

경증 급성 하기도 감염을 앓는 소아에서의 혈청 사이토카인과 임상 양상의 상관관계

김건주,¹ 박유미,¹ 원설미,¹ 최승준,² 김환수,¹ 전윤홍,¹ 윤중서,¹ 김현희,¹ 김진택¹

¹가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, ²서울아산병원 소아청소년과

Correlation between serum cytokines and clinical feature of children with mild lower respiratory infection

Geon Ju Kim,¹ Yu Mi Park,¹ Sul Mui Won,¹ Seung Jun Choi,² Hwan Soo Kim,¹ Yoon Hong Chun,¹ Jong-Seo Yoon,¹ Hyun Hee Kim,¹ Jin Tack Kim¹

¹Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul; ²Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Acute lower respiratory infection (ALRI), which is frequently encountered in pediatric patients, is the leading cause of hospitalization. We aimed to identify particular cytokines that correlated with ALRI clinical characteristics. We also aimed to identify any differences in cytokines between respiratory syncytial virus (RSV)-related ALRI and non-RSV-related ALRI.

Methods: Cytokine levels were measured in the sera sampled from 103 pediatric patients diagnosed with ALRI and admitted to Seoul St. Mary's Hospital between May 2012 and April 2013. The correlations between cytokine levels and the length of hospitalization, the number of days with fever, body temperature, pulse rate, respiration rate, oxygen saturation upon admission, and duration of oxygen supplementation were analyzed.

Results: In children with ALRI, the level of interleukin (IL)-6, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), and IL-10 were correlated with a higher body temperature on admission. In addition, the IL-8 level was correlated with pulse rate and respiration rate, and IL-1 β level was related with oxygen saturation on admission. In children with RSV-related ALRI, the IL-6 was correlated with the duration of fever, and the IL-1 β , IL-2, and IL-8 levels were related to pulse rate and respiration rate. In addition, the increase in interferon-gamma-inducible protein-10 (IP-10) level was correlated with a higher body temperature on admission and a longer duration of hospitalization in children with RSV-related ALRI.

Conclusion: In children with ALRI, the levels of IL-6, IL-8, IL-1 β , G-CSF, and IP-10 were correlated with its clinical features. In children with RSV-related ALRI, the IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, and IP-10 level was correlated with the severity of the disease. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:99-104)

Keywords: Child, Cytokines, Lower respiratory infection

서론

급성 하기도 감염은 소아에서의 입원의 흔한 원인 중 하나이다. 선진국에서, 급성 하기도 감염은 소아 입원의 3%–18%를 차지한다.^{1,2} 기관지염, 기관지폐렴, 폐렴 및 급성 세기관지염이 소아에서 흔히 발병하는 급성 하기도 감염이다.

면역결핍이 없는 소아에서 바이러스와 세균이 흔한 급성 하기도 감염의 병원체이다.³ 숙주가 병원체에 의해 감염되면, 다양한 사이토카인이 분비되어 면역반응을 형성한다. 면역반응은 개개인에 따라 다양하게 나타날 수 있기 때문에, 같은 병원체에 영향을 받았으나 다양한 임상 경과를 밟을 수 있다.⁴ 그래서 외래에서 치료할 수 있는가 하면 입원이 필요한 심한 급성 하기도 감염을 앓기도 하고,

Correspondence to: Seung Jun Choi <http://orcid.org/0000-0002-4878-0929>

Division of Pediatric Critical Care Medicine, Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-30103390, Fax: +82-2-30103725, E-mail: sjchoi@catholic.ac.kr

• The statistical consultation was supported by a grant of the Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (HI14C1731).

Received: August 18, 2016 Revised: October 12, 2016 Accepted: December 14, 2016

© 2017 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/>).

중환자실 치료가 필요한 경우도 있다. 이전 성인을 대상으로 한 다양한 연구에서, 지역사회 폐렴 시 혈청 interleukin (IL)-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor (TNF)- α 의 상승이 관찰되었고, 폐렴의 중증도와 연관이 있음이 보고되었다.^{5,6}

이번 연구는 급성 하기도 감염을 앓는 소아에서의 혈청 사이토카인을 분석하여 특정 사이토카인과 급성 하기도 감염의 임상 경과 및 중증도의 상관관계를 알고자 계획되었다. 또한, 소아에서 급성 하기도 감염의 가장 중요한 병원체인 호흡기융합바이러스(respiratory syncytial virus, RSV)로 인한 폐렴과 기타 병원체로 인한 폐렴을 구분하여 조사를 계획하였다.

