

바이러스성 크루프로 입원하는 소아 환자의 역학적 특성과 임상적 중증도 평가

전인수 · 조원제 · 이정민 · 김황민

연세대학교 원주의과대학 소아청소년과학교실

Epidemiology and Clinical Severity of the Hospitalized Children with Viral Croup

In Soo Jeon, Won Je Cho, Jeongmin Lee, Hwang Min Kim

Department of Pediatrics, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, the Republic of Korea

Purpose: In this study, the clinical and epidemiological characteristics of patients admitted for viral croup were analyzed to evaluate disease severity based on the organism that caused the infection.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 302 patients who were admitted to the Department of Pediatrics at the Wonju Severance Hospital between May 2013 and December 2016 for viral croup. Patients who showed positive results on multiplex polymerase chain reaction were subsequently diagnosed with respiratory virus infection. The Westley scoring system was used to evaluate the severity of viral croup.

Results: Of the 302 patients, 149 were admitted due to severe viral croup, including 88 boys and 61 girls, with a boy-to-girl ratio of 1.44:1. About 110 cases of parainfluenza virus infection have been reported, which accounted for almost half of the total cases. The other identified viruses included influenza virus, human rhinovirus, and respiratory syncytial virus. Analysis of the association between severe viral croup and causative pathogen revealed that only parainfluenza type 2 virus showed a significantly high risk. Parainfluenza type 2 virus did not show an age-based difference in frequency but showed relatively a higher frequency of infections during the summer and fall.

Conclusions: In this study, parainfluenza virus type 2 was the only virus associated with severe viral croup. To facilitate proper preventive management, treatment, and prognosis evaluation of viral croup, prospective and multicenter studies should assess the additional variables and the severity of the virus. Additionally, further studies should be conducted to assess age-dependent influences, as well as the regional and seasonal incidence of viral infection.

Key Words: Croup; Epidemiology; Severity of illness index; Multiplex polymerase chain reaction; Child, hospitalized

서론

바이러스성 크루프는 6개월에서 6세 사이 소아의 상기도 폐쇄의 가장 흔한 원인 중 하나로 대부분 짧은 기간 내에 자연 호전을 보이거나 때로는 심각한 기도 폐쇄를 일으키거나 호흡곤란, 심하면 사망까지도 일으키는 경우가 있으며, 이들 중 소수에서는 기도 삽관이 필요하다¹⁻³⁾. 이러한 이유로 Westley 등⁴⁾이 보고한 Westley croup score를 통하여 많은 의료기관에서 바이러스성 크루프의 중증도를 분

접수: 2017년 8월 23일

수정: 2017년 10월 4일

승인: 2017년 10월 19일

책임저자: 김황민

연세대학교 원주의과대학 소아청소년과학교실

Tel: 033)741-1284, Fax: 033)732-6229

E-mail: khm9120@yonsei.ac.kr

류하고 그에 따라 입원 여부 및 치료 방침을 결정하고 있다.

바이러스성 크루프의 원인을 바이러스 분리 및 항원 검출에 근거하여 보면 parainfluenza virus가 늦은 가을과 초겨울에 주로 질환을 유발하는 가장 중요한 단일 원인 바이러스로 알려져 있다⁵⁾. 이러한 호흡기 바이러스 검출에 있어 바이러스 배양 및 면역학적 방법들은 바이러스 검출 빈도가 50% 이하로 낮기 때문에⁶⁾ 더 민감한 방법인 다중 역전사중합효소연쇄반응(multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction) 검사가 도입되었다^{7,8)}.

다중 역전사중합효소연쇄반응 검사가 도입된 이후로 바이러스성 크루프에 있어 원인 바이러스에 대한 Rihkanen 등⁹⁾의 보고에 따르면 parainfluenza virus 외에도 respiratory syncytial virus, human bocavirus가 높은 빈도를 보였으며, 또한 Wall 등¹⁰⁾의 연구에서는 human rhinovirus의 높은 빈도에 주목하였다. 국내에서 보고된 몇몇 연구 결과에 따르면 parainfluenza virus가 다른 연구와 마찬가지로 가장 높은 검출 빈도를 보였고 그 외 respiratory syncytial virus, human rhinovirus, influenza virus A 등의 순이었다^{11,12)}. 하지만 이들의 연구에서 바이러스성 크루프 대상 소아 환자가 30명이 채 되지 않은 점을 고려하면 표본 수가 매우 적다는 한계점이 있었다. 또한, 그보다 많은 182명의 소아 환자를 대상으로 진행한 다른 한 국내 연구에서는 parainfluenza virus 1형이 가장 높은 검출 빈도를 보였고 그 뒤를 이어 human coronavirus NL63이 높은 빈도를 보여 이전의 연구와 약간 상이한 결과를 보였다¹³⁾.

이렇게 다양한 연구 결과가 보고됨에 따라 본 저자들은 최근 3년 6개월간 원주세브란스기독병원에 바이러스성 크루프로 입원한 소아 환자를 대상으로 다중 역전사중합효소연쇄반응 검사를 이용하여 총 14가지의 바이러스를 동시에 검출하고, 각각에 따른 임상적 및 역학적 특성과 중증도와 연관성에 대해 조사하였다.

