

첫 번째 respiratory syncytial virus 세기관지염 시기와 추후 천명 및 천식 발생 사이의 연관성

순천향대학교 의과대학 부천병원 소아청소년과

김 리 라 · 신 미 용

=Abstract=

The Relationship between the Time of First Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis and Later Wheezing and Asthma Development

Ri ra Kim, MD, Mee yong Shin, MD

*Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea*

Purpose : Respiratory syncytial virus(RSV) bronchiolitis is believed to be associated with later development of asthma and wheezing. This study was conducted to determine the relationship between the age of the first RSV bronchiolitis episode, the development of later wheezing and asthma, and the related other factors.

Methods : We studied 255 infants admitted with their first episode of RSV bronchiolitis. Epidemiological and clinical data were collected retrospectively from medical records and through telephone interviews. The patients were divided into ≤ 3 months, 4 to 12 months, and 13 to 24 months.

Results : Eighty-one infants were ≤ 3 months, 115 were 4 to 12 months, and 59 were 13 to 24 months old. The gender ratios (Male:Female) were 1:1, 1.6:1, and 3.2:1. Familial and personal history of allergic diseases and disease severity did not significantly differ according to the age of the first RSV bronchiolitis episode. The occurrence of wheezing was associated with the presence of a familial and personal history of allergic diseases, but not with gender (male) or disease severity. The risk for asthma increased when the infants had their first RSV bronchiolitis episode at an older age. A personal history of allergic diseases was associated with an increased risk for asthma.

Conclusion : Asthma was more frequently diagnosed in older infants. The most important risk factors for recurrent wheezing and asthma were a familial and personal history of allergic diseases. Therefore, it was thought that RSV bronchiolitis is not the cause of recurrent wheezing and asthma, but that infants with a genetic predisposition to asthma have an increased risk for RSV bronchiolitis.

[*Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2012;22:54-63]

Key Words : Respiratory syncytial virus, Bronchiolitis, Asthma, Wheezing

서 론

3세 이전의 영유아에서 천명의 재발은 흔히 보는 문제이며 영아기에는 알레르기 질환에 의한 천명의 빈도는 적고 바이러스에 의한 호흡기 감염이 천명의 중요한 원인이 된다. 그 중에서 respiratory syncytial virus (RSV)에 의한 급

접수 : 2011년 9월 14일, 수정 : 2011년 10월 1일
승인 : 2011년 10월 6일
책임저자 : 신미용, 경기도 부천시 원미구 중동 1174번지
순천향대학교 부천병원 소아청소년과
Tel : 032)621-5406 Fax : 032)621-6405
E-mail : smy0218@schmc.ac.kr

성 세기관지염(bronchiolitis)은 영유아기 천명의 가장 흔한 원인이며, 2세까지 대부분의 소아가 RSV 감염을 경험하나 감염되는 소아의 5-40%만이 세기관지염을 일으킨다고 한다.^{1,2)}

영유아기의 RSV 감염이 이후의 재발성 천명 발생과 관련이 있다는 것은 여러 역학 연구에서 증명되었다.³⁻⁶⁾ 알레르기 질환의 유전적 소인과 선천성 기관지 과민성이 세기관지염 후의 천명과 천식 발생에 관여하는 것으로 알려져 있으며, RSV 감염 자체가 알레르기 염증 반응과 알레르겐 감작 빈도를 높여 천식을 일으킨다는 연구 결과도 있다.⁷⁾ 특히 몇몇 연구에서는 첫 1년 이내에 중증의 RSV 세기관지염을 앓는 소아에서 이후 재발성 천명 및 알레르겐 감작이 일어날 가능성이 높다고 하였다.^{8,9)}

RSV는 감염 후에 생기는 면역력이 불완전하여 동일한 strain에 재감염될 수 있으며, RSV 재감염은 영유아에서 흔하게 발생한다. 동물을 대상으로 한 연구에서 RSV는 감염 시기에 따라 면역 반응에 차이가 있을 뿐 아니라, 초감염 시기에 따라 후에 재감염 시에 나타나는 면역 반응도 있다.^{10,11)} Dakhama 등¹¹⁾의 연구에서 신생쥐에서 RSV 초감염은 Th2로 편중된 면역 반응을 일으켜 RSV 재감염 시에 강력한 천식 표현형을 발현한 반면, 성인 쥐에서 RSV 초감염이 일어난 경우에는 재감염 시에 알레르기 염증이 감소하였는데, 이것은 영아 시기의 RSV에 의한 급성 세기관지염 후에 반복적인 천명이 발생하는 것과 비슷한 기전으로 간주된다. 이들 연구에 따르면 RSV 초감염 시기가 어리면 어릴수록 나중에 재발성 천명 또는 천식이 발생할 가능성이 더 높을 것으로 추정할 수 있다.

