

소아의 호흡기세포융합바이러스 하기도 감염에서 총 혈청 IgE의 의의

장윤영, 이현석, 정지은, 홍석진, 박혜진, 이계향, 김우택, 정혜리

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Significance of total serum IgE in children with lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus

Yoon Young Jang, Hyun Seok Lee, Ji Eun Jeong, Suk Jin Hong, Hye Jin Park, Kye Hyang Lee, Wootack Kim, Hai Lee Chung

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

Purpose: Respiratory syncytial virus (RSV) is known to induce Th2 immune response with increased IgE production. We investigated serum IgE levels in RSV bronchiolitis/pneumonia (RSV-LRI) in relation to disease severity.

Methods: One hundred seven children admitted with RSV-LRI were enrolled. The patients were divided into 2 groups according to serum IgE levels: the high IgE ($n=39$, more than 2 standard deviations from the mean levels for age-matched controls) and low IgE groups ($n=68$). We investigated if there were any differences in clinical and laboratory findings, and recurrence of wheezing between the 2 groups. The difference in IgE levels between severe (severity score ≥ 3) and nonsevere groups was also studied.

Results: More frequent and prolonged fever was observed in the high IgE group than in the low IgE group ($P < 0.05$). Patients showing severe symptoms or respiratory difficulties were more frequently seen in the high IgE group ($P = 0.01$). There was no difference in parental allergy and atopic sensitization. The nearly same findings were observed in reanalysis of data from patients with the first RSV-LRI, but recurrence of wheezing was significantly higher in the high IgE group than in the low IgE group ($P = 0.04$). Patients with high IgE levels were more frequently seen in severe patients than in nonsevere patients ($P = 0.01$).

Conclusion: Our study showed that children who presented with high serum IgE levels during RSV infections had more severe symptoms compared to those with low IgE levels. It suggests that measurement of total serum IgE levels might be helpful in evaluating disease severity and recurrent wheezing in children admitted with RSV-LRI. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:126-132)

Keywords: Respiratory syncytial viruses, IgE, Bronchiolitis

서론

호흡기세포융합바이러스(respiratory syncytial virus, RSV)는 영유아 시기에 하기도 감염을 일으키는 가장 흔한 원인이다. 특히 이 시기에 발생하는 RSV 세기관지염은 이후에 반복되는 천명과 소아 천식으로의 이행에 중요한 위험 인자가 될 수 있다고 알려져 있다.¹⁻⁴ 이와 관련된 기전은 아직 모두 밝혀지지 않았으나 RSV 하기도 감염의 증상이 심하여 입원 치료가 필요하였던 소아들에서 증상이 심하지 않았던 소아들에 비해 천명의 재발과 소아 천식 발생

의 빈도가 높은 것으로 이전의 연구들에서 보고된 바 있다.^{3,4}

아직 이점이 존재하는 부분이기도는 하나 지금까지의 많은 연구들은 RSV 감염에 의해 유도되는 인체 내 면역반응이 Th2 면역반응으로 편향된 특징을 보이는 것으로 보고하고 있다.⁵⁻⁷ Th2 면역반응의 항진은 상대적으로 바이러스 감염에 대한 방어 기전으로 작용하는 Th1 면역반응을 억제하게 되므로 심한 RSV 감염에서는 Th1 사이토카인인 interferon (IFN)- γ 의 생성이 현저히 저하되어 있는 반면, Th2 면역반응의 표지자들인 interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13들과 이들에 의해 유도되는 IgE의 생성이 증가해 있는 양상이 관찰되

Correspondence to: Hai Lee Chung  <http://orcid.org/0000-0002-5364-5318>

Department of Pediatrics, Catholic University of Daegu School of Medicine,
33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea
Tel: +82-53-650-4245, Fax: +82-53-623-7507, E-mail: hlchung@cu.ac.kr

Received: September 17, 2015 Revised: December 18, 2015 Accepted: January 22, 2016

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative
Commons Attribution Non-Commercial License
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

었으며,⁸⁻¹² 이러한 Th2 면역반응의 증가는 RSV 감염 이후 발생하는 기도의 염증 반응 및 기도 과민성과 뚜렷한 관련성을 가지는 것으로 보고되었다.¹³