방법

1. 연구 대상

2013년 5월 1일부터 2016년 12월 31일까지 원주세브란스기독병원 소아청소년과에 바이러스성 크루프로 입원한 환자 중 비강인두도말 검체 채취 및 다중 역전사중합효소연쇄반응 검사를 실시하여 호흡기 바이러스가 검출된 302명의 환자를 대상으로 하였다. 바이러스성 크루프의 진단은 기침, 콧물 등 상기도 감염 증상 후 들숨 그렇거림, 개 짚는 소리와 유사한 기침, 쉼 목소리, 호흡곤란 등을 보

이는 경우로 정의하였고¹⁴⁾, 임상증상이 후두개염, 이물 흡인, 세기관지염, 폐렴, 천식에 합당하거나 후두경 검사나 기관 삼관의 과거력이 있는 경우, 해부학적으로 상기도 폐쇄가 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

1) 바이러스 검출

대상 환자의 비강인두도말 검체 채취를 위해 먼저 환아 콧구멍 양 끝에서 콧볼까지의 길이를 측정하였으며, 검사 용기에 포함된 면봉을 측정한 길이의 절반만큼 코의 바닥을 따라 수평으로 깊숙이 삽입하여 적어도 4-5회 정도 돌려 분비물이 눈에 보일 정도의 검체를 채취하였다. 이러한 비강인두도말 검체에서 총 14가지 바이러스인 adenovirus, respiratory syncytial virus A and B, influenza virus A and B, parainfluenza virus 1, 2 and 3, human bocavirus, human metapneumovirus, human coronavirus 229E, NL63과 OC43, human rhinovirus를 다중 역전사중합효소연쇄반응을 이용하는 상용화된 키트(AdvanSure, LG Life Sciences, Seoul, Korea)를 통해 검출하였다. 이 키트를 사용함에 있어 먼저 AdvanSure의 제조업체가 권장하는 TANBead Smart LabAssist-32 추출 시스템을 이용하여 비강인두도말 검체 200 µL에서 5 µL의 핵산을 추출하였고, 이 추출된 핵산을 5 µL의 primer prove mixture 및 10 µL의 1단계 reverse transcription polymerase chain reaction premix를 함유하는 튜브에 첨가하여 역전사 반응을 수행하였다.

2) 의무기록 고찰

바이러스가 검출된 302명의 환자의 의무기록을 후향적으로 검토하여 이환된 환자의 성별 및 연령 분포, 연령별 바이러스의 분포, 바이러스성 크루프의 중증도와 각각의 원인 바이러스와의 관련성, 원인 바이러스들의 계절적 유행 양상을 세부적으로 분석하였다.

3) 중증도 및 계절 정의

본 연구에서는 바이러스성 크루프의 중증도를 평가하는데 있어 Westley 등⁴⁾이 보고한 Westley croup score를 사용하였으며, 이는 크루프에 있어 가장 널리 사용되고 있는 임상 점수 방식으로서 그 타당성과 신뢰성은 현재까지도 인정받고 있다¹⁵⁾. Westley croup score의 항목은 총 5개로 그렇거림(stridor), 흉부 뒤당김(chest retraction), 공기 진입(air entry), 청색증(cyanosis), 의식 수준(level of consciousness)이 있으며, 각각의 점수를 합산하여 총 점

수가 2점 이하일 때 경증, 3-5점일 때 중등도, 6점 이상일 때 중증 바이러스성 크루프로 정의하였다. 본 연구에서는 6점을 기준으로 중증과 중증이 아닌 경우 두 가지로 나누어 분류하였다(Table 1). 또한, 계절에 따른 차이를 보기 위하여 바이러스성 크루프 환자의 입원일을 기준으로 봄(3-5월), 여름(6-8월), 가을(9-11월) 및 겨울(12-2월)로 나누어 분류하였다.

3. 통계

자료 분석을 위한 통계처리는 SAS software version 9.2 (SAS INC., Cary, NC, USA)를 이용하였다. 중증 여부에 따른 연령과 성별의 차이가 있는지를 보기 위하여 Student t-test, chi-square test와 각 그룹 간의 연령, 성별을 보정하기 위한 multivariate logistic regression을 이용하였다. 통계적 유의수준은 *P* 값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

4. 연구윤리 심의

본 연구는 연구 대상자의 개인식별정보를 익명화하여 후향적으로 자료를 수집 및 분석한 연구로 원주세브란스기독병원 연구윤리위원회(Institutional Review Board, IRB; CR3 17063)의 승인을 받았다.

결과

1. 대상 환자의 특징

2013년 5월부터 2016년 12월까지 원주세브란스기독병원 소아청소년과에 바이러스성 크루프로 입원하고 비강인 두도말 검체를 채취 및 다중 역전사중합효소연쇄반응 검사를 하여 호흡기 바이러스가 검출된 환자 302명에서 남아가 168명, 여아가 134명으로 남녀 비는 1.25:1이었다. 이들의 평균 연령은 1년 8개월이었으며, 1세가 110명(36.4%)으로 가장 많았고, 2세에서 103명(34.1%), 3세 이상부터 5세 미만에서 42명(13.9%), 1세 미만에서 32명(10.6%), 5세 이상에서 16명(5.2%) 순이었다.

