

감염 후 폐색성 세기관지염의 임상 양상

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

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

=Abstract=

Clinical Characteristics of Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans

Jin Young Shin, MD, Mi Ju, 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 : Bronchiolitis obliterans (BO), an uncommon chronic obstructive lung disease in children, is most often seen following a severe lower respiratory tract infection (LRTI). We investigated the clinical characteristics, etiology, possible risk factors, radiological findings, and response to treatment in children diagnosed with post-infectious BO.

Methods : A retrospective study was performed on 62 patients diagnosed with post-infectious BO based on clinical and high-resolution computed tomography (HRCT) findings from 2005 to 2010. Forty-eight age-matched children who were admitted with the first episode of LRTI and did not subsequently develop BO were also studied as control subjects.

Results : Median ages at diagnosis and initial insult were 28 and 17 months, respectively. The median duration from initial LRTI until diagnosis was 5 months. Children who developed BO showed more respiratory compromise during their acute episodes of LRTI than those who did not. Symptom severity score decreased significantly after adequate treatment, which was significantly greater in patients treated with pulse steroid therapy than those treated with other controllers.

Conclusion : The results suggest that the development of post-infectious BO should be suspected in the children showing persistent respiratory symptoms after severe LRTIs. They also suggest that adequate treatment including pulse steroid therapy may improve clinical status and the prognosis of these patients. [*Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2011;21:156-164]

Key Words : Bronchiolitis obliterans, Lower respiratory tract infection, Child, HRCT

서 론

폐색성 세기관지염은 하부 호흡기에 심각한 손상을 입은 후 회복되는 과정에서 기도의 섬유화 현상이 발생하여 세기관지의 폐색으로 이어지게 되는 만성 폐쇄성 폐질환의 한

종류이다.^{1,2)} 기도의 손상을 초래하는 다양한 질환들이 폐색성 세기관지염 발생의 선행 요인이 될 수 있으나 소아에서 가장 흔한 원인으로 보고되고 있는 것은 하부 기도의 감염성 질환이다.^{3,4)}

하부 기도의 감염을 일으키는 여러 가지 원인들 중에서 특히 아데노바이러스는 가장 중요한 폐색성 세기관지염의 원인으로 알려져 왔으며 최근 2006년에 보고되었던 비교적 큰 규모의 case-control study에 의하면 adenovirus에 의한 급성 세기관지염은 폐색성 세기관지염의 발생에 있어 실제로 독립적인 위험 인자로 작용한다고 하였다.⁵⁾ 아데노바

접수: 2011년 6월 10일, 수정: 2011년 7월 19일

승인: 2011년 8월 2일

책임저자: 주 미, 대구광역시 남구 대명 4동 3056-6번지

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

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

E-mail : hlchung@cu.ac.kr

이러스 외에도 드물지만 respiratory syncytial virus, influenza, parainfluenza 등의 바이러스들과 *Mycoplasma pneumoniae*에 의한 하기도 감염 이후에도 폐색성 세기관지염이 발생할 수 있는 것으로 보고된 바 있다.^{4,6)}

소아에서 하부 기도의 호흡기 감염 후에 폐색성 세기관지염이 발생하는 빈도가 어느 정도인지 우리나라에서의 통계는 아직 나와 있지 않으나 외국에서의 보고를 참고한다면 높은 빈도는 아니라고 추정한다.¹⁻⁶⁾ 그러나 소아의 폐색성 세기관지염은 대부분 흔한 호흡기 감염의 후유증으로 인해 발생할 수 있고 만성적인 기도 폐쇄를 일으켜 상당 기간 동안 폐기능의 저하를 초래하게 되고 소아의 정상적인 성장에도 영향을 미칠 수 있어 조기 진단과 치료가 요구되는 질환이다.^{4,7)} 이에 저자들은 단일 기관에서 급성 호흡기 감염과 관련하여 발생한 폐색성 세기관지염으로 진단되었던 소아들을 대상으로 임상 양상과 질환의 경과 및 치료에 대한 반응을 조사하여 진단과 치료에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2005년 8월부터 2010년 7월까지 대구가톨릭대학교 병원 소아청소년과에서 하부 기도의 감염 이후 발생한 폐색성 세기관지염으로 진단받은 62명의 소아들을 대상으로 하였다. 대상군의 소아들은 모두 출생 시에 특별한 병력이 없었으며 선천성 심질환, 기관지 폐이형성증, 만성 호흡기 질환을 비롯한 다른 만성 질환을 가지고 있었던 경우들은 대상에서 제외하였다.

폐색성 세기관지염의 진단은 특징적인 임상 증상과 고해상도 흉부 단층 촬영(high resolution computed tomography, HRCT) 소견을 근거로 하여 이루어졌다.

감염 후 폐색성 세기관지염의 진단에 부합되는 특징적인 임상 양상으로는, 2개월 이상 지속되는 호흡기 증상을 가지고 있으면서 이러한 호흡기 증상이 시작되기 전에 폐렴 또는 급성 세기관지염 등의 심한 호흡기 감염의 병력이 있었던 경우로 정의하였다. 고해상도 흉부 단층 촬영에서 폐색성 세기관지염을 시사하는 이상 소견들은 모자이크상 관류(mosaic perfusion), 기관지 확장증(bronchiectasis), 지속적인 과팽창(hyperinflation) 및 공기 폐색(air trapping) 등으로 보고되고 있다.¹⁻⁶⁾ 본 연구에서는 특징적인 임상 증상을 가지고 있으면서 급성기 증상이 호전된 후 시행

된 고해상도 흉부 단층 촬영에서 위에 언급된 이상 소견들이 관찰되었을 때 폐색성 세기관지염으로 진단하였다.

