소아알레르기 호흡기 : 제 21 권 제 4 호, pp334~343, 2011년

천명이 동반된 급성 하기도 감염 소아에서 RS바이러스, 라이노바이러스 그리고 보카바이러스 감염에 따른 임상 양상의 비교

광주기독병원 소아청소년과[1], 광주광역시 보건환경연구원 미생물과[2]

신현욱[1] · 조하림[1] · 유주희[1] · 유은정[1] · 김은영[1] · 김경심[1] · 김용욱[1] · 서진종[2] · 조형민[1]

=Abstract=

Comparison of Clinical Manifestations of RSV, Rhinovirus and Bocavirus Infections in Children with Acute Wheezing

Hyun Wook Shin, MD[1], Ha Lim Cho, MD[1], Ju Hee You, MD[1], Eun Jung You, MD[1], Eun Young Kim, MD[1], Kyoung Sim Kim, MD[1], Yong Wook Kim, MD[1], Jin Jong Seo, MS[2], Hyoung Min Cho, MD[1]

[1]Department of Pediatrics, Kwangju Christian Hospital, [2]Division of Microbiology, Department of Health Science, Gwangju Health and Environment Research Institute, Gwnagju, Korea

Purpose : The purpose of this study was to compare clinical manifestations of human bocavirus (hBoV), respiratory syncytial virus (RSV), and human rhinovirus (hRV) in children with acute wheezing.

Methods : We retrospectively investigated 549 virus-positive throat swabs obtained between January 2006 and December 2008 from pediatric inpatients with acute respiratory tract disease at Kwangju Christian Hospital. Among them, 109 patients, who had lower respiratory tract infections with wheezing, were enrolled in this study. The medical records of patients with positive results were reviewed for clinical data.

Results : The mean age of the patients with RSV was 7.15 months, 15.66 months in those with hRV, and 15.04 months in those with hBoV. The mean fever duration and frequency of patients with fever was 2.43 days and 47.9% for RSV, 2.86 days and 51.7% for hRV, and 3.75 days and 69.6% for hBoV. The frequency of patients with acute otitis media was 20.8% in the RSV, 20.7% in the hRV, and 13.0% in the hBoV groups. The frequency of lung infiltration on chest X-ray was 12.5% in the RSV, 20.7% in the hRV, and 47.8% in the hBoV groups.

Conclusion : We compared the clinical manifestations of respiratory viral infections in infants and children with wheezing. However, further surveillance will be necessary to clarify the clinical manifestations of the viruses. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2011;21:334-343]

Key Words : Bocavirus, RSV, Rhinovirus, Wheezing, Children, Korea

접수 : 2011년 8월 29일, 수정 : 2011년 9월 29일
승인 : 2011년 10월 7일
책임저자 : 조형민, 광주광역시 남구 양림동 264번지
광주기독병원 소아청소년과
Tel : 062)650-5045 Fax : 062)650-5040
E-mail : drcho92@hanmail.net

서 론

천명(Wheezing)은 영유아가 입원을 하게 되는 중요한 원인 중의 하나이다.[1] 천명은 어느 형태의 호흡기 질환에서도 기관지 안지름이 좁아진 경우에 들을 수 있는 잡음으로, 좁아진 기도를 공기가 통과할 때 들리는 고음의 음악성 잡음이다. 이런 천명은 많은 경우 바이러스 감염에 의해 발생되며, 천명을 일으키는 원인 바이러스로는 RS바이러스(respiratory syncytial virus), 라이노바이러스, 아데노바이러스, 파라인플루엔자바이러스, 인플루엔자바이러스 등이 알려져 있었다.[2-5] RS바이러스는 영아에서 천명의 중요한 원인이면서 급성 세기관지염의 흔한 원인으로, 라이노바이러스는 영아기 이후에 흔한 천명의 악화 원인이며 천식의 급성악화와 관련이 깊은 것으로 알려져 있다.[2,6-9] 하지만 2000년 이전까지는 천명을 동반한 하기도 감염 환자들 중 많은 수의 환자들에서 원인 감염원이 밝혀지지 않았던 경우가 많았다.[10]

2000년대에 들어 메타뉴모바이러스(human metapneumovirus), 보카바이러스(human bocavirus), 신종 코로나바이러스(human coronavirues)들이 새롭게 발견되었으며, 이들 바이러스와 하기도 감염과의 연관성에 대한 많은 연구들이 진행되어졌다.[5,9,11-18] 특히 메타뉴모바이러스와 보카바이러스는 그동안 원인을 알지 못했던 천명을 동반한 하기도 감염의 중요한 원인 바이러스들로 보고되고 있다.[3,5,11,18] 그러나 각각의 바이러스들 사이에 천명을 동반한 하기도 감염의 임상 양상을 비교한 연구는 적다.