전체 302명 중 중증 바이러스성 크루프로 입원한 환자는 149명이었으며, 이 중 남아가 88명, 여아가 61명으로 남녀 비는 1.44:1이었고, 비중증 환자 가운데 남아는 80명, 여아는 73명으로 남녀 비는 1.09이었다. 중증 바이러스성 크루프 환자군에서 남아의 비율이 더 많다고 볼 수 있었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(*P*=0.236). 중증 바이러스성 크루프 환자군의 평균 연령은 1년 9개월이었으며, 비중증 환자군의 평균 연령과 유의한 차이를 보이지 않았다(*P*=0.479).

Table 1. Clinical Scoring System to Grade the Severity of Croup*

Symptoms & Signs	Grading	Range
Level of consciousness	Normal	0
	Disoriented	5
Cyanosis	None	0
	Cyanosis with agitation	4
	Cyanosis at rest	5
Stridor	None	0
	When agitated	1
	At rest	2
Air entry	Normal	0
	Decreased	1
	Markedly decreased	2
Retractions	None	0
	Mild	1
	Moderate	2
	Severe	3

*Croup scoring system is as described by Westley et al.⁴⁾

Table 2. Identified Viral Agents in the Hospitalized Patient with Croup in Wonju City, Korea

Virus	No. of positive cases (%)
Single virus detection	226 (74.8)
Adenovirus	3 (1.3)
Respiratory syncytial virus	
Type A	13 (5.8)
Type B	10 (4.4)
Parainfluenza virus	
Type 1	55 (24.3)
Type 2	16 (7.1)
Type 3	39 (17.3)
Influenza virus	
Type A	15 (6.6)
Type B	20 (8.8)
Human metapneumovirus	13 (5.8)
Human coronavirus	
NL63	9 (4.0)
OC43	4 (1.8)
Human bocavirus	2 (0.9)
Human rhinovirus	27 (11.9)
Co-detection	76 (25.2)
Total	302 (100.0)

2. 바이러스성 크루프의 원인 바이러스 분포

대상 환자 중 단독 감염은 226예(74.8%), 혼합 감염이 76예(25.2%)였고 2가지 감염이 62예, 3가지 감염이 13예, 4가지 감염이 1예에서 나타났다(Tables 2, 3). 원인 바이러스의 단독 감염 빈도는 parainfluenza virus 1형 55예

Table 3. The Distribution of Co-detection of Viruses in the Hospitalized Patient with Croup in Wonju City, Korea

Viruses	No. of positive cases
hRV, PIV-1	13
hRV, PIV-2	6
hRV, PIV-3	6
hRV, hBoV	5
hRV, ADV	3
hRV, NL63	3
hRV, hMPV	3
hRV, RSV B	2
hRV, Flu B	1
PIV-1, hBoV	2
PIV-1, OC43	2
PIV-1, RSV B	1
PIV-3, hBoV	3
PIV-3, ADV	1
PIV-3, OC43	1
Flu A, NL63	1
Flu A, ADV	1
Flu B, NL63	1
Flu B, ADV	1
ADV, RSV B	2
ADV, NL63	1
hBoV, Flu B	1
hBoV, ADV	1
hBoV, OC43	1
hRV, PIV-3, hBoV	3
hRV, PIV-1, ADV	3
hRV, PIV-3, ADV	1
hRV, hBoV, Flu B	1
hRV, hBoV, NL63	1
hRV, hBoV, ADV	1
hRV, PIV-1, hBoV	1
PIV-1, RSV A, Flu A	1
PIV-1, RSV A, ADV	1
hRV, PIV-3, hBoV, ADV	1

Abbreviations: hRV, human rhinovirus; PIV, parainfluenza virus; hBoV, human bocavirus; ADV, adenovirus; NL63, human coronavirus NL63; hMPV, human metapneumovirus; RSV, respiratory syncytial virus; Flu, Influenza virus; OC43, human coronavirus OC43.

(18.2%), parainfluenza virus 3형 39예(12.9%), human rhinovirus 27예(8.9%), influenza virus B 20예(6.6%), parainfluenza virus 2 16예(5.3%), influenza virus A 15예(5.0%), respiratory syncytial virus A 13예(4.3%), human metapneumovirus 13예(4.3%), respiratory syncytial virus B 10예(3.3%), human coronavirus NL63 9예(3.0%), human coronavirus OC43 4예(1.3%), adenovirus 3예(1.0%), human bocavirus 2예(0.7%) 순으로 검출되었다. 각 바이러스의 아형을 포함하여 비교하였을 때에는 parainfluenza virus가 110예(48.7%)로 거의 절반에 가까운 빈도를 보였으며, 이후로 influenza virus (15.5%), human rhinovirus (11.9%), respiratory syncytial virus (10.2%) 순이었다.

