

호흡기바이러스 감염에 의한 혈액학적 합병증

원광대학교 의과대학 소아과학교실

박인호 · 이수호 · 유승택 · 최두영

Hematologic Complication of Respiratory Virus Infection

In Ho Park, M.D., Su Ho Lee, M.D., Sung Taek You, M.D., and Du Young Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Wonkwang University College of Medicine, Iksan, Korea

Objective: Cytopenia is a common hematologic complication of viral infections. However, information regarding hematologic effects of common respiratory virus infections is scarce. This study aimed to evaluate hematologic complications and the clinical course of patients infected with common respiratory viruses.

Methods: We retrospectively analyzed 496 patients with respiratory tract infections admitted to the Department of Pediatrics, Wonkwang University Hospital from November 2011 to March 2012 using multiplex real-time polymerase chain reaction to detect the presence of respiratory viruses and hematologic abnormalities.

Results: Respiratory viruses were identified in 379 patients. Respiratory syncytial virus (RSV) was most frequently detected (55.7%), followed by influenza A (Flu-A, 23.0%). Further, cytopenia was observed in 35.5% of RSV-infected patients, 25.0% of Flu-A-infected patients, and 34% of patients infected by other viruses. Each virus caused a decrease in 3 blood cell component values, which corresponded with cytopenia frequency. Of the 379 infected patients, 83 had anemia (9.71 ± 1.09 g/dL); 46 had neutropenia (803.70 ± 263.09 cells/mm³); and 23 had transient thrombocytopenia ($142,434.78 \pm 86,835.18$ cells/mm³). However, no patient required treatment. A comparison of clinical characteristics between RSV- and Flu-A-positive patients with anemia revealed that RSV-infected patients had significantly longer duration of hospitalization. RSV was detected more commonly in young neutropenic patients, who had a shorter duration of fever.

Conclusions: Our findings suggest that infections, particularly RSV and Flu-A, result in varying degrees of cytopenia, which usually improves without treatment and does not affect the clinical course of the infection. (Korean J Pediatr Infect Dis 2013;20:178-185)

Key Words : Respiratory viral infection, Cytopenia, Anemia, Neutropenia, Thrombocytopenia

서론

호흡기 감염은 소아청소년에서 가장 흔한 질환으로 이 연령의 국내 입원환자의 17-25%를 차지 한다¹⁾. 그 중에서 바이러스가 차지하는 빈도는 60% 이상이며, 가장

흔한 상기도 감염부터 크룹, 기관기관지염, 모세기관지염, 폐렴 등의 질환을 초래하며²⁾, 특히 나이가 어릴수록 그 비율이 증가하여 영아에서는 90%로 보고되었다^{3, 4)}. 최근 다중 역전사 중합연쇄반응(multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction, multiplex RT-PCR) 등을 통해 여러 원인 바이러스 규명이 실제 임상 영역에서 용이하여 졌는데, 호흡기 감염을 일으키는 주된 바이러스는 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus, RSV), 인플루엔자 바이러스(influenza virus, Flu), 파라인플루엔자 바이러스(parainfluenza virus, PIV), 아데노바이러스(adenovirus, Ad) 등이고

접수 : 2013년 2월 3일, 수정 : 2013년 6월 19일

승인 : 2013년 6월 20일

*본 연구는 2011년도 원광대학교 교내연구비 지원으로 이루어졌음.

책임저자: 최두영, 원광대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 063)859-1514, Fax: 063)853-3670

E-mail: cdy8118@wonkwang.ac.kr

최근에 라이노바이러스(human rhinovirus, hRV), 메타뉴모바이러스(human metapneumovirus, hMPV), 코로나바이러스(human coronavirus, hCoV), 보카바이러스(human bocavirus, hBoV) 등이 급성 하기도 감염증과 관련되어 연구가 활발하게 이루어지고 있다⁵⁾.

