

아토피 및 비아토피 소아들에서 H1N1 인플루엔자 폐렴의 임상 양상의 비교

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

주 미 · 신진영 · 이계향 · 박혜진 · 이경훈 · 최은진 · 김진경 · 김우택 · 정혜리

=Abstract=

Clinical Characteristics of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Pneumonia in Atopic versus Non-atopic Children

Mi Ju, MD, Jin Young Shin, MD, Kye Hyang Lee, MD, Hye Jin Park, MD,
Kyung Hoon Lee, MD, Eun Jin Choi, MD, Jin Kyung Kim, MD,
Woo Taek Kim, MD, Hai Lee Chung, MD

Department of pediatrics, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose : Bronchial asthma was reported to be an important risk factor of severe respiratory symptoms due to pandemic H1N1 influenza infection. In this study, we investigated if there was any difference in the clinical features of children with H1N1 pneumonia according to their atopic or asthma status.

Methods : Eighty-eight children admitted with pneumonia due to reverse transcriptase-polymerase chain reaction-confirmed H1N1 influenza infection during the period from September 2009 to January 2010 were enrolled. These patients were divided into atopic (n=42) and non-atopic (n=46) groups. The atopic group consisted of 23 asthmatic children and 19 non-asthmatic children with allergic rhinitis or atopic dermatitis. We retrospectively analyzed the medical records of the patients to investigate if there was any difference in the clinical features according to their atopic or asthma status.

Results : There was no age difference between atopic and non-atopic patients. Male preponderance was observed only in the atopic group. ($P<0.05$) The occurrence of wheezing, severity of respiratory symptoms, and number of emergency-room visits were significantly higher in atopic than non-atopic patients. ($P<0.05$) However, those variables showed no difference between asthmatic and non-asthmatic patients within the atopic group. Twelve patients in the atopic, non-asthmatic group were followed for 1 year after discharge, and 5 patients were diagnosed to have asthma with recurrence of wheezing and/or positive results to methacholine challenge tests.

Conclusion : Our study shows that H1N1 influenza infection may cause more severe respiratory symptoms in atopic patients than in non-atopic patients, regardless of their asthma status. allergic rhinitis. ($R=0.195$, $P=0.002$). About 17% of the parents who care the allergic rhinitis children experienced the work absence due to their child's illness. [*Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2012;22: 78-85]

Key Words : Influenza A (H1N1), Pneumonia, Children

접수: 2011년 12월 2일, 수정: 2012년 1월 4일

승인: 2012년 2월 6일

책임저자: 신진영, 대구광역시 남구 대명 4동 3056-6번지

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 053)650-4240 Fax : 053)622-4240

E-mail : jyshin00@gmail.com

서 론

2009년 4월에 멕시코와 미국에서 사람에서의 H1N1 인플루엔자(H1N1 influenza A) 감염이 처음 보고되었다. 이후 전세계로 확산되기 시작하였고 9월 이후에는 한국에서도 급속하게 환자수가 증가하였다. 감염된 환자들의 대부분에서 고열과 호흡기 증상이 동반되었으나 그 심한 정도에 있어서는 환자의 원래 건강 상태에 따라 많은 차이가 있음이 관찰 되었다.¹⁾ 지금까지 보고된 바에 의하면 환자가 기존에 가지고 있었던 호흡기, 순환기, 또는 신부전 등은 인플루엔자 감염에 의한 질환의 증상을 악화시키고 심한 경우 환자를 사망에 이르게 하는 위험 요소들로 작용하였으며, 이중 기관지 천식은 심한 호흡기 질환의 발생과 관련된 가장 중요한 위험 요소들 중 하나로 보고되었다.²⁻⁴⁾ 그러나 우리나라 소아들에서 천식을 가진 소아들과 그렇지 않은 소아들에서 H1N1 인플루엔자 감염에 의한 호흡기 증상이 어떤 차이가 있는지에 대한 자세한 보고가 없었다. 따라서 본 연구에서는 2009년 대유행을 야기하였던 H1N1 인플루엔자 감염으로 인해 폐렴을 앓았던 소아들에서 아토피 소인과 천식의 유무에 따라 그 임상 양상과 심한 정도가 어떤 차이를 보이는지 알아보고 또한 이후 1년 동안 추적 관찰한 경과에서 두 군 간에 어떤 차이를 나타내는지 조사하여 진료와 예방에 도움을 주고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2009년 9월부터 12월까지 H1N1 인플루엔자 감염에 의한 폐렴으로 진단받고 대구가톨릭대학교병원 소아청소년과에서 외래 또는 입원 치료하였던 88명의 소아들을 대상으로 하였다. 폐렴의 진단은 입원 시 진찰 소견에서 수포음(crackles)이 청진되고 방사선 소견에서 명확한 폐렴의 침윤 양상이 관찰되었던 경우로 하였고 이들을 소아가 가진 아토피 소인의 유무에 따라 아토피군(42명)과 비아토피군(46명)으로 구분하였다.