본 연구에서는 천명을 동반하는 호흡기 바이러스들 중 RS바이러스, 라이노바이러스, 그리고 보카바이러스 사이에 입원 기간, 천명의 지속 기간, 동반되는 열이나 호흡 곤란의 정도 등의 임상 양상에 차이가 있는가를 알아보자 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1) 대상 환자

2006년 1월부터 2008년 12월까지 3년간 광주기독병원 소아청소년과에 급성 하기도 감염으로 입원하여 원내에서 RS바이러스, 아데노바이러스, 인플루엔자바이러스 A, B에 대한 신속항원검사(rapid antigen test) 후 음성으로 확인되었으나 임상 경과가 불량하였거나, 양성 환자 중에서도 증세가 전형적인 경과를 보이지 않아 광주광역시 보건환경연구원에 호흡기 바이러스 검체가 의뢰되었던 1,818명의 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 바이러스가 검출되었던 549명의 환자에서 후향적 조사를 통하여 천명이 동반된 하기도 감염이 있었던 109명을 선별하여 천명을 일으킨 주된 바이러스 감염의 원인을 분석하였다.

2) 방 법

2006년 1월부터 2008년 12월까지 3년간 109명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하여 각 그룹간 임상 양상을 비교하였다.

임상 양상은 입원 기간, 천명의 지속 기간, 동반되는 열이나 호흡 곤란의 정도, 혈액검사, 중이염 동반 유무, 흉부 방사선 사진에서 폐 침윤 정도 등을 확인하였다. 발열은 고막체온계를 이용하여 환자의 체온을 측정하였을 때 양측 고막에서 측정된 온도가 38℃ 이상 측정되었을 경우로 정의하였으며, 흉부 방사선 사진에서 폐 침윤 소견의 유무는 입원 당일 촬영한 흉부 방사선 사진의 영상의학과 전문의의 판독상 기관지 침윤(peribronchial infiltration)이나 경화(consolidation)등의 소견이 확인되는 경우로 한정하였다.

중증도 평가는 호흡곤란 지수[19,20]에 따라 분당 호흡수, 청진에서 천명의 정도, 흉부 함몰의 정도를 기준으로 각 항

Table 1. Symptom Scoring System (Reprinted from Boogaard R, Hulsmann AR, van Veen L, Vaessen-Verberne AA, Yap YN, Sprij AJ, et al. Chest 2007;131:788-95, with permission of American College of Chest Physicians) [20].

Variables	0 points	1 points	2 points	3 points
Respiratory rate, breaths/min	<30	31-45	46-60	>60
Wheezing	None	End-expiratory or only audible with stethoscope	Entire expiratory or audible on expiration without stethoscope	Inspiration and expiration; audible without stethoscope
Retractions	None	Intercostal	Tracheosternal	Severe with nasal flaring

을 0-3점까지 4등급으로 하여, 각 항목의 점수의 합을 기준으로 입원 당시 호흡곤란 정도에 따른 하기도 질환의 중증도를 0-9점으로 평가하였다.(Table 1)

2. 검체의 채취 및 처리

입원 중 환자의 비인두에서 소독된 8프렌치 크기의 영양튜브를 점액 흡인기에 연결하여 흡입한 비인두 흡인물을 바이러스 수송배지(virus transport medium; Difco Laboratories, Livonia, MI, USA)에 넣은 뒤 4℃로 냉장보관 하다가 3일 이내 광주광역시 보건환경연구원으로 운반하였다. 검체의 전처리는 바이러스 수송배지 안의 면봉을 배지 안에서 진탕 후 제거하고 페니실린(penicilin) 및 니스타틴(nystatin)을 첨가하여 잘 혼합한 다음 15분 간격으로 흔들어 주면서 4℃에서 1시간 동안 방치하였다. 이를 3,000 rpm으로 20분간 4℃에서 원심분리 한 후 상층액을 가검물로 사용하였다.

3. 바이러스의 핵산(hexane) 추출

가검물에서 바이러스 핵산 추출은 전처리한 상층액을 QIAamp Viral RNA Mini kit (Qiagen, Hilden, Germany)와 QIAamp Viral DNA Mini kit (Qiagen)를 사용하여 제조사의 방법에 따라 핵산을 추출하였다. 즉 전처리한 가검물 140 μL에 완충액(buffer) 560 μL을 넣어 약 15초간 강하게 진탕 후 10분간 방치하고, 에탄올(Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA) 560 μL를 첨가한 후 진탕한 혼합물을 컬럼에 넣어 준 다음, 진공 매니폴드(vacuum manifold, Qiagen)를 이용하여 가검물을 컬럼에 통과 시켰다. 세척완충액(buffer AW1) 750 μL를 컬럼에 넣어 통과시키고, 세척완충액(buffer AW2) 750 μL를 다시 컬럼에 넣어 준 후, 진공 매니폴드를 이용하여 가검물을 컬럼에 통과시켰다. 마지막으로 컬럼은 4℃에서 14,000 rpm, 3분간 원심분리하여 잔여물을 제거한 후, 핵산 추출 키트에 포함된 완충액(Buffer AVL, Elution Buffer) 50 μL를 넣고 1분간 실온에서 방치한 다음 14,000 rpm에서 1분 동안 원심하여 핵산을 추출하였다. 추출된 핵산은 -70℃에 보관하면서 실험에 사용하였다.