바이러스 감염에 의해 많은 혈액학적 합병증을 일으킬 수 있는데, 특히 빈혈, 호중구 감소, 혈소판 감소 등의 혈구감소가 흔하며, 그 원인으로는 자가면역 기전, 골수전구세포의 억제, 혈액내의 중성구의 조직 내로의 이동, 비장이나 세망내피계에서 혈소판의 생산을 줄이거나 파괴에 의한 것으로 보고되었다^{6, 7)}. 이와 같은 합병증은 발병 1주 미만의 급성 호흡기 감염 시에 발생 할 수 있는데, 임상경과에 영향을 주어 환자의 회복과 중증 질환으로의 이행에 관련이 있을 것으로 생각된다. 그러나 임상에서 흔히 경험하는 여러 호흡기 바이러스감염에서 혈액학적 합병증에 대한 연구가 일부 바이러스에서 제한적으로 보고되었다. 따라서 본 연구는 임상증상이 심하여 입원 치료가 필요하였던 소아청소년을 대상으로 이들 호흡기 바이러스감염에 의한 혈액학적 합병증 발생 및 그들의 임상경과에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2011년 10월부터 2012년 3월까지 6개월 동안 원광대학병원 소아청소년과에 고열, 기침, 인후통, 구토, 식욕부진, 탈수 등으로 입원 치료 하였던 호흡기 감염질환 496명을 대상으로 후향적으로 바이러스검사 결과와 입원 기록지 분석을 실시하였다. 결과 분석의 용이성을 위해 2가지 이상 바이러스에 양성을 보인 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 검체의 채취 및 전처리

환자의 인후부, 비강 등을 멸균된 면봉으로 도말하여 바이러스 수송용 배지(viral transport medium; VTM, BD, Maryland, USA)에 넣어 보관하였다. 바이러스 수

송용 배지에 가검물 처리된 검체가 검사실에 도착하면 우선 배지 내의 액상과 면봉이 충분히 혼합되도록 하였다. 이후 멸균된 1.5 mL 실험관에 검체 1 mL을 옮겨 담은 후 14,000 rpm에 1분간 원심분리 하였다. 침사층을 포함한 검체가 500 μ L 남도록 상층을 흡인으로 제거한 뒤, 검체를 혼합 하고 200 μ L를 사용하여 핵산 추출하였다.

3. 바이러스핵산추출

가검물에서 바이러스 핵산은 전 처리한 상층액을 추출 시약(ExiPrep Viral DNA/RNA, Bioneer, Daejeon, Korea)과 추출장비(ExiPrep 16, Bioneer, Daejeon, Korea)를 사용하여 제조사의 방법에 따라 추출 하였다. 중합연쇄반응 조건은 cDNA 합성(RT-PCR)의 경우는 25도/5분, 37도/6분. 95도/2분간 반응 하였다. 실시간(real time) 중합효소반응 조건은 94도/15분, 94도/30초로 각각 처리한 후, 60도/1분, 72도/30초, 55도/30초로 30 사이클 시행한 후 0.5도/5초 처리하였다. 초기에는 2.0% agarose gel에 전기 영동하여 EtBr (ethidium bromide, Gibco, New York, USA)로 염색하여 UV (Vilber Lourmat, Marne La Vallee, France)하에서 관찰하였고 실시간 중합효소반응 방법을 사용하는 경우에는 프로그램 상에서 최고점(peak)를 관찰하여 8종의 호흡기 바이러스인 RSV, Flu-A, Flu-B, hRV, hCoV, hMPV, PIV, Ad로 판독하였다.

4. 혈구감소증의 정의

빈혈은 혈색소가 6개월 이하는 9.5 g/dL, 6개월에서 2세 이하는 10.5 g/dL, 2세-12세 이상은 11.5 g/dL, 12세 이상 남아는 13 g/dL, 12세 이상 여아는 12 g/dL 이하로 정의하였으며 철결핍성 빈혈이 있는 경우는 제외하였다⁸⁾. 호중구 감소증은 절대 호중구 수가 2세 이하는 $1,100/\text{mm}^3$, 2-17세에서는 $1,500/\text{mm}^3$ 이하로 하였으며 중증인 경우에는 $500/\text{mm}^3$ 이하로 정의 하였다. 혈소판 감소증은 모든 연령에서 혈소판 수 $150,000/\text{mm}^3$ 이하로 하였다⁹⁾.

