

영아에서 반복적 천명에 영향을 미치는 요인: Respiratory Syncytial Virus 감염과 반복적 천명과의 연관성

왈레스기넘 침례병원 소아과¹, 메리놀병원 소아과학교실²,
동국대학교 경주병원, 동국대학교 의과대학 산업의학과³

정효진¹ · 김민정² · 이 관³ · 김현지¹ · 변순옥¹

=Abstract=

Factors Influencing Recurrent Wheezing in Infants: The Relationship between Respiratory Syncytial Virus Infections and the Development of Recurrent Wheezing

Hyo Jin Jung, MD¹, Min Jung Kim, MD², Kwan Lee, MD, PhD³,
Hyun Ji Kim, MD¹, Soon Ok Byun, MD, PhD¹

¹Department of Pediatrics, Wallace Memorial Baptist Hospital,

²Department of Pediatrics, Marynoll Medical Center, Busan,

³Department of Occupational and Environmental Medicine, Dongguk University
Gyeongju Hospital, Dongguk University College of Medicine, Gyeongju, Korea

Purpose : This study investigated factors affecting recurrent wheezing in infants, focusing on whether or not respiratory syncytial virus (RSV) infections in children <3 years of age induce recurrent wheezing later in life.

Methods : The inclusion criteria were children <3 years of age who were hospitalized for an RSV infection from January 2006 to December 2009. We evaluated lateral flow immunochromatography (RSV Respi-Strip test). Subjects with at least three episodes of physician-verified wheezing were defined as recurrent wheezers. A group of 79 children hospitalized with RSV infections were compared with a matched control group. The following data were collected: age, gender, admission duration, gestational age, obesity, history of atopic dermatitis, parental history of allergic diseases, exposure to passive smoking, exposure to indoor animals, and daycare attendance.

Results : Rates of obesity and exposure to passive smoking were significantly higher in the RSV group than those in the control group. The frequency of recurrent wheezing in the RSV group (39.2 %) was higher than that in the control group (10.1%). Compared to the control group, recurrent wheezing occurred 5.76 times more often in the RSV group, 2.49 times more often in males, and 2.41 times often in patients with a parental history of allergic diseases.

Conclusion : The results demonstrated that RSV infection is significantly associated with recurrent wheezing, and that the risk is higher in male children and in children with a parental history of allergic diseases. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2011;21:319-325]

Key Words : Respiratory Syncytial Virus, Recurrent Wheezing

서 론

천식은 기침, 천명, 호흡곤란을 주 증상으로 하는 알레르기 질환으로 전 세계적으로 지난 20년간 꾸준히 증가하고 있다.¹⁾ 이러한 천식의 발생 원인으로 유전적인 숙주인자 외의 환경적인 요인도 중요한 것으로 알려져 있다. 환경적인 요인 중 호흡기 바이러스 감염²⁾이 알려져 있으며, 대표적인 바이러스가 respiratory syncytial virus (RSV)이다.³⁻⁵⁾