RSV 감염에 의해 총 혈청 IgE 또는 RSV 특이 IgE가 현저히 증가하는 양상은 이전의 다른 연구들에서 보고된 바 있으나,^{14,15} 실제로 RSV 하기도 감염에 이환된 어린 소아들에서 총 혈청 IgE치와 임상 양상 사이의 관련성에 대해서는 보고된 바가 없다. 본 연구에서는 RSV 하기도 감염으로 인해 입원하였던 3세 미만 소아 환자들에서 총 혈청 IgE치를 측정하여 그 증가 정도에 따라 입원 중 관찰되는 여러 가지 임상 및 검사실 소견에 차이가 있는지, 또한 총 혈청 IgE치와 입원 중 증상의 심한 정도 및 퇴원 이후의 경과 간에 어떤 관련성이 있는지 조사해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2012년 3월부터 2014년 5월까지 급성 하기도 감염으로 인해 대구가톨릭대학교병원 소아청소년과에서 입원 치료하였던 3세 미만 소아들 중 RSV에 의한 단독 감염이 확인되었고 퇴원 후 경과 관찰이 가능하였던 107명을 대상으로 하였으며, 만성 폐 질환, 선천성 심장 질환을 비롯한 다른 기저질환이 있었던 경우는 제외되었다.

하기도 감염의 진단은 진찰 소견에서 수포음(crackles) 혹은 천명음(wheezing)이 청진되고 방사선 소견에서 폐렴의 침윤 소견 혹은 폐야의 과팽창이 관찰되었던 경우로 하였으며, 이들을 입원 당시 측정된 총 혈청 IgE치에 따라 연령별 상한치 이상의 높은 총 혈청 IgE(>+2표준편차)를 보였던 경우를 고IgE군(39명), 그보다 낮은 총 혈청 IgE를 보였던 경우를 저IgE군(68명)으로 구분하였다. 연령별 총 혈청 IgE치의 상한선은 일반적으로 연령별 평균치의+2표준편차로 정의하며 본 연구에서는 본원 진단 검사의학과와 측정 방법인 ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Sweden)에서 제시한 참고치를 이용하였다.¹⁶

입원 이전 존재했던 다른 하기도 감염이 면역반응 및 IgE 생성에 미쳤을 영향을 최대한 배제한 결과를 보기 위하여 대상 소아들 중 출생 이후 처음으로 하기도 감염에 이환된 경우들(76명)만을 대상으로 하여 혈청 IgE치에 따라 다시 고IgE군(23명)과 저IgE군(53명)으로 구분하여 조사하였다.

2. 하기도 감염의 임상 양상 및 경과 조사

환자들의 의무기록을 조사하여 입원 당시의 임상 양상, 즉 발열의 유무와 지속 기간, 산소포화도, 호흡곤란 유무와 호흡기 증상의 심한 정도, 천명 또는 수포음 등의 청진 소견, 입원 기간 등과 부모와 소아 환자 본인의 알레르기 병력 등을 조사하였다.

입원 중 증상의 심한 정도를 점수로 산정하였으며, 이전 연구에

서 보고되었던 방법을 참고하여¹⁷ 다음 4가지 소견들: (1) 빈호흡 혹은 흉벽 함몰과 같은 호흡곤란 소견, (2) 산소 포화도(SpO₂) 93% 미만, (3) 입원 후 38.5°C 이상의 발열, (4) 7일 이상의 입원 기간 중에서 해당 사항이 없었으면 0점, 있으면 1점으로 하여 0-4점까지의 증상 점수를 구하였다. 증상 점수(symptom score)가 3점보다 높았던 경우를 증상이 심했던 군(29명)으로, 2점 이하였던 경우를 심하지 않았던 군으로(78명) 정의하였다. 빈호흡과 흉벽 함몰 소견의 유무는 의무기록지에 기록된 내용에 근거하였으며, 빈호흡은 각각의 소아들에서 연령별 정상치¹⁸ 이상으로 호흡 수가 증가한 기록이 있었던 경우로 정하였다. 산소 포화도가 93% 미만이라는 의미는 입원 당시 또는 이후에 대기 호흡 상태에서 산소 포화도가 93% 미만으로 측정된 기록이 있으면서 일정 기간 산소 치료를 시행하였던 경우로 정하였다. 입원 기간은 동일한 주치의의 판단에 따라 퇴원이 결정된 경우로 정하였다.

퇴원 이후 본원을 방문하였던 의무기록을 검토하여 천명을 동반한 하기도 감염의 재발 유무를 조사하였으며, 본원을 방문한 기록이 없었던 소아들에서는 보호자에게 전화를 하여 퇴원 이후의 사에 의해 확인된 천명의 재발이 있었는지 조사하였다.

본 연구는 대구가톨릭대학교병원 임상심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 통과한 후 보호자의 동의를 얻어 수행되었다(IRB 승인 번호: CR-11-071-PRO-001-R).