5. 통계 분석

통계분석은 SPSS for Window 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 성별은 교차분석의 Pearson chi-square검정을 이용하였고 그 중에서 기대도수가 5 이하인 것은 Fisher's exact test를 사용하였다. 그 외는 비모수 검정의 Mann-Whitney검정을 사용하였고, *P* 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 호흡기 바이러스 검출 양상

호흡기 감염이 의심되는 환자 총 496명을 대상으로 multiplex RT-PTR을 시행한 결과 379명에서 호흡기 바이러스가 검출되었다. 양성을 보인 경우는 남아가 221명, 여아가 158명이었으며 평균 연령은 23.27 ± 26.96 개월이었으며 중앙값은 13개월이고 사분위수 범위는 24개월이다. 검출된 바이러스는 RSV가 211례(55.7%)로 가장 높은 빈도를 보였으며 Flu-A 87례(23.0%), hRV 39례(10.2%), hCoV 15례(3.9%)순으로 검출되었다(Table 1, 2).

2. 호흡기 바이러스감염에 의한 혈구 감소

호흡기 바이러스 감염 환자 379명 중 총 128명(33.8%)에서 혈구 감소를 일으켰고 이 중 RSV 75명(58.6%), Flu-A 32명(25.0%), hRV 10명(7.8%), 및 기타바이러스 11명(8.6%)이었다. 각 바이러스 별로 혈구 감소 유발 빈도를 살펴보면 RSV 211명 중 75명(35.5%), Flu-A 87명 중 32명(36.8%), hRV 39명 중 10명(25.6%), 그리고 기타 바이러스 42명 중 11명(26.2%)이었으며 이

Table 1. The Incidence of Respiratory Virus Infection with Hematologic Complication in Children with Respiratory Symptom

Virus	No. of detection (%)	No. of cytopenia (%)
RSV	211 (55.7)	75 (35.5)
Flu-A	87 (23.0)	32 (36.8)
Flu-B	8 (2.1)	3 (37.5)
hRV	39 (10.2)	10 (25.6)
hCoV	15 (3.9)	2 (13.3)
hMPV	6 (1.6)	2 (33.3)
PIV	9 (2.4)	2 (22.2)
Ad	4 (1.0)	2 (50)
Total	379 (100)	128 (33.8)

Abbreviations: RSV, respiratory syncytial virus; Flu-A, influenza virus A; Flu-B, influenza virus B; hRV, human rhinovirus; hCoV, human coronavirus; hMPV, human metapneumovirus; PIV, parainfluenza virus; AD, adenovirus.

Table 2. Clinical Characteristics and Hematologic Complication of the 379 Patients Hospitalized with the Respiratory Virus Infection

Virus	Age (months)	Male/female	No. of Anemia (%)	No. of Neutropenia (%)	No. of Thrombocytopenia (%)
RSV	16.55 ± 16.64	58/42	56 (26.5)	26 (12.3)	10 (4.7)
Flu-A	34.07 ± 31.54	62/38	12 (13.8)	19 (21.8)	9 (10.3)
Flu-B	81.88 ± 50.63	57/43	2 (25)	1 (12.5)	0
hRV	33.08 ± 38.07	59/41	9 (23.1)	4 (10.3)	2 (5.1)
hCoV	7.73 ± 5.75	56/44	0	1 (6.7)	1 (6.7)
hMPV	15.67 ± 10.50	50/50	0	1 (6.7)	1 (6.7)
PIV	11.67 ± 6.61	44/66	2 (22.2)	1 (11.1)	0
Ad	26.00 ± 14.45	75/25	2 (50)	1 (25)	0
Total	23.27 ± 26.96	59/41	83 (21.9)	54 (14.2)	23 (6.1)

Abbreviations: RSV, respiratory syncytial virus; Flu-A, influenza virus A; Flu-B, influenza virus B; hRV, human rhinovirus; hCoV, human coronavirus; hMPV, human metapneumovirus; PIV, parainfluenza virus; AD, adenovirus. Values are mean \pm SD.

들 호흡기 바이러스에 의한 혈구 감소증은 대부분 2세 이하에서 흔하였다(Table 2). 환아들은 퇴원시기에 혈구 감소증이 정상 수치로 회복되었다.

