



중증급성호흡증후군 코로나바이러스-2 및 다른 호흡기 바이러스에 의한 크루프의 임상적 특성: 오미크론 변이(B.1.1.529)가 우세종이 된 기간에 시행한 한국 진주의 단일 삼차병원 분석

박성희 · 정진희¹ · 박정제² · 서지현

경상국립대학교 의과대학 건강과학연구원 및 경상국립대학교병원
소아청소년과학교실, ¹응급의학교실, ²이비인후과학교실

Clinical features of croups caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and by other respiratory viruses: analysis in a tertiary hospital in Jinju, Korea during the period of dominance of the Omicron variant (B.1.1.529)

Seong Hee Park, Jin Hee Jeong¹, Jung Je Park², Ji-Hyun Seo

Departments of Pediatrics, ¹Emergency Medicine, and ²Otorhinolaryngology, Gyeongsang National University Hospital and Gyeongsang Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Republic of Korea

Purpose: Croup is a clinical manifestation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children. The Omicron variant of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 usually causes an upper respiratory tract infection. We investigated the differences between croups caused by COVID-19 and by other respiratory viruses (ORV).

Methods: We reviewed clinical characteristics, therapeutic measures, and the Westley Croup Score of children with croup who visited the emergency department of Gyeongsang National University Hospital from January 1 through April 7, 2022. According to the laboratory-confirmed viruses, they were divided into 2 groups: COVID-19 and ORV. Between the 2 groups, we compared the abovementioned features. Moderate-to-severe croup was defined by a Westley Croup Score of 3 or higher.

Results: A total of 20 children were diagnosed with croup caused by COVID-19 (n = 11; median age, 18 months) or by ORV (n = 9; 7 months). Median Westley Croup Score was higher in the COVID-19 group than in the ORV group (5.0 [range, 0-10.0] vs. 2.0 [1.0-5.0]; P = 0.031). Among the components of the scoring system, only stridor showed a significant difference (e.g., “stridor at rest”: COVID-19, 8 of 11 vs. ORV, 2 of 9; P = 0.046). Median C-reactive protein concentration was higher in the COVID-19 group (3.2 vs. 0.4 mg/L; P = 0.007). Severity of the COVID-19 group was marginally higher than that of the ORV group in terms of the median oxygen saturation (95% vs. 98%; P = 0.056) and the proportions of moderate-to-severe croup (9 of 11 vs. 3 of 9; P = 0.065) and application of high-flow nasal cannula (4 of 11 vs. 0 of 9; P = 0.094).

Conclusion: Croup caused by COVID-19 during the period of dominance of the Omicron variant outbreak might be more severe than croup caused by ORV.

Key words: Child; COVID-19; Croup; Severity of Illness Index; Therapeutics

서 론

2021년 하반기에 중증급성호흡중후군 코로나바이러스-2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)의 우세종이 전염성이 강한 오미크론 변이로 바뀌었다. 한국에서도 2022년 1월 3주째에 오미크론 변이가 50.3%를 차지한 이후, 2월 초부터 우세종이 됐다^{1,2)}. 오미크론 변이는 다른 유행 변이와 달리, 하기도감염보다 상기도감염을 유발한다고 보고됐다³⁾.

2020년 3월-2022년 1월에 미국 보스턴 단일 병원에서 분석한 코로나바이러스감염증-19(coronavirus disease 2019, COVID-19) 연관 크루프 환자 75명을 대상으로 시행한 후향적 연구에서 환자 수가 2020년 3월-2021년 12월과 비교하여 2021년 12월-2022년 1월에 급증했다⁴⁾. 시애틀에서도 델타 변이 유행 시기(2021년 6-11월)와 비교하여 오미크론 변이 유행 시기(2021년 12월-2022년 1월)에 응급실 방문 크루프 환자에게 시행한 epinephrine 연무치료 빈도가 13.0%에서 21.5%로 증가했다⁴⁾. 한국 경상남도 진주에서도 2022년 2월 말, 오미크론 변이 유행으로 COVID-19 환자가 급증하면서 열, 목소리 변화 또는 기타 상기도감염으로 인한 어린 소아 환자의 대학병원 응급실 방문이 증가했다⁵⁾.