대상 및 방법

1. 대상

이번 연구는 2012년 5월부터 2013년 4월까지 급성 하기도 감염으로 진단되어 서울성모병원에 입원한 109명의 소아를 대상으로 하였다. 총 109명의 환자 중 6명은 보호자의 반대 및 검체 확보 실패로 제외되었으며, 103명에 대하여, 연구 참여 전 충분한 설명을 제공한 뒤 자발적 동의를 얻어 연구를 진행하였다. 면역저하자과 기흉 및 흉수 등의 폐렴으로 인한 심한 합병증이 있었거나, 호흡기계 해부학적 이상, 선천성 심 질환, 혈액 질환 등 심각한 기저질환이 있었던 경우 및 다른 부위에 동시 감염이 있었던 소아는 이번 연구에서 배제하였다.

입원 환자 중 3개월 미만의 환아는 정맥 내 Amoxicillin sodium and potassium clavulanate 60 mg/kg/day (Moxicle, injection; Daewoong Pharm., Seoul, Korea), 3개월 이상 12세 미만의 환아는 정맥 내 Amoxicillin sodium and potassium clavulanate 90 mg/kg/day, 12세 이상의 환아는 정맥 내 3,600 mg/day의 Amoxicillin sodium and potassium clavulanate를 투여하여 치료하였다. *Mycoplasma pneumoniae* polymerase chain reaction (PCR) 양성인 환아는 15 mg/kg/day의 경구 clarithromycin (Klaricid dry syrup; Abbott Korea Ltd., Seoul, Korea)을 투여하였다.

연구 검체는 잉여 혈청으로 수집되었다. 급성 하기도 감염의 임상 양상 중 입원 전 발열 기간, 입원 후 발열 기간, 재원 기간, 호흡수 및 맥박, 입원 시 산소포화도 및 산소 치료의 기간이 급성 하기도 감염의 중증도와 연관된 지표로 사용되었다. 또한 바이러스검사 결과에 따라 환아는 RSV 양성군과 RSV 외 바이러스 양성군으로 다시 분류하였다. 이번 연구는 서울성모병원 Institutional Review Board의 승인을 받아 진행되었다(승인 번호: KC13TISI0254).

급성 하기도 감염의 정의는 최근 3주 내의 발열 및 기침이 있었으나 청진 및 방사선 소견상 특이 소견이 관찰되지 않을 때 기관지염, 최근 3주 내의 발열 및 기침이 있었으며 빈호흡 및 호흡 노력의 증가, 청진상 수포음 및 천명이 있거나 방사선 소견상 폐 침윤이 있는

경우 폐렴으로 정의하였다. 급성 세기관지염은 최근 3주 내의 발열 및 기침이 있었으며 호흡곤란 및 흉곽 함몰, 청진상 천명이 있고 방사선 소견상 과팽창이 있는 것으로 정의하였다.

2. 바이러스검사

모든 환자에서 인플루엔자 바이러스 A/B 항원(비인후 도말, Standard Diagnostics Inc., Seoul, Korea), respiratory virus real-time PCR (influenza A/B virus, RSV A/B, parainfluenza virus 1/2/3, metapneumovirus, adenovirus, coronavirus OC43, rhinovirus A/B/C, coronavirus 229E/NL63, bocavirus, 비인후 도말, LG, Seoul, Korea), *M. pneumoniae* PCR (throat swab, Bio-core, Seoul, Korea), cold agglutinin (혈청) 및 urinary pneumococcal antigen (소변, BinaxNOW, Scarborough, ME, USA) 에 대한 검사가 시행되었다.