3. 호흡기 바이러스 감염에 의한 빈혈

호흡기 바이러스 감염 환아 379명 중 빈혈은 총 83명 (21.9%)에서 발생했으며, RSV 56명 (67.5%), Flu-A 12명 (14.5%), HRV 9명 (10.8%), 및 기타바이러스 6명 (7.2%)이었다(Table 2). 이들의 평균 혈색소는 9.71 ± 1.09 g/dL이었으며 항바이러스제 및 적혈구 수혈 치료가 필요 한 경우는 없었다. 각 바이러스 별로 빈혈 유발 빈도를 살펴보면, RSV 양성 총 211명 중 56명 (26.5%), Flu-A 32명 중 12명 (37.5%), hRV 39명 중 9명 (23.1%), 그리고 기타바이러스 42명 중 6명 (14.3%)이었다(Table 2). 가장 흔하게 빈혈을 일으키는 RSV과 Flu-A 감염군 사이에 빈혈 유발 빈도, 나이, 성별, 입원 전 후 열 발생

기간 사이에 의미 있는 차이는 없었고 입원기간 이 유일 하게 RSV군이 Flu-A군 보다 더 길었다(Table 3).

4. 호흡기 바이러스 감염에 의한 호중구 감소

호중구 감소는 호흡기 바이러스 감염 환아 379명 중 46명 (12.1%)에서 보였고, RSV 26명 (48.1%), Flu-A 는 19명 (35.2%), hRV 4명 (7.4%), 기타 바이러스 5명 (9.3%)이었다(Table 2). 그들의 평균 중성구 수는 $803.70 \pm 263.09/\text{mm}^3$ 이었으며, 항바이러스제 및 re-combinant G-CSF 치료 없이 자연적으로 회복되었다. 각 바이러스 별로 호중구 감소 유발 빈도는, RSV 양성 총 211명 중 26명 (12.3%), Flu-A 87명 중 19명 (21.8%), hRV 10명 중 4명 (40.0%), 그리고 기타바이러스 42명 중 5명 (11.9%)이었다(Table 2, 4). RSV 군과 Flu-A 군 간에 호중구 감소 유발 빈도, 성별, 입원기간, 입원 후 열 발생 기간 사이에는 의미 있는 차이는 없었으나, RSV

Table 3. Comparison of Clinical Characteristics between RSV and Flu-A Infection on the Patients with Anemia

Characteristics	Total	RSV	Flu-A	P-value
No. (%)	83/379 (21.9)	56/211 (26.5)	12/87 (13.8)	
Age (months)	19.08 ± 27.60	15.48 ± 20.24	23.58 ± 20.48	0.162
Hb (g/dL)	9.68 ± 1.15	9.61 ± 1.08	10.17 ± 1.05	0.124
Male/female (%)	59/41	57/43	67/33	0.748
Total duration of fever (days)	2.54 ± 1.99	2.41 ± 2.01	2.75 ± 1.76	0.443
Duration of admission (days)	6.29 ± 3.14	6.30 ± 2.25	4.50 ± 1.45	0.003
Duration of fever after hospitalization (days)	0.77 ± 1.41	0.64 ± 1.49	1.00 ± 1.04	0.087

Abbreviations: RSV, respiratory syncytial virus; Flu-A, influenza virus A, Hb, hemoglobin.
Values are mean \pm SD.

Table 4. Comparison of Clinical Characteristics between RSV and Flu-A Infection on the Patients with Neutropenia

Characteristics	Total	RSV	Flu-A	P-value
No. (%)	54/379 (14.2)	26/211 (12.3)	19/87 (21.8)	
Age (months)	21.98 ± 21.51	14.81 ± 12.94	30.63 ± 21.99	0.035
ANC (/mm ³)	803.70 ± 263.09	824.62 ± 259.99	770.53 ± 303.07	0.713
Male/female (%)	69/31	62/38	74/26	0.393
Total duration of fever (days)	2.65 ± 2.49	2.00 ± 1.60	3.79 ± 3.44	0.053
Duration of admission (days)	6.30 ± 1.74	6.19 ± 1.60	6.58 ± 1.98	0.663
Duration of fever after hospitalization (days)	0.87 ± 1.05	0.69 ± 0.93	1.05 ± 1.18	0.304

Abbreviations: RSV, respiratory syncytial virus; Flu-A, influenza virus A, ANC; absolute neutrophil count.
Values are mean \pm SD.