3. 호흡기 바이러스에 따른 바이러스성 크루프의 중증도 비교

중증 바이러스성 크루프의 위험요인 바이러스에 관해 단변량 로지스틱 회귀분석을 한 결과, 각각의 바이러스 감염 중 parainfluenza virus 2형에서만 위험도가 의미 있게 높은 것으로 나타났다(odds ratio [OR], 3.50; 95% confidence interval [CI], 1.09 – 11.19). Parainfluenza virus의 다른 아형인 1형(OR, 0.71; 95% CI, 0.38 – 1.31)과 3형(OR, 1.02; 95% CI, 0.51 – 2.04)은 중증도에 영향을 미

Table 4. Univariate and Multivariate Logistic Regression Analysis of Viral Agents of Severe Croup

Virus	Severe	None severe	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
PIV-1	23 (20.35)	32 (28.32)	0.71 (0.38–1.31)	0.72 (0.39–1.33)
PIV-2	12 (10.62)	4 (3.54)	3.50 (1.09–11.19)	3.41 (1.06–10.98)
PIV-3	19 (16.81)	20 (17.70)	1.02 (0.51–2.04)	1.08 (0.54–2.18)
RSV A	5 (4.42)	8 (7.08)	0.66 (0.21–2.07)	0.62 (0.19–1.98)
RSV B	5 (4.42)	5 (4.42)	1.08 (0.30–3.83)	1.11 (0.31–3.98)
Flu A	7 (6.19)	8 (7.08)	0.94 (0.33–2.67)	0.90 (0.31–2.60)
Flu B	12 (10.62)	8 (7.08)	1.69 (0.66–4.30)	1.63 (0.63–4.18)
hRV	15 (13.27)	12 (10.62)	1.40 (0.62–3.13)	1.38 (0.61–3.12)
hMPV	4 (3.54)	9 (7.96)	0.46 (0.14–1.53)	0.47 (0.14–1.59)
hCoV-NL63	5 (4.42)	4 (3.54)	0.85 (0.22–3.27)	0.83 (0.21–3.20)
hCoV-OC43	3 (2.65)	1 (0.88)	0.35 (0.04–3.44)	0.39 (0.04–3.80)
ADV	2 (1.77)	1 (0.88)	0.53 (0.05–5.96)	0.53 (0.05–5.59)
hBoV	1 (0.88)	1 (0.88)	1.07 (0.07–17.39)	0.99 (0.06–16.28)

Values are presented as number (%).

*Odds ratio adjusted by age and sex.

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; PIV, parainfluenza virus; RSV, respiratory syncytial virus; Flu, Influenza virus; hRV, human rhinovirus; hMPV, human metapneumovirus; hCoV, human coronavirus; NL63, human coronavirus NL63; OC43, human coronavirus OC43; ADV, adenovirus; hBoV, human bocavirus.

치지 않았다. 성별과 연령의 독립변수를 보정하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과에서도 parainfluenza virus 2형에서 위험도가 의미 있게 높은 것으로 나타났다 (adjusted OR, 3.41; 95% CI, 1.06 – 10.98) (Table 4).

4. 연령별 호흡기 바이러스 검출 양상

연령대별로 바이러스성 크루프의 원인 바이러스의 빈도를 각 바이러스 아형을 세부적으로 나누어 비교하였을 때, 0세부터 1세까지는 parainfluenza virus 1형, human rhinovirus 순이었으나, 2세부터 3세 이상에서는 반대로 human rhinovirus, parainfluenza virus 1형 순이었다. 중증 바이러스성 크루프의 위험요인으로 확인된 parainfluenza virus 2형은 연령별 바이러스성 크루프 발병 빈도에 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. Influenza virus는 1세 미만에서는 입원치료가 필요한 바이러스성 크루프를 유발하지 않았으나 1세 이후부터는 연령별로 꾸준한 발병 빈도

를 보였으며, 특히 2세에서 가장 빈도가 높았다. Human metapneumovirus로 인한 바이러스성 크루프는 총 16예 중 13예(81.3%)가 2세에서 발생하였으며, human coronavirus OC43형은 모두 1세 이하의 환아에서만 검출되는 특징적인 모습을 보였다. 빈도가 가장 높았던 parainfluenza virus 1형과 human rhinovirus는 연령에 따른 차이를 보이지 않았다(Fig. 1).

5. 계절별 호흡기 바이러스 검출 양상

계절에 따른 호흡기 바이러스의 빈도는 봄에는 human rhinovirus, 여름과 가을에는 parainfluenza virus 1형, 겨울에는 human coronavirus NL63형이 가장 높았다. 단독 감염 중 가장 빈도가 높았던 parainfluenza virus 1형은 봄, 여름, 가을에 걸쳐 비교적 고른 발생 분포를 보였으나 상대적으로 겨울에는 그 빈도가 낮았다. 중증 바이러스성 크루프의 위험요인으로 확인된 parainfluenza virus 2형은