2. 방 법

소아들의 의무 기록을 이용하여 폐색성 세기관지염의 발생 원인으로 의심되는 급성 호흡기 질환의 병력을 조사하였고 그 이후 진단까지의 기간, 병력과 임상 양상 등을 후향적으로 조사하였다.

급성 호흡기 증상의 재발로 인해 입원 치료하면서 진단이 되었던 경우들(n=33)과 지속적인 호흡기 증상을 주된 증상으로 하여 외래 진료하던 중에 진단이 되었던 경우들(n=29)을 구분하여 각각의 경우에 주로 어떤 임상 양상을 가지고 내원하였는지 조사하였고, 폐색성 세기관지염 발생의 선행 원인으로 의심되는 이전 호흡기 감염의 원인을 의무 기록을 검토하여 확인하였다.

같은 기간 중에 급성 세기관지염 또는 폐렴으로 인해 처음 입원하였던 소아들 중 퇴원 이후 2년간의 기록을 검토하여 폐색성 세기관지염이 발생하지 않았던 것을 확인할 수 있었던 48명을 대조군으로 선정하여 이들에서의 입원 당시 임상 양상을 조사하였다. 또한 폐색성 세기관지염 진단군에서 의무 기록을 통해 발생 원인으로 의심되는 하부 기도 질환으로 입원했을 당시의 임상 양상을 조사할 수 있었던 44명을 선정하여 대조군과 어떤 차이를 보이는지 비교하였다. 1) 발열 2) 빈호흡 3) 흉벽 함몰 소견 4) 산소 포화도(SpO₂) 92% 이하 5) 7일 이상의 입원 기간, 등의 5가지 증상들을 각각 1점으로 산정하여 3가지 이상 관찰되었던 경우를(severity score≥3) 심한 증상으로 정의하고 대조군과 폐색성 세기관지염 진단군 간에 증상의 심한 정도에 차이가 있었는지 조사하였다.

환자군은 진단된 이후 지속적으로 경과를 추적 관찰하였으며 관찰 기간 중의 임상 양상을 조사하였다. 전체 환자군 중 56명에서 진단 후 최소 3개월 이상, 32명에서는 6개월 이상 지속적인 치료와 추적 관찰이 가능하였다. 특히, 진단 후 고용량 정맥용 methylprednisolone (30 mg/kg/day) 요법을 시행하였던 환아들(n=31)과 일반적인 유지 치료를 시행하였던 환아들(n=25) 간에 치료 전후의 임상 경과가 차이가 있었는지를 조사하였다. 고용량 정맥용 methylprednisolone (30 mg/kg/day) 요법을 시행하는데 있어 특별한 기준이 적용되지는 않았으며 환아의 상태와 경과에 대하여 보호자와 상담 후에 고용량 요법 치료에 동의를 한 경우에 시행하였다. 치료 전후의 임상 양상은 관찰 기간 중 1) 기침(0: 없음, 1: 간헐적, 2: 매일) 2) 천명 또는 천음(0:

없음, 1: 간헐적, 2: 매일) 3) 입원 횟수(0: 없음, 1: 1회, 2: 2회 이상) 4) 단기간 경구용 스테로이드제 처방이 필요한 급성 악화 증상의 빈도 수(0: 없음, 1: 1회, 2: 2회 이상) 등의 4가지 요소로 증상 점수를 산정하여 가장 심한 경우를 8점으로 하였다.

4. 통계 처리

자료 분석을 위한 통계 처리는 SPSS ver. 12 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 양 군간의 비교는 Student's *t*-test, chi-square test를 이용하였으며 치료 전후의 증상 점수 비교를 위해서는 paired *t*-test를 이용하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 보았다.

결 과

1. 임상 양상

폐색성 세기관지염으로 진단된 62명의 소아들에서 진단 당시 연령 분포를 보면 2개월에서 10세 2개월로 28개월의 중앙값을 나타내었으며 12개월에서 3세 이내에 가장 높은 빈도를 보였다. 또한 폐색성 세기관지염의 원인이 되었던 급

성 호흡기 질환의 발생 연령도 12개월에서 3세 이내의 연령에서 가장 높은 빈도로 관찰되었고 17개월의 중앙값을 나타내었다.(Table 1)

발생 원인이 되었던 호흡기 감염의 병력에서 폐색성 세기관지염으로 진단을 받기까지 기간의 중앙값은 5개월이었다. 전체 소아들 중 34명(55%)에서 6개월 이내에 진단이 되었으나 10명(16%)에서는 1년이 지나서 진단이 되었던 것으로 조사되었다.(Table 2)

전체 62명의 환자군에서 폐색성 세기관지염의 원인이 되었던 호흡기 질환과 관련하여 비인두 분비물 또는 혈청학적 검사를 시행하였던 결과를 45명에서 의무 기록을 통하여 확인하였으며 이 중 27명(60%)에서 추정되는 호흡기 감염의 원인을 알아낼 수 있었고 나머지 18명에서는 검사 결과에서 원인을 찾을 수 없었다. 확인된 원인은 마이코플라스마(13명), 아데노바이러스(3명), respiratory syncytial virus (4명), 인플루엔자 A (4명), 인플루엔자 B (2명), *Chlamydia trachomatis* (1명) 등으로 관찰되었다.