3. RSV 감염의 진단과 검사실 소견

RSV 감염의 진단은 내원 시 구강 또는 인두 점막에서 면봉 채취법을 통해 샘플을 채취하여 역전사 증합효소 연쇄반응(Real-Q RV Detection kit; BioSewoom, Seoul, Korea)을 이용하여 이루어졌다. 같은 방법으로 influenza virus, parainfluenza virus, adenovirus, metapneumovirus, coronavirus, rhinovirus, bocavirus 등에 대한 검사가 함께 시행되었고 이들 다른 바이러스의 중복 감염이 확인된 경우는 대상에서 제외하였다. 또한 마이코플라스마를 비롯한 다른 세균 감염의 동반이 polymerase chain reaction 검사(Seeplex PneumoBacter ACE Detection, Seegene, Seoul, Korea), 혈청 또는 배양 검사에서 확인되었던 소아들도 대상에서 제외하였다.

총 혈청 IgE의 측정은 입원 당시의 혈액 검체를 이용하여 ImmunoCAP (Phadia AB)으로 측정하였다.

아토피 감작은 입원 당시의 검사 소견에서 최소한 1개 이상의 알레르겐에 대해 0.35 kU/L 이상의 혈청 특이 IgE 항체를 가지고 있는 경우로 정의하였다(ImmunoCAP, Phadia AB). *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* 및 식품 항원(우유, 계란, 콩, 땅콩)을 기본으로 조사하였으며 소아들의 병력에서 의심되는 알레르겐이 있으면 추가하였다. 또한 말초혈액의 백혈구 수, 호산구 수, C 반응성 단백 등을 함께 조사하였다.

4. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 두 군 간의 비교는 자료가 정규 분포를 보이면 Student *t*-test를, 한 군이라도 정규 분포를 보이지 않은 경우에는 Mann-Whitney *U*-test를 이용하였다. 두 군 간 도수의 비교는 chi-square test 또는 Fisher exact test를 이용하였다. *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 보았다.

결 과

1. 대상 환자군의 일반적인 특성

고IgE군과 저IgE군에서의 연령 중앙값은 고IgE군에서 의미 있게 높았다(*P*=0.001). 성별에 있어서도 차이를 보여 고IgE군에서 남아의 비율이 유의하게 높았다(*P*=0.01). 부모의 알레르기 병력 및 환자의 아토피 피부염 빈도는 두 군 간 차이가 없었으나, 입원 이전 하기도 감염의 과거력은 IgE 증가군에서 높았다(*P*=0.04) (Table 1). 출생 이후 처음으로 하기도 감염에 이환된 소아들에서도 고IgE군에서 저IgE군에 비해 연령 중앙값이 의미 있게 높았다(*P*=0.001). 고IgE군에서 남아의 비율이 높았으나 통계학적으로 유의하지는 않았다(*P*=0.09) (Table 2).

2. 고IgE군과 저IgE군 간 임상 양상 비교

발열의 빈도는 고IgE군에서 저IgE군에 비해 의미 있게 더 높았으며(*P*=0.02), 발열 기간 또한 고IgE군에서 저IgE군보다 더 길었다(*P*=0.01).

입원 중 증상 점수가 3 이상으로 증상이 심했던 경우는 고IgE군에서 저IgE군에 비해 의미 있게 더 많았다(*P*=0.01). 빈호흡 혹은 흉벽 함몰과 같은 호흡곤란 증상을 보였던 경우가 고IgE군에서 저IgE군에 비해 유의하게 더 많이 관찰되었다(*P*=0.01). 입원 당시 산소 포화도가 93% 미만으로 측정되어 저산소혈증이 동반되었던 경우는 고IgE군에서 저IgE군에 비해 더 높았으나 통계학적으로 유의하지는 않았고(*P*=0.26), 입원 기간 및 천명의 지속 기간 등에서는 두 군 간 유의한 차이가 없었다(Table 1).

부모의 알레르기 병력이나 소아 본인의 알레르겐 감작 유무는 총 혈청 IgE치와 관련성을 보이지 않았으며, 검사실 소견에서 백혈구 수와 호산구 수는 두 군 간 유의한 차이가 없었다. C 반응성 단백은 통계학적 유의성은 없으나 고IgE군에서 저IgE군에 비해 높은 경향이 관찰되었다(*P*=0.09) (Table 1).