4. 다중(multiplex) real time-polymerase chain reaction (RT-PCR)과 PCR검사

바이러스 확인을 위하여 라이노바이러스는 각각의 바이러스에 대한 RT-PCR을 수행하였으며, 나머지 바이러스는 다중 RT-PCR과 PCR검사를 수행하였다. 검사는 추출된 5 μL DNA 또는 RNA용액에 최종 50 μL가 되도록 Taq polymerase (Bioneer, Daejeon, Korea)와 보카바이러스, 아데노바이러스, RS바이러스, 파라인플루엔자바이러스, 코로나바이러스, 인플루엔자바이러스, 라이노바이러스 유전자에 특이적으로 제작된 시발체를 각각 넣어 PCR반응용액(Cosmo Genetech Co., Seoul, Korea)을 만들었다. PCR 조건은 보카바이러스와 아데노바이러스는 95℃에서 3분 변성시킨 후, 95℃에서 1분, 54℃에서 1분, 72℃에서 1분의 주기를 35회 실시하고 마지막 주기 후 72℃에서 5분간 증폭시켰다. RS바이러스와 파라인플루엔자바이러스, 라이노바이러스는 42℃에서 60분간 반응시켜 cDNA로 전환 후 95℃에서 3분 변성시킨 다음 94℃에서 1분, 54℃에서 1분, 72℃에서 1분의 주기를 35회 실시하고 마지막 주기 후 72℃에서 5분간 증폭시켰다. 코로나바이러스는 42℃에서 60분 반응시켜 cDNA로 전환 후 95℃에서 3분 변성시킨 다음 95℃에서 30초, 54℃에서 30초, 72℃에서 30초의 주기를 35회 실시하고 마지막 주기 후 72℃에서 5분간 증폭시켰다. 인플루엔자바이러스는 42℃에서 60분간 반응시켜 cDNA로 전환 후 94℃에서 3분간 변성시킨 다음 94℃에서 1분, 61℃에서 1분, 72℃에서 1분의 주기를 35회 실시하고 마지막 주기 후 72℃ 5분 동안 증폭시켰다. 증폭된 PCR 산물은 1.5% 아가로스 젤(agarose gel, Gibco, Grand Island, NY, USA)에 전기영동을 실시한 후, 에티디움 브로마이드 용액(EtBr, ethidium bromide, Gibco)에 염색하여 자외선(UV, Vilber Lourmat, Marne La Vallee, France) 하에서 관찰하였다.

5. 통 계

결과치의 통계처리는 SPSS ver. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 사용하여 분석하였으며, 평균치의 비교는 독립표본 t-검정방법을 사용하였고, 연구의 실증분석 유의 수준은 P 값이 0.05 미만일 때로 하였다.

결 과

1. 바이러스 감염의 유병률

2006년 1월부터 2008년 12월까지 3년간 급성 하기도 감염으로 입원한 총 1,818명의 환자 중 바이러스가 검출된 환자는 549명(30.2%)이였으며, 3년간 바이러스의 빈도는

두 가지 이상의 바이러스가 중복 감염된 경우를 포함하여 라이노바이러스는 274명, RS바이러스 123명, 보카바이러스 63명, 인플루엔자바이러스 57명, 아데노바이러스 54명, 코로나바이러스 44명, 파라인플루엔자바이러스 40명이었다. 이들 중 천명이 동반된 109명을 선별하였으며, 이들 109명 중 RS바이러스 48명(44.03%), 라이노바이러스 29명(26.60%), 보카바이러스 23명(21.10%)의 양성률을 보였다. 그 외에 아데노바이러스 2명, B형 인플루엔자바이러스 2명, 코로나바이러스 1명, 파라인플루엔자바이러스 3명, RS바이러스와 보카바이러스 복합감염 1명이 확인되었다.(Table 2)

Table 2. Viral Etiology of Respiratory Infection in 109 Children with Acute Wheezing during a 3-year Study Period

Virus(es)	No. of children infected with virus (%)
RSV	48 (44.03)
HRV	29 (26.60)
HBoV	23 (21.10)
ADV	2 (1.83)
PIV	3 (2.75)
HCoV	1 (0.93)
IFV B	2 (1.83)
RSV and hBoV -coinfection	1 (0.93)
Total	109 (100%)

RSV, respiratory syncytial virus; HRV, human rhinovirus; HBoV, human bocavirus; ADV, adenovirus; PIV, parainfluenzavirus; HCoV, human coronavirus; IFV B, infuenza virus B.

2. 천명을 동반한 급성 하기도 감염 환자들의 임상 양상 비교

1) 연령별 비교

109명 전체의 평균 연령은 11.69개월(1-72개월)이었고, 남아 73명(67%), 여아 36명(33%)으로 남녀 비는 2.03:1이였다.

연령별 바이러스 검출률 조사에서 RS바이러스는 48명 중 43명(89.6%)이 생후 1세 미만에서 검출되었으며, 생후 6개월 미만의 환자가 48명 중 28명(58.3%)으로 조사되었다. 생후 1년 이후에는 비교적 드물게 나타났다. 라이노바이러스는 29명 중 17명(58.6%)이 생후 12개월까지의 환자에서 검출되었으나, 이후 연령에서도 꾸준히 검출되었으며, 보카바이러스는 12개월 미만에서 23명 중 13명(56.5%), 24개월 미만의 환자에서 86.9%가 검출되었다.(Fig. 1) RS바이러스 감염 환자의 평균 연령은 7.15개월로 라이노바이러스의 평균 발생 연령 15.66개월이나 보카바이러스 평균 발생 연령인 15.04개월과 비교하여 통계학적으로 유의하게 어렸다.(P<0.005, Table 3)