이에 오미크론 변이 유행 시기에 단일 대학병원 응급실을 방문한 크루프 환자를 대상으로, 임상양상의 차이를 COVID-19 연관 크루프(COVID-19 군)와 다른 호흡기 바이러스 연관 크루프(다른 호흡기바이러스 군)로 나눠 분석했다.

대상과 방법

1. 연구 대상

2022년 1월 1일부터 4월 7일까지 진주의 경상국립대학

교병원 응급실에서 크루프로 진단받은 15세 이하 환자의 의무기록을 분석했다. 본 연구는 경상국립대학교병원 연구윤리위원회(IRB no. GNUHIRB-2022-06-005)의 승인을 받았다. 연구대상자의 개인식별정보를 익명화하여 후향적으로 자료를 수집 및 분석한 연구로 연구대상자의 서면 동의는 면제됐고, 상기 병원의 인체유래물은행으로부터 의료정보제공 동의서가 있는 대상자의 임상 정보를 분양 받아, 본 연구를 시행했다.

2. 연구 방법

두 군의 임상정보에서 나이, 성별, 발병에서 방문까지 소요된 시간(일), 빈호흡, 빈맥, 열($> 38^{\circ}\text{C}$), 초기 산소포화도, 크루프 중증도, epinephrine (1:1,000 epinephrine 5앰플) 연무치료 여부 및 횃수, dexamethasone (0.6 mg/kg) 정맥 또는 근육 주사 여부, 고유량 코삼입관(high-flow nasal cannula; AIRVO 2 [Fisher & Paykel Healthcare Ltd., Panmure, New Zealand])을 이용한 산소요법, 백혈구 수, C반응단백질 농도, 호흡기바이러스 실시간 중합효소사슬반응, 입원기간(일)을 확인했다. 빈호흡 및 빈맥은 미국심장협회(American Heart Association, AHA)에서 제시한 소아전문소생술에 따른 나이대별 호흡수 및 심박수의 정상 범위보다 빠른 경우로 정의했다⁶⁾. 중증도는 웨슬리 크루프 점수(Westley Croup Score)의 절댓값 및 에피네프린 투여가 필요한 중등도-중증(3점 이상) 여부를 통해 분석했다⁷⁾.

산소포화도가 94% 미만이면서 호흡곤란이 심한 경우, 고유량 코삼입관으로 산소를 투여했다. 중등도-중증 환자는 응급실에서 12시간 동안 관찰하면서 상기 치료에 대한 반응이 불충분하거나 증상이 호전되지 않으면 입원을 결정했다.

COVID-19 진단에 사용한 실시간 중합효소사슬반응 키트(Real-Q 2019-nCoV Detection Kit [BioSewoom Inc., Seoul, Korea])는 SARS-CoV-2 여부는 확인할 수 있지만 오미크론 변이는 확인할 수 없다. 다만, 연구기간에 한국에 오미크론 변이가 유행하고 진주 지역에서 COVID-19 환자가 증가했으므로, 오미크론 변이에 의한 COVID-19 환자로 추정했다. 다른 호흡기바이러스에 대한 실시간 중합효소사슬반응 키트(SMLab, Seoul, Korea)로써, 코로나바이러스229E/OC43/NL63, 파라인플루엔자바이러스 1/2/3, 인플루엔자바이러스 A/B, 호흡기세포융합바이러스 A/B, 사람 보카바이러스(human bocavirus), 아데노바이러스, 리노바이러스 A/B/C, 사람 메타뉴모바이러스(human metapneumovirus)를 확인

Received: Jun 27, 2022 Revised: Nov 2, 2022
Accepted: Nov 2, 2022

Corresponding author

Ji-Hyun Seo (ORCID 0000-0002-0691-3957)

Department of Pediatrics, Gyeongsang National University Hospital and Gyeongsang Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University School of Medicine, 15 Jinju-daero 816beon-gil, Jinju 52727, Republic of Korea

Tel: +82-55-750-8731 Fax: +82-55-752-9339

E-mail: seozee@gnu.ac.kr

할 수 있었다.

3. 통계 분석

두 군에 따른 연속형 변수의 차이는 Mann-Whitney U-test를 사용하여 중앙값(최솟값-최댓값)으로, 범주형 변수의 차이는 Fisher exact test를 사용하여 절댓값으로 제시했다. IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY)을 이용했고, 통계적 유의 수준은 0.05 미만(양측 검정)으로 정의했다.