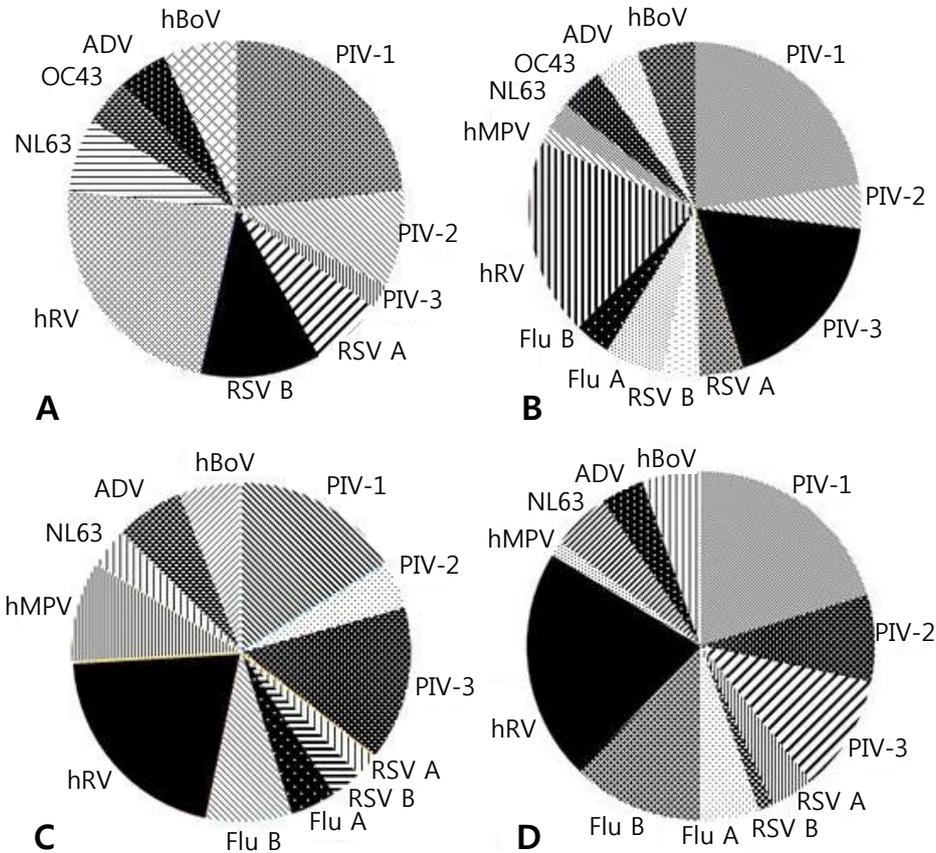


Fig. 1. Distribution of detected viruses in children with viral croup according to age: (A) 1 year or less, (B) 1 year, (C) 2 year, and (D) 3 year or more, Abbreviations: PIV, parainfluenza virus; RSV, respiratory syncytial virus; Flu, Influenza virus; hRV, human rhinovirus; hMPV, human metapneumovirus; NL63, human coronavirus NL63; OC43, human coronavirus OC43; ADV, adenovirus; hBoV, human bocavirus.

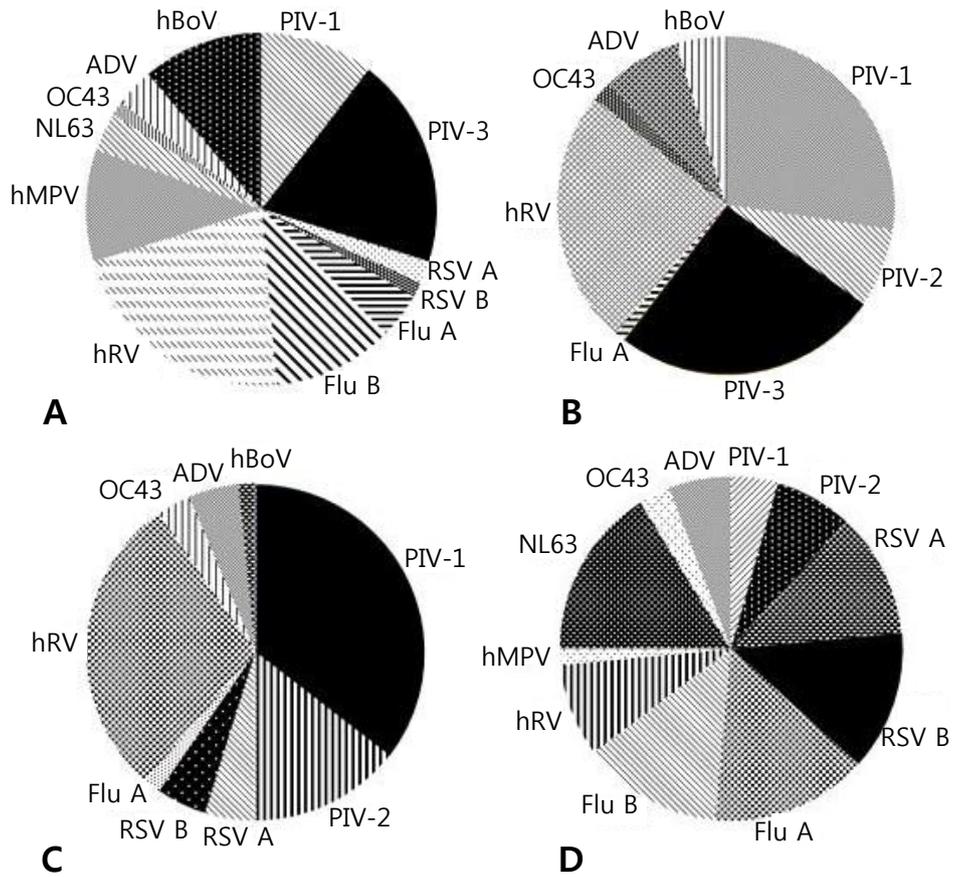


Fig. 2. Distribution of detected viruses in children with viral croup according to seasons: (A) spring, (B) summer, (C) autumn, and (D) winter, Abbreviations: PIV, parainfluenza virus; RSV, respiratory syncytial virus; Flu, Influenza virus; hRV, human rhinovirus; hMPV, human metapneumovirus; NL63, human coronavirus NL63; OC43, human coronavirus OC43; ADV, adenovirus; hBoV, human bocavirus.