2) 계절별 검출률

각 바이러스의 월별 검출률 조사 결과 RS바이러스는 9-12월(77.1%) 사이에 집중적으로 검출되었다. 라이노바이러스는 4월(31.0%)과 9월(17.2%)에 많이 검출되었으며, 보카바이러스는 3-5월(60.9%)에 가장 많이 검출되었다.(Fig. 2)

3) 임상증상 및 입원 기간

대상 환자 모두에서 기침과 가래 등의 호흡기 증상이 확인되었다. 각 바이러스군별 전체 발열의 발생 빈도와 지속

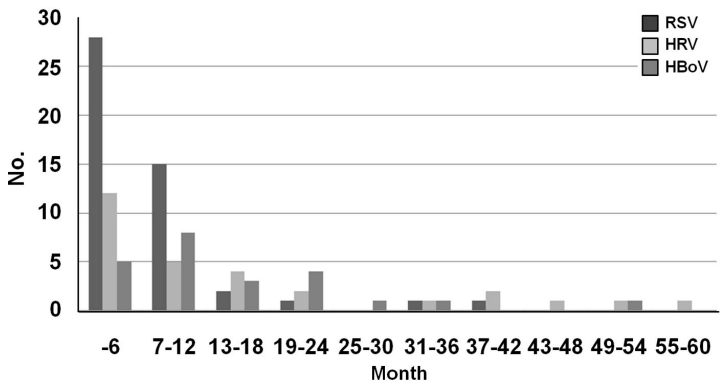

Fig. 1. Age distribution of wheezing children infected with respiratory syncytial virus (RSV), human rhinovirus (HRV), human bocavirus (HBoV).

기간을 비교해보면 RS바이러스 환자군에서는 발열 23명(47.9%), 평균 발열 기간 2.43일을 보였다. 라이노바이러스군은 15명(51.7%), 2.73일, 보카바이러스군에서는 16명(69.6%), 3.75일이었다. 세 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다.(Table 3)

환자 군에 따른 평균 입원 기간은 RS바이러스군 8.48일, 라이노바이러스군 9.23일, 보카바이러스군 9.09일을 보였으며 통계학적 유의성은 없었다.(Table 3)

4) 각 바이러스별 중증도 및 천명음 지속 기간

호흡 곤란 지수를 이용한 각 바이러스 감염별 하기도 질환의 중증도 비교는 총 9점 중 RS바이러스군 4.88점, 라이노바이러스군 4.17점, 보카바이러스군 4.13점으로 RS바이러스 감염에서 다소 높았으나 통계학적 유의성은 보이지 않았다.(Table 4)

천명이 청취되는 기간은 RS바이러스가 평균 6.17일로 라이노바이러스 4.59일, 보카바이러스 4.65일에 비하여 그 지속 기간이 유의하게 길었다.(P<0.05, Table 4)

호흡곤란으로 인해 비강 캐뉼라를 이용하여 2L/min 이상의 산소 투여가 필요한 경우는 RS바이러스 48명 중 5명(10.4%), 라이노바이러스 29명 중 3명(10.3%), 보카바이러스 23명 중 2명(8.7%)으로 확인되었으나 통계학적 유의성은 보이지 않았다.(Table 4) 인공호흡기를 이용한 기계적 환기 요법이 필요한 경우는 없었다.

5) 중이염 동반 빈도

고막 발적 등의 급성 중이염 증상이 확인된 경우는 RS바이러스에서 48명 중 10명(20.8%), 라이노바이러스 29명 중 6명(20.7%), 보카바이러스 23명 중 3명(13.0%)를 보였으며, RS바이러스와 라이노바이러스가 보카바이러스에 비하여 유의하게 높았다.(P<0.05, Table 4)

6) 혈액검사

혈액검사는 백혈구 수(white blood cell [WBC] count)와 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate,

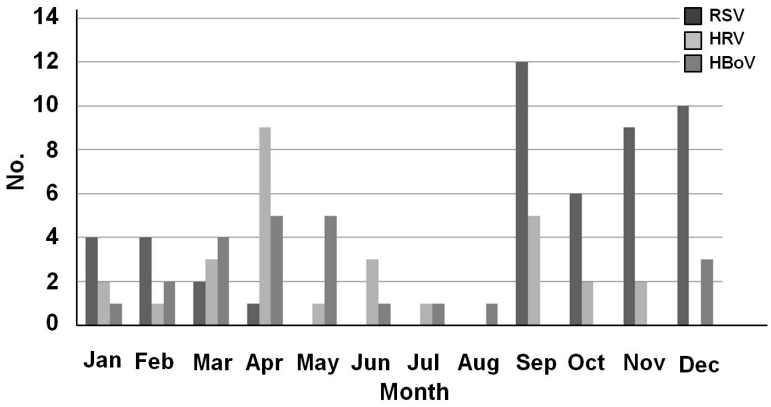

Fig. 2. Seasonal distribution of wheezing children infected with respiratory syncytial virus (RSV), human rhinovirus (HRV), human bocavirus (HBoV).