아토피의 기준은 입원 시 또는 이전의 의무 기록에서 최소한 1개 이상의 알레르겐에 대해 피부 반응 또는 혈청 특이 immunoglobulin (Ig) E 검사에서 양성을 보였거나, 연령에 비해 높은 혈청 총 IgE (>+2SD)를 보였던 경우로 정의하

였다. 또한 아토피군 중에서 천식의 병력을 가진 천식군(23명)과 이전에 천명을 동반한 호흡기 질환이나 천식의 병력은 전혀 없었으면서 알레르기비염 또는 아토피피부염의 병력만을 가지고 있는 비천식군(19명)을 구분하였다. 천식은 소아의 의무기록을 조사하여 입원 이전에 시행하였던 메타콜린 유발 검사에서 양성 반응을 보였거나($PC_{20} \leq 16$ mg/mL), 최소 3회 이상의 재발을 보인 잦은 천명으로 인해 소아과 전문의에 의해 천식으로 진단받고 치료한 병력을 확인하였던 경우로 정의하였다. 이전에 천식 이외의 만성 호흡기 질환 또는 다른 만성 질환의 병력이 있었던 경우는 대상군에 포함되지 않았다.

비아토피군은 천명을 동반한 호흡기 질환 또는 천식, 비염, 아토피피부염, 또는 다른 알레르기 질환의 병력이 없고 혈청 IgE 치를 비롯한 검사에서 아토피 소견을 보이지 않았던 경우로 정하였다.

2. H1N1 인플루엔자 감염의 진단

H1N1 인플루엔자 감염의 진단은 내원 시 구강 또는 인두 점막에서 면봉 채취법을 통해 샘플을 채취하고 역전사 중합효소 연쇄반응(TaqMan influenza A assay sets, Applied Biosystems, Fostercity, CA, USA)을 이용한 확진 검사법에 의하였다.

3. 폐렴의 임상 양상 및 경과

환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하여 첫 방문 시의 임상 양상, 즉 응급실 방문 여부, 호흡 곤란 유무와 호흡기 증상의 심한 정도, 발열의 유무, 정도와 지속 기간, 증상의 지속 기간, 천명 또는 수포음 등의 청진 소견, 방사선 소견에서 관찰된 폐렴의 양상 등을 조사하여 아토피군과 비아토피군 간에 차이를 보이는지를 조사하였고 특히 호흡기 증상의 심한 정도와 관련하여 아토피군 내에서 천식군과 비천식군 간에 어떤 차이를 보이는지 조사하였다.

증상의 지속 기간은 치료제인 뉴라미니다제 억제제(Oseltamivir, Tamiflu[®])를 투여한 후 3일 이내에 대부분의 증상이 호전된 경우와 적정 복용 기간인 5일이 지난 이후에도 증상이 지속되었던 경우를 구분하여 아토피군과 비아토피군 간에 차이가 있는지 비교하였다.

입원 중 각각의 환자에서 관찰되었던 호흡기 증상의 심한 정도는 점수로 환산하여 다음 3 가지 조건들: 1) 빈호흡 2) 흉벽 함몰 소견 3) 산소 포화도(SpO_2) 92% 이하 중에서 해당 사항이 없었으면 0점, 있으면 1점으로 하여 0-3점까지의 증상 점수를 산정하였다.^{5,6)}

입원 당시의 검사 소견에서 말초 혈액의 백혈구 수, 중성구 및 림프구 분획, C반응성 단백 등을 조사하여 아토피군과 비아토피군 간에 어떤 차이를 보이는지 비교하였다.