RSV는 소아에서 하부 기도 질환을 일으키는 가장 흔한 원인으로 전 세계적으로 매년 10월경부터 이듬해 4월경 사이에 최소 12주 이상 지속되어 유행을 일으킨다. RSV에 의한 감염은 매우 흔하게 발생하여 50% 정도의 소아들이 생후 1세 이내에 감염되고 3세에 이르면 거의 모든 소아들이 경험한다. RSV 감염에 의한 증상은 소아의 연령에 따라 다양하며, 소아에서는 대개 경한 상기도 감염의 증상을 나타내지만, 2세 이하의 영아에서는 심한 하부 기도의 질환을 일으키는 경우가 많아 영아에서 발생하는 급성 세기관지염과 폐렴의 50-90%가 RSV에 의해 발생한다.⁶⁾ RSV에 의한 급성 세기관지염은 영아에서 가장 중요한 호흡부전의 원인 중 하나이며⁷⁾ 사망률은 0.5-1.5% 정도로 낮지만 미숙아, 신경근육계 질환, 만성 호흡기 질환, 선천성 심장 질환 등을 가지고 있거나 면역 기능이 저하된 상태에 있는 고위험군 환자들에서는 훨씬 높은 사망률을 나타낸다. 자연적인 감염에 의해 얻어진 면역력은 불충분하여 실제로 RSV 감염을 앓은 이후 1-2년 내에 재감염이 일어나는 경우가 많다.⁸⁾ 영아에서 처음 나타나는 증상은 주로 비폐색, 콧물 등이다. 이후 1-3일에 걸쳐 감염이 하부 기도로 진행하면서 기침이 시작되는데 급성 후두염, 기관지염, 세기관지염, 폐렴 또는 이들이 복합된 다양한 증상이 나타나게 된다. 이후 증상이 심해지면서 10일 정도 지속되다가 점차 회복된다. 발열은 심하지 않은 경우가 대부분이며 최고 체온이 38°C 정도이며 열이 없을 수도 있다.⁹⁾

본 연구는 반복적인 천명에 영향을 주는 여러 가지 인자들과 RSV 감염 이후 실제로 얼마나 반복적인 천명이 발생하였는지 알아보기 위하여 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2006년 1월부터 2009년 12월까지 침례병원 소아청소년과에 입원한 3세 미만의 환아로서 RSV 항원검사 1회 양성으로 판정받고 치료 받은 634명 중, 퇴원 이후 본원 외래에 다니며 3년 이상 추적이 가능하였던 79명을 대상으로 하였다. 의료진에 의해 3회 이상의 천명이 확인된 환아들을 반복적 천명이 있는 군으로 보았으며, 대조군으로는 같은 시기에 입원하여 RSV 항원검사에서 음성으로 판정된 환아 중에서 성별과 연령(± 3 개월)을 짝짓기하여 선정하였다.

2. 방 법

1) 자료의 수집

후향적으로 입원기록지를 통하여 RSV 감염으로 입원했을 때의 연령, 입원 기간, 비만도, 출생체중, 재태 기간, 환아의 아토피 병력, 부모의 알레르기 병력(알레르기비염이나 천식), 간접 흡연의 노출, 애완동물 여부, 보육시설에 다니는 지를 확인하였고, 입원기록지에 없는 정보는 전화 설문을 통해 조사하였다. 미숙아의 경우에는 대조군에서 제외하였다.

2) RSV 바이러스 검사 방법

RSV 바이러스 검사 방법 중 비싸지 않고 간단하면서 빠른 결과를 제공하는 신속 항원검사법을 이용하였다. 신속 항원검사법 중에서 최근에 사용되고 있는 측면 흐름 면역 크로마토그래피법(lateral immunochromatography)의 RSV Respi-Strip (Coris BioConcept, Gembloux, Belgium)을 사용하였다. 입원 첫 날 환아의 비인두에서 소독된 면봉을 이용하여 비인두에서 채취하였으며, 채취한 검체는 가능한 빨리 검사실로 보내었고 부득이 검사가 지연될 경우에는 검사 전까지 4°C에서 보관하였다. 환아의 비인두 가검물 면봉을 튜브에 넣고 NaN_3 (<0.1%), 청정제와 단백질을 포함하는 완충액을 넣은 후 10분 정도 실온에 두고, 이후 strip을 튜브에 화살표 방향으로 담근 후 15분 정도 기다려서 2개의 라인이 생긴 경우 양성으로 판독하였다.