Table 3. Characteristics of Children with Acute Wheezing Caused Solely by HBoV, Rhinovirus, and RSV

	No. of patient	Mean age (mo)	Fever		Mean			
			n (%)	day	Duration of admission (day)	WBC count, /μL	ESR, (mm/hr)	CRP, (mg/dL)
RSV	48	7.15*	23 (47.9)	2.43	8.48	10,070	15.81	0.87
HRV	29	15.66	15 (51.7)	2.73	9.23	11,525	20.33	1.53
HBoV	23	15.04	16 (69.6)	3.75	9.09	13,800†	25.78	0.72

WBC, white blood cell; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; RSV, respiratory syncytial virus; HRV, human rhinovirus; HBoV, human bocavirus.
*RSV vs. HRV, P<0.05; RSV vs. HBoV, P<0.005. †HBoV vs. RSV, P<0.05.

Table 4. Characteristics of Children with Acute Wheezing Caused Solely by HBoV, Rhinovirus, and RSV

	No. of patients with AOM (%)	Lung infiltration rate (%)	Severity score	Duration of wheezing (day) Mean	O2 inhalation rate (%)
RSV	10 (20.8)	12.5	4.88	6.17†	10.4
HRV	6 (20.7)	20.7	4.17	4.59	10.3
HBoV	3 (13.0)*	47.8†	4.17	5.11	8.7

AOM, acute otitis media; RSV, respiratory syncytial virus; HRV, human rhinovirus; HBoV, human bocavirus.
*HBoV vs. RSV, $P<0.05$; HBoV vs. HRV, $P<0.05$. †HBoV vs. RSV, $P<0.005$; HBoV vs. HRV, $P<0.05$. ‡RSV vs. HRV, $P<0.05$; RSV vs. HBoV, $P<0.005$.

ESR) 그리고 C-반응 단백(C-reactive protein, CRP)을 비교하였다. RS바이러스는 WBC count 10,070/μL, ESR 15.81 mm/hr, CRP 0.87 mg/dL였다. 라이노바이러스의 WBC count는11,525/μL, ESR 20.33 mm/hr, CRP 1.53 mg/dL, 보카바이러스는 WBC count 13,800/μL, ESR 25.78 mm/hr, CRP 0.72 mg/dL였다. 혈액검사상 RS바이러스군과 보카바이러스군 사이에 백혈구 수에서 유의한 차이가 있었으나, ESR과 CRP는 차이를 보이지 않았다.($P<0.05$, Table 3)

7) 흉부 방사선 사진상 폐 침윤 소견의 빈도

RS바이러스군에서의 폐 침윤 소견은 48명 중 6명(12.5%)이 였으며, 라이노바이러스군은 29명 중 6명(20.7%), 보카바이러스군에서는 23명 중 11명(47.8%)을 보였다. 보카바이러스군에서의 폐 침윤 소견은 RS바이러스군과 라이노바이러스군보다 유의하게 높은 빈도를 보였다.($P<0.05$, Table 4)

고 찰

천명은 지속적인 음악성 잡음으로 좁아진 기도의 진동에 의해 생성된다. 어느 형태의 호흡기 질환에서든 기도가 좁아졌을 때 발생할 수 있는 증상이므로 여러 다양한 질환에서 동반될 수 있으나, 많은 경우 호흡기 감염에 의해 발생한다. 특히 영유아는 해부학적으로 기도가 좁고 급성 호흡기 감염의 빈도가 높아 천명이 나타나기 쉽다.

급성 호흡기 감염의 원인은 바이러스, 세균 및 기타 미생물 등으로 다양하며, 이중 바이러스가 가장 흔한 원인이 된다. 바이러스에 의한 천명을 동반한 하기도 감염은 영유아기에 입원을 하게 되는 중요한 원인이자, 소아에서 천식의 급성 악화를 일으키는 가장 흔한 원인이다.[1,2,6-9]

천명을 동반한 하기도 감염에서 바이러스의 병인에 관한 연구는 예전부터 많이 진행되었다.[2,4,5,21-23] 1960년대부터 80년대까지 급성 하기도 감염의 바이러스 병인에 관한 연구에서 바이러스검사는 바이러스 배양검사(cell culture), 항원반응검사(antigen detection), 혈청학적 검사(serologic test)를 통해서 이루어졌으나, 이런 전통적인 바이러스 검출 방법들은 특정 바이러스 같은 경우에는 검출하기가 대단히 어려웠고 검출률 또한 낮았다. 그러나 최근 들어 분자생물학적 기술의 발달로 인해 바이러스 검출률은 비약적으로 높아졌으며, PCR, RT-PCR 등의 새로운 검사방법들은 그동안 원인을 알지 못했던 호흡기 하기도 감염을 증명할 수 있게 해주었다.

새로운 바이러스 검출 기법을 이용한 연구들에서 보카바이러스, 메타뉴모바이러스, 신종 코로나바이러스(NL63, SARS, HKU1), 폴리오마바이러스(polyomaviruses) 등이 새롭게 발견되었으며,[5,9,11-18] 이런 바이러스들이 영아에서 급성 천명을 일으키고, 일부 바이러스들은 천식의 급성악화와 관련이 있음이 밝혀지고 있다.[3,5,11,18] 본 연구는 천명이 동반된 하기도 감염 환자에서 새롭게 밝혀진 바이러스 중 보카바이러스와 예전부터 활발하게 연구되고 있는 RS바이러스 및 라이노바이러스와의 임상 양상을 비교하기 위해 시행되었다.