동시 감염 여부를 조사하기 위해 혈청 내 마이코플라스마 특이 항체 검사를 시행하였으며 입원 중 두 번의 검사에서 1) IgM 항체의 반전 또는 항체치 증가 2) IgG 항체의 4배 이상 증가 또는 1:640 이상 일 때 급성 감염으로 진단하였다. 또한 소변에서 폐렴 구균(*Streptococcus pneumoniae*) 항원 검사(BinaxNow *Streptococcus pneumoniae*, Inverness Medical, Scarborough, ME, USA)를 시행하였고 혈청 내 anti-streptolysin O (ASO)를 측정하여 소아에서 연쇄 구균(*Streptococcus*)의 급성 감염을 의심할 수 있는 것으로 보고된 바 있는 300 U/mL 이상의 측정치를 나타내는 경우가⁷⁾ 있었는지 조사하였으며 내원 당시 혈액 배양 검사를 시행하였다. 이들 소견들이 아토피군과 비아토피군 간에 어떤 차이를 보이는지 비교하였다.

흉부 방사선 검사에서 폐렴의 양상을 기관지 또는 간질성 폐렴(bronchointerstitial pneumonia)과 대엽성 또는 소엽성 폐렴(lobar or lobular pneumonia)으로 구분하여 아토피군과 비아토피 군간에 차이가 있는지 조사하였다.

H1N1 인플루엔자 감염에 의한 폐렴으로 치료한 후 1년 동안의 경과 기간 중 하부 호흡기 질환 및 천명의 재발 유무

를 조사하였다. 이러한 내용은 환자가 본원을 방문하였던 의무 기록을 검토하여 확인하였고 폐렴 치료 이후 1년간 본원을 방문한 기록이 없었던 소아들에서는 보호자에게 전화를 하여 확인하였다. 아토피군에서는 32명, 비아토피군에서는 31명에서 경과 추적이 가능하였으며 두 군 간에 H1N1 인플루엔자 폐렴 이후의 경과에 차이가 있는지 비교하였다.

4. 통계 분석

통계 분석은 SPSS ver. 13 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 두 군 간 비교는 Student's *t*-test, 자료가 정규 분포를 보이지 않은 경우에 Mann-Whitney *U* test를 이용하였다. 두 군 간 도수의 비교는 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 보았다.

결 과

1. 대상 환자군의 일반적인 특성

아토피군과 비아토피군 간에 평균 연령은 차이가 없었고, 7-12세 연령에서 가장 높은 빈도를 보인 점도 동일하였으나 아토피군에서는 3-6세 연령에서, 비아토피군에서는 2세

Table 1. Clinical Characteristics of Atopic and Non-atopic Patients

Characteristic	Atopic patients (n=42)	Non-atopic patients (n=46)	<i>P</i> -value
Age (yr)	6.7±2.8	5.8±0.2	NS
≤2	2 (5)	9 (20)	<0.05
3-6	14 (33)	7 (15)	<0.05
7-12	24 (57)	27 (59)	NS
≥13	2 (5)	3 (6)	NS
Male sex	34 (85)	26 (56)	<0.05
Fever	40 (95)	40 (87)	NS
Degree (°C)	38.9±0.7	38.8±0.6	NS
Duration (day)	2.6±1.6	3.2±2.1	NS
Route of visits			
OPD	12 (28)	28 (61)	NS
ER	30 (72)	18 (39)	<0.05
Duration of symptoms (day)			
<3	20 (48)	26 (57)	NS
>5	22 (52)	20 (43)	NS
Combined GI symptoms	12 (29)	10 (22)	NS
Total serum IgE (IU/mL)	678±376	23±10	<0.001

Values are presented as mean±SD or number (%).
NS, not significant; GI, gastrointestinal.

이하 연령에서 상대적으로 높은 빈도를 나타내었다. ($P < 0.05$) 성별에 있어서 두 군 모두에서 남아의 비율이 높았으나 아토피군에서만 남아에서의 발생 빈도가 유의하게 높은 것으로 관찰되었다. ($P < 0.05$) 발열의 빈도, 정도, 및 발열 기간은 두 군 간에 유의한 차이가 없었으며 증상의 지속 기간도 두 군 간에 차이가 없었다. 그러나 응급실을 방문할 정도로 호흡기 증상이 심하였던 경우는 아토피군에서 비아토피군에 비해 유의하게 높은 양상을 보였다. ($P < 0.05$) 두 환자군의 임상 양상은 Table 1에 기술하였다.