전체 환자군 중 33 명(53%)은 급성 호흡기 증상의 악화

Table 1. Age Distribution of the Patients at Diagnosis and Initial Insults

Age (mo)	At diagnosis (n=62)	At initial insult (n=62)
<6		11 (18)
6-12	6 (10)	6 (10)
12-36	6 (10)	30 (49)
36-72	25 (40)	8 (12)
>72	17 (27)	4 (6)
Unknown	8 (13)	3 (5)

Values are presented as number (%).

Table 2. Duration Between Initial Insults and Diagnosis of Bronchiolitis Obliterans (n=62)

Duration (mo)	No. (%)
<3	21 (34)
3-6	13 (21)
6-12	15 (24)
>12	10 (16)
Unknown	3 (5)

Table 3. Clinical Characteristics of the Patients Diagnosed on Admission and at Out Patient Department

Characteristics	Value
Diagnosed on admission (n=33)	
Fever	15 (47)
Wheeze/crackles	17 (52)
Tachypnea	19 (58)
O ₂ saturation <92%	6 (18)
Cough	33 (100)
Previous admissions (frequency)	
0	4 (13)
1	11 (33)
2	10 (30)
≥3	8 (24)
Diagnosed at OPD (n=29)	
Persistent cough	23 (79)
Persistent abnormal breathing sounds	15 (52)
Exercise intolerance	12 (41)
Persistent hyperlucency on chest X-ray	4 (14)
Previous admissions (frequency)	
0	1 (3)
1	8 (28)
2	4 (14)
≥3	16 (55)

Values are presented as number (%).

OPD, out patient department.

로 인해 입원한 후 진단되었고 29명(47%)은 외래 진료 중에 진단되었으며, 이전에 입원이 필요할 정도로 심한 호흡기 질환의 병력이 관찰되지 않았던 경우가 각 군에서 4명 및 1명이었다. 외래 진료에서 진단되었던 소아들에서 가장 흔하게 관찰되었던 임상 증상들은 지속적인 기침(70%)과 천명 또는 천음 등의 이상 호흡음 청취(52%) 등이었고 이와 같은 소견들이 특히 운동 시에 뚜렷하게 관찰되었던 경우도 높은 빈도로 조사되었다(41%). 각 군에서 입원 당시 및 외래 진료 중에 나타내었던 임상 양상들은 Table 3에 기술하였다.

2. 방사선 소견

폐색성 세기관지염 진단군에서 고해상도 흉부 단층 촬영 소견에서 모자이크양 관류(mosaic perfusion)와 공기 폐색(air trapping)이 각각 55명(89%) 및 51명(80%)에서 관찰되었으며(Fig. 1A, B) 무기폐도 16명(26%)에서 관찰되었으나 기관지 확장증은 1명에서만 관찰되었다.(Table 4)

지속적인 호흡기 증상을 주증상으로 외래 진료 중에 진단되었던 환자군(n=29)에서 수개월간 지속되는 단순 흉부 방사선 검사상의 과팽창 소견을 동반하였던 경우는 4명

(14%)으로 관찰되었다.

3. 폐색성 세기관지염 진단군과 대조군 간의 입원 중 임상 양상의 차이

급성 세기관지염 또는 폐렴으로 인해 입원하였으나 이후 2년간의 경과 도중 폐색성 세기관지염 발생이 관찰되지 않았던 48명을 대조군으로 선정하고 폐색성 세기관지염 진단군에서 대조군과 연령 범위가 동일하고 처음 입원 당시의 임상 양상을 의무 기록으로 조사할 수 있었던 44명을 선정하여 입원 당시의 임상 양상이 양 군간에 어떤 차이를 보이는지 비교하였다. 연령, 성별, 발생 계절 등과 천명음과 악설음 등의 이학적 소견 등은 양 군 간에 차이가 없었으나 빈호

Table 4. High Resolution Computed Tomography Findings of the Patients at Diagnosis (n=62)

Findings	No. (%)
Mosaic perfusion	55 (89)
Air trapping	51 (82)
Atelectasis	16 (26)
Bronchiectasis	1 (2)
Effusion	1 (2)