급성 하기도 감염에서 바이러스 검출률은 검출 기간, 지역, 방법에 따라 다양하게 보고되고 있으나, Calvo 등[24]의 연구에 의하면 호흡기 증상이 있는 환자에서 호흡기 바이러스 검출률은 61.2%로 보고하였으며, 국내에서는 Choi 등[12]이 하기도 감염 환자를 대상으로 연구하여 검출률 60.6%, 평균 연령 15.4개월, 남아 비율은 59%로 남아에서 흔한 것으로 보고 하였다. 본 연구에서는 입원한 급성 하기도 감염 환자의 30.2%에서 호흡기 바이러스가 검출되었고, 평균 연령은 14.66개월, 남아가 여아에 비해 두 배 정도 높았다.

각 바이러스 유병률은 Allander 등[11]에 의한 천명이 동반된 하기도 감염 환자를 대상으로 한 연구에서 중복 감염을 포함하여 RS바이러스 28%, 라이노바이러스 28%, 보카

바이러스 19%로 보고하였으며, 국내 보고로는 Chung 등[25]이 급성 천명 환자를 대상으로 시행한 연구에서 RS바이러스 13.8%, 라이노바이러스 33.3%, 보카바이러스 11.3%로 보고하였다. 본 연구에서 3년간 천명이 동반된 급성 하기도 감염 환자 109명 중 유병률은 RS바이러스 44.0%, 라이노바이러스 26.6%, 보카바이러스 21.1%로 RS바이러스가 가장 많았다.

각 바이러스의 연령 연구에서 Allander 등[11]은 천명이 동반된 하기도 감염 중간 연령(median age)을 RS바이러스 0.8년(0.26-4.5), 라이노바이러스 1.8년(0.38-12), 중복 감염을 제외한 보카바이러스 감염 시 1.3년(0.8-3.2), Söderlund-Venermo 등[26]은 RS바이러스 0.9년(0.3-4.5), 라이노바이러스 2.2년(0.4-12.5), 보카바이러스 1.4년(0.8-3.2)으로 보고 하였다. García-García 등[27]의 연구에서 평균 연령은 RS바이러스 18개월, 라이노바이러스 32.5개월, 보카바이러스 18.8개월로 라이노바이러스 감염 평균 연령이 RS바이러스나 보카바이러스에 비하여 상대적으로 높다고 보고하였다. 본 연구에서는 RS바이러스는 7.15개월, 라이노바이러스는 15.66개월, 보카바이러스는 15.04개월로 RS바이러스의 감염 연령이 라이노바이러스나 보카바이러스 보다 유의하게 낮은 것으로 조사되었다.

연령대별 검출률은 Chung 등[25]의 보고에서 RS바이러스는 1세 미만에서 71.9%가 1세에서 3세 사이에서 28.1%가 검출되었으며 3세 이상에서는 검출되지 않았다. 라이노바이러스는 1세 미만에서 41.6%, 1세에서 3세 사이는 44.2%, 3세부터 5세 미만에서는 14.3%, 보카바이러스는 1세 미만에서 50.0%, 1세에서 3세 사이에서 38.5%, 3세에서 5세 사이는 11.5%가 검출되었다. García-García 등[27]의 연구에서는 2세 미만에서의 감염률이 RS바이러스 79%, 라이노바이러스 56.3%, 보카바이러스 71.4%로 보고하였다. 본 연구에서 각 바이러스의 연령대별 검출률은 RS바이러스는 3개월 미만의 환자에서 집중적으로 검출되었으며 1세 이후로는 감염이 드물게 발생하였다. 라이노바이러스는 1개월부터 9개월까지의 환자에서 많이 검출되었으나, 이후 연령대에서도 꾸준히 검출됨을 확인할 수 있었으며, 보카바이러스는 24개월 미만의 환자에서 주로 검출되었다.

천명이 동반 환자에서의 계절별 유병률은 국내에서 Chung 등[25]의 보고에 따르면 RS바이러스는 겨울에 주로 검출되었고 라이노바이러스는 9월에 가장 많이 검출되었으나, 보카바이러스는 5월에 가장 많이 검출되었다. 본 연구에서 RS바이러스는 9-12월(77.1%) 사이에 집중적으로 검출되었고 5월에서 8월까지는 검출되지 않았으며, 보카바이러스는 3-5월(60.9%)에 가장 많이 검출되어 Chung 등[25]의 연구와 유사한 결과가 확인되었으나, 라이노바이러스의 경우 9월(17.2%) 보다 4월(31.0%)에 많이 검출되어 차이를 보였다.

발열과의 연관성 조사에서 García-García 등[27]의 연구는 천명 환자에서 발열의 빈도가 RS바이러스 80%, 라이노바이러스 42.5%, 보카바이러스 64.3%로 RS바이러스가 라이노바이러스에 비하여 발열을 빈도가 높았으나, 보카바이러스와 비하여는 유의한 차이를 보이지 않았다고 발표하였다. 본 연구 결과에서는 세 바이러스군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

입원 기간, 혈액검사, 증상의 지속 기간 등의 연구에서 García 등[27]은 입원 기간은 RS바이러스가 라이노바이러스에 비해서 길었으나, 혈액검사에서는 세 바이러스 간에 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였으며, Allander 등[11]은 천명이 동반된 급성 하기도 감염시 RS바이러스, 라이노바이러스, 보카바이러스군 간에 통계학적인 차이가 없었다고 보고하였다. 그러나 본 연구 결과에서는 각 바이러스군 간 입원 기간, 호흡 곤란 정도에는 큰 차이를 보이지 않았으나, 혈액검사상 백혈구 수에서 보카바이러스가 RS바이러스에 비해 유의하게 높게 나왔으며, 천명의 지속 기간은 RS바이러스가 다른 두 바이러스군에 비해 유의하게 길었다.