특정적으로 봄에는 검출이 되지 않고 여름과 가을에 호발하는 양상을 보였다. 기타 원인 바이러스 가운데 influenza virus는 주로 봄과 겨울, human bocavirus는 봄과 여름, human coronavirus NL63형과 respiratory syncytial virus는 겨울, human metapneumovirus는 봄에 유행하였다 (Fig. 2).

고찰

본 연구의 목적은 입원치료가 필요하였던 바이러스성 크루프 환아를 대상으로 임상적 및 역학적 특성을 수집하고 각각의 원인 바이러스와 중증도 사이의 관련성에 대해 분석하여 조기 진단 및 치료, 나아가 계절병 관리와 예방에 도움이 되고자 하였다.

본 연구는 바이러스성 크루프로 입원한 환아를 대상으로 한 번에 14가지의 호흡기 바이러스 검사가 가능하고 특히 민감도와 특이도가 면역형광법이나 세포배양 후 면역형광법보다 높고 신속한 결과를 얻을 수 있는^{16,17)} 다중역전사중합효소연쇄반응 검사를 하여 원인 바이러스를 확인하였다. 이는 최근 국내에 도입되어 임상에 적용된 방법이므로 바이러스성 크루프 이환에 관여하는 다양한 병원체들을 분석할 수 있었다.

바이러스성 크루프의 대표적인 원인 바이러스로 parainfluenza virus의 비율은 1/3 정도로 알려져 있는데⁸⁾, 본 연구에서 단독 감염 중 parainfluenza virus의 비율은 48.7%로 절반 가까이 차지하였다. 아형을 포함한 parainfluenza virus의 계절에 따른 빈도는 이전 연구 결과와 같이 봄과 여름에 가장 많았는데(75%)⁹⁾, 이는 특히 parainfluenza virus 3형에 해당되었다(100%). 한편, parainfluenza virus

1형은 봄, 여름, 가을에 걸쳐 고루 발생하여 parainfluenza virus 1형은 주로 가을에 발생한다는 이전 연구와는 차이를 보였다^{18,19)}.

본 연구에서 중증 바이러스성 크루프와 원인 바이러스의 상관관계는 성별과 연령의 독립변수를 보정하여 시행한 다변량 로지스틱 회귀분석 결과, parainfluenza virus 2형에서만 유의한 상관관계를 보였고 그 위험도는 3.41배였다. Peltola 등²⁰⁾의 보고에 따르면 influenza virus로 인한 바이러스성 크루프의 임상 양상이 parainfluenza virus보다 더 심하게 나타났는데, 본 연구에서 influenza virus로 인한 중증 바이러스성 크루프의 위험도는 통계학적으로 유의하지 않았다. Parainfluenza virus 중에서 3형은 주로 폐렴, 모세기관지염 등 더 심한 질환을 유발하고, 1형과 2형이 바이러스성 크루프의 주요 원인으로 알려져 있는데²¹⁾ 그 중 중증 바이러스성 크루프와 연관성을 보인 아형은 2형이었으며, 이전 연구²²⁾와 같이 본 연구에서도 연령에 따른 바이러스성 크루프 발병빈도의 차이는 없었다. 한편, 계절에 따라서는 가을에만 높은 빈도를 보였던 이전 연구²²⁾와 달리 가을뿐만 아니라 여름에도 높은 빈도를 보여, 여름과 가을에 입원하는 바이러스성 크루프 환아들에 대해서 더 주의 깊은 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

Human metapneumovirus는 paramyxoviridae family에 속하는 RNA 바이러스²³⁾로 이로 인한 호흡기 감염 환자의 평균 연령은 24개월이며 발병은 주로 봄, 가을에 호발하는 양상을 보인다고 알려져 있다^{24,25)}. 호흡기 감염 중에서도 바이러스성 크루프 환아를 대상으로 한 본 연구에서도 human metapneumovirus는 2세에서의 검출률이 81.3%, 계절별로는 봄에만 93.8%의 높은 검출률을 보여 연령 및 계절별로 특징적인 모습을 보였다.

Human coronavirus는 단일 가닥의 RNA 바이러스로 크게 3개의 그룹으로 나뉘는데, 229E형과 NL63형이 그룹 1에 속하고, OC43형은 그룹 2에 속한다. 호흡기 감염에서 OC43형과 229E형은 주로 가을과 겨울철에 유행하며 OC43형은 2세에서 흔하게 발생한다고 보고된바 있는데²⁶⁾, 본 연구에서는 229E형이 보고된 바이러스성 크루프 환아는 한 명도 없었고 OC43형의 경우에는 계절적 차이는 없으나 검출된 모든 환아는 1세 이하로 연령에 따른 특징적인 모습을 보였다. NL63형의 경우에는 국내 보고에서도 여러 차례 바이러스성 크루프와 연관이 있고, 특히 봄철 바이러스성 크루프의 주요 원인 바이러스의 하나로 볼 수 있다고 알려진 바 있다^{27,28)}. 본 연구에서도 NL63형은 OC43형의 2배의 발병 빈도수를 보였다. 더욱이 본 연구에서 시행한 계절별 발생 빈도 분석 결과, NL63형은 특징

적으로 겨울과 봄에만 유행하였고 겨울 소아 바이러스성 크루프 원인 가운데 가장 높은 빈도로 검출되어 검사 시행 및 해석의 중요성이 강조된다.