최근 일부 논문에서는 rhinovirus가 RSV 보다 더 천식의 위험성을 높인다는 보고가 있다.^{12,13)} 그러나 아직까지 바이러스에 의한 세기관지염이 직접적으로 천식을 유발시키는지, 아니면 단지 이후 천명의 위험이 높은 선행인자를 가진 영아를 보여주는 것인지는 확실하지는 않다.¹⁴⁾

따라서 본 연구는 첫 번째 RSV 감염에 의한 세기관지염의 발생 시기와 이후 2년 동안의 천명 및 천식 발생 사이에 연관 관계가 있는지를 알아보고, 그 외 천명 및 천식과 관련이 있는 다른 인자들과의 관련성을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2005년 1월부터 2007년 12월까지 순천향대학교 부천

병원 소아과에 RSV에 의한 세기관지염으로 입원한 24개월 이하의 영아 453명을 대상으로 하였다. 이 중 과거에 세기관지염이나 천명의 병력이 있었던 경우, 선천성 심장 질환, 만성 폐 질환, 선천기형을 동반한 경우와 미숙아로 출생한 경우는 제외하였다. 보호자가 전화 설문을 거부한 경우를 제외하고 총 255명의 환자가 연구 대상에 포함되었다.

2. 방 법

후향적으로 의무기록을 분석하였으며 2010년 8월과 9월에 전화 설문을 시행하였다. 입원 당시의 임상증상과 진찰 소견, 알레르기 질환의 병력, 산소 투여 및 전신 스테로이드 치료 여부 등은 의무기록을 통해 조사하였으며, 알레르기 질환의 가족력, RSV에 의한 세기관지염 후 2년 동안의 천명과 천식 진단 여부는 전화 설문을 통해 확인하였다. 알레르기 질환의 병력은 아토피피부염과 식품 알레르기 여부를 확인하였으며, 입원 당시 의무기록에서 Hanifin Rajika의 진단 기준에 합당한 아토피피부염의 증상과 소견이 있었던 경우나 전화 설문에서 의사에 의해 진단된 아토피피부염의 병력이 있는 경우에 아토피피부염의 병력이 있는 것으로 간주하였다. 식품 알레르기는 특정 식품을 먹고 2시간 이내에 기존의 아토피피부염이 현저히 심해진 경우나, 가려움을 동반한 피부 발진, 두드러기나 혈관 부종 및 아나필락시스가 발생한 경우로 정의하였다. 병력에서 특정 식품 섭취 후에 구토와 복통, 설사와 같은 위장관 증상이나 호흡기 증상이 의심되었던 경우는 진단의 불확실성 때문에 제외하였다. 알레르기 질환의 가족력은 환자의 부모와 형제가 의사에게 진단 받은 알레르기비염과 아토피피부염, 천식의 병력이 있는지를 확인하였다.

RSV 감염은 입원 시에 채취된 환자들의 인후두 분비물에서 RSV 항원의 단클론항체를 측정하는 immunochromatographic system (RSV Respi-Strip, Coris BioConcept, Gembloux, Belgium)을 시행하여 진단하였다.

천명이나 세기관지염의 병력이 있었던 경우는 제외하였기 때문에 환아들은 처음으로 RSV 세기관지염이 있었던 것으로 간주하였다. 환아의 나이에 따라 3개월 이하, 4-12개월, 13-24개월 세 군으로 나누어 분석하였으며, 1달 후의 기침과 천명 지속여부와 향후 2년 동안의 천명 및 천식 발생이 RSV 초감염 나이에 따라 차이가 나는지 알아보았다. 질병의 중증도는 Bierman과 Pierson이 제시한 clinical scoring system을 참고하여,^{15,16)} 호흡수와 흉부함몰의 정도, 산소치료 정도에 따라 각 항목 당 0-3점으로 점수화하였으며, 세 항목 점수를 합하여 0-3점은 경증, 4-6점은 중등증,

7-9점은 중증으로 나누었다.(Table 1)

3. 통 계

세 연령 군 간의 비교는 Pearson's chi-square test와 analysis of variance를 이용하여 분석하였으며, 천식 진단과 관련 있는 인자는 다변량 회귀분석을 통해 교차비를 구하였다. SPSS ver. 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)

Table 1. Clinical Scoring System Using Initial Symptom Severity

Score	Respiratory rate (/min)		Chest wall retraction	O ₂ supply (% L/min) via nasal prong
	≤6 mo	>6 mo		
0	<40	<30	none	none
1	40-55	30-45	+	21-28%, 1 L/min
2	56-70	46-60	++	29-35%, 2 L/min
3	>70	>60	+++	>35%, 3 L/min

Table 2. Demographic Features of Study Population

Variable	Value
Total	255 (100.0)
Age (mo)	
≤3	81 (31.8)
4-12	115 (45.1)
13-24	59 (23.1)
Sex, n (ratio)	
Male : Female	157:98 (1.6:1)
Duration of admission (day)	6.89±2.68
Duration of follow up (mo)	44.24±9.04
Allergic disease history	49 (19.2)
Atopic dermatitis	37 (14.5)
Food allergy	4 (1.6)
Both	8 (3.2)
Allergic family history	85 (33.3)
Allergic rhinitis	46 (18.0)
Atopic dermatitis	8 (3.1)
Asthma	15 (5.9)
All of above	16 (6.3)
Initial symptom severity	
Mild (0-3)	90 (35.3)
Moderate (4-6)	162 (63.5)
Severe (7-9)	3 (1.2)
Systemic steroid treatment	43 (16.9)
Eosinophil count (μL)	137.7±188.5

Values are presented as number (%) or mean±SD.