2. 아토피군과 비아토피군 간 호흡기 증상의 차이

호흡 곤란을 호소하였던 경우는 아토피군에서 21명 (50%)이었던 반면, 비아토피군에서는 6명 (13%)으로 관찰되어 두 군 간에 유의한 차이가 있었다. ($P < 0.05$) 청진 소견에서 수포음(crackles)의 빈도는 양 군 간 차이가 없었으나 천명음(wheezing)의 빈도는 아토피군에서 38명 (90%)으로 비아토피군에서의 22명 (48%)에 비해 유의하게 높은 양상을 보였다. ($P < 0.05$) 호흡기 증상의 심한 정도를 점수로 표시한 결과에서 아토피군에서는 중간 점수 2 (interquartile range, 1-3)로 비아토피군의 중간 점수 1 (interquartile range, 1-3)에 비해 유의하게 높았던 것으로 관찰되었다. ($P < 0.001$) (Table 2)

3. 아토피군 내에서 천식군과 비천식군 간 호흡기 증상의 차이

아토피군 내에서 천식의 병력을 가지고 있는 천식군 (23명)과 그렇지 않은 비천식군 (19명)을 구분하여 호흡기 증상의 심한 정도를 비교해 본 결과에서 호흡 곤란 유무, 수포음이나 천명음 등의 청진 소견, 호흡기 증상 점수 등은 양 군 간에 차이가 없었다. 혈청 총 IgE 측정치도 두 군 간 유의한 차이는 없었다. (Table 3)

4. 아토피군과 비아토피군 간 방사선 소견 및 검사실 소견의 차이

아토피군과 비아토피군 간의 방사선 소견에서 대엽성 또는 소엽성 침윤의 양상을 보였던 경우가 아토피군에서 유의하게 높은 빈도로 관찰되었으나, ($P < 0.01$) 그 외의 다른 소견들은 양 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 중격동 기종(pneumomediastinum)의 발생은 아토피 군의 1례에서 관찰되었다. (Table 4)

말초 혈액 검사에서 총 백혈구 수는 두 군 간에 차이가 없었으나 중성구 분획은 아토피군에서 유의하게 높았으며, ($P < 0.05$) 반면에, 단핵구 분획은 유의하게 낮은 양상을 보였다. ($P < 0.05$) 림프구 분획은 아토피군에서 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았고, ($P = 0.05$) 호

Table 2. Respiratory Symptoms and Signs in Atopic versus Non-atopic Patients

	Atopic patients (n=42)	Non-atopic patients (n=46)	P-value
Dyspnea on admission	21 (50)	6 (13)	<0.001
Crackles	33 (79)	34 (74)	NS
Wheezing	38 (90)	22 (48)	<0.05
Severity score	2 (1-3)	1 (0-3)	<0.001

Values are presented as number (%) or median (interquartile range).
NS, not significant.

Table 3. Respiratory Symptoms and Signs in the Patients with versus without Asthma

	Asthma (n=23)	Non-asthma (n=19)	P-value
Dyspnea on admission	11 (48)	10 (53)	NS
Crackles	18 (78)	16 (84)	NS
Wheezing	22 (96)	16 (84)	NS
Severity score	2 (1-3)	2 (1-3)	NS
Total serum IgE (IU/mL)	733±596	537±267	NS

Values are presented as number (%), median (interquartile range) or mean±SD.
NS, not significant; IgE, immunoglobulin E

Table 4. Chest Radiographic Findings in Atopic and Non-atopic Patients

	Atopic patients (n=42)	Non-atopic patients (n=46)	P-value
Broncho/interstitial infiltration	20 (48)	35 (76)	NS
Lobar consolidation	22 (52)	11 (24)	<0.05
Atelectasis	6 (14)	7 (15)	NS
Pleural effusion	20 (48)	15 (33)	NS
Pneumomediastinum	1 (2)	0 (0)	NS

Values are presented as number (%).
NS, not significant.

Table 5. Laboratory Findings in Atopic and Non-atopic Patients

	Atopic patients (n=42)	Non-atopic patients (n=46)	P-value
Total WBC (/mm ³)	10,082±3,827	8,581±4,777	NS
Neutrophils (/mm ³)	8,227±4,085	5,801±4,995	<0.05
Eosinophils (/mm ³)	159±192	110±191	NS
Lymphocytes (/mm ³)	1,294±1,235	2,045±2,040	NS
Monocytes (/mm ³)	515±298	683±384	<0.05
C-reactive protein (mg/L)	48.6±42.2	30.6±38.6	<0.05
Mycoplasma co-infection	7/40 (18)	4/31 (13)	NS
Urine <i>Streptococcus pneumoniae</i> Ag(+)	2/35 (6)	2/29 (7)	NS
Serum ASO>300 U/mL	10/32 (31)	3/30 (10)	NS

Values are presented as mena±SD or number (%).
WBC, white blood cell; NS, not significant; ASO, anti-streptolysin O.