3. 통계 처리

자료의 입력과 분석은 PASW ver. 18.0 (IBC Co., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. RSV 양성군과 음성군, 반복적 천명 발생군과 미발생군의 성별, 비만 유무, 환아의 아토피 병력, 부모의 알레르기 병력, 간접 흡연의 노출 유무, 애완동물 유무, 보육시설 유무 같은 범주형 자료에 대해서는 chi-square test를 이용하였고, 연령, 입원 기간, 재태 기간, 키, 몸무게 같은 연속형 자료에 대해서는 Student's *t*-test를 이용하여 양군의 차이를 검정하였다. RSV 양성군과 음성군에서 반복적 천명 발생률의 비교위험도(relative risk)

와 반복적 천명 발생군과 미발생군의 성별, 비만 유무, 환아의 아토피 병력, 부모의 알레르기 병력, 간접 흡연의 노출 유무, 애완동물 유무, 보육시설 유무에 따른 교차비(odds ratio)를 산출하였고, 95% 신뢰구간은 taylor series confidence interval (CI) method를 이용하였다. 단변량 분석에서 반복적 천명과 유의하였던 변수를 이용하여, 이분형 로지스틱 회귀분석을 하였다. P -value가 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. RSV 항원 양성 환아와 대조군의 특성

RSV 감염군의 진단명은 세기관지염(43.0%), 후두염(26.6%), 기관지염(21.5%), 폐렴(8.8%) 순이었으며, 대조군의 진단명은 인후염(30.4%), 기관지염(21.5%), 마이코플라즈마 감염(11.4%), 폐렴(10.1%), 후두염(10.1%), 세기관지염(8.8%), 열성경련(7.6%) 순이었다. RSV 양성

군의 계절적 분포는 겨울(70.8%), 가을(16.5%), 봄(11.4%), 여름(1.3%) 순이었으며, 이 중 반복적 천명의 발생은 가을(53.8%), 겨울(41.1%), 봄(33.3%), 여름(0%) 순이었으나 통계적 유의성은 없었다.

RSV 감염군과 대조군 간의 특징 비교에서 비만도는 RSV 감염군(32.9%)에서 대조군(7.6%)보다 의미 있게 높았고($P=0.000$), 간접 흡연의 경우도 RSV 감염군(36.7%)에서 대조군(19.0%)보다 높게 나타났다. ($P=0.013$) 또한 반복적 천명의 발생이 RSV 감염군 31명(39.2%)으로 대조군 8명(10.1%)보다 유의하게 높아, RSV 감염군과 대조군의 반복적 천명 발생의 비교위험도는 3.88 (95% CI, 1.90-7.90)이었다. ($P=0.000$, Table 1) 채태 기간의 경우 RSV 감염군에서 38.7 ± 2.2 로 대조군(39.4 ± 1.5)보다 짧았다. ($P=0.016$, Table 2)

2. 반복적 천명에 영향을 주는 인자

반복적 천명이 발생한 군에서 남자가 74.4%로 반복적 천명이 발생하지 않은 군(56.3%)에 비해 많았고($P=0.045$), 간접 흡연이 41.0%로 반복적 천명이 발생하지 않

Table 1. General Characteristics of Categorical Data in the Case and Control Group

| Factor | Group | | P -value* |
|--|-------------|----------------|-------------|
| | Case (n=79) | Control (n=79) | |
| Male gender | 48 (60.8) | 48 (60.8) | 1.000 |
| Obesity (Kaup index [†] >18) | 26 (32.9) | 6 (7.6) | 0.000 |
| Past history for atopic dermatitis (+) | 20 (25.3) | 19 (24.1) | 0.854 |
| Heredity for allergic disease, parents (+) | 33 (41.8) | 35 (44.3) | 0.872 |
| Passive smoking (+) | 29 (36.7) | 15 (19.0) | 0.013 |
| Indoor animal (+) | 3 (3.8) | 3 (3.8) | 1.000 |
| Daycare (+) | 59 (74.7) | 62 (78.5) | 0.573 |
| Recurrent wheezing (+) [‡] | 31 (39.2) | 8 (10.1) | 0.000 |

Values are presented as number (%).

*By Chi-square test. [†]Kaup index: weight(gm)/[height(cm)]²×10. [‡]Relative risk=3.88 (95% confidence interval, 1.90-7.90) by Taylor series confidence interval method.