을 이용하였고 P 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 환자의 특성(Table 2)

255명 중 3개월 이하는 81명, 4-12개월은 115명, 13-24개월은 59명이었다. 남녀 비는 전체 연구 대상에서는 1.6:1, 3개월 이하는 1:1, 4-12개월은 1.6:1, 13-24개월은 3.2:1로 연령이 높을수록 남아의 비율이 높게 나타났다.(Fig. 1)

알레르기 질환의 과거력이 있는 경우는 49명(19.2%)으로 이 중 아토피피부염은 37명, 음식 알레르기는 4명, 이 둘 모두의 병력을 가진 경우는 8명이었다. 85명(33.3%)에서 알레르기 질환의 가족력이 있었으며, 알레르기비염, 아토피 피부염, 천식에 대해 각각 46명, 8명, 15명이었다. 입원 당시 임상 증상의 중증도는 경증이 90명(35.3%), 중등증이 162명(63.5%), 중증이 3명(1.2%)이었다. 입원 기간은 6.89 ± 2.68 일이었으며, 입원 중에 전신 스테로이드 치료를 받은 소아는 43명(16.9%)이었다.

2. 첫 번째 RSV 세기관지염 발생 연령에 따른 임상적 차이(Table 3)

1) 알레르기 질환의 병력과 가족력

아토피피부염과 식품 알레르기의 병력이 있는 경우가 3개월 이하는 13.6%, 4-12개월은 20.9%, 13-24개월은 23.7%로 세 군 간에 차이가 없었다. ($P=0.268$) 알레르기

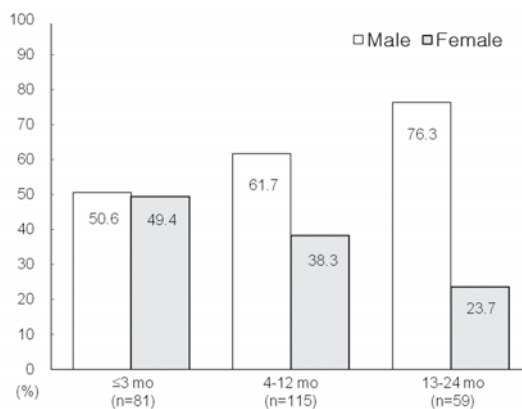


Fig. 1. Sex distribution according to the age groups.

비염과 아토피피부염, 천식과 같은 알레르기 질환의 가족력은 3개월 이하는 81명 중 30명으로 37%, 4-12개월은 115명 중 37명으로 32.2%, 13-24개월은 59명 중 18명으로 30.5%로 세 군 간에 차이는 보이지 않았다. ($P=0.677$)

2) 증상의 중증도와 전신 스테로이드 사용

입원 당시 임상증상의 중증도 평가에서 3개월 이하의 경우 0-3점 사이의 경증이 52명으로 64.2%, 4-6점의 중등증이 27명으로 33.3%, 7-9점의 중증이 2명으로 2.5%에 해당하였다. 4-12개월에서 경증은 89명(77.4%), 중등증은 25명(21.7%), 중증은 1명(0.9%)이었다. 13-24개월에서는 경증 48명(81.4%), 중등증 10명(16.9%), 중증 1명(1.7%)이었다. 연령이 어릴수록 증세가 더 심한 양상을 보였으나 통계적으로 유의한 수준은 아니었다. ($P=0.148$) 알레르기 질환의 가족력이 있는 경우 임상적 중증도 점수는 2.14 ± 1.84 , 가족력이 없는 경우에는 2.19 ± 1.84 로 알레르기 가족력 유무에 따라 중증도는 차이를 보이지 않았다. ($P=0.943$) 전신 스테로이드 치료는 3개월 이하에서는 12.3%, 4-12개월은 21.7%, 13-24개월은 13.6%에서 사용하였으며, 세 군 간에 차이가 없었다. 평균 입원기간은 각각 7.10 ± 3.32 일, 6.78 ± 2.10 일, 6.80 ± 2.77 일로 세 군간에 차이를 보이지 않았으며, 말초 혈액 호산구 수치는 3개월 이하에서 $181.9 \pm 181.6/\mu\text{L}$, 4-12개월에서 $138.5 \pm 211.8/\mu\text{L}$, 13-24개월에서 $75.4 \pm 12.3/\mu\text{L}$ 로 연령에 따라 차이가 있었다. ($P=0.004$)

3) 향후 2년 동안의 천명 발생 및 천식 진단 유무

3개월 이하는 9.9%, 4-12개월 8.7%, 13-24개월은 15.3%의 환아에서 RSV 세기관지염 1달 후에도 기침이나 천명 증상이 있었으며, 연령에 따라 차이는 없었다. 감기 증상을 동반하지 않은 천명의 발생 빈도 역시 첫 번째 RSV 세기관지염이 걸린 나이에 따라 차이를 보이지 않았다. ($P=0.697$) 첫 번째 RSV 세기관지염 후 2년 동안 한 번 이상 천명이 발생하였던 경우는 3개월 이하에서 81명 중 24명(29.6%), 4-12개월은 115명 중 36명(31.3%), 13-24개월은 59명 중 24명(40.7%)으로 13개월 이후에 첫 번째 RSV 세기관지염에 걸린 경우에 향후 천명이 발생한 경우가 많았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. ($P=0.514$) 천식 진단을 받은 적이 있는지 여부에 대해서는 3개월 이하는 11.1%, 4-12개월은 27%, 13-24개월은 35.6%로 첫 번째 RSV 세기관지염의 발생 연령이 높을수록 이후 천식 진단의 비율이 높았다. ($P=0.002$)