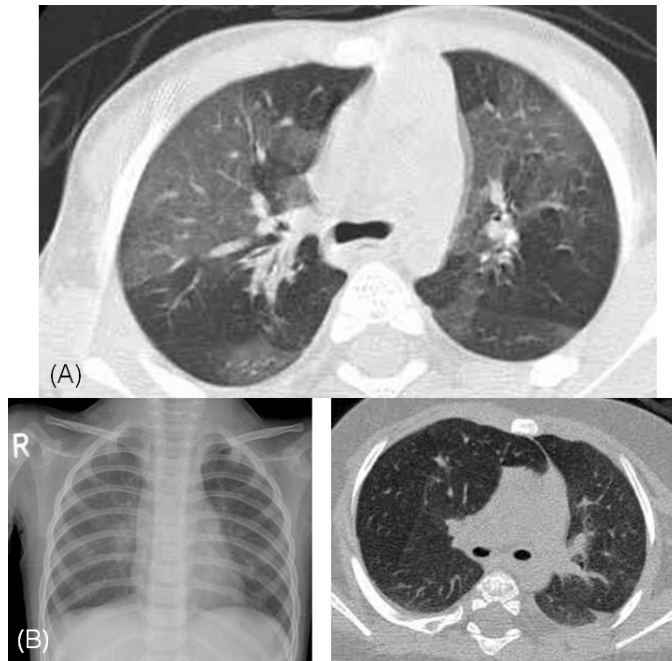


Fig. 1. (A) High resolution computed tomography (HRCT) shows mosaic perfusion in both lung fields. (B) Severe air-trapping is shown on plain chest X-ray and HRCT.

흡 및 호흡 곤란의 징후와 관련된 소견들을 보면 폐색성 세기관지염 진단군에서 의미 있게 높은 빈도로 관찰되었다. 입원 중 전신 스테로이드제의 사용 여부는 양 군 간에 차이가 없었으나 평균 사용 기간은 폐색성 세기관지염 진단군에서 유의하게 연장되었으며 입원 기간도 더 연장된 소견을 보였다. 심한 호흡기 감염 후 6개월 이내의 재입원 빈도는 양 군 간에 차이가 없었으나 6개월 이후의 재입원은 폐색성 세기관지염 진단군에서 유의하게 높은 양상을 보였다. 입원 기간

중 심한 증상을 반영하는 severity score ≥ 3 인 소아들은 폐색성 세기관지염 진단군에서 유의하게 많은 것으로 관찰되었다. 양 군간의 임상 양상의 차이는 Table 5에 자세히 기술하였다.

4. 치료와 추적 관찰 결과

전체 환자군 62명 중 31명(50%)에서 진단된 후 고용량 정맥용 methylprednisolone (30 mg/kg/day) 요법을 시

Table 5. Clinical Features During Acute Episodes in Children With vs. Without Bronchiolitis Obliterans (BO)

	BO group (n=44)	Non-BO group (n=48)
Age at onset (mo), median (range)	19 (2-46)	15 (1-36)
Sex, M/F	31/13	29/19
Season, SS/FW	23/21	14/34
Fever, n (%) [*]	31 (70)	22 (46)
Wheezing, n (%)	43 (98)	39 (81)
Crackles, n (%)	43 (98)	37 (77)
Tachypnea, n (%) [†]	25 (57)	9 (19)
Accessory muscle use, n (%) [†]	19 (43)	7 (15)
O ₂ saturation <92%, n (%)	14 (32)	10 (21)
Systemic corticosteroid use, n (%)	37 (84)	21 (42)
Systemic corticosteroid, mean, day [†]	10.1 \pm 5.9	4.5 \pm 2.1
IV theophylline use, n (%)	17 (39)	5 (10)
Duration of admission, mean, day [†]	11.9 \pm 6.7	6.2 \pm 2.3
Re-admission within 6 mo, n (%)	12 (27)	13 (27)
Re-admission within 6-12 mo, n (%) [†]	12 (27)	5 (10)
Severity score ≥ 3 , n (%) [†]	23 (52)	7 (15)

SS/FW, spring and summer/ fall and winter.

* $P < 0.05$. [†] $P < 0.001$. [‡] $P < 0.01$.

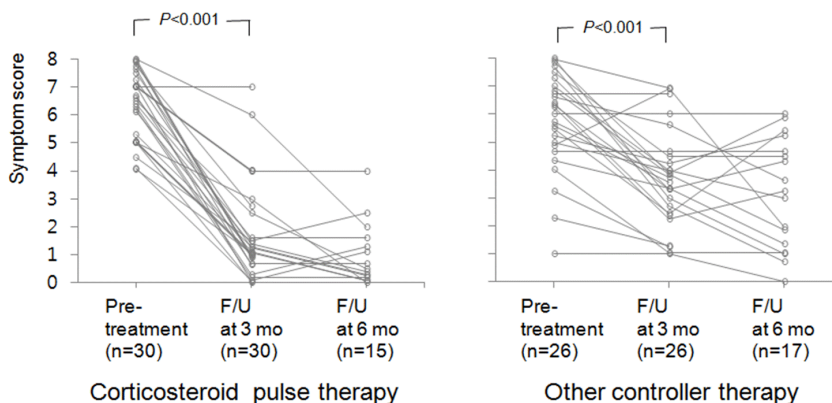


Fig. 2. Symptom severity score was reduced significantly after treatment in both patient groups: the patients treated with corticosteroid pulse therapy and other controller therapy. F/U, follow-up.

행하였고 25명(40%)에서는 일반적인 조절 치료가 시행되었다. 폐색성 기관지염과 관련된 치료를 시행하지 않았던 6명(10%) 중 1명은 입원 치료 후 방사선 검사의 이상 소견은 지속되나 임상 증상은 지속적이지 않고 소실되었던 경우였으며 5명은 진단 이후 내원하지 않아 추적이 불가능하였다.