Table 2. General Characteristics of Continuous Data in the Case and Control Group

| Factor | Case (n=79) | Control (n=79) | P -value* |
|--------------------------|-------------|----------------|-------------|
| Age (mo) in admission | 14.4±10.3 | 14.8±9.6 | 0.805 |
| Admission duration (day) | 7.3±2.8 | 6.8±3.1 | 0.293 |
| Gestational age (wk) | 38.7±2.2 | 39.4±1.5 | 0.016 |
| Height (cm) | 76.5±11.6 | 77.4±9.4 | 0.604 |
| Weight (kg) | 10.4±3.4 | 10.2±2.2 | 0.736 |

Values are presented as mean±SD.

*By Student's t -test.

은 군(23.5%)에 비해 높게 나타났다. ($P=0.034$) RSV 감염은 반복적 천명이 발생한 군에서 79.5%로 반복적 천명이 발생하지 않은 군(40.3%)에 비해 많았다. ($P<0.001$, Table 3) 입원 당시 연령, 입원 기간, 재태 기간, 입원 당시 키와 몸무게는 반복적 천명과 유의한 상관 관계를 나타내지 않았다. (Table 4)

3. 반복적 천명이 발생할 위험인자

반복적 천명이 발생할 위험도는 남자인 경우 2.49배

(95% CI, 1.04-5.92), 부모의 알레르기 병력이 있는 경우 2.41배(95% CI, 1.05-5.52), RSV 감염이 있었던 경우 5.76배(95% CI, 2.35-14.09)로 나타났다. (Table 5)

고 찰

최근 소아천식이 증가 추세에 있으며¹⁾, 일부 환자에서는 기도 과민성이 비가역적으로 지속되어 기도의 구조적인 변화인 기도 개형을 초래하기도 하므로, 천식 발생에 영향을

Table 3. Various Risk Factors for Recurrent Wheezing in Categorical Data

| Factor | Recurrent wheezing | | P-value* | OR | 95% CI† | |
|--|--------------------|------------------|----------|------|---------|-------|
| | Positive (n=39) | Negative (n=119) | | | Lower | Upper |
| Male gender | 29 (74.4) | 67 (56.3) | 0.045 | 2.25 | 1.01 | 5.03 |
| Obesity (Kaup index>18) | 12 (30.8) | 20 (16.8) | 0.060 | 2.20 | 0.96 | 5.06 |
| Past history for atopic dermatitis (+) | 11 (26.9) | 21 (17.9) | 0.261 | 0.60 | 0.24 | 1.48 |
| Heredity for allergic disease, parents (+) | 21 (53.8) | 47 (39.5) | 0.116 | 1.79 | 0.86 | 3.71 |
| Passive smoking (+) | 16 (41.0) | 28 (23.5) | 0.034 | 2.26 | 1.05 | 4.86 |
| Indoor animal (+) | 1 (2.6) | 5 (4.2) | 0.642 | 0.60 | 0.07 | 5.30 |
| Daycare (+) | 32 (82.1) | 89 (74.8) | 0.353 | 1.54 | 0.62 | 3.85 |
| RSV (+) | 31 (79.5) | 48 (40.3) | <0.001 | 5.73 | 2.43 | 13.53 |

Values are presented as number (%).

RSV, respiratory syncytial virus; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

*By Chi-square test. †By Taylor series CI method.

Table 4. Various Risk Factors for Recurrent Wheezing in Continuous Data

| Factors | Recurrent wheezing (+) (n=39) | Recurrent wheezing (-) (n=119) | P-value* |
|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------|
| Age (mo) | 14.7±9.8 | 14.6±10.0 | 0.969 |
| Admission duration (day) | 7.5±2.9 | 6.9±3.0 | 0.228 |
| Gestational age (wk) | 38.8±1.6 | 39.1±2.0 | 0.320 |
| Height (cm) | 77.4±10.2 | 76.7±10.7 | 0.718 |
| Weight (kg) | 10.6±2.8 | 10.2±2.9 | 0.382 |

Values are presented as mean±SD.