군이 Flu-A보다 연령이 어렸으며 입원 전 발열기간이 짧았다(Table 4).

5. 호흡기 바이러스 감염에 의한 혈소판 감소

혈소판 감소는 23 명(6.1%)에서 보였으며, RSV 10명(43.5%), Flu-A 9명(39.1%), hRV 2명(8.7%), 기타 바이러스 2명(8.7%)에서 관찰되었다(Table 2). 이들의 평균혈소판 수는 $142,434.78 \pm 86,835.18/\text{mm}^3$ 였고 최저치는 $90,000/\text{mm}^3$ 이었으며 항바이러스제 및 혈소판수혈 치료가 필요한 경우는 없었다. 각 바이러스 별로 빈도를 살펴보면, RSV 양성 211명 중 10명(4.7%), Flu-A 87명 중 9명(10.3%), hRV 10명 중 2명(20.0%), 그리고 기타 바이러스 42명 중 2명(4.8%)이었다. RSV 군과 Flu-A군 사이에 임상적 특징에 따른 차이는 없었다(Table 5).

고 찰

최근 multiplex RT-PCR과 같은 바이러스 진단법의 발달에 따라 동시에 여러 호흡기 바이러스를 검사하여 쉽게 원인 바이러스를 검출 할 수 있게 되어 그들의 임상적 차이점에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다⁵⁾. 본 연구에서는 2011년 10월부터 2012년 3월까지 6개월간 호흡기 감염 환자 총 496명에서 multiplex RT-PCR을 시행한 결과 379명(76.4%)에서 호흡기 바이러스가 검출되었으며 이들 가운데 RSV가 213례(61.2%)로 가장 많았으

며 Flu-A 88례(25.3%), hRV 31례(8.9%), hCoV 16례(4.6%)였다. 이들 바이러스 검출 빈도는 검사 시기와 병원이 위치해 있는 지역적인 여건에 따라 상이 했을 것으로 예측되는데 RSV는 주로 12월-1월, Flu-A는 겨울철에 유행하였다는 보고와 일치 한다^{10, 11)}.

급성 바이러스 감염에 의해 빈혈, 호중구 감소, 혈소판 감소 등의 많은 혈액학적 합병증을 일으킬 수 있어 감염성 질환의 원인 병원체와 혈액학적 합병증의 빈도, 중증도와 연관성, 합병증의 조기 진단, 예후인자와 병인에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. 일반적으로 이들의 주된 병인은 자가 면역 기전과 골수 전구세포의 억제 등에 의한 것으로 보고되었다⁶⁾. 본 연구에서는 호흡기 바이러스 감염 환자 379명 중 33.8%에서 혈구 감소를 초래하였고, RSV 35.5%, Flu-A 36.8%, hRV 25.6% 였으며 기타 바이러스에서는 증례 수는 적었지만 26.2%이었다. 이들 합병증은 대부분 2세 이하에서 초래 되었는데 이 시기가 바이러스 감염이 흔하고 면역과 골수 기능 발달이 아직 취약하여 발생하는 것으로 생각된다.

영아 및 소아기 급성 감염성 빈혈은 철결핍성 빈혈과 같이 가장 흔한 혈액질환으로 발병 1주일 이내에 초래 될 수 있다¹²⁾. 1937년에 Fullerton¹³⁾에 의해 급성 감염 시에 빈혈이 동반됨을 처음 보고 한 이후, 많은 연구에서 상기도 감염, 중이염, 위장관염 뿐 아니라 경증의 감염이나 예방접종 후에도 빈혈이 발생함이 보고되었다¹⁴⁾. 급성 감염성 빈혈의 병인론에 대해서는 확실히 밝혀져 있지 않지만 골수에서의 조혈작용 억제, 항원항체 반응, 철흡수 장

Table 5. Comparison of Clinical Characteristics between RSV and Flu-A Infection on the Patients with Thrombocytopenia