출생 후 처음으로 하기도 감염에 이환된 경우들만을 대상으로 다시 분석한 결과에서도 고IgE군에서 저IgE군과 비교하여 발열의 빈도가 더 높았고(*P*=0.04), 발열 기간이 더 길었다(*P*=0.01). 또한 입원 중 증상 점수가 3 이상으로 증상이 심했던 경우가 더 많았고

Table 1. Clinical findings in relation to serum IgE levels in patients with RSV LRI

Variable	High IgE group (n=39)	Low IgE group (n=68)	<i>P</i> value
Age (mo)	17 (8–25)	7 (3–11)	0.001
Male sex	27 (69)	12 (43)	0.01
Total serum IgE (IU/mL)	149.0 (103.0–257.0)	6.1 (2.4–14.8)	0.001
Parental allergic disease	16 (41)	29 (43)	0.87
Atopic dermatitis	3 (8)	1 (2)	0.1
Atopic sensitization	9/21 (43)	3/16 (19)	0.12
Food allergy	1/21 (5)	1/16 (6)	0.91
Past history of LRI	16 (41)	15 (22)	0.04
Fever	25 (64)	27 (40)	0.02
Duration of fever (day)	2 (0–3)	0 (0–1)	0.01
Symptom score ≥3	16 (41)	13 (19)	0.01
O ₂ saturation <93%	7 (18)	7 (10)	0.26
Tachypnea/chest retraction	29 (74)	33 (49)	0.01
Wheezing	32 (82)	60 (88)	0.38
Duration of hospitalization (day)	8 (5–9)	7 (6–8)	0.94
Follow-up duration (mo)	15 (7–19)	9 (6–20)	0.18
Recurrent wheezing during follow-up	14 (36)	16 (24)	0.17
Total WBC count (×10 ³ /μL)	10,600 (6,900–13,000)	9,350 (7,850–12,075)	0.70
Eosinophil count (/mL)	59 (12–171)	117 (32–245)	0.40
CRP (mg/L)	5.8 (4.8–13.4)	4.8 (2.8–8.7)	0.09

Values are presented as median (interquartile range) or number (%). RSV, respiratory syncytial virus; LRI, lower respiratory infection; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein.

($P=0.04$), 빈호흡 혹은 흉벽 함몰과 같은 호흡곤란 증상을 보였던 경우가 유의하게 더 많았다($P=0.01$). 부모의 알레르기 병력, 소아 본인의 알레르겐 감작 유무 및 검사실 소견에서는 두 군 간 차이가 관찰되지 않았다(Table 2).

퇴원 후 경과 관찰의 기간은 군 간 차이가 없었으며 전체 RSV 감염군에서 퇴원 후 천명을 동반한 하기도 감염의 재발 빈도는 고 IgE 군에서 높기는 하였으나 저 IgE 군과 비교하여 의미 있는 차이가 관찰되지는 않았다($P=0.17$) (Table 1). 그러나 출생 후 처음으로 RSV 하기도 감염에 이환된 소아들만을 대상으로 한 분석에서는 고IgE 군에서 저IgE군에 비해 천명을 동반한 하기도 감염의 재발이 유의

하게 높은 빈도로 관찰되었다($P=0.04$) (Table 2).

3. 입원 중 증상의 심한 정도와 총 혈청 IgE 간의 관련성

입원 중 증상 점수가 3 이상으로 증상이 심했던 소아들과 심하지 않았던 소아들 간의 비교에서 고IgE군에 속하는 소아들의 수가 증상이 심했던 군에서 유의하게 많았으며($P=0.01$), 퇴원 이후 천명을 동반하는 하기도 감염의 재발 빈도도 증상이 심했던 소아들에서 유의하게 높았다($P=0.01$). 검사실 소견에서는 증상이 심했던 군에서 C 반응성 단백질이 유의하게 높았으며($P=0.04$) 말초혈액 호산구 수는 낮은 것으로 관찰되었다($P=0.04$) (Table 3).

Table 2. Clinical findings in relation to serum IgE levels in patients with the 1st RSV LRI

Variable	High IgE group (n=23)	Low IgE group (n=53)	P-value
Age (mo)	15 (6–24)	5 (2–8)	0.001
Male sex	14 (61)	21 (40)	0.09
Total serum IgE (IU/mL)	125.1 (75.5–215.0)	4.1 (2.2–11.9)	0.001
Parental allergic disease	9 (39)	22 (42)	0.85
Atopic sensitization	3/12 (25)	3/10 (30)	1.00
Fever	14 (61)	19 (36)	0.04
Duration of fever (day)	2.5 (0–4)	0 (0–1)	0.01
Symptom score ≥ 3	9 (39)	9 (17)	0.04
O ₂ saturation <93%	5 (22)	5 (9)	0.15
Tachypnea/chest retraction	17 (74)	23 (43)	0.01
Wheezing	18 (78)	47 (89)	0.24
Duration of Hospitalization (day)	7 (5–9)	7 (6–8)	0.89
Follow-up duration (mo)	15 (7–19)	8 (6–25)	0.34
Recurrent wheezing during follow-up	7 (30)	6 (11)	0.04
Total WBC count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9,300 (6,400–12,200)	8,900 (8,000–11,350)	0.73
Eosinophil count (/mL)	85 (18–322)	131 (44–244)	0.99
CRP (mg/L)	4.8 (4.8–12.4)	4.8 (2.7–8.6)	0.36

Values are presented as median (interquartile range) or number (%). RSV, respiratory syncytial virus; LRI, lower respiratory infection; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein.