*By Student *t*-test.

Table 5. Odds Ratios of Risk Factors for Recurrent Wheezing Symptoms by Logistic Regression Analysis

| Factors | P-value | Odds ratio | 95% confidence interval | |
|---------------------------------------|---------|------------|-------------------------|-------|
| | | | Lower | Upper |
| Male | 0.040 | 2.49 | 1.04 | 5.92 |
| Parents history for allergic diseases | 0.039 | 2.41 | 1.05 | 5.52 |
| RSV (+) | 0.000 | 5.76 | 2.35 | 14.09 |

RSV, respiratory syncytial virus.

주는 인자들을 알아보고 조기에 관리해 주는 것은 중요하다. 대부분의 소아천식에서 첫 증상이 생후 2-3세 내에 일어나며, 많은 수에서 영아기에 세기관지염의 병력이 있다. 이런 영유아 시기에는 천식유발검사와 폐기능검사가 어려워 정확한 진단을 내리기 어렵다. 세기관지염은 주로 RSV가 50% 이상을 차지하며, 이러한 바이러스의 감염이 천식으로의 진행에 위험 요인이 될 수 있다는 보고¹⁰⁾가 있지만 천명의 재발에 미치는 영향에 대해 아직 확실히 규명되어 있지는 않다. 본 연구에서 대상 연령이 어려 천식으로 진단하기에는 어려움이 있지만, RSV 세기관지염을 앓았던 경우 추적관찰 3년 동안 3회 이상의 반복적인 천명이 39.2%에서 동반되어 대조군 10.1%보다 의미 있게 높게 나타났다. 천명과 관련이 있는 다른 호흡기 바이러스에는 영아에서는 parainfluenza virus, 연장아나 성인에서는 rhinovirus 등도 알려져 있으며^{11,12)} 본 연구에서는 다른 바이러스 검사는 시행되지 못한 제한점이 있다.

RSV 감염은 2세까지 대부분의 소아가 경험하며, 처음으로 바이러스에 노출된 영아의 경우 70%까지 세기관지염을 앓게 된다는 보고도 있다.¹³⁾ RSV 감염은 겨울에 가장 발생 빈도가 높은 것으로 보고¹⁴⁾ 되고 있는데, 저자들의 경우에도 겨울이 70.8%로 가장 많았고, 반복적 천명의 발생은 가을이 53.8% 더 높았으나 통계적 유의성은 없었다.

RSV에 감염되면 림프구전환, 독성 T 림프구 반응, 항체 의존 세포독성 반응 등과 같은 세포매개 면역 반응이 발생한다.¹⁵⁾ 이런 복잡한 면역 반응으로 인해 조직손상을 야기할 수 있는 여러 가지 물질들(interleukins, leukotrienes, chemokines)이 분비되고, 기도 내부에 손상이 발생하여 상피세포가 탈락된다. 이로 인해 활성화된 신경 전달물질에 의하여 기관지 평활근의 수축이 일어난다. 뿐만 아니라 RSV가 염증전구물질인 substance P와 NK1를 증가시켜서 기관지를 수축시킨다.¹⁶⁾

RSV 감염 후 면역 글로불린의 변화는 혈청과 점막하에 immunoglobulin (Ig) M, G, A 등의 순서로 생성된다. 이후에 모든 소아에서 RSV 특이 IgE 항체가 생성되어 호흡기 상피세포에 부착된다. IgE 항체에 의한 비만세포 활성화로 인하여 염증매개체가 분비되어 염증세포를 감염 부위로 이동시킨다. 이 항체의 지속 기간에 따라 향후 천명을 유발하는데 관여할 것으로 예상된다.¹⁷⁾

RSV 감염과 관련이 있는 요인으로 남아, 인종, 사회경제적으로 낮은 계층, 밀집한 주거환경, 실내 흡연, 보육시설에 다니는 경우, 천식이나 아토피의 가족력 등이 있는데,¹⁸⁾ 본 연구에서는 비만한 경우와 간접 흡연에 노출된 경우에 의미