3. 천명 발생 및 천명 횟수와 관련된 인자들 (Table 4)

첫 번째 RSV 세기관지염이 발생한 연령과 상관없이 이후 천명을 경험하지 못한 경우는 171명(67.1%)이었고, 한 번 이상 천명을 경험한 경우는 84명(32.9%)이었으며 22명(8.6%)은 3번 이상 자주 천명을 경험하였다. 3개월 이하에서 5명(6.2%)이 3번 이상 천명을 경험하였으며 4-12개

Table 3. Clinical Data after First RSV Bronchiolitis according to the Age Groups

	≤3 mo (n=81)	4-12 mo (n=115)	13-24 mo (n=59)	Total (n=255)	P-value
Allergic disease history (AD, FA)	11 (13.6)	24 (20.9)	14 (23.7)	49 (19.2)	0.268
Allergic family history (AR, AD, BA)	30 (37.0)	37 (32.2)	18 (30.5)	85 (33.3)	0.677
Initial symptom severity					0.148
Mild (0-3)	52 (64.2)	89 (77.4)	48 (81.4)	189 (74.1)	
Moderate (4-6)	27 (33.3)	25 (21.7)	10 (16.9)	63 (24.3)	
Severe (7-9)	2 (2.5)	1 (0.9)	1 (1.7)	4 (1.6)	
Systemic steroid treatment	10 (12.3)	25 (21.7)	8 (13.6)	43 (16.9)	0.166
Duration of admission (day)	7.10 ± 3.32	6.78 ± 2.10	6.80 ± 2.77	6.89 ± 2.68	0.689
Eosinophil count ($/\mu\text{L}$)	181.9 ± 181.6	138.5 ± 211.8	75.4 ± 123.3	137.7 ± 188.5	0.004
Symptoms after 1 mo	8 (9.9)	10 (8.7)	9 (15.3)	27 (10.6)	0.260
Wheezing without URI	8 (9.9)	11 (9.6)	8 (13.6)	27 (10.6)	0.697
Wheezing ever	24 (29.6)	36 (31.3)	24 (40.7)	84 (32.9)	0.514
Asthma diagnosis afterwards	9 (11.1)	31 (27.0)	21 (35.6)	61 (23.9)	0.002

Values are presented as number (%) or mean \pm SD.

AD, atopic dermatitis; FA, food allergy; AR, allergic rhinitis; BA, bronchial asthma; URI, upper respiratory infection.

Table 4. Wheezing within 2 Years and the Correlating Factors

Variable	No wheezing (n=171)	Wheezing (<3 times) (n=62)	Frequent wheezing (≥3 times) (n=22)	P-value
Age (mo)				0.514
≤3	57 (70.4)	19 (23.4)	5 (6.2)	
4-12	7 (68.7)	27 (23.5)	9 (7.8)	
13-24	35 (59.3)	16 (27.1)	8 (13.6)	
Allergic disease history (AD, FA)	25 (14.6)	18 (29.0)	6 (27.3)	0.029
Allergic family history (AR, AD, BA)	42 (24.6)	28 (45.2)	15 (68.2)	0.000
Sex				0.524
Male	104 (60.8)	37 (59.7)	16 (72.7)	
Female	67 (39.2)	25 (40.3)	6 (27.3)	
Initial symptom severity				0.806
Mild (0-3)	130 (68.8)	43 (22.8)	16 (8.5)	
Moderate (4-6)	38 (61.3)	18 (29.0)	6 (9.7)	
Severe (7-9)	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	
Systemic steroid treatment	27 (15.8)	9 (14.5)	7 (31.8)	0.143
Eosinophil count (/μL)	137.2±166.8	129.9±225.4	163.7±236.9	0.770

Values are presented as number (%) or mean±SD.

AD, atopic dermatitis; FA, food allergy; AR, allergic rhinitis; BA, bronchial asthma.

Table 5. Asthma Diagnosis within 2 Years after First RSV Bronchiolitis and the Correlating Factors

Variable	Asthma diagnosis			
	OR (95% CI)	P-value	aOR* (95% CI)	P-value
Age	1.06 (1.02-1.11)	0.004	1.06 (1.02-1.12)	0.010
Sex (male)	1.25 (0.69-2.29)	0.461	1.02 (0.53-1.95)	0.959
Allergic disease history	3.49 (1.80-6.76)	0.000	3.34 (1.38-8.07)	0.007
Allergic family history	1.55 (0.86-2.81)	0.148	1.37 (0.71-2.64)	0.349
Atopic dermatitis	2.02 (0.93-4.39)	0.077	0.94 (0.34-2.63)	0.907
Initial symptom severity	1.11 (0.96-1.29)	0.170	1.08 (0.91-1.29)	0.379
Systemic steroid treatment	2.2 (1.09-4.43)	0.027	2.22 (0.98-5.02)	0.057

OR, odds ratio; aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval.

*aOR is adjusted by age, sex, allergic disease history, allergic family history, atopic dermatitis, initial symptom severity, systemic steroid treatment.