Table 3. Clinical findings in relation to symptom score in patients with RSV LRI

Variable	Symptom score ≥ 3 (n=29)	Symptom score ≤ 2 (n=78)	P-value
Age (mo)	17 (5–23)	5 (2–16)	0.01
Male sex	16 (55)	40 (51)	0.72
No. of high IgE patients*	16 (55)	23 (30)	0.01
Parental allergic disease	13 (45)	49 (63)	0.09
Atopic sensitization	5/14 (36)	7/23 (30)	1.00
Past history of LRI	11 (38)	20 (26)	0.21
Recurrent wheezing during follow-up	14 (48)	16 (21)	0.01
Total WBC count (/mL)	8,900 (6,800–12,550)	9,800 (7,800–12,600)	0.37
Eosinophil count (/mL)	56 (9–143)	107 (30–285)	0.04
CRP (mg/L)	9 (5–14)	5 (4–8)	0.04

Values are presented as median (interquartile range) or number (%). RSV, respiratory syncytial virus; LRI, lower respiratory infection; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein. *No. of patients who belong to high IgE group.

고 찰

본 연구의 결과에서 RSV 하기도 감염 중에 총 혈청 IgE치가 연령별 정상치에 비해 현저하게 증가한 소아들에서 전반적인 증상이 더 심했으며, 특히 발열 및 호흡 곤란 양상이 의미 있게 더 심했던 것으로 관찰되었다. 생후 처음 하기도 감염으로 인해 입원하였던 소아들에서 총 혈청 IgE치의 높은 증가는 이후 천명의 재발과 유의한 관련성을 보였다. 또한 역으로 조사한 결과에서도 입원 중 증상이 심했던 소아들에서 심하지 않았던 소아들에 비해 총 혈청 IgE치가 연령별 상한치 이상으로 높게 관찰되었던 경우가 더 많았다.

이전의 많은 역학 연구들은 영유아기에 입원이 필요한 심한 RSV 하기도 감염을 앓은 소아들에서 이후 천명이 반복되고 소아 천식으로 이행할 위험성이 큰 것으로 보고하였다.^{3,4} 선천성 심장 질환, 기관지 폐이형성과 같은 만성 폐 질환, 또는 면역 결핍 등의 기저 질환이 없는 소아들에서 심한 RSV 감염이 발생하게 되는 기전에 대해서 오랫동안 많은 연구들이 있어 왔다. 비록 아직 논란이 있는 부분이지만, RSV는 human metapneumovirus 또는 influenza virus 등 다른 호흡기 바이러스들에 비해 Th2 반응으로 편향된 면역반응을 유도하는 특성을 가지고 있으며^{5,19,20} 그 결과로 CD4+ T세포로부터 interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13 등 사이토카인들의 생성이 증가되면서 이로 인해 Th1 반응이 억제되어 IgG와 IgA 대신 IgE의 합성이 상대적으로 증가한다고 하였다.¹⁴ 그러므로 RSV 감염에 의해 유도되는 Th2 면역반응이 바이러스 감염에 대한 방어 기전으로 작용하는 Th1 면역반응에 비해 상대적으로 항진되어 있을 때 심한 증상을 나타내게 된다고 알려져 있다.⁸⁻¹¹ 이를 뒷받침하는 이전의 연구들을 보면, 한국 소아들을 대상으로 한 연구에서 IgE 생성을 유도하는 IL-4 유전자의 특정 haplotype의 표현이 증가해 있는 유전적 소인을 가진 소아들에서 심한 RSV 감염이 관찰되었다고 하였고,²¹ 또한 실제로 RSV에 감염된 소아들의 비인두 분비물에서 조사된 Th1 면역반응 표지자인 IFN- γ 의 측정치는 RSV 하기도 감염에서 상기도 감염에 비해 유의하게 낮았으며,⁹ 특히 RSV 세기관지염을 앓았던 소아들의 경우 증상이 심했던 환자들에서 심하지 않았던 환자들에 비해 현저히 낮았던 것으로 보고된 바 있다.⁸ 본 연구의 RSV 하기도 감염 소아들에서는 고IgE군에서 저IgE군에 비해 발열의 빈도가 더 높았고, 발열 기간도 더 길었던 것으로 관찰되었다. 빈호흡과 흉벽 함몰 등 호흡 곤란 증상의 빈도가 고IgE군 소아들에서 더 높았고, 입원 중 증상 점수가 3점 이상으로 증상이 심했던 군에 속하는 소아들의 숫자도 고IgE군에서 더 많았다. 이러한 양상은 생후 처음 하기도 감염으로 인해 입원하였던 소아들만을 대상으로 하여 다시 분석한 결과에서도 동일하게 관찰되었으며, 특히 이들 소아들에서 퇴원 이후 천명을 동반한 하기도 질환의 재발이 고IgE군에서 유의하게 더 많았다. 역으로, 입원 중 증상 점수가 3점 이상으로 증상이 심했던 군과 심하지 않았던 군을 비교 조사