3. 사이토카인 및 케모카인의 측정

IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), interferon (IFN)- γ , IFN-gamma-inducible protein (IP)-10, TNF- α 와 같은 혈청 cytokine 및 chemokine 농도는 Bio-Plex Pro Human Cytokine assay 8-plex (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)를 사용한 enzyme-linked immunosorbent assay 기법으로 측정되었다. 측정 범위는 IL-1 β 의 경우 3.2–3,261 pg/mL, IL-2의 경우 2.1–17,772 pg/mL, IL-6의 경우 2.3–18,880 pg/mL, IL-8의 경우 1.9–26,403 pg/mL, G-CSF의 경우 2.4–11,565 pg/mL, IFN- γ 의 경우 92.6–52,719 pg/mL, IP-10의 경우 18.8–26,867 pg/mL, TNF- α 의 경우 8–95,484 pg/mL 였다. 데이터는 pg/mL 단위로 측정되었으며 각 결과값은 표준 곡선에 의한 보외법으로 산출되었다.

4. 통계 분석

입원 시 체온, 발열 기간, 재원 기간, 사이토카인 농도 간의 상관관계를 확인하기 위해 Spearman 순위상관계수가 사용되었다. 모든 통계적 분석법은 SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 사용하였다. P -value < 0.05인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 연구 대상의 특성

총 103명이 연구에 포함되었고 남아가 59명, 여아가 44명이었다. 환자의 평균 나이는 1.86 ± 2.76 세였으며 평균 재원 기간은 4.7 ± 1.8 일이었다. 입원 당시 평균 체온은 $37.43^\circ\text{C} \pm 0.86^\circ\text{C}$ 이었으며 입원 전 평균 발열 기간은 2.4 ± 2.2 일, 입원 후 평균 발열 기간은 1.1 ± 1.0 일이었다. 28명의 환아가 이전 ALRI로 입원했던 과거력이 있

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients (n = 103)

Characteristic	Value
Sex	
Male	59 (57.3)
Female	44 (42.7)
Age (yr)	1.9 ± 2.8
Length of hospital stay (day)	4.7 ± 1.8
Duration of fever before admission (day)	2.4 ± 2.2
Duration of fever after admission (day)	1.1 ± 1.0
Total duration of fever (day)	3.5 ± 2.7
Type of ALRI	
Acute bronchitis	5 (4.9)
Pneumonia	69 (67.0)
Acute bronchiolitis	29 (28.2)
Allergic history	
Allergic rhinitis	2 (1.9)
Atopic dermatitis	2 (1.9)
Asthma	1 (1.0)
Clinical symptom	
Cough	
No	0 (0)
Yes	103 (100)
Productive cough	
No	11 (10.7)
Yes	92 (89.3)
Rhinorrhea	
No	17 (16.5)
Yes	86 (83.5)
Previous admission history due to LRTIs (n = 102)	
No	74 (72.6)
Yes	28 (27.4)
Pneumococcus vaccination (n = 99)	
No	10 (10.1)
Yes	89 (89.9)

Values are presented as number (%) or mean ± standard deviation.
ALRI, Acute lower respiratory infection; LRTI, lower respiratory tract infection.

Table 2. Correlation between cytokines and clinical manifestations (n = 103)

Cytokine	Length of hospitalization	Duration of fever before admission	Duration of fever after admission	Total duration of fever	Body temperature	Pulse rate	Respiratory rate	Initial O ₂ saturation (n = 11)	Duration of O ₂ supplementation
IL-1β	-0.02 (0.81)	-0.02 (0.87)	-0.05 (0.63)	-0.02 (0.81)	0.04 (0.69)	0.01 (0.42)	0.02 (0.66)	0.38 (0.04)*	0.18 (0.20)
IL-2	-0.09 (0.37)	0.03 (0.79)	-0.03 (0.98)	0.04 (0.69)	-0.01 (0.96)	0.00 (0.55)	0.02 (0.21)	0.09 (0.33)	0.20 (0.16)
IL-6	0.08 (0.41)	0.10 (0.29)	0.19 (0.05)	0.17 (0.09)	0.24 (0.01)*	<0.01 (0.84)	0.08 (0.37)	0.22 (0.15)	0.09 (0.38)
IL-8	0.02 (0.86)	-0.09 (0.35)	-0.10 (0.33)	-0.07 (0.45)	0.03 (0.79)	0.05 (0.03)*	0.05 (0.02)*	0.01 (0.80)	0.00 (0.90)
G-CSF	0.02 (0.85)	0.07 (0.48)	0.05 (0.59)	0.07 (0.48)	0.23 (0.02)*	0.03 (0.08)	0.07 (0.42)	0.25 (0.12)	0.16 (0.22)
IFN-γ	-0.19 (0.05)	0.01 (0.99)	-0.02 (0.82)	-0.03 (0.79)	0.02 (0.86)	0.03 (0.24)	0.02 (0.71)	0.18 (0.20)	0.04 (0.54)
IP-10	0.05 (0.59)	0.10 (0.56)	0.16 (0.10)	0.11 (0.28)	0.35 (0.00)*	0.03 (0.61)	0.01 (0.30)	0.01 (0.73)	0.00 (0.89)
TNF-α	-0.20 (0.12)	-0.0 (0.67)	-0.09 (0.38)	-0.09 (0.39)	-0.09 (0.39)	<0.01 (0.81)	0.04 (0.60)	0.07 (0.42)	0.02 (0.70)