한편, human rhinovirus는 RNA 바이러스로 세포 배양에서 분리가 용이하지 않았으나 역전사중합효소연쇄반응의 발달로 검출률이 증가하여 최근에는 소아 급성 하기도 감염의 주요 원인으로 알려지고 있다¹¹⁾. 본 연구에서 human rhinovirus는 단독 감염 226예 중 27예(11.9%), 복합 감염에서는 76예 중 54예(71.2%)로 복합 감염에서 특히 높은 비율을 보였는데 중증 바이러스성 크루프의 위험요인으로 확인되지는 않았다(OR, 1.40; 95% CI, 0.62 - 3.13). Human rhinovirus의 무증상 보균자가 미국과 홍콩의 연구²⁹⁾에서 12%, 9%로 나타난 기존 연구 결과들을 고려할 때 소아 바이러스성 크루프에서도 유의한 임상 발현과는 상관관계가 낮을 것으로 생각이 된다.

Influenza virus와 respiratory syncytial virus는 바이러스성 크루프 외에도 다른 호흡기 감염의 원인으로 널리 알려진 바이러스로 본 연구에서 respiratory syncytial virus는 연령에 따른 분포 차이를 보이지 않았고, influenza virus의 경우에는 1세 미만의 환아는 한 명도 없었으나 이후로는 연령별로 고른 분포를 보였다. 계절에 따라서는 두 바이러스 모두 특징적인 모습을 보였는데, respiratory syncytial virus는 겨울에만 56.7%, influenza virus는 봄과 겨울에 95.3%의 높은 발생 빈도를 보였다.

본 연구의 한계점으로는 첫째, 한 개 대학병원에서 이루어진 연구이므로 국내 전체의 바이러스성 크루프 입원 환자의 감염 실태를 대변하지 못하며, 둘째, 다중 역전사중합효소연쇄반응의 검사 비용으로 인하여 모든 입원 환아를 대상으로 검사하지 못한 점, 셋째, 입원한 환아는 상대적으로 어린아이들이 많아 본 연구의 결과가 바이러스성 크루프 입원 환자의 전체적인 임상적, 역학적 특성을 반영한다고 판단하기에는 제한이 있다는 점, 넷째, 연령과 성별 및 원인 바이러스 외에 다른 변수가 부족하다는 점, 마지막으로 후향적 연구로 인한 정보 획득의 제한점 등이 있었다. 그럼에도 불구하고 본 연구는 바이러스성 크루프로 입원치료가 필요하였던 환아를 대상으로 다른 연구에 비하여 오랜 기간 검체 결과를 분석하여 원인 바이러스의 임상, 역학적 특성 및 중증도와 연관성을 확인했다는 데 그 의의가 있다.

특히 본 연구에서는 입원 치료가 필요한 바이러스성 크루프 환아를 대상으로 다중 역전사중합효소연쇄반응 검사를 이용한 호흡기 바이러스 검출을 시행하여 총 14가지의 바이러스를 동시에 검출하고, 그에 따른 임상적 및 역학적

특성과 중증도에 대하여 조사하였다. 이전에 보고된 연구 결과와 부합하는 결과들이 관찰되기도 하였으나 다른 결과가 관찰되기도 하였으며, 이전에 보고되지 않았던 중증 바이러스성 크루프와 연관이 있는 요인에 대한 조사에서는 parainfluenza virus 2형만이 유의미한 연관성을 보였다. 추후 전향적, 다기관 연구 및 추가적인 변수들을 복합적으로 고려하여 원인 바이러스 감염에 따른 중증도를 재확인하고, 원인 바이러스에 대한 지역별, 시기별, 연령별 분석이 필요할 것으로 생각된다.