한 결과에서, 증상이 심했던 군에서 고IgE군 소아들이 더 많이 포함되었으며, 이후 천명 증상의 재발도 더 많이 관찰되었다. 이러한 본 연구의 결과는 심한 RSV 감염이 있었던 소아들에서 심하지 않았던 경우들에 비해, 비록 성인 천식으로까지 지속되지 않더라도, 이후 천명의 재발과 소아 천식으로 진단받게 되는 빈도가 더 높다고 보고한 이전의 연구들^{2,3,22,23}과 일치하며, 또한 RSV 감염에 대한 신체의 면역반응이 Th2 반응으로 편향되어 있을 때 심한 임상 증상을 나타내게 된다고 보고한 이전의 연구들⁸⁻¹¹ 뒷받침하는 것으로 생각한다.

아토피를 가진 개체의 경우 이미 체내 면역반응이 Th2로 편향되어 있는 상태이므로 RSV 감염이 있게 되면 RSV에 의해 유도되는 Th2 면역반응이 상승 작용을 일으켜 Th2 사이토카인 및 IgE의 생성이 더욱 증가할 가능성이 있다. 그러나 RSV 하기도 감염을 가진 소아들에서 총 혈청 IgE가 대조군에 비해 유의하게 증가하는 양상은 관찰되었으나 부모 또는 소아의 알레르기 병력과는 관련이 없었다고 하는 연구 결과들이 보고되어 있다.^{20,24} 본 연구에서도 고IgE군과 저IgE군 간에 부모의 알레르기 병력 및 소아의 아토피 감작 빈도가 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 감작 유무를 모든 소아들에서 조사하지 못하였으므로 결론을 내리기에는 부족하다.

RSV로 감염시킨 실험 동물에서 생성되는 RSV 특이 IgE는 기도 과민성을 증가시키고 폐기능을 저하시키며 RSV에 의한 재감염이 있을 때 IFN- γ 의 생성을 억제하는 역할을 한다고 보고된 바 있고,¹³ 최근의 한 연구에서는 RSV 감염으로 인해 증가한 총 혈청 IgE치와 RSV 특이 IgE치 간에는 유의한 관련성이 관찰되었다고 하였다.¹⁵ 이러한 결과들을 종합해 보면, 비록 본 연구에서 RSV 특이 IgE를 함께 측정하지 못했고, 추적 관찰 기간이 길지 않았던 제한점이 있으나, 생후 처음 하기도 감염으로 인해 입원하였던 소아들 중 고IgE군에서 퇴원 이후 천명의 재발이 더 많이 관찰된 기전에 RSV 특이 IgE의 동반 증가가 관여했을 가능성이 있으며 앞으로 더 연구가 필요한 부분으로 생각한다.

본 연구의 결과에서, RSV 하기도 감염으로 인해 입원하였던 3세 미만 소아들의 총 혈청 IgE치는 평균 연령이 높은 고IgE군에서 평균 연령이 낮은 저IgE군에 비해 유의하게 높았다. 이러한 결과는 이전의 다른 연구에서 영유아기부터 청소년 연령에 이르기까지 RSV 감염에 의해 총 혈청 IgE치가 의미 있게 증가하며 소아들의 연령에 비례하는 양상을 보였다고 보고한 것과 일치하였다.¹⁵

RSV 감염에 대한 IgE 반응에 있어서의 성별에 따른 차이는 이전에 보고된 바가 없었으며, 본 연구에서는 고IgE군에서 남아의 비율이 유의하게 높았다. 이전의 연구들에서 보면 총 혈청 IgE는 전 연령에 걸쳐 남성에서 여성에 비해 높은 측정치를 보이는 것으로 보고되어 있다.^{25,26} 그 이유에 대해서 아직 명확하지는 않으나, 천식 또는 아토피 소아들을 대상으로 하여 조사한 연구들에서는, 남성과 여성에서 IgE 생산에 관여하는 유전적 구성이 달라 성별에 따른 총