산구 분획은 두 군 간에 차이가 없었다. 급성 염증 반응의 표지자인 C 반응성 단백은 아토피군에서 비아토피군에 비해 유의하게 높은 양상을 보였다. ($P<0.05$)

동시 감염 여부를 조사하기 위하여 시행한 혈청 내 마이코플라스마 항체 반응 검사는 아토피군 중 40명, 비아토피군 중 31명에서 시행되었고 동시 감염의 빈도는 두 군 간에 차이가 없는 것으로 관찰되었다.

소변 내 폐렴 구균 항원 검사는 아토피군 35명, 비아토피군 29명에서 시행되었으며 양성률은 두 군 모두에서 매우 낮게 관찰되었고 두 군 간 차이가 없었다.

혈청 내 ASO 측정치는 아토피군 32명, 비아토피군 30명에서 시행되었고 소아에서 급성 감염을 의심하게 하는 기준이 되는 300 U/mL 이상을 나타낸 경우가 아토피군에서 좀 더 많은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다. ($P=0.06$, Table 5) 혈액 배양 검사에서 두 군 모두 양성을 보인 경우는 관찰되지 않았다.

5. 폐렴 치료 후 1년 동안의 경과

42명의 아토피군 중 32명에서 치료 후 1년 동안의 경과

추적이 가능하였으며 이전에 천식의 병력이 있었던 23명 중 20명, 천식의 병력이 없었던 19명 중 12명이었다. 이 들 중 10명(31%)이 폐렴 또는 천명을 동반한 호흡기 질환의 재발을 경험하였다. 특히 천명 또는 천식의 병력이 없었던 12명 중 5명이 H1N1 인플루엔자 감염에 의한 폐렴 이후 잦은 천명의 발생을 보였고 그 중 메타콜린 유발 검사가 가능하였던 3명에서는 모두 양성 반응을 보였다.

46명의 비아토피군 중 31명에서 치료 후 1년 동안의 경과 추적이 가능하였다. 이 들 중 7명(23%)이 폐렴 또는 천명을 동반한 호흡기 질환을 보였는데 빈도만으로 보면 아토피군과 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 그러나 본원을 방문한 경우는 2명이었고 나머지 5명은 전화 문의로 응답한 경우여서 비록 잦은 천명 증상의 재발은 없었던 것으로 조사되었으나 아토피군에 비해 자세한 양상은 확인할 수 없었다.

고 찰

본 연구에서 H1N1 인플루엔자 감염에 의한 폐렴과 관련된 호흡기 증상은 아토피 소인을 가진 소아들에서 아토피

소인을 가지지 않은 소아들에 비해 유의하게 심한 것으로 관찰되었다.

2009년 H1N1 인플루엔자 감염의 임상 양상에 대한 지금까지의 연구들에 의하면 소아와 성인 모두에서 환자들이 가진 기관지 천식의 병력은 입원 치료가 필요한 심한 호흡기 질환의 동반과 관련이 있는 가장 흔한 위험 인자이다.²⁻⁴⁾ 아토피성 천식을 가진 개체에서 호흡기 바이러스 감염에 대한 선천 면역 반응이 정상인에 비해 저하되어 있음이 이전의 여러 연구들에서 보고된 바 있으며,⁸⁻¹²⁾ 주로 천식의 발생과 악화에 관련성이 높은 것으로 알려져 있는 rhinovirus (RV) 또는 respiratory syncytial virus 감염에 대해 보고되었다. 성인 천식 환자들에서 RV 감염에 대한 인터페론 생성 반응이 저하되어 있으며 이는 호흡기 상피 세포의 방어 기능 및 폐포 대식 세포의 탐식 기능 저하와 관련되어 있고 실제로 천식 악화의 심한 정도와 밀접한 상관 관계를 나타내었다는 연구 결과들이 나와 있고⁸⁻¹¹⁾ 최근에는 소아 천식에서도 같은 양상이 관찰된 바 있다.¹²⁾ 최근 대유행을 야기 하였던 H1N1 인플루엔자 감염의 경우에도 질환의 경과에 있어 아토피 천식은 가장 중요한 위험 인자들 중 하나로 알려져 있으나²⁻⁴⁾ 소아 환자들에서는 아직 많은 연구들이 나와 있지 않다.