있게 RSV 감염이 많은 것으로 나타났다. 출생 때 기도 기능의 감소 같은 폐기능의 차이가 천명의 발병에 영향을 줄 수 있다는 보고¹⁹⁾가 있는데, 저자들의 경우 재태 기간이 짧은 군에서 RSV 감염이 많았던 점을 유사한 결과로 볼 수 있지만 미숙아를 제외하였고, 적은 수여서 이에 대해서는 더 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

천명의 재발의 위험인자로서 본인의 소인, 흡입항원의 감작, 부모의 알레르기 병력, 습진, 남아, IgE의 상승, 간접 흡연력 등이 거론되고 있다.²⁰⁾ 본 연구에서도 남아에서 2.41배 정도 재발 빈도가 높은 것으로 나타났고, 부모의 알레르기 병력이 있는 경우 반복적 천명의 위험도가 2.41배 높은 것으로 나타났다. 영아기 천명을 일으키는 원인으로 호흡기 감염 이외의 다른 요인들도 관여할 수 있는데, 아토피 소견이 독립적인 위험요인이라는 보고²¹⁾가 있으나 본 연구에서는 천명의 재발에 영향을 주지 않았다.

간접 흡연의 경우에서도 기도 과민성을 증가시킬 수 있고 천식을 악화시킬 수 있는데²²⁾ 저자들의 경우에 RSV 감염으로 입원한 군에서 간접 흡연의 빈도가 36.7%로 대조군 19%보다 높았으며, 반복적인 천명이 발생한 군에서 간접 흡연의 빈도가 41%로 대조군 23.5%에 비해 높게 나타났다. 그 외 본 연구에서 영향을 줄 수 있는 인자로 고려하였던 것 중에 입원 기간, 재태 기간, 보육시설에 다니는 여부와 애완동물 유무는 천명에 영향을 주지 않았다.

결론적으로 본 연구에서 반복적 천명의 위험성이 높은 경우는 RSV에 이환되었을 때, 남아인 경우와 부모의 알레르기 병력이 있는 경우로 나타났다. 물론 본 연구의 표본 집단이 적다는 연구의 한계가 있지만, 이러한 요소들도 천식 발생의 위험인자로서 천식발생 예측지표에 포함되는 것을 고려해 볼 가치가 있을 것으로 생각된다.

고위험군 소아에 대해서 조기개입을 통해, 중증 호흡기 감염을 막아 천식을 예방하는 것의 필요성에 대한 주장도 많다.²¹⁾ 아직까지 RSV 감염에 효과적인 백신은 개발되어 있지 않으므로 감염되지 않도록 예방하는 것이 가장 중요하며, 수동적인 예방을 위해 2세대 모노클로날 항체(motavizumab)를 이용한 예방법이 제안되었었고, 류코트리엔 수용체 길항제의 투여를 통한 RSV 세기관지염 이환 후의 반복적 천명 증가의 예방의 효과 및 이익에 대한 연구가 계속되고 있다.²³⁻²⁵⁾ 그러나 예방 기간, 부작용, 비용대이익 그리고 천식발생 예측인자의 고위험군을 어느 정도 선으로 정하여 조기 개입을 할 것인지 등의 문제는 여전히 숙제로 남아 있다.

향후 국내 환아들을 대상으로 RSV 감염증과 천명의 관

제에 대해서 보다 광범위한 역학적 자료를 구축해 나가는 것이 이러한 숙제들을 해결할 것이라고 생각한다.

요 약

목 적: 영아기에 RSV 감염은 반복적인 천명을 일으킬 수 있다고 알려져 있다. 본 연구는 반복적인 천명에 영향을 주는 여러 가지 인자들과 RSV 감염 이후 실제로 얼마나 반복적인 천명이 발생하였는지 확인해보기 위하여 실시하였다.