월에서는 9명(7.8%), 13-24개월에서는 8명(13.6%)으로 나이가 많은 그룹에서 재발성 천명의 빈도가 잦았으나 통계적으로 유의한 수준은 아니었다. 천명이 있었던 환자에서는 28.6%, 천명이 없었던 환자에서는 14.6%에서 아토피피부염이나 음식 알레르기과 같은 알레르기 질환의 병력이 있어, 천명 발생과 알레르기 질환의 병력 사이에 연관 관계가 있었다. 하지만 알레르기 질환의 병력과 천명 횟수와의 연관성이 없었다. 알레르기 질환의 가족력이 있는 경우에도 천명 발생률이 증가하였다. 또한 천명이 없었던 경우에는 24.6%, 1-2번 천명이 있었던 경우에는 45.2%, 천명을 3번 이상

경험한 경우에는 68.2%에서 알레르기 질환의 가족력이 있어, 알레르기 질환의 가족력은 천명 횟수와도 관계가 있었다. ($P=0.000$)

그 외 성별, 입원 당시의 임상적 중증도, 전신 스테로이드 치료 여부, 입원 당시 호산구 수는 천명 발생 및 빈도와는 관련이 없었다.

4. 천식 진단과 관련된 인자들(Table 5)

천식을 진단 받은 적이 있는 소아는 61명으로 23.9%, 천식을 진단 받은 적이 없는 소아는 194명으로 76.1%에 해당

하였다.(Table 3)

나이가 많은 소아에서 천식 진단의 위험이 더 높았으며 (adjusted odds ratio [aOR], 1.06; 95% confidence interval [CI], 1.02-1.12; $P=0.010$), 아토피피부염과 식품 알레르기의 병력이 있는 경우에 천식 진단을 받을 위험성이 증가하였다.(aOR, 3.34; 95% CI, 1.38-8.07; $P=0.007$) 그 외 성별(남자), 알레르기 질환의 가족력, 아토피 피부염, 입원 당시의 임상적 중증도, 전신 스테로이드 치료 여부는 천식 진단과 유의한 연관이 없었다.

고 찰

본 연구는 첫 번째 RSV 세기관지염의 발생 연령에 따라 3개월 이하, 4-2개월, 13-24개월 세 군으로 나누어, 연령과 향후 2년 동안의 천명과 천식 발생 사이에 연관 관계가 있는지를 알아보고, 그 외 세기관지염의 중증도, 알레르기 병력과 알레르기 가족력 등이 천명 발생 및 천식 진단과 연관성이 있는지 알아보았다.

생후 6-12개월 이내의 RSV 감염이 천명 재발 및 천식과 연관되어 있다는 연구는 많지만, RSV 세기관지염에 걸린 나이와 향후 천명 및 천식 발생의 연관성에 대한 임상 연구는 거의 없다. 한 연구에서 RSV 세기관지염이 어린 나이에 걸릴수록 후에 반복적인 천명이 발생할 가능성이 높다고 하였다.¹⁷⁾

동물을 대상으로 한 연구에서 RSV 초감염 연령이 어릴수록 후에 재감염 시에 염증이 강화되고 Th2 면역 반응이 일어나 천명이 발생할 가능성이 증가한다는 결과가 있다.^{10,11)} 따라서 본 연구자들은 첫 번째 RSV 세기관지염에 걸린 나이가 어릴수록 나중에 RSV 재감염 시에 천명이 발생할 가능성이 높고 천식 진단율도 높을 것으로 예상하였다. 하지만 예상과 달리 나이가 많은 연령군에서 2년 동안의 천식 진단율이 유의하게 높게 나타났으며, 연령군으로 나누지 않고, 나이와 천식 진단과의 연관성을 보았을 때도 첫 번째 RSV 세기관지염의 발생 나이가 많을수록 천식 진단을 받을 가능성이 높게 나타났다. 통계적으로 유의한 정도는 아니지만 오히려 13-24개월 연령군에서 3개월 이하 영아보다 향후 천명 발생률 역시 높았다. 이는 기존의 연구와는 다른 결과로서, 13-24개월 소아에서 3개월 이하 영아에 비해 알레르기 질환의 병력이 더 많았던 점을 고려하면, 13-24개월 소아에서 향후 2년 동안 천식 진단율이 높았던 것은, RSV 감염 자체가 이 연령에서 유독 천식 발생에 관여했을 가능성보다는 천식 발병의 위험인자를 가진 경우에 RSV 감염

시에 천명이 발생하였고 향후 천식 진단을 받았을 가능성이 높다고 생각된다.

어릴수록 RSV 세기관지염의 증상이 심하게 나타나고 어린 영아에서 저산소혈증이 더 흔하게 관찰되며 입원율도 높다고 알려져 있다.¹⁸⁻²⁰⁾ 하지만, 본 연구에서는 처음 RSV 세기관지염이 걸린 연령에 따라 중증도가 차이를 보이지 않았다. 3개월 이하의 영아에서 다른 연령에 비해 약간 심한 경향을 보였으나 의미 있는 차이는 아니었다. 영아기의 심한 RSV 세기관지염이 향후 천명 발생과 천식 진단과 관계가 있다는 연구 결과가 많기 때문에 나이가 어릴수록 증상이 심하게 나타나고 이로 인해 나중에 천명이 발생하고 천식 진단을 받을 가능성이 높아질 것으로 추정할 수 있다. 이번 연구에서 연령과 RSV 세기관지염 중증도 사이에 연관이 없었던 것이, 3개월 이하 연령군에서 천식 진단율이 높지 않았던 것에 일정부분 영향을 주었을 가능성이 있다고 생각된다.