고용량 정맥용 methylprednisolone (30 mg/kg/day) 요법은 1개월 간격으로 시행되었고 21명에서 총 3회, 9명에서 2회, 1명에서 4회 시행되었다. 일반적인 조절 치료에는 항 류코트리엔제, 흡입 스테로이드제, 경구용 theophylline, 지속성 베타 2 항진제 등이 단일 또는 복합적으로 환자의 상태에 따라 사용되었다. 두 군간 원인 질환의 발생 연령 및 진단 당시 연령, 성별, 진단까지의 기간 등은 차이가 없었으며 치료 전 증상 점수의 중간값도 각각 6점으로 차이가 없었다. 고용량 정맥용 methylprednisolone 치료군에서는 치료 후 증상 점수의 중간값이 치료 전에 비하여 3개월 후 1점($P<0.001$), 6개월 후 0점($P<0.001$)으로 유의하게 감소되었으며, 일반적인 조절제로 치료한 군에서도 치료 3개월 후 3점($P<0.001$), 6개월 후 4점($P<0.001$)으로 나타나 치료 전에 비해서 각각 유의하게 감소되었으나, 3개월에서 6개월 기간 동안에는 유의한 차이를 보이지 않았다. (Fig. 2) 양 군간의 비교에서, 진단 이후 3개월 시점에서 관찰되었던 증상 점수의 중간값은 각각 1점 및 3점으로서 고용량 정맥용 methylprednisolone 사용군에서 유의하게 낮은 소견을 보였다. ($P<0.001$) 또한 6개월 시점에서 관찰된

증상 점수의 중간값도 각각 0점 및 4점으로서 양 군 간에 유의한 차이를 보였다. ($P<0.001$, Fig. 3)

고 찰

폐렴 또는 세기관지염 등 심한 급성 하기도 감염을 앓은 후 발생하는 폐색성 세기관지염의 임상 양상을 조사한 본 연구의 결과에서 진단 당시의 연령별 분포를 보면 12개월에서 3세 사이의 연령에서 가장 높은 빈도를 보였으며 폐색성 세기관지염의 원인이 되었던 급성 호흡기 질환의 처음 발생 연령도 동일한 양상을 보였다. 이와 비교하여 12개월 이전 연령에서의 발생 빈도는 상대적으로 낮았으며 이는 이전의 한 연구에서 모체로부터 받은 항체에 의한 방어 기전으로 인해 6개월 이하 연령에서 발생이 낮을 가능성이 있다고 보고한 내용⁸⁾을 뒷받침하는 것으로 생각되었으나 확실하지는 않다. 반면, 소아의 연령은 폐색성 세기관지염의 발생과 관련이 없다는 다른 보고도 있었다.⁹⁾ 실제로 소아에서 호흡기 감염의 후유증으로 폐색성 세기관지염이 어느 정도로 발생하는지에 대해서는 정확한 빈도가 알려져 있지 않다. 지금까지 보고된 연구 결과들을 보면 호흡기 감염 후에 발생하는 폐색성 세기관지염의 발생 빈도는 인종에 따라 차이를 보이며 남반부 또는 북반부의 아시아인에서 다른 인종에 비해서 더 높은 것으로 보고된 바 있는데¹⁰⁾ 2004년에 아르헨티나에서 아데노바이러스 감염 후에 폐색성 세기관지염이 발생한 인디언 환자들에서 HLA haplotype DR8-DQB1*0302

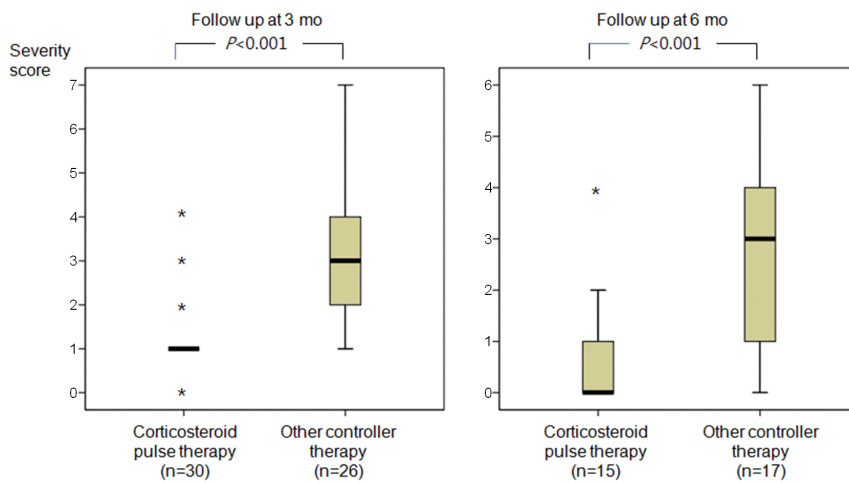


Fig. 3. Symptom severity score was significantly lower in the patients treated with corticosteroid pulse therapy than in the patients treated with other controller therapy at 3 and 6 month-follow up after treatment, respectively.

의 발현 빈도가 높다는 연구 결과가 보고되어 발생 기전에 인종적인 차이가 존재할 가능성이 제시되었다.¹⁰⁾ 반면에 미국과 유럽에서의 발생 빈도는 매우 낮다는 것도 이 질환의 발생 기전에 유전적인 요인이 작용함을 뒷받침하고 있다. 한국에서 이러한 연구는 아직 보고된 바 없으며 앞으로 있어야 할 것으로 생각한다.