본 연구에 포함되었던 소아들에서 연령의 중간값은 아토피군과 비아토피군에서 각각 6.7세 및 5.8세로 아토피군에서 조금 높았으나 그 차이가 유의하지는 않았으며 이러한 연령 분포는 우리나라 또는 외국의 다른 결과들과 거의 일치하였다.^{2-4,13,14)} 연령별로 나누어 보면 두 군에서 동일하게 7-12세의 초등학생 연령에서 가장 높은 빈도를 보였으나 두 군 간 비교에서 아토피군이 2-6세의 학동 전기 연령에서, 비아토피군은 2세 이하 연령에서 상대적으로 높은 빈도를 보였다. 이러한 결과는 비록 본 연구의 대상군이 많지 않고 다른 요소들을 고려한 분석을 시행하지 못한 제한점이 있으나 바이러스 감염이 호흡기에 미치는 영향이 2세 이하 영아기에서는 아토피보다는 선천적인 호흡기의 구조적 문제와 관련되어 있고 감염과 아토피와의 상호 작용이 호흡기에 미치는 영향은 학동 전기에 보다 뚜렷하게 관찰되는 경향을 보인다고 보고하였던 이전 역학 연구 결과들과^{15,16)} 같은 맥락을 보인 것으로 생각된다.

두 군 모두에서 남아의 비율이 높았으나 아토피군에서만 남아에서의 발생 빈도가 여아에 비해 유의하게 높은 것으로 관찰되었다. 우리나라에서의 보고들을 비롯하여 소아에서의 H1N1 인플루엔자 감염에 대한 다른 보고들에서 보면 대부분 남아에서의 발생 빈도가 더 높은 것으로 보고되었으나

^{1-4,13,14)} 아토피 소인 유무에 따른 성별의 차이는 보고된 바가 없었다. 발열의 빈도, 정도, 발열 기간, 및 증상의 지속 기간 등의 일반적인 증상은 두 군 간에 차이가 없었으나 첫 방문 시 응급실을 방문할 정도로 초기의 급성 증상이 심하였던 경우는 아토피군에서 비아토피군에 비해 유의하게 높은 양상을 보였다.

폐렴으로 인한 호흡기 증상의 심한 정도를 비교하면 아토피군에서 호흡 곤란을 호소하였던 소아들의 수가 유의하게 많았고 천명음도 더 높은 빈도로 청진되었으며 빈호흡, 흉벽 함몰, 산소 포화도(<92%) 등의 조건들로 산정한 증상 점수도 유의하게 높은 것으로 관찰되었다. 동시에 본 연구에서는 42명의 아토피군 소아들 중 천명이나 천식의 병력이 없이 비염 또는 아토피피부염만을 가지고 있었던 19명에서 폐렴으로 인한 호흡기 증상의 심한 정도가 이전에 잦은 천명 또는 천식의 병력이 있었던 소아들과 비교하여 차이가 없다는 것을 관찰하였다. 이와 동일한 내용은 아니지만 최근 일본의 한 연구는 H1N1 인플루엔자 감염에 의한 급성 천식 발작을 경험한 22명의 아토피 소아들 중 7명은 이전에 천명이나 천식의 병력이 없었던 것으로 보고하였다.¹⁷⁾

본 연구에서 아토피군에서 천식 또는 다른 알레르기 질환과 관련하여 장기적인 조절제 치료를 받고 있었던 소아들의 수는 전체 42명 중 3명에 불과하였다. 특히 천식의 병력이 있었던 23명의 소아들 중 이전 1년 이내에 천식 증상의 재발이 없었던 경우가 8명(34%)이었고 나머지 15명 중에서도 최근 3개월 이내에 증상이 있었던 경우는 2명으로 이들이 조절제를 사용하고 있었다. 이러한 결과는 이전의 다른 연구들에서 관찰된 바와 같았으며^{13,17)} 아토피 천식의 병력을 가진 소아들에서는 평소 천식 증상의 심하지 않아 조절제 사용이 필요 없었던 경우에도 H1N1 인플루엔자 감염 시에 심한 호흡기 증상이 발생할 수 있다는 것을 보여 주는 것으로 생각되었다. 또한, 본 연구에서는 H1N1 인플루엔자 감염 시에 아토피 소인을 가진 소아들은 위험 인자로 잘 알려져 있는 천식 외에 알레르기비염이나 아토피피부염만을 가진 경우에도 비아토피군에 비해 천식의 병력을 가진 소아들과 차이가 없을 정도로 심한 호흡기 증상을 나타낸다는 것이 관찰되었으므로 이들에게 예방 백신의 접종을 권고해야 하며 진료에 주의할 필요가 있다고 생각되었다. 이러한 결과는 아토피 소인이 인플루엔자 감염에 의해 심한 호흡기 질환을 발생하게 하는 위험 인자가 될 수 있다는 것을 시사하는 것으로 생각되며 앞으로 그 기전에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