각 바이러스와 급성 중이염과의 관계를 조사한 연구는 많지 않으나, Allander 등[11]의 연구들에서 중이염 동반율은 RS바이러스 74%, 라이노바이러스 34%, 보카바이러스 42%로 RS바이러스가 중이염 동반율이 가장 높은 것으로 조사되었다. 그 외 다른 연구들에서 하기도 감염에서 라이노바이러스의 급성 중이염 동반율은 30%로 보고하였으며,[28] 보카바이러스는 10% 정도로 보고하였다.[29] 본 연구의 결과는 RS바이러스(20.8%)와 라이노바이러스(20.7%)가 보카바이러스(13.0%)에 비해 동반율이 높게 확인되었다.

흉부 방사선 사진상 폐 침윤 빈도는 Alleander 등[11]의 연구에서 천명이 동반된 급성 하기도감염 시 RS바이러스 78%, 라이노바이러스 89%, 보카바이러스 단독 감염 시 100%로 보고하였으며, García-García 등[27]은 흉부 방사선 사진상 폐 침윤 및 무기폐 소견이 RS바이러스 41.5%, 라이노바이러스 33%, 보카바이러스 44.4%로 모두 세 군 간에 유의한 차이를 보이지 않는다고 보고하였다. 그러나 본 연구 결과 보카바이러스군이 47.8%로 RS바이러스군 12.5%, 라이노바이러스 20.7%보다 유의하게 높은 빈도로 확인 되었다. 백혈구 수 및 폐 침윤 빈도의 결과로 보카바이러스에 의한 하기도 감염이 다른 두 바이러스에 의한 하기도 감염에

비하여 염증 반응을 더 유발한다고 생각할 수 있으나, 발열 등의 비교에서 유의 할만한 차이를 보이지 않아 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

천명을 동반한 급성 하기도 감염으로 입원한 환아에서 RS바이러스, 라이노바이러스, 보카바이러스 간의 임상 양상을 비교해 보았다. 각 바이러스별 임상 양상의 차이는 입원 기간, 발열의 빈도와 기간, 중증도의 유의한 차이는 보이지 않았으며, RS바이러스군이 다른 두 군에 비해 평균 연령은 낮았으며, 천명의 지속 기간은 길었다. 보카바이러스군은 폐 침윤 빈도가 다른 두 군에 비해 높았으며, 중이염 동반율은 낮았다. 백혈구 수치는 보카바이러스군이 RS바이러스군에 비해 높았으나, 라이노바이러스군은 다른 두 군과 유의한 차이를 보이지 않았다.

본 연구는 환자 대상군이 바이러스가 검출된 단일 병원 입원 환아 중 의무기록을 조사하여 천명을 동반한 하기도 감염이 있는 환아로 제한하여 후향적으로 연구한 점, 바이러스 검체 채취가 원내에서 일차로 시행 후 그 결과 및 환아의 임상 경과에 따라 선별적으로 보건환경연구원에 의뢰되어 원내 검출 가능한 바이러스들의 검출률이 낮을 수 있다는 점 등의 한계를 가진다.

요 약

목 적: 천명을 동반한 하기도 감염에서 보카바이러스 감염과 RS바이러스 및 hRV라이노바이러스에 의한 감염의 임상 양상을 비교하고자 하였다.

방 법: 2006년 1월부터 2008년 12월까지 3년간 광주기독병원 소아청소년과에 급성 하기도 감염으로 입원하여 광주광역시 보건환경연구원 검체 의뢰 환자 1,818명 중 바이러스가 검출되었던 549명의 환자에서 후향적 조사를 통하여 천명이 동반된 하기도 감염이 있었던 109명을 선별하였다. 이들 109명 중 RS바이러스 양성인 48명과 라이노바이러스 양성 29명, 보카바이러스 양성 23명에 대하여 의무기록을 후향적으로 조사하여 각 그룹간 유병률 및 임상 양상을 비교하였다.

결 과: RS바이러스는 9-12월(77.08%) 사이에 집중적으로 검출되었으며, 평균 감염 연령은 7.15개월, 발열빈도 47.9%, 평균 발열 기간 2.43일, 중이염 동반율 20.8%, 폐 침윤 비율 12.5 %, 중등도는 4.88, 평균 6.17일의 천명음 청취 기간을 나타났다. 라이노바이러스는 4월(31.03%)과 9월(17.24%)에 많이 검출되었으며, 15.66개월의 평균 발생 연령, 발열 빈도 51.7%, 평균 발열 기간 2.73일, 중이염 동반율 20.7% 폐 침윤 빈도는 20.7%, 중등도는 4.17, 천명음이 청취되는 기간은 4.59일을 보였다. 보카바이러스는 3-5월(60.9%)에 가장 많이 검출되었으며, 평균 발생 연령은 15.04개월, 발열의 빈도와 기간은 각각 69.6%, 3.75일이었다. 중이염 동반율 13.0%, 흉부 방사선 사진 상 폐 침윤 비율은 47.8%, 호흡 곤란 지수를 이용한 중증도는 9점 중 4.13점, 천명음이 청취되는 기간은 평균 4.65일로 확인되었다.