Values are presented as spearman correlation coefficient (P-value). Eleven of patients are checked initial O₂ saturation.

IL, interleukin; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; IFN, interferon; IP-10, interferon-gamma-inducible protein-10; TNF, tumor necrosis factor.

*P < 0.05.

었으며 89명은 폐구균 접종을 시행하였다. 기관지염으로 진단받은 환아는 5명, 폐렴으로 진단받은 환아는 69명이었으며, 급성 세기관지염으로 진단된 환아는 29명이었다. 103명의 환아 중 5명이 알러지 기왕력이 있었는데, 그 중 2명이 아토피피부염, 2명이 알러지비염, 1명이 천식이 기왕력이 있었다(Table 1). 11명의 환아에서 입원 시 산소포화도가 측정되었다(Table 2). 그 중 7명의 환아는 RSV 외 바이러스 양성군, 4명은 RSV 양성군으로 분류되었다(Tables 3, 4).

2. 급성 하기도 감염 병원체

103명의 환아 중 84명에서 병원체가 검출되었다. 가장 흔한 병원체는 RSV였고, 44명의 환아에서 검출되었다. 또한, parainfluenza virus, adenovirus, rhinovirus, boravirus, metapneumovirus가 비슷한 빈도로 검출되었다. 폐구균과 *M. pneumoniae*는 각각 7명의 환아에서 검출되었다(Table 5).

3. 임상 양상과 사이토카인의 상관관계

IL-6, G-CSF, IP-10 농도와 체온의 유의한 상관관계를 보였다. 또한 IL-8과 입원 시 맥박 및 호흡 수, IL-1β와 입원 당시 산소포화도 간의 유의한 상관관계를 보였다. 기타 재원 기간, 발열의 기간 등을 포함한 다른 인자에서는 사이토카인 농도와 의미 있는 연관을 보이지 않았다(Table 2).

전체군에서 관찰된 임상 양상과 사이토카인 간의 유사한 상관관계가 59건의 RSV 외 바이러스-양성군에서도 관찰되었다(Table 3). RSV-양성군에서 IL-6 농도가 발열 기간과 연관되었고 IP-10이 입원 시 체온과 연관이 있었으며, IL-1β, IL-2, IL-8 농도와 입원 시 맥박 및 호흡 수와의 유의한 상관관계가 관찰되었다(Table 4). 2가지 이상의 병원체가 검출된 경우, 병원체가 검출되지 않았거나 하나의 병원체만 검출되었을 때보다 TNF-α 농도가 의미 있게 높게 측정되었다(Table 6).

Table 3. Correlation between cytokines and clinical manifestations in virus other than RSV infection (n=59)