Characteristics	Total	RSV	Flu-A	P-value
No.(%)	23/379 (6.1)	10/211 (4.7)	9/87 (10.3)	
Age (months)	36.74 ± 34.44	36.10 ± 36.75	46.89 ± 36.36	0.447
PLT (mm^3)	$142,434.78 \pm 86,835.18$	$165,500.00 \pm 130,452.42$	$125,888.89 \pm 15,210.56$	0.661
Male/female (%)	70/30	60/40	78/22	0.628
Total duration of fever (days)	3.48 ± 2.31	4.00 ± 2.62	3.33 ± 2.35	0.780
Duration of admission (days)	5.61 ± 1.83	5.80 ± 2.20	6.00 ± 1.41	0.549
Duration of fever after hospitalization (days)	1.35 ± 0.93	1.30 ± 1.16	1.56 ± 0.88	0.400

Abbreviations: RSV, respiratory syncytial virus; Flu-A, influenza virus A, PLT, platelet. Values are mean \pm SD.

에, 혈청철 감소 등이 제시 되었다¹⁵⁾. 급성 감염성 빈혈은 대부분 자연적으로 혈색소치가 증가하므로 치료가 불필요하나¹⁶⁾ 이시기에 혼한 철결핍빈혈과 감별이 중요하다¹⁷⁾. 본 연구에서는 홍창의 소아과학 연령별 혈색소 빈혈 기준에 준하여 빈혈을 정의하였고⁷⁾ 임상적 소견과 MCV (Mean corpuscular volume)와 MCH (Mean corpuscular hemoglobin)치에 의해 철결핍빈혈이 의심되면 대상에서 제외하여 빈혈 빈도 산출에 오차가 있을 수 있지만, 호흡기 바이러스 감염 환자 379명 중 빈혈이 21.9%에서 발생했다. 그러나 급성 바이러스감염에 의한 빈혈이 초래되었을 경우는 일반적으로 MCV가 증가하므로¹⁸⁾ 본 연구에서 빈혈로 포함 된 대상에 철결핍빈혈이 포함되는 경우는 거의 없었을 것으로 생각된다. 바이러스 별로 살펴보면 RSV 26.5%, Flu-A 37.5%, hRV 23.1%, 그리고 기타바이러스 14.3%에서 빈혈이 초래 되었다. 이들의 평균 혈색소는 9.71 ± 1.09 g/dL으로 치료가 필요할 정도로 낮은 경우는 없었다. 빈도가 높았던 RSV와 Flu-A 군 사이에 빈혈 유발 빈도, 나이, 성별, 입원 전후 열 발생 기간 사이에 차이는 없었고 입원기간에서만 RSV군이 Flu-A군 보다 더 길었다. 이는 RSV 감염이 영아에 흔하고 중증인 경우가 많은 임상적 차이점 때문 인 것으로 사료된다.

소아의 이차적인 호중구 감소는 여러 가지 원인에 의해 나타날 수 있는데, 감염이 가장 흔한 원인이다. 원인 바이러스로는 human immunodeficiency virus, parvovirus, Epstein-Barr virus, hepatitis A와 B virus, influenza, human herpesvirus 6, varicella zoster virus 등이 있고 대개 감염 초기에 호중구 감소가 발생하여 1주 정도 지속 하는 것으로 보고되었다¹⁹⁾. 호중구 감소는 골수 생성억제, 파괴 증가, 비장 내 분리, 혈액 희석 등의 다양한 기전에 의해 발생한다⁶⁾. 바이러스에 의한 호중구 감소는 대부분 중증 세균감염의 위험도를 증가시키지 않고 치료를 하지 않아도 회복된다^{20, 21)}. 본 연구에서는 호중구 감소는 호흡기 바이러스 감염 환자 379명 중 12.1%에서 보였고, 바이러스 종류별 발생 빈도는 RSV 12.3%, Flu-A 21.8%, hRV 10.3%, 기타 바이러스 11.9%,이었다. 이들의 평균 중성구 수는 $803.70 \pm 263.09/\text{mm}^3$ 이었으며 Flu-

A 3례, hCoV 1례 총 4례에서 심한 중성구 감소를 보였으나, 대부분 자연적으로 1주일 이내에 회복되었다. RSV 군과 Flu-A군 사이의 비교 연구에서는 RSV 군이 Flu-A보다 더 어린 연령에 발생 했으며 입원 전 발열기간이 짧았다.

