lymphocytes. *J Exp Med* 2002;196:999-1005.
- 39) Chun JK, Cha BH, Uh Y, Kim HY, Kim YK, Kwon WC, et al. Association of lymphopenia with the clinical severity in the Korean children admitted to the hospital with pandemic (H1N1) 2009 Infection. *Infect Chemother* 2011;43:36-41.
- 40) Terai M, Honda T, Yamamoto S, Yoshida M, Tsuchiya N, Moriyama Y, et al. Early induction of interleukin-5 and peripheral eosinophilia in acute pneumonia in Japanese children infected by pandemic 2009 influenza A in the Tokyo area. *Microbiol Immunol* 2011;55:341-6.
- 41) Takano T, Tajiri H, Kashiwagi Y, Kimura S, Kawashima H. Cytokine and chemokine response in children with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:117-20.
- 42) 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.
- 43) Bush RK, Prochnau JJ. *Alternaria*-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:227-34.