Cytokine	Length of hospitalization	Duration of fever before admission	Duration of fever after admission	Total duration of fever	Body temperature	Pulse rate	Respiratory rate	Initial O ₂ saturation (n=7)	Duration of O ₂ supplementation
IL-1 β	-0.03 (0.83)	-0.12 (0.35)	-0.17 (0.20)	-0.14 (0.30)	0.07 (0.61)	0.01 (0.45)	0.07 (0.52)	0.05 (0.64)	0.02 (0.75)
IL-2	-0.26 (0.04*)	-0.04 (0.77)	-0.17 (0.20)	-0.06 (0.66)	-0.10 (0.45)	<0.01 (0.97)	0.01 (0.38)	0.25 (0.25)	0.48 (0.09)
IL-6	0.07 (0.59)	0.08 (0.55)	0.07 (0.58)	0.12 (0.37)	0.27 (0.04)*	<0.01 (0.93)	0.01 (0.44)	0.32 (0.19)	0.06 (0.60)
IL-8	-0.04 (0.77)	-0.20 (0.13)	-0.23 (0.08)	-0.22 (0.09)	0.06 (0.64)	0.02 (0.28)	0.02 (0.36)	0.39 (0.13)	0.01 (0.96)
G-CSF	-0.03 (0.80)	0.11 (0.41)	0.05 (0.71)	0.09 (0.50)	0.27 (0.04)*	0.05 (0.10)	0.01 (0.49)	0.01 (0.86)	0.02 (0.77)
IFN- γ	-0.23 (0.08)	-0.10 (0.45)	-0.08 (0.56)	-0.11 (0.41)	0.01 (0.94)	0.01 (0.84)	0.01 (0.47)	0.00 (0.91)	0.02 (0.78)
IP-10	-0.10 (0.45)	0.08 (0.54)	0.18 (0.17)	0.11 (0.40)	0.38 (0.00)*	0.02 (0.76)	0.01 (0.37)	0.06 (0.61)	0.01 (0.81)
TNF- α	-0.23 (0.09)	-0.03 (0.81)	-0.03 (0.80)	-0.01 (0.92)	-0.00 (0.99)	0.01 (0.86)	0.00 (0.65)	0.00 (0.94)	0.02 (0.75)

Values are presented as spearman correlation coefficient (*P*-value). Seven of patients affected virus other than RSV are checked initial O₂ saturation.

RSV, respiratory syncytial virus; IL, interleukin; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; IFN, interferon; IP-10, interferon-gamma-inducible protein-10; TNF, tumor necrosis factor.

**P*<0.05.

Table 4. Correlation between cytokines and clinical manifestations (RSV infection: n=44)

Cytokine	Length of hospitalization	Duration of fever before admission	Duration of fever after admission	Total duration of fever	Body temperature	Pulse rate	Respiratory rate	Initial O ₂ saturation (n=4)	Duration of O ₂ supplementation (n=4)
IL-1 β	-0.01 (0.93)	0.11 (0.47)	0.12 (0.44)	0.11 (0.46)	-0.01 (0.97)	0.16 (0.01)*	0.13 (0.02)*	0.29 (0.46)	0.02 (0.85)
IL-2	0.19 (0.22)	0.11 (0.49)	0.21 (0.18)	0.17 (0.26)	0.18 (0.24)	0.26 (0.01*)	0.16 (0.01*)	0.03 (0.83)	0.04 (0.81)
IL-6	0.12 (0.43)	0.18 (0.23)	0.34 (0.02)*	0.27 (0.08)	0.21 (0.18)	0.05 (0.13)	0.05 (0.14)	0.05 (0.78)	0.00 (0.94)
IL-8	0.11 (0.49)	0.09 (0.55)	0.12 (0.44)	0.16 (0.29)	0.02 (0.89)	0.20 (0.01)*	0.22 (0.01)*	0.24 (0.51)	0.58 (0.24)
G-CSF	0.16 (0.30)	0.02 (0.89)	0.11 (0.49)	0.06 (0.70)	0.19 (0.22)	0.03 (0.23)	0.03 (0.74)	0.27 (0.48)	0.35 (0.41)
IFN- γ	-0.10 (0.50)	0.13 (0.39)	0.09 (0.54)	0.09 (0.56)	0.05 (0.77)	0.06 (0.13)	0.02 (0.77)	0.13 (0.64)	0.02 (0.85)
IP-10	0.33 (0.03)*	0.04 (0.82)	0.17 (0.28)	0.13 (0.39)	0.35 (0.02)*	0.05 (0.16)	0.01 (0.89)	0.08 (0.71)	0.12 (0.65)
TNF- α	-0.07 (0.66)	-0.07 (0.64)	-0.14 (0.38)	-0.18 (0.23)	-0.16 (0.29)	0.01 (0.91)	0.02 (0.78)	0.01 (0.98)	0.36 (0.40)

Values are presented as spearman correlation coefficient (*P*-value). Four of patients affected RSV virus are checked initial O₂ saturation.

RSV, respiratory syncytial virus; IL, interleukin; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; IFN, interferon; IP-10, interferon-gamma-inducible protein-10; TNF, tumor necrosis factor.