혈청 IgE의 차이가 발생할 가능성이 있다고 하였다.^{27,28}

급성 RSV 하기도 감염으로 인해 입원하였던 소아들의 말초혈액 내 호산구 분획이 정상 대조군에 비해 유의하게 낮았으며 회복기에 현저하게 증가하였다는 연구 결과가 보고된 바 있다.²⁹ 이러한 급성기 호산구 감소의 원인은 RSV 하기도 감염으로 인해 폐에서 생성된 케모카인 등에 의해 말초혈액의 호산구들이 폐조직으로 이동했기 때문으로 해석되었으며 실제로 심한 RSV 감염을 가진 소아들의 기관폐포세척액에서 eosinophil cationic protein이 현저하게 상승하는 양상이 관찰되었다.³⁰ 이러한 연구들은 RSV 하기도 감염의 병리 기전에 호산구가 중요하게 관여함을 시사한다. 본 연구에서는 증상이 심했던 군에서 증상이 심하지 않았던 군에 비해 말초혈액 내 호산구 수가 유의하게 낮게 관찰되어 이전의 연구 결과들을 뒷받침하는 소견을 보였다. 반면에, 말초 혈액 내 호산구 수가 RSV 감염군과 대조군 간에 차이를 보이지 않았다는 다른 결과도 보고되어 있어²⁴ 앞으로 더 연구가 필요하다고 생각한다.

본 연구의 제한점은 첫째로 RSV 하기도 감염으로 인해 입원하였던 소아들만을 대상으로 하였다는 것이다. RSV 감염에서 연령이 어릴수록 더 심한 증상이 관찰되었다고 보고한 이전 연구들과^{31,32} 과 달리 본 연구에서 고IgE군에서 저IgE군에 비해 전반적인 증상이 심했으나 연령은 오히려 높았고, 증상이 심했던 군에서 심하지 않았던 군에 비해 연령이 높은 것으로 관찰되었던 결과도 그러한 제한점과 관련이 있을 것으로 본다. 실제로 어린 영아들은 연령 자체가 중요한 위험 요소가 되므로 증상이 심하지 않아도 입원하여 관찰을 하게 되는 경우가 많은 반면, 연령이 높은 소아들은 보다 심한 증상을 보일 때 입원하게 되는 경우가 더 많을 것으로 생각되기 때문이다. 둘째로, 고IgE군과 저IgE군 간에 부모의 알레르기 병력 및 소아의 아토피 감각 빈도가 차이가 없었으나 감각 유무를 대상군 모두에서 조사하지 못하였으므로 본 연구의 결과만으로 RSV 감염 중에 증가하는 총 혈청 IgE치가 소아의 아토피 유무와 관련성이 없다고 단정할 수는 없으며, 더 많은 소아들을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 본다. 또한, 퇴원 후 외래 방문 기록이 없었던 일부 소아들에서 천명의 재발 유무를 보호자에게 전화하여 확인할 수 밖에 없었던 것도 본 연구의 제한점으로 생각한다.

결론적으로, 본 연구의 결과에서 RSV 하기도 감염으로 입원하였던 소아들에서 총 혈청 IgE치가 연령별 상한치 이상으로 높게 상승하였던 고IgE군에서 저IgE군에 비해 입원 중 발열과 호흡 곤란 증상이 유의하게 더 심했고, 특히 생후 처음 하기도 감염을 경험하였던 소아들에서는 이후 천명의 재발 빈도가 더 높았다. 이러한 결과로 보면 RSV 하기도 감염으로 인해 입원한 소아들에서 총 혈청 IgE치를 측정하는 것이 임상 양상 및 경과의 예측에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Jackson DJ, Lemanske RF Jr. The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30:513-22.
2. Stensballe LG, Simonsen JB, Thomsen SF, Larsen AM, Lysdal SH, Aaby P, et al. The causal direction in the association between respiratory syncytial virus hospitalization and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:131-7 e1.
3. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010;65:1045-52.
4. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-Declue H, Christie C, Zheng J, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:91-100 e3.
5. Melendi GA, Laham FR, Monsalvo AC, Casellas JM, Israele V, Polack NR, et al. Cytokine profiles in the respiratory tract during primary infection with human metapneumovirus, respiratory syncytial virus, or influenza virus in infants. *Pediatrics* 2007;120:e410-5.
6. Munir S, Hillyer P, Le Nouen C, Buchholz UJ, Rabin RL, Collins PL, et al. Respiratory syncytial virus interferon antagonist NS1 protein suppresses and skews the human T lymphocyte response. *PLoS Pathog* 2011; 7:e1001336.
7. Monick MM, Powers LS, Hassan I, Groskreutz D, Yarovinsky TO, Barrett CW, et al. Respiratory syncytial virus synergizes with Th2 cytokines to induce optimal levels of TARC/CCL17. *J Immunol* 2007;179:1648-58.
8. Semple MG, Dankert HM, Ebrahimi B, Correia JB, Booth JA, Stewart JP, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants is associated with reduced airway interferon gamma and substance P. *PLoS One* 2007;2:e1038.
9. Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:633-9.
10. Lee FE, Walsh EE, Falsey AR, Lumb ME, Okam NV, Liu N, et al. Human infant respiratory syncytial virus (RSV)-specific type 1 and 2 cytokine responses ex vivo during primary RSV infection. *J Infect Dis* 2007; 195: 1779-88.
11. Bermejo-Martin JE, Garcia-Arevalo MC, De Lejarazu RO, Ardura J, Eiros JM, Alonso A, et al. Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children. *Eur Cytokine Netw* 2007; 18:162-7.
12. Gern JE, Brooks GD, Meyer P, Chang A, Shen K, Evans MD, et al. Bidirectional interactions between viral respiratory illnesses and cytokine responses in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:72-8.
13. Dakhama A, Park JW, Taube C, Chayama K, Balhorn A, Joetham A, et al. The role of virus-specific immunoglobulin E in airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:952-9.
14. Becker Y. Respiratory syncytial virus (RSV) evades the human adaptive immune system by skewing the Th1/Th2 cytokine balance toward increased levels of Th2 cytokines and IgE, markers of allergy: a review. *Virus Genes* 2006;33:235-52.
15. Smith-Norowitz TA, Mandal M, Joks R, Norowitz LT, Weaver D, Durkin HG, et al. IgE anti-respiratory syncytial virus antibodies detected in serum of pediatric patients with asthma. *Hum Immunol* 2015;76:519-24.
16. Johansson SG, Yman L. In vitro assays for immunoglobulin E. Methodology, indications, and interpretation. *Clin Rev Allergy* 1988;6:93-139.
17. Chung HL, Lee EJ, Park HJ, Lee KH. Increased epidermal growth factor