다양한 감염에 의해 혈소판 감소가 초래 될 수 있는데, EB virus, cytomegalovirus, varicella virus, HIV, rickettsiae 등이 혈소판 감소를 가장 흔하게 일으킨다²²⁾. 1959년 Danon D등²³⁾에 의해 전자현미경으로 influenza 바이러스와 혈소판이 결합되어 있는 것을 처음으로 관찰 하였고, 1961년 Jerushalmy 등²⁴⁾에 의한 myxovirus와 인간 혈소판 간의 상호간에 작용을 실험실적으로 증명 한 이후 바이러스와 혈소판의 직접적인 관계에 대해 많은 연구가 이루어져 왔다. 바이러스에 의한 가장 흔한 혈소판 감소 기전은 골수억제이며 면역기전에 의한 파괴, 비장 내 혈소판 격리, thrombopoietin의 생성 장애, 혈소판에 바이러스의 직접적인 작용에 의한 파괴 등이 보고되었다⁷⁾. 대부분의 바이러스 감염에 의한 혈소판 감소증은 일시적이며 심각한 출혈도 보이지 않고 치료가 필요하지 않으며 수 주 이내에 회복된다^{25, 26)}. 본 연구에서는 호흡기 바이러스 감염증에 의한 혈소판 감소는 호흡기 바이러스 감염 환자의 6.1%에서 보였고, RSV 4.7%, Flu-A 10.3%, hRV 20.0%, 기타 바이러스 4.8%에서 보였다. 이들의 혈소판 수의 최저치는 $90,000/\text{mm}^3$ 이었으며 치료가 필요한 경우는 없었다. RSV 군과 Flu-A군 사이에 임상적 특징에 따른 차이는 없었다.

결론적으로 다양한 바이러스에 의한 혈액학적 합병증과 그 기전에 대한 많은 연구가 시행 되었지만 영아와 소아에 흔한 호흡기 바이러스에 의한 혈액학적 합병증과 그 예후에 대해서는 제한적인 보고가 있다. 따라서 본 연구에서는 2011년 10월부터 2012년 3월까지 유행하였던 호흡기 바이러스를 대상으로 혈액학적 합병증 발생 여부를 살펴 본 결과 약 1/3환자에서 혈구감소가 초래되었는데, 특히 빈혈이 빈번하였으며 중성구 감소, 혈소판 감소도 많은 예에서 발생하였다. 다행히도 대부분에서 경증이나 중등도의 혈구 감소가 발생 했으며 치료가 필요한 경

우는 한 예도 없었다. 원인 바이러스로는 RSV, Flu-A, hRV 감염에서 합병증 빈도가 높았으나 PIV, Ad, hMPV, hCoV, hBoV는 중례 수가 제한적이어서 보다 많은 대상으로 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적: 다양한 바이러스 감염이 혈액학적 합병증, 특히 빈혈, 호중구 감소증 및 혈소판감소증과 같은 혈구 감소증을 일으킨다. 그러나 최근 호흡기 바이러스에 의한 혈액학적 합병증에 대해서는 제한적으로 보고되었다. 따라서 저자들은 호흡기 바이러스 양성 환자들을 대상으로 혈액학적 합병증과 그 임상 경과를 평가하기 위해 본 연구를 시행하였다.

방법: 2011년 10월부터 2012년 3월까지 6개월 동안 원광대학병원 소아청소년과에 입원한 496명의 소아청소년에서 호흡기 바이러스 multiplex reverse transcription polymerase chain reaction 결과와 혈액학적 소견을 후향적으로 분석하였다.

결과: 대상 환자 중 379명에서 호흡기 바이러스가 검출되었다. 가장 흔한 바이러스는 respiratory syncytial virus (RSV) (55.7%)였으며, influenza A (Flu A) (23.0%) 순이었다. 혈구 감소증은 RSV감염 환자 35.5%에서 보였고, Flu A 25.0%, 기타 바이러스 34%에서 발생하였다. 각각의 바이러스는 혈구 감소증의 빈도와 유사하게 세 가지 혈구 세포를 감소시켰다. 379명 중 83명에서 빈혈이 나타났으며(9.71 ± 1.09 g/dL); 46명에서 호중구 감소증이 나타났다($803.70 \pm 263.09/\text{mm}^3$); 23명에서 일시적인 혈소판 감소증이 나타났다($142,434.78 \pm 86,835.18/\text{mm}^3$). 그러나 어떠한 환자도 치료가 필요한 경우는 없었다. RSV와 Flu A군 간의 임상적 특징을 비교하였을 때, 빈혈이 있는 RSV군에서 입원기간이 더 길었다. 호중구 감소에서는 RSV군에서 나이가 더 어렸으며 입원 전 발열 기간이 더 짧았다.