폐색성 세기관지염의 진단을 위해서는 특징적인 임상 증상, 이학적 소견, 급성 호흡기 질환의 병력, 방사선 소견, 폐기능 검사, 폐생검 등이 필요하다.¹¹⁾ 본 연구에서는 특징적인 임상 증상과 이학적 소견, 고해상도 흉부 단층 촬영(HRCT)상의 이상 소견 등에 근거한 임상적 기준에 의해 진단하였다. 특징적인 임상 증상은 폐렴 또는 급성 세기관지염 등의 심한 호흡기 감염이 있는 이후 2개월 이상 호흡기 증상이 지속되는 경우로 정의하였다. 이전 연구들에서 급성 하기도 질환 후 폐색성 세기관지염의 발생을 의심할 수 있는 호흡기 증상의 지속 기간을 어느 정도로 보느냐에 대하여 4주에서 3개월까지의 다양한 보고가 있었으나^{7,9-12)} 본 연구에서는 2개월을 기준으로 하였다. 현재 폐색성 세기관지염의 진단에 있어 HRCT는 가장 중요한 방사선 검사이다.¹¹⁾ 모자이크상 관류, 기관지 확장증, 지속적인 과팽창 및 공기 폐색 등이 폐색성 세기관지염을 시사하는 이상 소견들로 보고되어 있으며 본 연구에서도 전체 환자의 89%에서 모자이크상 관류, 81%에서 공기 폐색이 관찰되었다. 비록 이 소견들이 폐색성 세기관지염에서만 관찰되는 것은 아니며 다른 만성 폐질환 또는 혈관성 질환에서도 나타나지만 특징적인 임상 증상과 HRCT 소견을 함께 적용하면 92% 이상 정확한 진단이 가능한 것으로 보고된 바 있다.¹³⁾ 폐생검은 가장 확실한 폐색성 세기관지염의 진단 방법이지만은 하나 실제 임상에서 언제나 정확한 정보를 제공하지는 못하는 것으로 알려져 있고 증상과 조직 소견의 심한 정도가 일치하지 않는 경우가 많다.¹³⁾ 그 이유는 폐색성 세기관지염이 기도의 병변을 주된 병리 기전으로 하고 있고 이러한 기도 병변은 폐전체에 불규칙하게 산재하므로 폐생검에서 정확한 병변 부위가 채취되지 않는 경우가 흔하기 때문으로 보고있다.^{14,15)}

아데노바이러스에 의한 하기도 감염이 폐색성 세기관지염의 발생에 있어 독립적인 위험 인자로 작용한다는 것은 이전의 여러 연구들에서 밝혀진 바 있다.^{5,9)} 다른 바이러스 감염들도 원인이 될 수 있으나 감염의 빈도에 비해 폐색성 세기관지염의 발생은 드물다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 본 연구에서는 폐색성 세기관지염의 원인으로 의심되는 급성 하부 기도 감염은 소아들의 과거 의무 기록을 조사하여 이후에 호흡기 증상이 소실되지 않고 지속되었던 처음 병력으로 규정하였으며 당시

감염의 원인을 추적할 수 있었던 경우는 27명으로 43%에 해당하였고 마이코플라스마 감염이 가장 흔한 원인으로 조사되었다. 대상군에 포함된 모든 소아 환자들에서 동일한 방법과 기준에 의해 진단이 이루어진 것이 아니고 특히 전원되어온 환자들의 경우 진단 방법을 확인하기 어려운 경우도 있었으며, 바이러스 감염을 진단하기 위한 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction) 검사가 본 연구자들의 병원에서 전반적으로 이루어진 것이 비교적 최근이었기 때문에 이 결과를 이전의 다른 연구들과 비교할 수 없다는 제한점이 있다. 본 연구에서 마이코플라스마 감염이 가장 흔한 원인으로 나타난 것은 이와 관련한 혈청학적 검사가 가장 많은 환자들에서 시행되었기 때문으로 생각한다. 이전 연구들에서 보면 마이코플라스마 감염과 관련된 경우는 서구 지역에 비해 한국을 비롯한 아시아 국가들에서 높게 보고되고 있으나^{8,19)} 이것이 인종적인 차이인지 아직 확실하지 않다.

원인으로 의심되는 하기도 감염의 병력 이후 진단 당시까지 걸린 기간을 조사한 결과에서는 전체 환자군의 반수 이상에서 6개월 이내에 진단이 되었으나 16%에 해당하는 10명에서는 1년이 지나서 진단되었다. 입원 치료하면서 진단이 되었던 경우들은 대부분 호흡기 감염에 동반되어 증상의 급성 악화로 인해 입원이 필요하였던 경우들이었으며 외래 진료하던 중에 진단이 되었던 경우에는 지속적인 기침 또는 천명, 천음 등의 비정상적인 청진 소견을 가지고 있으면서 이러한 증상이 운동할 때 심해지는 경우가 흔히 관찰되었다. 증상의 악화로 인해 입원하여 진단되었던 경우는 87%, 외래 진료 중에 진단되었던 경우는 97%에서 이전에 호흡기 감염으로 인해 입원한 병력이 있었으며 3회 이상의 입원력이 있었던 경우도 각 군에서 24% 및 55%인 것으로 조사되었다. 본 연구에서 조사된 바에 의하면 폐색성 세기관지염 진단군의 47%가 급성 증상의 악화가 아닌 지속성 기침, 천명 등으로 외래 진료 중에 진단되었으며 실제로 이러한 소아들은 소아 천식으로 진단되어 치료받고 있는 경우가 많았다. 이전의 연구 결과에서 상당수 폐색성 세기관지염을 가진 소아들이 메타콜린에 대한 과민성을 나타낸다고 보고하고 있으므로²⁰⁾ 천명을 비롯한 반복적인 호흡기 증상을 나타내는 어린 소아들에서 아토피나 가족력이 뚜렷하지 않은 경우 이전의 병력을 자세히 조사해 볼 필요가 있다고 생각된다.