이번 연구에서 알레르기 질환의 병력은 아토피피부염과 음식 알레르기만을 조사하였으며, 24개월 이하의 영아에서는 알레르기비염 여부는 제외하였다. 본 연구에서는 알레르기 질환의 가족력과 알레르기 질환의 병력이 있는 경우에 그렇지 않은 경우에 비해 RSV 세기관지염 후 2년 동안 천명이 발생한 경우가 많았으며, 알레르기 질환의 병력이 있는 경우 천식 진단을 받을 위험성이 높은 것으로 나타났다. 따라서 RSV 감염 자체가 반복성 천명이나 천식의 위험인자라기보다는 알레르기 질환의 병력과 알레르기 질환의 가족력 같은 유전적 소인이 있는 경우에 RSV 감염 시에 천명을 동반한 하기도 감염을 경험할 가능성이 높다는 것을 시사한다. 최근 쌍둥이를 대상으로 한 연구에서도 RSV 감염이 향후 천식을 유발하는 것이 아니라, 유전적 소인이 있는 경우에 RSV 감염에 의한 천명이 발생할 가능성이 증가하고 향후 천식이 발생한다고 하면서, 유전적 소인의 중요성을 강조하였다.²¹⁾ 하지만 알레르기 질환의 가족력이 RSV 세기관지염 후 천명 발생의 위험인자가 아니었다는 연구도 있으며,⁸⁾ RSV 세기관지염 후 13세까지의 천식 발생과 알레르겐 감작을 본 연구에서도 RSV 세기관지염을 앓았던 경우에 천식 위험성이 현저히 증가하였으나, 아토피피부염이나 천식의 가족력은 RSV 세기관지염을 앓은 환자에서 천식 발생이나 알레르겐 감작의 위험인자가 아니었다.²²⁾

세기관지염의 중증도가 향후 천명 발생에 가장 중요한 위험인자로, 세기관지염이 심할수록 나중에 반복적인 천명을 경험할 가능성이 높다는 연구 결과가 많다.^{6,7,14)} 이들은 입원한 RSV 세기관지염 환자와 대조군을 비교한 연구가 대부분으로, 입원 치료한 RSV 세기관지염 환자의 중증도에

따라 향후 천명과 천식 발생을 비교한 것이 아니기 때문에 직접 비교하기는 어렵지만, 이번 연구에서는 RSV 세기관지염의 중증도는 향후 2년 동안의 천명 발생 및 천식 진단에 영향을 주지 않았다. 최근의 한 연구에서도 RSV 세기관지염의 중증도는 천식 발생에 영향을 주지 않았다.²³⁾

Sigurs 등⁷⁾의 연구에 의하면 RSV 세기관지염을 앓고 7세까지 68%가 한 번 이상 천명을 경험하였고 30%가 천식 진단을 받았으나, 대조군에서는 34%에서 한 번 이상 천명을 경험하였고 이 중 3%가 천식 진단을 받았다. 또 다른 연구에서는 RSV 세기관지염 후 2년 동안 44%가 3번 이상의 반복적인 천명을 경험하였다.⁸⁾ 이번 연구에서는 RSV 세기관지염을 앓고 2년 이내에 한번이라도 천명을 경험한 경우가 32.9%, 3번 이상 반복적인 천명을 경험한 경우가 8.2%로 다른 연구들에 비해 낮게 나타났다. 반면에 천식 진단율은 23.9%로 Sigurs 등⁷⁾의 결과와 비슷하였다. 이번 연구에서 천명 발생률에 비해 상대적으로 천식 진단율이 높은 것은 2번 이상 천명이 있다는 것만으로 천식 진단을 받았을 가능성이 높음을 시사한다.

RSV 세기관지염에서 스테로이드가 나중의 천명 발생에 미치는 영향에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 있다. Rhinovirus에 의한 경우에는 prednisolone을 사용한 경우에 그 후의 천명 발생이 감소하였다는 보고가 있다.²⁴⁾ 하지만 대부분의 연구에서 전신 스테로이드를 사용하는 것이 RSV 세기관지염 후의 천명 발생을 줄이지 못하였다.^{25,26)} 본 연구에서는 전신 스테로이드 치료를 받은 환자에서 통계적으로 유의하지는 않지만 오히려 향후 2년 동안 천식 진단율이 높았는데, 이는 첫 번째 천명이기는 하지만 알레르기 질환의 병력이나 가족력 등의 유전적 소인이 있는 경우에 전신 스테로이드를 사용하는 경우가 많았기 때문으로 생각된다. 또한 이번 연구 결과로 보면 스테로이드 사용은 향후 천명 발생을 줄이지 못하는 것으로 생각된다.

RSV 세기관지염의 중증도와 관련 있는 인자로는 나이, 동반된 기저 질환 여부(미숙아, 선천성 심 질환, 만성 폐 질환), 알레르기 질환의 병력, 알레르기 질환의 가족력, 사회적 요인(모유수유 여부, 양육자의 흡연력, 사회경제적 궁핍) 등이 알려져 있다.^{9,27,28)} 알레르기 질환의 가족력과 RSV 세기관지염의 심한 정도 간의 연관 관계에 대해서는 논란이 있지만, 대부분의 논문에서 알레르기 가족력과 RSV 세기관지염의 중증도 사이에 연관성이 없다고 하였다.²⁹⁻³¹⁾ 본 연구에서도 알레르기 질환의 가족력 유무에 따라 임상 증상의 중증도는 차이를 보이지 않았다.