**P*<0.05.

Table 5. Acute lower respiratory tract infection pathogens (n=103)

Pathogen	No. of positive cases (%)
Respiratory syncytial virus	44 (42.7)
Parainfluenza virus	9 (8.7)
Adenovirus	8 (7.8)
Bocavirus	7 (6.8)
Pneumococcus	7 (6.8)
Rhinovirus	7 (6.8)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	7 (6.8)
Metapneumovirus	6 (5.8)
Influenzavirus A	2 (1.9)
Influenzavirus B	1 (0.9)
Coronavirus	1 (0.9)
Total*	84 (81.6)

*Multiple pathogens infecting the same patient was counted as one case.

고찰

이번 연구에서 특정 cytokine과 급성 하기도 감염의 각종 임상 경과 및 중증도의 상관관계가 있음을 확인하고자 하였다. 그 결과 IL-6, G-CSF, IP-10과 입원 시 체온 및 IL-8과 입원 당시 맥박, 호흡 수 그리고 IL-1 β 와 입원 시 산소포화도의 유의한 연관성이 관찰되었다. 또한 RSV-양성군에서 IL-1 β , IL-2, IL-8과 입원 당시 맥박, 호흡 수의 유의한 연관성이 있었으며 IL-6과 IP-10 농도가 각각 재원 기간, 입원 시 체온과 연관이 있었다.

이전 연구를 살펴보면, IL-6과 IL-10 농도의 증가와 감염의 연관성에 대한 여러 연구가 제시되어 있다. 지역사회 폐렴과 관련하여, IL-6과 IL-10 농도의 증가와 지역사회 폐렴에서의 전신염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome)으로의 진행과 밀접한 연관이 있음이 보고되었다.⁷ 또한, 지역사회 폐렴에서 IL-6, IL-10가 상승되어 있는 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 패혈증의

Table 6. Correlation between cytokines and number of pathogens

Cytokine	No pathogen (n=20)	Single pathogen (n=71)	Multiple pathogen (n=12)	P-value
IL-1 β (ng/mL)	243.5 \pm 818.4	37.1 \pm 147.8	11.9 \pm 19.4	0.086
IL-2 (ng/mL)	35.6 \pm 48.6	28.1 \pm 44.5	32.9 \pm 31.5	0.778
IL-6 (ng/mL)	1,457.0 \pm 4,311.7	2,139.2 \pm 1,6562.1	50.8 \pm 58.0	0.887
IL-8 (ng/mL)	6,026.5 \pm 9,509.8	3,897.4 \pm 1,2442.1	637.2 \pm 1,383.9	0.423
G-CSF (ng/mL)	93.7 \pm 152.1	93.5 \pm 235.0	82.7 \pm 114.0	0.986
IFN- γ (ng/mL)	117.5 \pm 207.9	80.6 \pm 131.7	172.6 \pm 369.4	0.262
IP-10 (ng/mL)	6,494.2 \pm 14,712.8	3,302.2 \pm 3,336.3	2,641.7 \pm 2,458.0	0.170
TNF- α (ng/mL)	113.3 \pm 162.9	80.9 \pm 163.0	8,149.5 \pm 2,7507.3	0.019*

Values are presented as mean \pm standard deviation.

IL, interleukin; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; IFN, interferon; IP-10, interferon-gamma-inducible protein-10; TNF, tumor necrosis factor.

* $P < 0.05$ between single pathogen and multiple pathogen after Bonferroni post hoc analysis.

로 이행할 확률이 높다는 보고가 있으며⁸ IL-1, IL-6, IL-10의 작용이 패혈증을 유발하는 중요한 기전으로 작용한다는 연구가 있다.⁹ 급성 세기관지염을 앓은 소아를 대상으로 한 연구에서는, RSV 감염이 확인된 환자에서 RSV 감염이 확진되지 않은 환자에 비해 더 높은 농도의 IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α , G-CSF가 확인되었고, 특히 IL-6, IL-8, IFN- γ 은 산소 치료의 기간과 연관이 있다는 보고가 있다.¹⁰ 또 다른 연구에서는, 급성 하기도 감염을 앓은 환자의 TNF- α , IL-2, IL-5, IL-8 농도가, 보카바이러스로 인한 감염 시와 RSV 감염 시 서로 다른 양상을 띄었다.¹¹