본 연구에서는 급성 하기도 감염으로 인해 입원한 이후 2년 동안 폐색성 세기관지염이 발생하지 않았던 것을 의무기록상에서 확인할 수 있었던 소아 48명을 대조군으로 선정하여 입원 중의 임상 양상을 조사하였으며 폐색성 세기관지

염 환자군에서의 입원 중 임상 양상과 비교하였다. 두 군의 연령, 성별, 발생 계절, 일반적인 이학적 소견 들은 차이가 없었으나 빈호흡, 호흡 곤란 징후는 환자군에서 유의하게 높은 빈도로 관찰되었다. 전신 스테로이드제 치료가 필요했던 소아들의 수는 양 군에서 차이가 없었으나 사용 기간은 환자군에서 유의하게 길었고 입원 기간도 환자군에서 유의하게 연장되었다. 입원 중 증상의 심한 정도가 3점 이상으로 산정되어 심한 증상을 가진 것으로 분류되었던 소아들의 수가 환자군에서 유의하게 많았다. 이러한 결과는 감염 후 폐색성 세기관지염은 원인이 되는 급성 하기도 감염 당시 심한 증상이 동반되었던 경우에 발생 가능성이 더 높다는 것과 이러한 소아들에서는 퇴원 이후의 경과를 주의하여 추적할 필요가 있다는 것을 시사한다. 특히, 퇴원 후 6개월 이내에 입원 치료를 필요로 하는 하부 기도 질환의 재발은 폐색성 세기관지염 환자군과 대조군 간에 차이가 없었지만 6개월 이후의 재입원은 환자군에서 유의하게 높게 나타났으며 이는 호흡기 질환으로 입원한 소아들에서 이전 1년 이내의 입원 병력을 자세히 조사할 필요가 있다는 것을 새삼 환기시켜 주는 것으로 생각되었다. 후향적 조사를 시행한 본 연구의 단점을 보완하기 위한 이러한 대조군 선정 방법은 같은 시기에 동일한 원인으로 인해 발생한 급성 하기도 감염을 앓은 소아들을 이후 일정 기간 추적하여 폐색성 세기관지염이 발생한 군과 발생하지 않은 군을 관찰하고 이 두 군 간에 입원 당시의 임상 양상을 비교하는 전향적 연구와는 분명히 다른 방법이며 그 결과를 이해하는데 이를 염두에 두어야 할 것으로 생각된다. 그러나 이전에 보고되었던 아데노바이러스와 관련된 전향적 연구 결과는⁵⁾ 본 연구와 큰 차이점을 보이지 않았다.

폐색성 세기관지염이 진단된 후 전체 환자군 62명 중 31명에서 고용량 정맥용 methylprednisolone 요법을 시행하였고 25명에서는 일반적인 조절 치료만이 시행되었다. 진단 전 증상 점수는 양 군에서 동일하였고 진단 후 3개월, 6개월 간의 경과에서 두 군 모두 증상 점수가 유의하게 호전되었으나 각 시점에서의 증상 점수는 고용량 정맥용 methylprednisolone 요법 치료군에서 유의하게 낮은 양상을 보여 보다 빠른 호전을 보인 것으로 관찰되었다. 폐색성 세기관지염의 치료는 근본적으로 대증 요법이다.¹⁰⁾ 전신 스테로이드제가 치료에 자주 쓰이고 있지만 질환의 자연적 경과에 미치는 효과에 대해서는 확실하지 않다.^{21,22)} 이는 조직학적 검사 소견에서 밝혀진 바와 같이 질환의 가장 주된 병리 기전이 스테로이드제의 뚜렷한 효과를 기대하기 어려운 기도의 섬유화이기 때문이다. 그러나 폐색성 세기관지염 발생의

초기 과정에 염증 반응이 중요한 역할을 하는 것은 확실하므로 기도의 섬유화 과정이 완전히 진행하기 전에는 스테로이드제의 치료 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각되나 임상적으로 이를 증명할 수 있는 객관적인 근거는 아직 보고된 바 없다. 본 연구에서 고용량의 스테로이드제 치료는 일반적인 조절 치료만을 사용한 경우에 비해 추적 6개월까지의 증상을 유의하게 더 빨리 호전시킨 것으로 관찰되었으나 장기간의 경과에 대한 영향에 어떤 차이를 보이는지는 아직 확실하지 않으며 앞으로 더 연구가 있어야 할 것으로 생각한다. 폐색성 세기관지염의 장기간 추적에서 보면 나이가 들면서 증상은 호전되는 것으로 관찰되는데 이는 기도의 병변이 소실되기 때문이 아니라 성장에 따라 동반되는 기도의 자람에 의한 것으로 생각한다.²³⁾ 그러나 호흡기 감염에 의해 발생하는 급성 악화는 성장 과정 중에 언제든지 발생할 수 있으며 이는 질환의 자연 경과에 나쁜 영향을 미치게 되므로 그때마다 적극적인 치료가 필요하다.