이번 연구에서 남녀 비는 세 연령군 간에 뚜렷한 차이를

보여, 연령이 높을수록 남아의 비율이 현저히 높게 나타났다. 2007년 RSV 세기관지염이 있는 6개월 미만 영아와 13-24개월 유아를 비교한 우리나라 논문³²⁾에서 남녀 비는 두 군 모두에서 1.5:1로 차이를 보이지 않았던 것과는 다른 결과이다. 이번 연구에서 성별(남자)은 천식 진단의 위험 인자가 아닌 것으로 나타났으나, 13-24개월 소아에서 RSV 세기관지염 후 2년 동안 천식 진단율이 높게 나타난 것은 이 연령 군에서 남아의 비율이 높았던 것과 어느 정도 연관이 있을 것으로 생각된다. 본 연구처럼 성별에 따라 RSV 세기관지염 후 천식 발생율이 차이가 없다는 논문이 많으나,^{8,22)} 남아에서 천식 발생율이 더 높다는 연구 결과도 있다.⁹⁾

RSV 세기관지염 발생 나이와 호산구 수의 관계에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 이번 연구에서 호산구 수가 3개월 이하에서 다른 그룹에 비해 유의하게 높게 나타난 이유는 확실하지 않고 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. RSV 세기관지염 급성기의 호산구 증가가 향후 천명 발생에 영향을 준다는 보고가 있다.³³⁾ 본 연구에서는 어릴수록 호산구 수가 의미 있게 높게 나타났던 반면 천식 진단율은 나이가 많은 연령군에서 높게 나타났다. 또한 천명과 호산구 수는 유의한 연관이 없었으며, 결과에 제시하지는 않았으나 천식 진단과 호산구 수 사이에도 연관성이 없었다. RSV 감염 급성기의 호산구 수는 이후 천명이나 천식과 관련이 없고, 회복기의 호산구 증가가 향후 재발성 천명과 연관이 있다는 보고³⁴⁾가 있는 것으로 미루어, 실제 급성기의 호산구 수는 향후 천명 발생이나 천식과는 연관이 없을 가능성이 높다.

이번 연구는 재발성 천명이나 천식 진단 등에 대해 보호자에게 전화로 후향적으로 설문하였기 때문에 전향적 추적 연구에 비해 보호자의 기억이 부정확할 가능성이 있으며, 주기적인 추적 관찰 기간 동안 연구자에 의해 천명의 발생 여부 조사와 천식 진단이 이루어지지 않아 자료의 일관성과 객관성이 부족하다고 생각된다. 또한 첫 번째 RSV 세기관지염 후 2년 동안의 재발성 천명이나 천식 진단 여부에 대해 조사하였으므로 전화 설문 당시 나이가 동일하지 않았다는 문제점이 있으며, 다른 연구들에 비해 관찰 기간이 RSV 세기관지염 후 2년으로 짧았다는 한계점이 있다. 하지만 입원 치료 받은 RSV 세기관지염 환자의 연령 및 중증도와 향후 천명 발생과 천식과의 연관성을 본 우리나라 연구는 없기 때문에 의미가 있을 것으로 생각되며, 앞으로 추가적인 연구의 토대가 될 수 있을 것이다.

결론적으로, 연령에 따라 알레르기 질환의 병력과 가족

력은 차이가 없었으며, 증정도도 차이를 보이지 않았다. 천명 발생은 알레르기 질환의 병력 및 알레르기 질환의 가족력과 유의한 연관이 있었으나 성별, 세기관지염의 증증도와는 연관성이 없었다. RSV 세기관지염의 증증도는 천식 진단과 연관성이 없었으나, 첫 번째 RSV 세기관지염의 발생 나이가 많을수록 천식 진단을 받을 가능성이 높게 나타났다. 아토피피부염과 식품 알레르기의 병력이 있는 경우에 천식 진단을 받을 위험성이 증가하였다. 따라서 RSV 세기관지염 자체가 재발성 천명이나 천식의 위험인자라기 보다는 유전적 소인이 있는 환아에서 천명을 동반한 RSV 세기관지염이 발생하였을 가능성이 높다고 생각된다.

요 약

목적: Respiratory syncytial virus (RSV) 세기관지염은 영아기 천명의 가장 흔한 원인으로, 이후의 재발성 천명 및 천식과 관련이 있다는 연구 결과가 많다. 본 연구는 첫 번째 RSV 세기관지염 발생 시기와 이후 2년 동안의 천명 발생 및 천식 진단 사이에 연관성이 있는지 알아보고자 하였으며, 그 외 천명 및 천식과 관련 있는 다른 인자들도 알아보았다.

방법: 2005년부터 2007년까지 순천향대학교 부천병원 소아과에 RSV 세기관지염으로 입원한 24개월 이하 영아 255명을 대상으로 하였다. 의무기록을 후향적으로 분석하였으며, RSV 세기관지염 후 2년 동안의 천명 발생과 천식 진단 여부는 전화 설문문을 통해 조사하였다. 대상 환아를 3개월 이하와 4-12개월, 13-24개월로 나누어 비교하였다.