급성 하기도 감염을 앓은 환자에서 IL-6 농도가 상승되어 있었고, 이는 증상의 중증도와 큰 연관이 있었다. 이번 연구의 결과로 보아 IL-6 농도의 상승이 발열 시 체온과 특히 상관관계가 있었다. 조절되지 않는 발열 및 지속되는 발열로 인한 임상 증상의 저하가 입원의 주 원인이므로, IL-6 농도의 상승은 급성 하기도 감염의 중증도와 연관됨을 반영한다. 또한, RSV 감염이 확진된 군에서, IL-6 농도의 상승은 입원 후 발열의 지속 기간과 연관이 있었다.

이번 연구에서는 IL-8과 입원 당시 맥박과 유의한 상관관계를 보였으며 RSV-양성군에서는 입원 당시 맥박, 호흡 수의 유의한 연관성을 찾을 수 있었다. IL-8은 중성구 활성 단백질-1 (NAP-1)로도 불리며, 호흡기 감염과 같은 염증반응에서 증가하고 패혈성 쇼크 등에서도 증가하는 것으로 알려져 있다.¹² 다른 연구에서도 RSV 감염 시 IL-8의 상승을 확인할 수 있었다.¹³ 이번 연구의 결과는 앞선 연구 결과를 뒷받침하는 것으로 IL-8이 감염에 대한 반응과 연관성이 있는 것으로 보인다.

G-CSF는 단핵구, 내피 세포 등에서 생성되는 조혈 성장 인자로써, 호흡기 감염 등의 염증 반응 시 중성구 전구 세포에 작용하여 중성구의 증식, 분화 등을 돕는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁴ IFN- γ 는 RSV 세기관지염에서 증가하여 바이러스 증식을 억제하는 역할을 하는 것으로 알려져 있고, 이전 연구에서도 RSV 세기관지염에서 G-CSF, IFN- γ 의 상승을 확인할 수 있었다.¹⁵

IP-10은 주로 결핵의 표지자로 이용되는 사이토카인으로 알려

져 있으나 최근 연구에서, 결핵 여부와 관계 없이 급성 호흡기 감염에서 증가함이 보고되었다.¹⁶ RSV-양성군 및 RSV 외 바이러스 양성군 모두에서, IP-10 농도의 상승은 입원 당시 더 높은 체온과 연관이 있으며, RSV 양성군에서 IP-10 농도의 상승은 환자의 재원 기간과 연관이 있다. 급성 하기도 감염이 심할수록 치료 기간이 더 길어지고 재원 기간이 길어지므로, IP-10 농도는 RSV로 인한 급성 하기도 감염의 중증도와 연관이 있고, 또한 이를 예측할 수 있는 유용한 생물학적 인자로 사용될 수 있다. 이전에도 IP-10 농도와 전반적인 여러 호흡기바이러스로 인한 급성 하기도 감염의 연관성에 대한 연구가 보고되었고,¹⁷ RSV 감염과 IP-10 상승이 유의한 관계가 있음이 다수 보고되었다.^{18,19}

이번 연구의 제한점으로는 첫째, 사이토카인 농도가 입원 당시 한 번만 측정되었다는 것이다. 계획된 스케줄에 따라 연속적으로 사이토카인 농도를 측정한 이전 연구들과 달리,⁵ 추적검사가 이루어지지 않았고 사이토카인 농도의 연속적 변화를 측정하지 않았다. 이에 대한 보정이 이루어지지 않은 점은 이번 연구의 사이토카인 분석에 다소간의 결함이 있을 것으로 추정한다. 또한, 이전 연구들에서는 각 병원체마다 다른 양상의 사이토카인 농도 패턴을 보였다.²⁰ 이번 연구에서는 RSV 외의 병원체 검출의 부족으로 인하여 그러한 결과를 도출하지 못했으리라 추정한다. 그리고, 혈청 사이토카인에 영향을 줄 수 있는 항생제 및 스테로이드와 같은 약물에 대한 복용력 조사가 없었다. 마지막으로 산소포화도를 측정환 환자가 11명에 불과하였으며 재원 일수는 4.7 ± 1.8 일로 상대적으로 경한 하기도 감염으로 중증도 분석에 제한점이 있었다. 추후 연구에서는 다양한 중증도를 보이는, 더 많은 환아를 대상으로 각기 다른 병원체에 대한 사이토카인 농도를 측정하는 것이 고려된다. 또한 사이토카인의 연속 측정을 통하여, 사이토카인 농도의 변화와 질병의 임상 경과와의 관계의 연관성에 대한 연구도 필요할 것으로 생각한다.