- in nasopharyngeal aspirates from infants with recurrent wheeze. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:841-7.
18. Mary E. Hartmann, Ira M. Cheifetz. Pediatric emergencies and resuscitation. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier. 2015:489-506.
 19. Le Nouen C, Munir S, Losq S, Winter CC, McCarty T, Stephany DA, et al. Infection and maturation of monocyte-derived human dendritic cells by human respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and human parainfluenza virus type 3. *Virology* 2009;385:169-82.
 20. Sung RY, Hui SH, Wong CK, Lam CW, Yin J. A comparison of cytokine responses in respiratory syncytial virus and influenza A infections in infants. *Eur J Pediatr* 2001;160:117-22.
 21. Choi EH, Lee HJ, Yoo T, Chanock SJ. A common haplotype of interleukin-4 gene IL4 is associated with severe respiratory syncytial virus disease in Korean children. *J Infect Dis* 2002;186:1207-11.
 22. Wu P, Hartert TV. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9:731-45.
 23. Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, Posthuma D, Skytthe A, Kyvik KO, et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1091-7.
 24. Ye Q, Shao WX, Shang SQ, Pan YX, Shen HQ, Chen XJ. Epidemiological characteristics and immune status of children with Respiratory Syncytial Virus. *J Med Virol* 2015;87:323-9.
 25. Nye L, Merrett TG, Landon J, White RJ. A detailed investigation of circulating IgE levels in a normal population. *Clin Allergy* 1975;5:13-24.
 26. Barbee RA, Brown WG, Kaltenborn W, Halonen M. Allergen skin-test reactivity in a community population sample: correlation with age, histamine skin reactions and total serum immunoglobulin E. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:15-9.
 27. Raby BA, Soto-Quiros ME, Avila L, Lake SL, Murphy A, Liang C, et al. Sex-specific linkage to total serum immunoglobulin E in families of children with asthma in Costa Rica. *Hum Mol Genet* 2007;16:243-53.
 28. Uekert SJ, Akan G, Evans MD, Li Z, Roberg K, Tisler C, et al. Sex-related differences in immune development and the expression of atopy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1375-81.
 29. Lindemans CA, Kimpen JL, Luijk B, Heidema J, Kanters D, van der Ent CK, et al. Systemic eosinophil response induced by respiratory syncytial virus. *Clin Exp Immunol* 2006;144:409-17.
 30. Dimova-Yaneva D, Russell D, Main M, Brooker RJ, Helms PJ. Eosinophil activation and cysteinyl leukotriene production in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:555-8.
 31. Sala KA, Moore A, Desai S, Welch K, Bhandari S, Carroll CL. Factors associated with disease severity in children with bronchiolitis. *J Asthma* 2015;52:268-72.
 32. Rodriguez DA, Rodriguez-Martinez CE, Cardenas AC, Quilaguy IE, Mayorga LY, Falla LM, et al. Predictors of severity and mortality in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection in a tropical region. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:269-76.