References

1. Dawson KP, Capaldi N. Acute laryngo-tracheo-bronchitis (croup): an audit of hospital practice. *Aust Clin Rev* 1993; 13:63-8.
2. Osmond M. Croup. *Clin Evid* 2002;319-29.
3. Rosekrans JA. Viral croup: current diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1102-6.
4. Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study. *Am J Dis Child* 1978;132:484-7.
5. Henrickson KJ, Kuhn SM, Savatski LL. Epidemiology and cost of infection with human parainfluenza virus types 1 and 2 in young children. *Clin Infect Dis* 1994;18:770-9.
6. Williams JV. The clinical presentation and outcomes of children infected with newly identified respiratory tract viruses. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:569-84.
7. Osiowy C. Direct detection of respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and adenovirus in clinical respiratory specimens by a multiplex reverse transcription-PCR assay. *J Clin Microbiol* 1998;36:3149-54.
8. Henrickson KJ, Hoover S, Kehl KS, Hua W. National disease burden of respiratory viruses detected in children by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(1 Suppl):S11-8.
9. Rihkanen H, Ronkko E, Nieminen T, Komsu KL, Raty R, Saxen H, et al. Respiratory viruses in laryngeal croup of young children. *J Pediatr* 2008;152:661-5.
10. Wall SR, Wat D, Spiller OB, Gelder CM, Kotecha S, Doull IJ. The viral aetiology of croup and recurrent croup. *Arch Dis Child* 2009;94:359-60.
11. Kim KH, Lee JH, Sun DS, Kim YB, Choi YJ, Park JS, et al. Detection and clinical manifestations of twelve respiratory viruses in hospitalized children with acute lower respiratory tract infections: focus on human metapneumovirus, human rhinovirus and human coronavirus. *Korean J Pediatr* 2008;51:834-41.
12. Lim JS, Woo SI, Kwon HI, Baek YH, Choi YK, Hahn YS. Clinical characteristics of acute lower respiratory tract infections due to 13 respiratory viruses detected by multiplex PCR in children. *Korean J Pediatr* 2010;53:373-9.
13. Sung JY, Lee HJ, Eun BW, Kim SH, Lee SY, Lee JY, et al. Role of human coronavirus NL63 in hospitalized children with croup. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:822-6.
14. Kaditis AG, Wald ER. Viral croup: current diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:827-34.
15. Johnson D. Croup. *BMJ Clin Evid* 2009;2009:0321.
16. Syrmis MW, Whitley DM, Thomas M, Mackay IM, Williamson J, Siebert DJ, et al. A sensitive, specific, and cost-effective multiplex reverse transcriptase-PCR assay for the detection of seven common respiratory viruses in respiratory samples. *J Mol Diagn* 2004;6:125-31.
17. Hindiyeh M, Levy V, Azar R, Varsano N, Regev L, Shalev Y, et al. Evaluation of a multiplex real-time reverse transcriptase PCR assay for detection and differentiation of influenza viruses A and B during the 2001-2002 influenza season in Israel. *J Clin Microbiol* 2005;43:589-95.
18. Knott AM, Long CE, Hall CB. Parainfluenza viral infections in pediatric outpatients: seasonal patterns and clinical characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:269-73.
19. Marx A, Torok TJ, Holman RC, Clarke MJ, Anderson LJ. Pediatric hospitalizations for croup (laryngotracheobronchitis): biennial increases associated with human parainfluenza virus 1 epidemics. *J Infect Dis* 1997;176:1423-7.
20. Peltola V, Heikkinen T, Ruuskanen O. Clinical courses of croup caused by influenza and parainfluenza viruses. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:76-8.
21. Campbell AJP. Parainfluenza viruses. In: Kliegman RM, Nelson WE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016:1603-6.
22. Denny FW, Murphy TE, Clyde WA Jr, Collier AM, Henderson FW. Croup: an 11-year study in a pediatric practice. *Pediatrics* 1983;71:871-6.
23. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human

pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-24.

24. Yeom HH, Park JS, Jeong DJ, Kim CJ, Kim YB, Lee DH, et al. Human metapneumovirus infection in Korean children. *Korean J Pediatr* 2006;49:401-9.

25. Kim YK, Lee HJ. Human metapneumovirus-associated lower respiratory tract infections in Korean infants and young children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1111-2.

26. Chiu SS, Chan KH, Chu KW, Kwan SW, Guan Y, Poon LL, et al. Human coronavirus NL63 infection and other coronavirus infections in children hospitalized with acute respiratory disease in Hong Kong, China. *Clin Infect Dis* 2005;40:1721-9.

27. 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.

28. Han TH, Chung JY, Kim SW, Hwang ES. Human coronavirus-NL63 infections in Korean children, 2004-2006. *J Clin Virol* 2007;38:27-31.

29. Tuffaha A, Gern JE, Lemanske RF Jr. The role of respiratory viruses in acute and chronic asthma. *Clin Chest Med* 2000;21:289-300.

요약

목적: 본 연구는 바이러스성 크루프로 입원하는 환자의 임상적 및 역학적 특성을 분석하여 원인 바이러스 감염에 따른 중증도를 평가하고자 하였다.

방법: 2013년 5월부터 2016년 12월까지 원주세브란스기독병원 소아청소년과에 바이러스성 크루프로 입원한 10세 이하 환자 중 비강인두도말 검체 채취 및 다중 역전사중합효소연쇄반응 검사를 하여 호흡기 바이러스가 검출된 302명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 바이러스성 크루프의 중증도를 평가하기 위하여 Westley의 점수제를 사용하였다.

결과: 전체 302명 중 중증 바이러스성 크루프로 입원한 환자는 149명(49.3%)이었으며, 이 중 남아가 88명, 여아가 61명으로 남녀 비는 1.44:1이었다. Parainfluenza virus가 110예(48.7%)로 거의 절반에 가까운 빈도를 보였으며, 이후로 influenza virus (15.5%), human rhinovirus (11.9%), respiratory syncytial virus (10.2%) 순이었다. 중증 바이러스성 크루프와 원인 바이러스와의 연관성에 대한 분석에서는 parainfluenza virus 2형에서만 위험도가 의미 있게 높은 것으로 나타났다. Parainfluenza virus 2형은 연령에 따라서는 발병 빈도에 차이가 없었으나 여름, 가을에 상대적으로 더 높은 감염 빈도를 보였다.

결론: 본 연구에서 중증 바이러스성 크루프와 연관이 있었던 바이러스는 parainfluenza virus 2형이 유일하였다. 추후 전향적, 다기관 연구 및 추가적인 변수들을 복합적으로 고려하여 원인 바이러스 감염에 따른 중증도를 재확인하고, 원인 바이러스에 대한 지역별, 시기별, 연령별 분석이 필요하다.