결 론: 각 바이러스별 임상 양상의 차이는 입원 기간, 발열의 빈도와 기간, 중증도의 유의한 차이는 보이지 않았으며, RS바이러스군이 다른 두 군에 비해 평균 연령은 낮았으며, 천명의 지속 기간은 길었다. 보카바이러스군은 폐 침윤 빈도가 다른 두 군에 비해 높았으며, 중이염 동반율은 낮았다. 백혈구 수치는 보카바이러스군이 RS바이러스군에 비해 높았으나, 라이노바이러스군은 다른 두 군과 유의한 차이를 보이지 않았다. 백혈구 수 및 폐 침윤 빈도의 결과로 보카바이러스에 의한 하기도 감염이 다른 두 바이러스에 의한 하기도 감염에 비하여 염증 반응을 더 유발한다고 생각할 수 있으나, 발열 등의 비교에서 유의 할만한 차이를 보이지 않아 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. 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.
2. Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD, Jeffries BC, Pyles G, Reid JL, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. I. Importance of the virus in different respiratory tract disease syndromes and temporal distribution of infection. Am J Epidemiol 1973; 98:216-25.
3. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. N Engl J Med 2004;350:443-50.
4. Miller EK, Lu X, Erdman DD, Poehling KA, Zhu Y, Griffin MR, et al. Rhinovirus-associated hospitalizations in young children. J Infect Dis 2007;195:773-81.
5. Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, Shapiro ED, Ferguson D, Landry ML, et al. Human bocavi-

rus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. J Infect Dis 2006;194:1276-82.
6. 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.
7. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 2007;119:314-21.
8. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, Hoover GE, Zambrano JC, Hayden FG, et al. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:785-90.
9. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Osterback R, van den Hoogen B, Osterhaus AD, et al. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. Emerg Infect Dis 2004;10:1095-101.
10. Rosenthal LA, Avila PC, Heymann PW, Martin RJ, Miller EK, Papadopoulos NG, et al. Viral respiratory tract infections and asthma: the course ahead. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1212-7.
11. Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HG, Lehtinen P, Osterback R, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. Clin Infect Dis 2007;44:904-10.
12. Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, Eun BW, Kim NH, Lee JA, et al. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. Clin Infect Dis 2006;43:585-92.
13. Bosis S, Esposito S, Niesters HG, Tremolati E, Pas S, Principi N, et al. Coronavirus HKU1 in an Italian pre-term infant with bronchiolitis. J Clin Virol 2007;38:251-3.
14. Sloots TP, McErlean P, Speicher DJ, Arden KE, Nissen MD, Mackay IM. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. J Clin Virol 2006;35:99-102.
15. Arden KE, McErlean P, Nissen MD, Sloots TP, Mackay IM. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections. J Med Virol 2006;78:1232-40.
16. Arden KE, Nissen MD, Sloots TP, Mackay IM. New human coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia. J Med Virol 2005;75:455-62.
17. Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. J Virol 2005;79:884-95.
18. Principi N, Esposito S, Bosis S. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in children. N Engl J Med 2004;350:1788-90.
19. De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study. J Pediatr 1997;131:919-21.
20. Boogaard R, Hulsmann AR, van Veen L, Vaessen-Verberne AA, Yap YN, Sprij AJ, et al. Recombinant human deoxyribonuclease in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. Chest 2007;131:788-95.
21. Denny FW, Collier AM, Henderson FW, Clyde WA Jr. The epidemiology of bronchiolitis. Pediatr Res 1977;11(3 Pt 2):234-6.
22. Glezen WP. Pathogenesis of bronchiolitis--epidemiologic considerations. Pediatr Res 1977;11(3 Pt 2):239-43.
23. Carlsen KH, Orstavik I, Halvorsen K. Viral infections of the respiratory tract in hospitalized children. A study from Oslo during a 90 months' period. Acta Paediatr Scand 1983;72:53-8.
24. Calvo C, García-García ML, Pozo F, Carvajal O, Pérez-Breña P, Casas I. Clinical characteristics of human bocavirus infections compared with other respiratory viruses in Spanish children. Pediatr Infect Dis J 2008;27:677-80.
25. Chung JY, Han TH, Kim SW, Kim CK, Hwang ES. Detection of viruses identified recently in children with acute wheezing. J Med Virol 2007;79:1238-43.

26. Söderlund-Venermo M, Lahtinen A, Jartti T, Hedman L, Kemppainen K, Lehtinen P, et al. Clinical assessment and improved diagnosis of bocavirus-induced wheezing in children, Finland. Emerg Infect Dis 2009;15:1423-30.
27. García-García ML, Calvo C, Falcón A, Pozo F, Pérez-Breña P, De Cea JM, et al. Role of emerging respiratory viruses in children with severe acute wheezing. Pediatr Pulmonol 2010;45:585-91.
28. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. N Engl J Med 1999;340:260-4.
29. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. Clin Infect Dis 2006;43:283-8.