결 과

연구기간에 총 22명이 응급실에서 크루프로 진단됐으며, 이 중 20명의 보호자가 의료정보제공 동의서를 제공했고, SARS-CoV-2 및 호흡기 바이러스 중합효소사슬 반응 검사를 시행했다. 20명 중 11명에서 COVID-19이, 9명에서 다른 호흡기 바이러스가 각각 확인됐다(Table 1). 1-4월에 COVID-19 군은 각각 0, 3, 6, 2명, 다른 호흡기 바이러스 군은 각각 5, 2, 0, 2명이었다. 나이, 성별, 발병에서 방문까지 소요된 시간은 두 군 간에 차이가 없었다(Table 1). 해당 시간이 1일 이내인 경우는 COVID-19 및 다른 호흡기 바이러스 군에서 각각 7명 및 6명이었다

($P = 0.766$).

산소포화도의 중앙값은 COVID-19 군에서 더 낮았으나 그 차이가 유의하지 않았다. 웨슬리 크루프 점수의 중앙값은 COVID-19 군이 다른 호흡기 바이러스 군보다 유의하게 높았고(5.0[범위, 0-10.0] vs. 2.0[1.0-5.0]; $P = 0.031$) (Table 2). COVID-19 군이 점수 체계의 요소 중 협착음 면에서 높은 점수를 얻은 빈도가 높았다($P = 0.046$). 중등도-중증 크루프는 COVID-19 군이 11명 중 9명, 다른 호흡기바이러스 군이 9명 중 3명이었지만, 유의한 차이는 없었다(Table 1).

Epinephrine 연무치료 여부 및 헛수, dexamethasone의 정맥 또는 근육 주사 여부는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다.

고유량 코삽입관을 적용한 환자는 COVID-19 군에서 4명이었고 다른 호흡기 바이러스 군에서는 없었지만, 그 차이는 유의하지 않았다. 염증표지자 중에 C반응단백질 농도가 COVID-19 군에서 더 높았다($P = 0.007$). 입원기간의 중앙값은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다.

고 찰

본 연구는 2022년 초반 한국에서 SARS-CoV-2의 오미크론 변이가 유행하는 시기에 진주 지역 단일 대학병원

Table 1. Comparison of croup caused by COVID-19 and by ORV

Variable	COVID-19 (N = 11)	ORV (N = 9) [†]	P value
Age, mo	18.0 (8.0-84.0)	7.0 (1.0-56.0)	0.131
Boys	5	7	0.197
Onset-to-visit time, d	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-5.0)	0.766
Tachypnea	0	0	> 0.999
Tachycardia	1	4	0.127
Fever	4	1	0.319
SPO ₂ , %	95 (84-100)	98 (94-100)	0.056
Moderate-to-severe croup*	9	3	0.065
Epinephrine, nebulized	11	8	0.450
No. of epinephrine dose	1.0 (1.0-5.0)	1.0 (0-2.0)	0.331
Dexamethasone, systemic	10	8	> 0.999
High-flow nasal cannula	4	0	0.094
Leukocytes, 10 ³ /mm ³	12.7 (4.1-24.2)	8.6 (6.2-24.2)	0.331
C-reactive protein, mg/L	3.2 (0.3-55.1)	0.4 (0.2-29.5)	0.007
Hospital length of stay, d	4 (2-6)	2 (1-7)	0.152

Values are expressed as medians (ranges) or numbers. Proportions are omitted given the small sample size.

* Westley Croup Score ≥ 3 .

[†] Respiratory syncytial virus (n = 5), rhinovirus (n = 2), coronavirus OC43 (n = 1), and parainfluenza virus 3 (n = 1).

COVID-19: coronavirus disease 2019, ORV: other respiratory viruses.

Table 2. Westley Croup Score

Component	COVID-19 (N = 11)	ORV (N = 9)	P value
Level of consciousness			> 0.999
Normal, 0	11	9	
Disoriented, 5	0	0	
Cyanosis			0.175
None, 0	7	9	
Cyanosis with agitation, 4	4	0	
Cyanosis at rest, 5	0	0	
Stridor			0.046
None, 0	1	3	
When agitated, 1	2	4	
At rest, 2	8	2	
Air entry			0.131
Normal, 0	3	5	
Decreased, 1	5	4	
Markedly decreased, 2	3	0	
Retractions			0.261
None, 0	1	1	
Mild, 1	4	6	
Moderate, 2	6	2	
Severe, 3	0	0	
Total score	5.0 (0-10.0)	2.0 (1.0-5.0)	0.031

Values are expressed as numbers or medians (ranges).