결과: 3개월 이하가 81명, 4-12개월은 115명, 13-24개월은 59명이었다. 남녀 비는 각각 1:1, 1.6:1, 3.2:1로 연령이 높을수록 남아의 비율이 높았다. 연령에 따라 알레르기 질환의 병력과 가족력은 차이가 없었으며, 증증도도 차이를 보이지 않았다. 천명 발생은 아토피피부염과 식품 알레르기 병력 및 알레르기 질환의 가족력과 유의한 연관이 있었으나 성별, 세기관지염의 증증도와는 연관성이 없었다. 나이가 많은 연령군에서 2년 동안의 천식 진단율이 높았으며, 연령군으로 나누지 않았을 때도 첫 번째 RSV 세기관지염의 발생 나이가 많을수록 천식 진단을 받을 가능성이 높게 나타났다. 아토피피부염과 식품 알레르기의 병력이 있는 경우에 천식 진단을 받을 위험성이 증가하였다. (adjusted odds ratio, 3.34; 95% confidence interval, 1.38-8.07)

결론: 첫 번째 RSV 세기관지염의 발생 나이가 많을수록 천식 진단율이 높게 나타났으며, 알레르기 질환의 병력 및

가족력이 반복성 천명 혹은 천식 진단의 주 위험인자였다. 따라서 RSV 세기관지염 자체가 반복성 천명이나 천식의 위험인자나 원인이라기보다는 유전적 소인이 있는 환아에서 RSV 감염 시 천명이 발생하였을 가능성이 높다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Henderson FW, Clyde WA Jr, Collier AM, Denny FW, Senior RJ, Sheaffer CI, et al. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. *J Pediatr* 1979; 95:183-90.
2. Panitch HB. Bronchiolitis in infants. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:256-60.
3. Wennergren G, Hansson S, Engström I, Jodal U, Amark M, Brodin I, et al. Characteristics and prognosis of hospital-treated obstructive bronchitis in children aged less than two years. *Acta Paediatr* 1992;81:40-5.
4. Wennergren G, Kristjánsson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airway diseases. *Eur Respir J* 2001;18:1044-58.
5. Korppi M, Reijonen T, Pöysä L, Juntunen-Backman K. A 2- to 3-year outcome after bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1993;147:628-31.
6. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
7. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1501-7.
8. Osundwa VM, Dawod ST, Ehlayel M. Recurrent wheezing in children with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in Qatar. *Eur J Pediatr* 1993;152:1001-3.
9. 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.
10. Culley FJ, Pollott J, Openshaw PJ. Age at first viral infection determines the pattern of T cell-

- mediated disease during reinfection in adulthood. *J Exp Med* 2002;196:1381-6.
11. Dakhama A, Park JW, Taube C, Joetham A, Balhorn A, Miyahara N, et al. The enhancement or prevention of airway hyperresponsiveness during reinfection with respiratory syncytial virus is critically dependent on the age at first infection and IL-13 production. *J Immunol* 2005;175:1876-83.
12. 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.
13. Jartti T, Korppi M. Rhinovirus-induced bronchiolitis and asthma development. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:350-5.
14. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF Jr, Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:108-19.
15. Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991;66:1061-4.
16. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sánchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:284-8.
17. Stensballe LG, Kristensen K, Simoes EA, Jensen H, Nielsen J, Benn CS, et al. Atopic disposition, wheezing, and subsequent respiratory syncytial virus hospitalization in Danish children younger than 18 months: a nested case-control study. *Pediatrics* 2006;118:e1360-8.
18. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr* 2000;137:865-70.
19. Fryzek JP, Martone WJ, Groothuis JR. Trends in chronologic age and infant respiratory syncytial virus hospitalization: an 8-year cohort study. *Adv Ther* 2011;28:195-201.
20. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr* 2003;143 (5 Suppl):S112-7.
21. Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, Posthuma D, Skytthe A, Kyvik KO, et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1091-7.
22. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:137-41.
23. Pooririsak P, Halkjaer LB, Thomsen SF, Stensballe LG, Kyvik KO, Skytthe A, et al. Causal direction between respiratory syncytial virus bronchiolitis and asthma studied in monozygotic twins. *Chest* 2010;138:338-44.
24. Lehtinen P, Ruohola A, Vanto T, Vuorinen T, Ruuskanen O, Jartti T. Prednisolone reduces recurrent wheezing after a first wheezing episode associated with rhinovirus infection or eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:570-5.
25. Bülow SM, Nir M, Levin E, Friis B, Thomsen LL, Nielsen JE, et al. Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999;104:e77.
26. van Woensel JB, Kimpen JL, Sprikkelman AB, Ouwehand A, van Aalderen WM. Long-term effects of prednisolone in the acute phase of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:92-6.
27. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics* 2005;115:e7-14.
28. Trefny P, Stricker T, Baerlocher C, Sennhauser FH. Family history of atopy and clinical course of RSV infection in ambulatory and hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:302-6.
29. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000;89:654-60.
30. Murray M, Webb MS, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1992;67:482-7.
31. Noble V, Murray M, Webb MS, Alexander J,

- Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1997;76:315-9.
32. Park HJ, Kim SY, Lee KH, Lee GH, Choi EJ, Kim JK, et al. Developmental changes in immune responses during respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2007;17:101-8.
33. Ehlenfield DR, Cameron K, Welliver RC. Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease. *Pediatrics* 2000;105(1 Pt 1):79-83.
34. Piippo-Savolainen E, Remes S, Korppi M. Does blood eosinophilia in wheezing infants predict later asthma? A prospective 18-20-year follow-up. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:163-9.