결론은, 급성 하기도 감염을 앓은 환자에서 IL-6, IL-8, IL-1 β , G-CSF, IP-10 농도는 입원 당시의 임상 양상과 유의한 관계가 있을 것

으로 보인다. 또한 RSV 감염에서 IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IP-10이 급성 하기도 감염의 중증도를 반영하는 인자로 활용될 수 있을 것으로 보이며, IP-10은 입원 기간을 예측할 수 있는 인자로 활용될 가능성이 있으며, 추후 이에 대한 더욱 자세한 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

- Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007;369:1179-86.
- Sinaniotis CA. Viral pneumoniae in children: incidence and aetiology. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Suppl A:S197-200.
- Wolf J, Daley AJ. Microbiological aspects of bacterial lower respiratory tract illness in children: atypical pathogens. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:212-9.
- Montón C, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Xaubet A, de la Bellacasa JP. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. *Crit Care Med* 1999;27:1745-53.
- Antunes G, Evans SA, Lordan JL, Frew AJ. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur Respir J* 2002;20:990-5.
- Puren AJ, Feldman C, Savage N, Becker PJ, Smith C. Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;107:1342-9.
- Glynn P, Coakley R, Kilgallen I, Murphy N, O'Neill S. Circulating interleukin 6 and interleukin 10 in community acquired pneumonia. *Thorax* 1999;54:51-5.
- Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 2007;167:1655-63.
- Kingsley SM, Bhat BV. Differential Paradigms in Animal Models of Sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2016;18:26.
- Bennett BL, Garofalo RP, Cron SG, Hosakote YM, Atmar RL, Macias CG, et al. Immunopathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 2007;195:1532-40.
- Hirose Y, Hamada H, Wakui T, Ogawa T, Terai M. Characteristic systemic cytokine responses in children with human bocavirus-positive lower respiratory tract infection. *Microbiol Immunol* 2014;58:215-8.
- Palomino DC, Marti LC. Chemokines and immunity. *Einstein (Sao Paulo)* 2015;13:469-73.
- Brand HK, Ferwerda G, Preijers F, de Groot R, Neeleman C, Staal FJ, et al. CD4+ T-cell counts and interleukin-8 and CCL-5 plasma concentrations discriminate disease severity in children with RSV infection. *Pediatr Res* 2013;73:187-93.
- Yu JM, Meng ZY, Dou GF. Recent advances in research on granulocyte colony-stimulating factor--review. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2008;16:452-6.
- Kim CK, Callaway Z, Koh YY, Kim SH, Fujisawa T. Airway IFN- γ production during RSV bronchiolitis is associated with eosinophilic inflammation. *Lung* 2012;190:183-8.
- Petrone L, Cannas A, Aloï F, Nsubuga M, Sserumkuma J, Nazziwa RA, et al. Blood or Urine IP-10 Cannot Discriminate between Active Tuberculosis and Respiratory Diseases Different from Tuberculosis in Children. *Biomed Res Int* 2015;2015:589471.
- Sumino KC, Walter MJ, Mikols CL, Thompson SA, Gaudreault-Keener M, Arens MQ, et al. Detection of respiratory viruses and the associated chemokine responses in serious acute respiratory illness. *Thorax* 2010;65:639-44.
- Luo H, Wang D, Che HL, Zhao Y, Jin H. Pathological observations of lung inflammation after administration of IP-10 in influenza virus- and respiratory syncytial virus-infected mice. *Exp Ther Med* 2012;3:76-9.
- Roe MF, Bloxham DM, Cowburn AS, O'Donnell DR. Changes in helper lymphocyte chemokine receptor expression and elevation of IP-10 during acute respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:229-34.
- Fernández-Serrano S, Dorca J, Coromines M, Carratalà J, Gudiol F, Manresa F. Molecular inflammatory responses measured in blood of patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:813-20.