COVID-19: coronavirus disease 2019, ORV: other respiratory viruses.

응급실을 방문한 크루프 환자 중 COVID-19 군을 다른 호흡기바이러스 군과 비교한 연구로, COVID-19 군이 웨슬리 크루프 점수의 중앙값이 높았고, 특히 협착음 면에서 차이가 현저했다. 부수적으로, 같은 군에서 C반응단백질 농도의 중앙값이 더 높았으며, 비록 유의한 차이는 아니지만, 산소포화도, 웨슬리 크루프 점수에 따른 중등도-중증, 고유량 코삼입관 적용 면에서도 중증도가 더 높은 경향을 보였다.

서론에 인용한 미국 보스턴의 어린이병원 연구에서 오미크론 변이 유행 이전에 14명(입원 2명), 이후에 61명(입원 7명)으로 크루프 환자가 4배 이상 증가한 사실을 보고 하면서, 오미크론 변이가 크루프를 유발한다고 주장했다³⁾. 본 연구에서도 진주에 2022년 1-4월에 크루프 환자 수는 대체로 일정했으나, 오미크론 변이 유행이 시작한 2-3월에 COVID-19 군이 다른 호흡기 바이러스 군보다 많았다.

2013년 5월-2016년 12월에 한국 단일 병원에 크루프로 입원한 302명을 대상으로 한 연구에서, 평균 나이는 1년 8개월이었고 2세 이하가 81.1%였다⁸⁾. 전술(前述)한 보스턴의 어린이병원에서는 크루프로 입원한 환자 나이의 중앙값이 오미크론 변이 유행 전후로 각각 1.3세 및 1.6세였다³⁾. 본 연구에서는 크루프 환자 나이의 중앙값은

COVID-19 군에서 근소하게 더 많았다(Table 1).

본 연구에서 두 군 모두 1명을 제외한 모든 환자에게 dexamethasone을 투여했으나, 다른 호흡기바이러스 군에서는 응급실에서 1회만 투여한 반면, COVID-19 군에서는 중앙값 기준으로 2번 투여했고(최대 5번) 제4병일까지 투여하기도 했다. 보스턴의 어린이병원에서는 COVID-19 연관 크루프 환자의 97%가 dexamethasone을 투여받아 본 연구와 비슷했지만, 투여 횟수의 중앙값은 6회로 본 연구보다 더 자주 투여하는 경향을 보였다³⁾. 본 연구에서 epinephrine 투여 빈도가 두 군에 따른 유의한 차이를 보이지 않은 점은 본원에서 중증도와 무관하게 epinephrine을 투여하는 경향이 있음을 시사한다. 보스턴의 어린이병원에서는 epinephrine을 응급실 및 병동에서 각각 28.8% (19/66명) 및 100% (9/9명)에서 투여했다³⁾.

2012년 한국 국가응급환자진료정보망 자료에 따르면, 응급실을 방문한 크루프 환자의 22.8%가 입원했고 중환자실 입원율은 0.1%였다⁹⁾. 보스턴의 어린이병원에서는 75명 중 4명(5.3%)이 중환자실에 입원했고, 이 중 1명이 양압환기를 경험했다³⁾. 본 연구에서는 COVID-19 군 환자 중 4명에게 고유량 코삼입관을 적용했고, 기관내삽관을 시행하지는 않았다. 오미크론 변이 유행 이후 보스턴의

어린이병원 크루프 환자의 입원기간의 중앙값 1.7일과 비교하여³⁾, 본 연구의 COVID-19 군 입원기간의 중앙값(4일)이 더 길었다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 단기간에 단일 병원 응급실을 방문한 크루프 환자 중 검사실에서 바이러스가 확인된 환자만 포함하여, 표본 크기가 작다는 점이다. 둘째, 중합효소사슬반응으로 오미크론 변이 여부를 확인하지 못했다는 점이다. 그러나 연구기간에 전국에서 오미크론 변이가 유행했으므로 대부분의 COVID-19 증례를 오미크론 변이 감염으로 추론할 수 있다. 셋째, 한국 바이러스에 따른 크루프의 중증도 비교 연구에서 파라인플루엔자바이러스 2형에서 위험도가 높다고 보고했지만⁷⁾, 본 연구에서는 해당 아형이 확인되지 않아서 중증도를 비교하지 못했다.