아토피군과 비아토피군 간에 방사선 소견을 비교한 결과

에서 기관지 및 간질성 침윤, 무기폐, 흉막염 등의 빈도는 유의한 차이가 없었으나 아토피군에서 대엽성 침윤의 빈도가 비아토피군에 비해 높은 양상을 보였다. 폐렴의 합병증으로 매우 드물게 발생하는 중격동 폐기종이 아토피군의 한 소아에서 관찰되었다. 이 소아는 천식 병력이 있었으나 최근 증상이 없었고 조절제는 사용하지 않고 있었다. 이전에 보고되었던 증례¹⁸⁾들과 같이 이 환자에서의 중격동 폐기종도 고농도 산소 흡입만으로 호전되었다.

두 군 간 검사실 소견의 비교에서 말초 혈액의 총 백혈구 수는 양 군 간 차이가 없었고 아토피군에서 중성구 분획은 높고 림프구와 단핵구 분획은 낮은 양상을 보였다. 다른 연구들에서 이러한 분석 결과를 보고한 내용이 없어서 비교할 수는 없었으나 증상이 심한 폐렴에서 중성구 분획이 유의하게 높게 관찰되었다는 보고는 있었다.⁴⁾ 급성 염증 표지자인 C 반응 단백질은 아토피군에서 유의하게 높게 관찰되었다. 소아 환자들에서의 동시 감염에 대한 외국의 보고를 보면 인후배양 검사로 폐렴 구균의 동시 감염을 37%에서 관찰하였다고 되어 있으나¹¹⁾ 본 연구와 우리나라에서의 이전 보고에서 소변 내 폐렴 구균 항원 검사로 확인한 결과는 그런 양상을 관찰할 수 없었다. 검사 방법에 따른 차이로 생각되나 소변 내 폐렴 구균 항원 검사가 소아에서는 구강 및 인두의 정상 상재균으로 인해 성인에 비해 높은 위양성을 보이며 이로 인한 진단적인 제한점이 있다는 것을 고려하면 동시 감염의 빈도가 높지는 않을 것으로 생각한다. 이에 비해 소아에서 연쇄구균에 의한 급성 감염을 의심하게 하는 300 U/mL 이상의 혈청 ASO 측정치를 보인 경우는 검사가 시행되었던 62명 중 13명에서 관찰되어 21%의 동시 감염을 나타내었고 마이코플라스마와의 동시 감염은 검사를 시행하였던 71명 중 11명에서 확인되어 15%를 보였다.

전체 환자들 88명 중 63명(아토피군 32명, 비아토피군 31명)에서 퇴원 후 1년 간의 경과를 추적할 수 있었으며 이들 중 폐렴 또는 천명을 동반한 호흡기 질환의 재발을 경험한 경우는 각 군에서 10명, 7명으로 유의한 차이는 관찰할 수 없었다. 그러나 이러한 재발 양상이 모두 병원을 방문하여 확인되었던 아토피군과 달리 비아토피군에서는 5명에서 전화 문의로 응답한 경우여서 정확한 비교에는 제한점이 있었다. 아토피군 중 이전에 천명 또는 천식의 병력이 없었던 12명 중 5명에서 H1N1 인플루엔자 감염에 의한 폐렴 이후 천명의 잦은 재발을 보였고 그 중 연령적으로 메타콜린 유발 검사가 가능하였던 3명에서는 모두 양성 반응을 보였다. 이러한 결과는 잠재적인 천식을 가진 아토피 소아들에서 H1N1 인플루엔자 감염으로 인해 천식 증상이 발현될 수 있

다는 것을 시사하는 소견으로 생각되었으나 이러한 결론을 유도하기에는 대상군의 수가 적고 추적 기간이 짧았던 제한점이 있어 앞으로 더 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

결론적으로, 본 연구에서 H1N1 인플루엔자 폐렴에 의한 호흡기 증상은 아토피군에서 비아토피군에 비해 유의하게 더 심한 양상을 보였고 이는 천식 병력을 가진 소아들만이 아니라 비염이나 아토피피부염만을 가진 소아들에서도 동일하게 관찰되었다. 이러한 결과는 아토피를 가진 소아들의 진료에 있어 염두에 두어야 할 부분으로 생각하였다.

요 약

목적: 기관지 천식은 인플루엔자 감염에 의한 호흡기 증상을 악화시킬 수 있는 위험 인자로 알려져 있다. 본 연구에서는 2009 H1N1 인플루엔자 감염에 의한 폐렴으로 치료하였던 소아들에서 아토피 소인의 유무에 따라 폐렴의 임상 양상이 어떤 차이를 보이는지 조사하였다.