결론적으로, 심한 하기도 감염을 앓은 후 지속적인 호흡기 증상이 있을 때 폐색성 세기관지염의 발생 여부를 조사할 필요가 있으며 진단 후의 적극적인 치료는 잦은 호흡기 증상의 재발을 막아 질환의 진행을 억제하고 경과를 호전시키는 데 도움이 될 것으로 생각한다.

요 약

목 적: 본 연구는 호흡기 감염과 관련하여 발생한 폐색성 세기관지염의 임상 양상, 원인, 위험 인자, 방사선 소견, 치료에 대한 반응도 등을 조사하여 진단과 치료에 도움을 주고자 시행되었다.

방 법: 2005년부터 2010년까지 특징적인 임상 증상과 고해상도 흉부 단층 촬영 소견에 의해 감염 후 폐색성 세기관지염으로 진단받은 62명을 대상으로 후향적 조사를 시행하였다. 또한 급성 호흡기 질환으로 입원하였으나 퇴원 이후 2년간 폐색성 세기관지염이 발생하지 않았던 48명을 대조군으로 선정하여 급성 호흡기 질환으로 입원했을 당시의 임상 양상을 폐색성 세기관지염 진단군과 비교하였다.

결 과: 진단 당시의 중간 연령은 28개월이었으며 폐색성 세기관지염의 원인이 되었던 호흡기 질환의 발생 시기는 17개월의 중앙값을 나타내었다. 호흡기 감염 후 폐색성 세기관지염으로 진단되기까지 걸린 기간의 중앙값은 5개월이었다. 폐색성 세기관지염 진단군은 대조군과 비교하여 원인이 되었던 급성 호흡기 질환의 경과 중 호흡 곤란 증후들이 의미 있게 높은 빈도로 관찰되었으며 증상 정도도 심하였다. 환자

군에서 치료 후 증상점수는 치료 전에 비해 유의하게 감소하였으며, 특히 고용량 스테로이드 치료군에서 일반적인 조절제로 치료한 환자군 보다 치료 후 증상 점수가 유의하게 낮았다.

결론: 본 연구에서는 하기도 감염을 앓은 후 지속적인 호흡기 증상이 있을 때 폐색성 세기관지염의 발생 가능성을 조사할 필요가 있음을 보여주며, 진단이 되었다면 적극적으로 치료를 하는 것이 임상 양상과 예후의 호전에 도움이 될 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- Schlesinger C, Veeraraghavan S, Koss MN. Constructive (obliterative) bronchiolitis. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:288-93.
- Shaw RJ, Djukanovic R, Tashkin DP, Millar AB, du Bois RM, Orr PA. The role of small airways in lung disease. *Respir Med* 2002;96:67-80.
- Kurland G, Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:193-208.
- Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev* 2010;11:233-9.
- Castro-Rodriguez JA, Daszenies C, Garcia M, Meyer R, Gonzales R. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:947-53.
- Kim CK, Chung CY, Kim JS, Kim WS, Park Y, Koh YY. Late abnormal findings on high-resolution computed tomography after Mycoplasma pneumonia. *Pediatrics* 2000;105:372-8.
- Chiu CY, Wong KS, Huang YC, Lin TY. Bronchiolitis obliterans in children: clinical presentation, therapy and long-term follow-up. *J Paediatr Child Health* 2008;44:129-33.
- Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, et al. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest* 2001;120:1101-6.
- Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax* 2006;61:503-6.
- Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:272-8.
- Colom AJ, Teper AM. Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:1065-9.
- Hong SJ, Kim BS, Ahn KM, Lee SI, Kim KE, Lee KY, et al. Multicenter Study of Bronchiolitis Obliterans in Korean Children. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2002;12:136-45.
- Mauad T, Dolnikoff M; Sao Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:466-74.
- McLoud TC, Epler GR, Colby TV, Gaensler EA, Carrington CB. Bronchiolitis obliterans. *Radiology* 1986;159:1-8.
- Panitch HB, Callahan CW Jr, Schidlow DV. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993;14:715-31.
- Laraya-Cuasay LR, DeForest A, Huff D, Lischner H, Huang NN. Chronic pulmonary complications of early influenza virus infection in children. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:617-25.
- Krasinski K. Severe respiratory syncytial virus infection: clinical features, nosocomial acquisition and outcome. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:250-7.
- Massie R, Armstrong D. Bronchiectasis and bronchiolitis obliterans post respiratory syncytial virus infection: think again. *J Paediatr Child Health* 1999;35:497-8.
- Chan PW, Muridan R, Debruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirology* 2000;5:369-75.
- Yoo Y, Yu J, Kim DK, Choi SH, Kim CK, Koh YY. Methacholine and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J* 2006;27:36-41.
- Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest* 1988;93:460-6.
- Hodges IG, Milner AD, Groggins RC, Stokes GM. Causes and management of bronchiolitis with chronic obstructive features. *Arch Dis Child* 1982;57:495-9.
- Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Carmargo JJ, da Silva Porto N, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:341-50.