결론적으로, 본 연구는 오미크론 변이 유행 시기에 COVID-19 연관 크루프 환자는 웨슬리 크루프 점수가 높고, 점수 체계의 구성요소 중 협착음, C반응단백질 농도 면에서 다른 호흡기 바이러스 연관 크루프보다 중증도가 높을 수 있음을 시사한다. 따라서, COVID-19 의심 환자가 크루프에 해당하는 증상을 보인다면, 높은 중증도를 예상하여 적극적으로 dexamethasone 전신 투여 및 epinephrine 연무치료를 시행하고, 고유량 코삼입관 등 호흡 보조치료 장비를 준비해야 한다.

References

1. Crisis Communication Team, Central Quarantine Countermeasure Headquarters. Characterization of Omicron variation and diffusion contrast (regular briefing on January 24) [Internet]. Sejong (Korea): Ministry of Health and Welfare; c2022 [cited 2022 Jan 24]. Available from: https://ncov.kdca.go.kr/tcmBoardView.do?brdId=3&brdGubun=31&dataGubun=&ncvContSeq=6313&contSeq=6313&board_id=312&gubun=ALL. Korean.
2. Crisis Communication Team, Central Quarantine Countermeasure Headquarters. Establishment of quarantine and home treatment system considering the characteristics of Omicron [Internet]. Sejong (Korea): Ministry of Health and Welfare; c2022 [cited 2022 Feb 7]. Available from: https://ncov.kdca.go.kr/tcmBoardView.do?brdId=&brdGubun=&dataGubun=&ncvContSeq=370082&contSeq=370082&board_id=&gubun=ALL. Korean.
3. Brewster RC, Parsons C, Laird-Gion J, Hilker S, Irwin M, Sommerschild A, et al. COVID-19-associated croup in children. *Pediatrics*. 2022;149:e2022056492.
4. Tunç EM, Koid Jia Shin C, Usoro E, Thomas-Smith SE, Trehan I, Migita RT, et al. Croup during the coronavirus disease 2019 Omicron variant surge. *J Pediatr* 2022;247:147-9.
5. Jinju City Council. Regarding the prevention of the spread of COVID-19 and measures to be taken: Daily Briefing Materials (725th) [Internet]. Jinju (Korea): Jinju City Council; c2022 [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://www.jinju.go.kr/00130/02730/06679.web?gcode=4192&idx=39506204&amode=view&cpage=1&sstring=725&stype=title>. Korean.
6. Topjian AA, Raymond TT, Atkins D, Chan M, Duff JP, Joyner BL, et al. Part 4: Pediatric basic and advanced life support: 2020 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2020;142(16 Suppl 2):S469-523.
7. Russell KF, Liang Y, O’Gorman K, Johnson DW, Klassen TP. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD001955.
8. Jeon IS, Cho WJ, Lee J, Kim HM. Epidemiology and clinical severity of the hospitalized children with viral croup. *Pediatr Infect Vaccine* 2018;25:8-16. Korean.
9. Lee DR, Lee CH, Won YK, Suh DI, Roh EJ, Lee MH, et al. Clinical characteristics of children and adolescents with croup and epiglottitis who visited 146 emergency departments in Korea. *Korean J Pediatr* 2015;58:380-5.

ORCID

Seong Hee Park (<https://orcid.org/0000-0003-3629-3426>)

Jin Hee Jeong (<https://orcid.org/0000-0002-1042-9359>)

Jung Je Park (<https://orcid.org/0000-0001-6325-0398>)

Ji-Hyun Seo (<https://orcid.org/0000-0002-0691-3957>)

이해관계

모든 저자는 이 논문과 관련된 이해관계가 없음.

재정지원

모든 저자는 이 논문과 관련된 재정지원을 받지 않았음.

감사의 글

본 연구는 인체자원단위은행 경상국립대학교병원에서 제공한 인체자원을 이용하여 수행했음.