결론: 본 연구에서 호흡기 바이러스 감염, 특히 RSV와 Flu A에서 다양하게 혈구 감소가 나타났으나 이들 합

병증은 대부분 치료가 필요하지 않았으며 임상 경과에도 영향을 미치지 않았다.

References

- 1) Jung BS, Oh JS, Cho B, Kim HH, Lee JS. A clinical study of respiratory tract infection. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 1996;6:60-3.
- 2) Elliot SP, Ray CG. Viral infections of the lower respiratory tract. In: Taussig LM, Landau LI, editors. *Pediatric respiratory medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier Co, 2008:481-9.
- 3) 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:S11-8.
- 4) Pettemore PK, Jennings LC. Epidemiology of respiratory infections. In: Taussig LM, Landau LI, editors. *Pediatric respiratory medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier Co, 2008:435-52.
- 5) 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.
- 6) Peter E. Leukopenia. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Behrman RE, St. Geme III JW, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:746-52.
- 7) Flaujac C, Boukour S, Cramer-Bordé E. Platelets and viruses: an ambivalent relationship. *Cell Mol Life Sci* 2010;67:545-56.
- 8) Ahn HS, editor. Chapter 16. Hematologic disorders. In: Ahn HS, editor. *Hong Changeui Textbook of Pediatrics*. 10th ed. Seoul: Mirae-N Co., Ltd, 2012:753-4.
- 9) Jacques Wallach. *Interpretation of Diagnostic Tests*. Philadelphia: Little, Brown and Company (Inc.), 2007:8
- 10) Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus surveillance—United States, 1989-90 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990;39:832-3.
- 11) Lee SJ, Shin EW, Park EY, Oh PS, Kim KN, Yoon HS, et al. Epidemiology and clinical analysis of acute viral respiratory tract infections in children (September, 1998-May, 2003). *Korean J Pediatr* 2005;48:266-75.
- 12) Lee GR. The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 1983;20:61-80.

- 13) Fullerton HW. The iron-deficiency anemia of late infancy. *Arch Dis Child* 1937;12:91-4.
- 14) Yip R, Walsh KM, Goldfarb MG, Binkin NJ. Declining childhood anemia prevalence in a middle class setting: a pediatric success story? *Pediatrics* 1987;80:330-4.
- 15) Beigel WR. Trace elements in infectious processes. *Med Clin North Am* 1976;60:831-49.
- 16) Abshire TC, Reeves JD. Anemia of acute inflammation in children. *J Pediatr* 1983;103:868-71.
- 17) Han SH, Choi PH, Kim SK. Serum ferritin levels in patients with anemia related to acute infection and sequential changes of hemoglobin concentration. *The New Med J* 1989;32:21-9.
- 18) Kim EA, Jung HL, Shim JY, Park JY, Park MS, Keum DH. An analysis of MCV, RDW, HDW and EPO concentration in anemia of acute infection. *Korean J Pediatr Hematol Oncol* 2000;7:16-23.
- 19) Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev* 2008;29:12-23.
- 20) Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella. A Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther* 2005;7:208-14.
- 21) Palmblad J, Papadaki HA, Eliopoulos G. Acute and chronic neutropenias. What is new? *J Intern Med* 2001;250:476-91.
- 22) Consolini DM. Thrombocytopenia in infants and children. *Pediatric Rev* 2011;32:135-51.
- 23) Danon D, Jerushalmy Z, De Vries A. Incorporation of influenza virus in human blood platelets in vitro electron microscopical observation. *Virology* 1959;9:719-22.
- 24) Jerushalmy Z, Kohn A, De Vries A. Interaction of myxoviruses with human blood platelets in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961;106:462-6.
- 25) Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.
- 26) Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:757-72.