방법: 2009 년 9월부터 2010 년 1월까지 H1N1 인플루엔자에 의한 폐렴으로 치료했던 소아 88명의 자료를 후향적으로 분석하였다. 아토피 소인 유무에 따라 아토피 군과 비아토피군으로 구분하여 두 군 간에 임상 양상 및 말초 혈액 검사 소견에 차이가 있는지 조사하였으며 급성 감염 이후 1년 간 경과 관찰을 하여 두 군 간의 차이를 조사하였다. 아토피군 중 천식 병력의 유무에 따라 두 군으로 다시 구분하여 임상 양상에서 차이를 보이는지 조사하였다.

결과: 아토피군과 비아토피군의 평균 연령은 6.7세 및 5.7세로 차이가 없었으나, 남아의 비율이 아토피군에서 유의하게 높았다. ($P<0.05$) 응급실 방문, 호흡 곤란 정도, 천명음 청진 등은 아토피군에서 유의하게 높았고($P<0.05$) 발열의 정도 및 기간, 증상 소실 기간 등은 차이가 없었다. 방사선 소견에서 대엽성 폐렴의 양상은 아토피군에서 더 자주 관찰되었고, ($P<0.05$) 말초혈액 검사에서 호중구 수와 C 반응 단백질 수치가 아토피군에서 유의하게 높았다. ($P<0.05$) 아토피군 중 천식의 병력을 가진 군과 가지지 않은 군 간의 비교에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 급성 감염 이후 아토피군 중 천식의 병력이 없으며 경과 관찰이 가능하였던 12명 중 5명은 이후 천명의 재발이 관찰되었고 이 중 3명에서 메타콜린 유발 검사에서 양성 반응을 보였다.

결론: H1N1 인플루엔자 폐렴에 의한 호흡기 증상은 아토피군에서 비아토피군에 비해 유의하게 심한 양상을 보였으며 이는 천식의 병력과 무관하였다.

참 고 문 헌

1. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.
2. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ* 2010;182:39-44.
3. Plessa E, Diakakis P, Gardelis J, Thirios A, Kolietsi P, Falagas ME. Clinical features, risk factors, and complications among pediatric patients with pandemic influenza A (H1N1). *Clin Pediatr (Phila)* 2010;49:777-81.
4. Okada T, Morozumi M, Matsubara K, Komiyama O, Ubukata K, Takahashi T, et al. Characteristic findings of pediatric inpatients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection among severe and nonsevere illnesses. *J Infect Chemother* 2011;17:238-45.
5. Mathisen M, Strand TA, Sharma BN, Chandyo RK, Valentiner-Branth P, Basnet S, et al. Clinical presentation and severity of viral community-acquired pneumonia in young Nepalese children. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:e1-6.
6. Kin Key N, Araújo-Neto CA, Nascimento-Carvalho CM. Severity of childhood community-acquired pneumonia and chest radiographic findings. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:249-52.
7. Pagana KD. *Mosby's manual of diagnostic and laboratory test*. 4th ed. St. Louis: Mosby, 2010: 74-101.
8. Kaneko H, Matsui E, Asano T, Kato Z, Teramoto T, Aoki M, et al. Suppression of IFN-gamma production in atopic group at the acute phase of RSV infection. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:370-5.
9. Papadopoulos NG, Stanciu LA, Papi A, Holgate ST, Johnston SL. A defective type 1 response to rhinovirus in atopic asthma. *Thorax* 2002; 57:328-32.
10. Corne JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002;359: 831-4.
11. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005;201:937-47.
12. Ikura K, Katsunuma T, Saika S, Saito S, Ichinohe S, Ida H, et al. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155 Suppl 1:27-33.
13. Choi BG, Lee DW, Kim YH, Hyun MC, Lee HJ. Clinical aspects of pneumonia with tachypnea in pediatric patients with influenza H1N1. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2010;20:114-21.
14. Lee HJ, Min SJ, Choi JH, Kang EK. Clinical characteristics of hospitalized pediatric patients with 2009 novel influenza A infection. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2010;20: 130-7.
15. 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.
16. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008;63:974-80.
17. 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(1 Pt 2):e119-23.
18. Hasegawa M, Hashimoto K, Morozumi M, Ubukata K, Takahashi T, Inamo Y. Spontaneous pneumomediastinum complicating pneumonia in children infected with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:195-9.