방 법: 2006년 1월부터 2009년 12월까지 침례병원 소아청소년과에 입원한 3세 미만의 환아로서 RSV 항원검사를 하여 양성으로 판정되고, 3년 이상 추적이 가능하였던 79명을 대상으로 하였다. 3회 이상의 천명이 확인된 환아들을 반복적 천명이 있는 군으로 보았으며, 같은 시기에 입원한 환자 중 RSV 항원검사서 음성으로 판정된 79명을 대조군으로 선정하였다. 후향적으로 입원기록지를 조사하여 입원 당시 연령, 성별, 입원 기간, 비만도, 재태 기간, 아토피 병력, 부모의 알레르기 병력, 간접 흡연에 노출, 애완 동물 여부, 보육시설에 다니는지를 조사하였다.

결 과: RSV 감염군에서 비만과 간접 흡연에 노출이 대조군보다 높게 나타났다. 또한 반복적 천명의 발생이 RSV 감염군 31명(39.2%)으로 대조군 8명(10.1%)보다 유의하게 높았다. 반복적 천명은 RSV 감염군에서 5.76배로 의미 있게 많았으며, 남아에서 2.49배, 부모의 알레르기 병력이 있는 군에서 2.41배로 많았다.

결 론: 영유아기 RSV 감염이 있었던 경우 반복적인 천명이 있을 가능성이 더 높다. 반복적인 천명의 위험은 남아와 부모의 알레르기 병력이 있는 경우에 위험성이 더 증가한다.

참 고 문 헌

- Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225-32.
- Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, Platts-Mills TA, Patrie J, McLaughlin AP, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:239-47.
- Johnston SL. The role of viral and atypical bacterial pathogens in asthma pathogenesis. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999;18:141-3.
- McIntosh K, Ellis EF, Hoffman LS, Lybass TG, Eller JJ, Fulginiti VA. The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. *J Pediatr* 1973;82:578-90.
- Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Köchling 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.
- Hall CB, McCarthy CA. Respiratory syncytial virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Inc., 2000:1782-801.
- Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999;354:847-52.
- Henderson FW, Collier AM, Clyde WA Jr, Denny FW. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 1979;300:530-4.
- 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.
- Kumar A, Grayson MH. The role of viruses in the development and exacerbation of atopic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:181-6.
- Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP, Sorkness R, Gern JE. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1708-20.
- Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:571-7.
- Psarras S, Papadopoulos NG, Johnston SL. Pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis-related wheezing. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Suppl A:S179-84.
- De Silva LM, Hanlon MG. Respiratory syncytial virus: a report of a 5-year study at a children's hospital. *J Med Virol* 1986;19:299-305.

15. Kimpen JL, Simoes EA. Respiratory syncytial virus and reactive airway disease. New developments prompt a new review. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt 2):S1.
16. Piedimonte G. Neural mechanisms of respiratory syncytial virus-induced inflammation and prevention of respiratory syncytial virus sequelae. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt 2):S18-21.
17. Welliver RC, Wong DT, Sun M, Middleton E Jr, Vaughan RS, Ogra PL. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 1981;305:841-6.
18. Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr* 2003;143(5 Suppl):S118-26.
19. Yau KI, Fang LJ, Shieh KH. Factors predisposing infants to lower respiratory infection with wheezing in the first two years of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:165-70.
20. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
21. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105-10.
22. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
23. Meissner HC, Long SS. Respiratory syncytial virus infection and recurrent wheezing: a complex relationship. *J Pediatr* 2007;151:6-7.
24. Han J, Jia Y, Takeda K, Shiraishi Y, Okamoto M, Dakhama A, et al. Montelukast during primary infection prevents airway hyperresponsiveness and inflammation after reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:455-63.
25. Proesmans M, Sauer K, Govaere E, Raes M, De Bilderling G, De Boeck K. Montelukast does not prevent reactive airway disease in young children hospitalized for RSV bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2009;98:1830-4.